

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleich der Quantitative Flow Ratio (QFR) mit der
Fraktionellen Flussreserve (FFR) in der
hämodynamischen Beurteilung von angiographisch
mittelgradigen Koronararterienstenosen**

-

**Comparison of Quantitative Flow Ratio (QFR) with
Fractional Flow Reserve (FFR) in the
hemodynamic assessment of angiographic
intermediate coronary artery stenoses**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Aslihan Erbay

aus Berlin

Datum der Promotion: 25. November 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abstract auf Deutsch	6
Abstract auf Englisch.....	8
1. Einleitung	10
1.1. Koronare Herzerkrankung (KHK)	10
1.2. Invasive Diagnostik der KHK	11
1.2.1. Fraktionelle Flussreserve (FFR)	12
1.2.2. Ruhedruckmessungen.....	13
1.2.3. Quantitative Flow Ratio (QFR)	14
2. Zielsetzung	15
3. Methodik	16
3.1. Studienpopulation	16
3.2. Messung der Fraktionellen Flussreserve (FFR)	17
3.3. Messung der 3D-Quantitative Coronary Angiography (3D-QCA) und..... Quantitative Flow Ratio (QFR)	18
3.4. Statistische Auswertung	26
4. Ergebnisse	27
4.1. Projekt 1	27
4.2. Projekt 2	28
4.3. Projekt 3	28
5. Diskussion.....	30
5.1. Stellenwert der invasiven Ischämiediagnostik	30
5.2. QFR als Alternative in der Ischämiediagnostik.....	31
5.3. Ergebnisse der Projekte in diesem Kontext.....	31
5.4. Limitationen	32
5.5. Implikationen für Praxis oder zukünftige Forschung.....	33
6. Schlussfolgerungen	34
7. Literaturverzeichnis.....	35
Eidesstattliche Versicherung	43
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	44
Publikation 1: Auszug aus der Journal Summary List	46

Sonderdruck der Publikation 1	48
Stähli BE, Erbay A, Steiner J, Klotsche J, Mochmann HC, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM. Comparison of resting distal to aortic coronary pressure with angiography-based quantitative flow ratio. International Journal of Cardiology, 2019 Mar 15;279:12-17	48
Publikation 2: Auszug aus der Journal Summary List	55
Sonderdruck der Publikation 2	58
Erbay A, Steiner J, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Assessment of intermediate coronary lesions by fractional flow reserve and quantitative flow ratio in patients with small-vessel disease. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2019;1-9.....	58
Publikation 3: Auszug aus der Journal Summary List	68
Sonderdruck der Publikation 3	73
Erbay A, Penzel L, Abdelwahed YS, Klotsche J, Schatz AS, Steiner J, Haghikia A, Landmesser U, Stähli BE, Leistner DM. Feasibility and diagnostic reliability of quantitative flow ratio in the assessment of non-culprit lesions in acute coronary syndrome. International Journal of Cardiovascular Imaging, 2021 Jun; 37(6):1815-1823.	73
Lebenslauf.....	83
Komplette Publikationsliste	85
Danksagung	91

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
CABG	Coronary artery bypass graft
CCS	Chronisches Koronarsyndrom
CCT	Koronare Computertomographie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
dPR	Diastolic pressure ratio
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
FFR	Fraktionelle Flussreserve
IMR	Index für mikrovaskulären Widerstand
iFR	instantaneous wave-free ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Myokardinfarkt
MLD	Minimaler Lumendurchmesser
NSTE-ACS	ACS ohne ST-Hebungen (= NSTEMI und instabile AP)
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
PCI	Perkutane Koronarintervention
Pd/Pa	Distal-to-Aortic Pressure Ratio
PTCA	Perkutane Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Coronary Angiography
QFR	Quantitative Flow Ratio
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RFR	Resting full-cycle ratio
RIVA	Ramus interventricularis anterior
ROC	Receiver operating characteristics
SPECT	Singlephotonen-Emissionscomputertomographie
STE-ACS	ACS mit ST-Hebungen (= STEMI; ST-Hebungsinfarkt)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Übersicht zu den Ruhedruckparametern Pd/Pa, RFR, iFR und dPR, sowie der ihrer Berechnung zugrunde liegenden Phase des Herzzyklus. Die wellenfreie Phase ist grau hinterlegt [Aus: Kern et al. Circulation Cardiovasc Interv, 2018 (24)].	13
Abbildung 2. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Auswahl zweier Projektionsebenen	18
Abbildung 3. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Auswahl von Bildern in der Enddiastole	19
Abbildung 4. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Bestimmung einer anatomischen Landmarke	19
Abbildung 5. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Bestimmung des Analysesegments mit Start- und Endpunkt.....	20
Abbildung 6. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Überprüfung und Korrektur der Gefäßkonturen.....	21
Abbildung 7. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Überprüfung der Korrespondenz	22
Abbildung 8. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Bestimmung des Referenzmodells.....	23
Abbildung 9. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): 3D-Rekonstruktion mit Ermittlung der fixed-flow QFR.....	24
Abbildung 10. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Bildzählung zur Bestimmung der contrast-flow QFR, Eintritt des Kontrastmittels in das Analysesegment.....	24
Abbildung 11. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Bildzählung zur Bestimmung der contrast-flow QFR, Kontrastmittelfüllung des gesamten Analysesegments, Erreichen des Endpunktes	25
Abbildung 12. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): 3D-Rekonstruktion mit ermittelter contrast-flow QFR.....	25

Abstract auf Deutsch

Einleitung

Die hämodynamische Beurteilung mittelgradiger Koronararterienstenosen kann die Risikostratifizierung verbessern, indem Ziele für Revaskularisationsverfahren identifiziert werden. Die fraktionelle Flussreserve (FFR) ist eine etablierte Methode in der invasiven Ischämiediagnostik und hat ihren prognostischen Nutzen in der Steuerung der Revaskularisationstherapie demonstriert. Die Angiographie-basierte Quantitative Flow Ratio (QFR) wurde als weniger invasive und adenosinfreie Methode eingeführt.

Ziel dieser Dissertationsarbeit ist es, die diagnostische Leistung der Angiographie-basierten QFR mit der invasiv gemessenen FFR bei der funktionellen Beurteilung mittelgradiger Koronararterienstenosen in verschiedenen Patientensubgruppen zu vergleichen.

Methoden

In den Projekten 1 und 2 wurden insgesamt 436 Patientinnen und Patienten mit chronischem Koronarsyndrom (CCS) und FFR-Messung während ihrer diagnostischen Koronarangiographie in der klinischen Routine retrospektiv eingeschlossen. Mittelgradige Koronararterienstenosen in 516 Gefäßen wurden zusätzlich hämodynamisch mittels QFR beurteilt. Die invasiv gemessene FFR diente als Referenzstandard für die QFR sowie Pd/Pa in Ruhe und anatomische Indizes. In Projekt 2 wurden die Patientinnen und Patienten entsprechend ihrem Referenzgefäßdurchmesser in zwei Gruppen eingeteilt (Gruppe 1: $\leq 2.8\text{mm}$ und Gruppe 2: $> 2.8\text{mm}$). Auf diese Ergebnisse aufbauend, wurden in dem dritten Projekt 321 Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und geplanter zweiter Koronarintervention eingeschlossen und die diagnostische Leistung der QFR durch serielle Messungen untersucht.

Ergebnisse

Das Projekt 1 zeigte eine signifikante Korrelation und gute Übereinstimmung der QFR mit der FFR. Die QFR demonstrierte eine ausgezeichnete und dem Ruheindex Pd/Pa überlegene diagnostische Leistung in der Identifizierung einer hämodynamischen Relevanz von Koronararterienstenosen. Diese sehr guten diagnostischen Ergebnisse

konnten im Projekt 2 bestätigt und auf Stenosen in kleinen Koronararterien ausgeweitet werden. Darauf aufbauend zeigten Patientinnen und Patienten mit ACS und Mehrgefäßerkrankung in Projekt 3 eine exzellente diagnostische Leistung in der Identifizierung von funktionell signifikanten Non-Culprit Läsionen mit einer starken Korrelation und Übereinstimmung zwischen den QFR-Messungen zum Zeitpunkt des ACS und der geplanten zweiten Prozedur.

Schlussfolgerung

Die QFR stellt ein auf Angiographie-basiertes Verfahren für die hämodynamische Beurteilung mittelgradiger Koronararterienstenosen dar, welches im Vergleich zu Ruheindizes und anatomischen Indizes eine überlegene diagnostische Leistung aufweist, unabhängig vom Referenzgefäßdurchmesser. Die Durchführbarkeit und diagnostische Genauigkeit der funktionellen Beurteilung von Koronarläsionen im Rahmen eines ACS konnten ebenfalls demonstriert werden und unterstützt die QFR als wertvolles Tool in verschiedenen Patientensubgruppen.

Abstract auf Englisch

Background

Hemodynamic assessment of intermediate coronary artery lesions can improve risk stratification by identifying targets for revascularization procedures. Fractional flow reserve (FFR) is an established modality in invasive ischemia diagnostics and has proven prognostic benefit in guiding revascularization therapy. Angiography-based Quantitative Flow Ratio (QFR) was introduced as less-invasive and adenosine-free method.

The aim of this doctoral thesis is to compare the diagnostic performance of angiography based QFR with invasively assessed FFR in the functional evaluation of intermediate coronary artery lesions in different patient subsets.

Methods

In projects 1 and 2, a total of 436 patients with chronic coronary syndrome (CCS) undergoing FFR measurement during diagnostic coronary angiography in clinical routine were retrospectively enrolled. Intermediate coronary artery stenoses in 516 vessels were additionally hemodynamically assessed by QFR. Invasively assessed FFR served as reference standard for QFR, resting Pd/Pa and anatomic indices. Patients were divided into two groups according to their reference vessel diameter (group 1: ≤ 2.8 mm and group 2: > 2.8 mm) in project 2. Based on these results, 321 patients with acute coronary syndrome (ACS) and planned staged coronary intervention were included in project 3 and diagnostic performance of QFR was investigated by serial measurements.

Results

In project 1, QFR demonstrated significant correlation and good agreement with FFR. QFR revealed excellent diagnostic performance superior to the resting index Pd/Pa for identifying functional significance of intermediate coronary artery stenoses. These very good diagnostic results could be strengthened in project 2 and extended to small-vessel disease. Based on these results, patients with ACS and multivessel disease in project 3 revealed excellent diagnostic performance in identifying functional significant non-culprit lesions with strong correlation and good agreement between QFR measurements at acute and staged setting.

Conclusion

QFR provides an angiography-based diagnostic tool for hemodynamic assessment of intermediate coronary lesions with superior diagnostic performance as compared with resting and anatomic indices irrespective of the reference vessel diameter. The feasibility and diagnostic accuracy of functional lesion evaluation in setting of ACS could also be demonstrated and further support QFR as valuable tool in different patient subsets.

1. Einleitung

1.1. Koronare Herzerkrankung (KHK)

Die koronare Herzerkrankung (KHK) stellt eine der wichtigsten Volkskrankheiten und weltweit die führende kardiovaskuläre Todesursache dar (1-3). Ursächlich liegen der KHK atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien zugrunde, die zu einer Minderperfusion von Kardiomyozyten führen (4). Bei der Atherosklerose handelt es sich um einen multifaktoriellen, chronisch inflammatorischen Umbauprozess der Gefäßintima von Koronararterien. Durch Entstehung von lipidreichen Plaques schreitet die Verengung des Gefäßlumens mit folgender Minderperfusion fort (4).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren, die die Entstehung einer Atherosklerose begünstigen, sind zum Beispiel die arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas und Nikotinabusus sowie genetische Prädisposition und eine positive Familienanamnese, welche definiert ist als erstgradige Familienangehörige mit einer diagnostizierten KHK oder KHK-assoziierten Todesursache im Alter von <55 Jahren für Männer und <65 Jahren für Frauen (5). Als chronisch progrediente Erkrankung, steigen die Prävalenz und die Inzidenz der KHK mit zunehmendem Lebensalter.

Die KHK kann sich mit Symptomen wie Angina pectoris (AP) mit retrosternalen und ggf. ausstrahlenden Schmerzen oder aber auch einer Dyspnoe äußern (4). Es werden das chronische (CCS) und das akute Koronarsyndrom (ACS) unterschieden. Während das CCS klinisch durch chronische, vor allem belastungsabhängige AP-Beschwerden und eine zunehmende Leistungsminderung auffallen, handelt es sich beim ACS um eine lebensbedrohliche Manifestation mit oftmals einem vollständigen oder partiellen thrombotischen Verschluss einer Koronararterie, was als Myokardinfarkt bezeichnet wird (4, 6, 7). In Abhängigkeit der betroffenen Anzahl an Koronararterien wird zwischen einer Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankung unterteilt. Dabei werden die rechte Koronararterie (RCA) und die linke Koronararterie mit dem Hauptstamm, dem Ramus interventricularis anterior (RIVA) und dem Ramus circumflexus (RCX) unterschieden (8).

Therapeutisch werden neben Änderungen des Lebensstils wie körperliche Bewegung und gesunde Ernährung, die optimale Blutdruck- und Cholesterineinstellung sowie die Behandlung des Diabetes mellitus, auch weitere

medikamentöse Therapien zur Thrombozytenaggregationshemmung eingesetzt (4). Bei persistierenden Beschwerden unter leitliniengerechter Therapie oder pathologischen Befunden in der nicht-invasiven Diagnostik, wie der Belastungs-Echokardiographie, der Koronar-Computertomographie (CCT), oder auch der Singlephotonen-Emissionscomputertomographie (SEPCT), ist eine invasive Diagnostik mittels Herzkatheteruntersuchung und ggf. gleichzeitiger therapeutischer Koronarintervention, einer perkutanen Koronarangioplastie (PTCA), zur Wiederherstellung der koronaren Perfusion (Revaskularisation) gegeben (9).

1.2. Invasive Diagnostik der KHK

Die Herzkatheteruntersuchung stellt den Goldstandard in der Diagnostik einer KHK dar und bietet zudem den großen Vorteil der Möglichkeit zur unmittelbaren therapeutischen Intervention. Eine Koronarangiographie sollte nur dann durchgeführt werden, wenn die Patientin oder der Patient von einer Revaskularisation profitieren könnte und mit dieser einverstanden ist (4). Im Rahmen der Linksherzkatheteruntersuchung wird minimalinvasiv über einen arteriellen Zugang, in der Regel die A. radialis oder die A. femoralis, ein Katheter eingeführt und nach Intubation der Koronararterie erfolgt die kontrastmittelgestützte Darstellung der Koronararterien mittels Röntgenstrahlen (9).

Die Erkennung von Ischämie-verursachenden Koronararterienstenosen spielt für die Revaskularisationstherapie eine entscheidende Rolle. In randomisiert-kontrollierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass die perkutane Koronarintervention (PCI) nur bei relevanten Ischämie-verursachenden Stenosen von prognostischem Vorteil ist (10-12). Bei mittelgradigen Koronararterienstenosen ist bekannt, dass die angiographische Einschätzung mit dem funktionellen Ausmaß einer Stenose nur wenig korreliert (11, 13-16). So stehen verschiedene Methoden im Bereich der invasiven Ischämiediagnostik zur Verfügung, die zur hämodynamischen Beurteilung einer Koronararterienstenose herangezogen werden können. Aktuelle Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und dem American College of Cardiology (ACC)/ der American Heart Association (AHA) empfehlen zur Erkennung von hämodynamisch relevanten und somit interventionsbedürftigen Koronararterienstenosen bei einer 40-90%igen Reduktion des Gefäßdurchmessers und Fehlen eines nicht-invasiven Ischämienachweises mit einem Evidenzgrad A und

Empfehlungsgrad I die Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) (4, 17). Als Alternative wird der Ruhedruckparameter instantaneous wave-free ratio (18) erwähnt (4, 17).

1.2.1. Fraktionelle Flussreserve (FFR)

Die FFR wird zur hämodynamischen Beurteilung von Koronararterienstenosen mittels in die Koronararterie eingeführtem Druckdraht, einem mit einem Drucksensor bestücktem Draht, unter maximaler Hyperämie bestimmt. Sie berechnet sich aus dem mittleren Blutdruck distal der Stenose (P_d) und dem mittleren aortalen Druck (P_a) unter maximaler Hyperämie.

Damit wird das Verhältnis des maximal erreichbaren Blutflusses mit Stenose zu dem maximal erreichbaren Blutfluss ohne Stenose gebildet (8):

$$FFR = \frac{P_d}{P_a} \text{ unter max. Hyperämie}$$

Bei einer FFR von 0,80 oder kleiner wird die Stenose als hämodynamisch relevant eingestuft und eine Koronarintervention empfohlen. Zahlreiche prospektive, multizentrische, randomisiert-kontrollierte Studien belegten den prognostischen Nutzen einer FFR-geführten Revaskularisation sowohl bei Patientinnen und Patienten mit chronischem Koronarsyndrom (CCS) (11, 12, 19) als auch bei akutem Koronarsyndrom (ACS) (20-23).

Limitationen der FFR-Messung gehen vor allem durch die Notwendigkeit der Adenosin-Gabe zur Induktion einer maximalen Hyperämie hervor. Adenosin ist kontraindiziert bei Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Erkrankungen wie chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma bronchiale aufgrund des erhöhten Risikos für Bronchospasmen, oder auch bei Patientinnen und Patienten mit Herzrhythmusstörungen wie einem atrioventrikulären (AV)-Block, da der AV-Knoten durch Adenosin ebenfalls blockiert wird und ein erhöhtes Risiko für höhergradige Herzrhythmusstörungen wie ventrikuläre Tachykardien oder Wolff-

Parkinson-White Syndrom bestehen. In diesen Fällen können Ruhedruckparameter als Alternative herangezogen werden (9).

1.2.2. Ruhedruckmessungen

Neben der FFR bestehen weitere Methoden, um die hämodynamische Relevanz einer Koronararterienstenose unter Ruhebedingungen zu messen. Somit können Limitationen der FFR, die auf die Induktion von Hyperämie mittels Adenosins basieren, behoben werden. Instantaneous wave-free ratio (18), resting full-cycle ratio (RFR) und diastolic pressure ratio (dPR) sind Beispiele für Ruhedruckparameter. Sie unterscheiden sich in der Phase des Herzzyklus, die der Bestimmung des Parameters zugrunde liegt. Alle Parameter werden mittels Druckdraht gemessen.

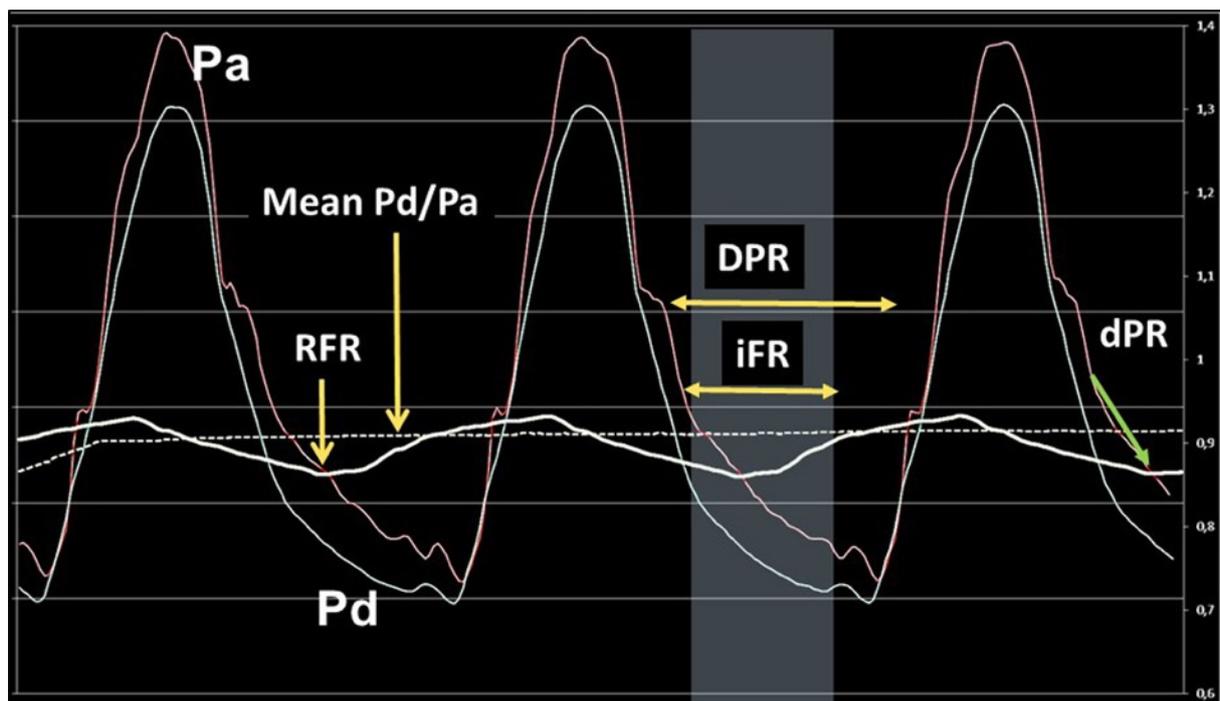


Abbildung 1. Übersicht zu den Ruhedruckparametern Pd/Pa, RFR, iFR und dPR, sowie der ihrer Berechnung zugrunde liegenden Phase des Herzzyklus. Die wellenfrequenzfreie Phase ist grau hinterlegt [Aus: Kern et al. *Circulation Cardiovasc Interv*, 2018 (24)].

Bei Pd/Pa handelt es sich um das Verhältnis des distal der Stenose gemessenen Drucks (Pd) zum mittleren aortalen Druck (Pa) über den gesamten Herzzyklus. Für die Bestimmung der iFR wird das Verhältnis von Pd zu Pa in der wellenfrequenzfreien (mittleren) Phase der Diastole gemessen. Hintergrund hierfür ist, dass in der wellenfrequenzfreien Phase der Diastole der niedrigste und stabilste mikrovaskuläre Widerstand herrscht und so das Druckverhältnis ebenfalls stabil ohne schwankende

Werte bestimmt werden kann (25). Der Messung der dPR liegt die gesamte diastolische Phase zugrunde (26), während die RFR wie die Pd/Pa über den gesamten Herzzyklus gemessen wird (27). Eine Validierung der Parameter fand im Vergleich zum Goldstandard FFR in verschiedenen Studien statt und resultierte in Cut-Off Werten für die Erkennung von hämodynamischer Relevanz einer Koronararterienstenose zwischen 0,89 und 0,91 (26-30). Unter den Ruhedruckparametern liegen die meisten Studiendaten zur iFR vor und zeigten, dass die iFR dem Goldstandard in der koronaren Funktionsmessung, der FFR, nicht unterlegen ist und eine iFR-geführte Revaskularisationsstrategie vorteilhaft für das klinische Outcome von Patientinnen und Patienten ist (18, 25, 26).

1.2.3. Quantitative Flow Ratio (QFR)

Die Quantitative Flow Ratio (QFR) wurde als neue, auf die Angiographie-basierte Methodik entwickelt, die im Vergleich zum aktuellen Goldstandard FFR weniger invasiv ist, da kein Druckdraht zum Einsatz kommt und keine medikamentöse Induktion einer Hyperämie erforderlich ist. Sie verspricht eine schnelle FFR-Messung durch 3D-Rekonstruktion der Koronararterie und Computer-basierten Flussberechnungen.

Die Berechnung der QFR basiert auf folgenden Prinzipien (31):

- In gesunden epikardialen Koronararterien bleibt der Koronardruck konstant (32).
- Das Ausmaß des Druckabfalls wird durch die Geometrie einer Stenose und die Strömung, welche durch strömungsdynamische Gleichungen beschrieben wird, bestimmt (33).
- Die Geometrie einer Stenose kann durch die Abweichung des stenosierten Lumens zum gesunden Gefäß als Referenz mittels 3D-QCA charakterisiert werden (34).
- Die koronare Flussgeschwindigkeit bleibt distal im Verhältnis zur proximalen Flussgeschwindigkeit erhalten. Die Flussrate in den Hauptkoronararterien nimmt im Gefäßverlauf durch Seitenäste ab (35).

Basierend auf diese Annahmen wurden Flussalgorithmen formuliert und erlauben mit der 3D-QCA die Berechnung der QFR. Erste Studien wiesen eine sehr gute Korrelation

im Vergleich zum aktuellen Goldstandard FFR bei Patientinnen und Patienten mit CCS auf (31, 36).

2. Zielsetzung

Die optimale Diagnostik und Therapie gelten als wichtige Aufgaben der modernen Medizin. Neben verfügbarer Untersuchungsmethoden liegt das Interesse stets in der Weiterentwicklung von Methoden, die im klinischen Alltag gut praktikabel und für Patientinnen und Patienten schonend sind.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die diagnostische Leistung der auf Angiographie-basierten QFR mit dem aktuellen Goldstandard in der invasiven Ischämiediagnostik, der FFR, in großen Patientenkollektiven in drei definierten Projekten verglichen. Zunächst erfolgte der direkte Vergleich bei Patientinnen und Patienten mit CCS und angiographisch mittelgradiger Koronararterienstenose (Projekt 1). Anschließend wurde die diagnostische Genauigkeit der Methodik bei Patientinnen und Patienten mit Läsionen in kleinen Koronararterien untersucht (Projekt 2). Auf die Erkenntnisse aufbauend wurde die Durchführbarkeit und Zuverlässigkeit der QFR-Messung bei Patientinnen und Patienten mit ACS und Mehrgefäßerkrankung durch serielle Messungen analysiert (Projekt 3).

3. Methodik

Die vorliegenden Studien wurden mit Zustimmung der Ethik-Kommission der Charité (EA2/059/15 und EA1/270/16) sowie unter Beachtung der Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.1. Studienpopulation

Projekte 1 und 2:

Ein großes Patientenkollektiv aus 436 Patientinnen und Patienten mit 516 Koronararterien, die im Rahmen ihrer diagnostischen Koronarangiographie zwischen Juli 2015 und Dezember 2017 in der Klinik für Kardiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Campus Benjamin Franklin) eine FFR-Messung ihrer mittelgradigen Koronararterienstenose erhielten, wurden in die vorliegenden Analysen eingeschlossen. Die Einschätzung des Schweregrades der Koronararterienstenosen (40-70% stenosierter Durchmesser) und die Indikationsstellung zur FFR-Messung erfolgte entsprechend aktueller Leitlinien und Empfehlungen nach visueller Einschätzung durch die behandelnde interventionelle Kardiologin oder den behandelnden interventionellen Kardiologen (4, 9). Ausschlusskriterien umfassten ein ACS, In-Stent-Restenosen, Koronararterien-Bypass (CABG) des zu beurteilenden Gefäßes, technisch fehlerhafte Dokumentation der Pd/Pa- bzw. FFR-Druckkurven, sowie Gründe, die keine gute QFR-Messung erlaubten wie eine schlechte angiographische Bildqualität, das Fehlen zweier Projektionen, die mindestens 25° voneinander abweichen, Gefäßüberlappung oder -stauchung, ostiale Stenosen oder schlechte Kontrastmittelfüllung des Gefäßes.

Projekt 3:

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 321 Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ST-Hebungsinfarkt (STE-ACS) oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI-ACS)) untersucht, die zwischen Februar 2014 und März 2017 in der Klinik für Kardiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Campus Benjamin Franklin), eine PCI des Gefäßes mit ACS-verursachender Culprit-Läsion erhielten. Bei 321 Patientinnen und Patienten mit geplanter zweiter Prozedur in mindestens einem

Non-Culprit Gefäß mit einer Koronararterienstenose >70% nach visueller Schätzung fand eine serielle QFR-Messung in 513 Non-Culprit Gefäßen statt (zum Zeitpunkt des ACS und zum Zeitpunkt der geplanten zweiten Prozedur im Verlauf).

Ausschlusskriterien waren ACS mit kardiogenem Schock oder Reanimation, Typ II Myokardinfarkt, frühere Bypassversorgung oder Indikation zur dringlichen Bypass-Operation, sowie weitere Faktoren, die keine QFR-Analyse erlaubten wie schlechte Bildqualität, das Fehlen zweier Projektionen mit mindestens 25° Abweichung, geringe Kontrastmittelfüllung der Koronararterie, ausgeprägte Überlappung oder Kürzung in der Projektion der Koronararterien, Gefäße mit chronischem Totalverschluss oder die Gefäße mit Non-Culprit Läsion, die während der ACS-Prozedur bereits eine PCI erhielten.

3.2. Messung der Fraktionellen Flussreserve (FFR)

Die Messung der FFR und Pd/Pa wurde nach aktuellen Leitlinien und Empfehlungen während einer Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie durchgeführt (4, 6, 9, 17, 37). Zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung wurden 5.000 Einheiten (IE) von unfraktioniertem Heparin für eine therapeutische Antikoagulation und 200 µg Nitroglycerin verabreicht. Über einen 6 French (F) Führungskatheter wurde ein mit Drucksensor ausgestatteter Draht bis in die Aorta vorgeführt. Nach Kalibrierung wurde der Druckdraht wenige Millimeter in die Koronararterie weiter vorgeschoben und es erfolgte eine erneute Kalibrierung nach Einführen des Druckdrahtes 1 bis 2 mm distal des Führungskatheters. Daraufhin wurde der Druckdraht bis nach mind. 2 bis 3 cm distal der Stenose vorgeführt. Pd/Pa wurde durch den mittleren Ruhedruck distal der Stenose geteilt durch den mittleren aortalen Druck während eines ganzen Herzzyklus berechnet. Anschließend wurde eine Adenosin-Infusion (140 µg/kg KG/min) während ca. 2 Minuten gegeben, um eine stabile maximale Hyperämie zu erzielen. Simultan wurden die Drücke mittels Druckdraht gemessen und aufgezeichnet. Alle aufgezeichneten Druckkurven wurden für die Studie durch erfahrene Kardiologinnen und Kardiologen, die für die QFR-Ergebnisse verblindet waren, auf Qualität der Aufzeichnung und gemessene Pd/Pa sowie FFR Werte geprüft.

3.3. Messung der 3D-Quantitative Coronary Angiography (3D-QCA) und Quantitative Flow Ratio (QFR)

Die Messungen der 3D-QCA und QFR wurden mit der validierten Software QAngio XA/3D von Medis (Leiden, Niederlande) durchgeführt. Im Nachfolgenden wurden die einzelnen Analyseschritte näher beschrieben:

- 1) In einem ersten Schritt wurden zwei Aufnahmen ausgewählt, deren Projektionsebenen mindestens 25° voneinander abwichen, die wenig Überlappung oder Stauchung der Gefäße darstellten sowie eine gute Kontrastmittelfüllung aufwiesen. Das zu analysierende Gefäß sollte möglichst senkrecht zu der gelben Unterstützungslinie sein (s. **Abb. 2**), wodurch eine genauere 3D-Rekonstruktion aus den beiden Aufnahmen ermöglicht wird.



Abbildung 2. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Auswahl zweier Projektionsebenen

- 2) Für eine optimale 3D-Rekonstruktion wurden innerhalb dieser Serien Bilder in der Enddiastole gewählt, da hier die Gefäße maximal gestreckt waren und Überlappungen sowie Stauchungen am ehesten vermieden wurden. Die Bestimmung der enddiastolischen Phase war anhand der Elektrokardiographie (EKG) (s. **Abb. 3**) oder auch visuell an der Streckung

der Koronararterien und ggf. der Kontrastmittelfüllung der Aortenwurzel und Darstellung der verschlossenen Aortenklappentaschen möglich.



Abbildung 3. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Auswahl von Bildern in der Enddiastole

- 3) Daraufhin wurde eine anatomische Landmarke definiert, die in beiden Projektionen gut erkennbar ist. Seitenäste und auch Septaläste sind besonders gut geeignet (**s. Abb. 4**). Sofern möglich, sollte eine anatomische Landmarke möglichst nah an der Zielläsion sein, da hier mit Sicherheit eine Übereinstimmung beider Projektionen gegeben ist und einer Verzerrung im Zielbereich vorgebeugt werden kann.

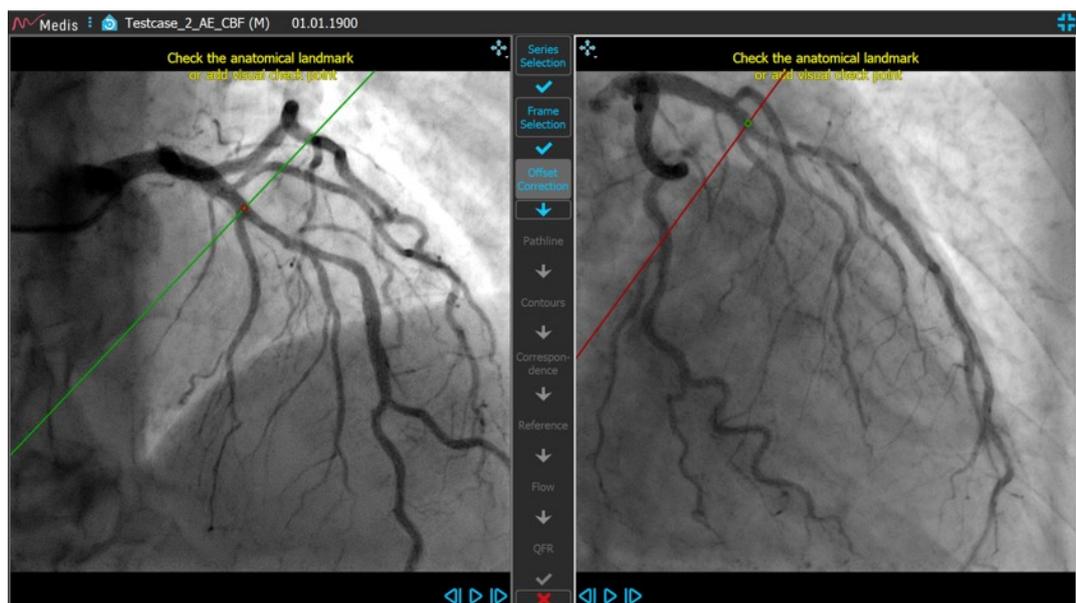


Abbildung 4. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Bestimmung einer anatomischen Landmarke

- 4) Im nächsten Schritt wurde das Analysesegment für eine QFR-Messung markiert. Für die Messung in der rechten Koronararterie (RCA) sollte die Analyse proximal möglichst nah am Ostium allerdings distal des Führungskatheters beginnen, für den Ramus interventricularis (RIVA) am Abgang (**s. Abb. 5**) oder bei Vorliegen einer ostialen RIVA-Stenose im Hauptstamm und im Falle des Ramus circumflexus (RCX) ebenfalls am Abgang bestimmt werden. Für das Ende wurde distal im Gefäß ein Seitenast oder Septalast festgelegt (**s. Abb. 5**), der in beiden Aufnahmen zu erkennen war. Außerdem bestand die Möglichkeit die grüne Pfadlinie (engl. „pathline“) zu korrigieren. Im Bereich von Seitenästen, Überlappungen oder z.B. gut kontrastierten Sonden von Devices wie Schrittmachern könnten Korrekturen erforderlich sein.



Abbildung 5. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Bestimmung des Analysesegments mit Start- und Endpunkt

- 5) Nachfolgend konnten Korrekturen an den Konturen vorgenommen werden (**s. Abb. 6**). Vor allem im Bereich von Seitenästen, Septalästen oder bei Überlappungen sollten die Konturen genau geprüft und ggf. korrigiert

werden. Je höher die Bildqualität und Kontrastmittelfüllung, desto weniger Korrekturen werden in diesem Schritt notwendig.

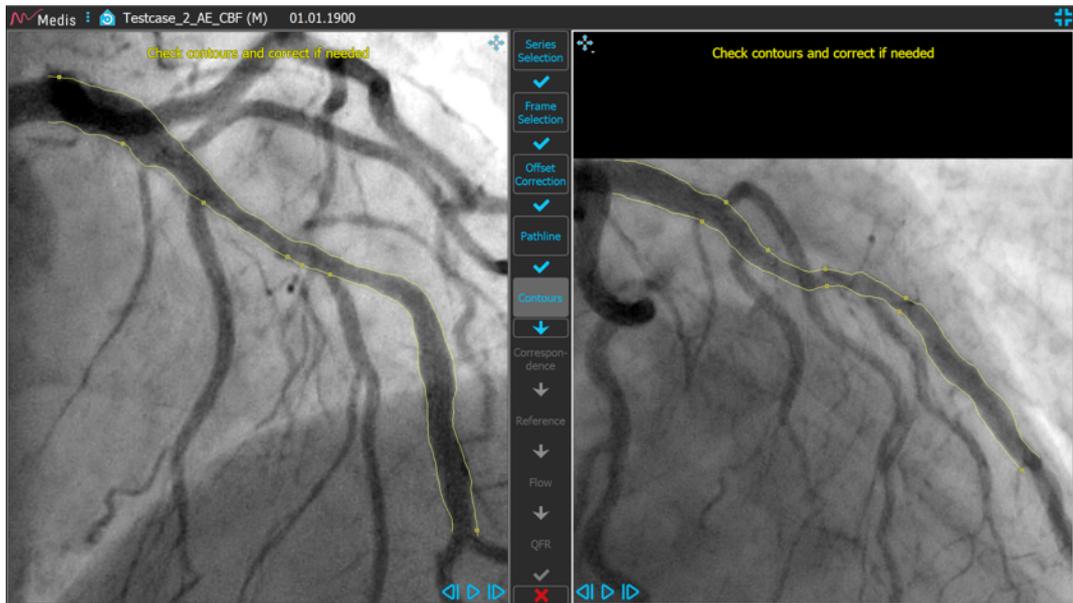


Abbildung 6. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Überprüfung und Korrektur der Gefäßkonturen

- 6) Im folgenden Schritt fand die Überprüfung der Korrespondenz beider Bilder für die 3D-Rekonstruktion des Analysegefäßes statt. Es wurde ein Kurvendiagramm mit dem minimalen (gelbe Linie) und maximalen Gefäßdurchmesser (blaue Linie) über das Analysesegment dargestellt (**s. Abb. 7**). Diese Linien sollten möglichst überlappend bzw. dicht beieinander verlaufen und somit eine gute Übereinstimmung der Gefäßkonturen über beide Projektionen graphisch darstellen. Bei größeren Abweichungen sollten vorausgehende Schritte erneut geprüft und Korrekturen vorgenommen werden. Insgesamt konnte somit auf eine gute

Übereinstimmung basierende 3D-Rekonstruktion des zu analysierenden Gefäßes erreicht werden.

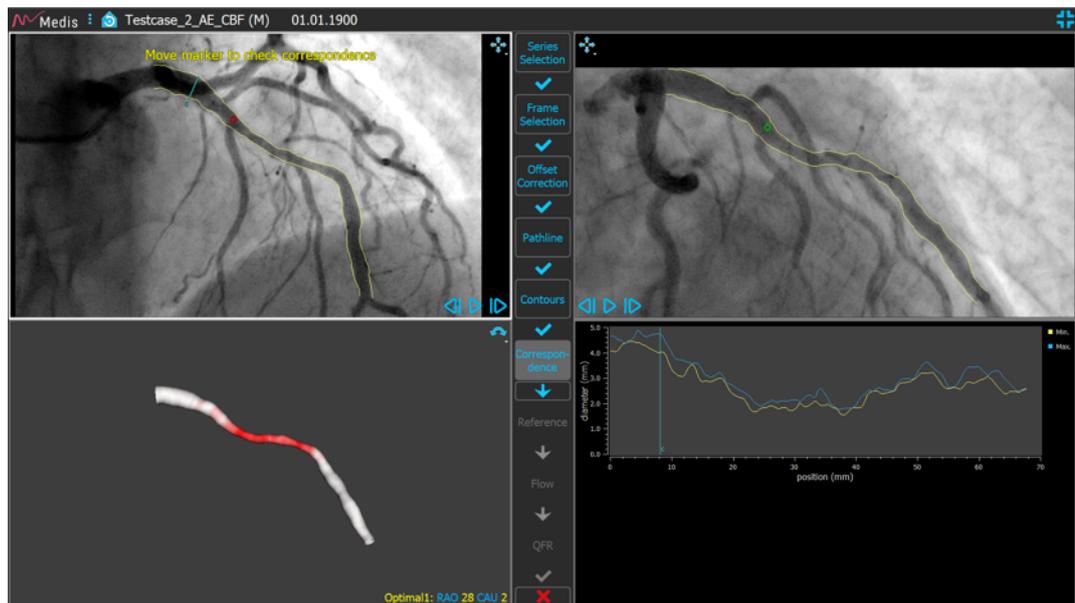


Abbildung 7. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Überprüfung der Korrespondenz

- 7) Daraufhin wurde das Referenzmodell ausgewählt. Hierbei wurde zwischen „Auto“ für eine automatische Bestimmung der Referenz, „Normals“ für die manuelle Bestimmung von gesunden Gefäßabschnitten und „Fixed Proximal“ für die Bestimmung eines festen proximalen Gefäßdurchmessers und distalen gesunden Gefäßabschnitts unterschieden. Im vorliegenden Beispiel lag eine sehr gute Übereinstimmung der Gefäßkonturen mit deutlicher Abgrenzung der Koronararterienstenose vor. Die gesunden Gefäßabschnitte proximal und distal der Stenose verlaufen ungefähr auf

einer Linie mit der roten Referenzgeraden, sodass in diesem Beispiel die „Auto“-Referenz geeignet erschien (**s. Abb. 8**).

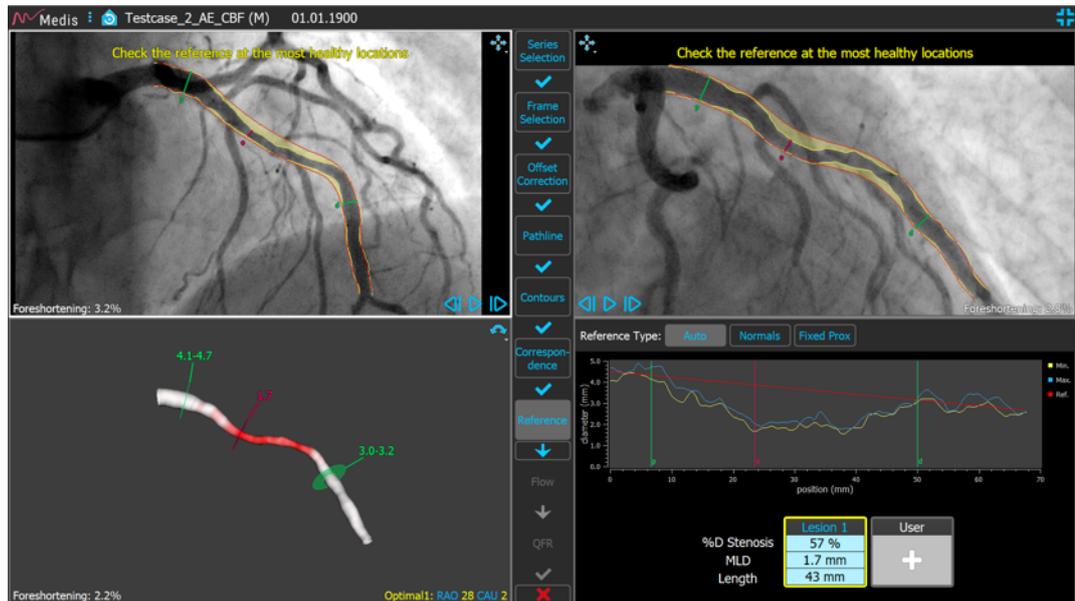


Abbildung 8. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Bestimmung des Referenzmodells

- 8) Anschließend musste der analysierte Segmenttyp ausgewählt werden. Hierbei wurde zwischen Hauptstamm/ RIVA (engl. left main/ left anterior descending coronary artery, LAD) und einer anderen Koronararterie unterschieden (**s. Abb. 9**). Aufgrund des großen Versorgungsgebietes und der deutlich mehr Seiten- und Septaläste des RIVA wurde eine Beeinträchtigung des Flusses in der Berechnung mitberücksichtigt. Darauf basierend fand die 3D-Rekonstruktion des Gefäßes statt und unter

Berücksichtigung eines fixen empirischen Blutflusses von 0,35 m/s wurde die fixed-flow QFR kalkuliert.

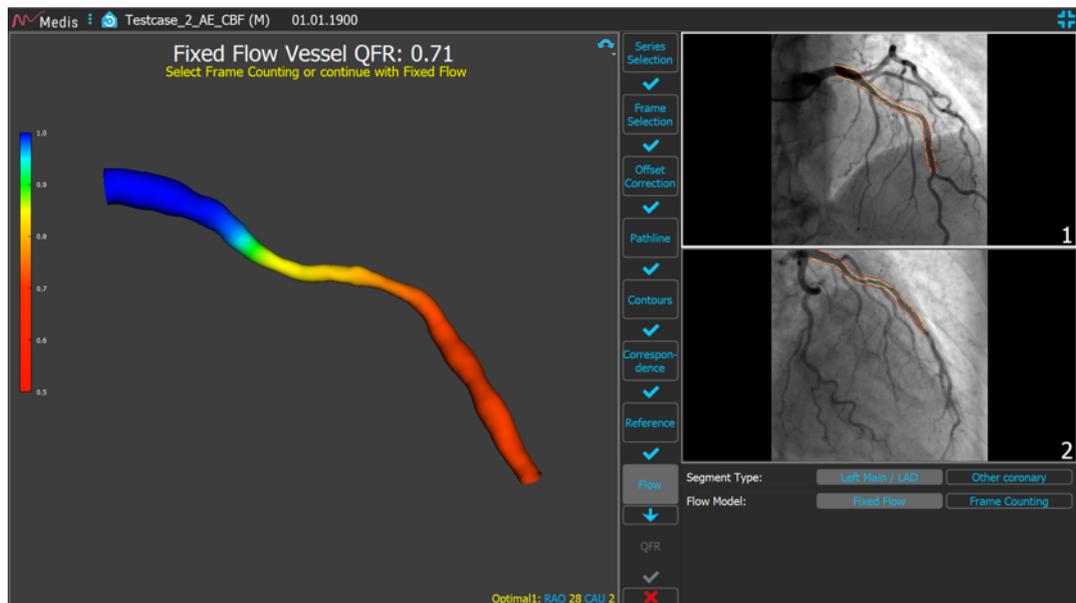


Abbildung 9. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): 3D-Rekonstruktion mit Ermittlung der fixed-flow QFR

- 9) Für eine genauere Berechnung der QFR auf Basis des tatsächlichen Kontrastmittelflusses wurde im nächsten Schritt die Bildzählung (engl. „frame counting“) durchgeführt. Dazu wurden die Bilder für den Start (Kontrastmittel erreicht Startlinie des Analysesegments, **s. Abb. 10**) und das Ende (Kontrastmittel erreicht Endlinie des Analysesegments, **s. Abb. 11**) bestimmt.

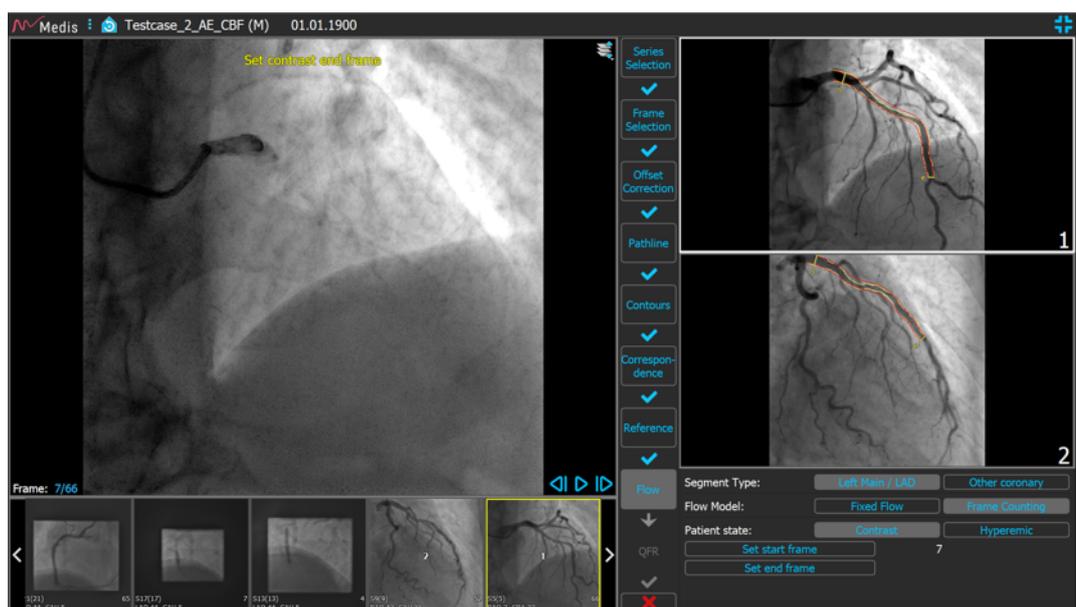


Abbildung 10. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Bildzählung zur Bestimmung der contrast-flow QFR, Eintritt des Kontrastmittels in das Analysesegment



Abbildung 11. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): Bildzählung zur Bestimmung der contrast-flow QFR, Kontrastmittelfüllung des gesamten Analysesegments, Erreichen des Endpunktes

10) Abschließend wurde die contrast-flow QFR berechnet (s. **Abb. 12**) und mit Abschluss der Analyse ein Ergebnisbericht erstellt.

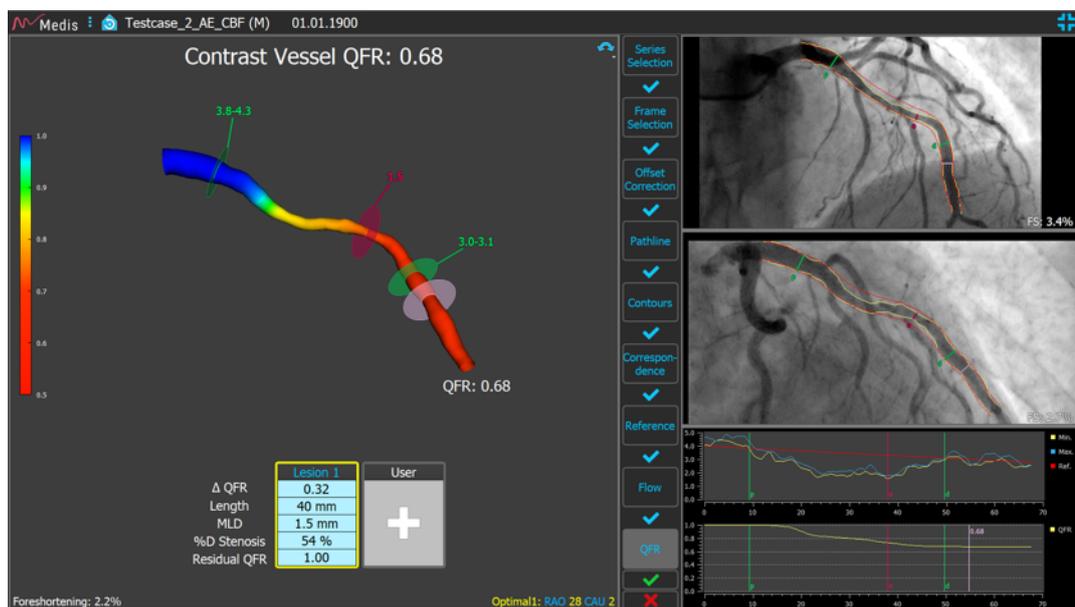


Abbildung 12. Schritt-für-Schritt QFR Analyse mit QAngio XA/3D (Medis, Leiden): 3D-Rekonstruktion mit ermittelter contrast-flow QFR

Der Ergebnisbericht beinhaltet sowohl die 3D-QCA Analyse mit Angaben zur Läsionslänge, Durchmesserstenose, Flächenstenose und dem

minimalen Gefäßdurchmesser, als auch die fixed-flow und contrast-flow QFR-Werte.

3.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS (Version 25.0, SPSS, IBM Corp., Chicago, IL, USA) und MedCalc (Version 18.10.2, MedCalc, Ostend, Belgien). Dabei wurde ein p-Wert von <0.05 als statistisch signifikant definiert.

Als deskriptive Parameter wurden für kategoriale Daten die Anzahl und der Prozentsatz angegeben, während für kontinuierliche Daten der Mittelwert \pm die Standardabweichung oder der Median und der Interquartilbereich berechnet wurden. Die Untersuchung auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilks-Test. Der Vergleich zweier Gruppen in Projekt 2 wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests oder des Mann-Whitney-U Tests durchgeführt. Patientencharakteristika sowie Angaben zur Prozedur wurden auf die Patientenzahl basierend und Gefäß- und Läsionscharakteristika, sowie hämodynamische Messungen auf die Gefäßanzahl basierend analysiert. Die Korrelation zwischen QFR und Pd/Pa mit FFR in den Projekten 1 und 2, sowie die Korrelation zwischen QFR-Messungen zum Zeitpunkt des ACS und der geplanten zweiten Prozedur im Follow-Up (Projekt 3) wurden mit dem Spearman's Korrelationskoeffizienten berechnet. Mittels Bland-Altman Analysen wurden die Parameter verglichen und die Übereinstimmungen bestimmt. Zur Analyse der diagnostischen Genauigkeit einer QFR-Messung wurden Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert, positives Likelihood Ratio und negatives Likelihood Ratio determiniert. Hierfür wurde – angelehnt an bisherigen Studien – in den Projekten 1 und 2 eine FFR $\leq 0,80$ als Cut-Off bestimmt (31, 38). In dem Projekt 3 wurde eine QFR-Messung von $\leq 0,80$ für hämodynamisch relevante Stenosen zum Zeitpunkt der geplanten zweiten Prozedur als Referenz genommen (31, 36). Für die Bestimmung der diagnostischen Genauigkeiten von QFR, Pd/Pa und anatomischen Parametern wie MLD, Durchmesserstenose und Flächenstenose in den Projekten 1 und 2 wurden Receiver-Operating Characteristic (ROC) Kurven konstruiert und die Fläche unter der Kurve („Area under the curve“, AUC) mit einem Konfidenzintervall von 95% bestimmt.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Projekte werden im Folgenden zusammengefasst und konnten vorab in drei internationalen, peer-reviewed Fachzeitschriften publiziert werden:

- Projekt 1: Stähli BE, Erbay A, Steiner J, Klotsche J, Mochmann HC, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM. Comparison of resting distal to aortic coronary pressure with angiography-based quantitative flow ratio. *International Journal of Cardiology*, 2019 Mar 15;279:12-17 (39)
- Projekt 2: Erbay A, Steiner J, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Assessment of intermediate coronary lesions by fractional flow reserve and quantitative flow ratio in patients with small-vessel disease. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2019;1-9 (40)
- Projekt 3: Erbay A, Penzel L, Abdelwahed YS, Klotsche J, Schatz AS, Steiner J, Haghikia A, Landmesser U, Stähli BE, Leistner DM. Feasibility and diagnostic reliability of quantitative flow ratio in the assessment of non-culprit lesions in acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2021 Jun; 37(6):1815-1823 (41)

4.1. Projekt 1

Es konnten insgesamt 516 Koronararterien von 436 Patientinnen und Patienten (32,1% Frauen, Medianes Alter von 71,5 Jahren) untersucht werden. Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren häufig. Insgesamt 87,8% der Patientinnen und Patienten wiesen eine arterielle Hypertonie auf, 79,1% eine Dyslipidämie und 22,5% einen Diabetes mellitus. Die untersuchten Gefäße waren im Median um 41% stenosiert. Eine hämodynamische Signifikanz, definiert als FFR ≤ 0.80 , konnte in 100 Patientinnen und Patienten (19,4%) nachgewiesen werden. Die QFR betrug im Median 0,89 und zeigte eine starke Korrelation zur FFR mit $r=0,82$ und eine sehr geringe mittlere Differenz von 0,011 in der Bland-Altman Analyse. Der Ruhe-Index Pd/Pa war im Median 0,95 und wies ebenfalls eine signifikante Korrelation mit der FFR auf ($r=0,77$). Dem gegenüber stehen die anatomischen Indizes mit sehr viel schwächeren Korrelationen (Minimaler Lumendurchmesser, MLD: $r=0,35$; Durchmesserstenose: $r=0,37$ und Flächenstenose: $r=0,37$). Die QFR zeigte mit einer AUC von 0,98 in der ROC-Analyse im Vergleich zu

Pd/Pa (AUC 0,90) und anatomischen Merkmalen wie dem MLD (AUC 0,72) oder Diameterstenose (AUC 0,76) eine bessere diagnostische Leistung. Die diagnostische Genauigkeit in der Erkennung von Patientinnen und Patienten mit einer FFR $\leq 0,80$ und somit interventionsbedürftigen Stenosen war mit 93,4% für QFR $\leq 0,80$ höher als mit 84,3% für Pd/Pa $\leq 0,91$ (39).

4.2. Projekt 2

Die Gruppe 1 wurde durch einen Referenzdurchmesser der analysierten Gefäße $\leq 2,8$ mm charakterisiert und umfasste 225 Patientinnen und Patienten, während 211 Patientinnen und Patienten mit einem Gefäßdurchmesser von $> 2,8$ mm Gruppe 2 bildeten. Der Gefäßdurchmesser beider Gruppen lag im Median bei 2,5mm in Gruppe 1 und 3,3mm in Gruppe 2. Die Durchmesserstenose (41,4% vs. 41,4%, $p=0,20$) sowie die Flächenstenose (55,9% vs. 57,5%, $p=0,48$) unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. In der funktionellen Beurteilung wies Gruppe 1 sowohl bei der invasiven FFR-Messung mit 0,87 im Vergleich zu 0,89 in Gruppe 2 niedrigere Ergebnisse als auch bei der auf Angiographie-basierten QFR-Analyse mit 0,88 in Gruppe 1 im Vergleich zu 0,91 in Gruppe 2 ($p<0,001$) auf. Hämodynamisch signifikante Koronararterienstenosen wurden deutlich häufiger in Gruppe 1 gemessen. So wiesen in der FFR-Messung 24,1% der Gruppe 1 im Vergleich zu 14,2% in Gruppe 2 eine funktionell relevante Stenose – definiert als FFR $\leq 0,80$ – auf. Für eine QFR $\leq 0,80$ lagen die Werte bei 20,4% in Gruppe 1 und 11,8% in Gruppe 2. Die Korrelation der QFR mit der FFR war in beiden Gruppen sehr gut (Gruppe 1: $r=0,84$, und Gruppe 2: $r=0,77$). Eine gute Übereinstimmung konnte in der Bland-Altman Analyse unabhängig vom Gefäßdurchmesser gezeigt werden (mittlere Differenz von 0,011 in Gruppe 1 und 0,012 in Gruppe 2). In der ROC-Analyse zur Erkennung von funktionell relevanten Koronararterien, zeigten beide Gruppen ähnliche AUCs für die QFR (AUC 0,98 für Gruppe 1 vs. 0,97 für Gruppe 2; Differenz beider Flächen: 0,01; $p=0,26$) (40).

4.3. Projekt 3

Die serielle Beurteilung von Koronararterien bei Patientinnen und Patienten mit ACS und Mehrgefäßerkrankung erfolgte in 512 Gefäßen ohne ACS-verursachende Läsion mittels 3D-QCA und QFR Analysen. Das mediane Zeitintervall zwischen ACS-Ereignis

und der geplanten zweiten Prozedur lag bei 49 Tagen. Es wurden keine Änderungen im minimalen Durchmesser (1,4mm bei Index-Prozedur vs. 1,3mm bei geplanter zweiter Prozedur, $p=0,33$) sowie des stenosierten Durchmessers (46,6% vs. 45,3%, $p=0,10$) festgestellt. Eine hämodynamisch relevante Stenose, die durch eine QFR $\leq 0,80$ definiert wurde, konnte während der Index-Prozedur in 211 Gefäßen (41,1%) und im Follow-Up in 201 Gefäßen (39,2%) ermittelt werden. Die QFR von Koronararterien ohne ACS-verursachende Stenose war zwischen den Analysen während der Index-Prozedur und geplanten zweiten Prozedur vergleichbar (0,86 vs. 0,87, $p=0,11$). Die seriellen QFR-Messungen ergaben eine exzellente Korrelation ($r=0,94$) und sehr gute Übereinstimmung (mittlere Differenz -0,008). Unter Berücksichtigung einer QFR-Messung $\leq 0,80$ während der zweiten geplanten Prozedur als Referenz, zeigte die QFR-Analyse im ACS eine sehr hohe Sensitivität mit 95,0% und Spezifität mit 93,6% sowie diagnostische Genauigkeit mit 94,2%. Durch die seriellen QFR-Messungen konnten 26 Gefäße (5,1%) ermittelt werden, deren QFR-Ergebnisse sich zum Zeitpunkt des ACS und im Verlauf bei geplanter zweiter Prozedur unterschieden. Von diesen 26 Gefäßen hatten 18 Gefäße mit hämodynamisch signifikanter Stenose während der ACS-Index-Prozedur keine funktionelle Relevanz im Verlauf (QFR im ACS 0,76 vs. QFR im Verlauf 0,85; $p<0,001$). Dagegen wiesen 8 der 26 Gefäße, die funktionell zunächst als nicht signifikant eingestuft wurden, im Verlauf eine hämodynamisch relevante Stenose auf (QFR im ACS 0,84 vs. QFR im Verlauf 0,78; $p<0,05$). Alle dieser 26 Gefäße befanden sich im Graubereich rund um den QFR Cut-Off Wert von 0,75 - 0,85 (41).

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war der Vergleich zwischen der auf Angiographie-basierten QFR und dem aktuellen Goldstandard in der invasiven Ischämiediagnostik, der FFR. Es konnte im ersten Schritt gezeigt werden, dass die QFR eine sehr gute Korrelation und diagnostische Genauigkeit im direkten Vergleich mit der FFR bei Patientinnen und Patienten mit CCS und invasiver Ischämietestung im Rahmen der klinischen Routine aufweist. Diese demonstrierte eine bessere diagnostische Performance der QFR im Vergleich zum Ruheindex Pd/Pa gegenüber dem Goldstandard FFR. Die nachfolgende Untersuchung der funktionellen Beurteilung von Koronararterienstenosen in kleinen Gefäßen lieferte zudem eine sehr gute Korrelation und Genauigkeit der QFR im Vergleich mit der FFR unabhängig vom Referenzdurchmesser der untersuchten Gefäße. Auf diese Ergebnisse im CCS aufbauend konnte durch eine serielle Analyse die Durchführbarkeit und Zuverlässigkeit einer QFR-Messung im ACS demonstriert werden.

5.1. Stellenwert der invasiven Ischämiediagnostik

Die rein visuelle Einschätzung des Schweregrades einer Koronararterienstenose ist limitiert und korreliert nur wenig mit dem funktionellen Ausmaß einer Läsion (11, 13-16). Für die Detektion von funktionell signifikanten Stenosen stehen im Bereich der invasiven Ischämiediagnostik verschiedene Druckdraht-basierte Messungen zur Verfügung. Die FFR, welche unter Induktion von maximaler Hyperämie bestimmt wird, hat sich sowohl für das kurz- als auch das langfristige klinische Outcome bei Patientinnen und Patienten mit CCS und ACS vorteilhaft bewiesen (11, 12, 19, 20, 22, 42). Ruheindizes wie iFR, RFR oder dPR werden immer häufiger im klinischen Alltag eingesetzt und bringen den Vorteil, dass keine Hyperämie-Induktion erforderlich ist (30, 43). Die Gabe von Adenosin, dem am häufigsten verwendeten Mittel zur Hyperämie-Induktion für die Ermittlung der FFR, ist bei Patientinnen und Patienten mit AV-Block oder pulmonalen Erkrankungen, wie Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger COPD kontraindiziert, sodass bei diesen Patientinnen und Patienten lediglich die Beurteilung mittels Ruheindizes in Frage kommt. Die FFR stellt unter den verfügbaren Messmethoden allerdings das am differenziertesten untersuchte Verfahren dar, dessen Vorteil in zahlreichen randomisiert-kontrollierten Outcome-

Studien nachgewiesen worden ist (12, 19, 20, 22, 38, 42). Gefolgt wird sie von dem Ruhedruckparameter iFR (18, 44).

5.2. QFR als Alternative in der Ischämiediagnostik

Die QFR bietet als Angiographie-basiertes Verfahren die Möglichkeit, zahlreiche Limitationen der invasiv gemessenen FFR zu überwinden. Faktoren wie eine längere Untersuchungsdauer, die Verwendung eines zusätzlichen Druckdrahtes und damit einhergehende Risiken und erhöhte Untersuchungskosten sowie Kontraindikationen zur Induktion von Hyperämie gehören im Gegensatz zur FFR nicht der QFR an. Dass eine schnelle Durchführung möglich und kurze Analysezeit bei der QFR erforderlich ist, konnte in der FAVOR II Europa-Japan Studie gezeigt werden (36). Die QFR birgt somit das Potential eines attraktiven und gut geeigneten Verfahrens zur schnellen hämodynamischen Beurteilung von Koronararterienstenosen sowohl bei Patientinnen und Patienten mit CCS als auch solchen mit ACS.

5.3. Ergebnisse der Projekte in diesem Kontext

Die Ergebnisse erster Studien mit einer sehr guten Korrelation und Genauigkeit der QFR bei Patientinnen und Patienten mit CCS (31, 36, 45) konnten in den Projekten 1 und 2 unterstützt und um die Überlegenheit in der diagnostischen Genauigkeit gegenüber dem Ruhe-Index Pd/Pa (diagnostische Genauigkeit: 93,4% für QFR vs. 84,33% für Pd/Pa) speziell auch für Stenosen in kleinen Koronararterien (diagnostische Genauigkeit: 94,1% für Stenosen $\leq 2,8$ mm und 92,7% für Stenosen $> 2,8$ mm) erweitert werden. Die PCI von Läsionen in kleinen Koronararterien geht mit einem erhöhten Risiko für In-Stent-Restenosen einher (46-48), weshalb die Indikationsstellung mit besonderer Sorgfalt erfolgen sollte. Ein prognostischer Vorteil konnte bei einer FFR-geführten PCI dieser Läsionen beobachtet werden (49). In Projekt 2 wurden interventionsbedürftige Stenosen vermehrt in der Gruppe 1 mit einem Gefäßdurchmesser $\leq 2,8$ mm beobachtet. So wird deutlich, dass es sich um eine Erkrankung mit hoher Prävalenz handelt und eine funktionell geführte Revaskularisationsstrategie hier von zunehmender Bedeutung ist. Die QFR bietet für diese Patientinnen und Patienten die Möglichkeit der schnellen, verlässlichen und mit

dem Goldstandard FFR zu vereinbarender funktioneller Beurteilung dar, welche in Projekt 2 erstmalig demonstriert werden konnte.

Während im CCS die funktionelle Evaluation von Stenosen breite Anwendung findet, wird die FFR-Messung trotz multizentrischer, randomisiert-kontrollierter Studien mit eindeutigem prognostischen Vorteil für eine FFR-geführte komplette Revaskularisationsstrategie bei Patientinnen und Patienten mit ACS (20, 22) im klinischen Alltag nur wenig angewandt (50). Eines der möglichen Gründe stellt das Vorhandensein einer mikrovaskulären Dysfunktion in einer inflammatorischen Umgebung und damit einhergehend eine veränderte Hämodynamik im akuten Stadium dar, welche die funktionellen Ergebnisse verfälschen könnten (51). Dass ein hoher mikrovaskulärer Widerstandsindex (index of microvascular resistance, IMR) die Korrelation von QFR zu FFR negativ zu beeinträchtigen scheint, wurde in einer ersten Studie gezeigt (52). Nichtsdestotrotz konnte in Projekt 3 die zuverlässige Durchführung von QFR-Analysen im akuten Setting mit einer sehr hohen diagnostischen Genauigkeit von 94,15% bei serieller QFR-Messung (durchschnittliche Zeit zwischen beider Messungen 45 Tage) demonstriert werden. Lediglich 26 Läsionen konnten identifiziert werden, deren hämodynamische Relevanz zum Zeitpunkt des ACS anders als im Follow-Up eingestuft wurde. Dies entspricht 5,1% aller analysierten Patientinnen und Patienten und steht für robuste Messungen bei nahezu 95% der Analysen. Die entscheidende Frage bei unterschiedlicher Einschätzung der hämodynamischen Relevanz im ACS und im Follow-Up richtet sich an die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse. Anzumerken ist, dass es sich bei den 5,1% der Analysen um QFR-Werte rund um den Cut-Off Bereich von 0,80 handelt. Eine differenzierte Untersuchung von Patientinnen und Patienten mit QFR-Werten um den Schwellenwert von 0,80 und eine Analyse des klinischen Outcomes könnte wichtige Hinweise liefern.

5.4. Limitationen

Einige Limitationen müssen im Kontext dieser Dissertationsarbeit berücksichtigt werden. Zunächst ist aufzuführen, dass es sich um monozentrische Beobachtungsstudien handelt, für die QFR-Messungen im CoreLab Setting durchgeführt worden sind. Die Verwendung von Koronarangiographien aus der klinischen Routine führte zum Ausschluss von 8,7% der Gefäße in den Projekten 1 und 2 sowie 20,1% der Gefäße in Projekt 3 aufgrund von angiographischen Kriterien,

die eine QFR-Messung nicht ermöglichten. Diese könnten bei prospektiv zum Zweck der Angiographie-basierten Beurteilung durch die QFR akquirierten Aufnahmen minimiert werden. Die Einschätzung einer mittelgradigen Koronararterienstenose erfolgte visuell durch die interventionelle Kardiologin oder den interventionellen Kardiologen, wodurch möglicherweise weniger Koronararterienstenosen als hämodynamisch relevant eingestuft wurden. Die Auswahl einer heterogeneren Gruppe würde die Aussagekraft und Übertragbarkeit der Ergebnisse verstärken. Trotz der limitierenden Faktoren stellt die vorliegende Arbeit den klinischen Alltag im Herzkatheterlabor dar und die Ergebnisse der drei Projekte unterstützen die breite Anwendbarkeit der QFR in der klinischen Routine.

5.5. Implikationen für Praxis oder zukünftige Forschung

Insgesamt kann eine zuverlässige Beurteilung des funktionellen Ausmaßes einer Koronararterienstenose von Draht- und Adenosin-basierten Methoden auf Angiographie-basierte Verfahren überführt werden. Dies bringt die großen Vorteile einer kürzeren Untersuchungsdauer, von weniger Materialverbrauch und Durchführbarkeit bei Patientinnen und Patienten, bei denen Kontraindikationen für Adenosin bestehen. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die zuverlässige Leistung der QFR unabhängig der Form der KHK und bieten eine gute Grundlage für nachfolgende Outcome-Studien.

Erstmals konnte die kürzlich publizierte FAVOR III China Studie im prospektiven, multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studiendesign den prognostischen Vorteil einer QFR-geführten Interventionsstrategie für das 1-Jahres-Outcome zeigen (53). Weitere Studien werden erwartet, um die prognostische Bedeutung einer QFR-geführten Revaskularisationsstrategie zu bewerten.

6. Schlussfolgerungen

In dieser Dissertationsarbeit konnte gezeigt werden, dass die auf Angiographie-basierte QFR im Vergleich zum aktuellen Goldstandard in der invasiven Ischämiediagnostik, der FFR, eine sehr gute Korrelation und diagnostische Genauigkeit in der Beurteilung von mittelgradigen Koronararterienstenosen im CCS aufweist. Vergleichbare Resultate konnten bei Patientinnen und Patienten mit mittelgradigen Läsionen in kleinen Koronararterien erzielt werden. Darauf aufbauend konnte durch serielle QFR-Messung bei Patientinnen und Patienten mit ACS demonstriert werden, dass es sich bei der QFR um ein zuverlässiges und robustes diagnostisches Tool im ACS handelt. Die prognostische Bedeutung einer auf QFR-basierten Revaskularisationsstrategie steht im Mittelpunkt aktueller Studien wie der FAVOR III-Studie (NCT03729739), der PIONEER IV-Studie (NCT04923191) oder der FIRE Studie (NCT03772743) und kann in Zukunft eine weniger invasive, schnelle Alternative in der funktionellen Beurteilung von mittelgradigen Koronararterienstenosen bei Patientinnen und Patienten mit CCS als auch ACS darstellen.

7. Literaturverzeichnis

1. WHO - The top 10 causes of death 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. (Letzter Zugriff: 17.07.2021, 14:28 Uhr)
2. Ritchie H, Roser M. Causes of Death 2018. Available from: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>. (Letzter Zugriff: 17.07.2021, 14:43 Uhr)
3. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, Group ESD. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B, Societies ESCNC, Group ESCSD. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
6. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, Group ESD. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen

- MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, Group ESD. 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*. 2018;39(2):119-77.
8. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40.
 9. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, Group ESD. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
 10. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-11.
 11. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF, Investigators FS. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
 12. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Möbius-Winkler S, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Jüni P, Fearon WF, Investigators FT. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.
 13. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, De Winter O, Wyffels E, Bartunek J, Heyndrickx GR, Fearon WF, Pijls NH, Wijns W, De Bruyne B. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(3):307-14.

14. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, el Gamal MI. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92(11):3183-93.
15. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1703-8.
16. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, Shim EB, Kim YT, Yun SC, Song H, Lee JY, Kim WJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Mintz GS, Park SW. Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(10):1029-36.
17. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR, Smith SC, Spertus JA, Williams SV, Foundation ACoC, Guidelines AHATFoP, Physicians ACo, Surgery AAFT, Association PCN, Interventions SfCAa, Surgeons SoT. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-e164.
18. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Öhagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Tödt T, Venetsanos D, James SK, Kåregren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Fröbert O, Investigators i-S. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1813-23.
19. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, Engstrøm T, Käåb S, Dambrink JH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Fröbert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irimpen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbühler M, Jüni P, De Bruyne B, Investigators F. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018;379(3):250-9.

20. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angerås O, Richardt G, Omerovic E, Investigators C-A. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1234-44.
21. Smits PC, Laforgia PL, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Richardt G, Boxma-de Klerk B, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Frederix GW, Omerovic E. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction: three-year follow-up with cost benefit analysis of the Compare-Acute trial. *EuroIntervention*. 2020;16(3):225-32.
22. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, Jørgensen E, Pedersen F, Saunamäki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Køber L, Investigators D-P. 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*. 2015;386(9994):665-71.
23. Lønborg J, Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, Kløvgaard L, Holmvang L, Pedersen F, Jørgensen E, Saunamäki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Køber L, Høfsten DE, Investigators D-P. Fractional Flow Reserve-Guided Complete Revascularization Improves the Prognosis in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Severe Nonculprit Disease: A DANAMI 3-PRIMULTI Substudy (Primary PCI in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease: Treatment of Culprit Lesion Only or Complete Revascularization). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(4).
24. Kern MJ, Seto AH. dPR, Another Diastolic Resting Pressure Ratio. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):e007540.
25. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, Bhindi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Going O, Härle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Piek JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J,

- Jeremias A, Matsuo H, Kharbanda RK, Patel MR, Serruys P, Escaned J. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1824-34.
26. Johnson NP, Li W, Chen X, Hennigan B, Watkins S, Berry C, Fearon WF, Oldroyd KG. Diastolic pressure ratio: new approach and validation vs. the instantaneous wave-free ratio. *Eur Heart J*. 2019;40(31):2585-94.
27. Svanerud J, Ahn JM, Jeremias A, van 't Veer M, Gore A, Maehara A, Crowley A, Pijls NHJ, De Bruyne B, Johnson NP, Hennigan B, Watkins S, Berry C, Oldroyd KG, Park SJ, Ali ZA. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention*. 2018;14(7):806-14.
28. Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrress KN, Berry C, De Bruyne B, Davies JE, Escaned J, Fearon WF, Gould KL, Johnson NP, Kirtane AJ, Koo BK, Marques KM, Nijjer S, Oldroyd KG, Petraco R, Piek JJ, Pijls NH, Redwood S, Siebes M, Spaan JAE, van 't Veer M, Mintz GS, Stone GW. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1253-61.
29. Lee JM, Choi KH, Park J, Hwang D, Rhee TM, Kim J, Kim HY, Jung HW, Cho YK, Yoon HJ, Song YB, Hahn JY, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Hur SH, Koo BK. Physiological and Clinical Assessment of Resting Physiological Indexes. *Circulation*. 2019;139(7):889-900.
30. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, Tarkin J, Petraco R, Broyd C, Jabbour R, Sethi A, Baker CS, Bellamy M, Al-Bustami M, Hackett D, Khan M, Lefroy D, Parker KH, Hughes AD, Francis DP, Di Mario C, Mayet J, Davies JE. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1392-402.
31. Tu S, Westra J, Yang J, von Birgelen C, Ferrara A, Pellicano M, Nef H, Tebaldi M, Murasato Y, Lansky A, Barbato E, van der Heijden LC, Reiber JH, Holm NR, Wijns W, Study Group FPT. Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(19):2024-35.

32. De Bruyne B, Paulus WJ, Pijls NH. Rationale and application of coronary transstenotic pressure gradient measurements. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1994;33(3):250-61.
33. Kirkeeide RL. Coronary obstructions, morphology and physiologic significance. In: P.W. RJHCaS, editor. *Quantitative Coronary Arteriography.* 117: Springer; 1991. p. 229-44.
34. Tu S, Barbato E, Köszegi Z, Yang J, Sun Z, Holm NR, Tar B, Li Y, Rusinaru D, Wijns W, Reiber JH. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(7):768-77.
35. Ofili EO, Kern MJ, St Vrain JA, Donohue TJ, Bach R, al-Joundi B, Aguirre FV, Castello R, Labovitz AJ. Differential characterization of blood flow, velocity, and vascular resistance between proximal and distal normal epicardial human coronary arteries: analysis by intracoronary Doppler spectral flow velocity. *Am Heart J.* 1995;130(1):37-46.
36. Westra J, Andersen BK, Campo G, Matsuo H, Koltowski L, Eftekhari A, Liu T, Di Serafino L, Di Girolamo D, Escaned J, Nef H, Naber C, Barbierato M, Tu S, Neghabat O, Madsen M, Tebaldi M, Tanigaki T, Kochman J, Somi S, Esposito G, Mercone G, Mejia-Renteria H, Ronco F, Bøtker HE, Wijns W, Christiansen EH, Holm NR. Diagnostic Performance of In-Procedure Angiography-Derived Quantitative Flow Reserve Compared to Pressure-Derived Fractional Flow Reserve: The FAVOR II Europe-Japan Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14).
37. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH, Foundation ACoC, Guidelines AHATFoP, Interventions SfCAa. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):e44-122.
38. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF,

Investigators FS. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360(3):213-24.

39. Stähli BE, Erbay A, Steiner J, Klotsche J, Mochmann HC, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM. Comparison of resting distal to aortic coronary pressure with angiography-based quantitative flow ratio. *Int J Cardiol.* 2019;279:12-7.

40. Erbay A, Steiner J, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM, Stahli BE. Assessment of intermediate coronary lesions by fractional flow reserve and quantitative flow ratio in patients with small-vessel disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(4):743-51.

41. Erbay A, Penzel L, Abdelwahed YS, Klotsche J, Schatz AS, Steiner J, Haghikia A, Landmesser U, Stahli BE, Leistner DM. Feasibility and diagnostic reliability of quantitative flow ratio in the assessment of non-culprit lesions in acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37(6):1815-23.

42. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engstrøm T, Klauss V, MacCarthy PA, Manoharan G, Oldroyd KG, Ver Lee PN, Van't Veer M, Fearon WF, De Bruyne B, Pijls NH, Investigators FS. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10006):1853-60.

43. Van't Veer M, Pijls NHJ, Hennigan B, Watkins S, Ali ZA, De Bruyne B, Zimmermann FM, van Nunen LX, Barbato E, Berry C, Oldroyd KG. Comparison of Different Diastolic Resting Indexes to iFR: Are They All Equal? *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3088-96.

44. Musto C, De Felice F, Rigattieri S, Chin D, Marra A, Nazzaro MS, Cifarelli A, Violini R. Instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve for the assessment of nonculprit lesions during the index procedure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: The WAVE study. *Am Heart J.* 2017;193:63-9.

45. Xu B, Tu S, Qiao S, Qu X, Chen Y, Yang J, Guo L, Sun Z, Li Z, Tian F, Fang W, Chen J, Li W, Guan C, Holm NR, Wijns W, Hu S. Diagnostic Accuracy of Angiography-Based Quantitative Flow Ratio Measurements for Online Assessment of Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3077-87.

46. Moreno R, Fernández C, Alfonso F, Hernández R, Pérez-Vizcayno MJ, Escaned J, Sabaté M, Bañuelos C, Angiolillo DJ, Azcona L, Macaya C. Coronary

stenting versus balloon angioplasty in small vessels: a meta-analysis from 11 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):1964-72.

47. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, Gasparini GL, Anselmi M, Morando G, Turri M, Abbate A, McFadden EP, Vassanelli C, Zardini P, Colombo A, Serruys PW. Is bare-metal stenting superior to balloon angioplasty for small vessel coronary artery disease? Evidence from a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2005;26(9):881-9.

48. Siontis GC, Piccolo R, Praz F, Valgimigli M, Räber L, Mavridis D, Jüni P, Windecker S. Percutaneous Coronary Interventions for the Treatment of Stenoses in Small Coronary Arteries: A Network Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(13):1324-34.

49. Puymirat E, Peace A, Mangiacapra F, Conte M, Ntarladimas Y, Bartunek J, Vanderheyden M, Wijns W, De Bruyne B, Barbato E. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary revascularization in patients with small-vessel disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(1):62-8.

50. G GT, Johnson NP, Wijns W, Toth B, Achim A, Fournier S, Barbato E. Revascularization decisions in patients with chronic coronary syndromes: Results of the second International Survey on Interventional Strategy (ISIS-2). *Int J Cardiol*. 2021.

51. Fearon WF, De Bruyne B, Pijls NHJ. Fractional Flow Reserve in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1192-4.

52. Mejía-Rentería H, Lee JM, Lauri F, van der Hoeven NW, de Waard GA, Macaya F, Pérez-Vizcayno MJ, Gonzalo N, Jiménez-Quevedo P, Nombela-Franco L, Salinas P, Núñez-Gil I, Del Trigo M, Goto S, Lee HJ, Lontou C, Fernández-Ortiz A, Macaya C, van Royen N, Koo BK, Escaned J. Influence of Microcirculatory Dysfunction on Angiography-Based Functional Assessment of Coronary Stenoses. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(8):741-53.

53. Xu B, Tu S, Song L, Jin Z, Yu B, Fu G, Zhou Y, Wang J, Chen Y, Pu J, Chen L, Qu X, Yang J, Liu X, Guo L, Shen C, Zhang Y, Zhang Q, Pan H, Fu X, Liu J, Zhao Y, Escaned J, Wang Y, Fearon WF, Dou K, Kirtane AJ, Wu Y, Serruys PW, Yang W, Wijns W, Guan C, Leon MB, Qiao S, Stone GW, group FICs. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10317):2149-59.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Aslihan Erbay, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich der Quantitative Flow Ratio (QFR) mit der Fraktionellen Flussreserve (FFR) in der hämodynamischen Beurteilung von angiographisch mittelgradigen Koronararterienstenosen“ (engl. „Comparison of Quantitative Flow Ratio (QFR) with Fractional Flow Reserve (FFR) in the hemodynamic assessment of angiographic intermediate coronary artery stenoses“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Aslihan Erbay hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Stähli BE, **Erbay A**, Steiner J, Skurk C, Mochmann HC, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM. Comparison of resting distal to aortic coronary pressure with angiography-based quantitative flow ratio, *International Journal of Cardiology*, Nov 2018

Beitrag im Einzelnen:

Beteiligung an der Projektplanung und Organisation, umfassende Literaturrecherche, Erstellen der Datenbank, Datenerhebung (Baseline Patienten- und Gefäßcharakteristika), Durchführung von sämtlichen QFR- und 3D QCA-Analysen, statistische Auswertung gemeinsam mit Frau Prof. Dr. Stähli, Interpretation der Ergebnisse, Erstellen sämtlicher Tabellen und Abbildungen für die Publikation, Mitarbeit am Manuskript

Publikation 2:

Erbay A, Steiner J, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Assessment of Intermediate Coronary Lesions by Fractional Flow Reserve and Quantitative Flow Ratio in Patients with Small-Vessel Disease, *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, Sep 2019

Beitrag im Einzelnen:

Beteiligung an der Projektplanung und Organisation, umfassende Literaturrecherche, Erstellen der Datenbank, Datenerhebung (Baseline Patienten- und Gefäßcharakteristika), Durchführung von sämtlichen QFR- und 3D QCA-Analysen, statistische Auswertung und Interpretation der Ergebnisse, Erstellen sämtlicher Tabellen und Abbildungen für die Publikation, Erstellen der ersten Fassung des Manuskriptes, Einreichen des Papers, Beantwortung und Diskussion der Fragen im Review-Prozess, Revision des Manuskriptes

Publikation 3:

Erbay A, Penzel L, Abdelwahed YS, Klotsche J, Schatz AS, Steiner J, Haghikia A, Landmesser U, Stähli BE, Leistner DM. Feasibility and Diagnostic Reliability of Quantitative Flow Ratio in the Assessment of Non-Culprit Lesions in Acute Coronary Syndrome, *International Journal of Cardiovascular Imaging*, Mar 2021

Beitrag im Einzelnen:

Planung und Organisation des Projektes gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. med. David M. Leistner, Frau Prof. Dr. med. Barbara E. Stähli und Frau Lisa Penzel, umfassende Literaturrecherche, Datenerhebung bei einer Teilpopulation (Baseline Patienten- und Läsionscharakteristika, sowie Prozedurdaten), Durchführung von QFR- und 3D QCA-Analysen bei einer Teilpopulation, statistische Auswertung und Interpretation der Ergebnisse für die Publikation, Erstellen sämtlicher Tabellen und Abbildungen, Erstellen der ersten Fassung des Manuskriptes, Einreichen des Papers, Beantwortung und Diskussion der Fragen im Review-Prozess, Revision des Manuskriptes

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Publikation 1: Auszug aus der Journal Summary List

(ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected
 Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 128 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	EUROPEAN HEART JOURNAL	56,054	23.425	0.146810
2	CIRCULATION	167,719	18.880	0.223630
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	99,084	16.834	0.213550
4	CIRCULATION RESEARCH	52,753	15.211	0.082820
5	Nature Reviews Cardiology	5,228	15.162	0.018210
6	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	11,113	10.683	0.027560
7	JACC-Cardiovascular Imaging	8,104	10.247	0.026360
8	JAMA Cardiology	1,650	10.133	0.008630
9	JACC-Cardiovascular Interventions	10,268	9.881	0.037290
10	European Heart Journal- Cardiovascular Imaging	4,630	8.336	0.020640
11	JACC-Heart Failure	2,827	8.202	0.016950
12	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	11,129	7.955	0.028970
13	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	10,612	6.827	0.017380
14	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	3,733	6.754	0.008030
15	Circulation- Cardiovascular Interventions	4,902	6.504	0.019620
16	CARDIOVASCULAR RESEARCH	22,195	6.290	0.027350
17	Circulation- Cardiovascular Imaging	5,438	6.221	0.020160
18	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,199	5.723	0.007870
19	Circulation-Heart Failure	6,064	5.684	0.024050
20	Circulation- Cardiovascular Genetics	3,394	5.664	0.011400
21	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,918	5.457	0.013530
22	HEART	17,545	5.420	0.034110
23	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,186	5.296	0.025030

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
24	Cardiovascular Diabetology	4,796	5.235	0.011190
25	EUROPACE	9,232	5.231	0.026860
26	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,338	5.166	0.004720
27	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,337	5.036	0.016830
28	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	27,492	4.880	0.042650
29	HEART RHYTHM	11,723	4.743	0.033520
30	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,026	4.712	0.021390
31	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,588	4.598	0.004040
32	European Journal of Preventive Cardiology	3,478	4.542	0.013060
33	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,035	4.524	0.017810
34	ATHEROSCLEROSIS	23,013	4.467	0.039120
35	Clinical Research in Cardiology	2,789	4.455	0.007260
36	Journal of the American Heart Association	9,057	4.450	0.047030
37	EuroIntervention	5,742	4.417	0.019300
38	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	569	4.190	0.001040
39	AMERICAN HEART JOURNAL	21,762	4.171	0.035520
40	HEART FAILURE REVIEWS	2,288	4.104	0.005280
41	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	27,788	4.034	0.077900
42	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	5,177	3.942	0.010430
43	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,508	3.847	0.004120
44	ANNALS OF THORACIC SURGERY	34,006	3.779	0.043550
45	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	28,039	3.569	0.027570
46	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	15,001	3.504	0.026110

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"

Sonderdruck der Publikation 1

Stähli BE, Erbay A, Steiner J, Klotsche J, Mochmann HC, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM. Comparison of resting distal to aortic coronary pressure with angiography-based quantitative flow ratio. *International Journal of Cardiology*, 2019 Mar 15;279:12-17

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.093>

Publikation 2: Auszug aus der Journal Summary List

(ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected
 Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 128 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	EUROPEAN HEART JOURNAL	56,054	23.425	0.146810
2	CIRCULATION	167,719	18.880	0.223630
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	99,084	16.834	0.213550
4	CIRCULATION RESEARCH	52,753	15.211	0.082820
5	Nature Reviews Cardiology	5,228	15.162	0.018210
6	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	11,113	10.683	0.027560
7	JACC-Cardiovascular Imaging	8,104	10.247	0.026360
8	JAMA Cardiology	1,650	10.133	0.008630
9	JACC-Cardiovascular Interventions	10,268	9.881	0.037290
10	European Heart Journal- Cardiovascular Imaging	4,630	8.336	0.020640
11	JACC-Heart Failure	2,827	8.202	0.016950
12	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	11,129	7.955	0.028970
13	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	10,612	6.827	0.017380
14	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	3,733	6.754	0.008030
15	Circulation- Cardiovascular Interventions	4,902	6.504	0.019620
16	CARDIOVASCULAR RESEARCH	22,195	6.290	0.027350
17	Circulation- Cardiovascular Imaging	5,438	6.221	0.020160
18	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,199	5.723	0.007870
19	Circulation-Heart Failure	6,064	5.684	0.024050
20	Circulation- Cardiovascular Genetics	3,394	5.664	0.011400
21	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,918	5.457	0.013530
22	HEART	17,545	5.420	0.034110
23	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,186	5.296	0.025030

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
24	Cardiovascular Diabetology	4,796	5.235	0.011190
25	EUROPACE	9,232	5.231	0.026860
26	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,338	5.166	0.004720
27	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,337	5.036	0.016830
28	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	27,492	4.880	0.042650
29	HEART RHYTHM	11,723	4.743	0.033520
30	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,026	4.712	0.021390
31	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,588	4.598	0.004040
32	European Journal of Preventive Cardiology	3,478	4.542	0.013060
33	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,035	4.524	0.017810
34	ATHEROSCLEROSIS	23,013	4.467	0.039120
35	Clinical Research in Cardiology	2,789	4.455	0.007260
36	Journal of the American Heart Association	9,057	4.450	0.047030
37	EuroIntervention	5,742	4.417	0.019300
38	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	569	4.190	0.001040
39	AMERICAN HEART JOURNAL	21,762	4.171	0.035520
40	HEART FAILURE REVIEWS	2,288	4.104	0.005280
41	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	27,788	4.034	0.077900
42	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	5,177	3.942	0.010430
43	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,508	3.847	0.004120
44	ANNALS OF THORACIC SURGERY	34,006	3.779	0.043550
45	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	28,039	3.569	0.027570
46	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	15,001	3.504	0.026110

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
47	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	5,131	3.318	0.009970
48	RESPIRATORY MEDICINE	11,147	3.230	0.015330
49	AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	37,736	3.171	0.049010
50	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,608	3.095	0.004280
51	Cardiovascular Toxicology	1,119	2.989	0.001660
52	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	1,194	2.936	0.003020
53	Journal of Cardiology	2,894	2.918	0.006250
54	CIRCULATION JOURNAL	9,358	2.895	0.019280
55	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY	7,676	2.873	0.014350
56	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	1,942	2.771	0.003330
57	CLINICAL CARDIOLOGY	3,819	2.733	0.006310
58	European Journal of Cardiovascular Nursing	1,463	2.651	0.002510
59	American Journal of Cardiovascular Drugs	1,063	2.643	0.001860
60	CATHETERIZATION AND CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS	8,968	2.602	0.018540
61	CARDIOVASCULAR PATHOLOGY	1,795	2.496	0.003480
62	Archives of Cardiovascular Diseases	1,384	2.370	0.004050
63	Journal of Cardiovascular Translational Research	1,407	2.337	0.004360
64	Pulmonary Circulation	1,173	2.283	0.004170
65	Cardiovascular Therapeutics	1,191	2.245	0.002730
66	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY	5,751	2.227	0.005560
67	CardioRenal Medicine	406	2.221	0.001300
68	CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	5,429	2.210	0.009530
69	HEART AND VESSELS	2,217	2.185	0.003690

Sonderdruck der Publikation 2

Erbay A, Steiner J, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Assessment of intermediate coronary lesions by fractional flow reserve and quantitative flow ratio in patients with small-vessel disease. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2019;1-9

<https://doi.org/10.1002/ccd.28531>

Publikation 3: Auszug aus der Journal Summary List

(ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected
 Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 138 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	CIRCULATION	158,218	23.603	0.205020
2	EUROPEAN HEART JOURNAL	59,968	22.673	0.140620
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	101,927	20.589	0.190280
4	Nature Reviews Cardiology	7,100	20.260	0.021130
5	CIRCULATION RESEARCH	51,539	14.467	0.071470
6	JAMA Cardiology	4,740	12.794	0.030110
7	JACC-Cardiovascular Imaging	10,110	12.740	0.027550
8	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,704	11.981	0.006380
9	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	12,784	11.627	0.028700
10	JACC-Heart Failure	4,117	8.750	0.019180
11	JACC-Cardiovascular Interventions	11,371	8.432	0.037330
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	21,526	8.168	0.019950
13	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,465	7.865	0.028140
14	Cardiovascular Diabetology	6,179	7.332	0.011390
15	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	4,193	6.763	0.008340
16	European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy	521	6.696	0.001640
17	Circulation-Heart Failure	6,773	6.033	0.018490
18	European Journal of Preventive Cardiology	5,589	5.864	0.015370
19	HEART RHYTHM	12,246	5.731	0.028620
20	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,574	5.691	0.016320

Selected JCR Year: 2019; Selected Categories: "CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"

1

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	11,347	5.508	0.018230
22	Circulation-Cardiovascular Interventions	5,012	5.493	0.018140
23	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,205	5.361	0.011120
24	Clinical Research in Cardiology	3,321	5.268	0.007280
25	HEART	18,108	5.213	0.030140
26	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,728	5.071	0.014350
27	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,980	5.000	0.017630
28	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	6,359	4.841	0.023110
29	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,695	4.755	0.003920
30	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,672	4.642	0.004610
31	Journal of the American Heart Association	17,149	4.605	0.070620
32	Circulation-Cardiovascular Genetics	3,090	4.534	0.008600
33	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	28,491	4.451	0.034300
34	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,344	4.393	0.016630
35	AMERICAN HEART JOURNAL	19,814	4.153	0.026810
36	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,031	4.133	0.017960
37	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	2,114	4.069	0.003340
38	Circulation-Genomic and Precision Medicine	375	4.063	0.002220
39	Hellenic Journal of Cardiology	987	4.047	0.001000
40	EUROPACE	9,973	4.045	0.024750

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
41	EuroIntervention	5,542	3.993	0.016590
42	ATHEROSCLEROSIS	24,587	3.919	0.036590
43	Frontiers in Cardiovascular Medicine	1,303	3.915	0.004020
44	ESC Heart Failure	1,276	3.902	0.004120
45	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	26,114	3.864	0.020400
46	Global Heart	1,074	3.862	0.003180
47	European Heart Journal-Acute Cardiovascular Care	1,555	3.813	0.005430
48	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	6,026	3.700	0.008820
49	ANNALS OF THORACIC SURGERY	35,221	3.639	0.040380
50	HEART FAILURE REVIEWS	2,697	3.538	0.005130
51	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	16,682	3.486	0.025820
52	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	4,983	3.435	0.008730
53	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,600	3.366	0.004570
54	Journal of Cardiovascular Translational Research	1,656	3.312	0.003140
55	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	31,193	3.229	0.068160
56	RESPIRATORY MEDICINE	11,934	3.095	0.013490
57	Annals of Cardiothoracic Surgery	1,828	3.058	0.005060
58	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	567	2.966	0.000740
59	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,809	2.892	0.004850
60	American Journal of Cardiovascular Drugs	1,063	2.674	0.001580

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
61	Cardiovascular Diagnosis and Therapy	1,081	2.615	0.003050
62	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY	5,340	2.598	0.003810
63	AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	35,187	2.570	0.039490
64	CIRCULATION JOURNAL	9,860	2.540	0.014780
65	Cardiovascular Therapeutics	1,351	2.538	0.002120
66	Journal of Geriatric Cardiology	1,231	2.491	0.003270
67	Archives of Cardiovascular Diseases	1,628	2.434	0.003570
67	Current Cardiology Reports	2,127	2.434	0.005990
69	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY	6,886	2.424	0.010110
70	Heart Failure Clinics	1,020	2.327	0.002330
71	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	1,358	2.322	0.002140
71	Korean Circulation Journal	1,335	2.322	0.002430
73	European Journal of Cardiovascular Nursing	1,723	2.296	0.002700
74	Cardiovascular Toxicology	1,272	2.284	0.001730
75	JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA	5,371	2.258	0.007310
76	CLINICAL CARDIOLOGY	4,233	2.248	0.008620
77	Journal of Cardiology	3,243	2.246	0.006090
78	Pulmonary Circulation	1,651	2.205	0.004290
79	Heart Lung and Circulation	2,889	2.194	0.006490
80	CURRENT OPINION IN CARDIOLOGY	2,051	2.149	0.003530
81	Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery	1,320	2.133	0.002210

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
82	BMC Cardiovascular Disorders	3,684	2.078	0.008950
83	JOURNAL OF THROMBOSIS AND THROMBOLYSIS	2,794	2.054	0.005740
84	Cardiovascular Ultrasound	1,112	2.051	0.001490
85	CATHETERIZATION AND CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS	8,295	2.044	0.015230
86	CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	5,675	2.034	0.007340
87	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING	3,176	1.969	0.006730
88	Netherlands Heart Journal	1,233	1.933	0.001950
89	International Heart Journal	1,942	1.906	0.002670
90	Kardiologia Polska	1,665	1.874	0.002570
91	Cardiology in Review	1,080	1.816	0.001510
92	CARDIOLOGY CLINICS	1,086	1.811	0.002030
93	CARDIOLOGY	2,359	1.791	0.002520
94	Cardiovascular Engineering and Technology	504	1.771	0.001090
95	JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIOLOGY	1,309	1.758	0.002400
96	CARDIOVASCULAR PATHOLOGY	1,998	1.756	0.002360
97	CardioRenal Medicine	485	1.754	0.001100
98	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	5,684	1.675	0.009110
98	Journal of Cardiovascular Nursing	1,795	1.675	0.002220
100	Cardiology Journal	1,164	1.669	0.001950
101	Congenital Heart Disease	1,648	1.663	0.004000

Sonderdruck der Publikation 3

Erbay A, Penzel L, Abdelwahed YS, Klotsche J, Schatz AS, Steiner J, Haghikia A, Landmesser U, Stähli BE, Leistner DM. Feasibility and diagnostic reliability of quantitative flow ratio in the assessment of non-culprit lesions in acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2021 Jun; 37(6):1815-1823.

<https://doi.org/10.1007/s10554-021-02195-2>



Feasibility and diagnostic reliability of quantitative flow ratio in the assessment of non-culprit lesions in acute coronary syndrome

Aslihan Erbay^{1,2} · Lisa Penzel^{1,2} · Youssef S. Abdelwahed^{1,2} · Jens Klotsche^{3,4} · Anne-Sophie Schatz^{1,2} · Julia Steiner^{1,2} · Arash Haghikia^{1,2} · Ulf Landmesser^{1,2,5} · Barbara E. Stähli^{1,2,6} · David M. Leistner^{1,2,5}

Received: 13 January 2021 / Accepted: 15 February 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Several studies have demonstrated the feasibility and safety of hemodynamic assessment of non-culprit coronary arteries in setting of acute coronary syndromes (ACS) using fractional flow reserve (FFR) measurements. Quantitative flow ratio (QFR), recently introduced as angiography-based fast FFR computation, has been validated with good agreement and diagnostic performance with FFR in chronic coronary syndromes. The aim of this study was to assess the feasibility and diagnostic reliability of QFR assessment during primary PCI. A total of 321 patients with ACS and multivessel disease, who underwent primary PCI and were planned for staged PCI of at least one non-culprit lesion were enrolled in the analysis. Within this patient cohort, serial post-hoc QFR analyses of 513 non-culprit vessels were performed. The median time interval between primary and staged PCI was 49 [42–58] days. QFR in non-culprit coronary arteries did not change between acute and staged measurements (0.86 vs 0.87, $p=0.114$), with strong correlation ($r=0.94$, $p\leq 0.001$) and good agreement (mean difference -0.008 , 95%CI $-0.013-0.003$) between measurements. Importantly, QFR as assessed at index procedure had sensitivity of 95.02%, specificity of 93.59% and diagnostic accuracy of 94.15% in prediction of $QFR\leq 0.80$ at the time of staged PCI. The present study for the first time confirmed the feasibility and diagnostic accuracy of non-culprit coronary artery QFR during index procedure for ACS. These results support QFR as valuable tool in patients with ACS to detect further hemodynamic relevant lesions with excellent diagnostic performance and therefore to guide further revascularisation therapy.

Keywords Acute coronary syndrome · Fractional flow reserve · Quantitative flow ratio · Percutaneous coronary intervention

Abbreviations

3D-QCA Three-dimensional quantitative coronary angiography
ACS Acute coronary syndrome

CABG Coronary artery bypass grafting
CCS Chronic coronary syndrome
FFR Fractional flow reserve
iFR Instantaneous wave-free ratio
LVEF Left ventricular ejection fraction
NSTE-ACS Non-ST segment elevation acute coronary syndrome
PCI Percutaneous coronary intervention
QFR Quantitative flow ratio
STE-ACS ST segment elevation acute coronary syndrome

✉ David M. Leistner
david-manuel.leistner@charite.de

¹ Department of Cardiology, Charité – University Medicine Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, Germany

² DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany

³ German Rheumatism Research Centre Berlin, Berlin, Germany

⁴ Institute for Epidemiology and Health Care Economics, Charité – University Medicine Berlin, Berlin, Germany

⁵ Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany

⁶ Department of Cardiology, University Heart Centre, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Introduction

Multivessel coronary artery disease is encountered in about half of patients with acute coronary syndromes (ACS) [1–3] and is associated with an increased risk for adverse events [2–4]. Benefits of complete over culprit vessel only

revascularization have been demonstrated in several studies [5, 6]. Invasive pressure-derived fractional flow reserve (FFR) has been established as gold standard for functional lesion assessment in chronic coronary syndromes (CCS) [7–9] and proves supportive results for non-culprit lesion interrogation in ACS patients [10, 11]. Resting indices such as instantaneous wave-free ratio (iFR) have also shown reasonable correlations with FFR-assessment and advantages in clinical outcome [12–14]. In patients with ACS, there is some concern that microvascular dysfunction in a highly prothrombotic and inflammatory setting could prevent reliable functional assessment of non-culprit coronary lesions [15]. However, several studies have proven the feasibility and safety of FFR measurements for non-culprit coronary arteries during ACS considering follow-up measurements as a reference [14, 16, 17]. Similarly, serial measurements of the index of microcirculatory resistance (IMR) demonstrated no significant difference between immediate and follow-up assessment [17].

Angiography-derived quantitative flow ratio (QFR) was introduced as fast FFR computation without the need for pressure wire advancement or the hyperemia induction. Large prospective trials have validated the feasibility and diagnostic performance of QFR in comparison to FFR and resting indices [18–21]. However, data on the validity of QFR in setting of ACS are scarce.

Therefore, the aim of this study was to assess the feasibility and diagnostic reliability of QFR in non-culprit vessels of ACS patients.

Methods

Study population

A total of 1,436 patients from the Charité Cath registry, who underwent PCI for ACS between February 2014 and March 2017 at the Department of Cardiology, Charité – University Medicine Berlin, Germany, were screened for inclusion in the study. The final analysis included a total of 321 patients with planned staged PCI within six months of at least one non-culprit lesion based on visual lesion estimation of > 70% diameter stenosis on coronary angiogram at time of index ACS event (Fig. 1).

Exclusion criteria comprised ACS complicated by cardiogenic shock or resuscitation, Type 2 myocardial infarction, prior coronary artery bypass grafting (CABG), indication for CABG, atrial fibrillation, bifurcation lesions with Medina classification 1–1–1, ostial lesions and angiographic characteristics precluding high-quality QFR analysis such as suboptimal angiographic image quality, lack of two projections at least 25° apart, suboptimal contrast filling, vessel overlap, or vessel foreshortening. Further, non-culprit arteries with

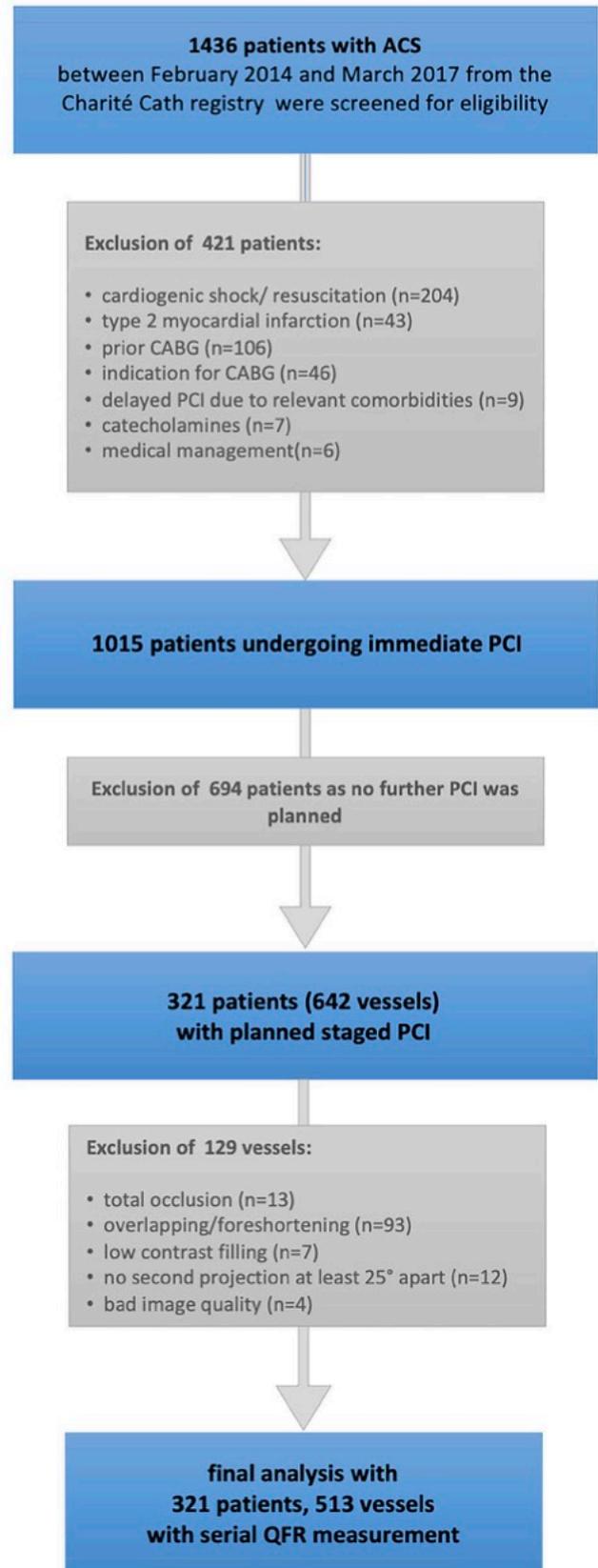


Fig. 1 Study flow chart

chronic total occlusions or those undergoing immediate PCI during the index ACS procedure were excluded (Fig. 1). The registry comprised baseline characteristics, laboratory data, procedural data for the index ACS event as well as the staged procedure. All patients received evidence-based medical management and were treated with PCI according to current guidelines for myocardial revascularization and ACS [22–24].

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and local law and regulations. Ethical approval of the institutional review board was obtained.

Quantitative flow ratio (QFR) analysis

Functional assessment of non-culprit coronary arteries was analysed by two certified investigators performing post-hoc three-dimensional quantitative coronary angiography (3D-QCA) and QFR analyses at the institution's imaging core laboratory. As previously described [18, 19, 25], two angiographic projections after administration of nitroglycerine at least 25° apart with less vessel overlap and good contrast

filling in the end-diastolic frames were chosen for high quality QFR analyses. After optimization of automatically detected vessel contours, the 3D vessel reconstruction was performed. In a final step, frame counting with a record of at least 12.5 frames/second allowed the calculation of contrast-flow vessel QFR (Fig. 2). The QFR investigators did not perform QFR of index and staged angiogram subsequently and were blinded to other QFR results.

Statistical analysis

As descriptive measures, categorical variables were presented as numbers and percentages.

All continuous variables were tested for normality of distribution by the Shapiro-Wilks test and presented as mean \pm standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) as appropriate. Baseline characteristics were analysed at the patient level ($n=321$), lesion characteristics and functional indices at the vessel level ($n=513$), respectively. Acute and staged measurements of QFR and anatomic indices were compared by the Wilcoxon signed-rank test. The Spearman's rank correlation coefficient specified

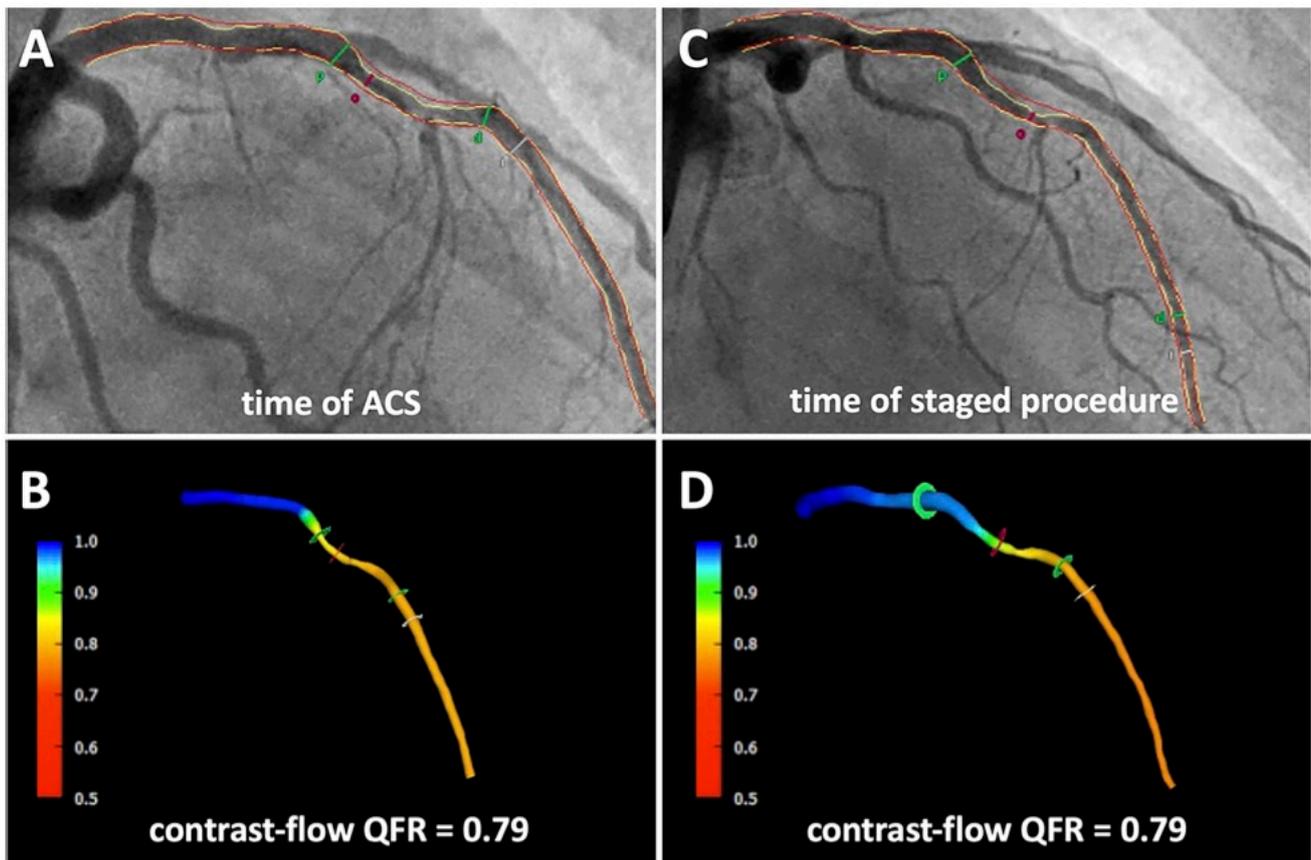


Fig. 2 Representative case with coronary angiogram and QFR measurement of a non-culprit lesion in the medial left anterior descending coronary artery (LAD) at the time of index ACS event (a, b) and staged procedure (c, d)

the correlation between QFR at time of ACS index event and staged procedure. The agreement between serial QFR measurements was determined by Bland–Altman analysis. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (+LR), negative likelihood ratio (–LR), and diagnostic accuracy for predicting a hemodynamically significant coronary lesion as defined by a QFR ≤ 0.80 at the time of staged procedure were assessed. The cut-off values of 0.80 for QFR [18, 19], $> 50\%$ for diameter stenosis [18, 25], and $\geq 58\%$ for area stenosis [26] were based on prior studies. A two-sided p-value of < 0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using IBM-SPSS version 26 (IBM Corp., Chicago, IL, USA).

Results

Baseline characteristics

Baseline patient and lesion characteristics are presented in Table 1. Median age was 66 [58–76] years, 27.1% were women. A total of 162 (50.5%) and 159 (49.5%) patients presented with ST segment elevation ACS (STE-ACS) and non-ST segment elevation ACS (NSTEMI-ACS), respectively. Within the study cohort, cardiovascular risk factors were

Table 1 Baseline patient characteristics

At the patient level (n = 321)	
Type of ACS	
STE-ACS	162 (50.5)
NSTEMI-ACS	159 (49.5)
Age (years)	66 [58–76]
Male gender	234 (72.9)
Medical history	
Diabetes mellitus	67 (20.9)
Hypertension	304 (94.7)
Dyslipidemia	173 (53.9)
Prior PCI	42 (13.1)
Prior MI	31 (9.7)
Extent of CAD two-vessel-disease	158 (49.2)
Three-vessel-disease	163 (50.8)
Maximum CK level (IU/litre)	804 [328.50–1845.50]
LVEF (%)	53 [45–60]

Values are given as median and interquartile range or counts and percentages

ACS acute coronary syndrome, STE-ACS ST segment elevated acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS non-ST segment elevated acute coronary syndrome, PCI percutaneous coronary intervention, MI myocardial infarction, CAD coronary artery disease, CK creatine kinase, LVEF left ventricular ejection fraction

frequently present such as hypertension in 94.7% or diabetes in 23% of patients. The median time interval between index and staged coronary angiography was 49 [42–58] days. Out of the analysed non-culprit vessels, 165 (32.2%) were left anterior descending arteries (LAD), 216 (42.1%) left circumflex arteries (LCX) or dominant obtuse marginal branches (OM), and 132 (25.7%) right coronary arteries (RCA).

Functional assessment of non-culprit vessels

In 521 coronary arteries, serial 3D-QCA and QFR analyses were performed. Minimum lumen diameter of the analysed non-culprit vessels was 1.4 [1.0–1.8] mm at baseline and 1.3 [1.0–1.8] mm at follow-up, while the diameter stenosis was 46.6 [36.2–57.3] % and 45.3 [35.2–56.1]%, respectively. Hemodynamic significance defined as QFR ≤ 0.80 was observed in 211 (41.1%) non-culprit vessels at time of ACS and in 201 (39.2%) vessels at staged procedure.

Feasibility and diagnostic reliability of QFR in ACS

Contrast-flow vessel QFR in non-culprit coronary arteries was comparable between acute and staged measurements (0.86 [0.74–0.97] vs. 0.87 [0.75–0.97], $p = 0.11$) (Table 2). Strong correlation ($r = 0.94$ (95% CI 0.93–0.95), $p \leq 0.001$) and good agreement (mean difference -0.008 , 95% CI -0.013 – 0.003) between serial QFR measurements were observed (Fig. 3). Importantly, QFR as assessed at index procedure had high sensitivity (95.0%), specificity (93.6%), PPV (90.5%), NPV (96.7%), and diagnostic accuracy (94.2%) in predicting QFR of ≤ 0.80 at time of staged procedure (Table 3). Corresponding values for anatomic indices are given in Tables 2, 3.

Serial QFR measurements revealed 26 non-culprit lesions (5.1%) whose QFR result at time of ACS were different at staged procedure. Out of these 26 non-culprit lesions, 18 lesions with hemodynamic relevance at time of ACS had no longer functional significance at staged procedure (QFR 0.76 [0.71–0.78] at baseline vs. QFR 0.85 [0.82–0.88] at follow-up, $p < 0.001$). Otherwise, QFR revealed hemodynamic relevant stenoses at staged procedure in 8 cases which were not considered significant at time of ACS procedure (QFR 0.84 [0.83–0.87] at baseline vs. QFR 0.78 [0.76–0.80] at follow-up, $p < 0.05$).

Discussion

The present study investigated for the first time the feasibility and diagnostic reliability of angiography-derived functional assessment of non-culprit vessels in ACS by post-hoc serial QFR measurements in a reasonable study

Fig. 3 Correlation and agreement between serial QFR assessment and anatomic indices at baseline and staged procedure. **a** Correlation and Bland Altman plot between QFR at baseline and staged procedures. **b** Correlation and Bland Altman plot between diameter stenosis at baseline and staged procedures. **c** Correlation and Bland Altman plot between area stenosis at baseline and staged procedures

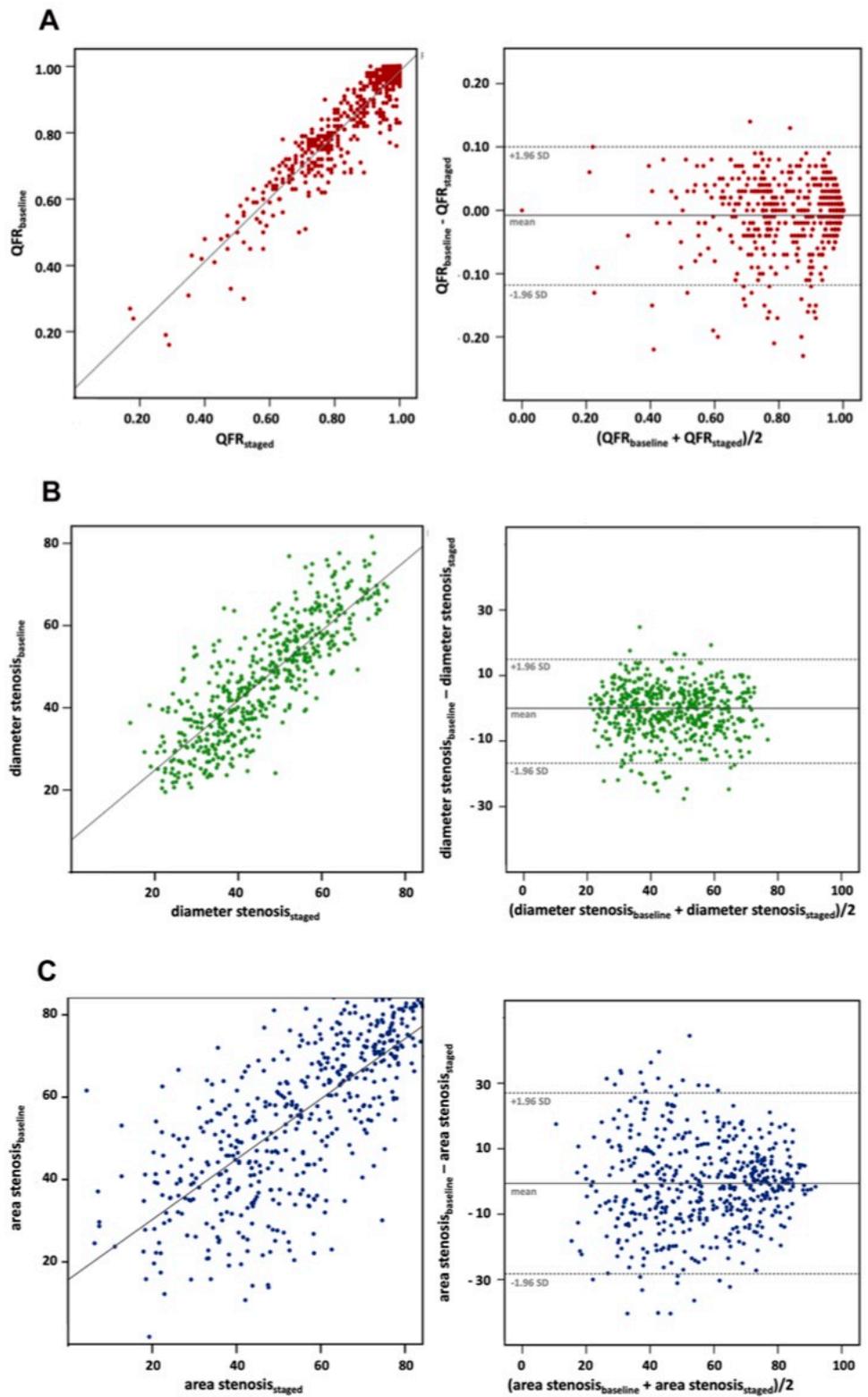


Table 2 Vessel characteristics at baseline and follow-up

At the vessel level (n = 513)			
Localization			165 (32.2)
LAD			
LCX/OM/IM			216 (42.1)
RCA			132 (25.7)
	Baseline	Follow-Up	p-value
Fixed-flow vessel QFR	0.86 [0.74–0.97]	0.87 [0.75–0.97]	0.309
Contrast-flow vessel QFR	0.86 [0.74–0.97]	0.88 [0.75–0.97]	0.114
Lesion length (mm)	17.50 [10.80–26.55]	16.80 [10.05–26.70]	0.487
Reference diameter (mm)	2.70 [2.30–3.00]	2.60 [2.20–3.00]	0.008
Diameter stenosis (%)	46.60 [36.20–57.25]	45.30 [35.20–56.05]	0.098
Area stenosis (%)	58.20 [41.30–72.55]	57.40 [41.15–72.95]	0.266
Minimum lumen diameter (mm)	1.40 [1.00–1.80]	1.30 [1.00–1.80]	0.330
Plaque volume (mm ³)	29.20 [14.20–56.45]	24.20 [11.35–56.65]	0.140

Values are given as median and interquartile range or counts and percentages

LAD left anterior descending coronary artery, LCX left circumflex coronary artery, OM obtuse marginal branch, IM intermediate coronary artery, RCA right coronary artery, QFR quantitative flow ratio

Table 3 Diagnostic performance of contrast-flow vessel QFR, diameter stenosis and area stenosis with staged indices as reference

n = 513 vessels	QFR ≤ 0.80	Diameter stenosis ≥ 50%	Area stenosis ≥ 58%
Sensitivity	95.02 (91.04–97.59)	85.99 (80.50–90.41)	84.25 (79.18–88.50)
Specificity	93.59 (90.27–96.04)	86.27 (81.90–89.93)	81.08 (75.77–85.66)
Accuracy	94.15 (91.76–96.02)	86.16 (82.87–89.03)	82.65 (79.09–85.83)
Positive predictive value	90.52 (86.19–93.59)	80.91 (76.09–84.95)	81.37 (77.14–84.96)
Negative predictive value	96.69 (94.10–98.16)	90.10 (86.62–92.75)	84.00 (79.70–87.53)
Positive likelihood ratio	14.82 (9.69–22.68)	6.27 (4.71–8.34)	4.45 (3.44–5.76)
Negative likelihood ratio	0.05 (0.03–0.10)	0.16 (0.12–0.23)	0.19 (0.15–0.26)
Mean difference ± SD	– 0.01 ± 0.05	– 0.91 ± 7.9	– 0.61 ± 13.82

population of ACS patients. Our findings demonstrate that hemodynamic assessment by QFR in the acute phase of ACS represents a robust diagnostic tool for non-culprit lesion assessment. In only 5.1% of patients, discordance in QFR values between the acute phase and the staged procedure were observed. Importantly, angiography-based QFR outperformed anatomic indices as assessed by 3D-QCA.

Hemodynamic assessment of non-culprit lesions in ACS

There is no doubt for primary PCI as the first-line therapy in patients with ACS [22–24]. Given that multivessel disease is present in about a half of ACS patients [1–3], the optimal

treatment of non-culprit lesions is of substantial interest. The superiority of complete coronary revascularization over culprit-only PCI was proven in several studies [5, 6, 10, 11]. An FFR-guided revascularization strategy further bears the advantage of achieving improved outcomes with a lower number of subsequent revascularizations and consecutive-lower health care costs [27].

QFR as an alternative modality to invasive physiological assessment

Quantitative flow ratio represents an angiography-based functional tool for the identification of ischemia-causing lesions by fast FFR computation. Limiting aspects

of invasive FFR measurement such as additional instruments, prolongation of procedural duration, and an increased procedural risk by FFR-wire advancement and induction of hyperemia, along with increased procedural costs, can be completely avoided. Recently, it was demonstrated that the expenditure of time for QFR assessment was significantly less than the time to complete FFR measurement [19]. Thereby, QFR poses an attractive and well-suited tool for fast functional lesion assessment in the setting of ACS.

The present study now extends the findings regarding feasible and reliable functional lesion assessment in ACS from wire- and adenosine-based measurements to angiography-based functional lesion interrogation by demonstrating the high reproducibility and excellent diagnostic accuracy of QFR in a large cohort of patients with ACS and serial QFR measurements. Importantly, QFR outperformed anatomic indices such as diameter stenosis and bears the potential of a more accurate assessment of lesion severity. Our findings are in line with previous studies including patients with ACS and undergoing staged FFR evaluation [28–31]. The present results for serial QFR assessment underline the reliable performance of QFR in setting of ACS and provides a good basis for following outcome studies.

Limitations

A few limitations need to be considered. The present study was a retrospective and not previously specified analysis. As a result, 3D-QCA and QFR analyses were performed from available coronary angiographies which were not optimally obtained according to QFR acquisition guide and led to an exclusion of 129 (20.1%) vessels due to suboptimal angiography or vessel overlap at acute or staged procedures. Nevertheless, the study represents a realistic impression of every-day clinical routine and a high-quality QFR analysis could be performed in 321 patients with 513 non-culprit vessels, corresponding to 79.9% of all eligible vessels. In addition, the reference was determined as QFR results from staged angiogram and no wire-based assessment by FFR as the actual gold standard in functional assessment of coronary lesions. Since the good correlation and diagnostic performance compared to FFR has been shown many times [18–21], this study focused on serial QFR measurement. The strong correlations observed in this study further support the wide applicability and feasibility of QFR in everyday clinical practice.

Conclusion

The present study demonstrates the feasibility and high diagnostic reliability of QFR assessment in non-culprit coronary arteries during ACS. These results support QFR as valuable tool for the detection of hemodynamic relevant lesions in patients with ACS. The prognostic impact of QFR and its role for PCI guidance in ACS has to be evaluated in future prospective randomized clinical outcome trials.

Author contributions All authors have read and approved submission of the manuscript. The manuscript has not been published and is not being considered for publication elsewhere in whole or part in any language except as an abstract. All authors contributed significantly to this work. Full disclosure of any potential conflict of interest is provided. All authors agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Submission of the manuscript has been approved by all the authors. AE: conception and design of the study; collection, analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript; final approval of the manuscript submitted. LP: conception and design of the study; collection, analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript; final approval of the manuscript submitted. YSA: interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript submitted. JK: analysis and interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript submitted. ASS: interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript submitted. JS: interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript submitted. AH: interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript submitted. UL: interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript submitted. BES: conception and design of the study; collection, analysis and interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript submitted. DML: conception and design of the study; collection, analysis and interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript submitted.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Availability of data and material Data and material are available on request.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest There are no conflicts of interest to declare.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source,

provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Park DW, Clare RM, Schulte PJ, Pieper KS, Shaw LK, Califf RM et al (2014) Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 312(19):2019–2027. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15095>
- Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C et al (2007) Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 28(14):1709–1716. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm184>
- Jensen LO, Terkelsen CJ, Horvath-Puho E, Tilsted HH, Maeng M, Junker A et al (2015) Influence of multivessel disease with or without additional revascularization on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 170(1):70–78. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.03.020>
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS et al (2011) A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 364(3):226–235. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002358>
- Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N et al (2015) Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 65(10):963–972. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.038>
- Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Baine KR, Nguyen H et al (2019) Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med* 381(15):1411–1421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907775>
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbæk H, Johnson NP, Rothenbühler M et al (2019) Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 40(2):180–6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy812>
- Völz S, Dworeck C, Redfors B, Pétursson P, Angerås O, Gan LM et al (2020) Survival of patients with angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention with intracoronary pressure wire guidance. *J Am Coll Cardiol* 75(22):2785–2799. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.018>
- Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgård L, Holmvang L et al (2015) Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DAN-AMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 386(9994):665–671. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60648-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60648-1)
- Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE et al (2017) Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 376(13):1234–1244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701067>
- Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS et al (2017) Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med* 376(19):1824–1834. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700445>
- Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir II, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L et al (2017) Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med* 376(19):1813–1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616540>
- Musto C, De Felice F, Rigattieri S, Chin D, Marra A, Nazzaro MS et al (2017) Instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve for the assessment of nonculprit lesions during the index procedure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: The WAVE study. *Am Heart J* 193:63–69. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.07.017>
- Fearon WF, De Bruyne B, Pijls NHJ (2016) Fractional flow reserve in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 68(11):1192–1194. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.713>
- Choi KH, Lee JM, Kim HK, Kim J, Park J, Hwang D et al (2018) Fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio for non-culprit stenosis in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 11(18):1848–1858. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.06.045>
- Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C et al (2010) Fractional flow reserve for the assessment of non-culprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 3(12):1274–1281. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.08.025>
- Tu S, Westra J, Yang J, von Birgelen C, Ferrara A, Pellicano M et al (2016) Diagnostic accuracy of fast computational approaches to derive fractional flow reserve from diagnostic coronary angiography: the International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv* 9(19):2024–2035. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.07.013>
- Westra J, Andersen BK, Campo G, Matsuo H, Koltowski L, Eftekhari A et al (2018) Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: the FAVOR II Europe-Japan Study. *J Am Heart Assoc*. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009603>
- Stähli BE, Erbay A, Steiner J, Klotsche J, Mochmann HC, Skurk C et al (2019) Comparison of resting distal to aortic coronary pressure with angiography-based quantitative flow ratio. *Int J Cardiol* 279:12–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.093>
- Emori H, Kubo T, Kameyama T, Ino Y, Matsuo Y, Kitabata H et al (2018) Quantitative flow ratio and instantaneous wave-free ratio for the assessment of the functional severity of intermediate coronary artery stenosis. *Coron Artery Dis*. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000650>
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al (2019) 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al (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*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al (2020) ESC Guidelines for the management of

- acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The 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*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
25. Xu B, Tu S, Qiao S, Qu X, Chen Y, Yang J et al (2017) Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 70(25):3077–3087. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.035>
 26. Yazaki K, Otsuka M, Kataoka S, Kahata M, Kumagai A, Inoue K et al (2017) Applicability of 3-dimensional quantitative coronary angiography-derived computed fractional flow reserve for intermediate coronary stenosis. *Circ J* 81(7):988–992. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1261>
 27. Smits PC, Laforgia PL, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Richardt G, Boxma-de Klerk B et al (2020) Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction: three-year follow-up with cost benefit analysis of the Compare-Acute trial. *EuroIntervention* 16(3):225–232. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-20-00012>
 28. Sejr-Hansen M, Westra J, Thim T, Christiansen EH, Eftekhari A, Kristensen SD et al (2019) Quantitative flow ratio for immediate assessment of nonculprit lesions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction—An iSTEMI substudy. *Catheter Cardiovasc Interv*. <https://doi.org/10.1002/ccd.28208>
 29. Lauri FM, Macaya F, Mejía-Rentería H, Goto S, Yeoh J, Nakayama M et al (2020) Angiography-derived functional assessment of non-culprit coronary stenoses in primary percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 15(18):e1594–e1601. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-01165>
 30. Spitaleri G, Tebaldi M, Biscaglia S, Westra J, Brugaletta S, Erriquez A et al (2018) Quantitative flow ratio identifies nonculprit coronary lesions requiring revascularization in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease. *Circ Cardiovasc Interv* 11(2):e006023. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006023>
 31. Tebaldi M, Biscaglia S, Erriquez A, Penzo C, Tumscitz C, Scoccia A et al (2020) Comparison of quantitative flow ratio, Pd/Pa and diastolic hyperemia-free ratio versus fractional flow reserve in non-culprit lesion of patients with non ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. <https://doi.org/10.1002/ccd.29380>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Originalarbeiten

Erbay A, Penzel L, Abdelwahed YS, Klotsche J, Heuberger A, Schatz AS, Steiner J, Haghikia A, Sinning D, Fröhlich GM, Landmesser U, Stähli BE*, Leistner DM*. Prognostic Impact of Pancoronary Quantitative Flow Ratio (QFR) Assessment in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. Circ Cardiovasc Interv, Dec 2021

Impact Factor 2020 = 6,546

Fröhlich GM, Endres M, Falk V, Steinbeck L, **Erbay A**, Stangl V, Wöhrle J, Rudolph T, Geisler T, Dreger H, Leistner DM, Nolte CH, Unbehaun A, Linke A, Fiebach JB, Majoie C, Knapp G, Häusler KG, Mehran R, Windecker S, Dangas GD, Landmesser U. Evaluation of Cerebral Thromboembolism After TAVR (EARTH TAVR) – A Serial Magnetic Resonance Imaging Evaluation as Sub-study of the GALILEO Trial. Circ Cardiovasc Interv, Sep 2021

Impact Factor 2020 = 6,546

Erbay A, Penzel L, Abdelwahed YS, Klotsche J, Schatz AS, Steiner J, Haghikia A, Landmesser U, Stähli BE, Leistner DM. Feasibility and Diagnostic Reliability of Quantitative Flow Ratio in the Assessment of Non-Culprit Lesions in Acute Coronary Syndrome. Int J Cardiovasc Imaging, Mar 2021

Impact Factor 2020 = 2,357

Steiner J, Kerschl M, **Erbay A**, Abdelwahed YS, Jakob P, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Impact of renal function on outcomes of patients with cardiac troponin elevation and non-obstructive coronary arteries. Inter J Cardiol, Feb 2021

Impact Factor 2020 = 4,164

Leistner DM*, Schlender LS*, Steiner J, **Erbay A**, Klotsche J, Schauerte P, Haghikia A, Rauch-Kröhnert U, Sinning D, Lauten A, Mochmann H-C, Skurk C, Landmesser U, Stähli BE. Radiation Exposure in Monoplane versus Biplane Percutaneous Coronary Interventions: The RAMBO Trial. EuroInterv, May 2020

Impact Factor 2020 = 6,534

Leistner DM, Dietrich S, **Erbay A**, Steiner J, Abdelwahed Y, Siegrist P, Skurk C, Haghikia A, Sinning D, Riedel M, Landmesser U, Stähli BE. Association of left ventricular end-diastolic pressure with mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *Cath Cardiovasc Interv*, Mar 2020

Impact Factor 2020 = 2,692

Erbay A, Steiner J, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE; Assessment of Intermediate Coronary Lesions by Fractional Flow Reserve and Quantitative Flow Ratio in Patients with Small-Vessel Disease. *Cath Cardiovasc Interv*, Oct 2019

Impact Factor 2019 = 2,044

Leistner DM, Bazara S, Münch C, Steiner J, **Erbay A**, Siegrist P, Skurk C, Lauten A, Müller-Werdan U, Landmesser U, Stähli BE. Association of the Body Mass Index with Outcomes in Elderly Patients (≥ 80 years) Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Inter J Cardiol*, Jul 2019

Impact Factor 2019 = 3,229

Stähli BE, **Erbay A**, Steiner J, Klotsche J, Skurk C, Mochmann H-C, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM. Comparison of resting distal to aortic coronary pressure with angiography-based quantitative flow ratio. *Inter J Cardiol*, Nov 2018

Impact Factor 2018 = 3,471

Leistner DM, Münch C, Steiner J, **Erbay A**, Riedel M, Lauten A, Landmesser U, Stähli BE; Impact of Acute Kidney Injury in Elderly (>80 Years) Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Interv Cardiol*, Aug 2018

Impact Factor 2018 = 2,106

Case Reports

Steiner LA*, **Erbay A***, Pache F, Niederschweiberer M, Siebert E, Gertz K, Ruprecht K; Oculomotor Nerve Palsy as a Presenting Symptom of Epstein-Barr Virus Associated Infectious Mononucleosis: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Neurol*, Sep 2021 (*Geteilte Erstautorenschaft)

Impact Factor 2020 = 0,66

Erbay A, Abdelwahed YS, Stähli BE, Landmesser U, Leistner DM; The danger lurks dastardly in the coronary vessel wall: Spotlight on patients' vulnerability. Eur Heart J. Feb 2018

Impact Factor 2018 = 23,239

Abstracts / Kongressbeiträge

1) Abstracts mit Erstautorenschaft

Erbay A, Penzel L, Abdelwahed Y, Heuberger A, Schatz AS, Steiner J, Haghikia A, Sinning D, Fröhlich GM, Landmesser U, Stähli BE, Leistner DM. Feasibility and Diagnostic Reliability of Angiography-derived Functional Assessment of Non-Culprit Lesions in Acute Coronary Syndrome.

DGK Jahrestagung 2021, Virtueller Kongress, April 2021

Erbay A, Penzel L, Abdelwahed Y, Heuberger A, Schatz AS, Steiner J, Haghikia A, Sinning D, Fröhlich GM, Landmesser U, Stähli BE, Leistner DM. Prognostic Value of Angiography-derived Functional Assessment of Non-Culprit and Post-PCI Culprit Vessels in Acute Coronary Syndrome.

DGK Jahrestagung 2021, Virtueller Kongress, April 2021

Erbay A, Penzel L, Heuberger A, Steiner J, Skurk C, Fröhlich GM, Mochmann H-C, Rauch-Kröhnert U, Haghikia A, Sinning D, Stähli BE, Landmesser U, Leistner DM. Assessment of Non-Culprit Lesions by Quantitative Flow Ratio Predicts Outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome.

DGK Jahrestagung 2020, Mannheim, April 2020 (pandemiebedingt abgesagt)

Erbay A, Penzel L, Heuberger A, Steiner J, Skurk C, Fröhlich GM, Mochmann H-C, Rauch-Kröhnert U, Haghikia A, Sinning D, Stähli BE, Landmesser U, Leistner DM. Quantitative Flow Ratio Assessment of ACS-Causing Culprit Vessels after PCI Provides Risk for Target Vessel Failure.

DGK Jahrestagung 2020, Mannheim, April 2020 (pandemiebedingt abgesagt)

Erbay A, Penzel L, Heuberger A, Steiner J, Lauten A, Skurk C, Fröhlich GM, Mochmann H-C, Rauch-Kröhnert U, Haghikia A, Sinning D, Stähli BE, Landmesser U, Leistner DM. The Diagnostic Reliability of Quantitative Flow Ratio (QFR) for Assessment of Non-Culprit Lesions in ACS-Patients.

DGK Jahrestagung 2019, Mannheim, April 2019

Erbay A, Steiner J, Fröhlich GM, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Quantitative Flow Ratio in the Evaluation of Intermediate Coronary Lesions in Diabetic versus Non-Diabetic Patients.

DGK Jahrestagung 2019, Mannheim, April 2019

Erbay A, Steiner J, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Sex-Related Differences in the Assessment of Intermediate Coronary Artery Lesions by Quantitative Flow Ratio.

DGK Herztage 2018, Berlin, Oktober 2018

Erbay A, Steiner J, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Assessment of Intermediate Coronary Lesions by Fractional Flow Reserve and Quantitative Flow Ratio in Patients with Small-Vessel Disease.

ESC Congress 2018, München, August 2018

2) Abstracts mit Co-Autorenschaft

Schatz AS, **Erbay A**, Würdemann I, Stähli BE, Juri B, Rittger H, Landmesser U, Leistner DM. Invasive versus conservative management for NSTEMI-ACS in the elderly – results from a comprehensive meta-analysis.

DGK Jahrestagung 2021, Virtueller Kongress, April 2021

Fröhlich GM, Falk V, Endres M, Stangl V, Woehrle J, Steinbeck L, **Erbay A**, Rudolph T, Geisler T, Leistner D, Nolte C, Hausler G, Fiebich J, Dangas G, Landmesser U. Randomized clinical trial comparing a rivaroxaban-based with an antiplatelet-based strategy for cerebral embolization after TAVR (EARTH TAVR) – a magnetic resonance imaging substudy of the GALILEO trial.

ESC Congress 2020, Digital Congress, August 2020

Schlender LS, Steiner J, **Erbay A**, Klotsche J, Schauerte P, Haghikia A, Rauch-Kröhnert U, Sinning D, Lauten A, Mochmann HC, Skurk C, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Radiation Exposure in Monoplane versus Biplane Percutaneous Coronary Interventions: The RAMBO Trial.

DGK Jahrestagung 2020, Mannheim, April 2020 (pandemiebedingt abgesagt)

Schlender LS, Steiner J, **Erbay A**, Klotsche J, Schauerte P, Haghikia A, Rauch-Kröhnert U, Sinning D, Abdelwahed Y, Mochmann HC, Skurk C, Landmesser U, Stähli BE, Leistner DM. Determinants of radiation exposure during coronary angiography – insights from the RAMBO trial.

DGK Jahrestagung 2020, Mannheim, April 2020 (pandemiebedingt abgesagt)

Leistner DM, Dietrich S, **Erbay A**, Steiner J, Lauten A, Landmesser U, Stähli BE. Association of left ventricular end-diastolic pressure with mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes.

DGK Herztag 2019, Berlin, Oktober 2019

Leistner DM, Bazara S, Münch C, Steiner J, **Erbay A**, Landmesser U, Stähli BE. Association of the body mass index with outcomes in elderly patients (≥ 80 years) undergoing percutaneous coronary intervention.

Annual Meeting SSC/SSCS 2019, Interlaken, Schweiz, Juni 2019

Leistner DM, Bazara S, Münch C, Steiner J, **Erbay A**, Skurk C, Lauten A, Müller-Werdan U, Landmesser U, Stähli BE. Outcomes of Elderly (>80 Years) Patients Undergoing Left Main Percutaneous Coronary Intervention.

DGK Jahrestagung 2019, Mannheim, April 2019

Leistner DM, Bazara S, Münch C, Steiner J, **Erbay A**, Mochmann HC, Lauten A, Landmesser U, Stähli BE. Association of the Body Mass Index with Outcomes in Elderly Patients (>80 Years) Undergoing Percutaneous Coronary Intervention.

DGK Jahrestagung 2019, Mannheim, April 2019

Steiner J, Kersch M, **Erbay A**, Mochmann HC, Nolte CH, Skurk C, Lauten A, Endres M, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Clinical Characteristics and Outcomes of Nonagenarians Undergoing Percutaneous Coronary Intervention.

DGK Jahrestagung 2019, Mannheim, April 2019

Stähli BE, Wiegand D, Steiner J, **Erbay A**, Mochmann HC, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM. Suboptimal guiding catheter position as predictor of procedural complications and outcomes after percutaneous coronary intervention: insights from the Charité Cath Registry.

DGK Jahrestagung 2019, Mannheim, April 2019

Riedel M, Abdelwahed Y, Böhm F, Blum K, Seppelt C, Meteva D, **Erbay A**, Lauten A, Stähli BE, Skurk C, Fröhlich GM, Rauch-Kröhnert U, Mochmann HC, Landmesser U, Leistner DM. The use of real-time angiographic co-registered OCT improves considerably PCI results – Results from the OPTICO integration study program.

DGK Herztage 2018, Berlin, Oktober 2018

Leistner DM, **Erbay A**, Steiner J, Lauten A, Landmesser U, Stähli BE. Diagnostic performance of quantitative flow ratio in intermediate coronary artery lesions: a real-world single-centre experience.

Annual Meeting SSC/SSCS 2018, Basel, Schweiz, Juni 2018

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Barbara E. Stähli, für die ausgezeichnete Betreuung, die Einführung in ein innovatives Verfahren sowie die aktive Teilnahme an zahlreichen Kongressen auf nationaler und internationaler Ebene. Trotz ihres Wechsels an das Universitätsspital Zürich pflegte sie einen regen Austausch und förderte mich über die Dissertation hinaus. Ich danke ihr herzlich für die Freiräume zum selbstständigen Arbeiten, das entgegengebrachte Vertrauen und die Verantwortung, die mich über die Jahre haben wachsen lassen.

Herrn Prof. Dr. med. David M. Leistner habe ich für seine große Unterstützung und die enge Zusammenarbeit zu danken. Sein großes Forschungsinteresse war mir immer wieder ein Ansporn und steuerte stets neue Fragestellungen und aufbauende Projekte an. Seine konstruktiven Vorschläge haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Ulf Landmesser möchte ich mich für die fortlaufende Unterstützung der Projekte und die Möglichkeit der wissenschaftlichen und klinischen Weiterbildung an der von ihm geleiteten Klinik für Kardiologie bedanken.

Herrn PD Dr. med. Georg M. Fröhlich und Frau Dr. med. Lisa Steinbeck danke ich herzlich dafür, dass sie mich durch die Mitarbeit an einer spannenden Studie für den Fachbereich der interventionellen Kardiologie begeisterten, den Einstieg in klinische Forschung ermöglichten und den Weg zum Dissertationsvorhaben ebneten.

Für die sehr gute Zusammenarbeit und den wertvollen Austausch danke ich Dr. med. Julia Steiner, Youssef Abdelwahed, Lisa Penzel und Linda Höpfner. Dem Team des klinischen Studienzentrums der Klinik für Kardiologie am Charité Campus Benjamin Franklin möchte ich für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und die vielen gemeinsamen Stunden danken.

Bei Herrn Dr. rer. nat. Jens Klotsche bedanke ich mich für die statistische Beratung.

Ein herzlicher Dank gebührt meinen Eltern, Gül und Dipl.-Ing. Selami Erbay, sowie meinen Geschwistern, Beyza und Abdullah Erbay, für ihren bedingungslosen Rückhalt und ihre immerwährende Unterstützung.