

温度センサー付き圧ガイドワイヤを用いた熱希釈法による冠血流予備能の測定: 実験的検討

Measurement of Coronary Flow Reserve by Pressure/Temperature Sensor Guide Wire-Based Thermo-dilution in Experimental Models

根石 陽二
赤阪 隆史
小山 雄士
秋山 真樹
渡 邊 望
神山 憲王
加地修一郎
齋藤 靖浩
末綱 竜士
吉 田 清

Yoji NEISHI, MD
Takashi AKASAKA, MD, FJCC
Yuji KOYAMA, MD
Maki AKIYAMA, MD
Nozomi WATANABE, MD
Norio KAMIYAMA, MD
Shuichiro KAJI, MD
Yasuhiro SAITO, MD
Ryoji SUETSUNA, MD
Kiyoshi YOSHIDA, MD, FJCC

Abstract

Objectives. Recently, a combined 0.014 pressure/temperature sensor-mounted guide wire has been developed to simultaneously measure fractional flow reserve and coronary flow reserve (CFR) by thermodilution (CFR-thermo). The accuracy of CFR-thermo was compared with CFR obtained by flow rate (CFR-flow) in experimental models.

Methods. Using an experimental model made from a straight-rigid tube (4 mm diameter) filled with 36 °C water, CFR-thermo and CFR-flow were measured under different conditions of sensor position and injected water temperature (0 - 40 °C). A side branch (2 mm diameter) was then placed at 4, 6, 8 and 10 cm from the injected site just proximal to the stenosis. The degree of stenosis ranged from 0 to 75% (0%, 25%, 50%, 75%). CFR-thermo and CFR-flow were calculated from the inverse ratio of the mean transit time and the flow ratio during high flow to low flow rates.

Results. Under the conditions without the side branch, there were good correlations between CFR-thermo and CFR-flow if the temperature of the injected water was under 28 °C and the sensor was not placed within 4 cm from the injection site. With the side branch, CFR-thermo was smaller than CFR-flow although there were good correlations between CFR-thermo and CFR-flow. The value of CFR-thermo increased with more distal positions of the side branch to the injected site.

Conclusions. Temperature of the injected water, and the position of the sensor, the side branch and the stenotic lesion may influence measurements of CFR-thermo. These effects should be considered when CFR is measured by the thermodilution method.

J Cardiol 2002 Dec; 40(6): 249 - 257

Key Words

■Angina pectoris ■Coronary circulation (coronary flow reserve, guide wire)

川崎医科大学 循環器内科: 〒701 - 0192 岡山県倉敷市松島577

Division of Cardiology, Kawasaki Medical School, Okayama

Address for correspondence: NEISHI Y, MD, Division of Cardiology, Kawasaki Medical School, Matsushima 577, Kurashiki, Okayama 701 - 0192

Manuscript received July 22, 2002; revised October 10, 2002; accepted October 10, 2002

はじめに

冠血流予備量(coronary flow reserve: CFR)²⁾と部分冠血流予備量比(fractional flow reserve: FFR)⁵⁾は、冠動脈狭窄の程度および微小循環障害を判定する生理学的指標として臨床で活用されている⁶⁻¹⁰⁾。FFRは最大冠拡張時の狭窄遠位部圧/近位部圧の比により、CFRは最大冠拡張時の冠血流速/安静時冠血流速の比により求められている。現在、FFRは圧ガイドワイヤーで、CFRはドップラーガイドワイヤーでそれぞれ測定され、FFRおよびCFRの両者の指標を得るには2本の異なるガイドワイヤーが必要である。近年、温度センサー付き圧ガイドワイヤーが開発され、熱希釈法によるCFR計測の可能性が報告されるようになった^{11,12)}。この測定法の有用性が確立されれば、1本のガイドワイヤーでFFRおよびCFRの両者の指標を同時に測定することが可能となり、手技時間の短縮や医療費の削減が期待できる。

本研究の目的は、温度センサー付き圧ガイドワイヤーを使用して熱希釈法によるCFR(CFR-thermo)を計測し、ファントムを用いて流量から求めたCFR(CFR-flow)と比較することにより、本法の精度および本測定法に影響を及ぼす因子について検討することにある。

対象と方法

1. CFR-thermoの測定

CFR-thermoの測定には、温度センサー付き圧ガイドワイヤー(Pressure Wire 3 μ RADI Medical Systems)^{1,12)}を使用した。本ワイヤーのシャフト部分は、温度依存の電気抵抗をモニターしており注入開始を感知する。末梢センサーは、ガイドワイヤーの先端から3cmの部位に装着されており、高感度に圧(感度0.5mmHg)および温度変化(感度0.02 $^{\circ}$ C)を同時に測定することが可能である。本ワイヤーを分析装置(RADI Analyzer, RADI Medical System)に接続し、カテーテルを介して室温の生食3mlを急速に冠動脈注入することによって得られる平均移動時間(mean transit time, T_{mn})を安静時および最大充血時のそれぞれにおいて3回ずつ測定する。安静時の T_{mn} (T_{mn} -rest, 3回の平均)を最大充血時の T_{mn} (T_{mn} -hyperemia, 3回の平均)で除することでCFR-thermoが計測される。

すなわちCFR-thermoは、下記のように計測される^{10,11)}。

$$F = V/T_{mn} \quad (1)$$

F = 冠血流量, V = 注入口からセンサーの間の血液量。

安静時および最大充血時の冠血流量をそれぞれ F -restおよび F -hyperemiaとすると、

$$CFR = F\text{-hyperemia}/F\text{-rest} \quad (2)$$

である。

式(2)に式(1)を代入し、安静時と最大充血時で V は一定とすると、

$$CFR\text{-thermo} = T_{mn}\text{-rest}/T_{mn}\text{-hyperemia} \quad (3)$$

となる。

2. 実験的検討

冠動脈狭窄モデルをFig. 1に模式的に示す。内腔径4mmのガラス管を冠動脈主要分枝モデルとして用い、その側枝として内腔径2mmのガラス管を用いた。主要分枝と側枝は水平な位置関係に設定した。このモデル内にポンプを用いて36 $^{\circ}$ Cの水を拍動性に灌流させた。CFR-flowは、灌流量を30ml/minと設定したときに流れる主要分枝の流量を基準とし、灌流量の設定を変化させたときの主要分枝の流量をこの基準の流量で除することで求めた。各枝の流量は遠位端から流出する灌流量を単位時間に換算して求めた。ガラス管の中核側からチューブを介して温度センサー付き圧ガイドワイヤーを挿入し前述の方法に従ってCFR-thermoを求めた。

まず、側枝・狭窄のないモデルで、1) 注入水の温度を24 $^{\circ}$ Cと固定し、末梢センサーの位置と注入口との距離を4・6・8・10・12cmと変化させてCFR-flowとCFR-thermoを計測した。つぎに、2) 注入口と末梢センサーの距離を12cmに固定し、注入水の温度を0-40 $^{\circ}$ Cに4 $^{\circ}$ C間隔で変化させて同様の検討をした。いずれの検討においても灌流量を30・45・60・75・90ml/minと調節してCFR-flowを計測し、同条件下でのCFR-thermoと比較検討した。また、3) 側枝・狭窄のあるモデルでは、末梢センサーの位置を注入口から12cmに固定し、注入水の温度は24 $^{\circ}$ Cとした。本モデルでは狭窄を側枝の1cm遠位側に固定し、狭窄度を変化させ(0%・25%・50%・75%), それぞれの狭窄度において注入口と側枝の距離を4・6・8・

10cmと変化させてCFR-thermoを測定した。また、灌流量は前述同様に30-90ml/minに設定し、側枝以降の本管を通過する流量からCFR-flowを測定し、両者を比較検討した。

3. 統計解析

計測値はすべて平均±標準偏差で表記した。各群間の数値の比較にはStudentのt検定を用い、2指標の相関は最小二乗法により回帰直線を求めた。いずれも $p < 0.05$ を有意差の判定とした。また、必要に応じてBland-Altman plot^(13,14)を用いた。

結 果

1. 末梢センサーと注入口との距離の検討 (Fig. 2, Table 1)

注入口と末梢センサーの距離が6cm以上であれば、CFR-thermoはCFR-flowと良好な相関を認めた。しかし、注入口と末梢センサーの距離が4cmの場合、両者の間に良好な相関は認められなかった。

2. 注入水の温度の検討 (Fig. 3)

注入水の温度が28℃以下(灌流水温:36℃)であれば、CFR-thermoはCFR-flowと良好な相関を認めた。

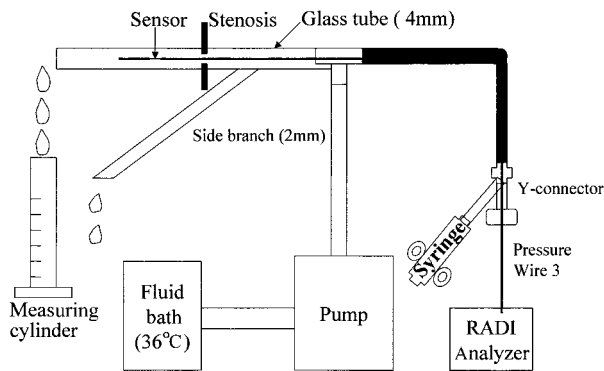


Fig. 1 Experimental methods

しかし、注入水の温度が32℃ではCFR-thermoとCFR-flowの間に良好な相関は認めず、注入水の温度が灌流水の温度と同じ36℃かそれを上回る40℃ではCFR-thermoは測定不可能であった。

3. 狭窄・側枝の検討 (Fig. 4, Table 2)

種々の狭窄度において注入口と側枝の距離を変化させた場合、いずれの状況においてもCFR-thermoとCFR-flowは良好な相関を認めた。しかし、側枝が狭窄の近位にあることでCFR-thermoはCFR-flowに比べてCFRを過小評価した。また、同一の狭窄度で側枝の位置を変更した検討では、側枝が注入口から4・6・8・10cmと遠位になるにつれて、CFR-thermoは高値に測定された(Table 3)。

考 察

本研究により、温度センサー付き圧ガイドワイヤーを用いた熱希釈法によるCFR-thermoの計測は、1)側枝がない場合、末梢センサーが注入口から6cm以上また注入水温が28℃(灌流水温:36℃)以下において正確に測定できる。2)側枝があることでCFR-flowに比べて低値に測定される。3)狭窄が側枝より遠位にある場合、同率の狭窄でも側枝が注入口から遠位であるほど高値に測定されることが解明された。

循環器領域における日常臨床では、一般に熱希釈法はSwan-Ganzカテーテル⁽¹⁵⁾での心拍出量測定時に用いられている。その場合、正確な注入量および注入温度の設定が必要である。温度センサー付き圧ガイドワイヤーでのCFR測定時においても熱希釈法を用いているが、本法では中枢のセンサーで注入開始を感知し末梢のセンサーで温度変化を感知することで T_{mn} を算出しており、正確な注入量および注入温度の設定が不要である^(11,12)。このことは手技を簡便にしているが、CFR測定中の安静時と最大充血時において、ワイ

Table 1 Results of Bland-Altman analysis of the effect of different distances from injection site to sensor

	Distance from injection site to sensor				
	4 cm	6 cm	8 cm	10 cm	12 cm
Range	- 0.56 - 1.13	- 0.08 - 0.13	- 0.10 - 0.15	- 0.11 - 0.15	- 0.18 - 0.04
Standard error	0.12	0.01	0.02	0.03	0.02
95% confidence interval	0.10 - 0.62	0.00 - 0.04	- 0.04 - 0.04	- 0.04 - 0.08	- 0.06 - 0.02
Limits of agreement	- 0.52 - 1.24	- 0.08 - 0.12	- 0.12 - 0.12	- 0.23 - 0.27	- 0.14 - 0.10

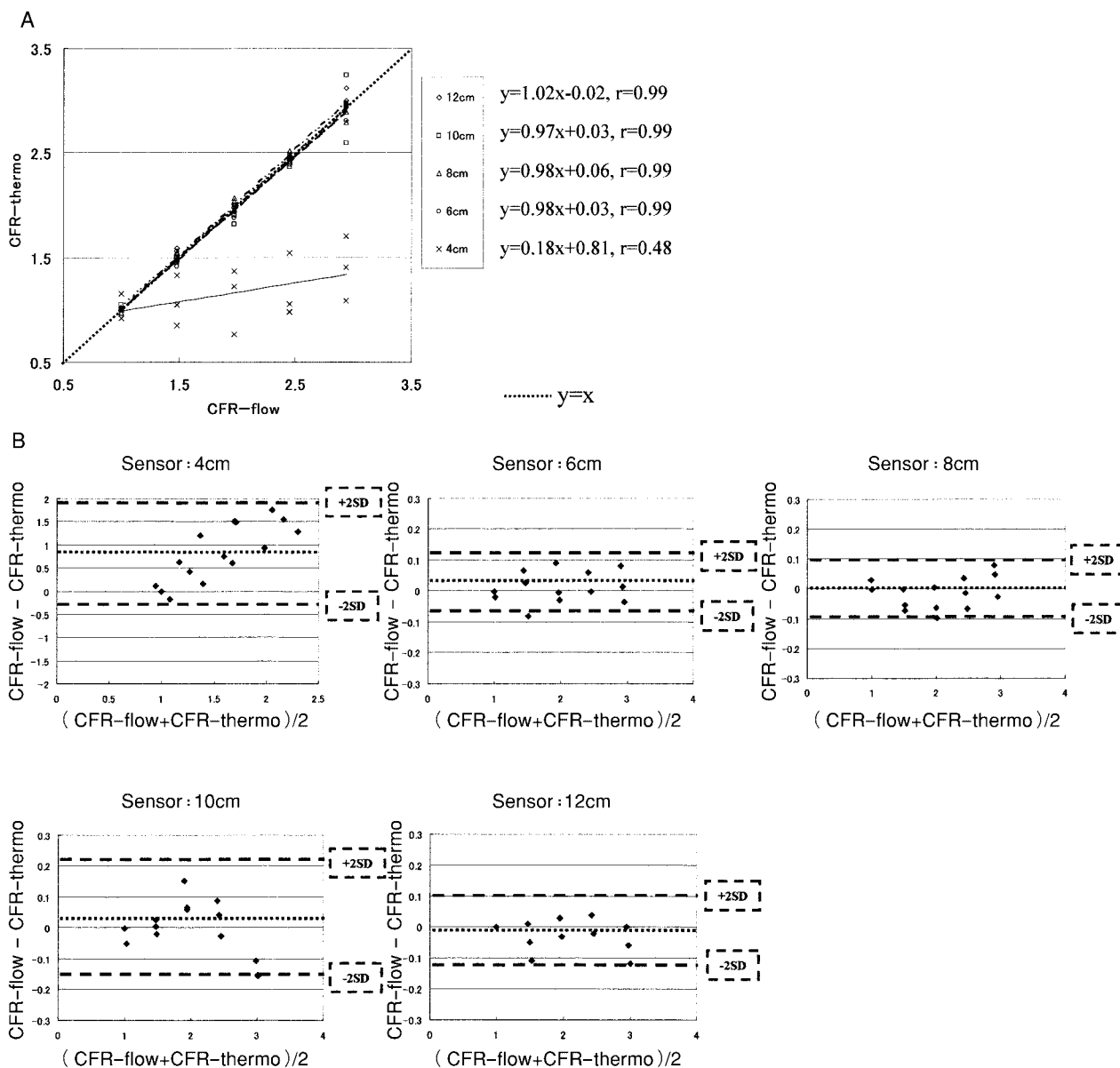


Fig. 2 Coronary flow reserves measured at different distances from injection site to sensor

A: There were good correlations and agreements between CFR-thermo and CFR-flow except at 4 cm from the injection site to the sensor.

B: Coronary flow reserves measured at different distances from injection site to sensor and corresponding Bland-Altman plot.

CFR = coronary flow reserve; CFR-thermo = CFR obtained by thermodilution; CFR-flow = CFR obtained by flow rate.

ヤー(センサー)の位置を変化させないことが重要である。

現在、生理学的な冠動脈狭窄の指標としてFFRおよびCFRが用いられており、FFR 0.75未満、CFR 2.0未満が有意狭窄診断のカットオフ値として用いられている。このカットオフ値は日常臨床でもインターベン

ションの適応や手技終了の決定に用いられている^{1,3,6,9,10}。

CFRとは、最大充血時の血流量を安静時の血流量で除することで表され、心筋酸素消費量の増大に対して冠血流量を増大させる能力を示す指標である。さらに、冠動脈径が安静時と最大充血時に変化しないと仮

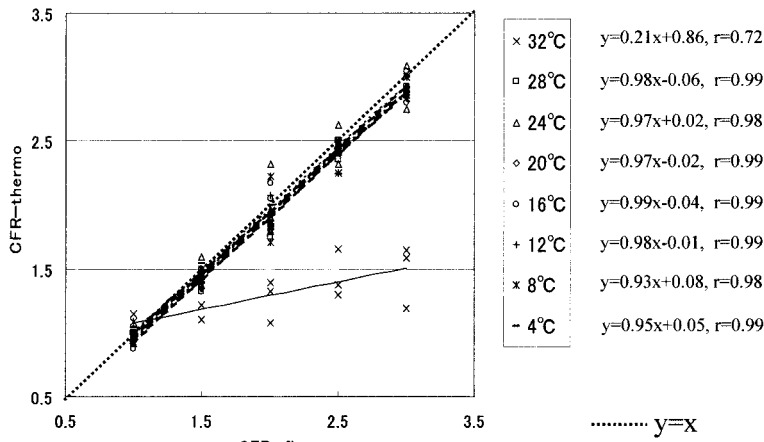


Fig. 3 Coronary flow reserves measured at various injection water temperatures
 There were good correlations and agreements between CFR-thermo and CFR-flow at an injection water temperature of 28 °C. Abbreviations as in Fig. 1.

Table 2 Results of Bland-Altman analysis of the effect of different distances from injection site to side branch without stenosis

	Distance from injection site to side branch			
	4 cm	6 cm	8 cm	10 cm
Range	- 0.16 - 0.38	- 0.05 - 0.39	- 0.13 - 0.32	- 0.08 - 0.43
Standard error	0.02	0.02	0.03	0.03
95% confidence interval	0.04 - 0.12	0.12 - 0.10	0.07 - 0.19	0.09 - 0.21
Limits of agreement	- 0.18 - 0.34	- 0.10 - 0.42	- 0.15 - 0.41	- 0.21 - 0.51

定すると、冠血流速は冠血流量に相関することから、CFRは最大充血時の血流速を安静時の血流速で除することで示される。

現在、CFRの測定にはドップラーガイドワイヤーや経胸壁ドップラー法など冠血流速から求める方法が一般に用いられている。ドップラーガイドワイヤーでのCFR測定はサンプルボリューム内での流速の比で計測され、狭窄より遠位にワイヤーを進め末梢血管抵抗が一定であれば、流量変化は狭窄部の抵抗のみに依存し、この測定における側枝の影響はほとんど考えなくてよいと思われる。ただし、重度の狭窄の場合には反応性充血時に盗血現象^{16,17)}を起こすことがあるといわれており、CFRが1.0以下を示すこともある。

一方、温度センサー付き圧ガイドワイヤーでのCFRの測定は、前述したように熱希釈法から安静時および最大充血時の T_{mn} を計測することで算出される^{11,12)}。 T_{mn} は、注入口から末梢センサーまでの全血流量に影響される。すなわち、狭窄より近位部の血流量にも影響される。側枝がない場合または側枝が狭窄より遠位にある場合には、狭窄前後の血流量(血流速)

および増加率はほぼ同一であると報告されている¹⁸⁾。しかし、側枝が狭窄より近位にある場合、側枝より近位部の血流量(血流速)は遠位部の血流量(血流速)に比べて大きくなると報告されており¹⁸⁾、血流量(血流速)の増加も側枝までは狭窄の影響を受けないため、側枝より遠位部に比べて大きくなると考えられる。臨床においても、冠動脈は1本の管腔ではなく多くの側枝が存在し、狭窄より末梢にセンサーを挿入しても末梢センサー部のみの血流量の増加のみでなく側枝までの血流量の増加にも影響を受けると考えられ、側枝はこの測定法の一つの問題点と考えられる。

本研究では、側枝・狭窄のないモデルのデータから、温度センサー付き圧ガイドワイヤーでの熱希釈法によるCFRの測定は、末梢センサーの位置が注入口から4cm以下および注入水の温度が32℃以上(灌流水温:36℃)の場合を除いて正確に測定できた(Figs. 2, 3)。原因としては温度センサーの位置が注入口から4cm以下の場合には、急速に注入した水が灌流水と十分に混和されないまま末梢センサーに到達するため、熱希釈法によるCFRが計測できないのではないかと考えら

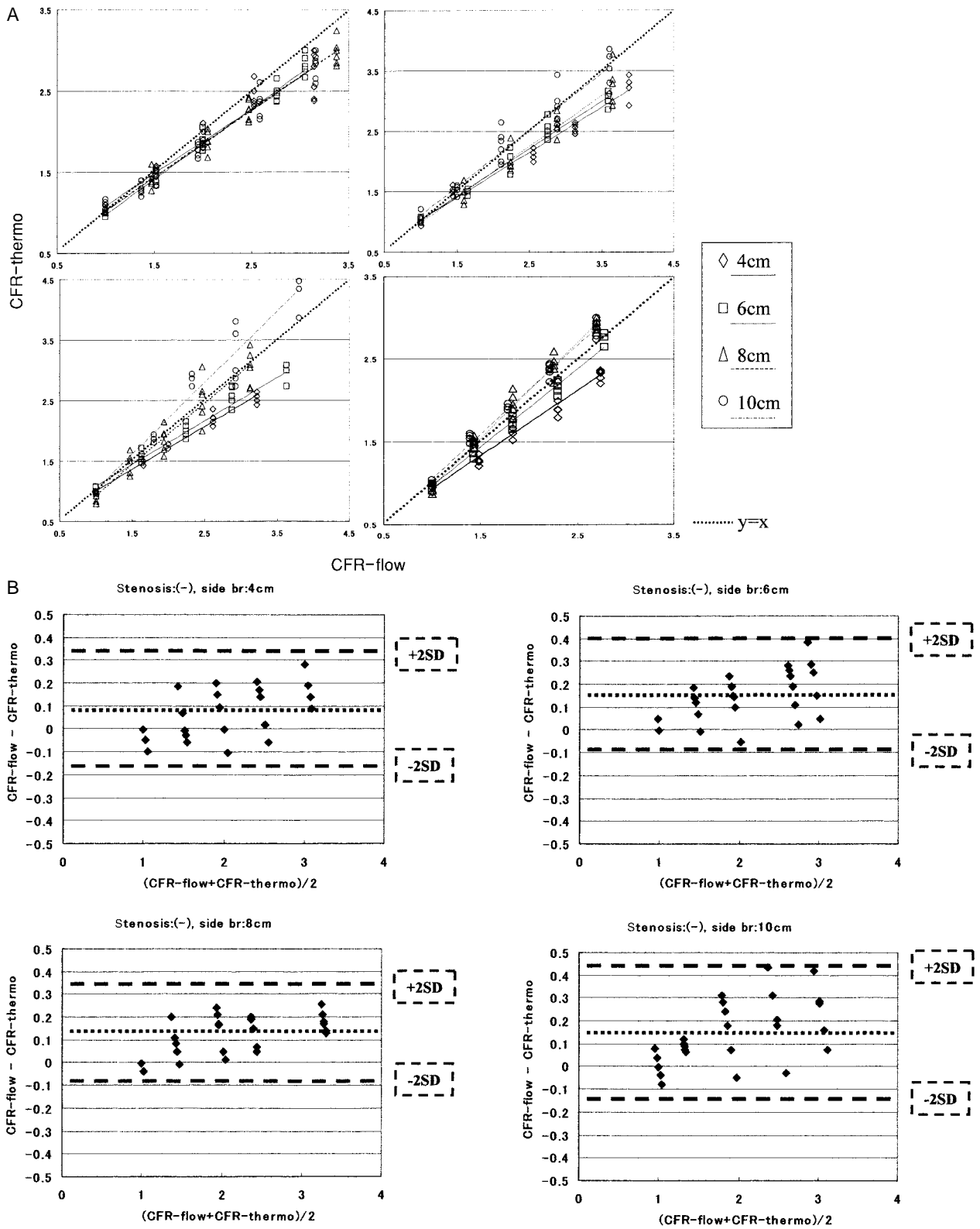


Fig. 4 Coronary flow reserves measured at different distances from injection site to side branch with various degrees of stenosis

A: There were good correlations between CFR-thermo and CFR-flow under all conditions. CFR-thermo was smaller than CFR-flow with the side branch models. The value of CFR-thermo increased for more distal side branches to the injected site, if the same degree of stenosis was positioned just distal from the side branch.

B: Coronary flow reserves for different distances from injection site to side branch without stenosis and corresponding Bland-Altman plot. Side br = side branch. Other abbreviations as in Fig. 1.

Table 3 Effects of different distances from injection site to side branch with various degrees of stenosis on coronary flow reserve measurements

Degree of the stenosis	Distance from injection site to side branch			
	4 cm	6 cm	8 cm	10 cm
0%	$y = 0.80x + 0.29,$ $r = 0.96; p < 0.001$	$y = 0.87x + 0.10,$ $r = 0.99; p < 0.001$	$y = 0.83x + 0.20,$ $r = 0.99; p < 0.001$	$y = 0.83x + 0.20,$ $r = 0.99; p < 0.001$
25%	$y = 0.75x + 0.29,$ $r = 0.98; p < 0.001$	$y = 0.78x + 0.26,$ $r = 0.98; p < 0.001$	$y = 0.84x + 0.16,$ $r = 0.96; p < 0.001$	$y = 0.94x + 0.18,$ $r = 0.96; p < 0.001$
50%	$y = 0.71x + 0.29,$ $r = 0.98; p < 0.001$	$y = 0.72x + 0.36,$ $r = 0.97; p < 0.001$	$y = 1.02x - 0.08,$ $r = 0.95; p < 0.001$	$y = 1.18x + 0.15,$ $r = 0.97; p < 0.001$
75%	$y = 0.79x + 0.15,$ $r = 0.97; p < 0.001$	$y = 0.94x + 0.03,$ $r = 0.99; p < 0.001$	$y = 1.16x - 0.20,$ $r = 0.99; p < 0.001$	$y = 1.08x - 0.02,$ $r = 0.99; p < 0.001$

れる。この結果はDe Bruyneら¹¹⁾の基礎的検討と一致している。また、注入水の温度が32℃(灌流水温36℃)以上、すなわち灌流水との温度差が4℃以下の場合には温度差が小さいため Tmn を正確に測定できず、注入水温が灌流水温を上回れば熱希釈法の原理からも測定不可能になると考えられる。温度センサーの感度・性能がさらに向上すれば、注入水と灌流水との温度差が8℃以下でも Tmn を正確に測定できる可能性がある。

側枝があることで、CFR-thermoはCFR-flowに比べてCFRを過小評価した。狭窄のないモデルでの検討では、側枝がない場合、末梢センサーが注入口から6cm以上であればCFR-thermoはCFR-flowと一致を認めたが(Fig. 2, Table 1), 末梢センサーを12cmに固定した側枝のあるモデルでは、CFR-thermoはCFR-flowより低値に測定された(Fig. 4, Table 2)。今回のモデルでは、主要分枝の内径が4mmに対し側枝は2mmであるため側枝の抵抗のほうが高いと考えられ、流量を増加すると主要分枝への流量の増加が側枝の増加に比べて多くなり、その結果、CFR-thermoはCFR-flowに比べてCFRを過小評価したと考えられる。臨床例においても、主要分枝の支配域と側枝の支配域の末梢抵抗が等しいとは限らず、本検討と同様の結果が認められる可能性がある。

また、狭窄より近位に側枝のある場合、同率の狭窄にもかかわらず側枝を注入口から遠位に置くほどCFR-thermoが高値に測定された(Fig. 4)。この原因としては、Fig. 5に示すように安静時には流量が少ないため主要分枝の血流は狭窄による抵抗の影響を受けにくく、狭窄(または側枝)前後の流量はほぼ同一と考え

られる。しかし、最大充血時には狭窄(または側枝)の前後で流量の増加が期待できるが、狭窄による抵抗のため、狭窄(または側枝)より遠位部の流量は狭窄(または側枝)より近位部の流量に比べて増加率が低くなると考えられる。その結果、側枝までの距離が長くなるほど最大充血時に得られる Tmn が短くなり、前述の計算式(3)、

$$\text{CFR-thermo} = Tmn\text{-rest}/Tmn\text{-hyperemia}$$

から、同率の狭窄であっても注入口と側枝の距離が長くなれば、CFR-thermoとしては高値に測定されると考えられる。

本研究の限界

本研究において、側枝がCFR-flowに比べてCFR-thermoを過小評価する一つの原因であることが証明されたが、他の因子についての検討も必要と考えられる。今回の実験モデルは、内径4mmの主要分枝と内径2mmの側枝で作成されており、側枝は1本のみである。今後、多枝のモデルや側枝の内径の変化・側枝の位置についての検討も必要と考えられる。また、側枝がある場合、CFR-thermoはCFRを過小評価した。狭窄が側枝の遠位にある場合、注入口から側枝までの距離が長くなればCFRを過大評価することから、多数の側枝と複雑な狭窄が存在する臨床例では、両者が相殺されて数値のみが一致する可能性がある。

結 論

温度センサー付き圧ガイドワイヤーでの熱希釈法によるCFRの測定をする場合、温度センサーの位置を可能な限り遠位に挿入すること、注入温度は冠動脈血

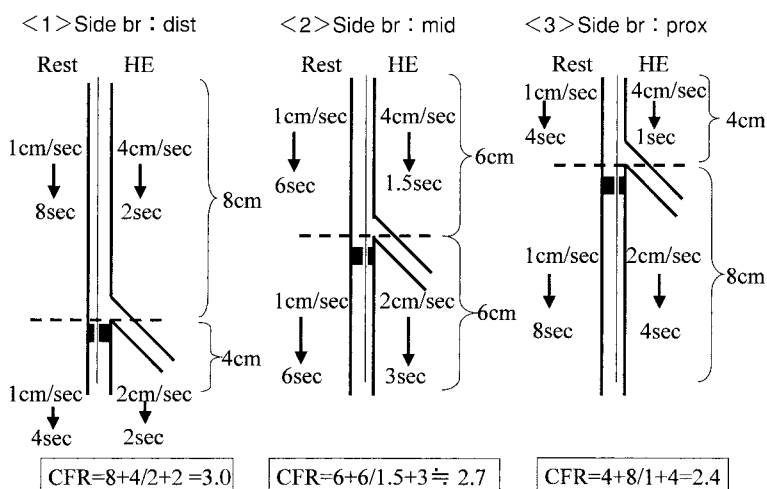


Fig. 5 CFR-thermo for different positions of the side branch and the stenosis

The sensor was positioned at 12 cm from the injection site and the same degree of the stenosis was positioned distal to the side branch under all conditions. Under resting flow speed of 1 cm/sec, hyperemic flow was 4 cm/sec in the proximal portion of the side branch and 2 cm/sec in the distal portion of the side branch. Coronary flow reserve was the ratio of the time at rest divided by the time at hyperemia. The distance of the side branch from the injection site was 8 cm in < 1 >, 6 cm in < 2 > and 4 cm in < 3 >. Coronary flow reserve was measured at 3.0 in < 1 >, 2.7 in < 2 > and 2.4 in < 3 >. The value of CFR-thermo increased with more distal side branches to the injection site.

Side br: dist = side branch located distal to the injection site; Side br: mid = side branch located near the injection site; Side br: prox = side branch located proximal to the injection site; HE = hyperemia. Other abbreviations as in Fig. 1.

温より8℃以上低くすること(通常は室温で十分可能)が必要である。また同率の狭窄の場合、CFR-thermoは側枝の位置に影響され、側枝が注入口から遠位にあるほどCFR-thermoは高く測定される。本法を臨床で用いる場合は、これらの点を考慮する必要がある。

Pijlsら¹²⁾が、臨床で温度センサー付き圧ガイドワイヤーでの熱希釈法によるCFR(CFR-thermo)と、ドッ

プラーフローワイヤーでのCFR(CFR-Doppler)とは良好な相関($CFR\text{-thermo} = 0.84 \times CFR\text{-Doppler} + 0.17$; $r = 0.80$, $p < 0.0001$)であると報告しており、基本的には臨床でも有用であると考え、より良好な指標となりうるためにも今回のような検討が必要と考える。

要 約

目的: 近年、温度センサー付き圧ガイドワイヤーが開発され、圧のみならず冠動脈内の温度変化の測定が可能となった。その結果、本ワイヤーを用いれば冠血流予備量比と同時に熱希釈法に基づいて冠血流予備能(CFR)が測定できるようになった。本研究の目的は、実験モデルを用いて本ワイヤーでの熱希釈法によるCFR(CFR-thermo)と流量から求めたCFR(CFR-flow)を比較することで、本法の精度および本測定法に影響を及ぼす因子について検討することにある。

方法: ガラス管を用いて側枝(内腔径2mm)を有する冠動脈主要分枝モデル(内腔径4mm)を作製した。このモデル内にポンプを用いて36℃の水を拍動性に灌流させた。CFR-flowは、灌流量を30ml/minと設定したときに流れる主要分枝の流量を基準とし、灌流量の設定を増加させたときの主要分枝の流量を基準流量で除することで求めた。CFR-thermoは、温度センサー付き圧ガイドワイヤーを用いて基準流量時のmean transit time(T_{mn})を、灌流量の設定を増加させたときの T_{mn} で除することで算出した。注入する水の温度・センサーの位置・側枝の位置や狭窄の程度など条件を変

えて両者を比較検討した。

結 果: 側枝のない状況では, 注入温度が32℃以上の場合とセンサーの位置が注入口から4cm以内の場合を除き, CFR-thermoとCFR-flowは良い相関であった。側枝があることで, CFR-thermoはCFR-flowよりも低値を示した。また, 側枝を狭窄の近位部に固定したとき, 同率の狭窄でも側枝が注入口から遠位側であるほどCFR-thermoは高値を示した。

結 論: センサーの位置・注入水温および側枝と狭窄の関係(位置・程度)は, 温度センサー付き圧ガイドワイヤーを用いての熱希釈法によるCFRの測定に影響を与えることが示唆された。

— J Cardiol 2002 Dec; 40(6): 249 - 257 —

文 献

- 1) Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW: Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; **33**: 87 - 94
- 2) Doucette JW, Corl PD, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M, Segal J: Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992; **85**: 1899 - 1911
- 3) Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL: Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; **87**: 1354 - 1367
- 4) Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1703 - 1708
- 5) De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W: Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans: Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994; **89**: 1013 - 1022
- 6) Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA, Ofili E, Labovitz AJ: Assessment of angiographically intermediate coronary artery stenosis using the Doppler flowwire. *Am J Cardiol* 1993; **71**: 26D - 33D
- 7) Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Ueda Y, Morioka S: Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: Comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 1251 - 1259
- 8) Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG: Relation between myocardial blood flow and severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1782 - 1788
- 9) Beck GJW, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JCA, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W: Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: A randomized trial. *Circulation* 2001; **103**: 2928 - 2934
- 10) Meuwissen M, Chamuleau SAJ, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, Bax M, de Jong A, Spaan JAE, Piek JJ: Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001; **103**: 184 - 187
- 11) De Bruyne B, Pijls NH, Smith L, Wievegg M, Heyndrickx GR: Coronary thermodilution to assess flow reserve: Experimental validation. *Circulation* 2001; **104**: 2003 - 2006
- 12) Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, Bech GJ, Van De Vosse F: Coronary thermodilution to assess flow reserve: Validation in humans. *Circulation* 2002; **105**: 2482 - 2486
- 13) Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; **I**: 307 - 310
- 14) Bland JM, Altman DG: Comparing methods of measurement: Why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995; **346**: 1085 - 1087
- 15) Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJC: A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 1971; **27**: 392 - 396
- 16) Gould KL: Coronary steal: Is it clinically important? *Chest* 1989; **96**: 227 - 228
- 17) Demer LL, Gould KL, Goldstein RA, Kirkeeide RL: Noninvasive assessment of coronary collaterals in man by PET perfusion imaging. *J Nucl Med* 1990; **31**: 259 - 270
- 18) Hozumi T, Yoshikawa J, Yoshida K, Akasaka T: Estimation of severity of stenosis with a Doppler guide wire in the experimental models. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; **8**: 595 - 601