

Funkční měření v katetrizační laboratoři – aneb je koronarografie vždy dokonalá?

Viktor Kočka

Kardiocentrum Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Kočka V. **Funkční měření v katetrizační laboratoři – aneb je koronarografie vždy dokonalá?** *Cor Vasa Supplementum 1, 2009.*

Selektivní koronarografie je zlatým standardem při hodnocení koronárních tepen. Existují však nálezy, jejichž hodnocení je obtížné. Tento přehledový článek se snaží shrnout současné poznatky o doplňkových katetrizačních metodách posuzujících koronární tepny z hlediska jejich hemodynamické funkce.

Klíčová slova: Selektivní koronarografie – Frakční průtoková rezerva – Koronární průtoková rezerva

Kočka V. **Functional measurement in the catheterization lab—or is coronary angiography always flawless?** *Cor Vasa Supplement 1, 2009.*

Selective coronary angiography is the gold standard for assessing the coronary arteries. However, some findings are difficult to interpret. This review article aims at summarizing current knowledge regarding complementary invasive methods for assessing the coronary arteries in terms of their hemodynamic function.

Key words: Selective coronary angiography – Fractional flow reserve – Coronary flow reserve

Adresa: MUDr. Viktor Kočka, FESC, Kardiocentrum FNKV a 3. LF UK, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, Česká republika, e-mail: kocka@fnkv.cz

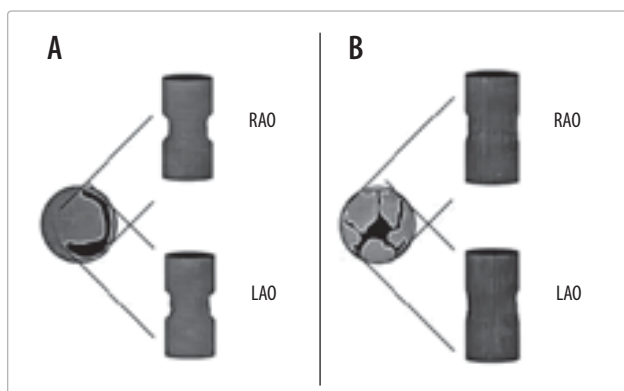
Úvod

První selektivní koronarografie provedl v roce 1957 Sones a i nyní, po více než padesáti letech, je základní vyšetřovací metodou v kardiologii a při vyšetření koronárních tepen je zlatým standardem. Selektivní koronarografie má excellentní rozlišení v řádu 200 μm , a umožňuje tedy detailní a spolehlivé hodnocení morfologie epikardiálního koronárního řečiště, včetně jeho periferních částí. Je možno zjistit přítomnost a kvalitu kolaterálního zásobení. Lze posoudit průtok tepnou pomocí TIMI skóre, mikrocirkulaci pomocí tzv. TIMI skóre myokardiální perfuze (TMPG). Zároveň provedená levostranná ventrikulografie umožňuje angiografické zhodnocení celkové i regionální systolické funkce levé komory. Snadno lze změřit end-diastolický, tedy plnicí tlak v levé komoře.

Přes všechny tyto přednosti má selektivní koronarografie také své limity.⁽¹⁾ Zobrazuje náplň koronárních tepen kontrastní látkou, a je tedy v principu luminografií. Koronární stenózy při histologickém hodnocení i při hodnocení intravaskulárním ultrazvukem mají často komplexní trojrozměrnou a asymetrickou strukturu. Kvantifikace

těchto stenóz je založena na sumačním dvojrozměrném obrazu srovnávajícím šíří lumen v místě stenózy s šíří lumen blízkého zdravého úseku. Tento referenční úsek však může být postižen difuzní koronární nemocí (to povede k podhodnocení stenózy), nebo může být pozitivně remodelovaným rozšířeným úsekem (což povede naopak k nadhodnocení významnosti stenózy). Stenóza může být ve vinutém úseku. Koronární ateroskleróza se vyznačuje častým postižením větvení, což opět i při maximální snaze o nalezení vhodných projekcí, kolmých na úsek zájmu, přináší problémy s přesným hodnocením významnosti koronárních stenóz. Velmi obtížné angiografické (tedy sumační) hodnocení stenóz s velmi komplexní strukturou nejlépe demonstruje *obrázek 1*. Tyto teoretické výhrady potvrdilo již v 70. letech minulého století sledování velké variability v angiografickém hodnocení významnosti koronárních stenóz zkušenými lékaři,^(2,3) a k podobným závěrům došli i v nedávné době autoři studie SISCA⁽⁴⁾ a další.⁽⁵⁾ V klinickém rozhodování hraje důležitou roli testování objektivní ischemie myokardu. Přítomnost zátěžové ischemie myokardu je jedním z nejsilnějších prediktorů výskytu infarktu myokardu a koronárního úmrtí.⁽⁶⁾ V klinické praxi je však mnoha

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM0021620817.



Obrázek 1 Schematické zobrazení limitace sumačního zobrazení významných koronárních stenóz

A. Poloměšitité lumen vede k podhodnocení významnosti stenózy v obou šikmých projekcích

B. Komplexní struktura stenózy – v tomto případě žádná radiologická projekce nezobrazí významnost stenózy

RAO – pravá šikmá projekce, LAO – levá šikmá projekce

Modifikováno z práce autorů Topol EJ, et al. *Circulation* 1995;92:2333–42.⁽⁷⁾

pacientům doporučena selektivní koronarografie bez zátěžových vyšetření. Schopnost zátěžových testů přesně lokalizovat ischemii je v nejlepším případě omezena na povodí jedné koronární tepny, v případě mnohočetného či difuzního poškození koronárních tepen je určení stenózy „zodpovědné“ za ischemii velmi obtížné. Je tedy zřejmé, že existuje klinická potřeba jiného než jen čistě angiografického hodnocení hraničně významných koronárních stenóz, za které jsou typicky považovány stenózy v rozmezí 40–70 %.

Invazivní hodnocení funkční významnosti koronárních stenóz má dlouhou historii. Již při první koronární angioplastice v roce 1977 Andreas Grüntzig měřil gradient na koronární stenóze za použití dilatačního katetru s dvojitým lumenem. Transstenotický gradient pod 20 mm Hg po intervenci byl tehdy považován za optimální konečný výsledek (osobní komunikace, B. Meier, Bern). Se zavedením supertenkových koronárních vodičů a miniaturizací dilatačních balonků se stalo přímé měření tlaků za stenózou nepraktické. Technický pokrok vedl k vývoji miniaturizovaných tlakových a dopplerovských čidel integrovaných přímo do supertenkého koronárního vodiče. Lze měřit tlak a/nebo průtok v koronární tepně za stenózou v klidu a při maximální hyperemii navozené intravenózním či intrakoronárním podáním vasodilatačních látek, nejčastěji adenosinu nebo papaverinu.

Frakční průtoková rezerva

Frakční průtoková rezerva (fractional flow reserve, FFR) je index, který vyjadřuje poměr maximálního průtoku koronární tepnou se stenózou k maximálnímu průtoku stejnou tepnou při absenci stenózy. Fyzikálně lze po jistém zjednodušení (vykrácení koronární rezistence, která je za maxi-

mální hyperemie nízká a konstantní) tento index matematicky vyjádřit jako poměr:

$$FFR_{myo} = (P_d - P_v) / (P_a - P_v) \approx P_d / P_a$$

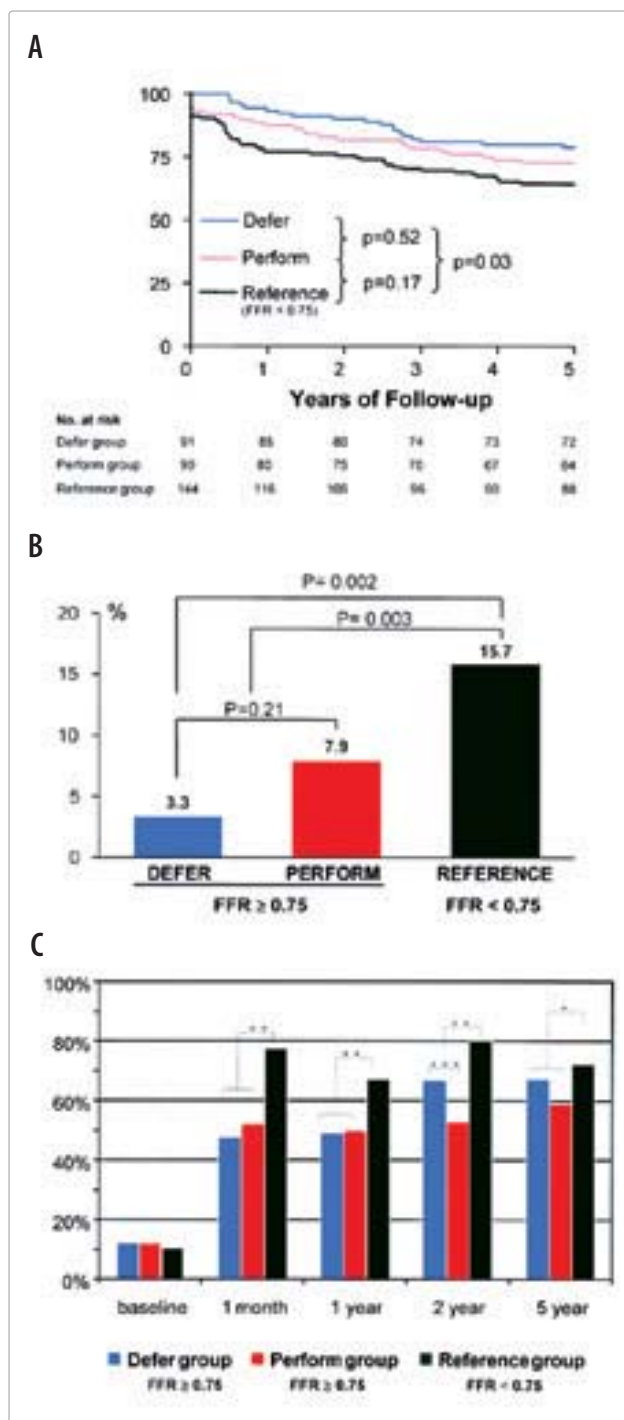
P_d je tlak za stenózou měřený čidlem na supertenkém vodiči, P_a je arteriální tlak měřený v koronárním ostiu standardním způsobem, P_v je centrální venózní tlak, který je typicky řádově menší než P_d i P_a a lze ho většinou zanedbat.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Velkou výhodou tohoto bezrozměrného indexu je jeho nezávislost na změně tepové frekvence, kontraktility nebo krevního tlaku.⁽¹¹⁾ Na pacientech s nemocí jedné tepny byla definována kritická hodnota $FFR_{myo} = 0,75$, nižší hodnoty velmi dobře korelují s prokázanou zátěžovou ischemií, která vymizela po provedení koronární intervence.⁽¹⁰⁾ Další autoři našli tuto prahovou hodnotu v rozmezí 0,75–0,80 a tyto hodnoty jsou považovány za „šedou zónu“; hodnoty > 0,80 dobře korelují s absencí objektivní ischemie.⁽¹²⁾ Platnost těchto hodnot byla ověřena i pro pacienty po infarktu myokardu; zdá se, že hodnota FFR_{myo} závisí také na přítomnosti viability v daném povodí.⁽¹³⁾ Metoda FFR není vhodná u pacientů v akutní fázi infarktu myokardu, zvláště poškození mikrocirkulace při pomalejším průtoku koronární tepnou může vést k podhodnocení významnosti koronární stenózy.⁽¹⁴⁾ Užitečnost FFR_{myo} byla prokázána také u ostiálních stenóz a u poškození kmene levé věnčité tepny.⁽¹⁵⁻²⁰⁾

Klinickou hodnotu měření FFR prokázala studie DEFER, kdy u 325 pacientů (spolupráce dvanácti center po dobu 18 měsíců) indikovaných k perkutánní intervenci (PCI) na hraniční koronární stenóze bylo vyšetřeno FFR_{myo} .^(21,22) Všem pacientům s hodnotou $FFR_{myo} < 0,75$ byla provedena PCI (skupina REFERENCE), pacienti s hodnotou $FFR_{myo} \geq 0,75$ byli randomizováni do skupiny s PCI (skupina PERFORM) a do skupiny s konzervativní terapií (skupina DEFER). Pacienti byli klinicky sledováni po dobu pěti let. Výsledky této velmi dobře provedené studie (obrázek 2) lze shrnout: pětiletá prognóza pacientů po neprovedení PCI angiograficky hraničně významné léze, která není funkčně hemodynamicky významná ($FFR_{myo} \geq 0,75$), je excelentní. Riziko infarktu myokardu nebo kardiální smrti je ve vztahu k této stenóze < 1 % za rok a provedení PCI toto riziko nijak nesnižuje. Žádný rozdíl není ani v symptomatickém stavu pacientů s PCI a bez PCI.

Se zavedením lékových stentů vzrostl počet pacientů, kteří jsou léčeni PCI pro nemoc více tepen.^(23,24) Zároveň platí, že lékové stenty jsou nákladné a nesou s sebou jisté riziko pozdní trombózy, a jejich správné použití má tedy zásadní význam. V lednu 2009 byly publikovány výsledky multicentrické studie FAME.⁽²⁵⁾ Pacienti v počtu 1 005 (spolupráce dvaceti center po dobu 20 měsíců) s nemocí více tepen indikovaných k PCI s použitím lékového stentu byli randomizováni do dvou skupin:

1. standardní provedení PCI stenóz > 50 % podle angiografie,
2. vyšetření FFR_{myo} všech stenóz a provedení PCI jen v případě $FFR_{myo} \leq 0,80$.



Obrázek 2 Výsledky studie DEFER

A. Kaplanovy-Meierovy křivky pro přežívání pacientů bez kardiiovaskulárních událostí

B. Výskyt kardiálního úmrtí a infarktu myokardu po pěti letech

C. Procenta pacientů bez bolestí na hrudi při randomizaci a v průběhu sledování

* $p = 0,028$; ** $p < 0,001$; *** $p = 0,021$

Se souhlasem vydavatele převzato z práce autorů Pijls NH, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105–11.⁽²¹⁾

Hodnota 0,80 byla zvolena za účelem bezpečného odstranění „šedé zóny“. FFR bylo technicky možno provést u 94 % všech lézí; v této studii nebylo prováděno jen u an-

giograficky hraničních, ale u všech stenóz, pochopitelně kromě uzávěrů. Strategie využívající FFR vedla k implantaci menšího počtu lékových stentů (2,7 vs. 1,9, $p < 0,001$), čas výkonu byl shodný v obou skupinách a celkové náklady na materiál byly nižší při strategii FFR. Primární sledovaný ukazatel (definován jako souhrn výskytu úmrtí, infarktu myokardu a opakované revaskularizace za jeden rok) se vyskytl v angiografické skupině u 18,3 % pacientů a ve skupině FFR u 13,2 % pacientů. Tento rozdíl je statisticky významný ($p = 0,02$).

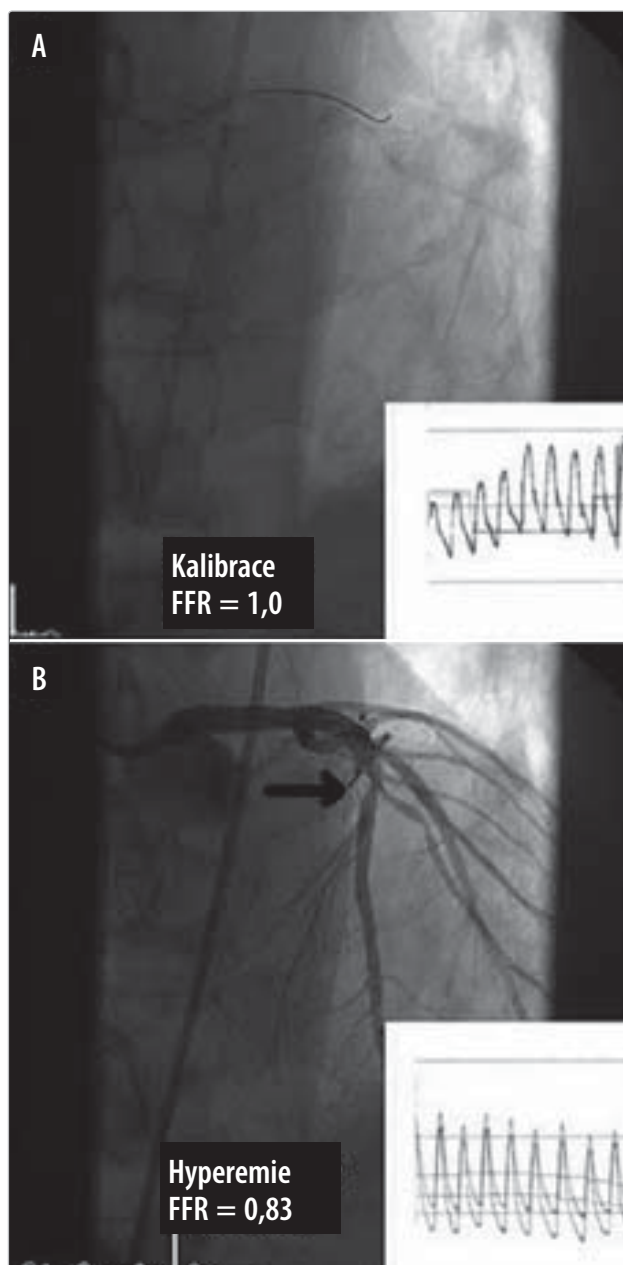
Propočtem doby náběru, počtu participujících center a počtu pacientů zařazených do studií DEFER, resp. FAME lze soudit, že průměrně bylo do těchto studií zařazeno v jednom centru 1,5, resp. 2,5 pacientů za měsíc. Jistě se tedy jedná o výrazně selektované skupiny.

V katetizační laboratoři je provedení FFRmyo jednoduchou záležitostí. Vodič s tlakovým senzorem (senzor je 3 cm od konce vodiče) je připojen ke konzole, jeho flexibilní konec lze tvarovat podle zvyklostí operátora. Po podání heparinu je vodič katetr zaveden do ostia koronární tepny (nesmí klínit) a FFR vodič je zaveden asi 3 cm do tepny, kdy tlakový senzor je v těsné blízkosti konce vodičového katetru a je provedena normalizace obou tlaků (obrázek 3A). FFRmyo musí být v tento moment 1,0. Z technických detailů je možno zmínit pečlivé propláchnutí tlakového systému fyziologickým roztokem a vyjmutí zavaděče z Y-konektoru při každém měření. Po normalizaci tlaků je FFR vodič zaveden přes stenózu. K prevenci spasmů je podán nitroglycerin intrakoronárně. K navození maximální hyperemie nejčastěji používáme adenosin, který lze podávat intravenózně nebo intrakoronárně. Intravenózní podání do velké periferní nebo do centrální žíly je považováno za zlatý standard a umožňuje provedení FFRmyo u ostiálních stenóz, stenóz kmene levé věnčité tepny a lze také provést postupné stažení vodiče tepnou k lokalizaci funkčně významné stenózy. Intrakoronární podání je levnější a rychlejší. Byla nalezena velmi dobrá korelace mezi oběma metodami a jejich výběr je tedy individuální.⁽²⁶⁾ Podle výsledku FFRmyo je výkon buď ukončen kontrolní angiografií po stažení vodiče, nebo lze vodič již zavedený přes stenózu použít k provedení PCI. Měření FFRmyo obvykle trvá 10–20 minut.

Bezpečnost zavedení intrakoronárního vodiče s tlakovým (či průtokovým) senzorem byla ověřena u 906 pacientů, přechodná bradykardie po intrakoronárním podání adenosinu se vyskytla u 1,7 % pacientů a spasmus tepny u 1 % pacientů.⁽²⁷⁾ Koronární disekce a jiné komplikace byly výjimečné.

Koronární průtoková rezerva

Koronární průtoková rezerva (coronary flow reserve, CFR) je vyjádřena poměrem průtoku v daném místě koronární tepny při maximální hyperemii k průtoku stejným místem za klidových podmínek. Průtok lze měřit miniaturizovaným dopplerovským senzorem na konci supertenkého koronárního vodiče. Hodnota CFR je ovlivněna epikardiální



Obrázek 3

A. Normalizace vodiče FFR, tlakové čidlo v těsné blízkosti konce vodičího katetru, tlakové křivky se překrývají, $FFR = 1,0$.

B. Vodič FFR zaveden za hraniční stenózu na RIA, která je angiograficky hraniční; její hodnocení je obtížné pro odstup dvou tenkých diagonálních větví v místě stenózy. FFR při maximální hyperemii je 0,83, stenóza tedy není funkčně významná.

FFR – frakční průtoková rezerva

stenózou i mikrocirkulací. Normální hodnota u mladých dobrovolníků je 3,5–5, hemodynamicky významné stenózy indukující ischemii mají $CFR < 2$. Vzhledem k hodnocení epikardiálních stenóz je nevýhodné, že CFR závisí také na hemodynamických parametrech, tachykardie navozená stimulací a zvýšení kontrakility dobutaminem v experimentu snižuje hodnotu CFR .⁽¹¹⁾ Tato variabilita vedla ke vzniku dalších indexů, jako je relativní CFR , kdy srov-

náváme CFR v tepně s epikardiální stenózou s CFR v jiné tepně bez stenózy.^(28,29) Dalším možným indexem je poměr průtoku tepnou v diastole a v systole.

Pohlédneme-li však na měření CFR z jiné strany, tak při angiografickém vyloučení významné epikardiální stenózy jde o metodu teoreticky velmi vhodnou ke studiu koronární mikrocirkulace. Epikardiální tepny tvoří pouze 5–10 % délky koronárního řečiště a například koronární arterioly, angiograficky nezobrazitelné, jsou odpovědné za většinu rezistence regulující průtok koronární tepnou. Tsagalou a spol. našli vztah mezi sníženou hodnotou CFR a mikroskopicky zjištěnou hustotou kapilár v myokardu pacientů s dilatovanou kardiomyopatií a spekulují o možném vztahu k progresi této choroby.⁽³⁰⁾ Schubert a spol. potvrdili roli CFR v časně detekci koronární vaskulopatie štěpu po ortotopické transplantaci srdce.⁽³¹⁾ Jaber a spol. se zabývali mechanismem účinku septální alkoholové ablace a zjistili, že její provedení má za následek okamžité zlepšení průtoku koronárními tepnami hodnoceného pomocí CFR .⁽³²⁾ Je známo, že po provedené primární PCI s obnovením dobrého průtoku infarktovou tepnou nedojde vždy k obnovení dobré perfuze myokardu z důvodu poškození mikrocirkulace. Takahashi a spol. měřili CFR po úspěšně provedené primární PCI u prvního infarktu myokardu přední stěny s elevací úseku ST a prokázali, že hodnoty $CFR \leq 1,3$ predikují horší systolickou funkci LK a výskyt srdečního selhání.⁽³³⁾ Laskey a spol. použili hodnotu CFR měřenou po výkonu k hodnocení účinku ischemického postconditioningu.⁽³⁴⁾

Z praktického hlediska je k měření CFR v katetrizační laboratoři kromě měřicího přístroje potřeba speciálního vodiče. Tento vodič má piezoelektrické ultrazvukové čidlo na svém konci a není vhodné jeho hrot příliš tvarovat. Po zavedení do koronární tepny je třeba nalézt úsek v pokud možno rovnějším segmentu tepny, kde lze předpokládat laminární proudění bez významnějších turbulencí. V posledních letech přibyla možnost měřit CFR pomocí termidiluční metody. Navození maximální hyperemie a bezpečnost této metody je obdobná jako u FFR , viz výše.

Závěr

Pečlivé provedení selektivní koronarografie je stále základem hodnocení koronárního řečiště. V omezeném počtu případech, kdy je angiografické hodnocení obtížné, máme k dispozici metody, které posuzují hemodynamický význam koronární stenózy, a nikoli její morfologii. Tyto metody jsou dostupné přímo v katetrizační laboratoři.

Frakční průtoková rezerva (FFR) je metoda s velmi robustním teoretickým základem. Základní práce dobře definují prahové hodnoty, které odpovídají neinvazivně prokázané ischemii myokardu. Dvě větší randomizované multicentrické studie prokázaly její klinickou užitečnost, zvláště dobrou prognózu selektované skupiny pacientů, u kterých je angiograficky hraniční a funkčně hemodynamicky nevýznamná koronární stenóza léčena konzervativně. Měření frakční průtokové rezervy je jednoduché, dobře reprodukovatelné a bezpečné.

Koronární průtoková rezerva (CFR) je k hodnocení stenóz epikardiálních tepen méně vhodná. Její dominantní role je v současnosti v klinickém výzkumu, převážně ve studiu koronární mikrocirkulace.

Literatura

1. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333–42.
2. Zir LM. Observer variability in coronary angiography. *Int J Cardiol* 1983;3:171–3.
3. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976;53:627–32.
4. Moer R, van Weert AW, Myreng Y, Molstad P. Variability of quantitative coronary angiography: an evaluation of on-site versus core laboratory analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2003;19:457–64.
5. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol* 2002;90:210–5.
6. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1465–78.
7. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994;89:1013–22.
8. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:3183–93.
9. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart* 1998;80:539–42.
10. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703–8.
11. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996;94:1842–9.
12. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:178–87.
13. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:157–62.
14. Tamita K, Akasaka T, Takagi T, et al. Effects of microvascular dysfunction on myocardial fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:452–9.
15. Arora H, Posligua W, Mesa A. Use of fractional flow reserve and intravascular ultrasonography to evaluate ambiguous left main coronary artery stenosis. *Tex Heart Inst J* 2008;35:329–33.
16. Botman CJ, Post H, Penn O, Pijls N. Value of magnetic resonance imaging, angiography, and fractional flow reserve to evaluate the left main coronary artery after direct surgical angioplasty. *Ann Thorac Surg* 2007;83:490–4.
17. Legutko J, Dudek D, Rzeszutko L, Wiziński M, Dubiel JS. Fractional flow reserve assessment to determine the indications for myocardial revascularisation in patients with borderline stenosis of the left main coronary artery. *Kardiologia Pol* 2005;63:499–506; discussion 7–8.
18. Ziaee A, Herrmann SC, Lim MJ, Kern MJ. Intravascular ultrasound and fractional flow reserve of equivocal left main stenosis in patients with Takayasu's arteritis: impact on surgical decision-making. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:381–5.
19. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leeser MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004;110:2831–6.
20. Bech GJ, Droste H, Pijls NH, et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001;86:547–52.
21. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105–11.
22. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001;103:2928–34.
23. Ong AT, van Domburg RT, Aoki J, Sonnenschein K, Lemos PA, Serruys PW. Sirolimus-eluting stents remain superior to bare-metal stents at two years: medium-term results from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1356–60.
24. Moses JW, Stone GW, Nikolsky E, et al. Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions: pooled analysis from four randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2164–71.
25. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–24.
26. Jeremias A, Whitbourn RJ, Filardo SD, et al. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J* 2000;140:651–7.
27. Qian J, Ge J, Baumgart D, et al. Safety of intracoronary Doppler flow measurement. *Am Heart J* 2000;140:502–10.
28. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:459–74.
29. 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.
30. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana M, Agapitos E, et al. Depressed coronary flow reserve is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1391–8.
31. Schubert S, Abdul-Khalik H, Wellnhofer E, et al. Coronary flow reserve measurement detects transplant coronary artery disease in pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:514–21.
32. Jaber WA, Yang EH, Nishimura RA, et al. Immediate improvement in coronary flow reserve after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart* 2008;94:1288–94.
33. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, et al. Usefulness of coronary flow reserve immediately after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting long-term adverse cardiac events. *Am J Cardiol* 2007;100:806–11.
34. Laskey WK, Yoon S, Calzada N, Ricciardi MJ. Concordant improvements in coronary flow reserve and ST-segment resolution during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a benefit of post-conditioning. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:212–20.