

Aus dem
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Robert-Bosch-Krankenhaus
Zentrum für Innere Medizin
Abteilung für Kardiologie

**Epikardiale Atherosklerose, koronare
Gefäßschlängelungen, Aneurysmata und
Muskelbrücken – Analyse der Koronarmorphologie bei
Patienten mit Acetylcholin-induzierten
Koronarspasmen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Gollwitzer, Robert Wolf Gottfried
2022**

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. P. Ong

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. I. Müller

Tag der Disputation: 24.03.2022

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Angina pectoris	6
1.2. Koronare Vasomotionsstörungen	11
2.2. Der intrakoronare Acetylcholin-Test	13
2.2.1. Funktionsweise des Acetylcholin-Tests	15
2.2.2. Auswertung des Acetylcholin-Tests	16
2.3. Strukturierte Analyse der Koronarangiographien	19
2.4. Epikardiale atherosklerotische Veränderungen	20
2.5. Koronare Aneurysmata	21
2.6. Muskelbrücken	23
2.7. Koronare Gefäßschlängelungen	25
3. Ergebnisse	31
3.1. Kodierung der klinischen Parameter	31
3.2. Vergleich der Acetylcholin-Testergebnisse mit klinischen Parametern	31
3.3. Univariate Analysen	32
3.3.1. Klinische Charakteristika bei allen drei Testgruppen	32
3.3.2. Angiographische Parameter bei allen drei Testergebnissen	35
3.3.3. Klinische Charakteristika bei Vergleich von negativem und positivem Acetylcholin-Test	36
3.3.4. Angiographische Charakteristika bei negativen und positiven Acetylcholin-Tests	38
3.4. Multivariate Analysen	42
3.4.1. Prädiktoren für mikrovaskuläre Koronarspasmen	43
3.4.2. Prädiktoren für epikardiale Koronarspasmen	43
4. Diskussion	44
4.1. Zusammenfassung und Diskussion der Analysen	44
4.2. Deutung der multivariaten und univariaten Analysen	45
4.2.1. Rolle des weiblichen Geschlechts	45
4.2.2. Rolle der koronaren Gefäßschlängelungen	48
4.2.3. Rolle der Atherosklerose	50
4.2.4. Analyse der Anginaformen	53
4.3. Stellenwert der Analyse der Koronarmorphologie	54

4.4. Klinische Anwendbarkeit der Analysen.....	56
4.5. Prognose und Limitationen	57
5. Zusammenfassung.....	58
6. Verzeichnisse	60
6.1. Abkürzungsverzeichnis	60
6.2. Abbildungsverzeichnis.....	62
6.4. Literaturverzeichnis.....	63
7. Erklärung zum Eigenanteil	72
8. Anhang	73
9. Danksagung.....	74

1. Einleitung

1.1. Angina pectoris

Der bereits im 18. Jahrhundert vom britischen Arzt William Heberden begründete Begriff *Angina pectoris* beschreibt eine thorakale Beschwerdesymptomatik. (1) Heberden hatte beobachtet, dass Patienten belastungsabhängige Brustschmerzen angaben, die in Ruhe wieder rückläufig waren. (2) Was Heberden noch nicht wusste, war, dass diese Beschwerden durch Stenosen der epikardialen Koronararterien hervorgerufen werden können. Dieser Zusammenhang konnte erst viele Jahre später nachgewiesen werden.

Angina pectoris ist trotzdem ein historisch geprägter Begriff (1) und im Laufe der Zeit wurde klar, dass es sich um ein heterogenes klinisches Symptombild handelt, welches durch eine Vielzahl zugrundeliegender Erkrankungen hervorgerufen werden kann. (3) Ebenso vielfältig ist die Einteilung der Angina pectoris in Gruppen: Man kann typische von atypischer Angina sowie stabile von instabiler Angina pectoris unterscheiden. Der Begriff wurde über die Jahre um Unterformen wie unter anderem die Variantangina und das kardiale Syndrom X erweitert. (4,5) Diese Begriffe haben aber eher Verwirrung gestiftet, als dass sie Klarheit in die Terminologie gebracht hätten.

Während eines pectanginösen Anfalles liegt eine Minderversorgung des Myokards mit Sauerstoff vor. (6) Es besteht ein Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf im Muskelgewebe. Dieser Zustand wird Koronarinsuffizienz genannt und ist bei Patienten mit Angina pectoris in der Regel transient. (7) Viele unterschiedliche Mechanismen sind für die Entstehung der Koronarinsuffizienz verantwortlich. (2,8,9) Die linke und die rechte Koronararterie sind die funktionellen Endarterien, die die Blutversorgung des Herzens gewährleisten. Die Genese der Angina pectoris kann vereinfacht durch strukturelle oder funktionelle Anomalitäten der Koronarien erklärt werden. (10)

Ein etabliertes Konzept für das Auftreten pectanginöser Beschwerden durch eine strukturelle Anomalität stellt die durch Atherosklerose bedingte koronare Herz-

krankheit (KHK) dar. (11) Die atherosklerotischen Plaques werden ab einer Stenose eines Koronargefäßes von ca. >70 Prozent hämodynamisch relevant und bedingen eine Mangelversorgung des Myokards mit Sauerstoff. Diese tritt meist bei Belastung und somit erhöhtem Sauerstoffbedarf des Myokards auf. Die Hypoxie äußert sich als Angina pectoris. (9) Die KHK stellt zusammen mit Folgeerkrankungen (z. B. akutes Koronarsyndrom etc.) weiterhin - trotz besserer Behandlungsmöglichkeiten - eine der Haupttodesursachen in den Industrienationen dar. (12)

Nachdem über viele Jahre vorrangig die makroskopisch sichtbaren, hochgradigen Stenosen der epikardialen Koronarien als Ursache für eine Angina pectoris in Betracht gezogen wurden, rückten danach vermehrt auch andere Konzepte der Pathogenese von Angina pectoris ins Blickfeld. (13) Seitdem Myron Prinzmetal im Jahre 1959 eine „variante Form“ der Angina beschrieb, wurden zahlreiche weitere Ursachen für pectanginösen Schmerz evaluiert. (5,7) So zeigten diverse Studien, dass viele Patienten, die über Angina pectoris klagten, keine höhergradigen Koronarstenosen in der Koronarangiographie aufwiesen. (3)

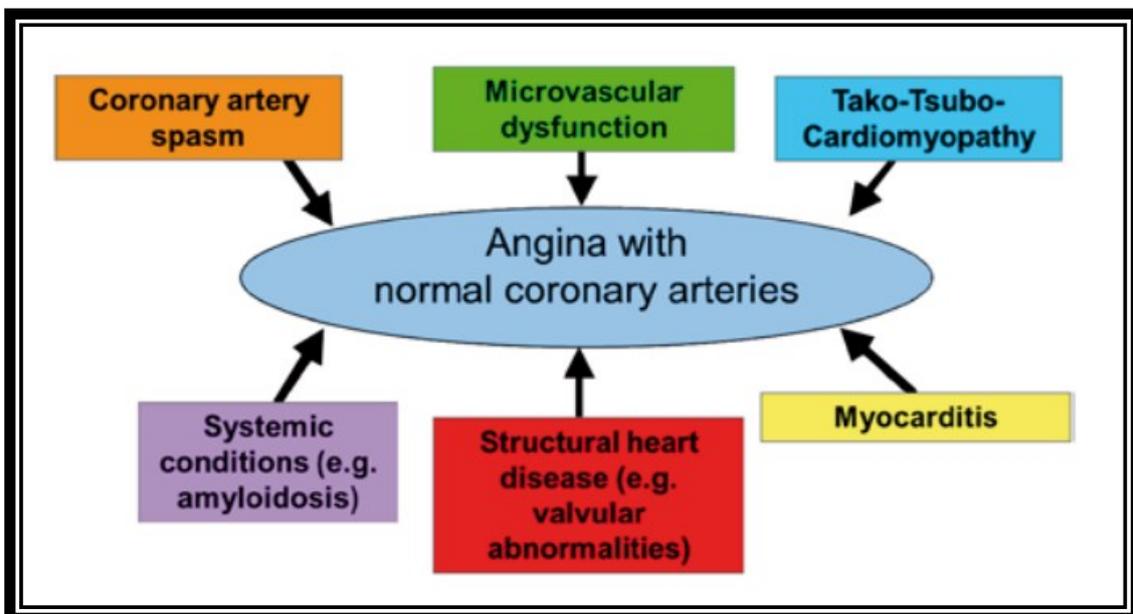


Abbildung 1: Mögliche Ursachen einer Angina bei fehlenden Koronarstenosen (3)

Bei Patienten ohne stenosierende KHK kommen vielfältige Erkrankungen als Auslöser der Angina in Frage. Koronarspasmen, das Tako-Tsubo-Syndrom, eine Myokarditis sowie Systemerkrankungen und strukturelle Herzfehler sind hierbei häufige Ursachen. (3)

Zudem gilt es, bei Brustschmerzen auch an nicht-kardiale Ursachen zu denken. (14) So kommen beispielsweise eine Pleuritis, die Lungenembolie, Pneumonien oder das Magengeschwür als weitere Auslöser in Frage.

Ebenso vielfältig wie die Ursachen der Angina sind auch die Diagnostik sowie die Therapieoptionen. Die genaue Abklärung und Diagnostik einer Angina pectoris ist daher essentiell, um die zugrundeliegende Pathologie adäquat zu therapieren. Nicht selten wird eine Angina pectoris als nicht-kardialer Brustschmerz verkannt. (11) Um dies zu vermeiden, gilt es, an die unterschiedlichen Ursachen der Angina pectoris und deren spezielle Diagnostik zu denken.

Die 2019 von der European Society of Cardiology veröffentlichten „Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes“ bieten Orientierung für eine systematische Evaluation von Patienten mit Angina pectoris. (15)

Der Begriff „chronic coronary syndrome (CCS)“ wird hierbei dem gebräuchlicheren „acute coronary syndrome (ACS)“ gegenübergestellt. (15) Im Folgenden wird die Evaluation von Patienten mit CCS, also stabiler Angina pectoris, thematisiert. Die genaue Betrachtung der Symptomatik stellt hierbei den ersten Schritt in der Abklärung der Anginapatienten dar. (15) So ist die Angina bei koronaren Vasomotionsstörungen oft „atypisch“ in ihrem Erscheinungsbild, das heißt sie tritt oft in Ruhe auf. (16) Nach einer Basisdiagnostik (Elektrokardiogramm (EKG), Vitalparameter, Labor) sollte eine Ischämiediagnostik mittels nicht-invasiver Belastungstests erfolgen. (2) Hier sind (beim stabilen Patienten) Verfahren wie z. B. die Stress-Magnetresonanztomographie-Untersuchung, die Stress-Echokardiographie oder die Cardio-Computertomographie etabliert. Kommt es hierbei zu Auffälligkeiten, kann mittels invasiver Diagnostik die Symptomatik weiter abgeklärt werden.

Standard ist heute die Linksherzkatheteruntersuchung, bei der eine Koronarangiographie durchgeführt wird. Hiermit lassen sich makroskopische Pathologien epikardialer Gefäße sowie hämodynamisch relevante atherosklerotische Plaques bzw. Stenosen darstellen. Im Anschluss kann ggf. die Ursache der Angina pectoris noch in der gleichen Sitzung per Stentimplantation oder zweizeitig kardiochirurgisch per koronarer Bypass-Operation behoben werden. (17)

Allerdings lassen sich bei weitem nicht alle Pathologien der Koronarien mittels einer rein diagnostischen Koronarangiographie erfassen. Viele Katheteruntersuchungen enden bei Angina-Patienten ohne das Auffinden höhergradiger Koronarstenosen. Patienten mit Angina pectoris und kardialer Ischämie, die im Herzkatheter keine höhergradigen Stenosen aufweisen, zeigen das Bild einer INOCA (ischaemia and no obstructive coronary artery disease).(18)

Eine Prinzmetal-Angina ist durch Eigenschaften gekennzeichnet, die sie von einer typischen Angina pectoris unterscheidet: Sie tritt in Ruhe, auch oft nachts auf, nicht etwa hauptsächlich bei Anstrengung. Transiente ST-Hebungen wie auch -Senkungen sind hierbei oft zu beobachten. (4)

Manche KHK-Patienten klagen auch nach Stentimplantation ohne Restenosen weiterhin über pectanginöse Beschwerden. (19) Dies zeigt auf, dass kardiale Ischämien nicht allein mit dem Vorhandensein struktureller, meist obstruktiver Störungen der epikardialen Koronarien zu erklären sind. Es bedarf bei diesen Patienten einer weitergehenden Abklärung der pectanginösen Beschwerden, um Funktionsstörungen zu erörtern, die über stenosierende Prozesse der KHK hinausgehen.

Während eine solche Diagnostik in Japan schon seit vielen Jahren zur Basisdiagnostik bei Patienten mit Angina pectoris gehört, wird diese in Europa noch seltener angewendet. (20) Im Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart ist der Acetylcholin-Test als Methode zur Diagnostik von epikardialen und mikrovaskulären Koronarspasmen seit über 15 Jahren etabliert.(19) 2012 zeigte die hier erstellte ACOVA-Studie (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries) ein Auftreten von mikrovaskulären oder epi-

kardialen Koronarspasmen bei 62% der untersuchten Patienten mit stabiler Angina pectoris ohne höhergradige Koronarstenosen unter Acetylcholin-Testung.
(21)

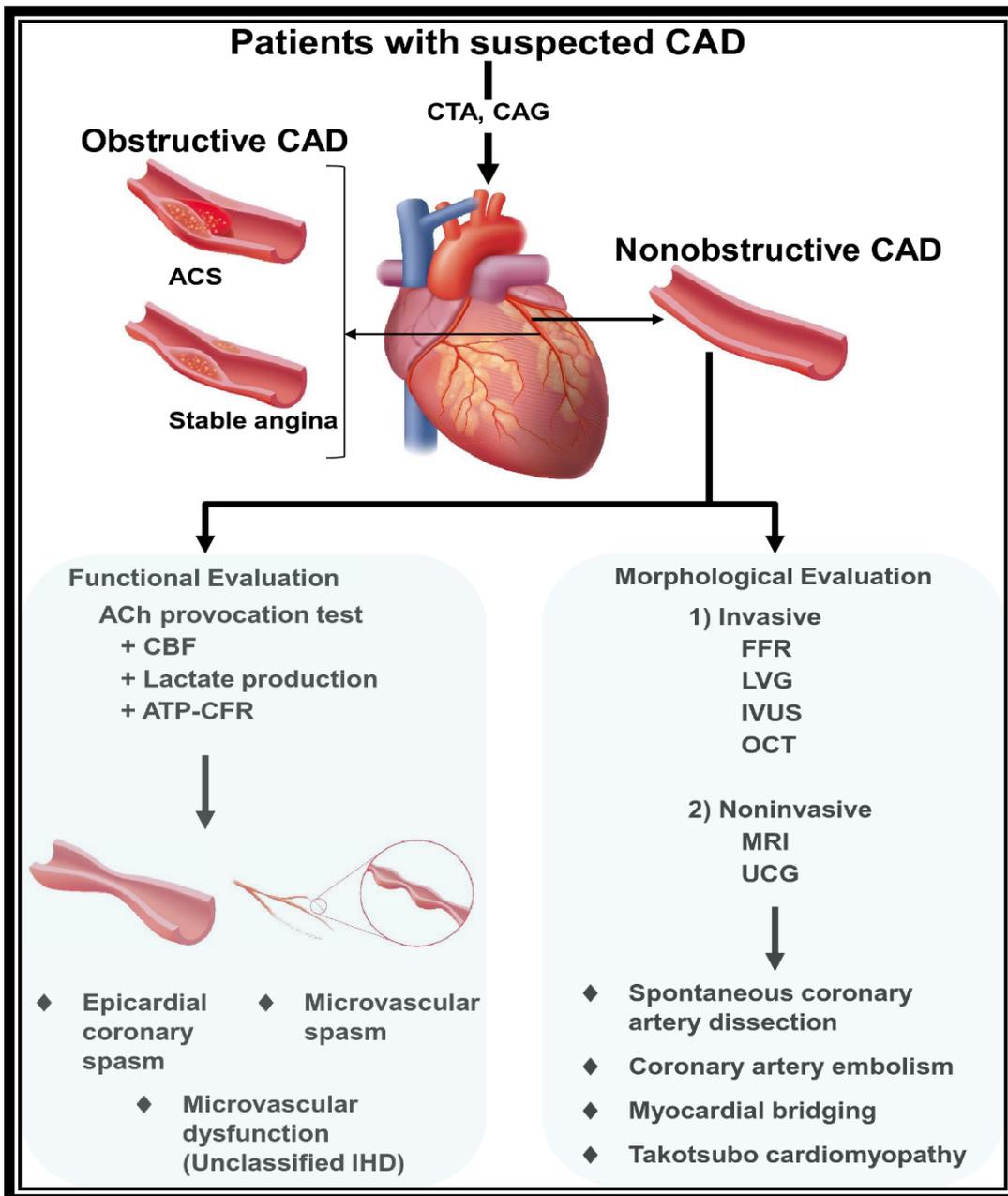


Abbildung 2: Mögliches Assessment eines Patienten mit koronarer Herzkrankheit. (22) CAD coronary artery disease, CTA computed tomography angiography, CAG coronary angiography, ACS acute coronary syndrome, Ach acetylcholine, CBF coronary blood flow, ATP-CFR adenosine triphosphate-induced coronary flow reserve, IHD ischemic heart disease, FFR fractional flow reserve, LVG left ventriculography, IVUS intravascular ultrasound, OCT optical coherence tomography, MRI magnetic resonance imaging; UCG, ultrasonic echocardiography

1.2. Koronare Vasomotionsstörungen

Koronare Vasomotionsstörungen stehen auch im Zentrum der Forschung der internationalen Forschungsgruppe COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study Group). Unter dem Begriff der Koronarspasmen fasst man transiente pathologische Gefäßlumenverkrampfungen zusammen, die den koronaren Blutfluss reduzieren und letztlich eine Ischämie des Myokards hervorrufen. (23) Diese Spasmen können sowohl auf der Ebene epikardialer, also makroskopisch sichtbarer Gefäße, wie auch im mikrovaskulären Bereich auftreten. (24) Klinische Manifestationen reichen von stabiler und instabiler Angina pectoris bis zu akuten Myokardinfarkten und plötzlichem Herztod. (23)

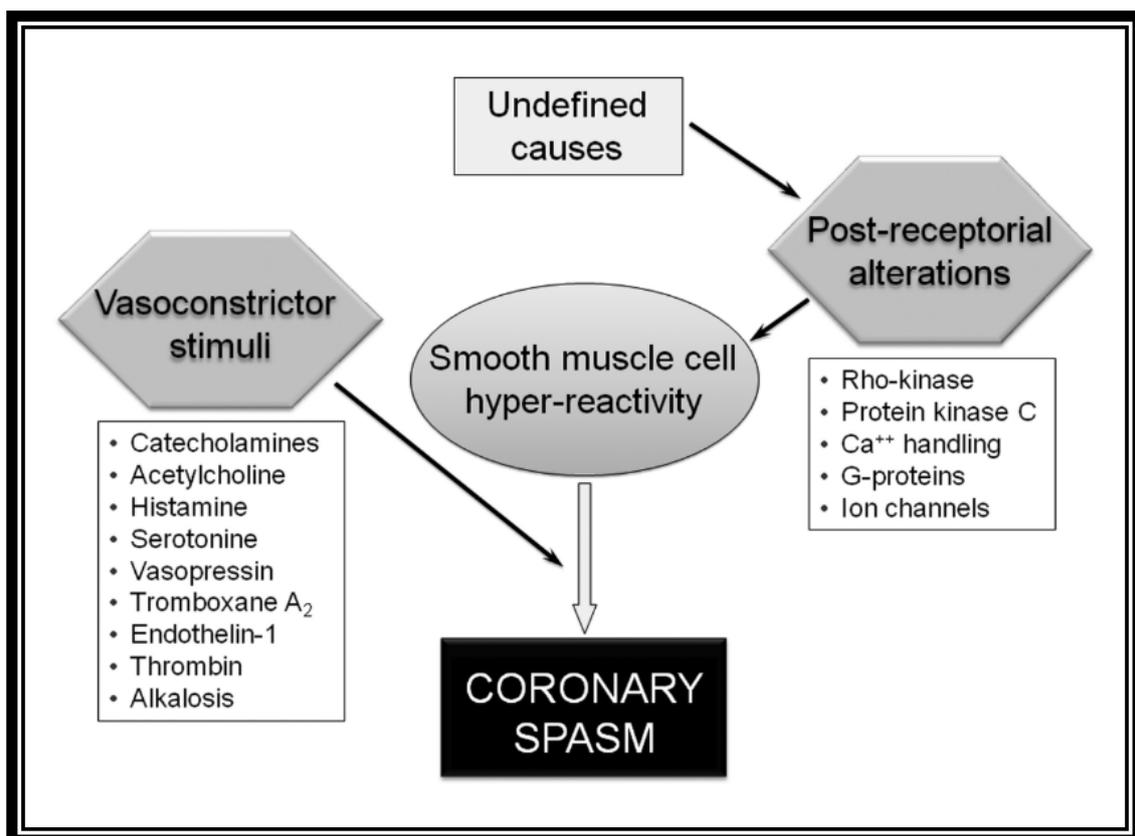


Abbildung 3: Multifaktorielle Genese von Vasospasmen (25)

Die Mechanismen, die zur Entstehung von koronaren Vasomotionstörungen führen, sind komplex und nicht abschließend geklärt. Man weiß um die zentrale Bedeutung der Hyperreaktivität der glatten Gefäßmuskelzellen und der endothelialen Dysfunktion, die zu einer reduzierten Stickstoffmonoxidbioverfügbarkeit führen. (19) Atherosklerotische Plaques tragen zur Entstehung der endothelialen Dysfunktion bei. (26) Durch die Evaluation des Koronarstatus vor der Acetylcholin-Testung könnten sich Rückschlüsse auf den Einfluss von vorhandenen strukturellen Gefäßveränderungen auf die Gefäßreaktion ziehen lassen. Eine kombinierte Testung der Koronarien bezüglich struktureller und funktioneller Veränderungen gewährleistet betroffenen Patienten eine effektive Therapie ihrer Grunderkrankung.

Vorherige Studien nahmen an, dass epikardiale atherosklerotische Plaques ein Risikofaktor für das Entstehen von epikardialen Spasmen sind. Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher unter anderem der Vergleich der Ergebnisse der intrakoronaren Acetylcholin-Testung bei Patienten mit Symptomen einer myokardialen Ischämie sowohl bei komplett glatten, wie auch atherosklerotisch veränderten Koronarien. Zudem werden weitere morphologische Veränderungen der Koronararterien hinsichtlich ihrer Assoziation mit Koronarspasmen untersucht.

So sind beispielsweise neben der epikardialen Atherosklerose auch Muskelbrücken, koronare Gefäßschlängelungen und Aneurysmata bei Koronarangiographien anzutreffen. Diese sind in ihrer klinischen Bedeutsamkeit, vor allem bezüglich der Korrelation zu Koronarspasmen, weitgehend unerforscht. Analysen dieser Zusammenhänge könnten für das Verständnis der Ätiologie von Koronarspasmen von Bedeutung sein.

Anhand der umfassenden Patientendaten, deren Angiographiesequenzen und Acetylcholin-Testergebnisse, die im Robert-Bosch-Krankenhaus (RBK) zwischen 2008 und 2016 erhoben wurden, konnten diese Analysen durchgeführt werden. Diese sind im Folgenden, nach der Darstellung der Thematik und Erläuterung der Methoden, aufgeführt.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Zwischen 2008 und 2016 wurden insgesamt 617 Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer myokardialen Ischämie bei zeitgleich nicht-stenosierte Koronararterien (<50 % epikardiale Stenosen) in diese Studie eingeschlossen (Durchschnittsalter 61 +/- 11, 62 Prozent Frauen).

Ausschlusskriterien waren ein akutes Koronarsyndrom, höhergradige Niereninsuffizienz (Kreatinin >2.0 mg/dl), vorhergegangene koronare Bypass-Operationen, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen oder spontane Koronarspasmen. (27)

Bei allen Patienten erfolgte nach der diagnostischen Koronarangiographie der Acetylcholin-Test nach einem festen Schema. Herz-Kreislauf-Medikamente (β -Rezeptoren-Blocker, Kalziumkanalblocker und Nitrate) wurden 24-48 Stunden vor der Koronarangiographie abgesetzt. Die sublinguale Verabreichung von Glyceryltrinitrat war zur Linderung von Brustschmerzen jederzeit zulässig. Keiner der Patienten benötigte diese Behandlung jedoch <4 Stunden vor der Koronarangiographie. Herzfrequenz, Blutdruck und das 12-Kanal-EKG wurden während des ACh-Tests kontinuierlich überwacht. (21)

Vor der Herzkatheteruntersuchung mit Acetylcholin-Test erfolgte eine schriftliche Aufklärung der Patienten. Die Untersuchungen erfolgten in Übereinstimmung mit den Inhalten der Deklaration von Helsinki und den späteren Änderungen. Ein positives Votum der Ethikkommission wurde unter dem Aktenzeichen 2007-106-f eingeholt.

2.2. Der intrakoronare Acetylcholin-Test

Invasive Provokationstests mit intrakoronar verabreichten vasoaktiven Substanzen zählen seit über 40 Jahren zu den etablierten diagnostischen Verfahren bei der Evaluation von Patienten mit Angina pectoris.(28) Der ACh-Test wurde in Japan, wo in der Bevölkerung eine hohe Prävalenz an Vasospasmen vorliegt, von

Wissenschaftlern um Ken Okumura und Hirofumi Yasue entwickelt. (28) 1974 beschrieben Yasue et al. die vasospastische Reaktion von Koronarien nach Injektion von Methacholin, einem Derivat des Acetylcholins. (29) Sie stellten im Verlauf fest, dass bei Patienten, die an einer Variantangina litten, die intrakoronare Acetylcholingabe deren charakteristische Anfallssymptomatik auslösen konnte. In den folgenden Jahrzehnten konnten die Forscher die hohe Sensitivität des Acetylcholin-Tests und dessen risikoarme Anwendung belegen. (29)

Recommendations for investigations in patients with suspected vasospastic angina		
Recommendations	Class^a	Level^b
An ECG is recommended during angina if possible.	I	C
Invasive angiography or coronary CTA is recommended in patients with characteristic episodic resting angina and ST-segment changes, which resolve with nitrates and/or calcium antagonists, to determine the extent of underlying coronary disease.	I	C
Ambulatory ST-segment monitoring should be considered to identify ST-segment deviation in the absence of increased heart rate.	IIa	C
An intracoronary provocation test should be considered to identify coronary spasm in patients with normal findings or non-obstructive lesions on coronary arteriography and a clinical picture of coronary spasm, to diagnose the site and mode of spasm. ^{412,414,438–440}	IIa	B

CTA = computed tomography angiography; ECG = electrocardiogram.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.

© ESC 2019

Abbildung 4: Guidelines der ESC bei vasospastischer Angina (2)

Der Test hat einen festen Stellenwert in der Abklärung von pectanginösen Beschwerden in Asien, wo er gebräuchlicher ist als in Europa und den USA. (27) Die internationale Forschungsgruppe COVADIS sowie die European Society of Cardiology (ESC) und die Japanese Society of Cardiology / Japanese Circulation

Society (JCS) empfehlen den Acetylcholin-Test zur Feststellung von mikrovaskulären wie epikardialen Vasomotionsstörungen bei Angina pectoris-Patienten. (15,17,30) Die ESC sprach in den 2019 veröffentlichten Guidelines eine Klasse-IIa-Empfehlung für das Durchführen einer invasiven Spasmustestung aus. (15) Eine Herzkatheteruntersuchung mit anschließender Acetylcholin-Testung stellt heute die Standarddiagnostik bei Verdacht auf vasospastische Angina dar, um mikrovaskuläre und epikardiale Koronarspasmen zu detektieren. (31)

2.2.1. Funktionsweise des Acetylcholin-Tests

Acetylcholin (ACh) ist ein wichtiger Neurotransmitter und unter anderem von essentieller Bedeutung im parasympathischen Nervensystem des menschlichen Körpers. Es wird zur Gruppe der vasoaktiven Substanzen gezählt. Einfluss auf den Gefäßtonus hat Acetylcholin durch die Bindung an muskarinerge Rezeptoren des Endothels und der glatten Gefäßmuskelzellen. (32) An Zellen des Gefäßendothels vermittelt ACh die Ausschüttung von vasodilatativem Stickstoffmonoxid. (33) Die Bindung von ACh an der glatten Gefäßmuskulatur hingegen führt zur Vasokonstriktion und zur Abnahme des Gefäßdurchmessers. (33) Diese zwei gegensätzlichen Mechanismen sind bei gesunden Patienten im Gleichgewicht. Wird Acetylcholin direkt in die Koronarien injiziert, folgt als physiologische Reaktion entweder eine Gefäßdilatation, oder eine Vasokonstriktion um bis zu 25%. (20) Viele verschiedene Faktoren reduzieren das Potenzial des Endothels, auf entsprechende Reize mit der Ausschüttung vasodilatatorischer Substanzen zu reagieren. Man spricht hierbei von einer endothelialen Dysfunktion. (34) Ein pathologischer, also positiver Acetylcholin-Test geht mit einer wesentlich stärkeren Vasokonstriktion einher. Im Zuge des Acetylcholin-Tests werden aufsteigende Dosierungen von Acetylcholin intrakoronar appliziert. Der Effekt der ACh-Gabe liefert dem Untersucher Hinweise auf das Vorhandensein von Koronarspasmen.

2.2.2. Auswertung des Acetylcholin-Tests

In der vorgelegten Untersuchung wurden Daten aus den Jahren 2008 – 2016 analysiert. Der Acetylcholin-Provokationstest erfolgte nach Erhebung des Koronarstatus im direkten Anschluss an eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung (27), sofern keine relevanten epikardialen Stenosen nachweisbar waren. Vor der Durchführung des Tests werden die entsprechenden ACh-Dosen in Spritzen vorbereitet. Das Schema im RBK sieht vier Dosen für die Injektion in die linke Koronararterie vor. Sie beinhalten 2, 20, 100 und 200 Mikrogramm Acetylcholin. Die Spritze für die Injektion in die rechte Koronararterie enthält 80 Mikrogramm Acetylcholin. Zudem muss intrakoronar verabreichbares Nitroglycerin vorbereitet werden, die übliche Dosis liegt bei 200 Mikrogramm. (21)

Die Punktion der Arteria radialis stellt im RBK den standardmäßigen Zugangsweg für die Koronarangiographie dar. Alternativ kann eine femorale Punktion erfolgen. Nach der Injektion eines Lokalanästhetikums erfolgt die Punktion mittels Seldingertechnik.(20) Der Diagnostikkatheter wird bis kurz vor die Aortenklappe vorgeschoben und durch Drehen und Zurückziehen in den linken Hauptstamm gelegt.

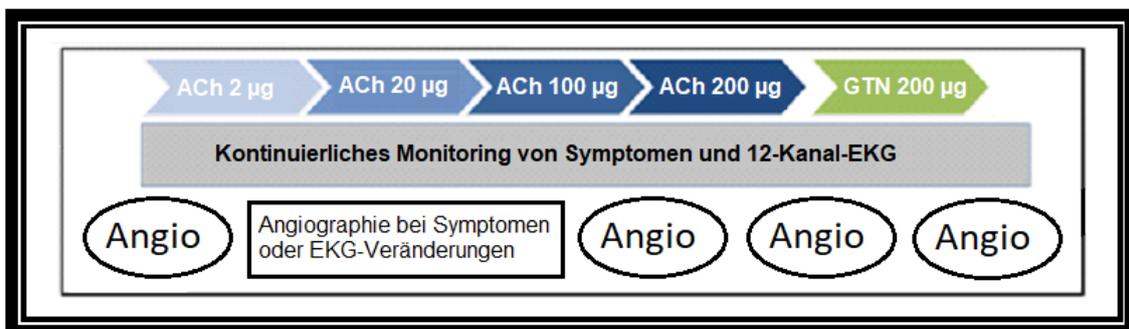


Abbildung 5: Schrittweiser, schematischer Ablauf des Acetylcholin-Tests im Robert-Bosch-Krankenhaus angewandt in dieser Form seit 2008

Durch Gabe von 2 ml Kontrastmittel erfolgt die Lagebestätigung. Im Anschluss wird mittels Judkinstechnik unter manueller Gabe von 10 ml Kontrastmittel die Koronarangiographie durchgeführt. Die Ansichten LAO 40°/0° und RAO 35°/0° sind für Aufnahmen der rechten Koronararterie gebräuchlich, LAO 45°/CRAN

25°, RAO 30°/CRAN 30° und RAO 20°/ CAUD 30° werden für die linke Koronararterie angewandt. Per visueller Analyse der Angiographien erfolgt der Ausschluss höhergradiger (> 50% des Gefäßdurchmessers) Stenosen, woraufhin mit der Acetylcholin-Testung begonnen werden kann. (20)

Zuerst werden 6 ml der 2 µg ACh-Lösung langsam über 20 Sekunden in die linke Koronararterie injiziert. Hierbei wird genau auf EKG-Veränderungen (12-Kanal-EKG) und Beschwerdeäußerungen des Patienten geachtet. Nach Injektion des ACh erfolgt durch Gabe von 10 ml Kontrastmittel eine erneute Koronarangiographie. Falls keine, oder nur leichte Beschwerden reproduziert werden können oder das EKG sich nicht maßgeblich ändert und auch die Angiographie keine Spasmen anzeigt, wird die Testung nach einer Minute mit höheren ACh-Dosen fortgesetzt. Es erfolgt die Gabe von 20, 100 und letztlich 200 Mikrogramm ACh. Erneut wird nach jeder Applikation eine Koronarangiographie durchgeführt, um einen epikardialen Spasmus zu dokumentieren und die Beschwerden erhoben sowie ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Häufig werden Patienten mit vasospastischer Angina pectoris nach der ACh-Gabe von 100 Mikrogramm symptomatisch. Sobald die bekannte Symptomatik auftritt und ischämietypische EKG-Veränderungen auftreten, wird mit der ACh-Gabe gestoppt. Es erfolgt anschließend eine intrakoronare Nitroglyceringabe zur Gefäßdilatation und ggf. Spasmolyse.

Drei Kriterien werden bei der Auswertung des Acetylcholin-Tests berücksichtigt:

- 1) Durch die intrakoronare Gabe von Acetylcholin kann die Beschwerdesymptomatik der Patienten reproduziert werden. Klagen Patienten¹ über vorbekannte pectanginöse Beschwerden, ist dies ein Anhaltspunkt für das Bestehen einer vasospastischen Angina.
- 2) Es muss ein Äquivalent im EKG des Patienten vorliegen, welches auf eine Myokardischämie hindeutet. Hierzu sind ST-Hebungen oder Senkungen $\geq 0,1$ mV in zwei benachbarten Ableitungen zu zählen. Oft sind auch T-Negativierungen

¹* Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation auf die Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche geschlechtsbezogenen Formulierungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

ein Hinweis auf eine Myokardischämie, vor allem wenn diese zeitgleich mit bekannten Beschwerden auftreten.

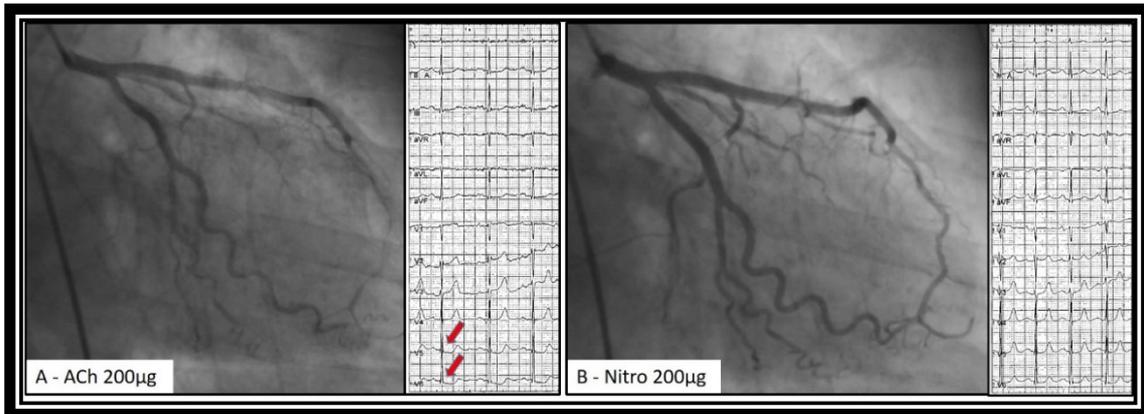


Abbildung 6: ACh-Provokationstest bei einer 71-jährigen Patientin mit Ruhe-Angina: nach Injektion von 200 µg Acetylcholin: Reproduktion der häuslichen Beschwerden, ischämietypische EKG-Veränderungen (rote Pfeile) und signifikanter Spasmus (>90%) im distalen RIVA; nach Injektion von 0,2mg Nitroglycerin: Rückgang der Beschwerden und EKG-Veränderungen sowie Rückkehr zu physiologischem Gefäßdiameter.

3) Das dritte Kriterium hilft bei der Unterscheidung, ob ein epikardialer Spasmus oder ein mikrovaskulärer Spasmus vorliegt. Die direkt auf die Injektion von ACh folgende Koronarangiographie zeigt oft eine Gefäßlumenreduktionen der epikardialen Gefäße. Ab einer Lumenreduktion von >90% kann, falls die ersten beiden Kriterien zutreffen, die Diagnose eines epikardialen Koronarspasmus gestellt werden. (17) Das Gefäßlumen wird jeweils mit dem Lumen nach Nitroglycerininjektion verglichen, welches eine maximale Vasodilatation widerspiegelt. (20)

Zusammenfassend gilt für die Auswertung des Testes folgendes Schema:

- Sind Kriterien 1), 2) und 3) zutreffend, erfolgt die Diagnosestellung eines epikardialen Spasmus.
- Sind Kriterien 1) und 2) zutreffend, aber nicht Kriterium 3) erfolgt die Diagnosestellung eines mikrovaskulären Spasmus.
- Sobald eines der Kriterien 1) oder 2) nicht zutrifft, ist der ACh-Test als uneindeutig zu werten.
- Sind alle drei Kriterien nicht erfüllt, ist der Test negativ.

Eine gebräuchliche Einteilung der Koronarsegmente kann mit dem 15-Segment-Modell der American Heart Association erfolgen. Hier stellt die rechte Koronararterie die Segmente 1-4 und die linke Koronararterie die Segmente 5- 15 dar (35). Anhand der segmentalen Einteilung kann man einen proximalen, mittleren und distalen Spasmus unterscheiden. Ein proximaler Spasmus besteht nach der Einteilung der American Heart Association in den Segmenten 1, 5, 6 oder 11, ein mittlerer in den Segmenten 2, 3 oder 7 sowie ein distaler Spasmus in den Segmenten 4, 8, 9, 10, 12, 13, 14 oder 15. (35)

2.3. Strukturierte Analyse der Koronarangiographien

Sowohl die linke als auch die rechte Koronararterie wurden visuell mit Analysehilfsmitteln der elektronischen Datenbank Webpax auf folgende vier Kriterien hin untersucht:

- 1.) Epikardiale atherosklerotische Veränderungen
- 2.) Koronare Aneurysmata
- 3.) Muskelbrücken
- 4.) Koronare Gefäßschlängelungen

Die Aufnahmen wurden in mehreren Projektionen aufgerufen und in den verschiedenen Ansichten verglichen, um Projektionsfehler zu minimieren. Die Videosequenzen wurden in bestimmten Phasen der Herzaktion (in der Regel enddiastolisch) pausiert und die Standbilder wurden ausgemessen. Für jeden Patienten sind Bilderserien mit Baseline-Aufnahmen, Aufnahmen nach intrakoronarer Acetylcholin-Injektion und Aufnahmen nach intrakoronarer Nitroglycerin-Injektion verfügbar gewesen. Die Lokalisation der jeweiligen Morphologievariante wurde nach dem 15- (16-) Segmentmodell der AHA festgehalten. Sieben Patienten wurden wegen unzureichender Bildserien ausgeschlossen. Alle übrigen 610 Patienten wurden nach festgelegten Kriterien systematisch analysiert.

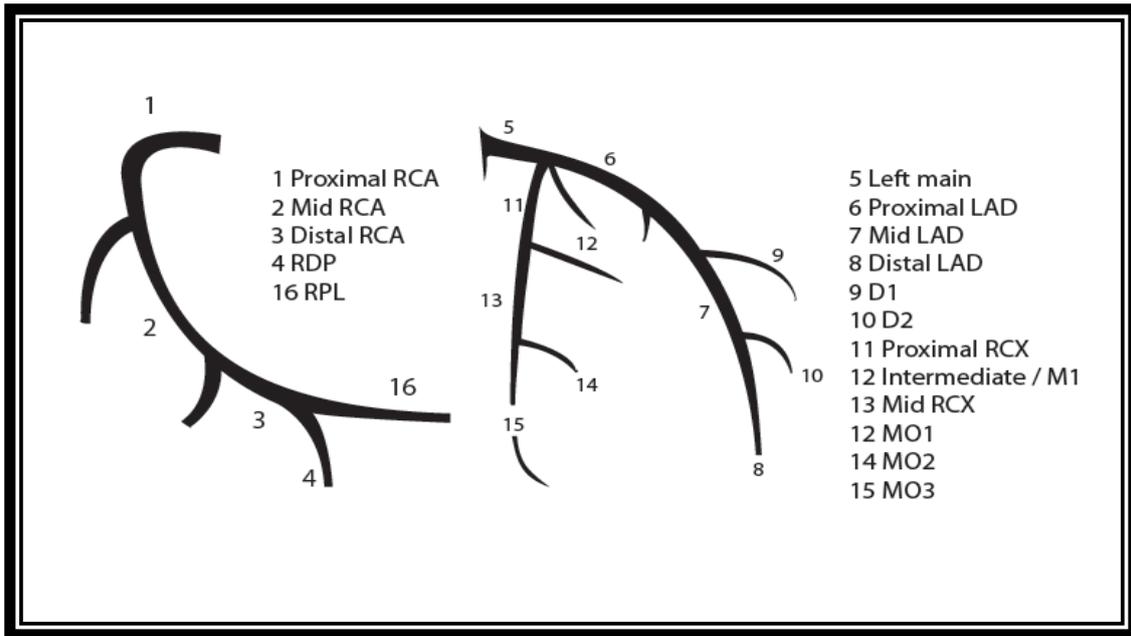


Abbildung 7: Einteilung der Koronarsegmente nach dem 15/16-Segmenten-Schema der AHA (36)

2.4. Epikardiale atherosklerotische Veränderungen

Die Atherosklerose ist eine das arterielle Gefäßsystem betreffende, progressive Erkrankung, die vor allem durch eine Ablagerung von Lipidplaques im Gefäßlumen gekennzeichnet ist. Betrifft die Atherosklerose die Koronarien, spricht man von einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Letztlich kann es bei Progress der KHK zu hämodynamisch relevanten Stenosen kommen und bei einer Plaqueruptur ist auch ein Verschluss des Gefäßes möglich. Die KHK ist häufig und eine der Haupttodesursachen in den westlichen Industrienationen. (37,38)

Das Vorhandensein von Atherosklerose beeinträchtigt zahlreiche physiologische Vorgänge der Koronarien. Die Artherosklerose ist ein teils schon in jungen Jahren einsetzender, langsam fortschreitender degenerativer Prozess. (39) Die Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie ist noch immer das zentrale diagnostische Mittel zur Beurteilung einer stenosierenden KHK und zur Stratifizierung der Plaques bzw. deren Therapie. Da Stenosen erst ab 50% als potentiell relevant gelten, wurden nur Patienten unterhalb dieses Wertes in die Studie einge-

geschlossen. Darüber liegende Befunde stellten ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse während der ACh-Testung dar. (27) Allerdings konnte eine neuere Studie zeigen, dass auch bei hämodynamisch relevanten Stenosen eine Acetylcholin-Testung sicher durchgeführt werden kann (40).

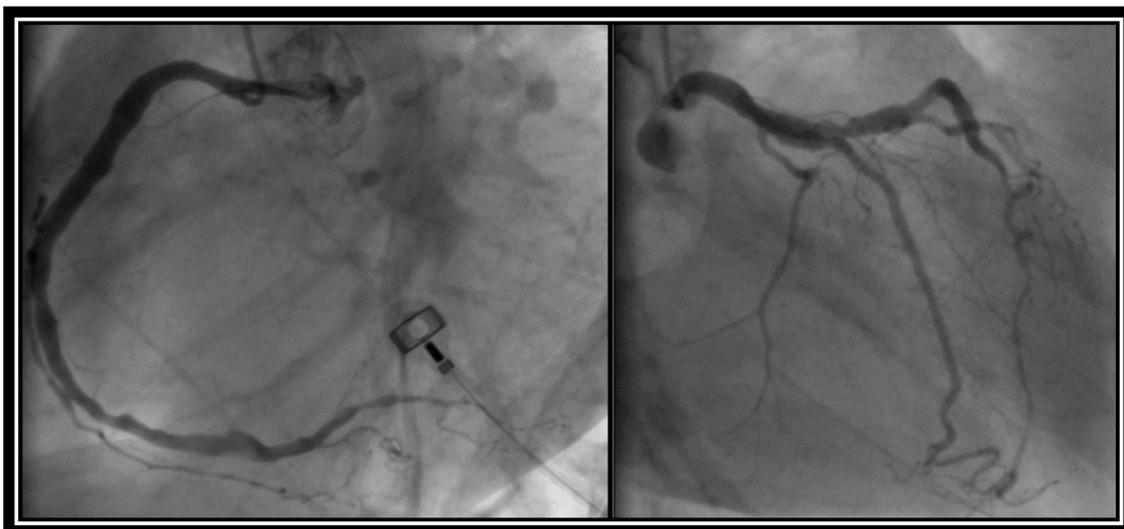


Abbildung 8: Beispiel atherosklerotisch veränderter Koronarien in der HKU, visuell keine Stenosen >50%.

Angiographisch lassen sich atherosklerotische Plaques der Koronarien gut erkennen. Eine Abgrenzung zwischen komplett glatten und atherosklerotisch veränderten Gefäßen war mittels der Angiogramme so gut möglich. Wir analysierten die Herzkranzgefäße der Patienten visuell auf jede Art von Veränderung der Gefäßstruktur. Alle Arten von Stenosen, Gefäßwandveränderungen, Dilatationen oder anderen arteriosklerotischen Plaques wurden registriert.

2.5. Koronare Aneurysmata

Ein weiterer Gegenstand der Untersuchungen war das Vorhandensein von koronaren Aneurysmata. Hierbei handelt es sich um lokale Dilatationen der Koronarien um mehr als das 1,5-fache ihres Durchmessers. Dies ließ sich in den verschiedenen Projektionen der Herzkatheteraufnahmen ausmessen.



Abbildung 9: Patient mit aneurysmatischen Veränderungen in der linken und rechten Koronararterie

Aneurysmata sind Gefäßwandaussackungen, die das gesamte arterielle System betreffen können. Mit einer Inzidenz von 0,3 bis 5,3 % (1,65 % im Mittel) sind sie in den Koronararterien verhältnismäßig selten. (41) Eine Assoziation mit dem Kawasaki-Syndrom, epikardialer Atherosklerose und Takayasu-Arteriitis sowie genetischen Faktoren ist bekannt. (41) Die Ätiologie der Aneurysmata ist oft multikausal und nicht abschließend geklärt. Gemeinsam ist jedoch eine Endstrecke, die mit einer Schwächung der Gefäßwände einhergeht. Der arteriellen Hypertonie, die eine koronare Gefäßschädigung begünstigt, kommt bei der Aneurysmaentstehung eine zentrale Bedeutung zu. Da die Aneurysmata oft asymptomatisch sind, werden sie häufig als Zufallsbefund in der Koronarangiographie erkannt, wo sie gut sichtbar sind. Weitere zur Diagnostik geeignete Verfahren sind der intravaskuläre Ultraschall und die Computertomographie.

Es bestehen epidemiologische Unterschiede in der Inzidenz von Koronaraneurysmata bei verschiedenen Ethnien. Generell haben Kaukasier höhere Inzidenzen von koronaren Aneurysmata als Asiaten. Allerdings ist der Anteil der durch das Kawasaki-Syndrom ausgelösten Aneurysmata in Asien am höchsten, gefolgt

von Europa und Nordamerika und am geringsten in Afrika.(42) Männer sind häufiger betroffen als Frauen. (41) Die rechte Koronarie ist zumeist von Aneurysmata betroffen, hier findet sich ca. die Hälfte der Aneurysmata. Aufgrund der Morphologie lassen sich langstreckige, fusiforme von ausgebeulten, kurzen, sakkulären Aneurysmata unterscheiden. Klinische Bedeutung haben die Aneurysmata bei Rupturneigung. Dies kann zu einem kardiologischen Notfall mit Interventionsnotwendigkeit führen. In der Literatur sind Aneurysmata nicht als prädisponierende Faktoren für Koronarspasmen beschrieben. Mit den Messinstrumenten der webpax-Datenbank ließ sich der Anteil der Koronarien, der aneurysmatisch dilatiert war, ausmessen. Der Durchmesser wurde ins Verhältnis zu einem benachbarten, unveränderten Abschnitt der Koronarie gesetzt. Nur falls der Durchmesser um das 1,5-fache größer war als der gesunde Abschnitt, wurde die Diagnose eines koronaren Aneurysmas gestellt. Durch die verschiedenen Projektionen konnten die Gefäße aus verschiedenen Winkeln bewertet und ein exaktes Ergebnis errechnet werden. Veränderte, ausgesackte Koronarienabschnitte, deren Durchmesser jedoch knapp unter 50% erweitert war, wurden als nicht-aneurysmatisch aber als diffus dilatiert gewertet, flossen aber nicht in die statistischen Auswertungen ein.

2.6. Muskelbrücken

Eine Muskelbrücke ist eine angeborene Morphologievariante. Hierbei liegen Abschnitte der Koronararterien intramuskulär und verlaufen nicht epikardial. (43) Die Inzidenz liegt laut Literatur zwischen 1,5 und 16%, teils wird sie noch höher beschrieben.(44) Am häufigsten sind Muskelbrücken im Ramus interventricularis anterior (RIVA) anzutreffen.(45) Durch den intramuskulären Verlauf des Gefäßes kommt es in der Systole bei Muskelanspannung zu einer Kompression des Blutgefäßes. Dies kann zu myokardialen Ischämien führen. Die klinische Relevanz der Muskelbrücken ist sehr variabel.

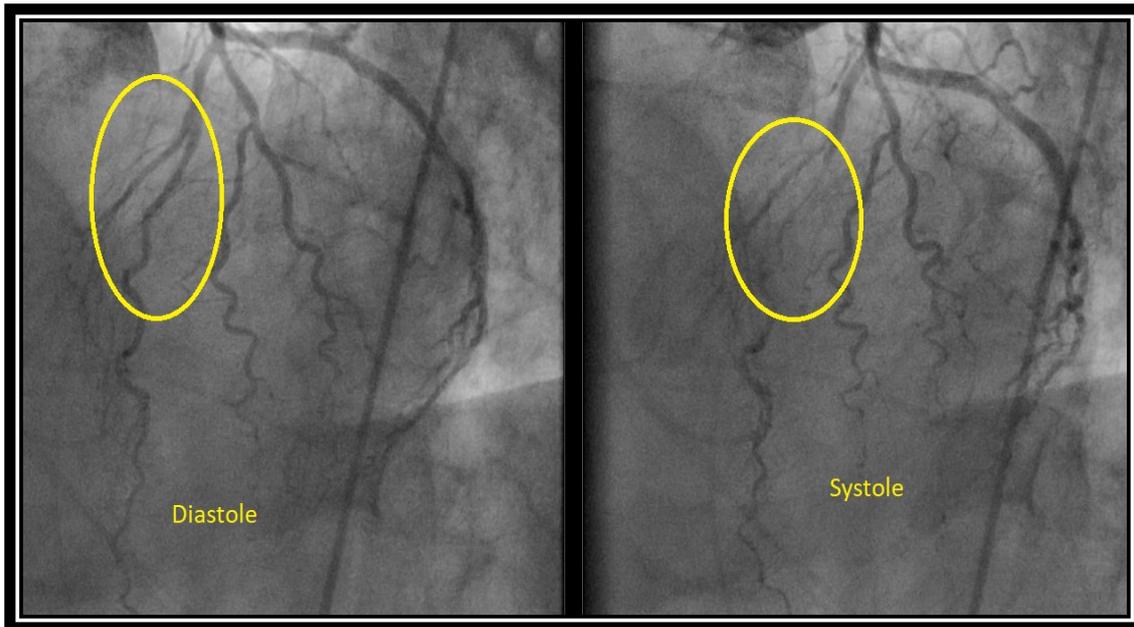


Abbildung 10: Muskelbrücke in KHU, in Diastole und Systole, Bildsequenz nach Nitroglyceringabe

Die Mehrzahl der Patienten mit Muskelbrücken sind im Alltagsleben nicht kompromittiert und haben keinerlei Beschwerden. Oftmals sind Muskelbrücken Zufallsbefunde ohne klinischen Stellenwert. Mit steigender Länge des betroffenen Abschnittes nehmen oft jedoch die Beschwerden zu. Die früher geläufige Bezeichnung als benignes Phänomen wurde in den letzten Jahren verlassen. Muskelbrücken können in seltenen Fällen für verschiedenste kardiale Notfallbilder auslösend sein, darunter beispielsweise ein akutes Koronarsyndrom, Koronarspasmen, Arrhythmien etc. (44) Bei schwer beeinträchtigten Patienten kann eine kardiochirurgische Operation erforderlich werden. Auch in Bezug auf Koronarspasmen scheinen Muskelbrücken einen Einfluss zu haben. Bei Patienten mit epikardialen Spasmus ist dieser gelegentlich im Bereich der Muskelbrücke lokalisiert. Muskelbrücken sind im Cardio-CT und in der Koronarangiographie diagnostizierbar. (43) Für die vorliegende Arbeit eignen sich die Bilderserien der Koronarangiographien für eine genaue Analyse. Für die Begutachtung der Muskelbrücken eignet sich am besten die Nitroglycerin-Sequenz am Ende des Acetylcholin-Tests. (46) Hier ist das „milking“ in der Systole am besten zu erkennen. Dies beschreibt die temporäre Gefäßverengung, die optisch wie ein Ausquet-

schen des Gefäßes erscheint. Patienten ohne Bilderserie nach Nitroglycerinjektion wurden daher in dieser Arbeit ausgeschlossen, da keine optimale Auswertung von potentiellen Muskelbrücken möglich war. Diese insgesamt 7 Patienten aus dem ursprünglichen Kollektiv von 617 Patienten wurden nicht berücksichtigt, folglich verblieben 610 Patienten in der Auswertung.

Bei Auswertungen von Muskelbrücken durch Elmalı et al. ist in der Systole eine Abnahme des Gefäßdiameters von 30 bis 70% zu erkennen. (47) Einheitliche Werte, ab denen man von einer Muskelbrücke spricht, sind aktuell nicht festgelegt. Wir wählten für unsere Arbeit eine Lumenreduktion größer 50% für die Diagnose einer Muskelbrücke. Dieser Wert wurde auch in einer Studie von Lozano et al. angewandt. (48) Bei der Analyse dürfen atherosklerotische Stenosen nicht mit Muskelbrücken verwechselt werden. Im Gegensatz zu Muskelbrücken sind Stenosen sowohl in der Systole als auch in der Diastole erkenntlich und in verschiedenen Phasen der Herzaktion nicht größenvariabel. Zur weiteren Analyse der Muskelbrücken stehen invasive Funktionstests, wie z. B. die koronare Flussreserve (CFR), die fraktionierte Flussreserve (FFR) und der intravaskulärer Ultraschall (IVUS) (46) zur Verfügung.

2.7. Koronare Gefäßschlängelungen

Koronare Gefäßschlängelungen sind häufig während des Herzkatheters feststellbare Morphologievarianten der Koronararterien, die sich als verstärkte, oft serpentinartige Kurvenbildungen darstellen. Die genaue Ätiologie sowie die klinische Bedeutung von koronaren Gefäßschlängelungen sind nicht final geklärt und Gegenstand aktueller Forschung. Eine arterielle Hypertonie scheint jedoch ein begünstigender Faktor zu sein. (49)

Ein vermehrtes Auftreten von koronaren Gefäßschlängelungen ist beim Vorhandensein von Erkrankungen des Elastins vorhanden. (50) Darüber hinaus wurde eine Korrelation mit dem Tako-Tsubo-Syndrom beschrieben. Frauen sind generell häufiger von koronaren Gefäßschlängelungen betroffen als Männer. (51) Patienten, bei denen koronare Gefäßschlängelungen festgestellt wurden, sind oft

jüngere Frauen mit Spontandissektion der Koronararterien. Diese zeigen oft weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren auf als eine Kontrollgruppe.(52)

In der Ischämiediagnostik zeigen Frauen mit koronaren Gefäßschlängelungen teils häufiger Ischämiezeichen. Es scheint zudem eine Korrelation zwischen koronaren Gefäßschlängelungen und einer kleinen Herzgröße zu geben.



Abbildung 11: Koronarien einer Patientin mit „severe coronary tortuosity“ in der HKU

Die Korrelation zwischen den koronaren Gefäßschlängelungen und der koronaren Herzkrankheit wird kontrovers diskutiert. Teils wird festgehalten, dass eher weniger epikardiale KHK bei koronaren Gefäßschlängelungen vorliegt, (51) andererseits besagen andere Quellen einen Zusammenhang der beiden Entitäten. (50) Klinisch bedeutsam können koronare Gefäßschlängelungen werden, da sie bei perkutanen Koronarinterventionen zu Komplikationen führen können. Trotz dieser Beziehungen werden koronare Gefäßschlängelungen zumeist jedoch noch als benignes Phänomen beschrieben, das keiner weiteren Abklärung bedarf. Andere Veröffentlichungen beschreiben einen Einfluss der koronaren Gefäßschlängelungen auf die hämodynamische Zirkulation der Koronarien. So sei

etwa ein kardialer Funktionsparameter, die koronare Flussreserve (CFR) bei starken koronaren Gefäßschlängelungen reduziert. Die Prävalenz der koronaren Gefäßschlängelungen ist in der Bevölkerung unzureichend erforscht.

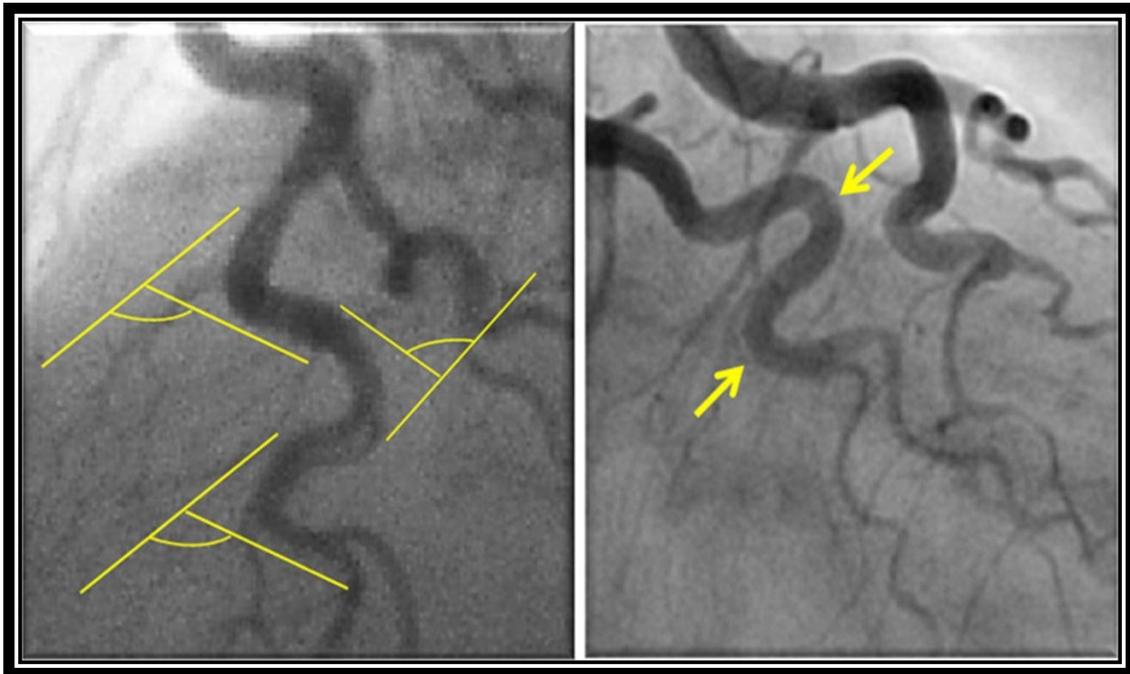


Abbildung 12: Beispielhafte Messung der koronaren Gefäßschlängelungen in der HKU (52)

Für die Analyse der koronaren Gefäßschlängelungen der Herzkranzgefäße verwendeten wir die von Eleid et al. definierten Kriterien. Diese Klassifikation nach Eleid unterscheidet drei Schweregrade der koronaren Gefäßschlängelungen. Man teilt ein in leichte (mild), mittelschwere (moderate) und schwere (severe) koronare Gefäßschlängelungen. Hierbei legen die Anzahl und die Winkel der Kurven der Koronarien die Schwere der koronaren Gefäßschlängelungen fest. (52) Wir wendeten diese Kriterien auf die 15 (bzw. 16) AHA-Segmente (American Heart Association) der rechten und linken Koronararterie an. (35) Wie in Eleids Veröffentlichung beschrieben, muss die Beurteilung der koronaren Gefäßschlängelungen in der späten Diastole erfolgen. Würde man systolische Phasen der Herzaktion auswerten, würde ein zu hoher Grad an koronaren Gefäßschlängelungen festgestellt werden. Die Systole bewirkt ein Zusammenziehen der Koronarien, da

sie dem komprimierten Myokard folgen. Wir unterteilten die koronaren Gefäßschlängelungen anhand der Winkel der Schlängelungen in folgende drei Schweregrade:

Eine leichte koronare Gefäßschlängelung lag vor, wenn drei aufeinanderfolgende Kurven innerhalb eines Segments Winkel zwischen 45 und 90 Grad aufwiesen. Eine mäßige/moderate koronare Gefäßschlängelung war vorhanden, wenn drei (oder mehr) Kurven Winkel zwischen 90 und 180 Grad hatten. Wenn zwei Kurven Winkel von 180 Grad innerhalb eines Segments hatten, wurden die koronare Gefäßschlängelungen als schwerwiegend definiert. Es wurden mehrere verschiedene Projektionen verglichen, um eine fast rechtwinklige Ansicht auf die Kurven zu erhalten. Lagen die Kurven unter 45 Grad, wurde die Arterie als nicht-geschlängelt definiert.

Auf alle 610 untersuchten Patienten konnten diese Parameter angewandt werden. Erweiterte Morphologiekriterien, wie z. B. das intravasale oder das multivasale „symmetry sign“ gingen nicht in die vorliegende Arbeit ein. Die Anwendung anderer Kriterien, wie etwa die von Groves et al., würden einen interessanten Vergleich zur Graduierung der Schweregrade von koronaren Gefäßschlängelungen darstellen. (50)

2.8. Klinische Parameter der Patienten

Neben den zuvor genannten vier angiographischen Parametern wurden zahlreiche klinische Parameter in unsere Analysen eingeschlossen. Die 610 Patienten, die den ACh-Test in Stuttgart absolvierten, wurden vor der Testung klinisch untersucht und umfassend anamnestiziert. Hieraus ergaben sich die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, sowie weitere Parameter:

- Alter
- Geschlecht
- arterielle Hypertonie
- Hypercholesterinämie
- Diabetes mellitus

- Nikotinabusus
- Angina-Symptomatik (in Ruhe, bei Belastung oder gemischte Form)
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
- Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse

2.9. Fragestellung

Der Hauptaspekt dieser Arbeit stellt die Analyse von Zusammenhängen zwischen makroskopisch analysierbarer Koronarmorphologie (epikardiale Atherosklerose, Muskelbrücke, koronare Gefäßschlängelungen und koronare Aneurysmata) und den im ACh-Test provozierten Spasmusformen (epikardialer/mikrovaskulärer Spasmus) dar.

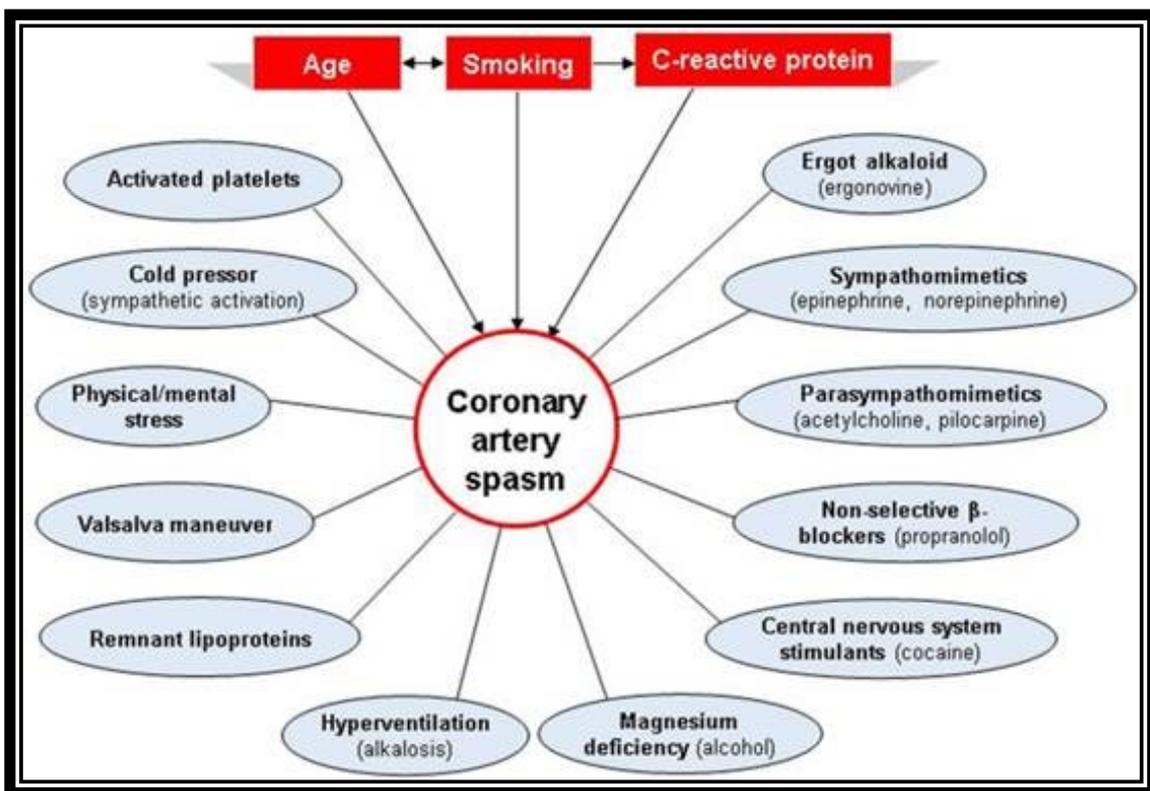


Abbildung 13: Einflussfaktoren bei der Entstehung von koronaren Vasospasmen (23) Der Einfluss von klinischen Faktoren, wie auch Koronarmorphologie ist nicht beschrieben

Die Auswertung soll dazu beitragen, pathophysiologische Zusammenhänge zwischen makroskopischen Koronarveränderungen und der Spasmusreaktion der Patienten im Acetylcholin-Test besser zu verstehen. Zudem wurde eine Vielzahl weiterer klinischer Daten erhoben und mit in die Analyse eingeschlossen. Somit entsteht ein detailliertes Bild der untersuchten Patienten. Da Koronarspasmen eine multikausale Genese haben, ist der Einschluss möglichst vieler Einflussgrößen in die Analysen in unseren Augen ein guter Ansatzpunkt, um Mechanismen dieses sehr heterogenen Krankheitsbildes besser nachzuvollziehen.

2.10. Statistisch angewandte Verfahren

Die klinischen sowie angiographisch erhobenen Daten wurden so codiert, dass sie den Patienten pseudonymisiert in einer Microsoft Excel Liste zugeordnet werden konnten. Jede Eigenschaft wurde zu einer erleichterten Auswertbarkeit numerisch kodiert. Die statistische Analyse der Daten erfolgte daraufhin mit dem Statistikprogramm SPSS Version 22.0 (IBM, USA). Eine Vielzahl klinischer Parameter wurde in die statistischen Analysen eingeschlossen (siehe Tabelle 1). Die Datenbank ließ sich anschließend hinsichtlich univariabler sowie multivariabler Prädiktoren auswerten. Als Testverfahren wurde bei kategorischen Variablen der Fisher-exact-Test gewählt. Bei kontinuierlichen Variablen wurden je nach Verteilung ein Mann-Whitney-U-Test bzw. eine ANOVA durchgeführt.

Ein zweiseitiger p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt. Sämtliche klinischen als auch die sonstigen angiographischen Parameter wurden mit der entsprechenden Morphologievariante in einer „binary logistic regression“ verglichen. Auch hier wurde der zweiseitige p-Wert $<0,05$ als statistisch signifikant gewählt.

3. Ergebnisse

3.1. Kodierung der klinischen Parameter

Insgesamt konnten für die statistische Auswertung 610 Patienten berücksichtigt werden. Bei 7 Patienten war die Qualität der angiographischen Bilder nicht ausreichend oder es fehlte die Nitroglycerin-Bilderserien, die notwendig ist, um eine valide Analyse vornehmen zu können. Die klinischen Parameter der Patienten wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf das ACh-Testergebnis in verschiedenen Tests analysiert. Wie oben beschrieben, wurden die koronaren Gefäßschlängelungen anhand der Gradzahlen der Kurven unterteilt in keine (0), leichte (1), mittelschwere (2) und schwere (3) koronare Gefäßschlängelungen. Im Anschluss wurde eine Gruppe von Patienten mit mindestens moderaten koronaren Gefäßschlängelungen von denen mit nur leichten oder keinen koronaren Gefäßschlängelungen unterschieden. Somit konnten auch die Werte 0 (keine oder leichte koronare Gefäßschlängelungen) und 1 (zumindest mittelschwere koronare Gefäßschlängelungen) genutzt werden, um die statistische Auswertung zu erleichtern.

Die anderen drei Gruppen (koronare Aneurysmata, epikardiale Atherosklerose, Muskelbrücken) ließen sich mittels 0 (keine veränderte Morphologie) und 1 (entsprechend veränderte Morphologie vorgefunden) leichter kodieren. Die dazugehörigen ACh-Testergebnisse wurden in drei Kategorien unterteilt: 0 = negatives/unklares Testergebnis, 1 = mikrovaskulärer Spasmus, 2 = epikardialer Spasmus. Eine Vielzahl klinischer Parameter wurde außerdem in die Analysen eingeschlossen, besonderes Augenmerk galt auch der klinischen Beschwerdesymptomatik. (siehe Tabelle 1)

3.2. Vergleich der Acetylcholin-Testergebnisse mit klinischen Parametern

Von den 610 in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigten 172 (28,2%) einen mikrovaskulären Spasmus, 179 (29,3%) einen epikardialen Spasmus und 259 (42,5%) ein negatives oder uneindeutiges Testergebnis.

Die Auswertung der Testergebnisse wurde wie in Kapitel 2.1.2 beschrieben durchgeführt. Die klinischen Daten der Patienten jeder der drei Gruppen wurden verglichen und statistisch ausgewertet. Insgesamt wurden sechs univariate Analyseeinheiten durchgeführt. Die ersten beiden Testungen A1 und A2 untersuchten alle drei möglichen Acetylcholin-Testergebnisse zugleich. A1 befasste sich mit den klinischen, teils anamnestisch erhobenen Parametern und A2 mit den angiographischen Phänomenen (koronare Aneurysmata, epikardiale Atherosklerose, koronare Gefäßschlängelungen, Muskelbrücken).

Bei Test B1 und B2 wurden ebenfalls die klinischen und die angiographischen Faktoren untersucht, jedoch diesmal hinsichtlich ihres Einflusses auf die Gruppen (1) negativer ACh-Test und (2) positiver ACh-Test. Die Tests C1 und C2 untersuchten anschließend unterschiedliche Einflussnahmen der klinischen und angiographischen Daten auf die Gruppen (1) mikrovaskulärer Spasmus vs. (2) epikardialer Spasmus. Durch diese Testeinteilungen konnten Einflussgrößen aus unterschiedlichen Perspektiven betrachtet und verglichen werden.

3.3. Univariate Analysen

Um mögliche Zusammenhänge und Einflussgrößen auf das Ergebnis des ACh-Tests zu analysieren, erfolgten univariate Analysen der klinischen, wie auch angiographischen Parameter unserer 610 Patienten. Hierbei tätigten wir drei Untersuchungen mit jeweils zwei Analysen.

3.3.1. Klinische Charakteristika bei allen drei Testgruppen

Die Auswertung A1 zeigte Besonderheiten hinsichtlich des Einflusses folgender Parameter auf die möglichen ACh-Testergebnisse (1) mikrovaskulärer Spasmus, (2) epikardialer Spasmus und (3) negativer/uneindeutiger Test:

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Geschlechter bei den jeweiligen Testergebnisgruppen. Patienten mit mikrovaskulärem Spas-

mus waren wesentlich häufiger von weiblichem Geschlecht (84,9%). Dieser Unterschied war in univariater Analyse signifikant mit einem p-Wert von $<0,0005$. Die weiteren prozentuellen Angaben sind Tabelle 1 zu entnehmen. Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus im ACh-Test zeigten zudem häufiger Anzeichen einer Belastungsangina als Patienten mit anderen Testergebnissen. Auch hier konnte eine Signifikanz mit einem p-Wert $<0,0005$ bestätigt werden. Es fanden sich in der Gruppe der Patienten mit mikrovaskulären Spasmus deutlich weniger Raucher als in den beiden anderen Gruppen. Auch dies ist ein signifikantes Kriterium (p-Wert $<0,0005$). Die sonstigen in Tabelle 1 angeführten klinischen Parameter waren in univariater Analyse nicht signifikant.

Nebenbefundlich lässt sich in dieser Auswertung zudem eine häufige Prävalenz der klassischen kardialen Risikofaktoren arterielle Hypertonie sowie Hypercholesterinämie und Nikotinabusus im Patientenkollektiv finden. Bei der Angina-Symptomatik lag am häufigsten die Ruheangina vor, Überschneidungen und Mischformen zwischen Anginatypen sind hier aber auch häufig. Ansonsten ähneln sich die Gruppen teilweise stark. Alter und LVEF sind in den drei Gruppen beispielsweise beinahe identisch.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der ACh-Test-Patienten mit allen drei Testergebnissen, prozentueller Anteil in der Testgruppe und im Gesamtkollektiv

	Mikrovaskulärer Spasmus	Epikardialer Spasmus	Neg./uneindeutiger ACh-Test	Insgesamt	p-Wert
Anzahl insg. (n)	172 (28,2 %)	179 (29,3%)	259 (42,5%)	610 (100%)	
Geschlecht (m.)	26 (15,1%) (4,3%)	79 (44,1%) (13%)	131 (50,6%) (21,5%)	236 (38,8)	$<0,0005$

Arterielle Hypertonie	128 (74,4%) (21%)	119 (66,5%) (19,5%)	191 (73,7%) (31,3%)	448 (71,8%)	0,180
Diabetes mellitus	24 (14%) (3,9%)	30 (16,8%) (4,9%)	39 (15,1%) (6,4%)	93 (15,2%)	0,773
Hypercholesterinämie	80 (46,5%) (13,1%)	100 (55,9%) (16,4%)	129 (49,8%) (21,1%)	309 (50,6%)	0,201
Nikotinabusus	42 (24,4%) (6,9%)	67 (37,4%) (11%)	103 (39,8%) (16,9%)	212 (34,8%)	0,003
Pos. FA bzgl. CVRF	33 (19,2%) (5,4%)	30 (16,8%) (4,9%)	40 (15,4%) (6,6%)	103 (16,9%)	0,587
Alter (Jahre)	61 (±11)	62 (±11)	61 (±11)	61(±11)	0,370
LVEF (%)	74 (±9)	72 (±10)	73 (±10)	73 (±10)	0,070
Ruheangina	42 (24,4%) (6,9%)	64 (35,7%) (10,5%)	122 (47,1%) (20%)	228 (37,4%)	<0,0005
Belastungsangina	64 (37,2%) (10,4%)	41 (22,9%) (6,7%)	53 (20,5%) (8,7%)	158 (25,8%)	<0,0005

Gemischte Angina pectoris-Symptomatik	48 (27,9%) (7,9%)	50 (27,9%) (8,1%)	54 (20,8%) (8,9%)	152 (24,9%)	0,132
Andere Symptome	18 (10,5%) (3%)	24 (13,4%) (3,9%)	30 (11,6%) (4,9%)	72 (11,8%)	0,699

3.3.2. Angiographische Parameter bei allen drei Testergebnissen

Es erfolgte die Analyse der vier zuvor beschriebenen angiographischen Parameter. Die Kriterien epikardiale Atherosklerose, koronare Gefäßschlängelungen, Muskelbrücken und koronare Aneurysmata wurden mit dem Testergebnis des ACh-Tests (wieder alle drei möglichen Testausgänge) verglichen.

Hier zeigte sich eine epikardiale Atherosklerose in der Angiographie signifikant häufiger bei Patienten mit epikardialen Spasmus im ACh-Test. Dieses Ergebnis war bei einem p-Wert <0,0005 statistisch signifikant. Zudem wiesen Patienten mit zumindest moderaten koronaren Gefäßschlängelungen in der univariaten Analyse häufiger mikrovaskuläre Spasmen als andere Testergebnisse in der ACh-Testung auf. Auch dies war bei einem P-Wert von 0,017 statistisch signifikant.

Tabelle 2: Angiographische Parameter der Patienten mit allen Testergebnissen im ACh-Test, prozentueller Anteil in der Testgruppe und im Gesamtkollektiv

	Mikrovaskulärer Spasmus	Epikardialer Spasmus	Neg. /uneindeutiger ACh-Test	Insgesamt	p- Wert
Anzahl insgesamt (n)	172 (28,2 %)	179 (29,3%)	259 (42,5%)	610 (100%)	-

Epikardiale Atherosklerose	45 (26,2%) (7,3%)	87 (48,6%) (14,3%)	89 (34,4%) (14,6%)	221 (36,2%)	<0,0005
Muskelbrücken	22 (12,8) (3,6%)	29 (16,2%) (4,8%)	32 (12,4%) (5,2%)	83 (13,6%)	0,476
Aneurysmata	9 (5,2%) (1,5%)	21 (11,7%) (3,4%)	28 (10,8%) (4,6%)	58 (9,5%)	0,062
Koronare Gefäßschlängelungen	99 (57,6%) (16,2%)	76 (42,5%) (12,5%)	126 (48,6%) (20,6%)	301 (49,3%)	0,017

3.3.3. Klinische Charakteristika bei Vergleich von negativem und positivem Acetylcholin-Test

Im Anschluss an die Analysen A1 und A2 erfolgten die Analysen B1 und B2. Hier wurden nicht alle drei Gruppen miteinander verglichen, sondern die Gruppe der ACh-Testpositiven gegen die der ACh-Testnegativen.

Tabelle 3: Klinische Charakteristika von Patienten mit negativem und positivem Acetylcholin-Test, prozentueller Anteil in der Testgruppe und im Gesamtkollektiv

	Positiver ACh-Test	Negativer ACh-Test	Insgesamt	p- Wert
Anzahl insgesamt (n)	351 (57,5%)	259 (42,5%)	610 (100%)	
Geschlecht (männlich)	105 (29,9 %)	131 (50,6%)	236	<0,0005

	(17,2%)	(21,5%)	(38,7%)	
Arterielle Hypertonie	247 (70,4 %) (40,5%)	191 (73,7%) (31,3%)	438 (71,8%)	0,365
Diabetes mellitus	54 (15,4%) (8,9%)	39 (15,1%) (6,4%)	93 (15,3%)	0,999
Hypercholesterinämie	180 (51,3%) (29,5%)	129 (49,8%) (21,1%)	309 (50,6%)	0,743
Nikotinabusus	109 (31,1%) (17,9%)	103 (39,8 %) (16,9%)	212 (34,8%)	0,031
Pos. FA bzgl. CVRF	63 (17,9%) (10,3%)	40 (15,4%) (6,6%)	103 (16,9%)	0,445
Alter in Jahren	61 (±11)	61 (±11)	61 (±11)	0,383
LVEF in Prozent	73 (±10)	73 (±10)	73 (±10)	0,919
Ruheangina	106 (30,2%) (17,4%)	122 (47,1%) (20%)	228 (37,4%)	<0,0005
Belastungsangina	105 (30%) (17,2%)	53 (20,5%) (8,7%)	158 (25,9%)	0,009

Gemischte Angina pectoris Symptomatik	98	54	152	0,047
	(27,9%)	(20,9%)		
	(16,1%)	(8,9%)	(25%)	
Andere Symptome	42	30	72	0,900
	(12,0%)	(12,00%)		
	(6,9%)	(4,9%)	(11,8%)	

Wie in Tabelle 3 zu erkennen ist, sind die statistisch signifikanten Parameter bei dieser Analyse das Geschlecht (p-Wert <0,0005) sowie der Nikotinkonsum (p-Wert 0,031). Weibliche Patienten wiesen wesentlich häufiger einen positiven ACh-Test auf, wohingegen Raucher häufiger einen negativen ACh-Test hatten. Zudem wiesen Patienten mit positivem ACh-Test häufiger alle drei Anginaformen (Ruhe-, Belastungs- und gemischte Angina) auf, auch dies zeigte sich als statistisch signifikant (p-Werte: <0,0005, 0,009 und 0,047). Klinische Parameter wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus etc. zeigen keine bedeutenden Unterschiede in der Verteilung zwischen den beiden Gruppen.

3.3.4. Angiographische Charakteristika bei negativen und positiven Acetylcholin-Tests

Tabelle 4: Angiographische Charakteristika von Patienten mit neg. und pos. Acetylcholin-Test, prozentueller Anteil in der Testgruppe und im Gesamtkollektiv

	Positiver ACh-Test	Negativer ACh-Test	Insgesamt	p-Wert
Anzahl insgesamt (n)	351 (57,5%)	259 (42,5%)	610 (100%)	
Epikardiale Atherosklerose	132 (37,6%) (21,6%)	89 (34,4%) (14,6%)	221 (36,2%)	0,443

Muskelbrücken	51 (14,5%) (8,4%)	32 (12,4%) (5,2%)	83 (13,6%)	0,475
Aneurysmata	30 (8,5%) (4,9%)	28 (10,8%) (4,6%)	58 (9,5%)	0,402
Koronare Gefäßschlängelungen	175 (49,9%) (28,7%)	126 (48,6%) (20,7%)	301 (49,4%)	0,806

Bei dieser Analyse zeigten sich im Fisher-Exakt-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit positivem im Vergleich zu solchen mit negativem Acetylcholin-Test. Alle p-Werte befanden sich über dem Grenzwert von 0,05.

3.3.5. Klinische Charakteristika bei epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus

Hier wurden die zwei Gruppen mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus hinsichtlich klinischer und angiographischer Parameter verglichen. Hierbei ließ sich reproduzieren, dass weibliche Testteilnehmer mit statistischer Signifikanz häufiger einen mikrovaskulären Spasmus aufwiesen. Ebenfalls waren in der Gruppe der mikrovaskulären Spasmen häufiger Nichtraucher zu finden. Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus wiesen zudem eine erhöhte LV-Funktion auf und klagten häufiger über Belastungsangina und seltener über Ruheangina, verglichen mit Patienten, die einen epikardialen Spasmus hatten.

Tabelle 5: Klinische Charakteristika bei Pat. mit mikrovaskulärem und epikardialen Spasmus, prozentueller Anteil in der Testgruppe und im Gesamtkollektiv

	Mikrovaskulärer Spasmus	Epikardialer Spasmus	Insgesamt	p- Wert
Anzahl insg. (n)	172 (28,2 %)	179 (29,3%)	351 (57,5%)	
Geschlecht (m.)	26 (15,1%) (4,3%)	79 (44,1%) (13%)	105 (29,9%) (17,3%)	<0,0005
Arterielle Hypertonie	128 (74,4%) (21%)	119 (66,5%) (19,5%)	247 (70,4%) (40,5%)	0,128
Diabetes mellitus	24 (14,0%) (3,9%)	30 (16,8%) (4,9%)	54 (15,4%) (8,8%)	0,554
Hypercholesterinämie	80 (46,5%) (13,1%)	100 (55,9%) (16,4%)	180 (51,3%) (29,5%)	0,088
Nikotinabusus	42 (24,4%) (6,9%)	67 (37,4%) (11%)	109 (31,1%) (17,9%)	0,011
Pos. FA bzgl. CVRF	33 (19,2%) (5,4%)	30 (16,8%) (4,9%)	63 (17,9%) (10,3%)	0,580
Alter in Jahren	61 (±11)	62 (±11)	62 (±11)	0,259

LVEF %	74 (±9)	72 (±10)	73 (±10)	0,023
Ruheangina	42 (24,4%) (6,9%)	64 (35,8%) (10,5%)	106 (30,2%) (17,4%)	0,027
Belastungsangina	64 (37,2%) (10,5%)	41 (22,9%) (6,7%)	105 (29,9%) (17,2%)	0,004
Gemischte Angina	48 (27,9%) (7,9%)	50 (27,9%) (8,2%)	98 (27,9%) (16,1%)	0,999
Andere Symptome	18 (10,5%) (3%)	24 (13,4%) (3,9%)	42 (12,0%) (6,9%)	0,416

3.3.6. Angiographische Parameter bei Patienten mit epikardialem und mikrovaskulärem Spasmus

Die Analyse der angiographischen Parameter der Patienten mit mikrovaskulären gegen die Gruppe mit epikardialen Spasmen zeigte relevante Unterschiede bei drei von vier Testparametern. Es zeigte sich sowohl, dass Patienten mit mikrovaskulären Spasmus wesentlich häufiger glatte Koronarien in der Herzkatheteruntersuchung (p-Wert: <0,0005) hatten und auch mehr koronare Gefäßschlängelungen (p-Wert: 0,005) aufwiesen. Zudem sind Patienten mit mikrovaskulären Spasmus seltener von Aneurysmata (p-Wert: 0,035) betroffen als Patienten mit epikardialem Spasmus im ACh-Test. Bei der Analyse der Häufigkeit von Muskelbrücken zeigten sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 6: Angiographische Parameter von Patienten mit epikardialem vs. mikrovaskulärem Spasmus im Acetylcholin-Test, prozentueller Anteil in der Testgruppe und im Gesamtkollektiv

	Mikrovaskulärer Spasmus	Epikardialer Spasmus	Insgesamt	p- Wert
Anzahl insgesamt (n)	172 (28,2 %)	179 (29,3%)	351 (57,5%)	
Epikardiale Atherosklerose	45 (26,2%) (7,4%)	87 (48,6%) (14,2%)	132 (37,6%) (21,6%)	<0,0005
Muskelbrücken	22 (12,8%) (3,6%)	29 (16,2%) (4,8%)	51 (14,5%) (8,4%)	0,449
Aneurysmata	9 (5,2%) (1,5%)	21 (11,7%) (3,4%)	30 (8,5%) (4,9%)	0,035
Koronare Gefäßschlängelungen	99 (57,6%) (16,2%)	76 (42,4%) (12,5%)	175 (49,9%) (28,7%)	0,005

3.4. Multivariate Analysen

Im Anschluss wurde in der multivariaten Analyse nach unabhängigen Prädiktoren für die beiden Spasmusformen gesucht. Sämtliche klinische als auch die sonstigen angiographischen Parameter wurden mit dem Auftreten der epikardialen und mikrovaskulären Spasmen in einer „binary logistic regression“ verglichen. Auch

hier wurde der p-wert $<0,05$ als statistisch signifikant gewählt. In den nachfolgenden Tabellen sind nur statistisch signifikante Parameter, für eine bessere Übersicht, aufgeführt.

3.4.1. Prädiktoren für mikrovaskuläre Koronarspasmen

Tabelle 7: Multivariate Analyse von Prädiktoren für mikrovaskuläre Koronarspasmen (Vergleich von Patienten mit mikrovaskulären Koronarspasmen im ACh-Test gegen den Rest der Kohorte).

Prädiktoren für mikrovaskuläre Koronarspasmen	Odds ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Weibliches Geschlecht	5,412	3,393-8,634	$<0,0005$
Belastungs-Angina in der Anamnese	2,984	1,898-4,692	$<0,0005$
Gemischte Angina in der Anamnese	1,772	1,114-2,819	0,016

Bei der multivariaten Analyse zeigte sich, dass weibliches Geschlecht und eine Belastungs- sowie gemischte Angina mit einem mikrovaskulären Gefäßspasmus assoziiert ist.

3.4.2. Prädiktoren für epikardiale Koronarspasmen

Tabelle 8: Multivariate Analyse von Prädiktoren für epikardialen Koronarspasmus (Vergleich von Patienten mit epikardialen Koronarspasmen im ACh-Test gegen Patienten mit uneindeutigem oder negativem ACh-Test).

Prädiktoren für epikardiale Koronarspasmen	Odds ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Epikardiale Atherosklerose in der Koronarangiographie	2,069	1,445-2,960	$<0,0005$
Fehlende koronare Gefäßschlängelungen	1,444	1,011-2,062	0,043

In der multivariaten Analyse zeigten sich fehlende koronare Gefäßschlängelungen und epikardiale Atherosklerose (kleiner 50% des Gefäßlumens) als begünstigende Faktoren für epikardiale Koronarspasmen.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung und Diskussion der Analysen

Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse zeigen, dass morphologische Veränderungen der Koronararterien mit funktionellen Störungen der Koronararterien im Acetylcholin-Test assoziiert sind. Als wesentliche Ergebnisse sind die Assoziation zwischen epikardialen Spasmus und epikardialer Atherosklerose sowie dem Fehlen koronarer Schlängelungen festzuhalten. Zudem ist anhand der klinischen Patientendaten eine Assoziation zwischen mikrovaskulärem Spasmus und dem weiblichen Geschlecht zu erkennen. Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus weisen zudem signifikant Anginamischformen und eine Belastungsangina auf als Patienten ohne mikrovaskulären Spasmus.

Frauen mit mikrovaskulärem Spasmus stehen Patienten gegenüber, bei denen es sich oft um Männer handelt, die epikardiale Spasmen im ACh-Test zeigen und als Morphologiekriterien häufig eine epikardiale Atherosklerose aufweisen. Hingegen zeigen diese Männer verhältnismäßig selten koronare Gefäßschlängelungen. In der univariaten Analyse konnten außerdem weitere Einflussnahmen von klinischen wie angiographischen Parametern festgehalten werden, die im Anschluss thematisiert werden. Im Folgenden werden die von uns festgestellten, statistisch relevanten Ergebnisse analysiert und in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet. Zusammen mit den erhobenen klinischen Parametern können diese Ergebnisse wichtige Hinweise für das klinische Management solcher Patienten und darüber hinaus auch Ansätze für neue Forschungsprojekte im Bereich Koronarphysiologie liefern.

4.2. Deutung der multivariaten und univariaten Analysen

4.2.1. Rolle des weiblichen Geschlechts

In der vorliegenden Arbeit machen Frauen mit 61,3% den Großteil des Patientenkollektivs aus. Zudem finden sich mikrovaskuläre Spasmen deutlich häufiger bei Frauen. In der multivariaten Analyse stellte das weibliche Geschlecht den zentralen Prädiktor für mikrovaskuläre Koronarspasmen dar. Es ist bekannt, dass Frauen, die an stabiler Angina pectoris leiden in über 50% der Fälle keine hämodynamisch relevanten Stenosen aufweisen. (3) Dies trifft nur bei 30% der Männer bei gleicher Symptomatik zu. (53) Mögliche Ursachen hierfür könnten sich in der Analyse der besonderen Gefäßsituation bei Frauen finden lassen. Frauen neigen vermehrt zur Ausbildung von koronaren Gefäßschlängelungen. (54) Pathophysiologische Ursachen hierfür sind zum einen ein geringerer Gefäßdurchmesser und somit auch Gefäßwanddurchmesser, was letztlich zu geringerer Wandsteifigkeit führt, weshalb die Arterien eher zur Kurvenbildung neigen. Das menschliche Gefäßsystem ist konstant Traktion und Druck ausgesetzt. Diese zwei Kräfte neigen dazu, ein Gefäß zu verlängern. Diesen beiden Kräften steht eine Rückzugskraft gegenüber. Normalerweise ist die Rückzugskraft gleich groß und entgegengesetzt zur Summe der Zug- und Druckkräfte, was zu einer stabilen Länge des Gefäßes führt. Die Rückzugskraft wird fast ausschließlich von Elastin erzeugt. Vereinfacht dargestellt werden koronare Gefäßschlängelungen unter anderem durch altersabhängige oder pathologische Veränderungen des elastischen Materials in den Gefäßen verursacht. (49) Die Degeneration von Elastin in der Arterienwand führt zu einer aneurysmatischen Dilatation und zur Entwicklung von koronaren Gefäßschlängelungen. (49) Die weiblichen Gefäße weisen zudem eine weitere Besonderheit auf: Ciurica et al. thematisierten 2019 hormonelle Faktoren und ihre Veränderungen im Laufe des Lebens sowie die Auswirkung auf Entzündungen, Arteriosklerose und den arteriellen Umbau. Östrogen verringert die Ablagerung von Kollagen und erhöht die Ablagerung von Elastin in der Gefäßwand. Studien ergaben eine um ein Elfaches erhöhte Elastin/Kollagen Ratio bei Frauen (bei normalen Östrogen- und Progesteronkonzentrationen) im Vergleich zu Männern. (55) Ein hohes Östrogenniveau würde folglich durch vermehrte Elastineinlagerung zu geringerer koronarer Gefäßschlängelung führen.

Dies würde teilweise ein erhöhtes Aufkommen von koronaren Gefäßschlängelungen bei postmenopausalen Frauen erklären. Im Gegensatz dazu schwächt Progesteron den Anstieg der Elastinablagerung ab. Dementsprechend können hohe zyklische Progesteronspiegel bei Frauen vor der Menopause die vorteilhaften Wirkungen von Östrogenen auf das Elastin/Kollagen-Verhältnis der Gefäßwand abschwächen. Nach den Wechseljahren erhöhen niedrige Östrogenspiegel die Gefäßsteifigkeit und senken zeitgleich die arterielle Compliance, was bei älteren Frauen zu stärker versteiften Arterien führt als bei altersentsprechenden Männern. (54) Testosteron scheint keinen Einfluss auf den Elastinstoffwechsel zu haben. (55) Hormonelle Missverhältnisse könnten die vermehrte koronare Gefäßschlängelungsneigung bei Frauen somit teilweise erklären. Sollte ein Östrogenmangel vorliegen, wäre das Risiko von Frauen für eine Ausbildung von koronaren Gefäßschlängelungen erhöht. Studien von Chiha et al. zeigten ein erhöhtes Vorkommen von hochgradigen Koronarschlängelungen bei Frauen über 65 Jahren, in diesem Alter liegt in der Regel ein Östrogendefizit vor. Zudem konnte auch hier eine negative Korrelation zwischen höhergradiger Atherosklerose und koronaren Gefäßschlängelungen ausgemacht werden. Dies untermauert vorherige Studien bezüglich der Rolle des Östrogenmangels auf die Entstehung der Schlängelungen. (51) Eine Analyse des Alters der Patienten bei Erstdiagnose der koronaren Gefäßschlängelungen und Bestimmung der Hormonspiegel der Frauen mit höhergradigen Schlängelungen wäre eine sinnvolle Folgestudie. Weitere geschlechtsspezifische Einflussgrößen sollten ebenfalls evaluiert werden.

In unserer Arbeit zeigte sich zudem bei den Patientinnen mit höhergradigen koronaren Gefäßschlängelungen eine weniger stark ausgeprägte Atherosklerose. Oftmals wiesen die Patientinnen sogar komplett glatte Koronargefäße auf. Studien von Zegers et al. besagen hingegen, dass koronare Gefäßschlängelungen häufiger bei atherosklerotischen Arterien auftreten. Hierzu stehen unsere Ergebnisse im Gegensatz. (49) Studien von Oehler et al. decken sich mit unseren Ergebnissen und sehen die epikardiale Atherosklerose ebenfalls nicht als prädisponierenden Faktor für die Bildung von koronaren Gefäßschlängelungen. (56) Auch die sonstigen Faktoren von Oehler et al. stimmen weitestgehend mit unseren Ergebnissen überein: Patienten mit koronaren Gefäßschlängelungen sind

meist schlanke Nichtraucherinnen ohne Atherosklerose und ohne Hypertonie. Zudem weisen die Patientinnen eine kleinere Herzgröße auf, auch dies scheint mit koronaren Gefäßschlängelungen zu korrelieren. Eine klare Assoziation der koronaren Gefäßschlängelungen mit arterieller Hypertonie konnte in unseren Analysen ebenfalls nicht ausgemacht werden.

Weitere Gründe für das Auftreten der koronaren Gefäßschlängelungen sind genetisch bedingt, wie zum Beispiel das arterial tortuosity syndrome (ATS). Entsprechende genetische Erkrankungen sollten dem Untersucher bekannt sein, spielen aber aufgrund ihrer Seltenheit im klinischen Alltag eine untergeordnete Rolle.

Der genetische Aspekt in der Entstehung von endothelialer Dysfunktion wurde 2018 umfassend von Davel et al. beschrieben. Hier wird zum einen eine Korrelation zwischen Übergewicht und endothelialer Dysfunktion proklamiert. Ergänzend zu unseren Ergebnissen wäre eine Miteinbeziehung des BMIs als möglichen Einflussfaktor zukünftig eine sinnvolle Ergänzung. Davel et al. halten fest, dass übergewichtige Frauen eine erhöhte Mineralocorticoid-Rezeptor-Aktivität in Endothelzellen aufweisen. Hierdurch käme es letztlich zu geschlechterspezifischen Unterschieden im kardiovaskulären Risikoprofil der weiblichen Patienten.

So würde die Mortalität unter Frauen zwischen dem 35 und 54 Lebensjahr steigen, obwohl die Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen in den letzten Jahren rückläufig sei. Der Zuwachs höhergradiger Adipositas sei hierfür verantwortlich. Durch welche Mechanismen diese adipösen Frauen zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko kämen ist letztlich nicht final geklärt. Davel et al. konnte festhalten, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Endothelfunktion gibt. So können laut der Studie Männer auf einen NO-Mangel mit bestimmten Mechanismen reagieren und somit den Mangel kompensieren. Frauen mit metabolischem Syndrom scheinen aber nicht in der Lage zu sein mit derartigen Adaptationsvorgängen zu reagieren, was letztlich zu vermehrter mikrovaskulärer Dysfunktion führt. (57)

4.2.2. Rolle der koronaren Gefäßschlängelungen

Koronare Gefäßschlängelungen waren bei den vorgenommenen Untersuchungen sehr häufig festzustellen. Fast alle untersuchten Patienten wiesen zumindest geringgradige koronare Gefäßschlängelungen auf. Moderate koronare Gefäßschlängelungen wiesen 49,3 % der untersuchten Patienten auf. Schwerste koronare Gefäßschlängelungen waren aber nur selten zu finden. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist der Anteil der Patienten mit koronaren Gefäßschlängelungen in unserem Kollektiv erhöht. Li et al. wiesen in ihren Studien eine Prävalenz der koronaren Gefäßschlängelungen von ca. 39% auf. (58) Häufig wurden geschlängelte Segmente in der RCX-Arterie, sowie etwas seltener in der LAD und RCA gefunden. Diese Verteilung deckt sich mit anderen Publikationen, wo ähnliche Verteilungsmuster gefunden worden waren. (52) Stand heute wird die klinische Bedeutung der koronaren Gefäßschlängelungen kontrovers diskutiert. Dies wird auch dadurch verdeutlicht, dass sich bisher keine einheitlichen Definitionen durchsetzen konnten. (49,52) Die Anzahl an Arbeiten zur Thematik ist derzeit gering und es gibt wenige festgelegte Standards zu Diagnostik und klinischer Bedeutung. Lange wurden Gefäßschlängelungen der Koronararterien als seltene, wenn auch regelmäßig auffindbare Phänomene beschrieben, die zumeist benigne sind. (59) Die Pathophysiologie, die zum Auftreten derartiger Ereignisse beim Vorhandensein koronarer Gefäßschlängelungen führt, ist auch nicht final geklärt. Es wird vermutet, dass die koronaren Gefäßschlängelungen den koronaren Fluss beeinflussen und letztlich eine Störung der Zirkulation hinter dem geschlängelten Segment distal für eine Ischämie sorgen kann. (49) Flussstudien von Li et al. zeigen die Auswirkungen von koronaren Gefäßschlängelungen auf den Blutfluss eindrucksvoll auf. (58)

Die Vermutung, dass sich koronare Gefäßschlängelungen auf den koronaren Blutfluss distal der Gefäßschlängelung auswirken, beruhen auf der These, dass erhöhte Scherkräften und eine erhöhte Zentrifugalkraft durch die Gefäßschlängelungen hervorgerufen werden. Dies bewirke einen Druckabfall distal der Gefäßschlängelung und somit eine Ischämie. Pectanginöse Beschwerden bei Belastung könnten also durch schwere koronare Gefäßschlängelungen allein aus-

gelöst werden. (50) Ebenso begünstigen die Scherkräfte eine Atheroskleroseentstehung in betroffenen Gefäßabschnitten. Somit stören höhergradige koronare Gefäßschlängelungen auf unterschiedliche Weise die Hämodynamik. Eine derartige Korrelation ließ sich in unseren Versuchen jedoch nicht reproduzieren. (49)

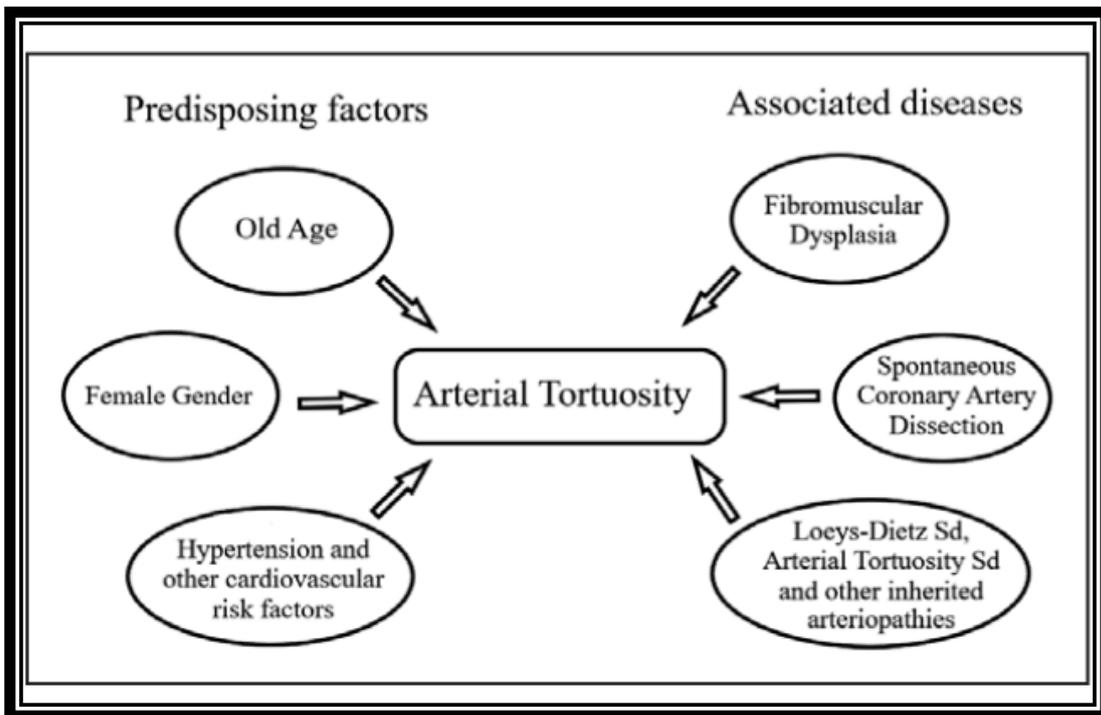


Abbildung 14: Mit koronaren Gefäßschlängelungen assoziierte Risikofaktoren (54)

Da koronare Gefäßschlängelungen in einigen Case Reports von Zegers et al. auch ohne epikardiale Stenosen bei Belastung zu Anginasymptomen führten, zeigt sich hierdurch die klinische Relevanz der Thematik. (49) Ob es sich bei beschriebenen Fällen um Vasospasmen handelte, ist unklar und könnte durch vermehrte Spasmustestungen erörtert werden. Allerdings besagen Flussmodelle von Xie et al., dass es schwierig ist, den direkten Einfluss der koronaren Gefäßschlängelungen auf die Hämodynamik festzuhalten. Einen Einfluss auf die Blutversorgung haben koronare Gefäßschlängelungen vor allem in Phasen der Belastung, in Ruhe käme es seltener zu Versorgungsdefiziten. (60) Eine Belastungsangina wäre folglich bei Patienten mit Gefäßschlängelungen häufiger zu erwarten. Welche Rolle die koronaren Gefäßschlängelungen an der Entstehung

eines mikrovaskulären Spasmus haben, bleibt letztlich noch nicht final geklärt und sollte ebenfalls weiter evaluiert werden.

Andere Studien vermuten eine Korrelation zwischen koronaren Gefäßschlängelungen und der fibromuskulären Dysplasie (FMD). (61) So könnte man das Auffinden von koronaren Gefäßschlängelungen in einigen wenigen Fällen als potenziellen Hinweis auf diese Systemerkrankung werten. Patienten mit FMD klagen oftmals über Belastungsangina, und es lassen sich keine Stenosen, sondern starke koronare Gefäßschlängelungen finden. Ebenso wird eine Assoziation mit spontanen koronararteriellen Dissektionen (SCAD) mehrfach beschrieben. Teils wird vermutet, dass die FMD zunächst in koronararterielle Gefäßschlängelungen und dann in spontane Koronardissektionen münden kann. (52,61) Eine umfassende Beschreibung einer Assoziation von mikrovaskulären Spasmen und koronaren Gefäßschlängelungen ist in der Literatur nicht aufzufinden. Eine Evaluation von symptomatischen Patienten mit höhergradigen koronaren Gefäßschlängelungen nicht nur mittels Acetylcholin-Test, sondern auch zusätzlicher Messung der koronaren Flussreserve mittels Doppler-Draht könnte helfen, diese Zusammenhänge besser zu verstehen.

4.2.3. Rolle der Atherosklerose

Die Atherosklerose ist ein mit zunehmendem Patientenalter sehr häufiger, degenerativer Prozess, der sich im Herzen als KHK äußert und auf unterschiedliche Weisen verschiedene Krankheitsbilder begünstigt. Im Folgenden wird die nicht-stenosierende koronare Herzkrankheit als zentraler Punkt behandelt. Der Einfluss niedriggradiger Plaques auf die Koronarphysiologie scheint vielfältig zu sein. Atherosklerotische Plaques (<50% Stenose) fanden sich bei 36,2 Prozent der Patienten, die wir im ACh-Test untersuchten. Dies entspricht 221 Patienten. Somit war die Atherosklerose nach den koronaren Gefäßschlängelungen die häufigste feststellbare makroskopische Morphologievariante, die wir in der Koronarangiographie finden konnten. Deutlich gehäuft traten die Plaques bei Patienten mit epikardialen Spasmen auf. Hier lag die Prävalenz der Atherosklerose bei

48,6 Prozent, was statistisch signifikant häufiger war. In der Literatur sind bezüglich der Prävalenz der Atherosklerose bei den verschiedenen Spasmustypen im ACh-Test selten genaue Zahlen angeführt. Egashira untersuchte in einem Kollektiv mittels ACh-Test, bei dem 39,3% Plaques aufwiesen.(62) Unser Kollektiv ist mit einer derartigen Prävalenz vergleichbar und scheint repräsentativ zu sein. Dass nicht alle Anginaformen durch höhergradige Stenosen ausgelöst werden, zeigen beispielsweise Makarovic et al.: Ihre Studien besagen gar, dass der Anteil der Frauen mit nicht-stenosierender KHK in der HKU bei bis zu 50% liegt. (63) Genannt ist hier jedoch nicht, ob all diese Frauen komplett glatte oder nur geringgradige veränderte Gefäße aufweisen. Wenige Studien betrachten den Einfluss nicht stenosierender Plaques, obwohl diese einen Einfluss auf die Koronarphysiologie haben könnten. Heute weiß man, dass eine nicht-stenosierenden KHK auch ohne Gefäßokklusion zu „major cardiac events (MACE)“ führen kann. Der Anteil der „myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries“ (MINOCA) liegt auch in der westlichen Welt bei etwa 6-13%. (22)

Eine Assoziation zwischen nicht-stenosierender Atherosklerose und Vasospasmen ist in der Literatur vorbeschrieben. (22) Zudem gilt eine nicht-stenosierende Atherosklerose als prognostischer Faktor für das Eintreten von MACE bei Patienten mit bekannten Vasospasmen. (22) Sowohl mikrovaskuläre, aber signifikant häufiger epikardiale Spasmen werden durch nicht-stenosierende Atherosklerose begünstigt. Dies konnten wir in unseren Ergebnissen anschaulich wiedergeben. Pathophysiologisch bewirkt die Atherosklerose über verschiedene Wege Fehlfunktionen in der Koronarphysiologie. Die Atherosklerose führt letztlich zu einer Störung der vaskulären Homöostase. Es kommt über Zwischenschritte zu einer endothelialen Dysfunktion. Ein proinflammatorisches Milieu wird geschaffen, in welchem Vasospasmen gehäuft auftreten. Der endothelialen Dysfunktion kommt eine wichtige Rolle bei der Spasmusentstehung zu. Patienten mit Vasospasmus weisen eine verringerte endotheliale Stickoxidaktivität (NO) auf. Außerdem sind die Marker für oxidativen Stress erhöht. Eine prothrombotische Gefäßsituation liegt vor und die Plasmaspiegel von CRP und P-Selektin sind erhöht. Diese Konstellation wird durch Atherosklerose begünstigt. (64) In der Literatur sind zahlreiche Überschneidungen der Risikofaktoren für Vasospasmen und Atherosklerose

beschreiben. Spannend bleibt die Frage, wann sich Patienten in eine der beiden pathophysiologischen Richtungen oder zeitgleich in die selbe entwickeln. Ähnliche Faktoren führen zu unterschiedlichen oder überschneidenden Gefäßerkrankungen. Epikardiale Plaques begünstigen die Entstehung epikardialer Koronarspasmen und weitere Untersuchungen über welche Mechanismen der epikardiale Spasmus durch die Atherosklerose begünstigt wird, wären für den klinischen Erkenntnisgewinn hilfreich. Somit lässt sich festhalten, dass ein gesunder Lebensstil und die Prävention von Atherosklerose mit all ihren Folgen letztlich auch die Prävalenz epikardialer Spasmen senken könnte.

Wie komplex die Zusammenhänge zwischen epikardialer Atherosklerose, der Funktion des Endothels und epikardialen Koronarspasmen im Detail sind, zeigen auch die Ergebnisse weiterer Studien. So halten Schächinger et al. gar fest, dass das Auftreten von endothelialer Dysfunktion oder epikardialen Spasmen auch den Progress der schon vorbestehenden Atherosklerose begünstigt. (65) Follow-Ups zeigten, dass Abschnitte von Koronarien mit epikardialen Spasmus, die ehemals nach Nitrogabe mit einer adäquaten Vasodilatation reagierten ca. 4 Jahre später einen Progress von atherosklerotischen Plaques im Spasmusbereich aufwiesen. Hier sorgte die Nitrogabe daraufhin nicht mehr zu einer ausreichenden Vasodilatation. Die endotheliale Dysfunktion wird als Risikofaktor und auch als Prädiktor für einen Progress der Atherosklerose genannt. Ein weiterer Faktor, der die Zusammenhänge zwischen Atherosklerose und koronaren Spasmen beeinflussen könnte, ist eine durch Plaques begünstigte Zytokinausschüttung. Endothelin-1 (ET-1) ist eines dieser vasoaktiven Peptide und zeigt eine hohe Expression in vulnerablen Plaques. (66) Wang et al. zeigten, dass sich eine klare Korrelation zwischen den Mengen des ET-1 und dem Vorhandensein von Plaques ergab. Die vasokonstriktive Wirkung von ET-1 könnte folglich zur Plaqueentstehung beitragen. Dies würde vermehrte epikardiale Spasmusformen bei mittelschwerer Atherosklerose mit Plaques erklären. ET-1 stellt den natürlichen Gegenspieler zu Stickstoffmonoxid (NO) dar. Ein Übergewicht des ET-1 bei gleichzeitig reduzierter Gefäßantwort auf eine verringerte Menge NO würde Spasmusneigungen klar begünstigen. (67) Somit zeigt sich, dass auch laborchemische Parameter in der Thematik eine entscheidende Rolle spielen könnten.

Eine 1990 von Newman et al. veröffentlichte Studie konnte das unterschiedliche Verhalten von glatten und atherosklerotischen Gefäßen im ACh-Test plastisch darstellen. Es wurden ähnlich wie bei unserem Studienmodell Patientengruppen je nach Koronarmorphologie erstellt. Es zeigte sich hierbei, dass Patienten mit atherosklerotisch veränderten Gefäßen öfters eine paradoxe Gefäßantwort im Sinne einer Konstriktion aufwiesen, während glatte Gefäße eher mit einer Dilatation reagierten. (68) Dies deckt sich mit den Auswertungen unserer Acetylcholin-Tests. Auffällig ist hierbei die Beobachtung, dass lokale Konzentrationsschwankungen von Acetylcholin in unterschiedlichen Gefäßabschnitten unterschiedliche Reaktionen auslösen können. So kann es in einem glatten Abschnitt zur Dilatation und im selben Gefäß am Ort der Plaquebildung zu einer Konstriktion des Gefäßes kommen. Aufgrund welcher Mechanismen genau manche atherosklerotische Abschnitte mit Konstriktion, andere aber mit normaler Dilatation auf ACh reagieren, bleibt weiterhin nicht abschließend geklärt.

4.2.4. Analyse der Anginaformen

Die Ausprägung der Anginasymptome bei den von uns untersuchten Patienten variierte individuell stark. Patienten mit mikrovaskulärem Koronarspasmus klagten signifikant häufiger über eine Belastungsangina und seltener über Ruheangina, verglichen mit Patienten mit epikardialen Spasmus. Beschrieben wurde dies bereits von Infusino et al. So klagten Patienten in den case reports, die mikrovaskuläre Koronarspasmen aufwiesen, vermehrt über eine Belastungsangina. (4) Hinsichtlich einiger Kriterien unterscheidet sich die Angina bei mikrovaskulären Spasmen klinisch von den anderen Anginatypen: Teils halten die Beschwerden länger nach einer Anstrengung an oder treten vermehrt auch in Ruhe auf. Manchmal steht auch eine Tachypnoe bei Belastung im Vordergrund. Allerdings sind dies keine ausschließlichen Charakteristika nur für die mikrovaskuläre Angina. (69) Eine mögliche Erklärung für dieses vermehrte Auftreten von Belastungsangina könnte in der von Park et al. beschriebenen veränderten Schmerzwahrnehmung der Patientengruppe liegen. (70) So hätten Betroffene

durch biochemische Veränderungen des thalamischen Systems und der Kortikoidausschüttung eine Dysbalance des autonomen wie vegetativen Nervensystems. Dies sorgt für eine verstärkte Schmerzwahrnehmung der Patienten. Somit könnte man vermehrte Belastungsanginasymptome dieser Patientengruppe in unserer Studie erklären.

4.3. Stellenwert der Analyse der Koronarmorphologie

Die vorliegende Arbeit untermauert einmal mehr die Komplexität einer strukturierten Analyse der Angina pectoris. Viele Pathophysiologien können dem Symptomkomplex zu Grunde liegen und es gilt, die Anginaform so detailliert wie möglich abzuklären. Zentrales diagnostisches Hilfsmittel bleibt hierbei die Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie. Hierbei steht nicht nur die reine Stenosesuche im Vordergrund. Heutzutage stehen dem interventionellen Kardiologen eine Vielzahl von Tools zur Verfügung, um die physiologischen Funktionsparameter des Herzens zu begutachten. So werden beispielsweise die *fractional flow reserve (FFR)* zur funktionellen Analyse oder das Cardio-CT zur dreidimensionalen optischen Analyse der Koronarien hinsichtlich morphologischer Varianten angewandt. Derartige Verfahren gelten als exakter als konventionelle angiographische Analysen. Die Schwäche der herkömmlichen Angiographie ist die Abbildung dreidimensionaler Gefäße als zweidimensionales Bild mit relativ geringer Auflösung. Dies sorgt für einen gewissen Qualitätsverlust der Aufnahme. (59) Die makroskopische Analyse von Stenosen im Angiogramm wird jedoch aufgrund schneller Verfügbarkeit und Anwendbarkeit sowie aus Kostengründen noch in den meisten klinischen Fällen angewandt und liefert genug Details zur Abklärung der meisten Morphologievarianten. (71) Nicht jeder Patient mit Angina pectoris ohne epikardiale Stenosen erhält eine Folgediagnostik wie etwa eine Spasmustestung. Daher wäre eine Evaluation des makroskopischen Gefäßstatus auch ohne Folgeuntersuchungen hilfreich als Hinweis auf eine Prädisposition für koronare Vasomotionsstörungen. Eine erweiterte Analyse der Angiographien würde viele Daten über angiographische Besonderheiten liefern und wäre nach unseren

Kriterien schnell und einheitlich durchführbar. Zudem ließen sich unsere Auswertungen auch mit anderen modernen Bildgebungsverfahren (Cardio-CT) durchführen. Es wäre nur ein geringer zeitlicher Mehraufwand nötig, um weitere Informationen über den Patienten zu gewinnen.

Problematisch ist, dass heute selbst wenn ein ACh-Test durchgeführt wird, Patienten nicht genau auf ihre Koronarmorphologie hin untersucht werden. Dies genauer zu evaluieren ist aus unserer Sicht sinnvoll, da man viele verschiedene Faktoren, die in der Spasmusentstehung Einfluss haben, schnell oder gar zeitgleich analysieren kann. Der Acetylcholin-Test bietet zudem Potenzial zur Kombination mit erweiterten diagnostischen Mitteln.

Nishiyama et al. konnten mit Hilfe der Kombination der optischen Kohärenztomografie (OCT) und dem ACh-Test Zusammenhänge weitere zwischen Koronarmorphologie und Koronarphysiologie darstellen. Auch hierbei wurden INOCA-Patienten mit dem ACh-Test untersucht und zeitgleich bezüglich Veränderungen der Gefäßsituation abgeklärt. (72)

Es wurden zuvor in früheren Studien mittels OCT bei Patienten mit epikardialen Spasmus vermehrt adventitielle Vasa vasorum (AVV) festgestellt. Ebenso zeigten sich viele Intraplaque-Neogefäße im Bereich des Spasmusgebietes. Dies scheint im Gegensatz zu atherosklerotischen Plaques mit einer besseren Prognose der Spasmuspatienten einherzugehen. Es erfolgte bei Nishiyama eine Laktatmessung und zugleich die Analyse des RIVA mit der OCT. Nishiyamas Studien zeigen auch bei Patienten mit mikrovaskulären Spasmus eine signifikant erhöhte Menge an AVV. Diese 2021 veröffentlichte Studie zeigt sehr deutlich, dass es in diesem Themengebiet ein großes Innovationspotential gibt. Neuartige Hilfsmittel wie die OCT in Verbindung mit dem etablierten Acetylcholin-Test scheinen vielversprechende Diagnostikoptionen darzustellen.

4.4. Klinische Anwendbarkeit der Analysen

Die Analyse der klinischen und angiographischen Faktoren könnte es dem interventionellen Kardiologen erleichtern, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines epikardialen oder mikrovaskulären Spasmus besser abzuschätzen. Zudem könnten aus der Begutachtung der Risikofaktoren bereits therapeutische Optionen entstehen. Die aktuelle ESC-Leitlinie zum chronischen Koronarsyndrom empfiehlt bei epikardialen und mikrovaskulären Spasmen Kalziumantagonisten und Nitrate, wobei die Evidenz für diese Therapie bei mikrovaskulären Spasmen sehr begrenzt ist. (73) Auch Statine und ACE-Hemmer können einen positiven Einfluss auf die Koronargefäße haben. (74) Da viele klinische kardiale Risikofaktoren wie das Rauchen ebenso in die Entwicklung der Spasmusentwicklung eingreifen, sollten auch diese Faktoren berücksichtigt werden.

Anhand der angiographischen und klinischen Analyse der Patientendaten wäre es folglich möglich, einer Frau, die Nichtraucherin ist und keine Stenosen, aber starke koronare Gefäßschlängelungen in einer vergangenen Herzkatheteruntersuchung aufweist, probatorisch die passende medikamentöse Therapie mikrovaskulärer Spasmen zukommen zu lassen. Sollte dies die Symptomatik verbessern, wäre ein derzeit (noch) nicht überall verfügbarer Acetylcholin-Test unter Umständen entbehrlich und die Diagnosestellung vereinfacht.

Die Anwendung dieser Methoden wäre auch an Standorten ohne Möglichkeit eines Acetylcholin-Tests sinnvoll, um frühzeitig Symptome zu behandeln, selbst wenn die Testung noch nicht erfolgt ist. Die epikardialen und mikrovaskulären Spasmen stellen relevante Diagnosen für die Patienten dar. Beide Erkrankungen gehen mit erhöhter Morbidität einher und könnten durch Anwendung unserer Analysemethoden frühzeitiger adäquat behandelt werden. (70)

4.5. Prognose und Limitationen

Unsere Studien beschränken sich in erster Linie auf die Auswertung klinischer sowie angiographischer Parameter unserer Patienten. Plaques wurden anhand zweidimensionaler Angiographieaufnahmen in hämodynamisch relevant oder irrelevant eingeteilt. Zur exakteren hämodynamischen Bewertung würden sich Druckdrahtmessungen anbieten, um den Einfluss der Plaques auf die Genese der Ischämien besser beurteilen zu können.

Beträgt der Druck hinter der Stenose weniger als 75-80 % des Drucks am Eingang (Fraktionelle Flussreserve = FFR), geht man von einer relevanten Durchblutungsstörung in der Herzkranzarterie aus. (75)

Mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) ließen sich ebenfalls weitere Charakteristika der Stenosen erörtern. Die Ergänzung durch weitere derartige Messverfahren würde zum Erkenntnisgewinn über die jeweiligen Stenosen beitragen.

Hierzu gehört auch eine Messung des mikrovaskulären Widerstandes. Viele der untersuchten Patienten wiesen mikrovaskuläre Spasmen und eine mikrovaskuläre Dysfunktion auf. Um deren Ausprägung und die mikrovaskuläre Vasodilationsfähigkeit genauer zu untersuchen wären auch hier weitere Messungen, wie etwa die Messung der CFR (Coronary flow reserve) von Nöten.

Die CFR kann mittels dem invasiven Katheterverfahren und auch nicht-invasiv mit transthorakaler Doppler-Echokardiographie, Magnetresonanztomographie (Myokard-Perfusionsindex) oder PET gemessen werden. (2)

Diese Verfahren ergänzend anzuwenden würde zur Analyse der jeweiligen Patienten zentrale Informationen beitragen. Zudem wurde unser Versuchsaufbau in dieser Form in dieser Studie erstmalig angewendet. Eine Validierung durch Follow-Up Studien wäre notwendig. Die Analyse der von uns untersuchten klinischen wie angiographischen Parameter im Hinblick auf Ihre prognostische Aussagekraft für das Auftreten von vasospastischen Ereignissen gilt es zu evaluieren. So wäre beispielsweise die Erstellung eines Fragebogens für die Patienten hilfreich zur Bewertung der Folgeereignisse und der Lebensqualität

5. Zusammenfassung

Angina pectoris wird in Abwesenheit höhergradiger Stenosen in den Koronarien oftmals durch Koronarspasmen hervorgerufen. Diese Anginaformen sind nicht selten und diagnostisch schwer zugänglich. Die Genese jener Spasmen ist komplex, multifaktoriell und noch nicht abschließend geklärt. Ziel unserer Studien war es, den Zusammenhang von makroskopischen Koronaraberrationen und epikardialen sowie auch mikrovaskulären Koronarspasmen zu analysieren.

Die vier Entitäten epikardiale Atherosklerose, Aneurysmata, koronare Gefäßschlängelungen und Muskelbrücken wurden hierzu angiographisch analysiert und deren Auftreten mit dem Ergebnis des Acetylcholin-Tests verglichen.

Unsere Studien zeigen, dass angiographisch sichtbare Veränderungen der Koronarien auf verschiedene Weise im Zusammenhang mit dem Auftreten von Koronarspasmen stehen. Von zentraler Bedeutung ist hierbei die Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer epikardialen Atherosklerose und epikardialen Spasmen. Dem gegenüber steht das vermehrte Vorkommen von koronaren Gefäßschlängelungen bei Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus. Zudem haben klinische Parameter und das Geschlecht Einfluss auf die Genese von Koronarspasmen: In unserer Studie hatten Frauen wesentlich häufiger mikrovaskuläre Vasospasmen. Geschlechterspezifische Faktoren, die die Koronarphysiologie beeinflussen und Informationen über die Genese von Vasospasmen liefern, sind noch unzureichend erforscht. Dies zeigt auf, dass dem Thema der Koronarmorphologie mehr Augenmerk geschenkt werden sollte und weitreichende Studien, die die vier untersuchten morphologischen Parameter genauer analysieren würden, hilfreich wären. Der klinische, wie auch diagnostische Stellenwert der Morphologievarianten ist noch größtenteils ungeklärt, bietet jedoch großes Potential. Aktuelle Studien zeigen, dass man anhand morphologischer Veränderungen der Koronarien Folgerungen über die Prognose der Patienten ziehen kann. Mit unseren Versuchen wollen wir in die gleiche Richtung zielen und dem interventionellen Kardiologen nahelegen, Koronararterien in der HKU zumindest auf die Ausprägung niedriggradiger Atherosklerose sowie die Präsenz von koronaren Gefäßschlängelungen zu untersuchen. Die individuelle Abklärung einer INOCA

ist von zentraler Bedeutung, um die Patienten adäquat zu therapieren. Koronarmorphologie und Koronarphysiologie bedingen sich oftmals gegenseitig und sollten gemeinsam analysiert werden.

6. Verzeichnisse

6.1. Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
ACOVA	Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CCS	Chronic coronary syndrome
CCT	Koronare Computertomografie
CFR	coronary flow reserve, koronare Flussreserve
COVADIS	Coronary Vasomotor Disorders International Study Group
CMD	Koronare mikrovaskuläre Dysfunktion
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FA	Familienanamnese
FFR	fraktionierte Flussreserve
HKU	Herzkatheteruntersuchung
INOCA	ischaemia and no obstructive coronary artery disease
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
JCS	Japanese Circulation Society

KHK	Koronare Herzkrankheit
LCA	Linke Koronararterie
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major Cardiovascular Event
MINOCA	Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht- ST- Hebungsm yokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association
OCT	Optische Kohärenztomographie
PCI	Perkutane Koronarintervention
RBK	Robert-Bosch-Krankenhaus
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
SCAD	spontane Koronararteriendissektion
SPSS	Statistical Package for the Social Sciene; Statistikprogramm IBM
STEMI	ST- Hebungsm yokardinfarkt

6.2. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: MÖGLICHE URSACHEN EINER ANGINA BEI FEHLENDEN KORONARSTENOSEN (3)	7
ABBILDUNG 2: MÖGLICHES ASSESSMENT EINES PATIENTEN MIT KORONARER HERZKRANKHEIT. (22) .	10
ABBILDUNG 3: MULTIFAKTORIELLE GENESE VON VASOSPASMEN (26).....	11
ABBILDUNG 4 GUIDELINES DER ESC BEI VASOSPASTISCHER ANGINA (2).....	14
ABBILDUNG 5 SCHRITTWEISER, SCHEMATISCHER ABLAUF DES ACETYLCHOLIN-TESTS.....	16
ABBILDUNG 6: ACh-PROVOKATIONSTEST BEI EINER 71-JÄHRIGEN PATIENTIN MIT RUHE-ANGINA: NACH INJEKTION VON 200 MG ACETYLCHOLIN	18
ABBILDUNG 7: EINTEILUNG DER KORONARSEGMENTE NACH DEM 15/16-SEGMENTEN-SCHEMA DER AHA (36).....	20
ABBILDUNG 8: BEISPIEL ATHEROSKLEROTISCH VERÄNDERTER KORONARIEN IN DER HKU, KEINE STENOSEN >50%. DERARTIGE PATIENTEN WURDEN U. A. IN UNSERE ANALYSEN EINGESCHLOSSEN.	21
ABBILDUNG 9: PATIENT MIT ANEURYSMATISCHEN VERÄNDERUNGEN EINER LINKEN UND RECHTEN KORONARARTERIE	22
ABBILDUNG 10: MUSKELBRÜCKE IN KHU, IN DIASTOLE UND SYSTOLE, BILDSEQUENZ NACH NITROGLYCERIN GABE.....	24
ABBILDUNG 11: KORONARIEN EINER PATIENTIN MIT SEVERE CORONARY TORTUOSITY IN HKU	26
ABBILDUNG 12: BEISPIELHAFTES MESSUNG DER KORONAREN GEFÄßSCHLÄNGELUNGEN IN DER KHU (50)	27
ABBILDUNG 13: EINFLUSSFAKTOREN BEI DER ENTSTEHUNG VON KORONAREN VASOSPASMEN (23) DER EINFLUSS VON KLINISCHEN FAKTOREN, WIE AUCH KORONARMORPHOLOGIE IST NICHT BESCHRIEBEN.....	29
ABBILDUNG 14: MIT KORONAREN GEFÄßSCHLÄNGELUNGEN ASSOZIIERTE RISIKOFAKTOREN (52).....	49

6.3. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DER ACh-TEST-PATIENTEN MIT ALLEN DREI TESTERGEBNISSEN, PROZENTUELLER ANTEIL IN DER TESTGRUPPE UND IM GESAMTKOLLEKTIV...	33
TABELLE 2: ANGIOGRAPHISCHE PARAMETER DER PATIENTEN MIT ALLEN TESTERGEBNISSEN IM ACh-TEST, PROZENTUELLER ANTEIL IN DER TESTGRUPPE UND IM GESAMTKOLLEKTIV	35
TABELLE 3: KLINISCHE CHARAKTERISTIKA VON PATIENTEN MIT NEGATIVEM UND POSITIVEM ACETYLCHOLIN-TEST, PROZENTUELLER ANTEIL IN DER TESTGRUPPE UND IM GESAMTKOLLEKTIV	36
TABELLE 4: ANGIOGRAPHISCHE CHARAKTERISTIKA VON PATIENTEN MIT NEG. UND POS. ACETYLCHOLIN-TEST, PROZENTUELLER ANTEIL IN DER TESTGRUPPE UND IM GESAMTKOLLEKTIV	38
TABELLE 5: KLINISCHE CHARAKTERISTIKA BEI PAT. MIT MIKROVASKULÄREM UND EPIKARDIALEM SPASMUS, PROZENTUELLER ANTEIL IN DER TESTGRUPPE UND IM GESAMTKOLLEKTIV	40
TABELLE 6: ANGIOGRAPHISCHE PARAMETER VON PATIENTEN MIT EPIKARDIALEM VS. MIKROVASKULÄREM SPASMUS IM ACETYLCHOLIN-TEST, PROZENTUELLER ANTEIL IN DER TESTGRUPPE UND IM GESAMTKOLLEKTIV.....	42
TABELLE 7: MULTIVARIATE ANALYSE VON PRÄDIKTOREN FÜR MIKROVASKULÄRE KORONARSPASMEN (VERGLEICH VON PATIENTEN MIT MIKROVASKULÄREN KORONARSPASMEN IM ACh-TEST GEGEN DEN REST DER KOHORTE).	43
TABELLE 8: MULTIVARIATE ANALYSE VON PRÄDIKTOREN FÜR EPIKARDIALEN KORONARSPASMUS (VERGLEICH VON PATIENTEN MIT EPIKARDIALEN KORONARSPASMEN IM ACh-TEST GEGEN PATIENTEN MIT UNEINDEUTIGEM ODER NEGATIVEM ACh-TEST).	43

6.4. Literaturverzeichnis

1. Silverman ME. William heberden and some account of a disorder of the breast. *Clin Cardiol.* 1987;10(3):211–3.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2019;1–71.
3. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Gender aspects in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2013;8(SUPPL. 1):25–31.
4. Infusino F, Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Crea F, Maseri A. Combination of variant and microvascular angina. *Clin Cardiol.* 2009;32(8):40–5.
5. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris I. A variant form of angina pectoris. *Am J Med.* 1959;27(3):375–88.
6. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23):2841–55.
7. Steiner S. Pathophysiologie der koronarinsuffizienz und angina pectoris - Grundlegende mechanismen der myokardialen minderdurchblutung. *Klinikerzt.* 2008;37(10):459–63.
8. Ong P. Angina pectoris bei Männern und Frauen: Verschiedenheiten und Gemeinsamkeiten. *Klinikerzt.* 2018;47(11):508–11.
9. Valgimigli M, Biscaglia S. Stable angina pectoris. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16(7).
10. Sato K, Takahashi J, Odaka Y, Suda A, Sueda S, Teragawa H, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of contemporary patients with vasospastic angina: Ethnic differences detected in an international

- comparative study. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019;291(xxxx):13–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.038>
11. Ong P, Sechtem U. Optimale Diagnostik und Therapie der mikrovaskulären Angina pectoris. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2017;142(21):1586–93.
 12. Ferrari R, Censi S, Squeri A. Treating angina. *Eur Hear Journal, Suppl*. 2019;21:G1–3.
 13. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. The who, what, why, when, how and where of vasospastic angina. *Circ J*. 2016;80(2):289–98.
 14. Fass R, Achem SR. Noncardiac chest pain: Epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(2):110–23.
 15. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, Agewall S, Barbato E, Bax JJ, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–77.
 16. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, Adjedj J, Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2019;112(1):44–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.08.002>
 17. Intervention C. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J*. 2014;78(11):2779–801.
 18. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: Pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart*. 2018;104(4):284–92.
 19. Ong P, Athanasiadis A, Perne A, Mahrholdt H, Schäufele T, Hill S, et al. Coronary vasomotor abnormalities in patients with stable angina after successful stent implantation but without in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(1):11–9.

20. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Intracoronary acetylcholine provocation testing for assessment of coronary vasomotor disorders. *J Vis Exp*. 2016;2016(114):1–8.
21. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries: The ACOVA study (abnormal coronary vasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012;59(7):655–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.015>
22. Suzuki S, Kaikita K, Yamamoto E, Jinnouchi H, Tsujita K. Role of acetylcholine spasm provocation test as a pathophysiological assessment in nonobstructive coronary artery disease. *Cardiovasc Interv Ther* [Internet]. 2020;36(1):39–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12928-020-00720-z>
23. Hung MJ, Hu P, Hung MY. Coronary artery spasm: Review and update. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1161–71.
24. Beltrame JF. The emergence of the coronary vasomotor dysfunction era. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018;254:43–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.102>
25. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*. 2011;124(16):1774–82.
26. Münzel T. Endotheliale dysfunktion: Pathophysiologie, diagnostik und prognostische bedeutung. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2008;133(47):2465–70.
27. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation*. 2014;129(17):1723–30.

28. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyag H, Ogawa H, et al. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(4):883–8.
29. Sueda S, Kohno H, Ochi T, Uraoka T. Overview of the Acetylcholine Spasm Provocation Test. *Clin Cardiol*. 2015;38(7):430–8.
30. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018;250:16–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
31. Teragawa H, Oshita C, Ueda T. Coronary spasm: It's common, but it's still unsolved. *World J Cardiol*. 2018;10(11):201–9.
32. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Patterns of coronary vasomotor responses to intracoronary acetylcholine provocation. *Heart*. 2013;99(17):1288–95.
33. Furchgott R, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of atrial smooth muscle. *Nature*. 1980;288(November):373–6.
34. Cohn, J. N., Archibald, D. G., Ziesche, S., Franciosa, J. A., Harston, W. E., Tristani, F. E., Duneman, B., Baker B. Paradoxical Vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547–52.
35. WG Austen , JE Edwards , RL Frye , GG Gensini , VL Gott , LS Griffith , DC McGoon , ML Murphy BR. AHA COMMITTEE REPORT: A Reporting System on Patients Evaluated for Coronary Artery Disease Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery. *Circulation*. 1975;51(4):5–40.
36. <https://www.pcipedia.org/images/8/87/NomenclatureOfSegments.png>.
37. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233–41.
38. Song J, Zheng Z, Wang W, Song Y, Huang J, Wang H, et al. Assessment

- of coronary artery stenosis by coronary angiography: A head-to-head comparison with pathological coronary artery anatomy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(3):262–8.
39. Otsuka F, Joner M, Prati F, Virmani R, Narula J. Clinical classification of plaque morphology in coronary disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2014;11(7):379–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2014.62>
 40. Hao K, Takahashi J, Kikuchi Y, Suda A, Sato K, Sugisawa J, et al. Prognostic impacts of comorbid significant coronary stenosis and coronary artery spasm in patients with stable coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(2):1–13.
 41. Abou Sherif S, Ozden Tok O, Taşköylü Ö, Goktekin O, Kilic ID. Coronary Artery Aneurysms: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4(May):1–12.
 42. ElGuindy MS, ElGuindy AM. Aneurysmal coronary artery disease: An overview. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2018;2017(3).
 43. Lee MS, Chen CH. Myocardial Bridging: An Up-to-Date Review. *J Invasive Cardiol.* 2015;27(11):521–8.
 44. Ripa C, Cristina Melatini M, Olivieri F, Antonicelli R. Myocardial bridging: A “forgotten” cause of acute coronary syndrome-a case report. *Int J Angiol.* 2007;16(3):115–8.
 45. Möhlenkamp S, Eggebrecht H, Ebralidze T, Münzberger S, Schweizer T, Quast B, et al. Muskelbrücken der koronararterien: Mögliche ischämie-relevante normvarianten. *Herz.* 2005;30(1):37–47.
 46. Murtaza G, Mukherjee D, Gharacholou SM, Nanjundappa A, Lavie CJ, Khan AA, et al. An updated review on myocardial bridging. *Cardiovasc Revascularization Med* [Internet]. 2020;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.02.014>
 47. Elmali M, Soylu K, Gulel O, Bayrak IK, Koprulu D, Diren HB, et al.

- Correlation between depth of myocardial bridging and coronary angiography findings. *Acta radiol.* 2008;49(8):883–8.
48. Lozano Í, Baz JA, López Palop R, Pinar E, Picó F, Valdés M, et al. Long-term prognosis of patients with myocardial bridge and angiographic milking of the left anterior descending coronary artery. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(4):359–64.
 49. Zegers ES, Meursing BTJ, Zegers EB, Oude Ophuis AJM. Coronary tortuosity: A long and winding road. *Netherlands Hear J.* 2007;15(5):191–5.
 50. Kahe F, Sharfaei S, Pitliya A, Jafarizade M, Seifirad S, Habibi S, et al. Coronary artery tortuosity: A narrative review. *Coron Artery Dis.* 2020;31(2):187–92.
 51. Chiha J, Mitchell P, Gopinath B, Burlutsky G, Kovoor P, Thiagalingam A. Gender differences in the prevalence of coronary artery tortuosity and its association with coronary artery disease. *IJC Hear Vasc* [Internet]. 2017;14:23–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcha.2016.11.005>
 52. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, Lerman A, Singh M, Best PJ, et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):656–62.
 53. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2012;33(6):734–44.
 54. Simina Ciurică, Marilucy Lopez-Sublet, Bart L. Loeys, Ibtissem Radhouani, Nalin Natarajan, Miikka Vikkula, Angela H.E.M. Maas, David Adlam AP. Arterial Tortuosity - Novel Implications for an Old Phenotype Simina. *Hypertens* 2019. 2019;13(2):951–9.

55. Natoli AK, Medley TL, Ahimastos AA, Drew BG, Thearle DJ, Dilley RJ, et al. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression. *Hypertension*. 2005;46(5):1129–34.
56. Andrew C Oehler, Jessica Minnier JRL. Increased coronary tortuosity is associated with increased left ventricular longitudinal myocardial shortening. 2018;30(10):1028–34.
57. Davel AP, Lu Q, Moss ME, Rao S, Anwar IJ, DuPont JJ, et al. Sex-specific mechanisms of resistance vessel endothelial dysfunction induced by cardiometabolic risk factors. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):1–19.
58. Li Y, Shen C, Ji Y, Feng Y, Ma G, Liu N. Clinical implication of coronary tortuosity in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2011;6(8):1–5.
59. Loukas M, Sharma A, Blaak C, Sorenson E, Mian A. The clinical anatomy of the coronary arteries. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(2):197–207.
60. Xie X, Wang Y, Zhu H, Zhou H, Zhou J. Impact of Coronary Tortuosity on Coronary Blood Supply: A Patient-Specific Study. *PLoS One*. 2013;8(5):1–10.
61. Van Twist DJL, De Leeuw PW, Kroon AA. Coronary tortuosity: A clue to the diagnosis of fibromuscular dysplasia? *Am J Hypertens*. 2017;30(8):776–80.
62. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, Kai H, et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1993;91(1):29–37.
63. Makarović Z, Makarović S, Bilić-ćurčić I, Mihaljević I, Mlinarević D. Nonobstructive coronary artery disease – Clinical relevance, diagnosis, management and proposal of new pathophysiological classification. *Acta Clin Croat*. 2018;57(3):528–41.

64. Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y. Coronary artery spasm - Clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol*. 2008;51(1):2–17.
65. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long- term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899–906.
66. Wang F, Li T, Cong X, Hou Z, Lu B, Zhou Z, et al. Association between circulating big endothelin-1 and noncalcified or mixed coronary atherosclerotic plaques. *Coron Artery Dis*. 2019;30(6):461–6.
67. Marasciulo F, Montagnani M, Potenza M. Endothelin-1: The Yin and Yang on Vascular Function. *Curr Med Chem*. 2006;13(14):1655–65.
68. Wenn CM, Newman DL. Arterial tortuosity. *Australas Phys Eng Sci Med*. 1990;13(2):67–70.
69. Antonio Lanza G, Vita A De, Kaski J-C. 'Primary' Microvascular Angina: Clinical Characteristics, Pathogenesis and Management. *Interv Cardiol Rev*. 2018;13(3):108.
70. Park JJ, Park SJ, Choi DJ. Microvascular angina: Angina that predominantly affects women. *Korean J Intern Med*. 2015;30(2):140–7.
71. Van De Hoef TP, Siebes M, Spaan JAE, Piek JJ. Fundamentals in clinical coronary physiology: Why coronary flow is more important than coronary pressure. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3312–9.
72. Nishimiya K, Suda A, Fukui K, Hao K, Takahashi J, Matsumoto Y, et al. Prognostic Links Between OCT-Delineated Coronary Morphologies and Coronary Functional Abnormalities in Patients With INOCA. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(6):606–18.
73. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(1):33–45.

74. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23):2841–55.
75. Shah S, Pfau S. Coronary Physiology in the Cardiac Catheterization Laboratory. *J Clin Med.* 2019;8(2):255.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Ich, Robert Gollwitzer, erkläre hiermit, die vorgelegte Dissertation mit dem Titel **„Epikardiale Atherosklerose, koronare Gefäßschlängelungen, Aneurysmata und Muskelbrücken – Analyse der Koronarmorphologie bei Patienten mit Acetylcholin-induzierten Koronarspasmen“** selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen benutzt zu haben. Bei der statistischen Auswertung wurde ich durch Herrn PD Dr. med. Peter Ong unterstützt.

Stuttgart, den xx.xx.xxx

Robert Gollwitzer

8. Anhang

9. Danksagung

Ich danke zunächst herzlichst PD Dr. Peter Ong für seine Betreuung und die konstante Mithilfe während des Verfassens der Dissertation. Ebenso danke ich Valeria Martínez-Pereyra für die Hilfe bei der Auswertung zahlreicher Zwischenergebnisse. Ich bedanke mich bei Professor Dr. Sechtem für das Bereitstellen umfassender Fachliteratur. Ebenso danke ich Professor Dr. Raffi Bekeredjian für das Ermöglichen dieser Promotion in der Abteilung für Kardiologie und Angiologie des Robert-Bosch-Krankenhauses. Mein Dank gilt auch den betreuenden Ärzten in meinem praktischen Jahr, die mir stets zur Weiterarbeit an der Dissertation geraten haben. Mein Dank gilt ebenfalls Dominik Lauinger, der mir durch seine Mithilfe viel Bearbeitungszeit ermöglicht hat.

Ganz besonders danke ich meiner Freundin Adriana, die mich ganz besonders immer wieder motiviert hat, die Promotion erfolgreich abzuschließen. Adriana und unsere Tochter Maria waren die größten Motivatoren bei dieser Promotion.

Ich danke auch Léo März, der mich mit seinen Sticheleien dazu bewegt hat meine Promotion zu Ende zu führen.

Zudem bedanke ich mich bei meinen Eltern, Rudolf Gottfried und Irmgard Gollwitzer, die mir stets viel Hilfe und Unterstützung bei verschiedensten Fragen boten.