

Aus dem
Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Robert Bosch Krankenhaus Stuttgart
Abteilung für Kardiologie und Angiologie

**Sicherheitsanalyse und Ergebnisse des intrakoronaren
Acetylcholin-Provokationstests bei Patienten mit
Myokardinfarkt und nicht-stenosierten Koronararterien
(MINOCA) im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina
pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien**

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

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

**vorgelegt von
Probst, Sabine**

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Ong

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Geisler

Tag der Disputation: 21.07.2026

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt	4
1.1.1	Angina pectoris	4
1.1.2	Chronisches Koronarsyndrom (CCS)	5
1.1.3	Akutes Koronarsyndrom (ACS)	6
1.2	MINOCA	7
1.3	Acetylcholin-Testung bei MINOCA-Patienten mit zugrundeliegendem Koronarspasmus	8
1.4	Fragestellung der Arbeit	9
2	Material und Methoden	10
2.1	Studiendesign	10
2.2	Patientenkollektiv	11
2.2.1	Patienten mit Myokardinfarkt und nicht-stenosierte Koronararterien (MINOCA)	12
2.2.2	Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien	13
2.2.3	Erhobene Parameter	13
2.3	Studienprotokoll	14
2.4	Invasive Koronarangiographie	15
2.5	Acetylcholin-Testung	16
2.5.1	Acetylcholin	16
2.5.2	Durchführung des Acetylcholin-Testes	17
2.5.3	Ergebnisse der Acetylcholin-Testung	18
2.5.3.1	<i>Epikardialer Koronarspasmus</i>	18
2.5.3.2	<i>Mikrovaskulärer Koronarspasmus</i>	20
2.5.3.3	<i>Negativer oder nicht eindeutiger Befund</i>	21
2.5.4	Komplikationen während der Acetylcholin-Testung	21
2.6	Datenerfassung und statistische Analyse	22
3	Ergebnisse	24
3.1	Übersicht des Patientenkollektiv	24

3.1.1	Demographische Daten und kardiovaskuläre Risikofaktoren -----	24
3.1.2	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion-----	25
3.1.3	Vorbekannte koronare Herzerkrankung -----	26
3.2	Indikationsstellung zur invasiven Koronardiagnostik -----	27
3.2.1	Beschwerdesymptomatik-----	27
3.2.2	Vorherige Ischämiediagnostik bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht- stenosierten Koronararterien -----	28
3.2.3	EKG-Veränderungen und Troponinwerte in der MINOCA-Gruppe -----	29
3.3	Ergebnisse der Koronarangiographie -----	31
3.4	Ergebnisse der intrakoronaren Acetylcholin-Testung -----	32
3.4.1	Getestete Gefäße und Dosierungen-----	32
3.4.2	Übersicht der Ergebnisse -----	32
3.4.3	Negativer oder nicht eindeutiger Befund -----	33
3.4.4	Mikrovaskulärer Koronarspasmus -----	34
3.4.5	Epikardialer Koronarspasmus-----	36
3.4.5.1	<i>Dosisabhängige Symptomreproduktion und Vasokonstriktion unter Acetylcholin -----</i>	36
3.4.5.2	<i>Lokalisation und Typ des epikardialen Koronarspasmus -----</i>	38
3.4.5.3	<i>Epikardialer Spasmus im Bereich einer Koronarplaque-----</i>	39
3.4.5.4	<i>Epikardialer Spasmus im Bereich eines Stents -----</i>	40
3.5	Komplikationen während der intrakoronaren Acetylcholin-Testung-----	41
3.5.1	Schwerwiegende Komplikationen-----	41
3.5.2	Leichtgradige Komplikationen-----	41
3.5.3	Paroxysmales Vorhofflimmern -----	42
3.5.4	Ventrikuläre Extrasystolie -----	43
3.5.5	Bradykarde Herzrhythmusstörungen -----	43
3.5.5.1	<i>AV-Blockierungen -----</i>	43
3.5.5.2	<i>SA-Blockierungen -----</i>	45
3.5.5.3	<i>Sinusbradykardien-----</i>	46
3.6	Weitere Auswertungen der Patientengruppe mit MINOCA-----	48
3.6.1	Endgültige Diagnosestellung der MINOCA-Patienten-----	48
3.6.1.1	<i>STEMI-Patienten-----</i>	48
3.6.1.2	<i>NSTEMI-Patienten -----</i>	51
3.6.2	Multivariable Analyse bei MINOCA-Patienten-----	51
3.6.3	Aufnahme- und Entlassmedikation im MINOCA-Patientenkollektiv-----	52

4	Diskussion	55
4.1	Hauptergebnisse der Studie	55
4.2	Sicherheit der intrakoronaren Acetylcholin-Testung	55
4.2.1	Schwerwiegende Komplikationen	55
4.2.2	Leichtgradige Komplikationen	56
4.2.2.1	<i>Paroxysmales Vorhofflimmern</i>	56
4.2.2.2	<i>Ventrikuläre Extrasystolie</i>	57
4.2.2.3	<i>Bradykarde Herzrhythmusstörungen</i>	57
4.2.3	Gesamtbewertung	58
4.3	Auswertung der Acetylcholin-Testung	59
4.3.1	Mikrovaskulärer Koronarspasmus	60
4.3.2	Epikardialer Koronarspasmus	62
4.4	Klinische Implikationen für MINOCA-Patienten	65
4.4.1	Ätiologie und Diagnostik von MINOCA	65
4.4.2	Risikofaktoren für Koronarspasmen bei MINOCA-Patienten	67
4.4.3	Therapie bei MINOCA-Patienten	68
4.5	Studienlimitationen	70
4.6	Fazit und Ausblick	71
5	Zusammenfassung	73
6	Verzeichnisse	75
6.1	Abkürzungsverzeichnis	75
6.2	Abbildungsverzeichnis	76
6.3	Tabellenverzeichnis	76
6.4	Literaturverzeichnis	77
7	Erklärung zum Eigenanteil	86
8	Veröffentlichungen	86
9	Danksagung	87

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt

Die koronare Herzkrankheit (KHK) und der Myokardinfarkt stellen eine zentrale Herausforderung in der kardiologischen Versorgung dar und gelten als der häufigste Anlass für eine Krankenhausbehandlung in Deutschland [1]. Die hohe Prävalenz verdeutlicht die klinische Relevanz dieser Erkrankungen sowohl im Hinblick auf die Belastung des Gesundheitssystems als auch hinsichtlich der unmittelbaren Auswirkung für die betroffenen Patienten¹. Dies äußert sich vor allem daran, dass die koronare Herzerkrankung weiterhin eine der Haupttodesursachen darstellt [1].

Bei der koronaren Herzerkrankung handelt es sich um eine chronische, progrediente Erkrankung, welche durch einen atherosklerotischen Prozess an den Herzkranzgefäßen verursacht wird. Dieser führt zu strukturellen Veränderungen der Gefäßwand, die sich sowohl durch nicht-obstruktive Plaques als auch relevante, obstruktive Lumeneinengungen manifestieren können. Als Folge dieses Prozesses kann es zu einer Minderdurchblutung der Kardiomyozyten kommen, welche wiederum ischämietypische Symptome hervorruft.

1.1.1 *Angina pectoris*

Die Angina pectoris stellt das Leitsymptom der koronaren Herzkrankheit dar und entsteht durch ein Missverhältnis zwischen myokardialen Sauerstoffangebot und -bedarf. Typischerweise wird sie als retrosternales Druck- oder Engegefühl beschrieben mit oft Ausstrahlung in den Arm, Hals, Unterkiefer, Rücken oder in den epigastrischen Bereich [2]. Neben den klassischen Brustschmerzen kann auch Dyspnoe auftreten, die entweder begleitend oder – im Sinne eines

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation auf die Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche geschlechtsbezogenen Formulierungen gelten gleichermaßen für beide Geschlechter. Bei inhaltlicher Relevanz erfolgt eine geschlechtsspezifische Differenzierung.

typischen Angina-Äquivalents – als alleiniges Symptom der Myokardischämie bestehen kann [2].

Die Angina pectoris kann in eine stabile oder instabile Form unterteilt werden. Bei der stabilen Angina pectoris handelt es sich um eine wiederkehrende, meist belastungsabhängige Beschwerdesymptomatik, die vorhersehbar auftreten und sich in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglycerin rasch bessern kann. Die Symptome bestehen in der Regel unter zehn Minuten und zeigen über Wochen ein gleichbleibendes Muster [2]. Die instabile Angina pectoris wiederum kann sich in verschiedenen Formen manifestieren. Es handelt sich hierbei entweder um eine persistierende Ruhe-Angina mit einer Schmerzsymptomatik über 20min, eine neu aufgetretene Angina oder eine sogenannte Crescendo-Angina [2]. Bei letzterer liegt eine bereits vorbestehende Angina vor, welche aber in kurzer Zeit zunehmend häufiger, länger und stärker auftritt [2].

Die stabile Angina pectoris wird hierbei als Leitsymptom des chronischen Koronarsyndroms (CCS) gesehen, während die instabile Angina pectoris zum akuten Koronarsyndrom (ACS) gezählt wird.

1.1.2 Chronisches Koronarsyndrom (CCS)

Zur systematischen Einordnung der koronaren Herzerkrankung wird zwischen dem chronischen und dem akuten Koronarsyndrom unterschieden. Das CCS beschreibt hierbei einen meist stabilen, aber oft auch langsam voranschreitenden Krankheitsverlauf und wird in sechs verschiedene klinische Präsentationen unterteilt: 1. Patienten mit KHK-Verdacht und stabiler Angina pectoris und/oder Dyspnoe, 2. Patienten mit neu diagnostizierter Herzschwäche und KHK-Verdacht, 3. (a)symptomatische Patienten mit stabiler Symptomatik <1 Jahr nach akutem Koronarsyndrom oder kürzlich erfolgter Revaskularisation, 4. (a)symptomatische Patienten >1 Jahr nach Erstdiagnose oder Revaskularisation, 5. Patienten mit Angina pectoris und vermuteter vasospastischer oder mikrovaskulärer Erkrankung, 6. asymptomatische Patienten mit Zufallsdiagnose einer KHK [2].

Die Unterteilung zeigt, dass es sich hierbei um ein sehr heterogenes Patientenbild mit unterschiedlichen Pathophysiologien und teils

unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen handelt. Kommt es im Verlauf unter anderem zu einer akuten Plaqueruptur oder Thrombusbildung, kann die chronische Erkrankung in ein akutes Koronarsyndrom übergehen.

1.1.3 Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Das akute Koronarsyndrom (ACS) stellt eine klinische und prognostische relevante Notfallsituation dar, die den Übergang von der stabilen in die akut ischämische Herzerkrankung markiert. Es umfasst hierbei die instabile Angina pectoris, den ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI).

Während bei der instabilen Angina pectoris keine myokardiale Nekrose nachweisbar ist, zeigen STEMI und NSTEMI Zeichen für eine akute Myokardschädigung. Grundlage hierfür ist die vierte universelle Definition des Myokardinfarktes und setzt folgende Bedingungen voraus: (a) positive kardiale Biomarker (insbesondere Troponin einmalig über der 99. Perzentile mit dynamischem Verlauf), (b) klinische Hinweise für eine Myokardischämie (unter anderem ischämietypische Symptome und/oder EKG-Veränderungen) [3].

Insbesondere bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ist eine strukturierte und rasche Versorgung entscheidend für die Prognose. Bereits bei Eintreffen im Krankenhaus sollte daher eine umfassende Risikostratifizierung und Festlegung eines weiteren Behandlungskonzeptes erfolgen. Dazu gehören eine detaillierte Anamnese, ein zeitnahes 12-Kanal-EKG (idealerweise innerhalb von 10 Minuten nach Eintreffen, sofern nicht bereits präklinisch durchgeführt), ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung) sowie die Labordiagnostik einschließlich kardialer Biomarker [4]. Abhängig von den Befunden wird zeitnah eine invasive Koronarangiographie empfohlen, um die eventuelle Indikation zur Revaskularisation festzulegen. Für Patienten mit STEMI bedeutet dies in der Regel, dass die Koronarangiographie so schnell wie möglich (idealerweise innerhalb von 120 Minuten nach Erstkontakt) durchgeführt werden sollte, während bei NSTEMI-Patienten eine risikoadaptierte Strategie mit meist frühzeitiger invasiver Diagnostik (< 24 Stunden) erfolgen sollte [4]. Die

Umsetzung einer frühzeitigen invasiven Strategie erfordert hierbei eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit aller beteiligten Strukturen, um die empfohlenen Zeitfenster einzuhalten und hiermit die Prognose der Patienten zu verbessern.

1.2 MINOCA

Die überwiegende Mehrzahl der akuten Myokardinfarkte ist auf eine obstruktive koronare Herzerkrankung mit akuter Plaqueruptur (Myokardinfarkt Typ 1) zurückzuführen, jedoch zeigt sich bei einem kleinen, aber klinisch relevanten Anteil von etwa 5-8% der Patienten bei der Koronarangiographie keine höhergradige Koronarobstruktion [3, 5–7].

Diese Patienten werden unter dem Begriff MINOCA („Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries“) geführt, wenn folgende Kriterien vorliegen:

- (a) akuter Myokardinfarkt
- (b) fehlende Koronarverengung von $\geq 50\%$
- (c) keine zugrunde liegende, klinisch offensichtliche Ursache zum Zeitpunkt der Angiographie [3, 8]

Dieses Patientenkollektiv stellt eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung dar [9], insbesondere auch, da diesem ein heterogenes Ursachenbild zu Grunde liegt. Die Ursachen von MINOCA lassen sich grob in ischämische und nicht-ischämische Mechanismen unterteilen. Zu den nicht-ischämischen Ursachen zählen unter anderem entzündliche Genesen wie Myokarditiden sowie zum Beispiel das Tako-Tsubo-Syndrom, während die ischämischen Ursachen unter anderem den epikardialen Koronarspasmus, die mikrovaskuläre Dysfunktion oder seltene Ursachen wie die Koronardissektion umfassen [7, 8, 10].

Aufgrund dieser Heterogenität wird empfohlen, MINOCA zum Zeitpunkt der Koronarangiographie zunächst als „Arbeitsdiagnose“ zu bezeichnen, solange potenzielle Ursachen sowie der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus noch nicht klar ist [7, 8]. Im weiteren Verlauf sollte daher eine

Aufarbeitung der zugrundeliegenden Ursachen mittels erweiterter bildgebender Verfahren oder funktionellen Testungen angestrebt werden.

Entgegen früherer Annahmen, dass Patienten mit MINOCA aufgrund der fehlenden relevanten Koronarobstruktion ein günstiges klinisches Outcome hätten, zeigen neuere Studien auch in dieser Patientengruppe ein erhöhtes Risiko für erneute Myokardinfarkte, kardiovaskuläre Ereignisse sowie eine erhöhte Mortalität [6, 11, 12]. Diese Erkenntnisse unterstreichen die klinische Relevanz einer gründlichen diagnostischen Aufarbeitung der Ursachen sowie der frühzeitigen Identifikation der zugrunde liegenden Mechanismen, um so die weitere Therapie zu optimieren und das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Komplikationen zu reduzieren.

1.3 Acetylcholin-Testung bei MINOCA-Patienten mit zugrundeliegendem Koronarspasmus

Als ischämische Ursache der Arbeitsdiagnose MINOCA können ein epikardialer oder mikrovaskulärer Spasmus zugrunde liegen. Bei beiden Formen kommt es zu einer plötzlichen, vorübergehenden Vasokonstriktion im Koronararterienbereich, welche zu einem stark verminderten oder kurzfristig vollständig blockierten Blutfluss führt. Klinisch manifestiert sich dies oft anhand ischämietypischer Beschwerden sowie EKG-Veränderungen. Beim epikardialen Spasmus kann es hierbei zu einer deutlichen Gefäßverengung $\geq 90\%$ in mindestens einem der Koronargefäße kommen, welche sich auch angiographisch darstellen lässt [13]. Im Gegensatz dazu betrifft der mikrovaskuläre Spasmus nur den Bereich der koronaren Mikrozirkulation und kann in der reinen Koronarangiographie nicht sicher dargestellt werden.

Aufgrund der diagnostischen Herausforderung beider Krankheitsbilder wurde ein internationales Expertengremium gebildet, welches sich auf die Erforschung und Standardisierung von Diagnostikkriterien koronarer Vasomotionsstörungen spezialisiert hat: die COVADIS-Gruppe („COronary VAsomotion Disorders International Study Group“) [13, 14]. Für die differenzierte diagnostische Abklärung von Koronarspasmen wird von dieser unter anderem ein

Provokationstest mit intrakoronarer Gabe von Acetylcholin empfohlen im direkten Anschluss zur Koronarangiographie zur weiteren Beurteilung eventueller Koronarspasmen [13, 14]. Gerade beim epikardialen Spasmus wurde hierfür eine hohe Sensitivität und Spezifität [15] festgestellt, aber auch der mikrovaskuläre Spasmus lässt sich durch die Acetylcholin-Testung in Kombination mit anderen Kriterien gut detektieren.

Insbesondere bei MINOCA-Patienten, bei denen im Rahmen einer Koronarangiographie bereits eine obstruktive koronare Herzerkrankung ausgeschlossen wurde, stellt die direkt im Anschluss gegebene intrakoronare Gabe von Acetylcholin eine gute Möglichkeit dar, einen Koronarspasmus als weitere Ursache des MINOCA zu erkennen. Aufgrund der Akutphase im Rahmen einer myokardialen Ischämie und der hiermit bedingten potentiell erhöhten Vulnerabilität des Patienten wird aktuell bislang jedoch von einer Acetylcholin-Testung im direkten Anschluss zur Koronarangiographie abgeraten [9]. Dennoch gibt es bereits Studien, die offenlegen konnten, dass die Acetylcholin-Testung in der Akutphase ohne erhöhtes Risiko erfolgen konnte [16, 17], welche die Annahme unterstützen, dass dies auch bei MINOCA-Patienten möglich ist.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit verfolgt zwei zentrale Fragestellungen, die im Kontext der möglichen Ursache bei MINOCA-Patienten eine wichtige Rolle spielen. Zum einen sollte untersucht werden, ob die Acetylcholin-Testung in der Akutphase bei MINOCA-Patienten im direkten Anschluss der Herzkatheteruntersuchung mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen oder unerwünschte Ereignisse einhergeht. Zum anderen wurde die Häufigkeit von mikrovaskulären und epikardialen Koronarspasmen im Rahmen des Acetylcholin-Provokationstests bei MINOCA-Patienten als mögliche zugrundeliegende Ursache systemisch erfasst. Um die Ergebnisse weiter zu differenzieren, wurden die Befunde der MINOCA-Gruppe mit denen von Patienten verglichen, die eine stabile Angina pectoris ohne relevante Koronarobstruktion aufwiesen und eine elektive Koronarangiographie mit anschließender Acetylcholin-Testung erhielten. Durch diesen Vergleich sollten

Unterschiede und Gemeinsamkeiten bei der Häufigkeit und dem Auftreten von Koronarspasmen sowie das Risiko für Komplikationen im Rahmen der Acetylcholin-Testung bei den jeweiligen Patientengruppen herausgearbeitet werden.

Ein Teil der im weiteren Verlauf dargestellten Ergebnisse wurden hierbei schon im „European Heart Journal, Acute Cardiovascular Care“ (Probst et al, 2021, [10]) veröffentlicht.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in welcher zwei Patientengruppen anhand vordefinierter Einschlusskriterien miteinander verglichen wurden. Die Grundlage dieser Analyse bildeten Patienten, die im Zeitraum von 2007 bis 2018 im Robert-Bosch-Krankenhaus (RBK) Stuttgart in der Abteilung für Kardiologie und Angiologie behandelt wurden. Alle Patienten erhielten im Rahmen eines Verdachts auf eine koronare Herzerkrankung eine invasive Koronarangiographie mit anschließender intrakoronarer Acetylcholin-Testung. Die vorhandenen Daten dieser Patienten wurden bereits zuvor im Rahmen von anderen Studien verwendet, unter anderem der ACOVA-Studie [18], sodass bereits eine Beratung durch die Ethikkommission der Universität Tübingen erfolgt war und insbesondere auch eine Zustimmung zur Durchführung der intrakoronaren Acetylcholin-Testung vorlag (Aktenzeichen 2007-106-f#A3). Alle notwendigen Daten für die aktuelle Studie wurden retrospektiv über die elektronische Patientenakte des Robert-Bosch-Krankenhauses erhoben. Die Durchführung der Studie erfolgte ausschließlich auf pseudonymisierter Basis, wobei sämtliche Vorgaben zum Schutz der Patientendaten und zur Wahrung des ärztlichen Berufsgeheimnisses strikt eingehalten wurden. Für die Nutzung der Daten lagen zudem schriftliche Zustimmungen des ärztlichen Direktors sowie des Chefarztes der Abteilung für Kardiologie und Angiologie am RBK vor.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus zwei Gruppen: Patienten mit MINOCA und Patienten mit stabiler Angina pectoris. Bei beiden Kohorten lag eine Indikation zur Koronarangiographie vor, in der eine relevante Koronarobstruktion $\geq 50\%$ ausgeschlossen wurde und beide erhielten im direkten Anschluss hiernach eine intrakoronare Acetylcholin-Testung. Aus den vorliegenden Datentabellen zwischen 2007 und 2018 wurden insgesamt 180 Patienten selektiert (80 Patienten in der MINOCA-Gruppe und 100 Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronarien), welche den festgelegten Kriterien entsprachen.

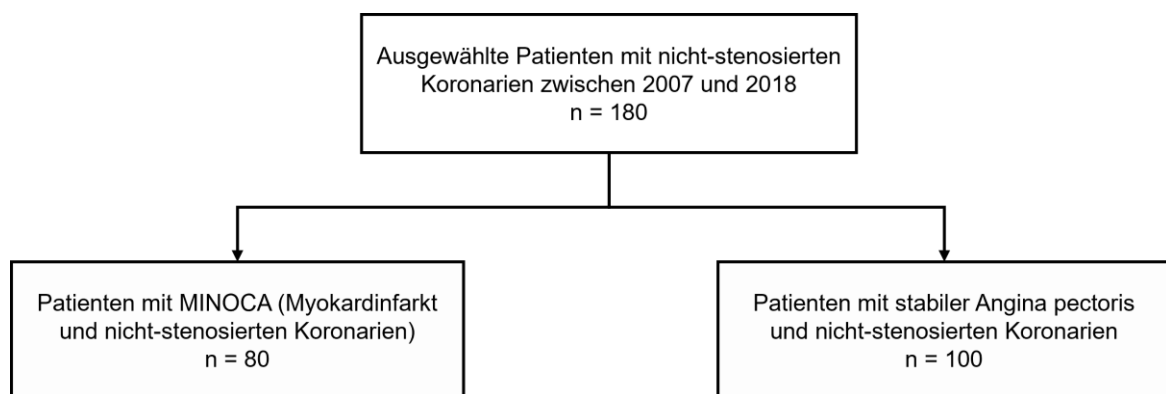


Abbildung 1: Patientenkollektiv

Ausschlusskriterien für beide Patientengruppen waren eine hämodynamische Instabilität (Blutdruck $<90/60\text{mmHg}$), eine relevante Niereninsuffizienz (Kreatinin $>2,0\text{mg/dl}$) sowie eine relevante chronische obstruktive Lungenerkrankung [10].

2.2.1 Patienten mit Myokardinfarkt und nicht-stenosierten Koronararterien (MINOCA)

Die erste Patientenkohorte umfasste Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Koronarangiographie die Arbeitsdiagnose „MINOCA“ gestellt worden war. Im Zeitraum von 2007 bis 2018 konnten aufgrund der sehr selektiven Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 80 Patienten für die MINOCA-Gruppe identifiziert werden. Für die Aufnahme in diese Kohorte wurden folgende strikte Einschlusskriterien definiert, von denen alle erfüllt sein mussten:

- (a) akutes Auftreten von pectanginösen Beschwerden (bzw. typischem Angina-Äquivalent)
- (b) ST-Hebungen im EKG ($\geq 0,1\text{mV}$ in ≥ 2 benachbarten Ableitungen) oder relevante Erhöhung des Troponin T über die 99. Perzentile
- (c) kein Nachweis einer relevanten Koronarverengung ($< 50\%$ Stenose in der Koronarangiographie) [10]

Bezüglich des Troponins wurde hier ab 2010 am RBK Stuttgart das hoch sensitive Troponin T (hsTroponin T) verwendet mit einem Grenzwert $> 14\text{pg/ml}$ und im Zeitraum von 2007 bis 2009 das Troponin I mit einem Grenzwert von $> 0,16\text{ng/ml}$.

Bei Patienten mit einer STEMI-Präsentation erfolge die Indikation zur Koronarangiographie meist direkt nach Diagnosestellung im 12-Kanal-EKG. Bei Patienten mit NSTEMI hingegen wurde das Vorgehen individualisiert. In Abhängigkeit vom initialen Troponinwert und der Ausprägung der Beschwerdesymptomatik erfolge entweder die Herzkatheteruntersuchung direkt hiernach oder nach einer weiteren Troponinkontrolle, um anhand der dynamischen Entwicklung eine fundierte Entscheidung über die Durchführung der Koronarangiographie zu stellen. Dieses individuelle Vorgehen der STEMI- und NSTEMI-Patienten gewährleistete eine sorgfältige diagnostische Abklärung und spiegelte die klinische Realität einer differenzierten Patientenversorgung wider.

2.2.2 Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien

In der zweiten Kohorte wurden Patienten eingeschlossen, welche folgende Kriterien erfüllen mussten:

- (a) stabile Angina pectoris (bzw. typisches Angina-Äquivalent)
- (b) keine relevanten ischämietypischen EKG-Veränderungen sowie kein erhöhtes Troponin (> 99. Perzentile)
- (c) kein Nachweis einer relevanten Koronarverengung (<50% Stenose in der Koronarangiographie) [10]

Aufgrund der weniger restriktiven Einschlusskriterien war die Identifikation geeigneter Patienten deutlich einfacher, sodass hier eine größere Anzahl potenzieller Fälle zur Verfügung stand. Um jedoch ein ausgewogenes Verhältnis beider Gruppen zu gewährleisten, wurde die Gruppe der Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien auf 100 Patienten begrenzt. Diese wurden aus dem vorhandenen Datensatz durch rückwärtiges Screening von 2018 ausgehend bis 2017 ausgewählt.

Bei allen Patienten lag eine Indikation zur elektiven invasiven Koronardiagnostik vor aufgrund der Beschwerdesymptomatik in Kombination mit dem kardiovaskulären Risikoprofil. Zusätzlich erhielt ein Teil der Patienten bereits im ambulanten Rahmen eine vorherige nicht-invasive Ischämiediagnostik mittels Belastungs-EKG, Stress-MRT-Untersuchung, Stress-Echokardiographie oder Myokardszintigraphie. Die hierzu vorliegenden Befunde wurden ebenfalls ausgewertet.

2.2.3 Erhobene Parameter

Die Daten wurden retrospektiv aus der elektronischen Patientenakte erhoben. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden demografische Daten (Alter und Geschlecht) sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren dokumentiert. Hierbei wurden miteingeschlossen:

- (a) Arterielle Hypertonie (dokumentierter Bluthochdruck oder laufende anti-hypertensive Medikation)

- (b) Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin >200mg/dl oder bestehende lipidsenkende Medikation)
- (c) Diabetes mellitus (anhand vorliegender Befunde oder antidiabetischer Medikation)
- (d) Nikotinkonsum (> 5 Jahre)
- (e) Positive Familienanamnese (Verwandschaft 1. Grades mit kardiovaskulären Ereignissen)

Darüber hinaus wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) dokumentiert, sofern dementsprechende Dokumentationen zu bildgebenden Verfahren vorlagen. Als zugelassene Verfahren galten die Echokardiographie, die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Lävokardiographie im Rahmen der Koronarangiographie.

Weiterhin wurden auch zuvor dokumentierte relevante Befunde im Hinblick auf eine bekannte koronare Herzkrankheit (KHK) sowie Informationen zu eventuell bereits durchgeführten koronarinterventionellen Maßnahmen berücksichtigt.

In der Gruppe der MINOCA-Patienten erfolgte zusätzlich eine detaillierte Auswertung der bei Aufnahme vorliegenden Medikamente und der bei Entlassung verordneten Medikamente.

Die Ergebnisse des intrakoronaren Acetylcholintests nach der Koronarangiographie sowie sämtliche möglicherweise aufgetretenen Komplikationen wurden in beiden Patientengruppen systematisch dokumentiert. Zu diesem Zweck wurden sowohl die vorhandenen Protokolle und schriftlichen Befunde eingehend analysiert als auch die Herzkatheterfilme erneut gesichtet, um eine vollständige und präzise Datenerhebung zu gewährleisten.

2.3 Studienprotokoll

Alle Patienten in der Studie erhielten eine Koronarangiographie, in welcher eine relevante Stenosierung der Koronararterien (Stenose $\geq 50\%$) ausgeschlossen werden konnte, und direkt im Anschluss eine intrakoronare Acetylcholin-Testung. Die Deklaration von Helsinki wurde hierbei eingehalten. Die Patienten wurden über die Herzkatheteruntersuchung aufgeklärt und gaben hierzu ihr schriftliches

Einverständnis. Bei den MINOCA-Patienten fand die Aufklärung aufgrund der Akutphase direkt vor der Untersuchung statt, in der Gruppe der Patienten mit stabiler Angina pectoris und elektiver Untersuchung erfolgte die Aufklärung mindestens 24 Stunden zuvor. Während der Untersuchungen erfolgte ein dauerhaftes Monitoring mittels 12-Kanal-EKG, Herzfrequenzmessung sowie Blutdruckmessung, um eine dauerhafte Überwachung der Vitalparameter der Patienten zu gewährleisten.

2.4 Invasive Koronarangiographie

Zuerst wurde bei allen Patienten der Studie eine invasive Koronarangiographie durchgeführt. Diese erfolgt nach dem folgenden Standard:

Als Punktionsstelle wird normalerweise die rechte Radialarterie präferiert bzw. falls diese nicht zugänglich ist (z. B. aufgrund eines Spasmus oder einer relevanten Verkalkung) die rechte Femoralarterie genutzt. Zuvor erfolgt in der Nähe der Punktionsstelle die Injektion eines lokalen Anästhetikums (meistens Mepivacain 2ml). [19]

Hiernach wird unter sterilen Bedingungen die Arterie mittels Kanüle punktiert und über die Kanüle ein Draht eingeführt, die Kanüle wird im Anschluss entfernt und durch eine Schleuse ersetzt. Der Draht wird nun unter vorsichtigen Bedingungen bis zur Aorta ascendens vorgeschoben und der Diagnostikkatheter oberhalb der Aortenklappe platziert. Daraufhin wird der Draht entfernt und der Diagnostikkatheter mit der Kontrastmittellösung verbunden. Da das Kontrastmittel unter anderem Iomeprol enthält, muss auf eine Jodallergie oder eine relevante Hyperthyreose geachtet werden. [19]

Der Diagnostikkatheter wird zuerst in der Aorta ascendens durch leichte Drehung und Zug nach cranial im linken Hauptstamm platziert zur Darstellung der linken Koronararterie. Für die rechte Koronararterie wird der Katheter leicht nach rechts gedreht und nach caudal gezogen. Um die jeweilige richtige Platzierung zu bestätigen, erfolgt die Gabe von 2ml Kontrastmittel. Zur Dokumentation erfolgt nun die Darstellung der Koronararterien mittels Gabe von bis zu 10 ml

Kontrastmittel sowie unter Röntgendurchleuchtung aus unterschiedlichen Winkeln mittels Judkins-Technik. [19, 20]

2.5 Acetylcholin-Testung

Der intrakoronare Provokationstest mit Acetylcholin erfolgte bei allen Patienten im direkten Anschluss an die Koronarangiographie. Seit seiner erstmaligen Anwendung in den 1980er Jahren in Japan [21] stellt der intrakoronare Acetylcholin-Provokationstest mittlerweile ein etabliertes Verfahren dar und wird in den Leitlinien der European Society of Cardiology [22, 102] und Japanese Circulation Society [23] bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien empfohlen. Am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart wird die Acetylcholin-Testung bereits seit 2006 nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt [24] und seither regelmäßig zur weiterführenden Diagnostik eingesetzt.

2.5.1 Acetylcholin

Der Neurotransmitter Acetylcholin spielt eine wichtige Rolle im parasympathischen Nervensystem. Er vermittelt hierbei seine Rolle sowohl über nikotinerge als auch muskarinerge Rezeptoren, wobei vor allem der muskarinerge Rezeptor an der Vasomotion beteiligt ist. Während auf der endothelialen Ebene es NO (Stickstoffmonoxid)-vermittelt zu einer Vasodilatation kommt, wird im Bereich der glatten Muskulatur durch Aktivierung der muskarinergen Rezeptoren eine Vasokonstriktion ausgelöst [24]. Die Wirkung von Acetylcholin auf die Koronararterien ist bisher noch nicht komplett erforscht, jedoch zeigt die bisherige Studienlage, dass bei unauffälligen Koronararterien sowohl eine Vasodilatation als auch eine Vasokonstriktion bis 25% physiologisch ist [19, 25]. Bei Patienten mit einem pathologischen Acetylcholin-Test liegt jedoch eine Vasomotionsstörung vor, welche dazu führt, dass es zu einer vermehrten Vasokonstriktion unter Acetylcholin kommt, was einen mikrovaskulären oder epikardialen Spasmus verursacht. Die Ursache hierfür wird unter anderem in einer Hyperreagibilität der glatten Gefäßmuskulatur gesehen, aber auch in einer vermehrten vasokonstriktorischen Wirkung an der glatten Gefäßmuskulatur bei

nicht ausreichender Freisetzung von NO bedingt durch eine endotheliale Dysfunktion [19, 24].

2.5.2 Durchführung des Acetylcholin-Testes

In der Studie erfolgte bei Patienten ohne relevante Koronarstenosen (Stenose <50%) im Anschluss der invasiven Koronarangiographie direkt die Testung mit Acetylcholin (Miochol-E, Dr. Gerhard Mann, chem.-pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland).

Bei allen Patienten (n=180) wurde zuerst die linke Koronararterie (LCA) getestet. Hierfür wurde in aufsteigender Dosis jeweils 2µg, 20µg, 100µg und 200µg Acetylcholin als vorher festgelegte Standardinfusion über eine jeweilige Zeitdauer von 1-3 Minuten über den Diagnostikkatheter gegeben [10, 19]. Nach jeder Dosisgabe erfolgte die Spülung mittels physiologischer Kochsalzlösung und hiernach die erneute Koronarangiographie. Zwischen den Acetylcholingaben erfolgte eine einminütige Ruhephase. Während der Diagnostik erfolgte eine dauerhafte Überwachung der Beschwerdesymptomatik der Patienten sowie eine kontinuierliches 12-Kanal-EKG. Beschwerden während der Untersuchungen wurden im Untersuchungsprotokoll aufgenommen sowie das 12-Kanal-EKG nach der jeweiligen Acetylcholingabe auf ischämietypische Veränderungen ausgewertet. Je nach beschriebenen Beschwerden, EKG-Veränderungen oder Nebenwirkungen wurde der Test auch bereits vor Erreichen der Maximaldosis von 200µg frühzeitig beendet.

Bei 14 von 180 Patienten (8%; 10 Patienten in der MINOCA-Gruppe und 4 Patienten in der Gruppe mit stabiler Angina pectoris), wurde nach Ermessen des Untersuchers ergänzend noch die rechte Koronararterie getestet [10]. Dies erfolgte meistens, wenn keine Auffälligkeiten beziehungsweise Beschwerden bei Testung der linken Koronararterie auftraten. Hierfür wurde eine einmalige Dosis mit 80µg Acetylcholin verwendet mit hiernach erneuter Röntgen-Durchleuchtung [10, 19]. Bei einigen Patienten wurde die Gabe von Acetylcholin untersucherabhängig auch nur auf eine Dosierung von 20µg begrenzt.

Im Anschluss wurde in alle getesteten Gefäße 200µg Nitroglycerin (G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Hohenlockstedt Deutschland) intrakoronar gegeben, dies erfolgte teilweise auch bereits vorzeitig bei starken Symptomen, ischämischen EKG-Veränderungen oder beim Auftreten eines epikardialen Spasmus nach Ermessen des Untersuchers [19].

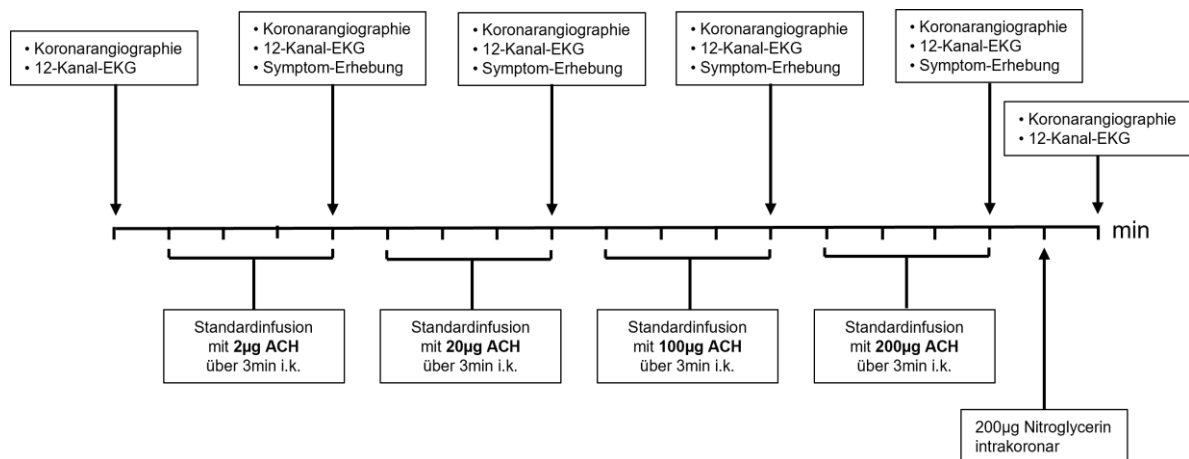


Abbildung 2: Schematische Darstellung der intrakoronaren (i.k.) Acetylcholintestung der linken Koronararterie

2.5.3 Ergebnisse der Acetylcholin-Testung

Ein pathologischer Acetylcholin-Test lag vor, wenn entweder die Kriterien für einen epikardialen Spasmus oder eines mikrovaskulären Spasmus während der Untersuchung erfüllt waren. Die international standardisierten Kriterien wurden durch die COVADIS-Studiengruppe (Coronary Vasomotion Disorders International Study) festgelegt. [10, 13, 14]

2.5.3.1 Epikardialer Koronarspasmus

Der epikardiale Spasmus definiert sich durch folgende Kriterien:

1. Reproduktion der häuslichen Beschwerden wie unter anderem Angina pectoris oder Dyspnoe
2. Reduktion des Koronardurchmessers $\geq 90\%$ im Vergleich zum Koronardurchmesser nach Nitroglycerin-Gabe [10, 13, 26]

Der Nachweis ischämietypischer EKG-Veränderungen im simultan abgeleiteten 12-Kanal-EKG wurde als zusätzliches optionales Kriterium erhoben.

Zusätzlich wurde der epikardiale Koronarspasmus nochmals weiter differenziert:

Die Lokalisation und Typdefinierung des epikardialen Spasmus erfolgte anhand der betroffenen Koronarsegmente, die gemäß den Kriterien der American Heart Association (AHA) [27] eingeteilt wurden. Auf Basis dieser Segmentzuordnung wurde die Lokalisation des Spasmus innerhalb einer Koronararterie als proximal, mittig, distal oder als den gesamten Gefäßabschnitt betreffend klassifiziert. Lag der Spasmus in mehreren Segmenten unterschiedlicher Lokalisation vor, wurde dies als gemischt definiert.

Darüber hinaus erfolgte eine Einteilung nach Spasmustyp in fokal, diffus oder gemischt. Ein fokaler Spasmus wurde definiert als eine begrenzte Lumeneinengung auf ein klar abgegrenztes Koronarsegment. Ein diffuser Spasmus lag vor, wenn ≥ 2 benachbarte Koronarsegmente betroffen waren. Als gemischter Spasmus wurde der Befund gewertet, wenn in einem oder in verschiedenen Gefäßen sowohl ein fokaler als auch ein diffuser epikardialer Spasmus vorlag. [10]

Ein Eingefäßspasmus wurde diagnostiziert, wenn nur eine einzelne Koronararterie betroffen war. Wurde hingegen in mehreren Koronararterien ein Koronarspasmus $\geq 90\%$ festgestellt, wurde dies als Mehrgefäßspasmus bezeichnet. Die Koronararterien wurden hierbei in die rechte Koronararterie (RCA) und die linke Koronararterie (LCA) unterteilt. Letztere gliedert sich in den Ramus interventricularis anterior (RIVA) sowie den Ramus circumflexus (RCX). Bei einigen Patienten war zusätzlich im LCA-Bereich ein Ramus intermedius (RIM) vorhanden – ein zusätzlicher Seitenast des linken Hauptstammes, der nur bei etwa 15-30% der Bevölkerung auftritt [28, 29].

Zudem wurde erhoben, ob im Bereich des Spasmus eine Koronarplaque (welche maximal zu einer Lumeneinengung von $<50\%$ führte) oder bereits ein Stent vorlag.

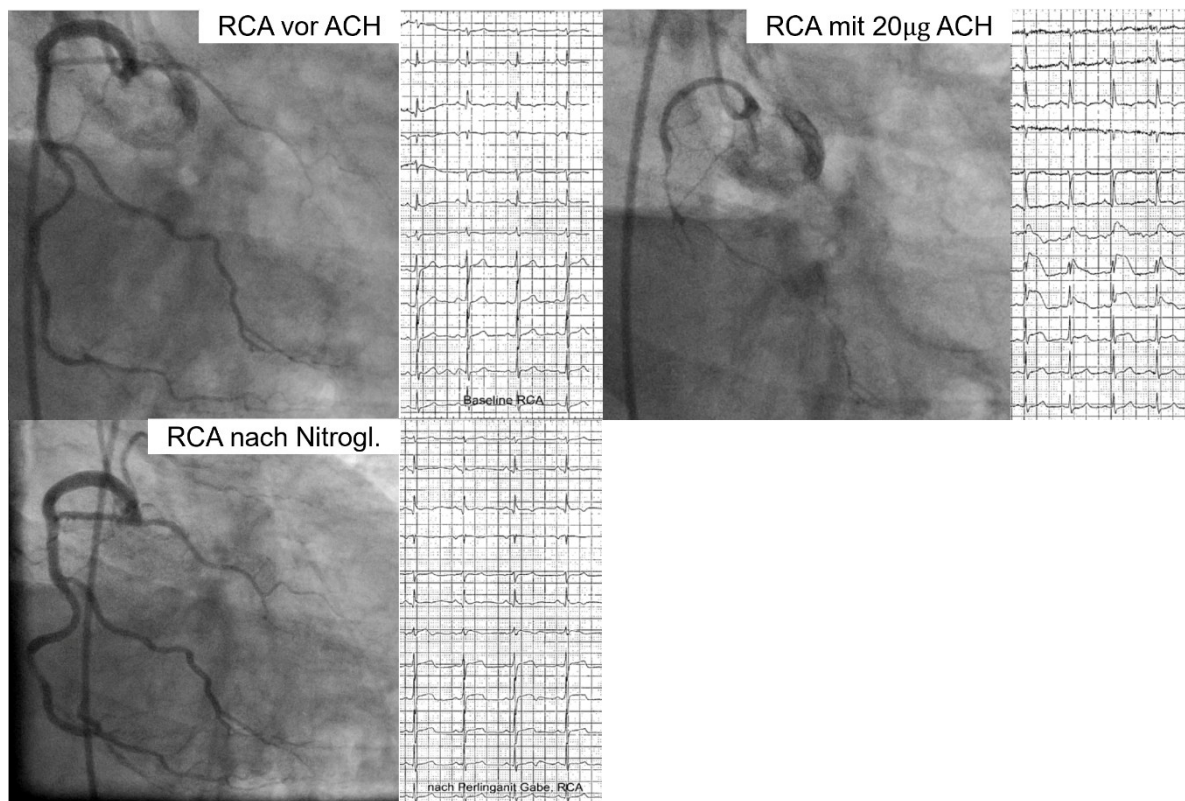


Abbildung 3: Diffuser epikardialer Koronarspasmus der RCA - Testung der rechten Koronararterie (RCA) im intrakoronaren Acetylcholin (ACH)-Provokationstest. Bei Gabe von 20µg Acetylcholin Nachweis eines diffusen epikardialen Spasmus in der RCA mit ST-Hebungen in V1-V4 im 12-Kanal-EKG. Nach Nitroglycerin-Gabe Vasodilatation der RCA mit regredienten EKG-Veränderungen. (eigene Darstellung, modifiziert nach Probst et al, 2021 [10])

2.5.3.2 Mikrovaskulärer Koronarspasmus

Der mikrovaskuläre Spasmus wurde durch folgende Kriterien definiert:

1. Reproduktion der häuslichen Beschwerden wie unter anderem Angina pectoris oder Dyspnoe.
2. Kurzfristige, ischämische EKG-Veränderungen im 12-Kanal-EKG im Sinne von ST-Senkungen oder Hebungen ($\geq 0,1\text{mV}$ in mindestens zwei zusammenhängenden Ableitungen) ohne Verengung der Koronararterie $\geq 90\%$ [10, 14]

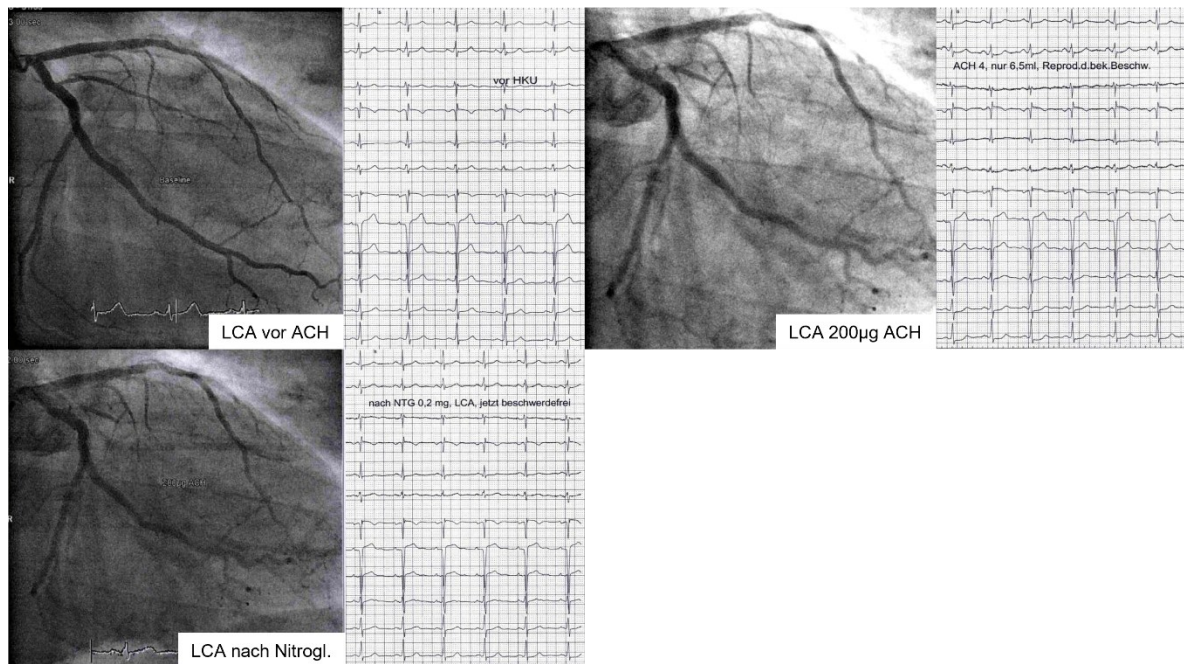


Abbildung 4: Mikrovaskulärer Spasmus - Unter 200µg Acetylcholin intrakoronar Reproduktion der bekannten Beschwerdesymptomatik sowie ischämische EKG-Veränderungen (ST-Senkungen in I, II, avF, V4-V6) ohne Nachweis eines epikardialen Spasmus. Nach Nitroglyceringabe intrakoronar rückläufige Beschwerdesymptomatik und EKG-Veränderungen.

2.5.3.3 Negativer oder nicht eindeutiger Befund

Als negativ wurde der ACh-Test gewertet, wenn bei den Patienten weder Symptome noch relevante EKG-Veränderungen oder ein Koronarspasmus auftraten.

Als nicht eindeutig wurde der ACh-Test gewertet, wenn es zwar zu reproduzierbaren Symptomen, aber keinen EKG-Veränderungen kam oder alternativ zwar EKG-Veränderungen, aber keine bekannten Symptome vorlagen. Auch eine reine Gefäßkonstriktion $\geq 90\%$ ohne Vorhandensein von reproduzierbaren Symptomen galt als nicht eindeutig.

2.5.4 Komplikationen während der Acetylcholin-Testung

Die intrakoronare Gabe von Acetylcholin kann aufgrund der vasokonstriktiven Wirkung auf die Koronararterien sowie des vagal vermittelten Effekts über die muskarinergen Rezeptoren verschiedene Komplikationen hervorrufen. Trotz dieser potenziellen Risiken gilt die Acetylcholin-Testung als grundsätzlich sicher,

sofern sie unter standardisierten Bedingungen und mit kontinuierlicher hämodynamischer und elektrokardiographischer Überwachung durchgeführt wird. Mehrere Studien berichten über eine geringe Inzidenz schwerwiegender Komplikationen zwischen 0,5% und 0,9% [30–33].

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob bei Patienten mit MINOCA eine höhere Rate an Komplikationen auftritt im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien. Hierzu wurden während der Acetylcholin-Testung dokumentierte Komplikationen erfasst und beide Patientengruppen systematisch miteinander verglichen. Die Auswertung basierte auf den schriftlichen Untersuchungsprotokollen sowie, soweit verfügbar, auf den zugehörigen 12-Kanal-EKG-Aufzeichnungen.

Als schwerwiegende bzw. irreversible Komplikationen wurden hierbei Myokardinfarkt, Koronardissektion, Reanimation oder Tod definiert.

Demgegenüber wurden leichtgradige bzw. reversible Komplikationen klassifiziert als vorübergehende systolische Blutdruckabfälle <90mmHg oder auftretende Herzrhythmusstörungen. Diese wurden unterteilt in ventrikuläre Extrasystolie, Vorhofflimmern oder andere tachykarde Herzrhythmusstörungen sowie bradykarde Herzrhythmusstörungen wie Sinusbradykardie <50/min, atrioventrikuläre (AV-) Blockierungen oder sinoatriale (SA-) Blockierungen.

2.6 Datenerfassung und statistische Analyse

Die Dokumentation erfolgte mittels retrospektiver Datenerfassung aus den elektronischen Patientenakten und wurde in Microsoft Excel Office 2016 erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik- und Analyseprogramm SPSS 23.0 und 31.0 (IBM, USA). Ein zweiseitiger p-Wert von < 0,05 wurde als signifikant gewertet. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben, bei nicht normalverteilten Variablen wurden Median und Interquartilsabstand verwendet. Zur Überprüfung von Unterschieden der Gruppen wurde der t-Test benutzt, bei nicht normalverteilten Variablen der Mann-Whitney-U-Test. Kategoriale Variablen wurden mittels Fisher-Exakt-Test analysiert. Zur Identifikation von Prädiktoren für epikardiale und mikrovaskuläre

Koronarspasmen bei MINOCA-Patienten wurde eine schrittweise, logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Eingeschlossen wurden die Variablen: Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Raucherstatus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse.

3 Ergebnisse

Ein Teil der hier dargestellten Ergebnisse wurden bereits im „European Heart Journal, Acute Cardiovascular Care“ (Probst et al. 2021[10]) veröffentlicht. Die nachfolgenden Abschnitte umfassen jedoch die vollständige Datenaufarbeitung einschließlich weiterführender Analysen, welche noch nicht publiziert wurden.

3.1 Übersicht des Patientenkollektiv

3.1.1 *Demographische Daten und kardiovaskuläre Risikofaktoren*

Die demographischen Daten und kardiovaskulären Risikofaktoren sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Das mittlere Alter aller eingeschlossener Patienten betrug 62 ± 13 Jahre, zwischen den beiden Gruppen - Patienten mit MINOCA und jenen mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien - bestand diesbezüglich kein signifikanter Unterschied ($p=0,614$). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit stabiler Angina pectoris ein signifikant höherer Anteil weiblicher Patientinnen im Vergleich zur MINOCA-Gruppe ($p=0,005$).

Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven in Bezug auf arterielle Hypertonie ($p=0,381$), Nikotinabusus > 5 Jahre ($p=0,664$) und Diabetes mellitus ($p=0,710$). Dagegen traten bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien eine Hypercholesterinämie ($p=0,032$) sowie eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Risikofaktoren ($p=0,029$) signifikant häufiger auf als in der MINOCA-Gruppe.

Tabelle 1: Demographische Daten und kardiovaskuläre Risikofaktoren im Patientenkollektiv (ein Teil dieser Daten wurde bereits in Probst et al. 2021 [10] veröffentlicht)

	Patienten mit MINOCA	Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronarien	p-Wert
<i>n</i>	80	100	
Alter	63 ± 15	62 ± 12	0,614
Geschlecht (weiblich)	32 (40%)	61 (61%)	0,005
Arterielle Hypertonie	50 (62%)	56 (56%)	0,381
Hypercholesterinämie	28 (35%)	51 (51%)	0,032
Nikotin > 5 Jahre	17 (21%)	24 (24%)	0,664
Diabetes mellitus	15 (19%)	21 (21%)	0,710
Positive Familienanamnese	21 (26%)	42 (42%)	0,029

3.1.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Bei insgesamt 151 Patienten lag eine dokumentierte linksventrikuläre Pumpfunktion vor (90% der MINOCA-Patienten, 79% der Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien). Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten bestand eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Tabelle 2: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Patientenkollektiv

	Patienten mit MINOCA	Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronarien	p-Wert
<i>n</i>	80	100	
LVEF nicht dokumentiert	8 (10%)	21 (21%)	0,065
LVEF > 55%	60 (75%)	73 (73%)	0,865
LVEF 35-55%	11 (14%)	6 (6%)	0,122
LVEF < 35%	1 (1%)	0 (0%)	0,444

3.1.3 Vorbekannte koronare Herzerkrankung

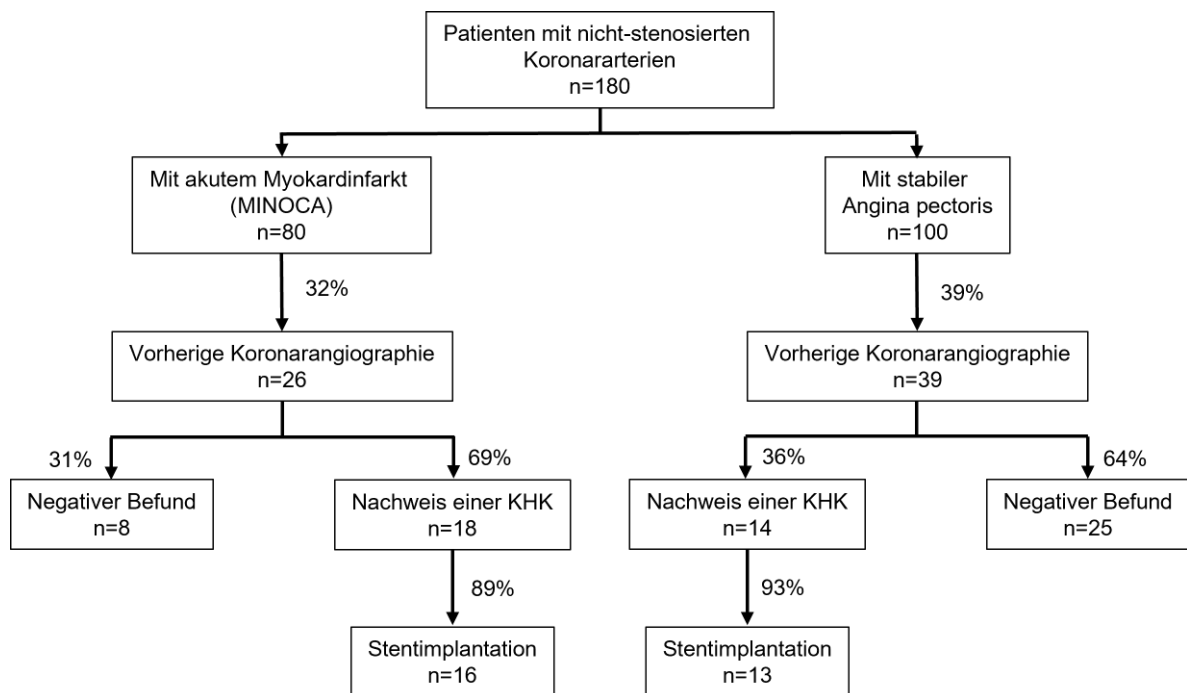


Abbildung 5: Verteilung der bereits bekannten koronaren Herzkrankheit (KHK) in der Patientenkohorte

Wie in Abbildung 5 dargestellt, hatten im Mittel 36% der Patienten bereits eine Koronarangiographie in der Vorgeschichte erhalten. Insgesamt wurde hier bei 22% der Patienten in der MINOCA-Gruppe eine koronare Herzkrankung diagnostiziert, verglichen mit 14% in der Gruppe mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien; der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,170$). Auch hinsichtlich der Häufigkeit vorangegangener Stentimplantationen bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,226$).

3.2 Indikationsstellung zur invasiven Koronardiagnostik

3.2.1 Beschwerdesymptomatik

Bei allen eingeschlossenen Patienten lag eine ischämietypische Beschwerdesymptomatik vor.

In der MINOCA-Gruppe (n=80) berichteten alle Patienten über eine akute, neu aufgetretene, in Ruhe bestehende Symptomatik. Bei 78% (n= 63) bestanden die Symptome seit weniger als einem Tag. Einige berichteten aber auch über neu aufgetretene, persistierende Beschwerden seit zwei bis maximal sieben Tagen (darunter n=4 mit einer Beschwerdedauer von sieben Tagen). Demgegenüber gaben die Patienten in der Gruppe mit stabiler Symptomatik (n=100) an, diese bereits seit Wochen (27%), Monaten (34%) oder Jahren (39%) zu verspüren. Diese bestand entweder nur unter Belastung oder in Ruhe und unter Belastung.

In der MINOCA-Gruppe (n=80) berichteten 74 Patienten über typische Angina pectoris-Beschwerden in Ruhe. Bei weiteren 4 Patientinnen trat Dyspnoe und bei 2 männlichen Patienten ein epigastrisches Druckgefühl als typisches Angina-Äquivalent auf. In der Gruppe mit stabiler Beschwerdesymptomatik (n=100) berichteten 98 Patienten über Angina pectoris, während 2 Patientinnen Dyspnoe als typisches Angina-Äquivalent angaben. Während das epigastrische Druckgefühl nur bei männlichen Patienten vorkam, wurde die Dyspnoe nur bei weiblichen Patientinnen als Angina-Äquivalent berichtet. Die Gruppen unterschieden sich bei allen Beschwerden nicht signifikant wie in Abbildung 6 gezeigt.

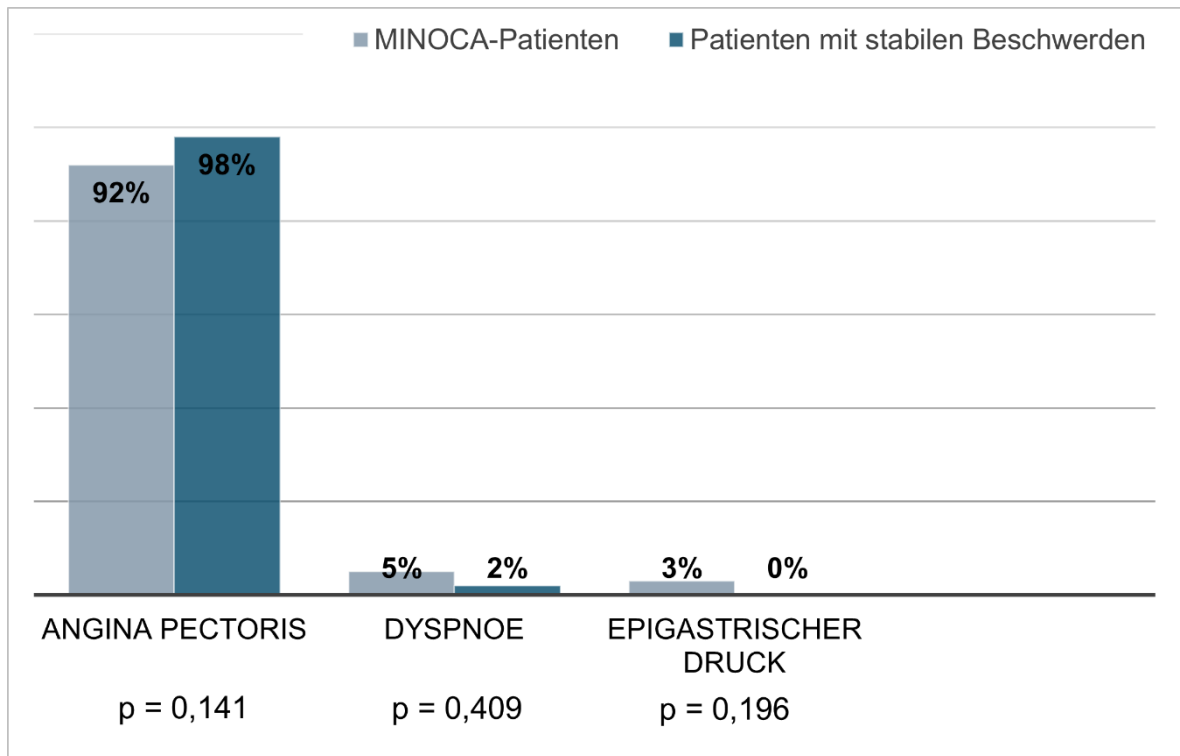


Abbildung 6: Angegebene Beschwerdesymptomatik im Patientenkollektiv mit nicht-stenosierte Koronararterien

3.2.2 Vorherige Ischämiediagnostik bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien

Bei Patienten, die zur elektiven Koronardiagnostik einbestellt wurden, war teilweise bereits im Vorfeld eine ambulante Ischämiediagnostik zur weiteren Beurteilung der Beschwerdesymptomatik erfolgt, um die Indikation zur invasiven Koronarangiographie optimalerweise zu erhärten.

Von 100 Patienten in dieser Gruppe erhielten 56% eine weiterführende, nicht-invasive Diagnostik. Dabei wurden bei 30% ein Belastungs-EKG, bei 16% eine Stress-MRT-Untersuchung, bei 1% eine Myokardszintigraphie und bei 9% eine Stress-Echokardiographie durchgeführt. Die jeweiligen Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. Auffällig war, dass sich unter den durchgeführten Verfahren mehrfach auch nicht eindeutige bzw. negative Befunde fanden.

Tabelle 3: Vorherige Ischämiediagnostik bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien (n=100)

Untersuchungsverfahren	n	Ergebnis	n (%)
<i>Belastungs-EKG</i>	30	Positiv (EKG-Veränderung + Beschwerden)	6 (20%)
		Nicht eindeutig (nur Beschwerden)	14 (47%)
		Nicht eindeutig (nur EKG-Veränderungen)	4 (13%)
		Negativ	6 (20%)
<i>Stress-MRT</i>	16	Positiv	10 (63%)
		Nicht eindeutig (nur Beschwerden)	4 (25%)
		Negativ	2 (12%)
<i>Myokardszintigraphie</i>	1	Positiv	0 (0%)
		Negativ	1 (100%)
<i>Stress-Echokardiographie</i>	9	Positiv	5 (56%)
		Nicht eindeutig (nur Beschwerden)	1 (11%)
		Negativ	3 (33%)

3.2.3 EKG-Veränderungen und Troponinwerte in der MINOCA-Gruppe

Die Einschlusskriterien in der MINOCA-Gruppe (n=80) wurden bereits im Methodenteil beschrieben und umfassten entweder ST-Hebungen im EKG ($\geq 0,1\text{mV}$ in ≥ 2 benachbarten Ableitungen; STEMI) oder eine relevante Erhöhung des Troponins über die 99. Perzentile (NSTEMI). Insgesamt ergaben sich so 26 Patienten (32%) mit einer STEMI-Konstellation sowie 54 Patienten mit einer NSTEMI-Konstellation (68%) (Ergebnisse bereits veröffentlicht in Probst et al. 2021[10]).

Von den 54 NSTEMI-Patienten wurde bei 45 Patienten das high-sensitive Troponin T (hsTroponin T) und bei neun das Troponin I bestimmt. Abhängig vom

initialen Troponinwert und der Symptomatik wurde individuell entschieden, ob die Koronarangiographie bereits nach der ersten Troponinbestimmung (bei 11 Patienten mit hsTroponin T und 2 mit Troponin I-Werten) oder erst nach einer zweiten Kontrolle (bei 34 Patienten mit hsTroponin T und 7 mit Troponin I) durchgeführt wurde. Das weitere Vorgehen ist in Abbildung 7 dargestellt.

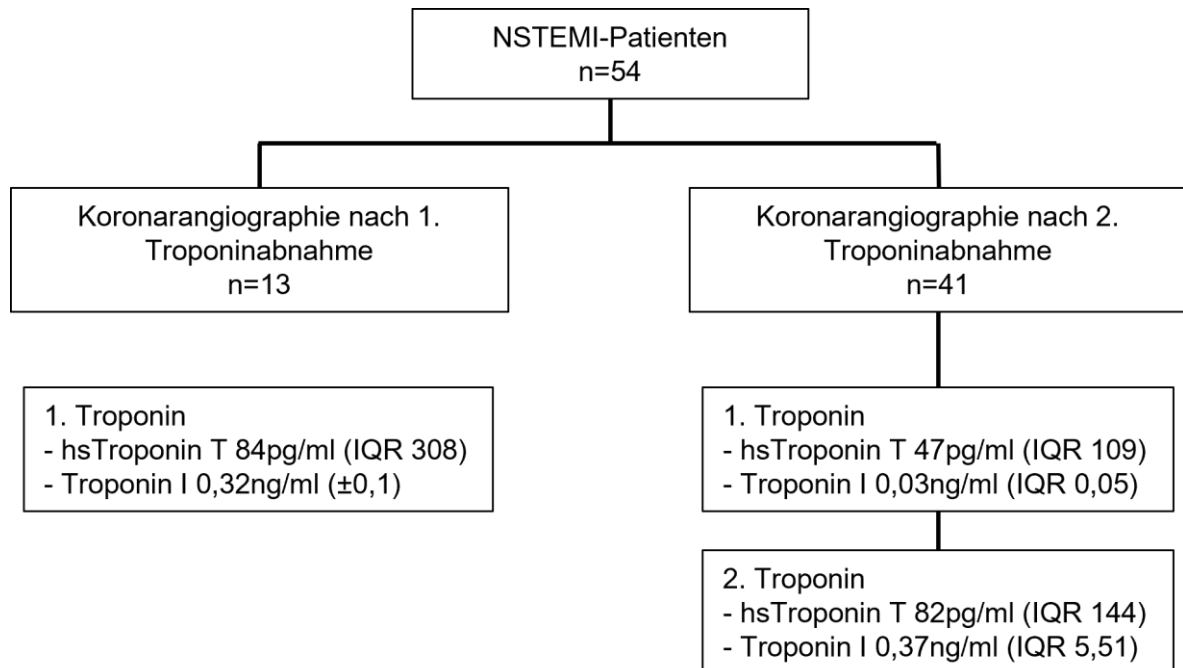


Abbildung 7: NSTEMI-Patienten in der MINOCA-Gruppe und Auswertung der einzelnen Troponinwerte im Durchschnitt

Von den NSTEMI-Patienten präsentierten sich 91% (n=49) ohne relevante EKG-Veränderungen, bei 5 Patienten (9%) konnten ST-Senkungen >0,5mm in mindestens zwei Ableitungen nachgewiesen werden.

Bei den STEMI-Patienten (n=26) betrug der maximale hsTroponin T-Wert 20pg/ml (IQR 81), beziehungsweise bei zwei Patienten der maximale Troponin I-Wert jeweils 0,47ng/ml und 0,02ng/ml. Innerhalb der STEMI-Gruppe bestanden insgesamt große Unterschiede hinsichtlich der Biomarker, mit maximalen hsTroponin T-Werten von bis zu 2777pg/ml, aber auch Troponinwerten unterhalb

der 99. Perzentile (nachweisbar bei 7 Patienten, exemplarisches EKG hierzu in Abbildung 8).

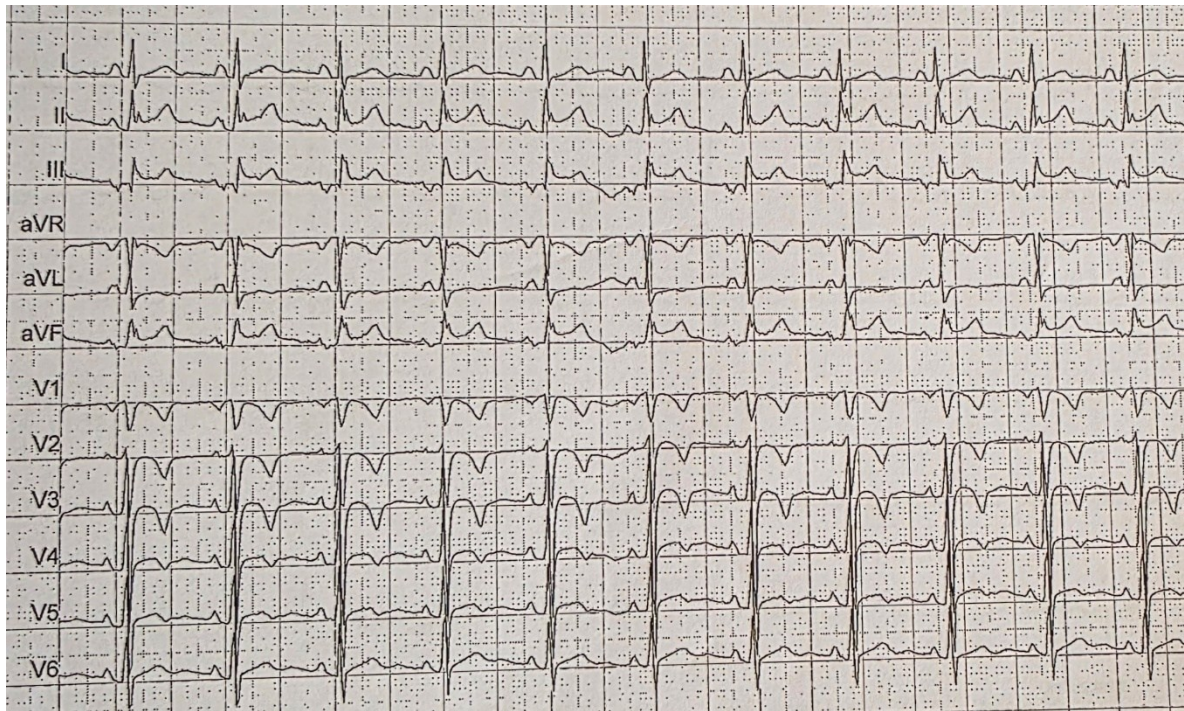


Abbildung 8: STEMI-Aufnahme-EKG einer 68-jährigen Frau mit typischer Angina pectoris und laborchemisch maximalen hsTroponin T von 9 pg/ml. Letztlich Nachweis eines mikrovaskulären Spasmus mit Reproduktion der Beschwerdesymptomatik und Reproduktion der EKG-Veränderungen im ACh-Test.

3.3 Ergebnisse der Koronarangiographie

Bei allen Patienten konnte eine koronare Verengung $\geq 50\%$ ausgeschlossen werden. Keine koronare Veränderung oder höchstens Nachweise von Koronarplaques $\leq 20\%$ zeigten sich bei 53 Patienten (66%) in der MINOCA-Gruppe sowie bei 79 Patienten (79%) in der Kohorte mit stabiler Angina pectoris. Eine koronare Plaque von 21-49% wurde bei 27 Patienten (34%) in der MINOCA-Kohorte und bei 21 der Patienten (32%) mit stabiler Angina pectoris nachgewiesen. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p jeweils 0,063).

3.4 Ergebnisse der intrakoronaren Acetylcholin-Testung

3.4.1 Getestete Gefäße und Dosierungen

Die rechte Koronararterie (RCA) wurde in der MINOCA-Gruppe (10 Patienten, 13%) signifikant häufiger ($p=0,049$) getestet als in der Kohorte mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien (4 Patienten, 4%). Bis auf eine Patientin in der MINOCA-Gruppe, die lediglich 20µg Acetylcholin intrakoronar erhielt (siehe Kapitel 3.5.5.1), wurde bei allen anderen Patienten die RCA mit 80µg Acetylcholin getestet.

Die linke Koronararterie (LCA) wurde bei allen Patienten in der Gruppe mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien untersucht. In der MINOCA-Gruppe erfolgte die Testung der LCA bei 78 Patienten, während bei 2 Patienten lediglich die RCA untersucht wurde. Alle Patienten erhielten bei Testung der LCA in aufsteigender Dosis Acetylcholin intrakoronar bis 200µg, ausgenommen der aufgeführten Fälle in Kapitel 3.5.2.

3.4.2 Übersicht der Ergebnisse

Die nachfolgenden Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (Probst et al. 2021 [10]).

Im gesamten Patientenkollektiv ($n=180$) konnten im Rahmen der Acetylcholin-Testung bei 26% ($n=47$) ein epikardialer Spasmus und bei 32% ($n=76$) ein mikrovaskulärer Spasmus nachgewiesen werden. Bei 42% ($n=57$) war der Acetylcholin-Test negativ oder nicht eindeutig. Im Vergleich der MINOCA-Gruppe mit der Kohorte der Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Verteilung des epikardialen und mikrovaskulären Koronarspasmus wie in Abbildung 9 gezeigt.

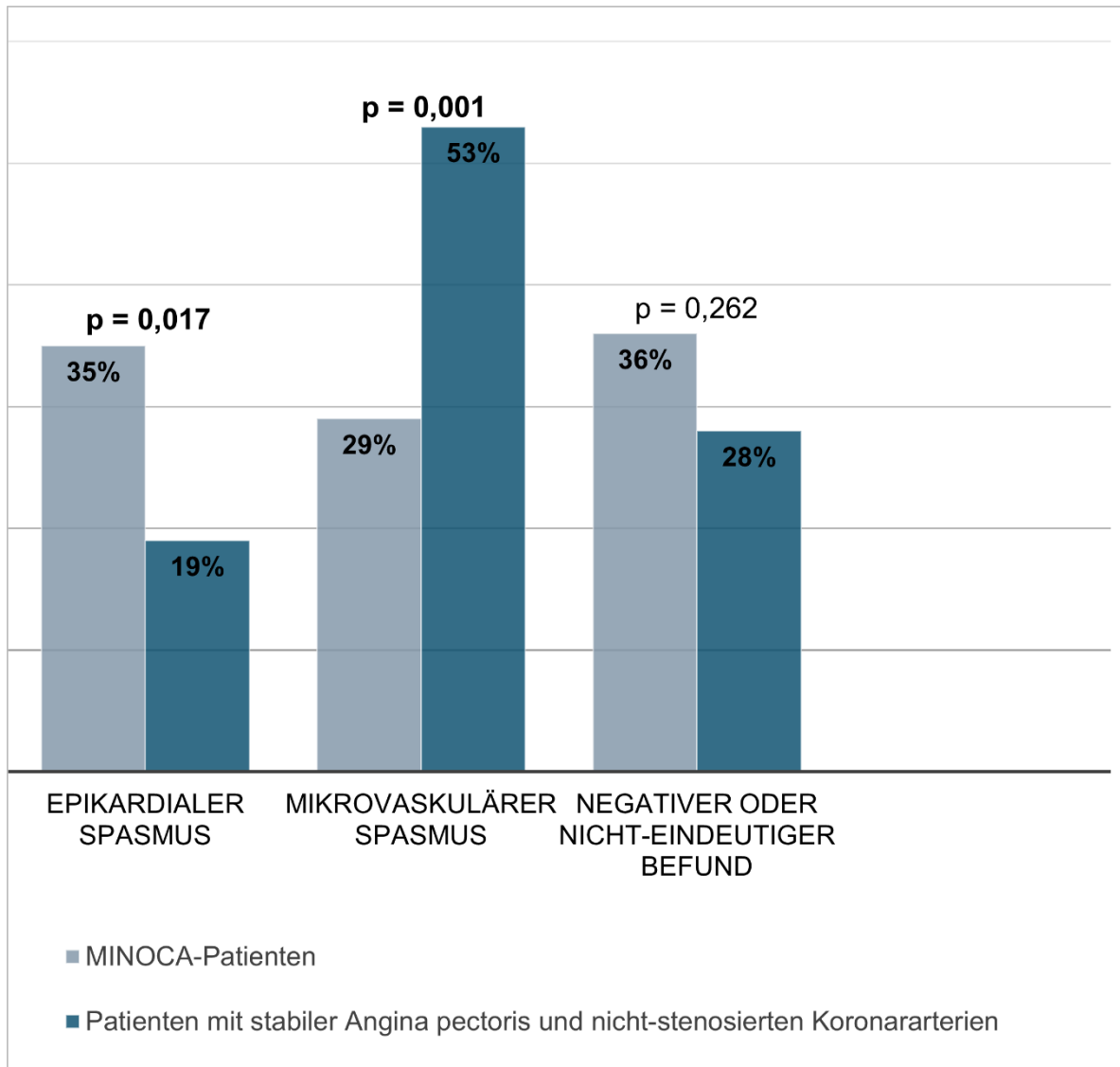


Abbildung 9: Ergebnisse der intrakoronaren Acetylcholintestung

3.4.3 Negativer oder nicht eindeutiger Befund

Während der Acetylcholin-Testung zeigten 5% (n=4) der Patienten in der MINOCA-Gruppe sowie 5% (n=5) der Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien keine EKG-Veränderungen, Symptome oder Gefäßreaktionen, sodass der Test als negativ bewertet wurde. Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied (p=0,999).

Ein nicht eindeutiger Befund wurde bei 31% (n=25) in der MINOCA-Gruppe und bei 23% (n=23) in der stabilen Angina-Kohorte ($p=0,238$) festgestellt. Die detaillierte Aufteilung dieses Testergebnisses ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Nicht eindeutiger Befund bei der intrakoronaren Acetylcholin-Testung

	Patienten mit MINOCA	Patienten mit stabiler Angina pectoris (Koronarstenose <50%)	p-Wert
<i>n</i>	80	100	
Nur reproduzierbare Symptome	9 (11%)	9 (9%)	0,627
Nur ischämietypische EKG-Veränderungen	12 (15%)	11 (11%)	0,502
Koronarkonstriktion ohne Vorhandensein von Symptomen + EKG-Veränderungen	4 (5%)	3 (3%)	0,702

3.4.4 Mikrovaskulärer Koronarspasmus

Der mikrovaskuläre Spasmus trat signifikant häufiger bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien (53 von 100) im Vergleich zu Patienten mit MINOCA (23 von 80) auf ($p=0,001$).

Darüber hinaus konnte im Kollektiv mit positivem Befund bezüglich eines mikrovaskulären Spasmus in der Gruppe mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien bereits bei einer intrakoronaren Dosis von 2µg Acetylcholin die Beschwerdesymptomatik signifikant häufiger reproduziert werden als in der MINOCA-Gruppe ($p=0,002$). Abgesehen davon zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Beginns der Reproduktion der Beschwerdesymptomatik oder der ischämietypischen EKG-Veränderungen in Abhängigkeit von der Acetylcholindosis, wie in Tabelle 5 und 6 dargestellt.

Tabelle 5: Dosisabhängige Symptomreproduktion im Rahmen der intrakoronaren Acetylcholingabe bei Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus

Symptomreproduktion während der Acetylcholingaben bei Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus			
Acetylcholin-dosis	Mikrovask. Spasmus bei Pat. mit MINOCA (n= 23)	Mikrovask.Spasmus bei Pat. mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronarien (n=53)	p-Wert
ab 2µg in LCA	0 (0%)	16 (30%)	0,002
ab 20µg in LCA	7 (30%)	16 (30%)	0,999
ab 100µg in LCA	6 (26%)	13 (25%)	0,999
ab 200µg in LCA	7 (30%)	6 (11%)	0,053
ab 80µg in RCA	3 (13%)	2 (4%)	0,159

Tabelle 6: Dosisabhängige EKG-Veränderungen im Rahmen der intrakoronaren Acetylcholingabe bei Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus

Ischämische EKG-Veränderungen während der Acetylcholingabe bei Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus			
Acetylcholin-dosis	Mikrovask. Spasmus bei Pat. mit MINOCA (n= 23)	Mikrovask.Spasmus bei Pat. mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronarien (n=53)	p-Wert
ab 2µg in LCA	4 (17%)	19 (36%)	0,173
ab 20µg in LCA	3 (13%)	10 (19%)	0,743
ab 100µg in LCA	10 (43%)	17 (32%)	0,435
ab 200µg in LCA	3 (13%)	5 (9%)	0,692
ab 80µg in RCA	3 (13%)	2 (4%)	0,159

3.4.5 Epikardialer Koronarspasmus

Der epikardiale Spasmus wurde bei der intrakoronaren Acetylcholintestung signifikant häufiger bei Patienten in der MINOCA-Gruppe (28 von 80) gefunden im Vergleich zu den Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien (19 von 100 Patienten) ($p=0,017$).

3.4.5.1 Dosisabhängige Symptomreproduktion und Vasokonstriktion unter Acetylcholin

Tabelle 7 und 8 zeigen, ab welcher Acetylcholindosis bei Patienten mit positivem Befund eines epikardialen Koronarspasmus die Beschwerdesymptomatik und eine beginnende Vasokonstriktion sichtbar wurde. Bei einem der Patienten in der MINOCA-Gruppe konnte gleichzeitig ein epikardialer Koronarspasmus sowohl in der linken als auch in der rechten Koronararterie (LCA und RCA) ausgelöst werden; daher wird die RCA in den Tabellen zusätzlich aufgeführt.

Es ist zu beachten, dass die angegebene Dosis im Rahmen der beginnenden Vasokonstriktion nicht zwangsläufig mit der Dosis gleichzusetzen ist, die letztlich den Spasmus verursachte. Bei einigen Patienten trat bereits bei einer intrakoronaren Gabe ab $2\mu\text{g}$ eine sichtbare Vasokonstriktion auf; der epikardiale Spasmus selbst (Vasokonstriktion $\geq 90\%$) manifestierte sich bei allen Patienten jedoch erst in höheren Dosen ($100\text{-}200\mu\text{g}$ ACh in die LCA bzw. $80\mu\text{g}$ ACh in RCA).

Tabelle 7: Dosisabhängige Symptomreproduktion im Rahmen der intrakoronaren Acetylcholingabe bei Patienten mit epikardialen Spasmus

Symptomreproduktion während der Acetylcholingabe bei Patienten mit epikardialen Spasmus			
Acetylcholin-dosis	Epikard. Spasmus bei Pat. mit MINOCA (n= 28)	Epikard. Spasmus bei Pat mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronarien (n=19)	p-Wert
ab 2µg in LCA	4 (14%)	4 (21%)	0,679
ab 20µg in LCA	11 (39%)	5 (26%)	0,532
ab 100µg in LCA	9 (32%)	8 (42%)	0,546
ab 200µg in LCA	4 (14%)	2 (11%)	0,999
ab 20µg in RCA	1 (3%)	0 (0%)	0,999

Tabelle 8: Nachweis einer beginnenden Vasokonstriktion im Rahmen der intrakoronaren Acetylcholingabe bei Patienten mit epikardialen Spasmus

Beginnende Vasokonstriktion während der Acetylcholingabe bei Patienten mit epikardialen Spasmus			
Acetylcholin-dosis	Epikard. Spasmus bei Pat. mit MINOCA (n= 28)	Epikard. Spasmus bei Pat mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronarien (n=19)	p-Wert
ab 2µg in LCA	2 (7%)	2 (10%)	0,999
ab 20µg in LCA	7 (25%)	5 (26%)	0,999
ab 100µg in LCA	14 (50%)	9 (47%)	0,999
ab 200µg in LCA	4 (14%)	3 (15%)	0,999
ab 20µg in RCA	1 (3%)	0 (0%)	0,999

3.4.5.2 Lokalisation und Typ des epikardialen Koronarspasmus

Die nachfolgenden Ergebnisse wurden bereits teilweise veröffentlicht (Probst et al. 2021[10]). In Tabelle 9 werden die Lokalisation und Typ des epikardialen Koronarspasmus innerhalb der Gruppen aufgezeigt und miteinander verglichen. Dabei fällt auf, dass der fokale Spasmus in der MINOCA-Gruppe signifikant häufiger ($p=0,005$) auftrat, sonst ergaben sich keine relevanten Unterschiede.

Tabelle 9: Lokalisation und Typ des epikardialen Spasmus

	Patienten mit MINOCA	Patienten mit stabiler Angina pectoris (Koronarstenose <50%)	p-Wert
<i>n</i>	80	100	
Eingefäßspasmus	19 (24%)	15 (15%)	0,137
- RIVA	17 (21%)	13 (13%)	0,162
- RCX	1 (1%)	2 (2%)	0,999
- RIM	1 (1%)	0 (0%)	0,444
Mehrgefäßspasmus	9 (11%)	4 (4%)	0,062
- RIVA + RCX	5 (6%)	4 (4%)	0,514
- RIVA + RCA	1 (1%)	0 (0%)	0,444
- RIVA + RIM + RCX	2 (2%)	0 (0%)	0,196
- RCX + RIM	1 (1%)	0 (0%)	0,444
Betroffene Segmente			
- proximal	3 (4%)	0 (0%)	0,051
- mittig	6 (8%)	3 (3%)	0,170
- distal	8 (10%)	6 (6%)	0,322
- gesamtes Gefäß	9 (11%)	10 (10%)	0,787
- gemischt	2 (3%)	0 (0%)	0,113
Spasmustyp			
- fokal	13 (16%)	4 (4%)	0,005
- diffus	13 (16%)	12 (12%)	0,415
- gemischt	2 (3%)	3 (3%)	0,840

3.4.5.3 Epikardialer Spasmus im Bereich einer Koronarplaque

In der MINOCA-Gruppe konnte bei insgesamt 3 Patienten ein epikardialer Spasmus im RIVA-Gebiet nachgewiesen werden, welcher sich direkt distal nach einer nachgewiesenen RIVA-Plaque (<50%) zeigte. In der Gruppe der Patienten mit stabiler Angina pectoris kam es zu keinem Plaque-induzierten epikardialen Spasmus, es zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,086$).

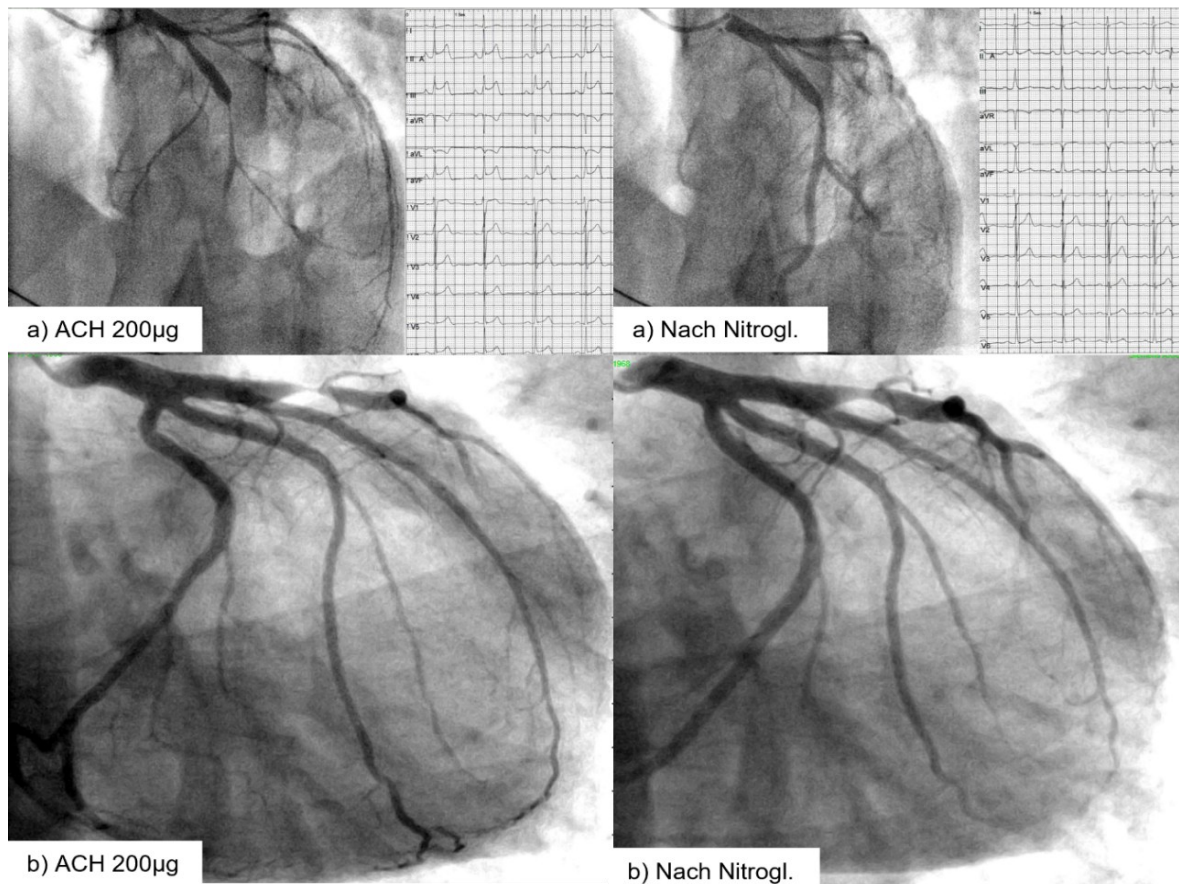


Abbildung 10: Beispiele für einen induzierten epikardialen Spasmus durch eine Koronarplaque:

- a) 30-jähriger NSTEMI-Patient mit Nachweis einer <50%igen Koronarplaque im RIVA; unter Gabe von 200µg ACh diffuser epikardialer Spasmus distal der Plaque, Reproduktion der AP-Beschwerden und ST-Hebungen in II, III und aVF sowie V2-V6; nach Nitroglyceringabe regredient.
- b) 48-jähriger NSTEMI-Patient mit Nachweis einer Koronarplaque mit Verengung von 40-49% im RIVA-Gebiet, nach ACh-Gabe von 200µg Nachweis eines fokalen epikardialen Koronarspasmus mit Vasokonstriktion von 95% und Reproduktion der AP-Beschwerden.

3.4.5.4 Epikardialer Spasmus im Bereich eines Stents

In der Gruppe der Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien konnte bei zwei Patienten ein epikardialer Spasmus im Bereich eines bereits bekannten Stents nachgewiesen werden, in der MINOCA-Gruppe gab es diesbezüglich keine Patienten ($p=0,503$).

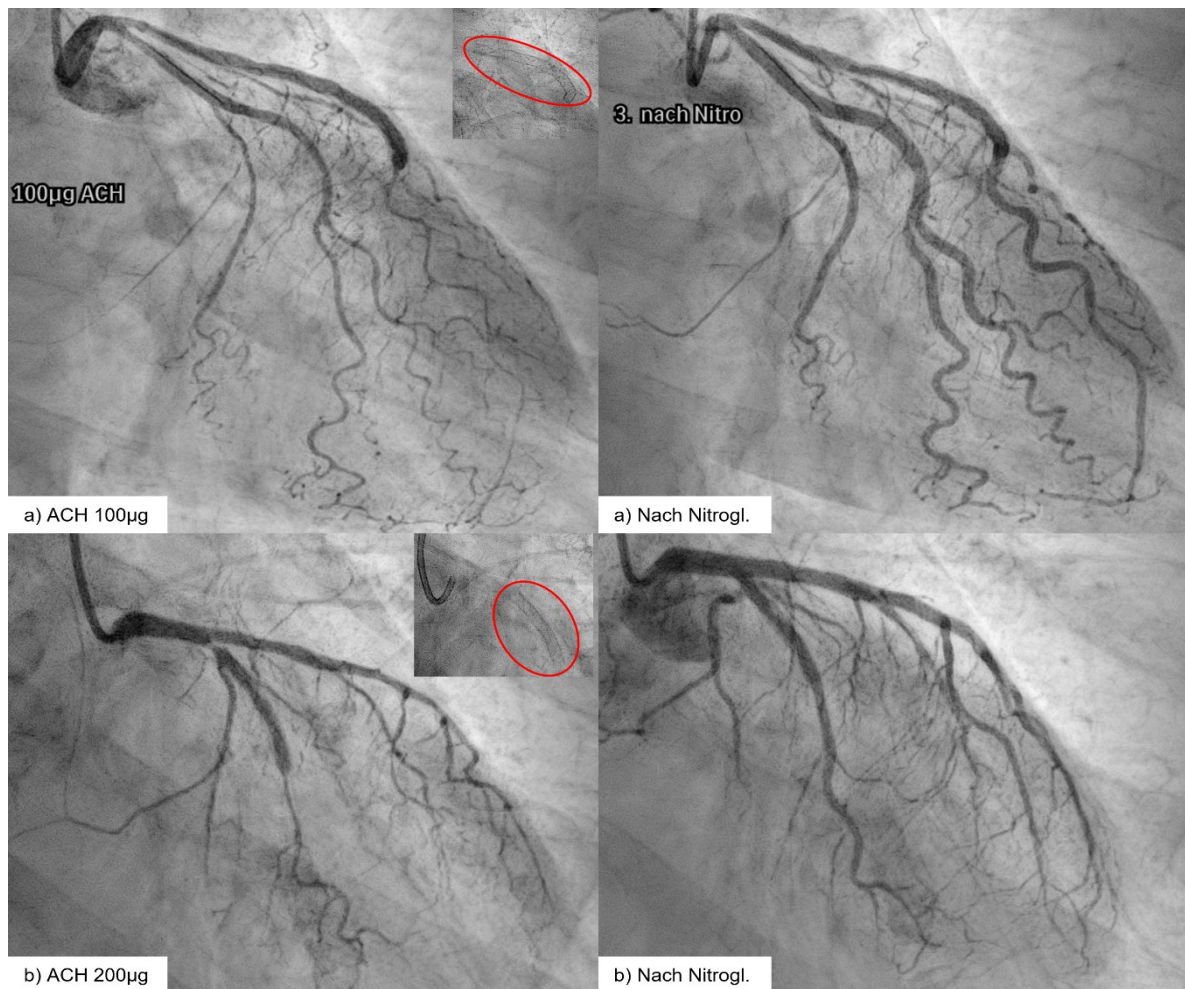


Abbildung 11: Beispiele für einen induzierten epikardialen Spasmus durch einen Stent:

a) 70-jährige Patientin mit stabiler Angina pectoris und bekanntem Stent im RIVA-Bereich (rote Markierung). Unter Gabe von 100µg ACh Reproduktion der bekannten Beschwerden und Nachweis eines diffusen epikardialen Spasmus im RIVA-Bereich distal des Stents, weiterhin auch deutliche Vasokonstriktion im RCX-Bereich. Nach Nitroglyceringabe regrediente Beschwerden und Vasodilatation.

b) 75-jährige Patientin mit stabiler Angina pectoris und bekanntem Stent im RCX-Bereich (rote Markierung). Unter Gabe von 200µg ACh Reproduktion der Angina pectoris sowie fokaler epikardialer Spasmus proximal und distal des Stents. Nach Nitroglyceringabe intrakoronar Besserung.

3.5 Komplikationen während der intrakoronaren Acetylcholin-Testung

Die nachfolgenden Ergebnisse wurden bereits teilweise in Probst et al. 2021 veröffentlicht [10].

3.5.1 Schwerwiegende Komplikationen

Im Rahmen der Acetylcholin-Testung kam es bei keinem der Patienten zu schwerwiegenden, irreversiblen Komplikationen wie Myokardinfarkt, Koronar-dissektion, Reanimation oder Tod.

3.5.2 Leichtgradige Komplikationen

Während der intrakoronaren Acetylcholin-Testung kam es in beiden Gruppen zu insgesamt nur wenig reversiblen Komplikationen, wie in Tabelle 10 dargestellt. Weiterhin gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Komplikationen, mit der Ausnahme, dass im Rahmen der bradykarden Herzrhythmusstörungen in der MINOCA-Gruppe vermehrt AV-Blockierungen ($p=0,024$) und in der Gruppe mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien vermehrt Sinusbradykardien ($p=0,024$) auftraten.

Tabelle 10: Komplikationen während der intrakoronaren Acetylcholin-Testung

Komplikationen	Patienten mit MINOCA	Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronarien	p-Wert
<i>n</i>	80	100	
Paroxysmales Vorhofflimmern	2 (2%)	1 (1%)	0,438
Ventrikuläre Extrasystolie	1 (1%)	1 (1%)	0,875
Bradykarde			
Herzrhythmusstörungen	10 (12%)	13 (13%)	0,999
- intermittierende AV-Blockierung	8 (10%)	2 (2%)	0,024
- intermittierende SA-Blockierung	1 (1%)	1 (1%)	0,999
- Sinusbradykardie <50/min	1 (1%)	10 (10%)	0,024
Hypotension <90mmHg systolisch	0 (0%)	2 (2%)	0,206

3.5.3 Paroxysmales Vorhofflimmern

Bei 3 von 180 Patienten kam es während der ACh-Testung zu paroxysmalem Vorhofflimmern.

Bei einer MINOCA-Patientin (68 Jahre) trat das paroxysmale Vorhofflimmern bis 130/min bei Testung der RCA mit 80µg ACh auf, die Patientin war hierunter asymptotisch und das Vorhofflimmern konvertierte nach 5min spontan. Ein weiterer Patient in der MINOCA Gruppe (männlich, 46 Jahre) bekam ein normofrequentes Vorhofflimmern ab Testung der LCA mit 2µg, eine weitere Testung bis 200µg ACh konnte jedoch problemlos erfolgen (Abbildung 12) bei asymptotischem und hämodynamisch stabilem Patienten. Das Vorhofflimmern konvertierte im weiteren Verlauf spontan innerhalb 4 Stunden auf Stationsebene. Bei beiden Patienten konnte in der Acetylcholin-Testung ein mikrovaskulärer Spasmus nachgewiesen werden.

In der Gruppe mit stabiler Angina pectoris ohne stenosierende Koronararterien trat bei einem Patienten (männlich, 78 Jahre) ein kurzzeitiges, intermittierendes, normofrequentes Vorhofflimmern bei der ACh-Testung der LCA mit 200µg auf. Auch er war asymptotisch. Bei der ACh-Testung ergab sich bei diesem Patienten ein negativer Befund.

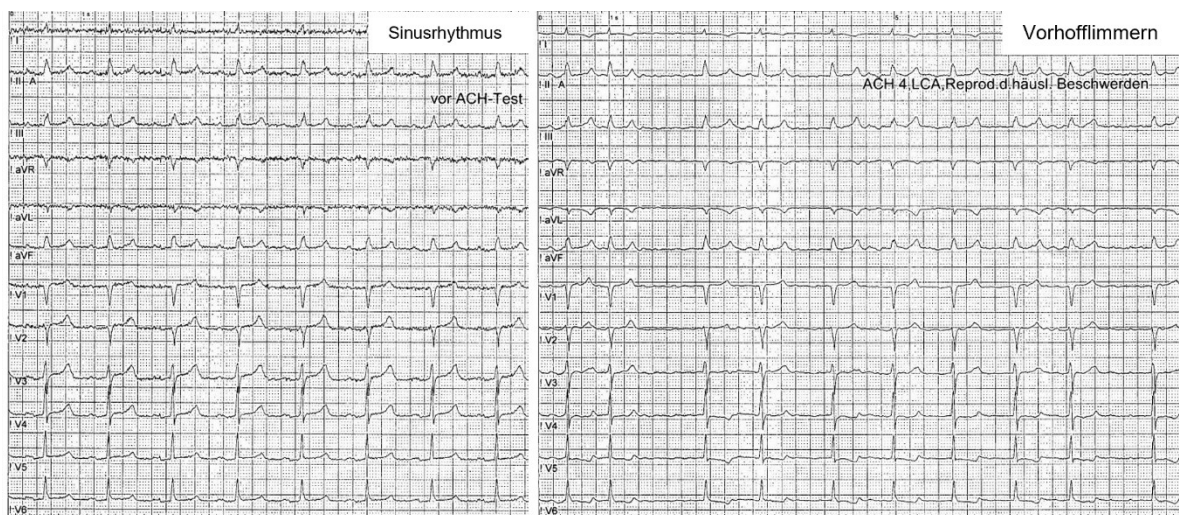


Abbildung 12: Paroxysmales Vorhofflimmern unter ACh-Testung. 46-jähriger NSTEMI-Patient mit initial Sinusrhythmus. Unter ACh-Testung normofrequentes Vorhofflimmern, bei 200µg ACh in die linke Koronararterie (ACh 4 LCA) zusätzlich Reproduktion der bekannten Beschwerden sowie ST-Senkungen in V4-V6 und T-Negativierungen in I und V4-V6. Bei fehlender Vasokonstriktion der Koronarien Diagnose einer mikrovaskulären Dysfunktion. Spontane Konversion in Sinusrhythmus nach 4 Stunden auf Stationsebene.

3.5.4 Ventrikuläre Extrasystolie

Ein Patient aus der MINOCA-Gruppe (männlich, 76 Jahre) entwickelte bei Testung der LCA mit 200µg einzelne ventrikuläre Extrasystolen, welche asymptomatisch und hämodynamisch nicht relevant waren und automatisch nach Beendigung der Acetylcholin-Testung sistierten. Es wurde hier ein mikrovaskulärer Spasmus nachgewiesen mit Reproduktion der bekannten Beschwerden und ST-Senkungen im EKG ab 100µg.

In der Patientengruppe mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien entwickelte eine Patientin (51 Jahre) ab Gabe von 20µg Acetylcholin in die LCA vermehrte Couplets und Triplets. Da es bei dieser Dosis auch zu einer starken Reproduktion der bekannten pectanginösen Beschwerden kam, wurde der Test hieraufhin abgebrochen. Es lag zwar eine leichte Vasokonstriktion der Koronararterien vor, da aber das Kriterium für einen epikardialen Spasmus (>90%) nicht erfüllt war und keine ischämietypischen EKG-Veränderungen vorlagen, wurde der Test letztlich als nicht eindeutig gewertet.

3.5.5 Bradykarde Herzrhythmusstörungen

3.5.5.1 AV-Blockierungen

In der MINOCA-Gruppe waren 8 Patienten von AV-Blockierungen betroffen, im Vergleich zu 2 Patienten in der Kohorte mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien. Somit trat diese bradykarde Herzrhythmusstörung gehäuft in der MINOCA-Gruppe auf ($p=0,024$). Bei 3 der 10 betroffenen Patienten wurde der AV-Block während der Testung der rechten Koronararterie (RCA) beobachtet, bei den anderen bei Testung der linken Koronararterie (LCA).

Bei 6 von insgesamt 10 Patienten (1 Patient mit stabiler Angina pectoris, 5 Patienten mit MINOCA) handelte es sich um kurzfristige, asymptotische AV-Blockierungen 2. oder 3. Grades über meist einzelne Schläge bis maximal 3 Sekunden. Vier dieser Ereignisse traten während der Testung der LCA bei Dosisgaben von 100 oder 200µg Acetylcholin auf. Bei zwei MINOCA-Patienten trat die kurzzeitige AV-Blockierung bei Testung der rechten Koronararterie bei 80µg (AV-Block III° über ca. 3 Sekunden) bzw. bei 20µg (AV-Block III° über ca.

2 Sekunden) auf. Bei keinem der Patienten musste der Test frühzeitig abgebrochen werden oder war eine medikamentöse Akuttherapie notwendig, die Patienten waren alle zu jederzeit hämodynamisch stabil.

Zwei Patienten berichteten unter einem kurzzeitigen AV-Block über eine leichte Schwindelsymptomatik. Auch hier war kein Abbruch oder eine medikamentöse Intervention erforderlich und beide waren zu jederzeit hämodynamisch stabil. Es handelte sich hierbei einmal um einen 26-jährigen MINOCA-Patienten mit einem kurzfristigen AV-Block II° über einzelne Schläge bei Testung der LCA mit 100µg sowie einen 61-jährigen Patienten mit stabiler Angina pectoris mit einem intermittierenden AV-Block III° über 5 Schläge bei Testung der LCA mit 20µg.

Bei zwei Patientinnen in der MINOCA-Gruppe war aufgrund einer AV-Blockierung ein frühzeitiger Abbruch der Acetylcholin-Testung notwendig. Bei einer 77-jährigen Patientin kam es bei der Testung der linken Koronararterie ab 20µg Acetylcholin zu einem berichteten prolongierten AV-Block bis 10 Sekunden, woraufhin die Testung abgebrochen wurde. Die Patientin war hierunter beschwerdefrei und hämodynamisch stabil. Eine medikamentöse Therapie war nicht notwendig und der AV-Block selbstlimitierend. Eine 84-jährige Patientin zeigte bereits ab 2µg ACh in die RCA einen intermittierenden AV-Block III°, welcher unter weiterer Gabe von 20µg Acetylcholin weiterhin bestand (siehe Abbildung 13) und zu einem vorzeitigen Abbruch führte. Auch hier blieb die Patientin beschwerdefrei, hämodynamisch stabil und der AV-Block war im weiteren Verlauf selbstlimitierend ohne notwendige medikamentöse Intervention.

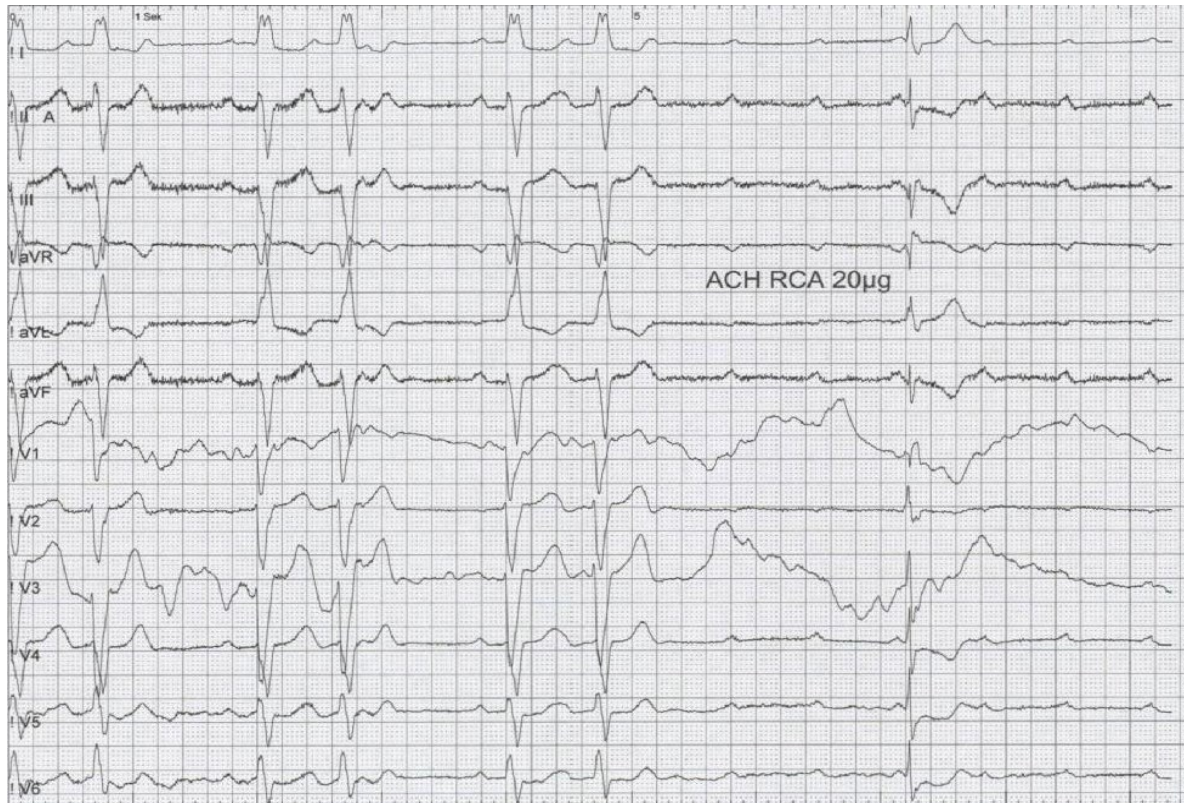


Abbildung 13: 84-jährige Patientin mit asymptomatischem, intermittierendem AV-Block III° unter Testung der rechten Koronararterie. Beginn des intermittierenden AV-Blocks ab 2 µg ACh, Abbruch der Untersuchung nach 20 µg bei aber weiterhin asymptomatischer und hämodynamisch stabiler Patientin.

3.5.5.2 SA-Blockierungen

Bei zwei Patienten kam es bei jeweils Testung der linken Koronararterie zu einem kurzzeitigen SA-Block. Bei einem 74-jährigen Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien kam es bei 100µg Acetylcholin zu einer kurzzeitigen SA-Blockierung über wenige Schläge, der Patient war hierunter asymptomatisch und die Testung konnte problemlos weitergeführt werden. Bei einer 53-jährigen MINOCA-Patientin begann bei 100µg Acetylcholin ein intermittierender SA-Block mit einer einmaligen Pause um 5 Sekunden (siehe Abbildung 14), die Testung konnte bis 200 µg fortgesetzt werden. Auch hier war die Patientin zu jedem Zeitpunkt asymptomatisch und hämodynamisch stabil, das Blockbild war selbstlimitierend.

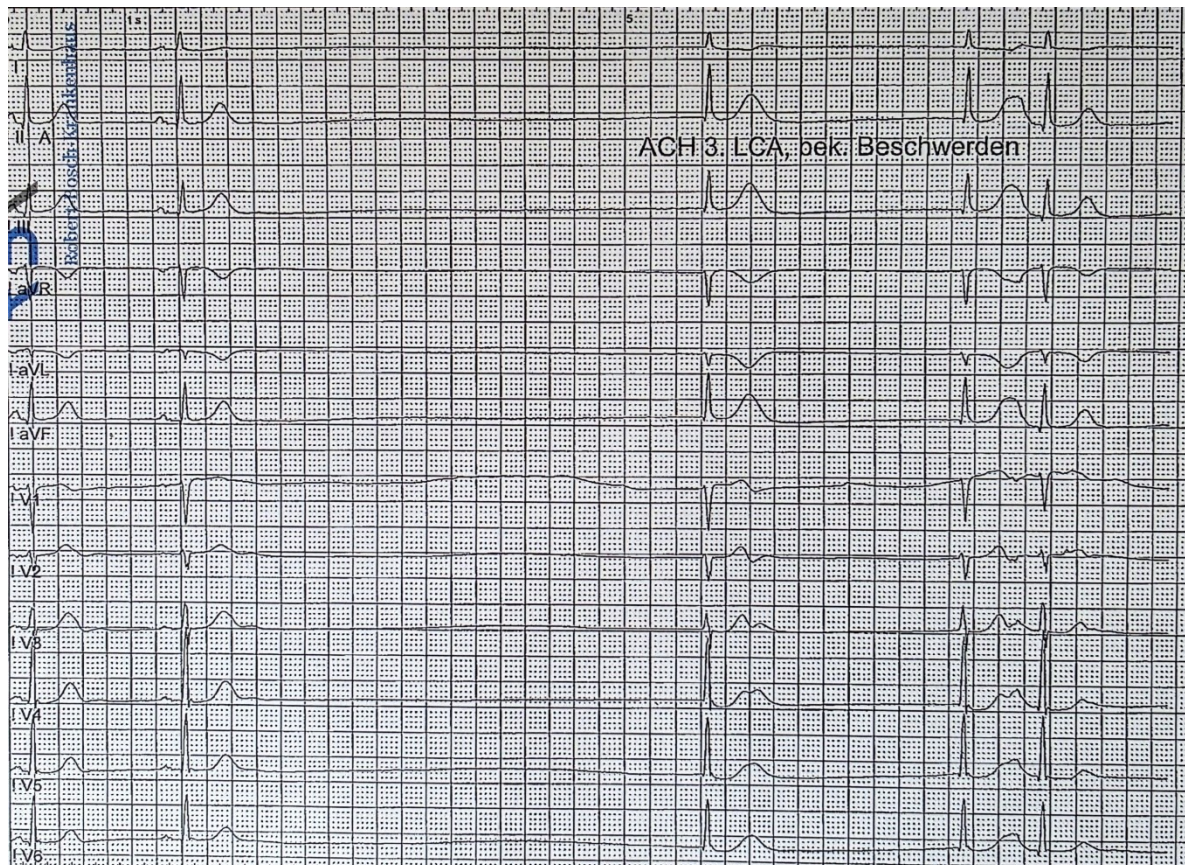


Abbildung 14: 53-jährige MINOCA-Patientin mit intermittierendem SA-Block ab 100µg Acetylcholin

3.5.5.3 Sinusbradykardien

Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien (n=10) traten signifikant häufiger Sinusbradykardien <50/min auf als in der MINOCA-Gruppe (n=1) ($p=0,024$). Bei allen betroffenen Patienten wurde die Sinusbradykardie während der Testung der linken Koronararterie (LCA) beobachtet.

Sechs Patienten (1 MINOCA-Patient, 5 Patienten mit stabiler Angina pectoris) zeigten asymptotische Sinusbradykardien bis maximal 40/min, bei einer Patientin bereits ab 20µg Acetylcholin, bei fünf weiteren Patienten ab 100µg. Alle blieben hämodynamisch stabil, benötigten keine therapeutische Medikation und die Testung bis 200µg Acetylcholin konnte problemlos durchgeführt werden.

Eine 63-jährige Patientin mit stabiler Angina pectoris berichtete bei einer Sinusbradykardie bis 45/min unter 200µg Acetylcholin über leichtes Unwohlsein, jedoch lag auch hier keine hämodynamische Instabilität vor.

Ein 55-jähriger Patient mit stabiler Angina pectoris entwickelte bei 20µg Acetylcholin eine Sinusbradykardie bis 30/min und unter Fortsetzung mit 100µg eine kurzfristige Herzfrequenz bis 24/min begleitet von Schwindelsymptomatik. Der Test wurde daraufhin abgebrochen. Der Patient blieb zu jedem Zeitpunkt normotensiv und der Puls normalisierte sich im Verlauf spontan, sodass kein medikamentöses Eingreifen notwendig war. Weiterhin kam es bei ihm während der Acetylcholin-Testung zu einer Reproduktion der bekannten Angina-Beschwerden sowie einer leichten Vasokonstriktion, ohne dass ischämietypischen EKG-Veränderungen vorlagen; der Test wurde als nicht eindeutig gewertet.

Bei drei Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien war ein medikamentöses Eingreifen erforderlich:

Eine 77-jährige Patientin entwickelte unter 100µg Acetylcholin eine Sinusbradykardie bis 30/min bei normotensiven Blutdruckwerten. Zusätzlich traten bei einem ausgelösten epikardialen Spasmus im RIVA- und RCX-Bereich bekannte Angina pectoris-Beschwerden auf. Der Test wurde daraufhin abgebrochen. Nach intrakoronarer Nitroglyceringabe erhielt die Patientin bei persistierender Sinusbradykardie Atropin 0,5mg intravenös, woraufhin der Puls rasch anstieg und die Beschwerden besser wurden.

Bei einer 65-jährigen Patientin kam es bei Gabe von 100µg Acetylcholin zu einem epikardialen Spasmus im distalen RIVA-Bereich mit Reproduktion der bekannten Beschwerden, gefolgt von einer Sinusbradykardie bis 42/min und einer Hypotonie bis 61/34mmHg. Die Testung wurde abgebrochen. Nach der intrakoronaren Nitroglyceringabe war hier die ergänzende Gabe von Atropin 0,5mg sowie eine Volumensubstitution intravenös notwendig. Hierunter rasche Besserung der Symptomatik und Stabilisierung der Patientin.

Ein 52-jähriger Patient entwickelte unter Gabe von 200µg Acetylcholin in die linke Koronararterie eine Sinusbradykardie bis 45/min, eine Hypotonie bis 60/40mmHg sowie einen diffusen, epikardialen Spasmus im RIVA-Gebiet (Abbildung 15) mit aber nur Teilreproduktion der Beschwerdesymptomatik, was zu einem nicht eindeutigen Ergebnis des ACh-Testes führte. Auch hier konnte unter zusätzlicher Gabe von Atropin 0,5mg und intravenöser Flüssigkeitssubstitution rasch eine Normalisierung des Blutdruckes und Pulses erreicht werden.

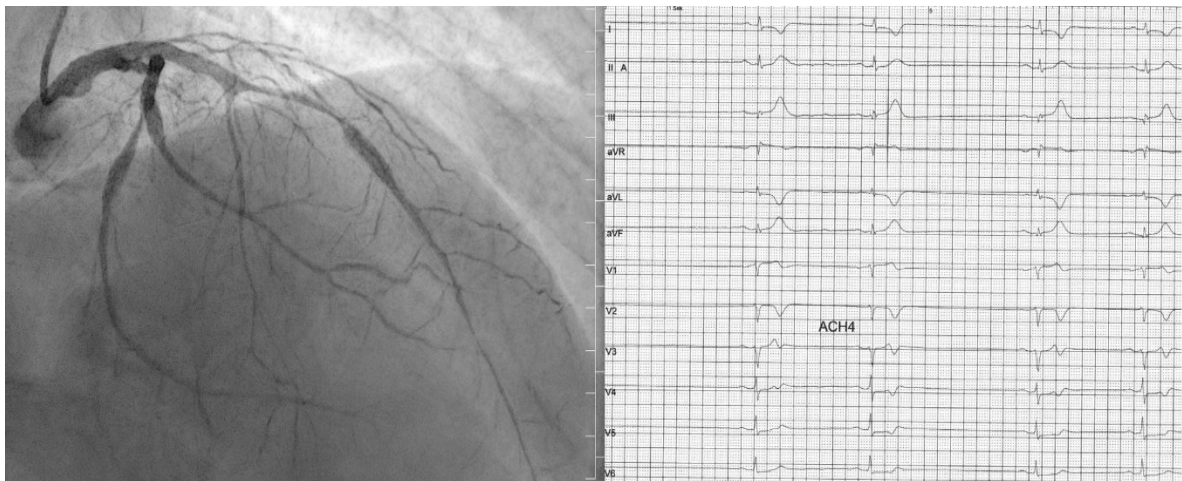


Abbildung 15: 52-jähriger Patient mit Sinusbradykardie bis 45/min und Hypotonie unter ACh 200µg sowie Nachweis eines diffusen, epikardialen Spasmus im RIVA-Bereich

3.6 Weitere Auswertungen der Patientengruppe mit MINOCA

3.6.1 Endgültige Diagnosestellung der MINOCA-Patienten

Die nachfolgenden Ergebnisse wurden teilweise bereits veröffentlicht (Probst et al. 2021 [10]).

3.6.1.1 STEMI-Patienten

Von den 26 Patienten mit initialem STEMI konnten im Acetylcholin-Test bei 11 (42%) ein epikardialer Spasmus und bei 8 (31%) ein mikrovaskulärer Spasmus diagnostiziert werden. Bei 4 Patienten (15%) wurde der Test als nicht eindeutig bezeichnet: es kam zwar bei allen zu einer Vasokonstriktion (3x epikardialer Spasmus >90%, 1x diskrete Vasokonstriktion) sowie EKG-Veränderungen (2x bekannten Hebungen, 2x ST-Senkungen), jedoch nicht zu einer Reproduktion

der Beschwerdesymptomatik. Bei drei Patienten war der ACh-Test negativ, hier konnte bei einem der Patienten im nachfolgenden Kardio-MRT eine Myokarditis diagnostiziert werden, bei den anderen zwei Patienten blieb die Genese ungeklärt.

Weiterhin konnte bei zwei Patienten, bei denen zuvor ein epikardialer Spasmus diagnostiziert worden war, in einer anschließenden Kardio-MRT-Untersuchung eine ergänzende Myokarditis festgestellt werden. Bei zwei weiteren Patienten mit jeweils zuvor diagnostiziertem epikardialen bzw. mikrovaskulärem Spasmus wurde zudem im Rahmen einer ergänzenden Echokardiographie der Verdacht auf ein Tako-Tsubo-Syndrom geäußert.

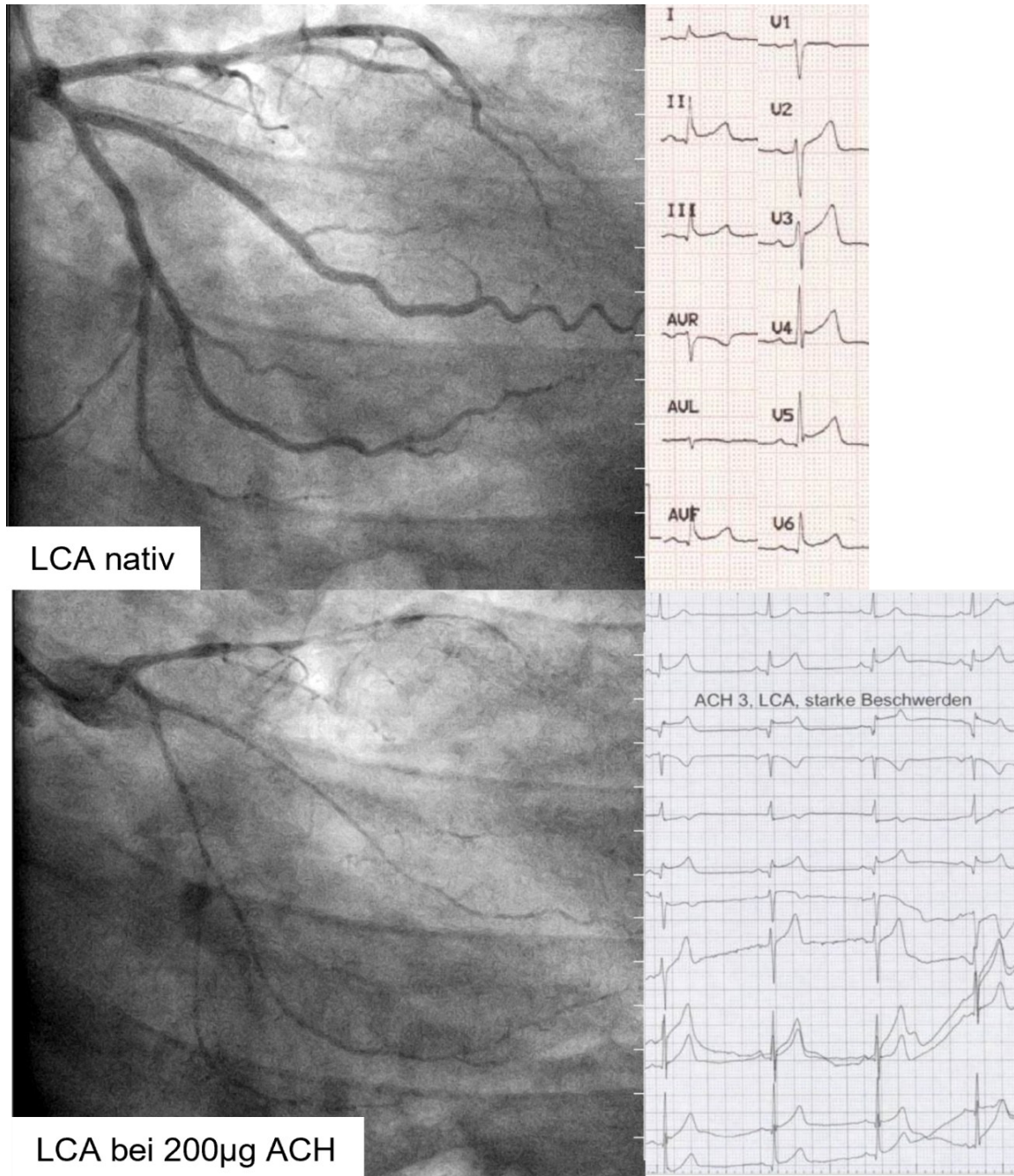


Abbildung 16: 66-jähriger STEMI-Patient mit im Aufnahme EKG ST-Hebungen in II, III, aVF, V3 bis V6 und Ausschluss einer relevanten Koronarstenose. In der ACh-Testung mit 200µg Reproduktion der Beschwerdesymptomatik, Zunahme der ST-Hebungen in II, III und aVF sowie Mehrgefäßspasmus in RIVA und RCX.

3.6.1.2 NSTEMI-Patienten

Bei den 54 NSTEMI-Patienten wurde bei 17 (31%) ein epikardialer Koronarspasmus und bei 15 (28%) ein mikrovaskulärer Spasmus diagnostiziert. Bei 20 Patienten (38%) wurde der Acetylcholin-Test als nicht eindeutig gewertet. In diesen Fällen zeigte sich überwiegend eine Reproduktion der Beschwerden ohne begleitende EKG-Veränderungen oder eine Vasokonstriktion >90% bzw. ein verminderter Fluss in den Koronarien ohne Reproduktion der Beschwerdesymptomatik oder EKG-Veränderungen. Bei zwei Patienten war der ACh-Test negativ.

Im Rahmen einer poststationären Kardio-MRT-Untersuchung wurde bei einem Patienten eine Myokarditis (zuvor negativer ACh-Test) und bei zwei weiteren eine Perikarditis (zuvor ACh-Test nicht eindeutig bzw. Nachweis eines mikrovaskulären Spasmus) gefunden.

Bei acht Patienten wurde bei einer nachfolgender Echokardiographie der Verdacht auf ein Tako-Tsubo-Syndrom geäußert. Davon zeigte ein Patient in der ACh-Testung einen epikardialen Spasmus im RIVA-Bereich und zwei Patienten einen mikrovaskulären Spasmus. Bei den verbliebenen fünf Patienten lag ein nicht eindeutiger ACh-Test vor: einmal ein epikardialer Spasmus mit EKG-Veränderungen aber fehlender Reproduktion der Beschwerden, dreimal eine Beschwerdereproduktion mit Lumenreduktion im Koronarbereich (<90%) ohne EKG-Veränderungen und einmal EKG-Veränderungen mit aber unbekannter Beschwerdesymptomatik.

3.6.2 Multivariable Analyse bei MINOCA-Patienten

Die nachfolgenden Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (Probst et al. 2021 [10]).

Es wurde zusätzlich eine multivariable Analyse bei allen MINOCA-Patienten hinsichtlich der Variablen Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes, Nikotinkonsum >5 Jahre sowie positive Familienanamnese) durchgeführt. Beim Vergleich der Patienten mit epikardialen Spasmus mit jenen mit negativem oder nicht eindeutigem ACh-Test zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit Nikotinkonsum (Odds Ratio

1,911; 95%-Konfidenzintervall 1,671-1,976; $p < 0,001$). Im Vergleich zwischen Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus und solchen mit negativem oder nicht eindeutigen ACh-Test erwiesen sich jüngeres Alter (Odds Ratio 1,05; 95%-Konfidenzintervall 1,002-1,095; $p=0,04$) sowie Nikotinkonsum (Odds Ratio 1,8; 95%-Konfidenzintervall 1,167-1,952; $p= 0,027$) als signifikante Prädiktoren. Der direkte Vergleich zwischen epikardialen und mikrovaskulärem Spasmus ergab keine auffälligen Prädiktoren.

3.6.3 Aufnahme- und Entlassmedikation im MINOCA-Patientenkollektiv

Die nachfolgenden Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (Probst et al. 2021 [10]).

Bei Patienten mit der Diagnose eines mikrovaskulären Spasmus oder epikardialen Spasmus zeigte sich, dass Acetylsalicylsäure (ASS), Statine und Calciumkanalblocker bei Entlassung signifikant häufiger verordnet wurden als bei Aufnahme (jeweils $p < 0,001$; siehe Tabelle 11 und 12). Darüber hinaus erhielten Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus signifikant häufiger Nitrate bei Entlassung ($p=0,008$). Aber auch ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-1-Blocker wurden in beiden Gruppen häufiger verordnet, sowie bei Patienten mit mikrovaskulärer Dysfunktion vermehrt Betablocker.

Tabelle 11: Aufnahme- und Entlassmedikation bei MINOCA-Patienten mit mikrovaskulärem Koronarspasmus

Mikrovaskulärer Spasmus	Aufnahme-medikation	Entlass-medikation	p-Wert
<i>n</i>	23	23	
ASS	5 (22%)	18 (78%)	< 0,001
Andere Plättchenhemmer	3 (13%)	10 (43%)	0,04
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	6 (26%)	14 (61%)	0,02
Betablocker	4 (17%)	11 (48%)	0,03
Statine	5 (22%)	19 (83%)	< 0,001
Calciumkanalblocker	3 (13%)	18 (78%)	< 0,001
Nitrate	1 (4%)	8 (35%)	0,008

Tabelle 12: Aufnahme- und Entlassmedikation bei MINOCA-Patienten mit epikardialem Koronarspasmus

Epikardialer Spasmus	Aufnahme-medikation	Entlass-medikation	p-Wert
<i>n</i>	28	28	
ASS	12 (43%)	24 (86%)	< 0,001
Andere Plättchenhemmer	3 (11%)	9 (32%)	0,05
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	12 (43%)	21 (75%)	0,01
Betablocker	8 (29%)	14 (50%)	0,1
Statine	12 (43%)	26 (93%)	< 0,001
Calciumkanalblocker	5 (18%)	24 (86%)	< 0,001
Nitrate	9 (32%)	16 (57%)	0,06

Im Vergleich dazu zeigte sich bei MINOCA-Patienten, bei denen der ACh-Test als negativ oder nicht eindeutig bewertet wurde, eine signifikant häufigere Verordnung von Betablockern bei Entlassung ($p < 0,001$). Aber auch ASS ($p = 0,007$), Statine ($p < 0,001$) sowie Calciumkanalblocker ($p < 0,005$) wurden vermehrt verschrieben.

Tabelle 13: Aufnahme- und Entlassmedikation bei MINOCA-Patienten mit negativem oder nicht eindeutigen ACh-Test

ACh-Test negativ oder nicht eindeutig	Aufnahme-medikation	Entlass-medikation	p-Wert
<i>n</i>	29	29	
ASS	11 (38%)	21 (72%)	0,007
Andere Plättchenhemmer	1 (3%)	8 (35%)	0,1
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	15 (52%)	21 (72%)	0,1
Betablocker	10 (34%)	24 (83%)	<0,001
Statine	12 (41%)	26 (90%)	<0,001
Calciumkanalblocker	7 (24%)	18 (78%)	<0,005
Nitrate	3 (10%)	6 (21%)	0,28

4 Diskussion

4.1 Hauptergebnisse der Studie

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle des Acetylcholin-Tests zur Identifikation der zugrundeliegenden Ursachen bei MINOCA-Patienten sowie dessen Sicherheit in der Akutphase im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass der Acetylcholin-Test auch in der Akutphase ein sicheres, diagnostisches Verfahren darstellt mit ausschließlich milden und gut beherrschbaren Komplikationen bzw. Nebenwirkungen. Zudem zeigte sich, dass epikardiale Koronarspasmen signifikant häufiger bei MINOCA-Patienten auftraten, während mikrovaskuläre Spasmen überwiegend bei Patienten mit stabiler Angina pectoris beobachtet wurden.

4.2 Sicherheit der intrakoronaren Acetylcholin-Testung

4.2.1 *Schwerwiegende Komplikationen*

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit traten weder bei Patienten mit MINOCA noch bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien schwerwiegende Komplikationen während der intrakoronaren Acetylcholin-Testung auf.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer vor kurzem veröffentlichten Metaanalyse von Takahashi et al. [34], in welcher mehrere Studien zur Acetylcholin-Testung bei Patienten, unter anderem auch die Veröffentlichung der aktuellen Arbeit [10], miteinander verglichen wurden. Es wurden hierbei sowohl zu einem kleinen Teil Patienten mit MINOCA eingeschlossen, überwiegend aber Patienten mit stabiler Angina pectoris ohne akuten Myokardinfarkt. Die dort berichteten Raten schwerwiegender Komplikationen lagen zwischen 0% und 0,05%, mit einer Häufung von ventrikulären Arrhythmien. Je nach Studienprotokoll lag hierbei die Injektionsdauer für die einzelnen Acetylcholin-Dosen zwischen 20 Sekunden bis 3 Minuten. Es zeigte sich hierbei, dass insbesondere bei langsamer intrakoronarer Gabe das Risiko für schwerwiegende

Komplikationen geringer war [34]. Dieses Ergebnis bestätigt das Vorgehen in der vorliegenden Arbeit, bei der die Gabe der einzelnen Acetylcholin-Dosen über ein bis drei Minuten erfolgte. Eine langsame Applikation in Kombination mit einer sorgfältigen hämodynamischen Überwachung kann somit schwerwiegende Komplikationen minimieren und kann auch bei vulnerablen Patientengruppen wie MINOCA ein sicheres Vorgehen darstellen.

4.2.2 Leichtgradige Komplikationen

Leichtgradige Komplikationen wie Hypotonie, Bradykardie und paroxysmales Vorhofflimmern traten in dieser Arbeit in vergleichbarer Häufigkeit bei MINOCA-Patienten und Patienten mit stabiler Angina pectoris ohne signifikante Koronarstenosen auf.

Im gesamten Kollektiv (n=180) zeigten sich selbstlimitierende Episoden von Vorhofflimmern bei 2%, ventrikuläre Extrasystolen bei 1%, Bradykardien bei 12% sowie systolische Blutdruckwerte unter 90mmHg bei 1% der Patienten. Insgesamt war auch die Rate für leichtgradige Komplikationen eher selten und entsprach den in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen von 1-9% [16, 30, 34, 35]. Trotzdem lassen sich die aktuelle Arbeit und andere vorliegende Studien nur bis zu einem gewissen Grad miteinander vergleichen, da sich diese durch die eingeschlossenen Patientenkollektive (Patienten mit MINOCA, Patienten mit stabiler Angina pectoris, Patienten mit stenosierten Koronararterien, Patienten mit nicht-stenosierten Koronararterien) unterscheiden sowie je nach Studie teilweise auch eine unterschiedliche maximale Dosierung der Acetylcholin-Gabe sowie Geschwindigkeit der Injektion vorlagen.

4.2.2.1 Paroxysmales Vorhofflimmern

Bei drei Patienten (zwei mit MINOCA, einer mit stabiler Angina pectoris) trat ein selbstlimitierendes, paroxysmales Vorhofflimmern auf, welches keine Intervention erforderte und hämodynamisch nicht relevant war. Als zugrundeliegender Mechanismus könnte hierbei eine Verkürzung der atrialen Refraktärzeit durch Acetylcholin eine Rolle spielen [36]. Bei zwei dieser Patienten bestand zusätzlich eine mikrovaskuläre Dysfunktion, was relevant sein kann, da diese mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern assoziiert ist [37].

Insbesondere bei MINOCA-Patienten könnten zudem ischämiebedingte Mechanismen und eine verstärkte vagale Überreaktion Arrhythmien zusätzlich begünstigen. In der vorliegenden Studie, mit kleinem Kollektiv, ließ sich jedoch kein gehäuftes Auftreten von Vorhofflimmern bei MINOCA-Patienten nachweisen.

4.2.2.2 Ventrikuläre Extrasystolie

Bei zwei Patienten traten einzelne, vorübergehende, ventrikuläre Extrasystolen auf. In einem Fall wurde ein mikrovaskulärer Koronarspasmus provoziert, im anderen ein verlangsamter Koronarfluss mit starker Reproduktion der Beschwerdesymptomatik. Es ist daher anzunehmen, dass diese Rhythmusstörungen nicht ausschließlich durch die Acetylcholin-Gabe verursacht wurden, sondern eher in diesen Fällen im Zusammenspiel mit einer transienten ischämischen Reaktion im Rahmen einer endothelialen Dysfunktion entstanden.

4.2.2.3 Bradykarde Herzrhythmusstörungen

Bradykardien traten bei 12% der MINOCA-Patienten und bei 13% der Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien auf. Bei MINOCA kam es hierbei aber signifikant häufiger zu AV-Blockierungen, während bei stabiler Angina Sinusbradykardien dominierten. Ursache der Herzrhythmusstörungen ist primär die parasympathomimetische Wirkung des Acetylcholins über muskarinerge Rezeptoren im Sinus- und AV-Knoten. Zusätzlich können reflektorische Vagusantworten infolge spasmusbedingter Schmerzen oder transientser Ischämien die Herzfrequenz weiter senken.

Die höhere Rate an AV-Blockierungen bei MINOCA-Patienten ist zum Teil durch eine signifikant vermehrte Testung der RCA bei diesen Patienten zurückzuführen. Insgesamt konnten 3 von 10 der AV-Blockierungen durch eine Testung der RCA ausgelöst werden, die wesentlich an der AV-Knotenversorgung beteiligt ist. Zudem traten in der MINOCA-Gruppe gehäuft fokale epikardiale Koronarspasmen auf, teils im RIVA-Bereich, welcher ebenfalls durch kurzfristige Ischämien einen AV-Block begünstigen könnte. Insgesamt zeigten sich die beobachteten AV-Blockierungen jedoch alle selbstlimitierend. Bei 8 von 10 Patienten musste der Test nicht vorzeitig beendet werden und die AV-

Blockierungen waren nur auf wenige Schläge oder Sekunden limitiert. Bei zwei Patienten erfolgte ein vorzeitiger Abbruch, welcher ebenfalls zu einer Beendigung der AV-Blockierung im Verlauf führte. Es ist jedoch zu beachten, dass auch, wenn in diesem Patientenkollektiv die Blockierungen begrenzt waren und keine hämodynamische Relevanz hatten, es auch prolongierte Verläufe gibt, welche zu einer hämodynamischen Instabilität und im schlimmsten Fall zu einer kurzfristigen Schrittmacher-Pflichtigkeit führen können [19, 38].

Sinusbradykardien traten vorwiegend bei Patienten mit stabiler Angina pectoris auf. Während bei MINOCA-Patienten vermutlich ischämiebedingte Prozesse zur Entstehung von AV-Blockierungen beitragen, ist die Sinusbradykardie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris wahrscheinlich überwiegend Ausdruck eines vagal vermittelten Mechanismus über muskarinerge Rezeptoren. In der Mehrzahl der Fälle war die Sinusbradykardie kurzzeitig und klinisch unbedeutend. Bei drei Patienten war jedoch ein Abbruch der Acetylcholin-Testung erforderlich sowie eine zusätzliche Therapie mit Atropin bei fehlender Besserung nach Nitroglyceringabe. Bei zwei der Patienten musste aufgrund der zusätzlichen Hypotonie eine ergänzende intravenöse Flüssigkeitsgabe erfolgen. In allen Fällen zeigte sich eine ausgeprägte Konstriktion im RIVA-Gebiet, sodass die hierbei verursachten Komplikationen nicht allein auf die Acetylcholin-Gabe zurückzuführen sind, sondern vielmehr durch eine vermittelte Reaktion auf die Vasokonstriktion. Als möglicher Auslöser könnte eine erhöhte Aktivität des Parasympathikus zugrunde liegen aufgrund einer kurzzeitigen, akuten Ischämie im RIVA-Gebiet (Bezold-Jarisch-Reflex) [39].

4.2.3 Gesamtbewertung

Die vorliegenden Daten bestätigen, dass die intrakoronare Acetylcholin-Testung auch bei vulnerablen Patientengruppen mit MINOCA ein sicheres, diagnostisches Verfahren darstellt. Selbst bei häufigerer Testung der RCA zeigte sich kein erhöhtes Nebenwirkungsprofil. Die beobachteten Komplikationen waren kurzzeitig, reversibel, gut tolerabel sowie durch die Acetylcholingabe an sich oder die hierdurch bedingten Prozesse im Gefäßbereich erklärbar.

Entscheidend für die Sicherheit ist jedoch das Vorgehen nach einem standardisierten Testprotokoll und eine kontinuierliche hämodynamische Überwachung. Weiterhin sollte regelhaft die Gabe von Nitroglycerin nach Abschluss der Testung erfolgen und die sofortige Verfügbarkeit von Notfallmedikamenten gesichert sein. Bei Auftreten von Komplikationen sollte bei Bedarf ein langsames Applizieren von Acetylcholin oder ein vorzeitiger Abbruch, je nach Beschwerdesymptomatik, erwogen werden. In akuten Fällen ist die Durchführung des Provokationstest durch erfahrene Untersucher zu empfehlen, um Risiken zu minimieren und die Patientensicherheit zu gewährleisten.

4.3 Auswertung der Acetylcholin-Testung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Koronarspasmen sowohl bei MINOCA-Patienten als auch bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie sowie Diagnostik spielen. Im gesamten Patientenkollektiv (n=180) konnten bei 26% ein epikardialer und bei 32% ein mikrovaskulärer Koronarspasmus nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich eine signifikant höhere Prävalenz epikardialer Spasmen bei MINOCA (35% vs. 19%, $p=0,017$) und eine signifikante Häufung von mikrovaskulären Koronarspasmen bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien (53% vs. 29%, $p=0,001$).

Ein Unterschied der Patientenkollektive zeigte sich in der Geschlechterverteilung mit einem höheren Anteil weiblicher Patientinnen (61%) in der Gruppe mit stabiler Angina pectoris, während in der MINOCA-Gruppe überwiegend männliche Patienten vertreten waren (60%). Der erhöhte Frauenanteil in der Gruppe mit stabiler Angina pectoris kann dadurch erklärbar sein, dass frühere Studien eine höhere Prävalenz des mikrovaskulären Spasmus bei Frauen beschrieben haben [40–42]. Der höhere Männeranteil in der MINOCA-Gruppe steht hingegen etwas im Gegensatz zur bisherigen Studienlage, nach der MINOCA insgesamt häufiger bei Frauen auftritt [3, 43–45]. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass in der vorliegenden Arbeit ausschließlich MINOCA-Patienten eingeschlossen wurden,

die eine Acetylcholin-Testung erhielten. Da in dieser Kohorte eine hohe Prävalenz epikardialer Koronarspasmen festgestellt wurde und aktuelle Studien zeigen, dass epikardiale Spasmen häufiger bei Männern auftreten [46, 47], könnte dies den erhöhten Männeranteil in der aktuellen Untersuchung erklären.

4.3.1 Mikrovaskulärer Koronarspasmus

Die Prävalenz des mikrovaskulären Spasmus wird in der Literatur bei Patienten mit stabiler Angina pectoris zwischen 25% und 55% angegeben [18, 40, 48], während sie bei MINOCA-Patienten bei 20% bis 35% [16, 35, 49] liegt. Die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit liegen in einem vergleichbaren Bereich mit 53% der Patienten bei stabiler Angina pectoris und 29% bei MINOCA-Patienten.

Die Pathophysiologie des mikrovaskulären Spasmus ist komplex und multifaktoriell. Eine zentrale Rolle spielt die endotheliale Dysfunktion, die zu einer verminderten Freisetzung von NO führt und damit ein Ungleichgewicht zwischen Vasodilatation und Vasokonstriktion bewirkt [50]. Darüber hinaus besteht eine Überempfindlichkeit der glatten Gefäßmuskelzellen gegenüber vasokonstriktiver Stimuli (z.B. Acetylcholin, Stress, Kälte), bedingt durch eine erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration und gesteigerter Kalziumsensitivität [51]. Chronische Belastungen wie linksventrikuläre Hypertrophie, arterielle Hypertonie oder Diabetes können zusätzlich ein strukturelles Remodeling der Mikrozirkulation begünstigen, das sich in einer Verdickung der Arteriolenwand, Basalmembranveränderungen oder einer reduzierten Kapillardichte äußert [52, 53]. Diese Veränderungen führen zu einer verminderten koronaren Flussreserve und/oder einem erhöhten Mikrogefäßwiderstand, selbst bei angiographisch unauffälligen Koronararterien.

Klinisch resultiert hieraus häufig eine kurzfristige, belastungsinduzierte Minderdurchblutung ohne Nachweis einer relevanten akuten Myokardischämie, die sich in Form einer stabilen Angina pectoris manifestiert. Entsprechend zeigt sich auch in dieser Arbeit eine höhere Prävalenz mikrovaskulärer Dysfunktionen in der Kohorte mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien.

Dennoch konnte auch in der MINOCA-Kohorte bei 15 von 54 NSTEMI-Patienten und 8 von 26 STEMI-Patienten ein mikrovaskulärer Spasmus während der Acetylcholin-Testung ausgelöst werden. Dies verdeutlicht, dass auch durch eine myokardiale Minderperfusion im mikrovaskulären Bereich eine akute, myokardiale Schädigung mit Troponin-Veränderungen oder ST-Hebungen hervorgerufen werden kann. Entsprechende Zusammenhänge wurden auch in anderen Studien beschrieben, die den mikrovaskulären Spasmus als potenzielle Ursache eines akuten Koronarsyndroms, insbesondere eines NSTEMI oder STEMI, identifizieren konnten [54, 55].

Im Rahmen der Acetylcholin-Testung konnte bei allen Patienten mit mikrovaskulärem Koronarspasmus eine Reproduktion der typischen Beschwerden als auch ischämische EKG-Veränderungen beobachtet werden. Bemerkenswert war, dass Patienten mit stabiler Angina pectoris bereits bei niedriger Acetylcholin-Dosis von 2µg Acetylcholin signifikant häufiger ($p=0,002$) eine Symptomatik entwickelten als MINOCA-Patienten. Diese erhöhte Sensitivität könnte durch die Geschlechterverteilung erklärt werden, da insbesondere Frauen eine höhere Empfindlichkeit gegenüber niedrigeren Acetylcholin-Dosen zeigen [56].

Da die Mikrozirkulation während der Acetylcholin-Testung nur indirekt beurteilbar ist, beruht die Diagnose des mikrovaskulären Spasmus im Wesentlichen auf der Kombination aus klinischer Symptomatik und ischämischen EKG-Veränderungen. Eine kontinuierliche Überwachung der Patienten sowie eine lückenlose Aufzeichnung des 12-Kanal-EKGs sind daher essenziell. Trotz dieser diagnostischen Möglichkeiten besteht eine gewisse Unsicherheit in der Interpretation der Befunde, insbesondere bei Patienten ohne nachweisbare Vasokonstriktion. In der vorliegenden Studie konnte der Acetylcholin-Test lediglich bei neun Patienten des gesamten Kollektivs ($n=180$) sicher als negativ bewertet werden. Bei weiteren 48 Personen wurde das Testergebnis als nicht eindeutig eingestuft. In den meisten dieser Fälle kam es entweder zu einer Reproduktion der Beschwerdesymptomatik ohne begleitende EKG-Veränderungen oder zu ischämischen EKG-Veränderungen ohne eindeutige Symptomreproduktion bzw. lediglich Teilreproduktion der Beschwerden.

Zur Verbesserung der diagnostischen Sicherheit beim Nachweis eines mikrovaskulären Koronarspasmus könnten daher zusätzliche Untersuchungsverfahren erwogen werden. Hierzu zählen die Bestimmung der myokardialen Laktatproduktion über Blutentnahmen aus dem Koronarsinus [57] oder eine simultane Echokardiographie mit Kontrastmittelgabe zur Detektion von Wandbewegungsstörungen oder regionalen Hypoperfusionen [58]. Solche ergänzenden Verfahren wären jedoch mit einem deutlich höheren personellen und zeitlichen Aufwand verbunden und insbesondere in der Akutphase bei MINOCA-Patienten schwer umsetzbar.

4.3.2 Epikardialer Koronarspasmus

In der aktuellen Arbeit traten bei MINOCA-Patienten gehäuft epikardiale Koronarspasmen (35%) im Vergleich zu mikrovaskulären Spasmen (29%) auf. Auch in anderen Studien konnte bereits eine Häufung epikardialer Koronarspasmen im Vergleich zu mikrovaskulären Spasmen bei MINOCA-Patienten bestätigt werden [16, 49]. Auch in der Gruppe mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien konnten epikardiale Koronarspasmen in der aktuellen Studie nachgewiesen werden (19%), jedoch in deutlich kleinerem Umfang.

Insgesamt zeigt sich in der Literatur bei Patienten mit MINOCA wie auch bei Patienten mit stabiler Angina pectoris eine große Bandbreite des Auftretens epikardialer Spasmen mit Häufigkeiten von 5% bis 73% [59–61]. Diese Unterschiede sind vor allem auf Definitionskriterien des epikardialen Koronarspasmus zurückzuführen, die von einer Vasokonstriktion von $> 50\%$ bis $\geq 90\%$ reichen. In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen eine Vasokonstriktion $\geq 90\%$ nachweisbar war, was das Auftreten des epikardialen Spasmus im mittleren Bereich der berichteten Bandbreite erklärt. Unterschiede in den Häufigkeiten ergeben sich außerdem durch ethnische Variationen der Studienpopulationen, da in mehreren Untersuchungen ein höheres Auftreten des epikardialen Spasmus bei asiatischen Patienten im Vergleich zu europäischen beschrieben wurde [60, 62, 63]. In einer Studie, die japanische und deutsche Patienten verglich, zeigte sich

jedoch kein signifikanter Unterschied im Auftreten epikardialer Spasmen zwischen den beiden Ethnien [64].

Das gehäufte Auftreten des epikardialen Koronarspasmus bei Patienten mit MINOCA, wie auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet, liegt insbesondere im zugrunde liegenden Pathomechanismus begründet. Wie beim mikrovaskulären Koronarspasmus kommt es infolge einer endothelialen Dysfunktion zu einer verminderten Produktion von NO (Stickstoffmonoxid) [65], was zu einer reduzierten vasodilatatorischen Gegenregulation führt. Weiterhin reagieren die Gefäße empfindlicher auf vasokonstriktive Stimuli wie Stress oder Nikotin [66]. Zusätzlich führt eine Überaktivierung der Rho-Kinase in den glatten Gefäßmuskelzellen zu einer verstärkten Kontraktion dieser Zellen, was plötzliche Gefäßverengungen begünstigt [67]. Entzündliche Veränderungen der Adventitia können die Gefäßreaktion zusätzlich steigern [67, 68]. Zusammengenommen resultieren diese Prozesse in einer ausgeprägten Gefäßreaktion mit starker Koronarkonstriktion, die sich klinisch als epikardialer Spasmus manifestiert und zu einer transienten Reduktion des koronaren Blutflusses führt. Dies wiederum führt häufiger zu einer akuten Myokardischämie, welche eine Troponinerhöhung oder ST-Hebungen verursachen kann.

Bezüglich der Lokalisation und des Spasmustyps ergaben sich zwischen der MINOCA-Gruppe und der Gruppe mit stabiler Angina pectoris keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Ein- oder Mehrgefäßspasmen oder der betroffenen Koronarsegmente. Auffällig war jedoch, dass der fokale epikardiale Koronarspasmus im Vergleich zum diffusen Spasmus gehäuft bei MINOCA-Patienten auftrat. Dies zeigt zum einen, dass bei Patienten mit stabiler Angina pectoris häufiger eine generalisierte endotheliale Dysfunktion vorliegen muss, welche mehrere Gefäßabschnitte betrifft. Diese führt zwar zu typischen Angina-ähnlichen Symptomen, scheint aber nicht ausreichend ausgeprägt zu sein, um eine akute relevante Ischämie im Sinne von EKG-Veränderungen oder Troponindynamik zu verursachen. Demgegenüber scheint der fokale Koronarspasmus bei MINOCA-Patienten durch den kurzfristigen Verschluss bzw. der hochgradigen Verengung eines Koronarsegmentes einen Pathomechanismus zu repräsentieren, der dem akuten Typ-1-Myokardinfarkt mit

fokaler Obstruktion einer Koronararterie infolge einer Plaqueruptur ähnelt. In einer OCT (optische Kohärenztomographie)-Studie von Park et al. [69] konnte gezeigt werden, dass Patienten mit spasmusinduziertem, akutem Koronarsyndrom häufiger Plaquerupturen, Erosionen oder Thromben aufwiesen. Dies legt nahe, dass auch bei MINOCA-Patienten mit angiographisch nicht-stenosierten Koronararterien im Rahmen eines fokalen Koronarspasmus zumindest mikroskopische Endothelschädigungen oder Mikroerosionen bestehen könnten.

Passend hierzu wurden bei drei Patienten in der MINOCA-Gruppe ein epikardialer Spasmus im Bereich einer Koronarplaque $\leq 50\%$ beobachtet. Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien, die zeigten, dass epikardiale Spasmen im Bereich bereits bestehender Koronarplaques auftreten können [70–73]. Zwischen Plaque und epikardialen Koronarspasmus besteht hierbei eine wechselseitige Beziehung. Zum einen begünstigt das Vorliegen einer Plaque das Auftreten eines Spasmus, da die atherosklerosebedingte Endothelschädigung zu einer verminderten Freisetzung von NO (verminderte Vasodilatation) und einer vermehrten Produktion vasokonstriktiver Substanzen wie Endothelin-1 führt [74, 75], dadurch kommt es zu einer gesteigerten Gefäßwandreaktion und Hyperkontraktilität. Zudem kann es plaquebedingt zu einer strukturellen Veränderung innerhalb der Gefäßwand kommen, welche zu einer erhöhten Steifigkeit und Anfälligkeit für eine segmentale Kontraktion führt. Zum anderen kann jedoch auch ein rezidivierender Koronarspasmus selbst die Plaquebildung fördern. Wiederholte mechanische Belastungen können zu Mikrotraumata des Endothels führen, welche wiederum Umbauprozesse der Gefäßwand fördern und eine fortschreitende Atherosklerose begünstigen [76, 77].

Bei den in der Studie beobachteten Patienten kam es im Rahmen plaqueassoziiertter Spasmen sowohl zu fokalen Spasmen – erklärbar durch lokale Umbauprozesse im Plaquebereich – aber auch zu diffusen Spasmen, die eher auf eine generelle endothelial vermittelte Übererregbarkeit hindeuten und somit nicht ausschließlich durch die Plaque selbst erklärbar sind.

In der Gruppe der Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierten Koronararterien zeigten sich bei zwei Patienten epikardiale Spasmen im Bereich eines bereits bekannten Stents. Die Genese ist hierbei, ähnlich dem plaqueinduzierten Spasmus, multifaktoriell. Die Stentimplantation führt zu einer mechanischen Verletzung der Gefäßwand mit nachfolgender endothelialer Dysfunktion und einer hiermit einhergehenden erhöhten Empfindlichkeit gegenüber vasokonstriktiver Stimuli [59, 78]. Weiterhin wird eine Aktivierung der Rho-Kinase im stentierten Segment oder an den Stent-Rändern ebenfalls als Mechanismus beschrieben, der eine gesteigerte Vasokonstriktion der glatten Gefäßmuskelzellen verursacht [59, 79]. Diese und weitere Ursachen führen dazu, dass ein Spasmus im Bereich des Stents oder an den Stent-Rändern („stent-edge spasm“) ausgelöst werden kann [59, 80].

Insgesamt zeigt sich, dass das Erscheinungsbild des epikardialen Koronarspasmus ein komplexes und heterogenes Phänomen darstellt, dessen Pathophysiologie von unterschiedlichen, teils überlappenden Mechanismen geprägt ist. Dies sollte auch in Hinsicht der weiteren Behandlung berücksichtigt werden.

4.4 Klinische Implikationen für MINOCA-Patienten

4.4.1 Ätiologie und Diagnostik von MINOCA

In der vorliegenden Patientenkohorte von MINOCA-Patienten (n=80) präsentierten sich 26 Patienten mit STEMI und 54 mit NSTEMI. Dieses Verteilungsmuster entspricht aktuellen Studien [3]. Im Rahmen der Acetylcholin-Provokationstestung konnte bei insgesamt 35% der Patienten (42% der STEMI- und 31% der NSTEMI-Patienten) ein epikardialer Koronarspasmus diagnostiziert werden. Ein mikrovaskulärer Spasmus ließ sich bei 29% (31% der STEMI- und 28% der NSTEMI-Patienten) nachweisen. In 36% blieb der Acetylcholin-Test negativ oder nicht eindeutig.

Bemerkenswert war, dass bei einem Teil der STEMI-Patienten keine relevante Troponindynamik bzw. kein signifikanter Anstieg des Troponins vorlag. Dies kann am Zusammenhang mit den Koronarspasmen liegen. Bei einem epikardialen

oder mikrovaskulären Spasmus kann kurzfristig eine Myokardischämie auftreten, die im EKG mit einer ST-Hebung sichtbar ist. Löst sich der Spasmus jedoch rasch spontan, kann die Ischämiedauer zu kurz sein, um eine Myokardnekrose mit relevantem Troponin-Anstieg zu verursachen [81, 82] – oder der Troponin-Peak wird im Rahmen der üblichen Blutabnahme nicht erfasst, da insbesondere STEMI-Patienten oft sehr schnell zur Koronarangiographie gelangen.

Bei 5 Patienten (3x NSTEMI, 2x STEMI) wurde in einer nachfolgenden kardialen MRT-Untersuchung eine Myokarditis festgestellt. Zwei davon zeigten zeitgleich einen nachgewiesenen epikardialen Spasmus, einer einen mikrovaskulären Spasmus, bei zwei war der ACh-Test negativ bzw. nicht eindeutig. Ob ein sicherer Zusammenhang zwischen Myokarditis und Koronarspasmus besteht, ist bislang nicht abschließend geklärt. Studien legen jedoch eine gewisse Korrelation nahe, insbesondere im Zusammenhang mit einer Parvovirus B19-Myokarditis [83, 84]. Als möglicher Mechanismus wird eine Endotheldysfunktion durch die inflammatorischen Prozesse im Rahmen der Myokarditis diskutiert.

Weiterhin wurde bei 10 Patienten (8x NSTEMI, 2x STEMI) in der Echokardiographie der Verdacht auf ein Tako-Tsubo-Syndrom gestellt. Bei 2 dieser Patienten konnte zusätzlich ein epikardialer Spasmus nachgewiesen werden, bei 3 ein mikrovaskulärer Spasmus, bei 5 war der Test nicht eindeutig. Die Genese des Tako-Tsubo-Syndroms ist multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Häufig zeigt sich jedoch, ähnlich wie beim Koronarspasmus, eine gestörte endotheliale Regulation der Koronargefäße [85, 86] sowie eine Überstimulation des sympathischen Nervensystems mit erhöhter Katecholaminausschüttung [87]. Der Zusammenhang mit dem epikardialen Koronarspasmus scheint beidseitig zu sein. Zum einen kann die erhöhte Freisetzung von Katecholaminen eine vermehrte Vasokonstriktion und somit einen epikardialen Koronarspasmus begünstigen; zum anderen kann aber auch ein epikardialer Koronarspasmus, insbesondere im RIVA-Gebiet, zu einer transienten Ischämie führen, welche letztlich das typische Bild eines apical-ballooning des Tako-Tsubo-Syndroms zeigt [87, 88]. Auch der Zusammenhang mit dem mikrovaskulären Koronarspasmus scheint eng zu sein: durch die akute Stress-induzierte, übermäßige Katecholaminausschüttung kann es zu einer

ausgeprägten Vasokonstriktion der Mikrozirkulation kommen, welche zu einer transienten Ischämie, auch in den apikalen Segmenten, führen kann. Eine gleichzeitige bestehende endotheliale Dysfunktion verstärkt diese Reaktion, da die vasodilatativen Mechanismen (z.B. über NO-Freisetzung) abgeschwächt sind und die Gefäße überempfindlich auf vasokonstriktive Stimuli reagieren. In Kombination mit der sympathischen Überaktivierung entsteht somit eine funktionelle Minderperfusion, die zur typischen regionalen Wandbewegungsstörung und dem charakteristischen Bild des Tako-Tsubo-Syndroms führen kann. Der mikrovaskuläre Koronarspasmus kann somit eine zentrale pathogenetische Rolle in der Entstehung des Syndroms einnehmen. [87–89]

Andere Ursachen für MINOCA, die in der aktuellen Arbeit nicht gefunden wurden, aber in der Literatur beschrieben sind, umfassen unter anderem eine spontane Koronardissektion oder eine Plaqueruptur bzw. eine vorübergehende Thrombusbildung, welche angiographisch nicht zwingend sichtbar sind [7]. Bei Verdacht auf einer der Ursachen sollte zusätzlich eine intravaskuläre Bildgebung wie intravaskulärer Ultraschall (IVUS) oder optische Kohärenztomographie (OCT) während der Koronarangiographie erwogen werden [7, 90, 91].

Letztlich zeigt sich: Die Genese von MINOCA ist multifaktoriell und neben der Koronarangiographie sollten weiterführende diagnostische Strategien bedacht werden. Eine unmittelbar im Anschluss durchgeführte Acetylcholin-Testung zur Detektion von Koronarspasmen ist von großer Bedeutung. Zudem sollte bei entsprechendem Verdacht eine intravaskuläre Bildgebung (IVUS oder OCT) erwogen werden, soweit eine ausreichende Expertise vorhanden ist. Darüber hinaus können Echokardiographie und eine kardiale MRT in den weiteren Schritten die Diagnostik eventuell erleichtern.

4.4.2 Risikofaktoren für Koronarspasmen bei MINOCA-Patienten

In der multivarianten Analyse konnte Nikotinkonsum als Risikofaktor sowohl für mikrovaskuläre als auch epikardiale Koronarspasmen bei MINOCA-Patienten nachgewiesen werden. Dies korrespondiert mit älteren Studien, in denen Nikotin ebenfalls als Risikofaktor für Koronarspasmen identifiziert wurde [92, 93];

allerdings wurde hier nicht exklusiv der Zusammenhang mit MINOCA untersucht. Neuere Studien zeigen, dass Nikotinkonsum bei MINOCA-Patienten mit einem schlechteren klinischen Verlauf assoziiert ist [94, 95], wobei ein möglicher Zusammenhang mit dem Auftreten von Koronarspasmen jedoch nicht berücksichtigt wurde. Der zugrundeliegende Pathomechanismus besteht darin, dass Nikotin eine Endotheldysfunktion mit verminderter NO-Freisetzung verursacht, was die Neigung zur Vasokonstriktion steigert [65, 93]. Zudem führt Nikotin zu einer erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration in glatten Gefäßmuskelzellen und damit zu einer Hyperreaktivität der Koronararterien gegenüber vasokonstriktiven Stimuli [93]. Oxidativer Stress verstärkt diesen Effekt zusätzlich [66]. Zusammen führt dies dazu, dass Nikotin die vasokonstriktiven Eigenschaften der Koronarien fördert und somit das Risiko für einen mikrovaskulären oder epikardialen Koronarspasmus erhöht.

Weiterhin zeigte sich in der Analyse ein jüngeres Alter als Risikofaktor für mikrovaskuläre Koronarspasmen bei MINOCA-Patienten. Dies steht teilweise im Kontrast zur Literatur hinsichtlich der mikrovaskulären Dysfunktion, welche eher bei höherem Alter und insbesondere bei Frauen im postmenopausalem Stadium beschrieben wird [14, 96, 97]. Im Kontext zu MINOCA wiederum, wird beschrieben, dass jüngeres Alter ein Risikofaktor darstellen könnte [45]. Dies könnte auch im Rahmen dieser Arbeit eine Rolle gespielt haben. Insgesamt bleibt die Studienlage zu MINOCA in Bezug auf mikrovaskuläre Koronarspasmen und junges Alter aktuell ungeklärt.

4.4.3 Therapie bei MINOCA-Patienten

Aktuell besteht keine einheitliche empfohlene Therapie für MINOCA-Patienten, da bisher prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien fehlen. Die Behandlung wird zusätzlich durch das heterogene ätiologische Spektrum der Erkrankung erschwert. Dennoch ist eine gezielte therapeutische Strategie von zentraler Bedeutung insbesondere in Hinblick auf das Outcome der Patienten. Eine große Metaanalyse von Dreyer et al. [6] zeigt zwar einen prognostisch günstigeren Verlauf von MINOCA-Patienten gegenüber Myokardinfarkt mit obstruktiven Koronararterien, dennoch ist die 12-Monats-Mortalitätsrate mit etwa 3,4% erhöht

im Vergleich zu Patienten ohne Myokardinfarkt. In einer anderen Studie von Gue et al. [98], welche MINOCA-Patienten mit STEMI untersuchten, lag eine ähnliche 12-Monats-Mortalitätsrate mit 4,5% vor. Demgegenüber berichtete Montone et al. [99] bei Patienten mit MINOCA und nachweisbarem Koronarspasmus über eine ungewöhnlich hohe 30-Monats-Mortalitätsrate von 32,4%. Diese Zahlen bestätigen nochmals, wie wichtig eine angepasste therapeutische Medikation ist.

In dieser Arbeit erhielten bei Entlassung alle MINOCA-Patienten – unabhängig vom Ergebnis des Acetylcholin-Tests – vermehrt Statine und ASS ($p < 0,001$). Das entspricht den aktuellen Empfehlung der European Society of Cardiology (ESC) [9] und der American Heart Association (AHA) [100], welche bei nicht sicher ausschließbarer plaque-assoziiierter Ursache von MINOCA diese Medikation vorschlagen. Weiterhin wurde bei Nachweis eines Koronarspasmus vermehrt ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonisten verordnet sowie bei Patienten mit mikrovaskulärem Koronarspasmus oder negativem bzw. nicht eindeutigen ACh-Test vermehrt Betablocker. Hierbei konnte bereits in einzelnen Studien gezeigt werden, dass ASS, Statine oder ACE-Hemmer bei MINOCA mit einem besserem Outcome vergesellschaftet sind [43, 101]. Auch für Betablocker gibt es Hinweise für einen positiven Trend [43]. Es zeigt sich jedoch insgesamt auch die Unsicherheit im Rahmen der Verordnung und eine medikamentös, therapeutische Behandlung ähnlich zur Sekundärprävention bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und stenosierten Koronararterien.

Bei Nachweis eines epikardialen oder mikrovaskulären Koronarspasmus wurden signifikant häufiger Calciumkanalblocker ($p < 0,001$) sowie bei mikrovaskulärem Spasmus zusätzlich vermehrt Nitrate ($p = 0,008$) verordnet. Dies entspricht den gängigen Empfehlung, bei denen Calciumkanalblocker als Erstlinientherapie empfohlen werden und die Verordnung von Nitraten erwogen werden sollte [81, 102]. Als weiterer möglicher Therapieansatz wird der Rho-Kinase-Inhibitor Fasudil diskutiert, randomisiert-kontrollierte Studien hierzu fehlen aber bislang [59, 103, 104].

Bei Patienten mit negativem oder nicht eindeutigen ACh-Test wurden ebenso vermehrt Calciumkanalblocker verordnet, was letztlich nochmals die Unsicherheit im Rahmen der Therapie bei MINOCA widerspiegelt.

Insgesamt ergibt sich auch in dieser Studie ein sehr heterogenes Bild bezüglich der medikamentösen Therapie der MINOCA-Patienten. Dies unterstreicht umso mehr die Bedeutung einer möglichst fundierten Diagnosestellung der MINOCA-Patienten, um Therapieansätze bestmöglich zu optimieren.

4.5 Studienlimitationen

Trotz der relevanten klinischen Erkenntnisse weist die vorliegende Studie einige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Die Arbeit basiert insgesamt auf einer kleinen Anzahl eingeschlossener Patienten. Durch die kleinere Studienpopulation wird die statistische Aussagekraft bis zu einem gewissen Maße limitiert sowie die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf eine breitere Patientenkohorte erschwert. Zudem besteht insbesondere bei den Subgruppenanalysen ein erhöhtes Risiko für zufällige Effekte oder Verzerrungen, welche die weiteren Ergebnisse beeinflussen können. Letztlich wurde jedoch auch gezeigt, dass die aktuell erarbeiteten Ergebnisse anderen Studienergebnissen ähnlich sind.

Weiterhin handelte es sich um eine monozentrische Studie. Die Acetylcholin-Testung wurde in dieser Arbeit nur am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart und durch langjährige, erfahrene Untersucher durchgeführt. Hierdurch ist zwar ein standardisierter Ablauf der Untersuchung und eine hohe Untersuchungsqualität gesichert, jedoch kann dies auch die Übertragbarkeit bezüglich der Sicherheit des ACh-Testes auf andere Kliniken einschränken, insbesondere bei Kliniken ohne vergleichbare Expertise. Daher wäre im Verlauf eine ergänzendes multizentrisches Studiendesign wünschenswert.

Die Bewertung der Sicherheit der Acetylcholin-Testung erfolgte ausschließlich während des stationären Aufenthaltes. Es handelt sich somit um eine rein retrospektive Erfassung akuter, unmittelbar testassoziierter Komplikationen. Eine

prospektive Nachbeobachtung über den Krankenhausaufenthalt hinaus erfolgte nicht, folglich können auch keine Aussagen zu langfristigen Folgen oder Spätkomplikationen getroffen werden. Auch mögliche Auswirkungen auf das klinische Outcome bezüglich der berichteten Beschwerdesymptomatik, erneuter Hospitalisationen sowie kardialer Folgeereignisse bleiben unberücksichtigt. Zukünftige prospektive Follow-Up-Studien wären erforderlich, um die Langzeitsicherheit und prognostische Bedeutung des Acetylcholin-Testes zu bewerten.

Weiterhin wurden bestimmte Patientengruppen aufgrund festgelegter Kriterien von der Acetylcholin-Testung ausgeschlossen, hierzu zählten Patienten mit hämodynamischer Instabilität, einer relevanten Niereninsuffizienz oder einer relevanten obstruktiven Lungenerkrankung. Diese Selektionskriterien dienen der Gewährleistung der Patientensicherheit, führen jedoch zu einer gewissen Einschränkung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf diese Patientengruppen. Insbesondere kann das Nebenwirkungsprofil während der Acetylcholin-Testung in dieser vulnerablen Patientengruppe nicht sicher beurteilt werden.

4.6 Fazit und Ausblick

Die Diagnose MINOCA stellt ein äußerst heterogenes Krankheitsbild dar, das eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung bietet. Die Vielzahl möglicher zugrunde liegender Mechanismen – von epikardialen und mikrovaskulären Koronarspasmen über Plaque-Rupturen, Koronardissektion, Myokarditis bis hin zum Tako-Tsubo-Syndrom – erfordert einen strukturierten und individualisierten diagnostischen Ansatz.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen die Relevanz einer frühzeitigen Provokationstestung mit Acetylcholin im Rahmen der Akutdiagnostik. Die unmittelbar im Anschluss an die Koronarangiographie durchgeführte Acetylcholin-Testung erwies sich hierbei als sicheres Verfahren, welche auch bei MINOCA-Patienten ohne erhöhtes Komplikationsrisiko angewendet werden kann. Dadurch kann eine wichtige Differenzierung zwischen epikardialen und

mikrovaskulärem Koronarspasmus erfolgen, was entscheidend ist für die anschließende Therapieplanung.

Für die Zukunft sind größere, multizentrische Studien erforderlich, die sowohl diagnostische Strategien als auch therapeutische Ansätze systematisch untersuchen. Besonders wichtig ist dabei, den Stellenwert der Acetylcholin-Testung, die Bedeutung ergänzender bildgebender Verfahren sowie die langfristigen Outcomes unterschiedlicher Ätiologien bei MINOCA zu bewerten. Ebenso sollte die Wirksamkeit spezifischer Therapien weiter erforscht werden. Nur durch eine präzise Ursachenklärung und eine darauf abgestimmte individualisierte Therapie kann die Prognose von MINOCA-Patienten nachhaltig verbessert werden.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Patienten mit akutem Myokardinfarkt und nicht-stenosierte Koronararterien (MINOCA) nehmen in der Abklärung eines akuten Koronarsyndroms eine bedeutende Rolle ein. Es handelt sich hierbei um ein heterogenes Patientenkollektiv, dessen zugrunde liegende Genese häufig multifaktoriell und nicht immer eindeutig zu identifizieren ist. Eine der Hauptursachen stellt eine Vasomotionsstörung im Sinne eines epikardialen oder mikrovaskulären Koronarspasmus dar. Zur weiteren Diagnostik dieser Funktionsstörung ist eine intrakoronare Acetylcholin-Testung im Anschluss an die invasive Koronarangiographie erforderlich. Derzeit besteht jedoch Unsicherheit darüber, ob diese Provokationstestung im akuten Infarktstadium sicher und praktikabel ist.

Ziel: Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Häufigkeit von Koronarspasmen während der Acetylcholin-Testung sowie die Sicherheit der Testung bei Patienten mit MINOCA zu analysieren und die Ergebnisse einer Vergleichsgruppe von Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien gegenüberzustellen.

Methoden: Wie in Probst et al. [10] bereits veröffentlicht, wurden zwischen 2007 und 2018 insgesamt 180 Patienten (52% Frauen, Alter 62 ± 13 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Davon wiesen 80 Patienten einen akuten Myokardinfarkt auf, während 100 Patienten an einer stabilen Angina pectoris litten. Bei sämtlichen Patienten konnte im Rahmen einer invasiven Koronarangiographie eine relevante Koronarobstruktion $\geq 50\%$ ausgeschlossen werden. Im direkten Anschluss an die Koronarangiographie erfolgte bei allen Patienten eine intrakoronare Acetylcholin-Testung gemäß einem standardisierten Protokoll. Die Ergebnisse der Testung sowie alle Komplikationen wurden systematisch erfasst. Darüber hinaus erfolgte eine detaillierte Dokumentation der demographischen und klinischen Daten sowie der kardiovaskulären Risikofaktoren innerhalb des Patientenkollektivs.

Ergebnisse: Die nachfolgenden Ergebnisse wurden bereits in Probst et al. [10] veröffentlicht. Bei 42% der Studienpopulation konnte ein mikrovaskulärer

Koronarspasmus nachgewiesen werden, wobei sich eine höhere Prävalenz in der Patientengruppe mit stabiler Angina pectoris im Vergleich zur MINOCA-Gruppe fand (53% vs. 29%, $p=0,001$). Ein epikardialer Koronarspasmus trat bei 26% der Fälle auf mit einer höheren Prävalenz in der MINOCA-Gruppe im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien (35% vs. 19%, $p=0,017$). Während der Acetylcholin-Testung kam es zu keinen schwerwiegenden, irreversiblen Komplikationen. Im Vergleich der MINOCA-Gruppe mit Patienten mit stabiler Angina pectoris zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich leichtgradiger, reversibler Komplikationen wie Vorhofflimmern (2% vs. 1%, $p=0,438$), ventrikuläre Extrasystolie (1% vs. 1%, $p=0,875$), bradykarde Herzrhythmusstörungen (12% vs. 13%, $p=0,999$) oder Hypotensionen mit einem systolischen Blutdruck $< 90\text{mmHg}$ systolisch (0% vs. 2%, $p=0,206$).

Fazit: Der intrakoronare Provokationstest mit Acetylcholin stellt auch in der akuten Testung bei Patienten mit MINOCA ein sicheres Untersuchungsverfahren dar; die Komplikationsrate ist gering und mit Patienten mit stabiler Angina pectoris und nicht-stenosierte Koronararterien vergleichbar. Eine regelmäßige Durchführung bei Patienten mit unklarer Genese für MINOCA ist sinnvoll, da Koronarspasmen bei diesem Patientenkollektiv eine oft zugrundeliegende Ursache darstellen.

6 Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
CCS	Chronisches Koronarsyndrom
COVADIS	Coronary Vasomotion Disorders International Study Group
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCA	Linke Koronararterie
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MINOCA	Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Non-ST-segment-elevation myocardial infarction
OCT	Optische Kohärenztomographie
RBK	Robert-Bosch-Krankenhaus
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIM	Ramus intermedius
RIVA	Ramus interventricularis anterior
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenkollektiv	11
Abbildung 2: Schematische Darstellung der intrakoronaren Acetylcholintestung der linken Koronararterie	18
Abbildung 3: Diffuser epikardialer Koronarspasmus der RCA	20
Abbildung 4: Mikrovaskulärer Spasmus	21
Abbildung 5: Verteilung der bereits bekannten koronaren Herzkrankheit (KHK) in der Patientenkohorte	26
Abbildung 6: Angegebene Beschwerdesymptomatik im Patientenkollektiv mit nicht-stenosierte Koronararterien	28
Abbildung 7: NSTEMI-Patienten in der MINOCA-Gruppe und Auswertung der einzelnen Troponinwerte im Durchschnitt.....	30
Abbildung 8: STEMI-Aufnahme-EKG	31
Abbildung 9: Ergebnisse der intrakoronaren Acetylcholintestung.....	33
Abbildung 10: Beispiele für einen induzierten epikardialen Spasmus durch eine Koronarplaque.....	39
Abbildung 11: Beispiele für einen induzierten epikardialen Spasmus durch einen Stent.....	40
Abbildung 12: Paroxysmales Vorhofflimmern unter ACh-Testung.....	42
Abbildung 13: AV-Block III° unter ACh-Testung.	45
Abbildung 14: Intermittierender SA-Block unter ACh-Testung.....	46
Abbildung 15: Sinusbradykardie unter ACh-Testung.....	48
Abbildung 16: STEMI-Patient mit Mehrgefäßspasmus in RIVA und RCX.	50

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten und kardiovaskuläre Risikofaktoren im Patientenkollektiv	25
Tabelle 2: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Patientenkollektiv	25
Tabelle 3: Vorherige Ischämiediagnostik.....	29
Tabelle 4: Nicht eindeutiger Befund bei der intrakoronaren Acetylcholin-Testung	34

Tabelle 5: Dosisabhängige Symptomreproduktion im Rahmen der intrakoronaren Acetylcholingabe bei Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus	35
Tabelle 6: Dosisabhängige EKG-Veränderungen im Rahmen der intrakoronaren Acetylcholingabe bei Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus.....	35
Tabelle 7: Dosisabhängige Symptomreproduktion im Rahmen der intrakoronaren Acetylcholingabe bei Patienten mit epikardialen Spasmus.....	37
Tabelle 8: Nachweis einer beginnenden Vasokonstriktion im Rahmen der intrakoronaren Acetylcholingabe bei Patienten mit epikardialen Spasmus.....	37
Tabelle 9: Lokalisation und Typ des epikardialen Spasmus	38
Tabelle 10: Komplikationen während der intrakoronaren Acetylcholin-Testung	41
Tabelle 11: Aufnahme- und Entlassmedikation bei MINOCA-Patienten mit mikrovaskulärem Koronarspasmus	53
Tabelle 12: Aufnahme- und Entlassmedikation bei MINOCA-Patienten mit epikardialen Koronarspasmus	53
Tabelle 13: Aufnahme- und Entlassmedikation bei MINOCA-Patienten mit negativem oder nicht eindeutigen ACh-Test.....	54

6.4 Literaturverzeichnis

1. Deutsche Herzstiftung (Hg.), Deutscher Herzbericht - Update 2025, Georg Thieme Verlag.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41(3): 407–77.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.: Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol 2018; 72(18): 2231–64.
4. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al.: 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J 2023; 44(38): 3720–826.
5. Baine KR, Welsh RC, Alemayehu W, et al.: Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. Int J Cardiol 2018; 264: 12–7.

6. Dreyer RP, Tavella R, Curtis JP, et al.: Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: outcomes in a Medicare population. *Eur Heart J* 2020; 41(7): 870–8.
7. Lindahl B, Baron T, Albertucci M, Prati F: Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention* 2021; 17(11): e875-e887.
8. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF: The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circ J* 2016; 80(1): 11–6.
9. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al.: ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017; 38(3): 143–53.
10. Probst S, Seitz A, Martínez Pereyra V, et al.: Safety assessment and results of coronary spasm provocation testing in patients with myocardial infarction with unobstructed coronary arteries compared to patients with stable angina and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10(4): 380–7.
11. Eggers KM, Hjort M, Baron T, et al.: Morbidity and cause-specific mortality in first-time myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *J Intern Med* 2019; 285(4): 419–28.
12. Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, et al.: Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression. *Am J Med* 2020; 133(1): 73-83.e4.
13. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al.: International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017; 38(33): 2565–8.
14. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al.: International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018; 250: 16–20.
15. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H: Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(4): 883–8.
16. Montone RA, Rinaldi R, Del Buono MG, et al.: Safety and prognostic relevance of acetylcholine testing in patients with stable myocardial ischaemia or myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *EuroIntervention* 2022; 18(8): e666-e676.
17. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U: Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(7): 523–7.
18. 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* 2012; 59(7): 655–62.
19. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U: Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing for Assessment of Coronary Vasomotor Disorders. *J Vis Exp* 2016(114): 54295.
 20. Judkins MP: Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967; 89(5): 815–24.
 21. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, et al.: Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986; 74(5): 955–63.
 22. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al.: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949–3003.
 23. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J* 2014; 78(11): 2779–801.
 24. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789): 373–6.
 25. Shimizu H, Lee JD, Ogawa K, Hara A, Nakamura T: Coronary artery vasoreactivity to intracoronary acetylcholine infusion test in patients with chest pain syndrome. *Intern Med* 1992; 31(1): 22–7.
 26. Jenkins K, Pompei G, Ganzorig N, Brown S, Beltrame J, Kunadian V: Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2024; 18: 17539447241230400.
 27. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al.: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51(4 Suppl): 5–40.
 28. Koşar P, Ergun E, Oztürk C, Koşar U: Anatomic variations and anomalies of the coronary arteries: 64-slice CT angiographic appearance. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)* 2009; 15(4): 275–83.
 29. O'Brien JP, Srichai MB, Hecht EM, Kim DC, Jacobs JE: Anatomy of the heart at multidetector CT: what the radiologist needs to know. *Radiographics a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2007; 27(6): 1569–82.
 30. Ciliberti G, Seshasai SRK, Ambrosio G, Kaski JC: Safety of intracoronary provocative testing for the diagnosis of coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2017; 244: 77–83.
 31. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al.: Serious cardiac complications in coronary spasm provocation tests using acetylcholine or ergonovine: analysis

- of 21 512 patients from the diagnosis procedure combination database in Japan. *Clin Cardiol* 2015; 38(3): 171–7.
32. Sueda S, Saeki H, Otani T, et al.: Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *The American journal of cardiology* 2000; 85(3): 391-4, A10.
 33. Sueda S, Kohno H, Ochi T, Uraoka T: Overview of the Acetylcholine Spasm Provocation Test. *Clin Cardiol* 2015; 38(7): 430–8.
 34. Takahashi T, Samuels BA, Li W, et al.: Safety of Provocative Testing With Intracoronary Acetylcholine and Implications for Standard Protocols. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(24): 2367–78.
 35. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, 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.
 36. Hashimoto N, Yamashita T, Tsuruzoe N: Tertiapin, a selective IKACH blocker, terminates atrial fibrillation with selective atrial effective refractory period prolongation. *Pharmacological research* 2006; 54(2): 136–41.
 37. Corban MT, Godo S, Burczak DR, et al.: Coronary Endothelial Dysfunction Is Associated With Increased Risk of Incident Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2020; 9(8): e014850.
 38. Rehan R, Wong CCY, Weaver J, et al.: Usefulness of temporary pacemaker during acetylcholine provocation testing. *IJC Heart & Vasculature* 2024; 53: 101440.
 39. Mark AL: The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1(1): 90–102.
 40. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, et al.: Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association* 2022; 11(7): e023207.
 41. Park JJ, Park S-J, Choi D-J: Microvascular angina: angina that predominantly affects women. *The Korean journal of internal medicine* 2015; 30(2): 140–7.
 42. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al.: Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *American heart journal* 2001; 141(5): 735–41.
 43. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al.: Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation* 2017; 135(16): 1481–9.
 44. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF: Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015; 131(10): 861–70.

45. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, et al.: Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 2017; 10(12): e003443.
46. Jansen TPJ, Elias-Smale SE, van den Oord S, et al.: Sex Differences in Coronary Function Test Results in Patient With Angina and Nonobstructive Disease. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 750071.
47. Montone RA, Niccoli G, Russo M, et al.: Clinical, angiographic and echocardiographic correlates of epicardial and microvascular spasm in patients with myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries. *Clinical research in cardiology official journal of the German Cardiac Society* 2020; 109(4): 435–43.
48. Aribas E, van Roeters Lennep JE, Elias-Smale SE, et al.: Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: a systematic review. *Cardiovascular research* 2022; 118(3): 763–71.
49. Bil J, Možeńska O, Segiet-Święcicka A, Gil RJ: Revisiting the use of the provocative acetylcholine test in patients with chest pain and nonobstructive coronary arteries: A five-year follow-up of the AChPOL registry, with special focus on patients with MINOCA. *Translational research the journal of laboratory and clinical medicine* 2021; 231: 64–75.
50. Camici PG, Crea F: Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 830–40.
51. 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.
52. Godo S, Takahashi J, Yasuda S, Shimokawa H: Endothelium in Coronary Macrovascular and Microvascular Diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021; 78(Suppl 6): S19-S29.
53. Taqueti VR, Di Carli MF: Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(21): 2625–41.
54. Kraler S, Mueller C, Libby P, Bhatt DL: Acute coronary syndromes: mechanisms, challenges, and new opportunities. *Eur Heart J* 2025; 46(29): 2866–89.
55. Pirozzolo G, Seitz A, Athanasiadis A, Bekerredjian R, Sechtem U, Ong P: Microvascular spasm in non-ST-segment elevation myocardial infarction without culprit lesion (MINOCA). *Clinical research in cardiology official journal of the German Cardiac Society* 2020; 109(2): 246–54.

56. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, Prescott E, Ong P: Sex-Related Differences in Vasomotor Function in Patients With Angina and Unobstructed Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(19): 2349–58.
57. Sun H, Mohri M, Shimokawa H, Usui M, Urakami L, Takeshita A: Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(5): 847–51.
58. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Shah BN, Sechtem U, Senior R: Transient myocardial ischemia during acetylcholine-induced coronary microvascular dysfunction documented by myocardial contrast echocardiography. *Circulation. Cardiovascular imaging* 2013; 6(1): 153–5.
59. Hokimoto S, Kaikita K, Yasuda S, et al.: JCS/CVIT/JCC 2023 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) and Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ J* 2023; 87(6): 879–936.
60. Woudstra J, Vink CEM, Schipaanboord DJM, et al.: Meta-analysis and systematic review of coronary vasospasm in ANOCA patients: Prevalence, clinical features and prognosis. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1129159.
61. Yaker ZS, Lincoff AM, Cho L, et al.: Coronary spasm and vasomotor dysfunction as a cause of MINOCA. *EuroIntervention* 2024; 20(2): e123-e134.
62. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A: Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(6): 1442–52.
63. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, et al.: Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101(10): 1102–8.
64. Suda A, Seitz A, Odaka Y, et al.: Assessment of coronary vasomotor responses to acetylcholine in German and Japanese patients with epicardial coronary spasm—more similarities than differences? *Heart and vessels* 2021; 36(3): 337–44.
65. Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al.: Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation* 1996; 94(3): 266–71.
66. Yoo S-Y, Kim J-Y: Recent insights into the mechanisms of vasospastic angina. *Korean circulation journal* 2009; 39(12): 505–11.
67. Nishimiya K, Takahashi J, Oyama K, Matsumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H: Mechanisms of Coronary Artery Spasm. *Eur Cardiol* 2023; 18: e39.
68. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, et al.: Coronary Adventitial and Perivascular Adipose Tissue Inflammation in Patients With Vasospastic Angina. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(4): 414–25.
69. Park H-C, Shin JH, Jeong WK, Choi SI, Kim S-G: Comparison of morphologic findings obtained by optical coherence tomography in acute coronary

- syndrome caused by vasospasm and chronic stable variant angina. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31(2): 229–37.
70. Jo S-H, Sim JH, Baek SH: Coronary Plaque Characteristics and Cut-Off Stenosis for Developing Spasm in Patients with Vasospastic Angina. *Scientific reports* 2020; 10(1): 5707.
 71. Nishi T, Kume T, Yamada R, et al.: Layered Plaque in Organic Lesions in Patients With Coronary Artery Spasm. *Journal of the American Heart Association* 2022; 11(7): e024880.
 72. Shin E-S, Her A-Y, Ann SH, et al.: Thrombus and Plaque Erosion Characterized by Optical Coherence Tomography in Patients With Vasospastic Angina. *Revista espanola de cardiologia (English ed.)* 2017; 70(6): 459–66.
 73. Tsujita K, Sakamoto K, Kojima S, et al.: Coronary plaque component in patients with vasospastic angina: a virtual histology intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol* 2013; 168(3): 2411–5.
 74. Toyooka T, Aizawa T, Suzuki N, et al.: Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris. *Circulation* 1991; 83(2): 476–83.
 75. Wang F, Li T, Cong X, et al.: Association between circulating big endothelin-1 and noncalcified or mixed coronary atherosclerotic plaques. *Coronary artery disease* 2019; 30(6): 461–6.
 76. Miyao Y, Kugiyama K, Kawano H, et al.: Diffuse intimal thickening of coronary arteries in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(2): 432–7.
 77. Shimokawa H: Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm: lessons from animal models. *Jpn Circ J* 2000; 64(1): 1–12.
 78. Caramori PR, Lima VC, Seidelin PH, Newton GE, Parker JD, Adelman AG: Long-term endothelial dysfunction after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(6): 1675–9.
 79. Shiroto T, Yasuda S, Tsuburaya R, et al.: Role of Rho-kinase in the pathogenesis of coronary hyperconstricting responses induced by drug-eluting stents in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(24): 2321–9.
 80. Kaku B, Honin IK, Horita Y, et al.: The incidence of stent-edge spasm after stent implantation in patients with or without vasospastic angina pectoris. *International heart journal* 2005; 46(1): 23–33.
 81. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al.: The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circ J* 2016; 80(2): 289–98.
 82. Wang C-H, Kuo L-T, Hung M-J, Cherng W-J: Coronary vasospasm as a possible cause of elevated cardiac troponin I in patients with acute coronary syndrome and insignificant coronary artery disease. *American heart journal* 2002; 144(2): 275–81.

83. Seitz A, Martínez Pereyra V, Hubert A, et al.: Epicardial and microvascular coronary artery spasm in biopsy-proven viral myocarditis. *Int J Cardiol* 2022; 360: 1–4.
84. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, et al.: Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart (British Cardiac Society)* 2008; 94(11): 1456–63.
85. Münzel T, Templin C, Cammann VL, Hahad O: Takotsubo Syndrome: Impact of endothelial dysfunction and oxidative stress. *Free radical biology & medicine* 2021; 169: 216–23.
86. Naegele M, Flammer AJ, Enseleit F, et al.: Endothelial function and sympathetic nervous system activity in patients with Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol* 2016; 224: 226–30.
87. Lyon AR, Citro R, Schneider B, et al.: Pathophysiology of Takotsubo Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(7): 902–21.
88. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, et al.: International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J* 2018; 39(22): 2032–46.
89. Vitale C, Rosano GMC, Kaski JC: Role of Coronary Microvascular Dysfunction in Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J* 2016; 80(2): 299–305.
90. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C: European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018; 39(36): 3353–68.
91. Johnson TW, Räber L, Di Mario C, et al.: Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J* 2019; 40(31): 2566–84.
92. Sugiishi M, Takatsu F: Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993; 87(1): 76–9.
93. Tran MV, Marceau E, Lee P-Y, Chandy M, Chen IY: The Smoking Paradox: A Twist in the Tale of Vasospastic Angina. *Journal of vascular medicine & surgery* 2021; 9(7).
94. Gao S, Huang S, Liu X, Yu M, Zhao L: Impact of smoking cessation on cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *American journal of preventive cardiology* 2025; 23: 101080.
95. Osman H, Schlettter C, Materzok D, et al.: Impact of smoking in MINOCA patients. *European journal of clinical investigation* 2025; 55(9): e70054.
96. Jansen TPJ, Crooijmans C, Pijls N, et al.: Effects of age on microvascular function in patients with normal coronary arteries. *EuroIntervention* 2024; 20(11): e690-e698.

97. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al.: Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014; 129(24): 2518–27.
98. Gue YX, Corballis N, Ryding A, Kaski JC, Gorog DA: MINOCA presenting with STEMI: incidence, aetiology and outcome in a contemporaneous cohort. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2019; 48(4): 533–8.
99. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, et al.: Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018; 39(2): 91–8.
100. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al.: Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(18): e891-e908.
101. Choo EH, Chang K, Lee KY, et al.: Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries. *Journal of the American Heart Association* 2019; 8(14): e011990.
102. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al.: 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024; 45(36): 3415–537.
103. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A: Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002; 105(13): 1545–7.
104. Otsuka T, Ibuki C, Suzuki T, et al.: Administration of the Rho-kinase inhibitor, fasudil, following nitroglycerin additionally dilates the site of coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Coronary artery disease* 2008; 19(2): 105–10.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Robert-Bosch-Krankenhaus in der Abteilung für Kardiologie unter Betreuung von Herrn apl. Professor Dr. med. Peter Ong durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn apl. Professor Dr. med. Peter Ong, Oberarzt der Abteilung für Kardiologie und Angiologie.

Die Durchführung der Studie erfolgte eigenständig durch mich nach Anleitung von Herrn apl. Professor Dr. med. Peter Ong. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich mit Unterstützung von Herrn apl. Professor Dr. med. Peter Ong sowie der wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen der Abteilung für Kardiologie und Angiologie Frau Valeria Martínez Pereyra (MSc) und Frau Dr. rer. nat. Astrid Hubert.

Ich versichere das Manuskript selbstständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8 Veröffentlichungen

Probst S, Seitz A, Martínez Pereyra V, et al.: „Safety assessment and results of coronary spasm provocation testing in patients with myocardial infarction with unobstructed coronary arteries compared to patients with stable angina and unobstructed coronary arteries.“ European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care 2021; 10: 380–387

9 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn apl. Professor Dr. med. Peter Ong, für die exzellente Betreuung. Ohne seine Unterstützung, Ermutigung und Geduld wäre die Umsetzung dieser Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Zudem danke ich dem gesamten Team der Kardiologie und Angiologie des Robert-Bosch-Krankenhauses für die wertvolle Zusammenarbeit und gemeinsame Zeit, die ich dort erleben durfte. Ein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Sechtem sowie Herrn Professor Dr. med. Bekerredjian, die mich in meinem beruflichen Werdegang maßgeblich unterstützt haben.

Von Herzen danken möchte ich meiner Familie und insbesondere meinen Eltern für ihre bedingungslose Liebe, Unterstützung und Ermutigung. Ohne ihren Rückhalt wäre mein bisheriger Weg so nicht möglich gewesen. Ein aufrichtiger Dank gilt außerdem meinem engsten Freundeskreis, der stets für mich da ist und mir unterstützend zur Seite steht.