

Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

NoCAD  
Diagnostik und Therapie der  
nicht obstruktiven Koronaren Herzerkrankung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Linda Höpfner  
aus Saalfeld/Saale

Datum der Promotion: 03.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Verzeichnis der Abbildungen	6
Verzeichnis der Tabellen	6
<b>1. Abstract</b>	<b>7</b>
1.2. Abstract (deutsch)	7
1.1. Abstract (englisch)	9
<b>2. Einleitung</b>	<b>11</b>
2.1. Epikardialer Vasospasmus	12
2.2. Mikrovaskulärer Vasospasmus	14
2.2.1. Anatomie und Physiologie	14
2.2.2. Pathogenese Mikrovaskuläre Dysfunktion	14
2.3. Einflussfaktoren auf die Pathogenese/Risikofaktoren	16
2.3.1. Geschlecht	16
2.3.2. Dyslipidämie	17
2.3.3. Hypertonie	18
2.3.4. Rauchen	18
2.3.5. Diabetes Mellitus	19
2.4. Auswirkungen der Erkrankung auf den Alltag - Seattle Angina Questionnaire	20
2.5. Diagnostik	21
2.5.1. Acetylcholin-Provokationstest	21
2.5.2. Koronare Funktionsdiagnostik – FFR, iFR, QFR, CFR, IMR	22
2.6. Therapieoptionen	25
2.6.1. Therapieoptionen des epikardialen Vasospasmus	26
2.6.2. Therapieoptionen Mikrovaskulärer Vasospasmus	28
<b>3. Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit</b>	<b>29</b>
<b>4. Material und Methodik</b>	<b>29</b>
4.1. Literaturrecherche	29
4.2. Ein- und Ausschlusskriterien	30
4.3. Diagnostik im Herzkatheterlabor	30
4.3.1. Protokoll Acetylcholin-Gabe	31
4.3.2. Einteilung der Patienten in Gruppen	32
4.4. Seattle Angina Questionnaire - SAQ	34
4.4.1. Beschreibung des SAQ	34
4.4.2. Analyse der Follow-up Ergebnisse aus dem SAQ	36
4.5. QFR-Messung	37
4.5.1. Einteilung der Gruppen auf Gefäßebene	38
4.5.2. Parameter der QFR-Messung	40
4.6. Statistik	42

<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>43</b>
5.1.	Charakteristika der Patienten	43
5.1.1.	Charakteristika der Kohorte	43
5.1.2.	Charakteristika der verschiedenen Gruppen	48
5.1.3.	Geschlechterunterschiede bei den Patientencharakteristika	55
5.2.	Ergebnisse des Seattle Angina Questionnaire	63
5.2.1.	Beschreibung der Ergebnisse des SAQ der Kohorte	63
5.2.2.	Vergleich der Ergebnisse des SAQ zwischen den Gruppen	65
5.2.3.	Auswertung Seattle Angina Questionnaire unter Einbeziehung des Follow-up	68
5.3.	Ergebnisse der QFR-Messungen	72
5.3.1.	Vergleich QFR-Ergebnisse der Kohorte in Ruhe und nach ACH-Gabe	72
5.3.2.	Vergleich der QFR-Ergebnisse der einzelnen Gruppen in Ruhe und nach ACH-Gabe	74
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>76</b>
6.1.	Vergleich der Baseline-Charakteristika	77
6.1.1.	Vergleich der Kohorte	77
6.1.2.	Vergleich der verschiedenen Gruppen	78
6.1.3.	Vergleich der Geschlechter	82
6.2.	SAQ	86
6.2.1.	Entwicklung der gesamten Kohorte	86
6.2.2.	Vergleich der einzelnen Gruppen	86
6.2.3.	Entwicklung der Follow-up und Vergleich der SAQ-Ergebnisse mit dem CorMicA-Trial	87
6.3.	QFR	90
6.4.	Stärken, Limitationen und methodische Einschränkungen	92
6.5.	Fazit/Aussichten	96
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>97</b>
8.	Eidesstattliche Versicherung	109
9.	Lebenslauf	110
10.	Danksagung	111

## Abkürzungsverzeichnis

ACE-Inhibitoren	Angiotensin-Converting Enzyme-Inhibitoren
ACH	Acetylcholin
ACH-Test	Acetylcholin-Provokationstest
ANOCA	Angina ohne obstruierte koronare Gefäße
AV-Block	Störung/Blockierung der atrioventrikulären Erregungsausbreitung
AV-Block	atrioventrikulärer Knoten
BL	Baseline
BMI	Body-Mass-Index = Körpermasseindex in Relation zur Körpergröße
CCS	Klassifikation der Angina Pectoris laut Canadian Cardiovascular Society
CD8+	Oberflächenprotein auf T-Zellen (Cluster of differentiation 8+)
CFR	koronare Flussreserve (coronary flow reserve)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
EKG	Elektrokardiogramm
E/É	Flussgeschwindigkeit innerhalb des Mitralklappenanulus (E) / Geschwindigkeit der Mitralklappenbewegung (É)
E/É lat.	E/É gemessen am lateralen Anulus
E/É sept.	E/É gemessen am septalen Anulus
EDRF	Stickstoffmonoxid, NO (endothelium derived relaxing factor - EDRF)
eNOS	endotheliale NO-Synthetase
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
EVS	epikardialer Vasospasmus
FFR	fraktionelle Flussreserve
FU	Follow-up (nach sechs Monaten)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate der Nieren
HDL	Cholesterin-Lipoprotein mit hoher Dichte (high density lipoprotein-cholesterin)
HLA-DR	humanes Leukozyten Antigen, DR bezieht sich auf den codierenden Genabschnitt des 6. Chromosoms
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
hs-Troponin	hochsensitives Troponin
iFR	instantaneous wave-free ratio
IL-6	Interleukin-6

IMR	Produkt des distalen Drucks und der mittleren Flussgeschwindigkeit unter maximaler Hyperämie (index of microvascular resistance)
Kreatinkinase-MB	herzspezifische Kreatinkinase (Creatinkinase Muscle Brain)
LAO	Projektionsrichtung des Strahlengangs im Herzkatheterlabor (left anterior oblique)
LDL	Cholesterin-Lipoprotein mit geringer Dichte (low density Lipoprotein-Cholesterin)
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MV	mikrovaskulärer Vasospasmus
MVD	mikrovaskuläre Dysfunktion
NaCl	Natriumchlorid
NO	Stickstoffmonoxid, NO, (endothelium derived relaxing factor EDRF)
NoCAD	non-obstructive coronary artery disease
NT-ProBNP	n-terminales Vorläuferpeptid des brain natriuretic peptide
NYHA	Klassifikation zur Beurteilung der Dyspnoe (laut New York Heart Association)
p	Signifikanzwert
Pa	mittlerer aortaler Druck
Pack Years	Packungsjahre; Maß zur Quantifizierung des Zigarettenkonsums, ein Pack Year entspricht einer Schachtel Zigaretten pro Tag in einem Jahr
PCI	perkutane Koronarintervention
Pd	Druck distal einer Gefäßverengung
QFR	Quantitative Flow Ratio
RAO	Projektionsrichtung des Strahlengangs im Herzkatheterlabor (right anterior oblique)
RCT-Studie	randomisierte, kontrollierte Studie
ROCK1	Rho-Kinase 1 (Rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1)
ROCK2	Rho-Kinase 2 (Rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 2)
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-Alpha - Inflammations-Signalstoff
3D-QCA	dreidimensionales Bild des Koronargefäßes, welches computerbasiert, während der QFR-Messung erstellt wird

## Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1 - Flussdiagramm zur invasiven epikardialen Diagnostik mittels Acetylcholin.....	31
Abbildung 2 - Flussdiagramm zur Einteilung der Patienten nach ACH-Testung.....	32
Abbildung 3 – Angiogramm eines Vasospasmus .....	33
Abbildung 4 - Flussdiagramm zur Auswertung der SAQ - Follow-up.....	36
Abbildung 5 – Angiogramm mit dazugehöriger 3D-Rekonstruktion durch QAngioXA/3D.....	38
Abbildung 6 - QFR- Flussdiagramm zu Einteilung der Gruppen auf Gefäßebene.....	39
Abbildung 7 - SAQ - Physical Limitation .....	68
Abbildung 8 - SAQ - Angina Stability .....	68
Abbildung 9 - SAQ – Angina Frequency.....	69
Abbildung 10 - SAQ - Treatment Satisfaction.....	70
Abbildung 11 - SAQ - Quality of Life .....	70
Abbildung 12 - SAQ - Summary Score .....	71
Abbildung 13 - Definitionen koronarer Funktionsstörungen nach Ford et al. ....	94

## Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1 - Baseline-Charakteristika und Vorerkrankungen der Kohorte .....	43
Tabelle 2 - Symptome, NYHA, CCS der Kohorte .....	44
Tabelle 3 - Risikofaktoren der Kohorte .....	45
Tabelle 4 - Laborergebnisse der Kohorte.....	46
Tabelle 5 - Ergebnisse Echokardiographie der Kohorte.....	47
Tabelle 6 - vorbestehende Medikation der Kohorte .....	47
Tabelle 7 - Baseline Charakteristika und Vorerkrankungen der Gruppen .....	48
Tabelle 8 - Symptome, NYHA, CCS der Gruppen.....	49
Tabelle 9 - Risikofaktoren der Gruppe .....	50
Tabelle 10 - Laborergebnisse der Gruppen.....	52
Tabelle 11 - Ergebnisse Echokardiographie der Gruppen.....	53
Tabelle 12 - vorbestehende Medikation der Gruppen .....	54
Tabelle 13 - Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen.....	55
Tabelle 14 - Baseline Charakteristika und Vorerkrankungen der Geschlechter .....	56
Tabelle 15 - Symptome, NYHA, CCS, Risikofaktoren der Geschlechter .....	57
Tabelle 16 - Laborergebnisse I der Geschlechter .....	58
Tabelle 17 - Laborergebnisse II der Geschlechter .....	59
Tabelle 18 - Ergebnisse Echokardiographie und Medikamente der Geschlechter .....	60
Tabelle 19 - SAQ-Ergebnisse der Kohorte .....	64
Tabelle 20 - SAQ-Ergebnisse der Gruppen.....	67
Tabelle 21 - QFR-Ergebnisse vor/nach ACH-Gabe der Kohorte .....	72
Tabelle 22 - Läsionsparameter der Kohorte .....	73
Tabelle 23 - Vergleich der QFR-Ergebnisse der Gruppen vor/nach ACH-Gabe.....	75
Tabelle 24 - Läsionsparameter der Gruppen .....	76
Tabelle 25 - Vergleich der SAQ-Ergebnisse des NoCAD-Registers mit den Ergebnissen des CorMICA-Trial .....	88

# 1. Abstract

## 1.2. Abstract (deutsch)

### **Einleitung:**

Die Hälfte der Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung weisen in einer durchgeführten Herzkatheter-Untersuchung keine signifikanten Stenosen der epikardialen Koronargefäße auf. Nicht selten werden diese Patienten aufgrund der weiter bestehenden Beschwerden wieder in Arztpraxen oder Notaufnahmen der Kliniken vorstellig. Insgesamt werden diese Erkrankungen in Deutschland aktuell noch zu wenig beachtet. Somit wird den Patienten die Möglichkeit einer korrekten Diagnosestellung und adäquaten Therapie verwehrt, obwohl diese Erkrankungen mit einer erhöhten Morbidität und einer beeinträchtigten Lebensqualität assoziiert sind.

### **Ziel:**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde bei Patienten mit Angina und nicht-obstruktiver koronarer Herzkrankheit (ANOCA) eine differenzierte Charakterisierung durchgeführt. Es wurden geschlechtsspezifische Unterschiede, potenzielle Risikofaktoren sowie Daten zur Lebensqualität, zur körperlichen Beeinträchtigung und zur Behandlungszufriedenheit mittels Seattle Angina Questionnaire (SAQ) analysiert. Des Weiteren wurden die Herzkranzgefäße mittels Quantitativer Flussreserve (QFR) evaluiert.

### **Methodik:**

Patienten ohne signifikante Stenosen der epikardialen Herzkranzgefäße wurden konsekutiv nach erfolgter Acetylcholin-Testung in das NoCAD-Register (NoCAD = non-obstructive coronary artery disease) aufgenommen. Je nach Testergebnis wurden 41 Patienten in die Gruppe „mikrovaskulärer Vasospasmus“ (MV), 36 Patienten in die Gruppe „epikardialer Vasospasmus“ (EVS) und 21 Patienten in die Gruppe „negativer Test“ eingeteilt. Es wurden anamnestisch Daten unter anderem zu Symptomen, Risikofaktoren, Lebensqualität (durch den SAQ) erhoben und eine computergesteuerte Messung des Blutflusses (QFR) innerhalb der Koronararterien durchgeführt.

### **Ergebnisse:**

Im Vergleich zeigen sich zwischen den beiden Gruppen des EVS und des MV keine signifikanten Unterschiede. Im Gegensatz zu Patienten mit obstruktiver koronarer Herzerkrankung stellen sich Patienten mit MV oder EVS oft mit atypischen Beschwerden, insbesondere Ruheangina oder

nächtlichen Angina pectoris Anfällen vor. Nach erfolgter Diagnostik und leitliniengerechter Therapie zeigen jedoch beide Gruppen in der Nachverfolgung nach sechs Monaten eine signifikante Steigerung der Angina Stability, Angina Frequency und der Lebensqualität. In der MV- und in der Negativ-Gruppe konnte zudem eine Steigerung der Physical Limitation gezeigt werden. Auch die Messung des Blutflusses durch die QFR ergab signifikante Unterschiede vor und nach Gabe von Acetylcholin (ACH).

### **Schlussfolgerungen:**

Diese Studie bestätigt die heterogene Charakteristik von ANOCA-Patienten. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass auch im klinischen Setting eine koronare funktionelle Diagnostik zu einer Verbesserung der Angina Stability, Angina Frequency und der Lebensqualität führen. Dies bestätigt die Daten des CorMicA-Trials. Die QFR könnte eine neue nichtinvasive Diagnostik für ANOCA-Patienten bieten.



## **1.1. Abstract (englisch)**

### **Introduction:**

Patients with angina and non-obstructive coronary arteries (ANOCA) are increasingly recognized and may exhibit epicardial or microvascular vasospasm. Diagnosis of coronary vasomotor dysfunction remains challenging. Additionally, patients have a high morbidity and symptomatic burden. These patients have a reduced quality of life and an increased risk for cardiovascular events. Despite their large symptomatic burden, these patients are often misdiagnosed and discharged without further investigation or treatment.

### **Purpose:**

The aim of this study was to evaluate the characterization, gender association and potential risk factors of patients with ANOCA. Data on the quality of life and data from QFR-measurements were also analyzed.

### **Methods:**

Patients with absence of flow-limiting coronary artery stenosis (as defined by any coronary artery diameter reduction  $> 50\%$ ) underwent acetylcholine testing and were consecutively included in the NoCAD-registry (NoCAD = non-obstructive coronary artery disease). Dependent on the testing result, 41 patients were classified as “microvascular vasospasm” (MV), 36 patients as “epicardial vasospasm” (EVS) and 21 patients as “negative test result”. Anamnestic Data on symptoms, risk factors and quality of life (by Seattle Angina Questionnaire (SAQ)) were collected. In addition, QFR-measurement of coronary arteries were conducted.

### **Results:**

In comparison between both groups EVS and MV, a very heterogenic patient profile can be seen. Both are showing significant changes after six months of follow-up in angina stability, angina frequency, and quality of life after diagnosing and leading them to guideline-based therapy. During coronary vasoreactivity testing, QFR results were significantly different compared to those at rest.

### **Conclusions:**

This study confirms the heterogenic character of ANOCA-patients. Furthermore, it confirms the importance of stratified medical therapy after functional coronary testing by the progression of

angina stability, angina frequency, and quality of life in ANOCA-patients. QFR may be a novel measurement to evaluate vasomotor dysfunction.

## 2. Einleitung

Laut dem statistischen Bundesamt starben im Jahr 2017 37 % der Bevölkerung an Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems (1). Da unter diesen Überbegriff viele differenzierte Pathologien fallen, ist es umso wichtiger, Patienten genau zu identifizieren, um sie anschließend einer darauf zugeschnittenen, leitliniengerechten Therapie zuführen zu können. Zunächst sollte man bei der Einteilung laut den aktuellen Leitlinien zur Diagnose und Management des chronischen Koronarsyndroms der European Society of Cardiology (2, 3) zwischen stabiler und instabiler Angina Pectoris bzw. akutem Koronarsyndrom unterscheiden. Da es sich hierbei um einen chronischen, progressiven Prozess handelt, wurde in den Leitlinien von 2019 erstmals der Begriff chronisches Koronarsyndrom verwendet. Die Veränderungen der intramuralen, mikrovaskulären Gefäße  $< 500 \mu\text{m}$  wurde erneut aufgegriffen (4, 5). Auch der epikardiale Vasospasmus (EVS) wurde als Differentialdiagnose zur stabilen und instabilen Angina Pectoris genannt. Die vorliegende Arbeit geht auf die beiden letztgenannten Pathologien des EVS und des mikrovaskulären Vasospasmus (MV) ein.

Viele Patienten mit Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom weisen angiographisch in einer Herzkatheter-Untersuchung unauffällig erscheinende Koronararterien auf. Die Prävalenz hierfür wird in der Literatur sehr unterschiedlich beschrieben und reicht von 5,5% bis zu 49%, teilweise sogar 70 % (6-9). Sehr auffällig ist unter anderem die Tatsache, dass man in diesen Gruppen mehr Frauen als Männer findet (9-13). Zusätzlich gibt es regionale Unterschiede. Japanische Patienten scheinen häufiger unter Vasospasmen zu leiden und zeigen im Vergleich zu Europäern häufiger Spasmen in mehreren Gefäßen (14).

Patienten mit angiographischem Ausschluss einer obstruktiven koronaren Herzerkrankung werden häufig unbehandelt mit der Diagnose „nicht kardialer Brustschmerz“ entlassen. (9). Dennoch haben auch diese Patienten einen sehr hohen Leidensdruck und eine schlechtere langfristige Prognose (8, 9, 13, 15). Diese Patienten stellen sich mehrfach bei ihrem Hausarzt oder in der Rettungsstelle vor und werden wiederholt angiographisch untersucht (9, 16). Sie haben eine verringerte körperliche Fitness, Lebensqualität und eine ähnlich starke Symptomatik wie Patienten mit chronischem Koronarsyndrom (13). Deshalb ist es sehr wichtig, diese richtig zu diagnostizieren und der entsprechenden Therapie zuzuführen (9, 17, 18).

## 2.1. Epikardialer Vasospasmus

Die Pathogenese des EVS ist nicht abschließend geklärt. Es scheinen jedoch sehr viele Faktoren auf die Regulation des Gefäßtonus der Herzkranzgefäße Einfluss zu nehmen.

So scheint es offensichtlich eine Hyperreaktion der glatten Muskelzellen während eines Spasmus zu geben. Man vermutet hier unter anderem eine erhöhte Konzentration der Rho-Kinase (19-22). Durch Phosphorylierung aktiviert oder deaktiviert die Rho-Kinase wichtige Enzyme, welche wiederum die Kontraktion oder Relaxation der glatten Muskelzellen in den Koronargefäßen steuern. Dabei wird sie ihrerseits wiederum von Mediatoren der Endothelzellen oder Thrombozyten beeinflusst.

Thromboxan wird durch die Cyclooxygenase 1 in den Thrombozyten hergestellt. Belhassen (23) hat in seiner randomisiert-kontrollierten Studie (RCT-Studie) ACH, welches vasodilatatorisch wirkt, in die Arteria brachialis seiner Patienten injiziert, nachdem diese einen Thromboxan A<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten oral eingenommen haben. Es zeigte sich, dass der Blutfluss dieser Patienten im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe signifikant erhöht war. Dies führt zu der Annahme, dass Thromboxan A<sub>2</sub> ein Mediator des Gefäßtonus ist (Vasokonstriktion).

Das Endothel sezerniert viele Mediatoren, welche den Gefäßtonus beeinflussen. Unter anderem Endothelin, welches gefäßverengend auf die glatte Muskulatur wirkt und dadurch eine messbar geringere koronare Flussgeschwindigkeit bewirkt (24). Endothel sezerniert außerdem Stickstoffmonoxid (NO) bzw. Endothelium derived relaxing factor (EDRF). EDRF hat eine Halbwertszeit von einigen Sekunden, weshalb es sehr schwer zu messen ist und nur wenige Studien hierüber existieren. Der Wirkmechanismus von EDRF liegt darin, dass es die Kalziumausschüttung aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum und gleichzeitig den Kalziumeinstrom von extrazellulär in die Zelle verringert. EDRF wird durch Radikale Sauerstoffoxide inaktiviert und die Halbwertszeit kann durch die Superoxiddismutase verlängert werden (25).

Die mögliche erniedrigte EDRF-Konzentration und die dadurch erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration würden erklären, warum Kalziumantagonisten sowohl vom Dihydropyridin-Typ als auch vom Nicht-Dihydropyridin-Typ zu einer Reduktion der Spasmen

führen (26-28). Allerdings konnte diese Beobachtung durch die Studie von Lanza et al. (29) nicht unterstützt werden.

Es ist allgemein bekannt, dass radikale Sauerstoffoxide vor allem bei Inflammation ausgeschüttet werden. Auch wenn die einzelnen Faktoren noch nicht ausreichend geklärt sind, deutet vieles darauf hin, dass Inflammation ein maßgeblicher Auslöser des EVS ist (30-33). Hung et al. haben in ihrer Studie bei Patienten mit EVS erhöhte inflammatorische Proteine wie zum Beispiel das hoch sensitive C-reaktive Protein (hs-CRP), das Interleukin-6 (IL-6) und interzelluläre Adhäsions-Proteine messen können (30). Terashima et al. zählten in einer weiteren Studie erhöhte T-Zell-Konzentrationen (vor allem CD8<sup>+</sup> T-Lymphozyten), sowie vermehrtes Auftreten von HLA-DR-positiven Patienten in seiner EVS-Gruppe, maßen jedoch normale C-reaktive Protein-Level (CRP-Level) (34). Daraus schlossen sie, dass chronisch aktivierte T-Lymphozyten an der Pathogenese des EVS beteiligt sind. Diesen Absatz zusammenfassend deuten viele Studien darauf hin, dass Inflammation wesentlich zur Pathogenese des EVS beiträgt.

Es bestehen unterschiedliche Prävalenzen des EVS (14). Dies legt die Vermutung nahe, dass es genetische Dispositionen für Vasospasmen gibt. Nakayama et al. konnten zeigen, dass eine Mutation in der 5'-Region T<sup>-786</sup> →C zu einer geringeren Aktivität der Promotorregion des Gens der endothelialen NO-Synthetase (eNOS) führt. Das eNOS-Gen kodiert die endotheliale NO-Synthetase, welche aus der Aminosäure L-Arginin NO synthetisiert (35). Durch die Mutation lag bei diesen Patienten eine geringere Konzentration der NO-Synthetase und somit auch eine geringere Konzentration an NO vor. In einer anschließenden Studie konnte zudem nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer heterozygoten Mutation in diesem Gen signifikant stärker sowohl auf eine intrakoronare ACH-Injektion mit Vasospasmen als auch auf eine Isosorbiddinitrat-Injektion mit Vasodilatation reagierten (36). Dadurch wurde die Verbindung zwischen der Gen-Mutation und dem Vasospasmus hergestellt.

Eine weitere Studie, welche Patienten mit und ohne Vasospasmen untersuchte, konnte fünf Single Nucleotide Polymorphism der Rho-assoziierten Kinase ROCK2 an den Patienten mit Vasospasmen entdecken. Eine Assoziation zu Patienten mit Vasospasmen konnte allerdings nur hergestellt werden, wenn es sich um einen bestimmten Haplotyp handelte (37). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass auch Patienten ohne klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren abnormal auf den Acetylcholin-Provokationstest (ACH-Test) reagieren.

## **2.2. Mikrovaskulärer Vasospasmus**

### **2.2.1. Anatomie und Physiologie**

Anatomisch lassen sich die Herzkranzgefäße laut Camici et al. (4) in drei Abschnitte unterteilen. Zu den epikardialen Gefäßen werden alle Gefäße gezählt, welche einen Durchmesser zwischen 500 µm und 2 bis 5 mm besitzen. Gefäße mit einem Durchmesser zwischen 100 bis 500 µm werden den Prä-Arteriolen zugeordnet. Die Arteriolen mit einem Durchmesser kleiner als 100 µm liegen intramural. Deren Besonderheit ist das nur noch lückenhafte Vorhandensein von glatten Muskelzellen. Von den größeren zu den kleineren Gefäßen fällt der Blutdruck und steigt der Gefäßwiderstand. Die Prä-Arteriolen haben den größten Einfluss auf den Blutdruck und passen diesen je nach Veränderung des Blutflusses an den benötigten Perfusionsdruck der Arteriolen und Kapillaren an. Für die ausreichende Durchblutung des Myokards ist daher die Funktionalität der Prä-Arteriolen vor allem unter veränderten Belastungen von großer Bedeutung, da schon im Ruhezustand die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels kaum noch steigerungsfähig ist. Bei einer Beeinträchtigung oben genannter Mechanismen ist der Herzmuskel daher schnell unterversorgt und es kann zu chronischer Ischämie kommen. Suzuki et al. konnten dies untermauern, indem sie eine erhöhte Laktat-Ausschüttung bei Patienten mit mikrovaskulärer Dysfunktion (MVD) unter künstlicher Belastung maßen (38). Dies deutet auf eine Sauerstoffunterversorgung, anaerobe Energiegewinnung und Ischämie hin. Allerdings war die Laktatausschüttung weniger hoch als in einer Patientengruppe mit epikardialen organischen Stenosen, was darauf schließen lässt, dass die Patientengruppe mit mikrovaskulärer Angina unter einer weniger schwereren myokardialen Ischämie litt.

### **2.2.2. Pathogenese Mikrovaskuläre Dysfunktion**

Bei circa zwei Drittel der Patienten mit Brustschmerz ohne relevante Stenosen der epikardialen Herzkranzgefäße liegt laut Jaskanwal et. al. eine MVD vor (39). Es gibt auch hier mehrere Faktoren, welche die mikrovaskuläre Funktion beeinträchtigen können. Unter anderem besteht eine Assoziation zwischen Inflammation und MVD (40). Klinisch konnte anhand von Patienten mit chronisch inflammatorischen Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis und Systemischer Lupus Erythematodes) ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren eine verringerte koronare Flussreserve und somit eine beeinträchtigte MVD gemessen werden (36). Auf den Zusammenhang zwischen koronarer Flussreserve und MVD wird in dem Abschnitt 2.5.2. eingegangen.

Da auch die Prä-Arteriolen eine Endothelschicht und eine Intima Media besitzen, finden hier die gleichen Prozesse wie bei den epikardialen Gefäßen Anwendung. Bei chronischer Entzündung werden vermehrt reaktive Sauerstoffspezies produziert. Diese führen sowohl zu funktionellen als auch strukturellen Veränderungen beispielsweise an Endothelzellen.

Ebenso wie in den epikardialen, größeren Arterien beeinflusst die Endothelschicht die Funktion der glatten Muskelzellen auch in den Prä-Arteriolen. Die glatten Muskelzellen der Gefäße regulieren ihrerseits ggf. vermehrt vasospastisch wirkende Enzyme wie z. B. die Rho-Kinase hoch. Durch das veränderte Endothel wird jedoch weniger NO ausgeschüttet, weshalb die mikrovaskulären Gefäße weniger stark dilatieren. Eine weitere Theorie besagt, dass geschädigtes Endothel nicht mehr in der Lage ist Nitroglycerin in den eigentlichen, aktiven Metaboliten Nitrosothiol zu überführen (41). Dies könnte das Nichtansprechen von Patienten mit MVD auf Nitroglycerin erklären (41). Auch an den Prä-Arteriolen werden sehr wahrscheinlich Vasospasmen auftreten. Kurz wirksame Nitrate könnten reflektorisch eine sympathische Aktivierung hervorrufen, welches wiederum zu Vasospasmen führt und eine mögliche Erklärung für eine Symptomverschlimmerung unter Nitraten wäre (41). Arteriolen scheinen hauptsächlich auf Metabolite zu reagieren, während bei den Prä-Arteriolen und den epikardialen Gefäßen der Blutdruck und der sogenannte Shear Stress des Blutflusses einen größeren Einfluss nimmt (4, 42). Da es deutlich mehr Prä-Arteriolen als epikardiale Gefäße gibt, kommt diesen eine größere Bedeutung zu. Sehr wahrscheinlich sind hier dieselben oder ähnliche Metabolite/Prozesse wie für den EVS beschrieben verändert.

Zu den strukturellen Veränderungen zählt unter anderem eine verdickte Endothelzellschicht bei Patienten mit MVD (38). Es gibt zudem Hinweise, dass auch im Myokard Umbauprozesse der Matrix stattfinden. So haben Sorop et al. (43) in einem Schweinemodell an künstlich chronisch verlegten Gefäßen (durch operativ in den koronaren linken Hauptstamm eingebrachte Okkluder-Implantate) Umbauprozesse sowohl der Gefäße als auch des Myokards feststellen können. Im Myokard sind Myozyten auf Grund der schlechteren Versorgung durch das künstlich stenosierte Gefäß in Apoptose gegangen, währenddessen vermehrt Kollagen in die Matrix eingelagert wurde. Dies führte unter anderem zu erhöhten enddiastolischen ventrikulären Drücken und gleichfalls zu einer diastolischen Dysfunktion. Die Studie von Park et al. unterstützt diese Erkenntnisse (44). Weiterhin wiesen die stenosierten Gefäße in der Studie von Sorop et al. (43) eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Endothelin-1 auf, welches zu vermehrter

Vasokonstriktion führte. Suzuki et al. (38) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie fanden bei Patienten mit MVD hypertrophe Myozyten, jedoch keine Apoptosen.

Eine weitere mögliche Erklärung für eine MVD ist das Vorliegen von Arteriosklerose in den mikrovaskulären Gefäßen besonders bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie z. B. Diabetes Mellitus, Hypertonie, Rauchen, positive Familienanamnese oder Dyslipidämie. Suzuki et al. untersuchten Biopsien von 21 Patienten mit MVD. Sie fanden arteriosklerotische Veränderungen, welche auf perivaskuläre Fibrosierung zurückzuführen waren, jedoch keine Atherome, eingewanderte Myozyten oder kristallisiertes Cholesterin in der Intima. Auch Park et al. konnten in ihrer Studie eine Versteifung von mikrovaskulären Gefäßen messen (44).

Es sei an dieser Stelle erklärend noch einmal auf die beiden Begriffe Arteriosklerose, welche sich auf eine Gefäßwandversteifung, und Atherosklerose, welche sich auf Lipideinlagerungen in der Intima Media der Gefäße bezieht, hingewiesen.

## **2.3. Einflussfaktoren auf die Pathogenese/Risikofaktoren**

### **2.3.1. Geschlecht**

Wie bereits beschrieben sind im Gegensatz zur koronaren Herzerkrankung Frauen häufiger von MVD und EVS betroffen (10-12, 45). Ausgehend davon, dass sowohl die MVD als auch der EVS Inflammation zur Ursache haben, scheint es demnach einen geschlechtsspezifischen Unterschied zu geben. Dieses wird unter anderem durch mehrere Studien bestätigt (46, 47).

Es ist allgemein bekannt, dass Frauen einen höheren Östrogen- und Progesteronspiegel und Männer im Vergleich einen höheren Testosteronspiegel aufweisen. Eine Vielzahl von Immunzellen besitzen Östrogen-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, bzw. es wird auch die Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen vom Östrogen-Level beeinflusst (48-52). Weiterhin liegen viele immunregulatorischen Gene auf dem X-Geschlechtschromosom (52, 53). Dies könnte unter anderem erklären, warum Frauen häufiger an Autoimmunerkrankungen leiden und eine stärkere Immunantwort auf Impfungen zeigen als Männer (50, 52, 54, 55). Möglicherweise sind Frauen auf Grund eines reaktiveren Immunsystems häufiger von EVS und MVD betroffen. Die WISE-Studie scheint den Einfluss von Hormonen auf die intrakoronare Flussreserve und daraus abgeleitet auf die mikrovaskuläre Reaktivität zu bestätigen (56).



Obwohl das chronische Koronarsyndrom neben den Hauptrisikofaktoren auch von Inflammation beeinflusst wird, sind hier häufiger Männer als Frauen betroffen (2, 57, 58). Es wird maßgeblich durch Atherosklerose der Intima Media der Koronararterien hervorgerufen, währenddessen MVD und EVS sehr wahrscheinlich in der endothelialen Dysfunktion eine Ursache haben (58). Sowohl das chronische Koronarsyndrom als auch endotheliale Dysfunktion wird durch Inflammation begünstigt, jedoch wiesen Rueda-Clausen et al. in ihrer Studie unterschiedliche Mediatoren und unterschiedliche Konzentrationen derer nach (58). Östrogen hat einen positiven Effekt auf die unterschiedlichen Cholesterinwerte und einen negativen Effekt auf die Bildung von Atherosklerose (45). Das Geschlecht scheint somit eine unterschiedliche Wirkung auf das chronische Koronarsyndrom und MVD bzw. EVS zu besitzen.

### **2.3.2. Dyslipidämie**

Es ist allgemein bekannt, dass erhöhte Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin- und Lipoprotein A Konzentrationen das Risiko für die Bildung von Atherosklerose in den Gefäßen und somit auch das Risiko am chronischen Koronarsyndrom zu erkranken erhöhen (2).

Die Studienlage zur Atherosklerose bei Patienten mit MVD und EVS ist demgegenüber jedoch widersprüchlich. So scheint es in einigen Studienpopulationen Atherome in der Intima Media zu geben (59, 60), andere Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen (38, 39, 58). Auch wenn Patienten mit MVD und EVS seltener bzw. dezenter Atherosklerose zeigen, weisen diese häufig eine Dyslipidämie (7, 15, 17, 39, 40), aber laut Rueda-Clausen et al. niedrigere Inflammediatoren als Patienten mit chronischem Koronarsyndrom auf (58). Möglicherweise spielen Dyslipidämie und Inflammation sowohl in Patienten mit chronischem Koronarsyndrom als auch bei Patienten ohne diesem eine Rolle in der Krankheitsentstehung. Jedoch scheinen diese Patientengruppen unterschiedliche Wege in der Pathogenese zu gehen. So scheint Dyslipidämie vor allem bei Frauen eine eher untergeordnete Rolle in der Pathogenese der MVD und des EVS zu spielen (56).

### **2.3.3. Hypertonie**

Für die Pathogenese der Atherosklerose ist die arterielle Hypertonie von hoher Relevanz (2).

In verschiedenen Studien über EVS und MVD liegt bei der Mehrzahl der Kohorte erhöhter Blutdruck vor (15, 17, 61, 62). Daher scheint eine Assoziation der beiden Erkrankungen vorzuliegen.

Da das Endothel in der Pathogenese sowohl des EVS als auch der MVD eine wichtige Rolle spielt, wurde bspw. von Park et al. in einer randomisierten Studie die Auswirkungen einer arteriellen Hypertonie auf das Endothel untersucht (44). Er konnte einen Zusammenhang zwischen Hypertonie, endothelialer Dysfunktion, Gefäßwandversteifung und hypertrophierten Gefäßwänden in den Widerstandsgefäßen erkennen. Caliskan et al. stellten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen Prähypertonie und verringerter koronarer Flussreserve, welche beweisend für die MVD ist her (63). Daher ist zu vermuten, dass eine erhöhte Hypertonie ein weiterer Risikofaktor für die MVD und den EVS darstellt.

### **2.3.4. Rauchen**

Rauchen zählt zu den Risikofaktoren des chronischen Koronarsyndroms (2). Dies wurde auch für die endotheliale Dysfunktion (64) festgestellt, welche zur Entwicklung des EVS und der MVD beiträgt.

Die wasserlöslichen freien Sauerstoffradikale, welche durch das Rauchen entstehen, spielen hierbei eine entscheidende Rolle (65). Ota et al. setzten isolierte Aorten von Kaninchen freien Sauerstoffradikalen aus und konnten zeigen, dass diese die Endothelium-abhängige Relaxation beeinträchtigen. Weiterhin maßen sie eine geringere NO-Konzentration. Dieselben Ergebnisse erzielten sie in kultivierten humanen Endothelzellen (65). Wie bereits in den beiden Abschnitten zur 2.1. und 2.2. beschrieben, sind inflammatorische Prozesse sehr wahrscheinlich an der Pathogenese des EVS und der MVD beteiligt. Das Rauchen von Zigaretten fördert inflammatorische Prozesse. Daher ist es sehr wahrscheinlich, dass auch dieses zur Pathogenese beiträgt. In mehreren Studien konnte zudem gezeigt werden, dass ein großer Anteil (zwischen ca. 20 bis 60%, je nach Studienpopulation) der Patienten Raucher sind (13, 15, 39, 66, 67).

### **2.3.5. Diabetes Mellitus**

Die Auswirkungen chronisch erhöhter Blut-Glukosekonzentrationen durch Diabetes Mellitus sind komplex, sehr vielfältig und noch nicht vollständig verstanden. Jedoch ist Diabetes Mellitus ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (2), vor allem für plötzlichen Herztod, Herzinsuffizienz und akutem Koronarsyndrom (68).

Prinzipiell führen erhöhte Blutzuckerkonzentrationen über einen mittleren und längeren Zeitraum zu metabolischen, funktionellen und strukturellen Veränderungen an Gefäßen und/oder Nerven (69). Durch die hohen Glukosekonzentrationen werden Proteine oder Lipide glykosyliert. Aber auch Enzyme sind betroffen und verlieren dadurch ihre Funktion. Dies betrifft unter anderem die im Abschnitt 2.1. bereits erwähnte NO-Synthetase oder auch die Superoxiddismutase. Folge sind geringere Konzentrationen des zur Vasodilatation benötigten NO, sowie erhöhte Konzentrationen von Sauerstoffradikalen, welche wiederum inflammatorische Prozesse nach sich ziehen (69) und zum Beispiel erhöhte Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Konzentrationen (43). Die Folgen dieser inflammatorischen Prozesse wurden ebenfalls in den 2.1. und 2.2. erläutert. Zu ihnen gehören unter anderem eine erhöhte Ausschüttung von gefäßverengend wirkenden Mediatoren wie Thromboxan, Endothelin und Prostaglandin (69, 70) durch defekte Endothelzellen.

Zusätzlich zu den inflammatorischen Prozessen wirkt Insulin als Wachstumsfaktor. Dies kann dazu führen, dass z. B. Endothel- aber auch glatte Muskelzellen proliferieren, die Gefäße versteifen und die Dilatationsfähigkeit beeinträchtigt wird (43, 69).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Diabetes Mellitus häufiger unter MVD leiden als Patienten ohne Diabetes Mellitus (15, 61, 62, 69).

## **2.4. Auswirkungen der Erkrankung auf den Alltag - Seattle Angina Questionnaire**

Patienten mit EVS und MVD werden häufig nicht richtig diagnostiziert. Die Symptome wie zum Beispiel Angina Pectoris und Luftnot beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität, sie schränken auch die Aktivität im Alltag ein (9, 13, 17, 18). Häufige Arztkonsultationen, oder auch Koronarangiographien sind eine Folge dessen (16, 71).

Für die Evaluation der Auswirkungen von Herzerkrankungen auf die physische Aktivität, die Stärke der Symptomatik und die Lebensqualität hat sich der SAQ von J. A. Spertus (72) bewährt, welcher in Abschnitt 4.4. näher beschrieben wird.

Jespersen et al. (13) verglichen Patienten mit freien Koronararterien, Patienten mit diffusen Ablagerungen und eine dritte Gruppe von Patienten mit obstruktiv verlegten Koronararterien. Sie nutzten den SAQ als Instrument um Veränderungen auf z. B. die Lebensqualität zu messen. ANOCA-Patienten erreichten zu Behandlungsbeginn ähnliche (schlechte) Ergebnisse wie Patienten mit obstruktiv verlegten Koronararterien. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität, aber auch die Stärke der pektanginösen Beschwerden ist in beiden Patientengruppen vergleichbar (13). In einer weiteren Studie von Jespersen et al. litten ANOCA-Patienten sogar häufiger (zu 49 %) unter chronisch persistierender Angina als Patienten mit obstruktivem chronischem Koronarsyndrom (zu 41 %) und wiesen höhere Raten wiederholter koronarer Angiographien auf (16).

Der CorMicA-Trial untersuchte speziell diese Problematik und konnte einen Vorteil für die Patienten, welche eine Diagnostik der Gefäße auf deren funktionellen Eigenschaften und darauffolgend eine zugeschnittene Therapie erhielten, gegenüber der Kontrollgruppe bestätigen (17, 18). Patienten aus der Interventionsgruppe berichteten durch den SAQ unter anderem über eine signifikant verbesserte Lebensqualität, verbesserte körperliche Aktivität, eine geringere Häufigkeit der Angina-Attacken und größere Behandlungszufriedenheit. Dies war sowohl nach sechs (17) als auch nach 12 Monaten (18) der Fall, womit ein langfristiger Effekt beobachtet werden konnte.

Entgegen der gängigen Meinung zeigen verschiedene Studien über ANOCA-Patienten ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse wie plötzlichem Herztod, instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt, perkutane koronare Interventionen, koronare Bypass-Operationen und

ischämischer Schlaganfall (8, 15, 16, 18). Eine Metaanalyse über 54 Studien mit insgesamt ca. 35.000 Patienten konnte demgegenüber jedoch kein erhöhtes Risiko für Tod oder Myokardinfarkt ermitteln (73). Weitere Folgen der Erkrankungen sind ein erhöhtes Risiko für Angststörungen und/oder Depression (13).

Anhand der in diesem Abschnitt genannten Studien wird deutlich, wie wichtig es ist, in Zukunft ANOCA-Patienten richtig zu diagnostizieren und therapieren.

## **2.5. Diagnostik**

### **2.5.1. Acetylcholin-Provokationstest**

ACH bindet an muskarinergen Rezeptoren und beeinflusst somit sowohl die Endothelzellen als auch die glatten Muskelzellen der Gefäße. Physiologisch reagieren diese mit Vasodilatation (74). Patienten mit EVS und MVD zeigen jedoch häufig eine paradoxe Reaktion in Form von Vasospasmen, pektanginösen Beschwerden und ischämischen elektrokardiographischen (EKG) Veränderungen (17, 75).

Laut den Leitlinien von 2019 (2) ist die invasive Testung der Reaktion der epikardialen Gefäße eine IIb-Empfehlung. Sie gilt als sicher, innerhalb von Minuten durchführbar und lässt sich gut in den Klinikalltag integrieren (17, 75, 76). Die Studiengruppe nach Ong et al. konnte zeigen, dass durch die intrakoronare Gabe von ACH sowohl eine vasospastische Erkrankung (62, 75, 77-79) diagnostiziert werden als auch die Diagnose MVD (62) gestellt werden kann. Zur Diagnose des EVS wurde im Herzkatheterlabor ACH in aufsteigenden Dosen (2 µg, 20 µg, 100 µg, 200 µg) zunächst in die linke Koronararterie und anschließend 80 µg ACH in die rechte Koronararterie injiziert (62, 76, 77). In Anwesenheit von koronaren Vasospasmen > 75 %, ischämischen EKG-Veränderungen in mindestens zwei Ableitungen und pektanginösen Beschwerden wurde die Diagnose eines koronaren Vasospasmus gestellt. Die Diagnose MVD wurde bei pektanginösen Beschwerden, ischämischen EKG-Veränderungen in mindestens zwei Ableitungen und fehlenden epikardialer Vasospasmen vergeben (62, 67, 76, 77). Nach aktueller Studienlage wird unter diesen Kriterien jedoch die Diagnose MV vergeben und in dieser Arbeit so auch verwendet (17, 18, 71, 80). Die Diagnose MVD wird durch die Erhebung der koronaren Flussreserve (CRF) und des Index des mikrovaskulären Widerstandes (IMR) gestellt (17, 18, 71, 80) (vgl. nächstes Kapitel). Dies wurde in dieser Studie jedoch nicht durchgeführt.

## **2.5.2. Koronare Funktionsdiagnostik – FFR, iFR, QFR, CFR, IMR**

Sowohl die in den Abschnitten 2.1. und 2.2. beschriebenen Umbauprozesse als auch die temporären Vasokonstriktionen bzw. -dilatationen beeinflussen die Fließeigenschaften, den Druck und den Flusswiderstand des Blutes innerhalb der Gefäße.

### **2.5.2.1. Fraktionelle Flussreserve (FFR), instantaneous wave-free ratio (iFR) und Quantitative Flow Ratio (QFR)**

Eine hämodynamische Beurteilung von Koronararterien erlaubt es Flusslimitierungen und damit die funktionelle Relevanz von Verengungen in den Koronararterien einzuschätzen. Die Messung der Fraktionellen Flussreserve (FFR) hat sich im klinischen Alltag etabliert und stellt den aktuellen Goldstandard nach Leitlinien dar (2, 81, 82). Die FFR ist ein invasives Verfahren, bei welchem während der Herzkatheter-Untersuchung ein mit Drucksensor ausgestatteter Draht in das Herzkranzgefäß eingeführt wird. Unter maximaler Hyperämie, welche durch die Gabe von Adenosin induziert wird, wird der Druck distal (Pd) und proximal (Pa) der Stenose gemessen.

$$\text{FFR} = \text{Pd/Pa unter maximaler Hyperämie}$$

Bei einer FFR kleiner 0,80 liegt eine hämodynamisch signifikante funktionelle Einschränkung des Blutflusses in der betroffenen Koronararterie vor (2). Die randomisierten, kontrollierten FAME I und FAME II Studien konnten zudem zeigen, dass FFR-gesteuerte Stentimplantationen die Rate an wiederholten Revaskularisierungen, Herzinfarkten und Tod signifikant reduzieren (83, 84).

Dennoch hat auch die FFR-Messung Limitationen. Unter anderem durch die Notwendigkeit der Adenosin-induzierten Hyperämie. Kontraindikationen für Adenosin sind zum Beispiel chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma bronchiale auf Grund erhöhten Risikos für Bronchospasmen. Weiterhin ist der Einsatz von Adenosin bei Herzrhythmusstörungen kontraindiziert, da der Atrioventrikuläre-Knoten (AV-Knoten) durch Adenosin blockiert wird (erhöhtes Risiko für bspw. Wolff-Parkinson-White Syndrom und ventrikuläre Tachykardien). Weitere Kontraindikationen sind Hypotonie und Allergie gegen Adenosin (85). Diesen Patienten bleibt die FFR-Messung verwehrt und die Entscheidung über eine mögliche Stent-Implantation hängt allein von der angiographisch visuell eingeschätzten funktionellen Einschränkung des

Blutflusses ab. Weitere Nachteile der FFR sind zudem der Zeitaufwand sowie die benötigten kostenintensiven Druckkatheter.

Vor diesem Hintergrund gilt das Interesse zunehmend Methoden, welche eine schnelle und risikoarme hämodynamische Einschätzung der Herzkranzgefäße erlauben.

Eine Adenosin-unabhängige Messmethode stellt die instantaneous wave-free ratio (iFR) dar. Während die FFR unter maximaler Hyperämie erhoben wird, handelt es sich bei der iFR um eine Messung des Verhältnisses des Pd zum Pa in der wellenfreien (mittleren) Phase der Diastole (86, 87).

$$\text{iFR} = \frac{\overline{\text{Pd}}_{\text{wave-free-period}}}{\overline{\text{Pa}}_{\text{wave-free-period}}}$$

Während der wellenfreien Phase der Diastole herrscht der niedrigste und stabilste mikrovaskuläre Widerstand. Daher wird die iFR in dieser Phase nicht durch schwankende Werte beeinflusst. Der Widerstand in dieser Phase korreliert zudem mit dem mittleren Widerstand unter Adenosin (87). Warisawa et al. konnten an Patienten mit Stenosen zwischen 40 % und 70% (visuell im Angiogramm befundet) zeigen, dass der distale Druck vom Schweregrad der Stenose abhängig ist (88). Des Weiteren zeigten Warisawa et al. in einer weiteren Studie eine häufigere Diskrepanz zwischen FFR und iFR im Ramus interventricularis im Vergleich zur rechten Koronararterie und des Ramus circumflexus (89). Jerabek et al. konnten zeigen, dass der mikrovaskuläre Widerstand durch das Endothel der mikrovaskulären Gefäße reguliert wird, welches die Diskrepanz zwischen der FFR und der iFR besonders in Patienten mit Risikofaktoren für endotheliale Dysfunktion erklären würde (90). Der Schwellenwert zum Nachweis hämodynamisch relevanter Stenosen wurde in mehrere Studien evaluiert und beträgt 0,89, (91, 92). Somit bietet die iFR eine Adenosin-unabhängige Methode zur Evaluation der Fließeigenschaften in den Koronargefäßen (86, 92, 93).

Zusätzlich wurde eine neue, ebenfalls Adenosin-unabhängige, weniger invasive Möglichkeit der Flussmessung entwickelt; die QFR. Sie orientiert sich an der FFR als Referenz und erlaubt in wenigen Minuten eine Evaluation der funktionellen Relevanz von Verengungen in den Herzkranzgefäßen. Die FAVOR Studie von Tu et al. zeigte eine sehr gute Korrelation und diagnostische Genauigkeit der QFR verglichen mit der FFR (94). Diese Ergebnisse wurden in weiteren Studien bestätigt und unterstreichen die QFR als potenzielle Alternative zur FFR (80, 95-99).

Bei der QFR handelt es sich um eine Angiographie-basierte Methode. Aus zwei Projektionen, die mind. 25° voneinander abweichen, wenig Überlappung und eine gute Füllung mit Kontrastmittel aufweisen, wird ein 3-dimensionales Modell (3D-Quantitative Coronary Angiography; 3D-QCA) des Zielgefäßes erstellt. In einem weiteren Schritt wird mittels Bildzählung der Eintritt und Austritt des Kontrastmittels in das Analysesegment bestimmt und die Flussgeschwindigkeit berechnet. Weiterhin werden bei der computergesteuerten Messung der QFR Informationen zu der Anatomie der Gefäße, als auch zum Widerstand gewonnen.

Somit eignet sich die QFR-Messung gut, um bei EVS einen messbaren Hinweis auf die dadurch entstehende Flusslimitierung und damit verbundene Sauerstoffunterversorgung im angeschlossenen Myokard des spastischen Gefäßes zu gewinnen. Wie bei der FFR kann auch bei der QFR ab einem Wert  $< 0,8$  von einer hämodynamisch signifikanten koronaren Stenose ausgegangen werden (95, 98-101). Das Endothel reguliert durch verschiedene Mediatoren den Gefäßdurchmesser und somit die Vasodilatation oder -kontraktion sowohl der epikardialen als auch der mikrovaskulären Gefäße (vgl. Abschnitte 2.1. und 2.2.). Sind diese eng gestellt, erhöht sich der Flusswiderstand des Blutes in den vorgeschalteten Gefäßen. Auch dieser ist durch die QFR-Messung messbar.

#### **2.5.2.2. Koronare Flussreserve (CFR)**

Die Messung der koronaren Flussreserve (coronary flow reserve = CFR) findet bei nicht stenosierten Gefäßen Anwendung. Hierbei wird das Verhältnis des Blutflusses unter maximaler Vasodilatation im Vergleich zum basalen Ruheblutfluss errechnet (102). Die koronare Flussreserve ist sehr individuell. Sowohl innerhalb der Patienten als auch innerhalb der einzelnen Segmente des Myokards. So erreichen zum Beispiel Frauen höhere CFR-Werte im Vergleich zu Männern (103). Die CFR nimmt physiologisch mit dem Alter unter anderem durch Gefäßwandversteifung, aber auch durch Myokardverdickung, reduzierte Katecholamin-Empfindlichkeit oder reduzierte Lusitropie des Myokards ab (102). Die physiologischen Vorgänge der erzeugten Hyperämie während der CFR-Messung basieren auf einer Stickstoffmonoxid (NO) induzierten endothelabhängigen Vasodilatation durch erhöhten Scherstress an den Gefäßwänden (4, 42). Der erhöhte Scherstress wird künstlich herbeigeführt, indem zum Beispiel Adenosin intravenös injiziert wird (42). Daraufhin wird durch die Endothelzellen NO ausgeschüttet, welches zu Vasodilatation führt. Patienten mit endothelialer Dysfunktion bzw. geschädigtem Endothel zum Beispiel auf Grund von langjährigem Rauchen, Hypertonie oder Diabetes Mellitus, zeigen eine



paradoxe oder ausbleibende Reaktion des Endothels und veränderte Werte in der CFR-Messung (4, 104, 105). Somit erhält man indirekt Informationen über den Blutfluss der mikrovaskulären Gefäße, weshalb die CFR-Messung zur Diagnostik der mikrovaskulären Gefäße genutzt wird (4, 5, 63, 80, 106, 107).

In dieser Arbeit wurde die CFR-Messung nicht durchgeführt da dies zum Start dieser Studie 2017 in den Leitlinien von 2013 lediglich eine Iib-Empfehlung war (5). Eine direkte visuelle Darstellung der mikrovaskulären Gefäße im Patienten ist derzeit technisch noch nicht möglich. Die nicht-invasive QFR-Messung könnte jedoch durch die Berechnung des Flusswiderstandes Hinweise auf endotheliale Funktion der Gefäße liefern.

### **2.5.2.3. Index des mikrovaskulären Widerstandes – IMR**

Der Index des mikrovaskulären Widerstandes (IMR) ist ein neuer Parameter und beschreibt das Produkt des distalen Drucks und der mittleren Flussgeschwindigkeit unter maximaler Hyperämie (gemessen mit einem Temperatur- und Druck-sensitiven Katheter). Ein Index größer gleich 25 weist auf eine gestörte mikrovaskuläre Funktion hin (17, 66, 71, 79, 80). Dieser kann invasiv, zeitgleich mit der FFR durch adenosininduzierte Hyperämie ermittelt werden.

Der IMR wurde in dieser Studie auf Grund der zum Start dieser Studie fehlenden Leitlinienempfehlung (5) nicht erhoben. In der aktuellen Leitlinie (2) von 2019 ist die Messung des IMR eine Iia-Empfehlung. Diese lässt sich in naher Zukunft (Stand 04/2021) wahrscheinlich mit der nichtinvasiven QFR-Messung erheben.

## **2.6. Therapieoptionen**

Lange Zeit wurde den beiden Pathologien EVS und MV wenig Beachtung geschenkt. Es stehen nur wenige Studien zur Therapie zur Verfügung, insbesondere fehlt es an RCT-Studien. Derzeit bieten lediglich zwei Studien, der CorMicA-Trial (17) und eine Studie von Merz et al. (66) Informationen.

Der CorMicA-Trial (17, 80, 108) diagnostizierte zunächst ANOCA-Patienten. Im Anschluss wurde der Trial in zwei Arme unterteilt. Im ersten Arm erhielten die Patienten eine medikamentöse Therapie abhängig von der Diagnose nach koronarer Funktionsdiagnostik in Form von FFR, CFR,

IMR und ACH-Test. Im zweiten Arm wurden die Ergebnisse der koronaren Funktionstests verblindet und die Patienten erhielten die von ihrem Arzt verordnete medikamentöse Standardtherapie.

Darauf basierend wurde der Einfluss der Therapie auf bspw. das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, aber auch das Ergebnis des SAQ verglichen. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung z. B. der Lebensqualität bei Patienten mit gezielter Therapie nach diagnostiziertem EVS oder MV. (17, 18).

Wie auch bei dem chronischen Koronarsyndrom, bei welchem die Pathogenese durch den Lebensstil beeinflusst wird (2), wird auch für ANOCA-Patienten eine Veränderung des Lebensstiles und somit eine Reduktion der Risikofaktoren empfohlen (2, 9). Je nach Patienten kann dies individuell durch Gewichtsabnahme, Bewegung, Ernährungsumstellung und ggf. Reduktion, besser noch Beendigung des Rauchens (2) geschehen.

Da auch Hypertonie einen Risikofaktor darstellt, ist eine Einstellung derer empfohlen, um weitere Umbauprozesse an den Arterien, aber auch am Myokard zu begrenzen (109). Um einer möglichen Dyslipidämie zu begegnen, bieten sich Statine an (106, 110). Interessante Ergebnisse werden von der WARRIOR-Studie aus Florida erwartet, welche ANOCA-Frauen randomisiert und die Effekte sowohl von Statinen als auch von ACE-Inhibitoren evaluiert.

Sowohl Patienten mit diagnostizierten EVS als auch MV profitieren von Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren), als auch von Statinen (2, 9, 106).

Je nach Vor- bzw. Co-Erkrankung wie z. B. Diabetes Mellitus oder Hypertonie sollte die hierfür indizierte Therapie fortgeführt bzw. initiiert werden.

Kunadian et al. (9) empfehlen Nicorandil zur Therapie des EVS. Auch im CorMicA-Trial (17) wurde dieses Medikament verabreicht. Dieses ist in Deutschland derzeit (04/2021) noch nicht zugelassen.

### **2.6.1. Therapieoptionen des epikardialen Vasospasmus**

Die Ursache des EVS ist noch nicht hinreichend geklärt. Daher ist eine Veränderung des Lebensstils und damit einhergehend eine Reduktion der Risikofaktoren essenziell (9).

Weiterhin sollte zunächst die bereits bestehende Medikation der Patienten überprüft und falls möglich angepasst werden.

Betablocker wirken über die Hemmung der Beta-Adrenorezeptoren und verhindern dadurch die Bindung der Hormone Adrenalin bzw. Noradrenalin. Dadurch wird die Herzfrequenz gesenkt und somit auch der Blutdruck. Eine Blockade der Beta-Adrenorezeptoren könnte eine alpha-Rezeptor-abhängige Vasokonstriktion demaskieren. Es gibt einige wenige Berichte speziell über Propranolol, welches sogar koronare Vasospasmen hervorrufen kann (111-113). Bei Patienten mit nachgewiesenem Vasospasmen sind Betablocker daher nicht empfohlen (5).

Als Therapie der ersten Wahl wird Diltiazem, gegebenenfalls in ungewöhnlich hohen Dosen, für den EVS empfohlen (2, 5, 9, 17, 106).

Im CorMicA-Trial (17) erhielten Patienten mit Vasospasmus häufiger Kalziumantagonisten, Nitroglycerin Spray bei Bedarf und Statine als die Kontroll-Gruppe. Es wurde beobachtet, dass diese nach sechs Monaten eine deutliche Verbesserung in den Kategorien Physical Limitation, Angina Frequency, Treatment Satisfaction und Quality of Life des SAQ, welcher in Abschnitt 4.4. erläutert wird, erzielten. Daraus folgend verbesserte sich auch der Summary Score signifikant. Diese Studie ist eine der wenigen, welche die Wirksamkeit einer gezielten Therapie nach katheterbasierter funktioneller Diagnostik auf die Lebensqualität stützen kann.

Kalziumantagonisten wirken, wie auch Betablocker, negativ inotrop, dromotrop und chronotrop. Vor allem die Verwendung von Betablockern, in Kombination mit Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ wie z. B. Verapamil, aber auch Diltiazem sollte daher überdacht werden. Es wurden schwere Bradykardien bis zu Asystolie beobachtet (2, 114-116). Sowohl die ESC Leitlinien von 2013, als auch diese von 2019 raten von der Kombination von Betablockern und Kalziumantagonisten ab (2, 5). Chronische Niereninsuffizienz kann das Risiko von diesen Ereignissen, vor allem bei Einnahme von Nebivolol und Bisoprolol, erhöhen (114).

Weiterhin werden langwirksame Nitrate empfohlen (5, 9, 17, 106), welche Vasospasmen entgegenwirken.

### **2.6.2. Therapieoptionen Mikrovaskulärer Vasospasmus**

Auch für diese Patientengruppe ist die Anpassung des Lebensstils und Reduktion der Risikofaktoren von großer Bedeutung (9).

An Medikamentösen Möglichkeiten empfehlen sowohl die Leitlinien von 2019 (2), als auch Kunadian et al. (9) für Patienten mit MV und reduzierter CFR bzw. erhöhten IMR eine Therapie mit Betablockern, Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie z. B. Amlodipin oder Lercanidipin und ACE-Inhibitoren. Im CorMicA-Trial waren neben EVS-Patienten auch Patienten mit MV inbegriffen. Diese profitierten ebenfalls von der diagnosebasierten Therapie (17).

Ranolazin wird von Kunadian et al. empfohlen (9). Die RCT-Studie von Merz et al. konnte jedoch keine Verbesserung der Lebensqualität (gemessen durch den SAQ) unter Kurzzeit-Therapie (von zwei Wochen) durch Ranolazin messen (66). Koh et al. kamen in dem RCT-Pilot-Trial Marina unter einer 3-monatigen Therapie zu demselben Ergebnis (117). Allerdings zeigten Patienten unter Ranolazin in der Studie von Koh et al. eine geringere körperliche Beeinträchtigung (gemessen durch den SAQ) (117). In der Studie von Merz et al. (66) verbesserte sich jedoch die Angina-Symptomatik und die gemessene myokardiale Durchblutung in einer Subgruppe mit einer CFR kleiner als 2,5. Weiterhin zeigte sich ein verringerter Sauerstoff-Bedarf des Myokards unter Ranolazin im Vergleich zur Placebo-Gruppe (66). Die Arbeitsgruppe von Merz et al. konzentriert sich vorwiegend auf Frauen, weshalb Frauen in dieser Studie mit 96% deutlich überrepräsentiert waren. Allerdings sind Patienten mit MV zu ca. 70 % mehrheitlich Frauen, weshalb diese Studie durchaus repräsentativ ist. In der Patientenpopulation von Koh et al. (117) veränderte sich der Sauerstoffbedarf im Widerspruch zu der Studie von Merz et al. (66) jedoch nicht.

Für den evidenzbasierten Einsatz von Ranolazin in dieser Patientengruppe werden weitere Studien mit einer längeren Einnahmedauer und/oder größeren Studienpopulation benötigt.

Im Abschnitt zur Pathophysiologie (vgl. Abschnitt 2.2.2.) wurde bereits das geringe Ansprechen von Nitraten in dieser Patientengruppe erwähnt (5, 41). Diese Reaktion könnte diagnostisch zum

Beispiel unter einem physischen Stress-Test oder unter einer Angina-Attacke auf das Vorliegen eines MV hinweisen (41).

### **3. Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit**

Diese Arbeit untersucht Patienten, welche unter typischen kardiovaskulär-bedingten Symptomen wie zum Beispiel Angina Pectoris oder Dyspnoe leiden, angiographisch jedoch keine relevanten Stenosen aufweisen (ANOCA-Patienten). Der Fokus dieser Arbeit liegt auf einer umfassenden Charakterisierung der Patienten, vor allem im Hinblick auf das Geschlecht, und der Stratifizierung möglicher Risikofaktoren des EVS und MV. Des Weiteren werden die Auswirkungen auf den Alltag, welche durch den SAQ erhoben wurden, diskutiert. Neu ist die Messung der QFR bei Patienten mit EVS und MV.

Wie bereits in der Einleitung geschildert, handelt es sich bei dem EVS und MV um zwei verschiedene Krankheitsbilder, welche häufig nicht hinreichend diagnostiziert und verstanden worden sind. Daher soll diese Studie beide Erkrankungen anhand der Patientenkohorte und bereits vorliegenden Studien betrachten und Möglichkeiten zur Diagnostik aufzeigen. Durch den SAQ wird die Bedeutung der Erkrankungen unter anderem auf die körperliche Beeinträchtigung, die Angina Frequenz und die Lebensqualität der Patienten dargestellt. Außerdem wird verdeutlicht, dass sich dieser gut eignen könnte, um beispielsweise den Therapieerfolg im Verlauf zu evaluieren.

### **4. Material und Methodik**

#### **4.1. Literaturrecherche**

Zur Literaturrecherche wurde Pubmed der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten (National Library of Medicine) als Datenbank genutzt. Es wurden deutsch- und englischsprachige Studien einbezogen. Zeitliche Begrenzungen gab es nicht. Die Angaben zu den häufigsten Todesursachen wurden aus den Daten des Statistischen Bundesamtes/Destatis (1) entnommen. Angaben zu Prävalenzen z. B. der Dyslipidämie wurden aus den Daten der DEGS1-Studie des Robert-Koch-Institutes (118-120) bezogen.

## **4.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

Von Mai 2017 bis Juni 2020 wurden insgesamt 100 Patienten in das NoCAD-Register eingeschlossen. Patienten älter als 18 Jahre, mit pektanginösen Beschwerden oder Dyspnoe und Ausschluss von epikardialen Stenosen > 50 % (visuell angiographisch befundet) wurden durch den ACH-Test (62, 77) untersucht und anschließend konsekutiv in das NoCAD-Register aufgenommen. Von allen Patienten lag vor der ACH-Testung eine Einverständniserklärung vor. Die Studie wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki für die medizinische Forschung am Menschen und mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission durchgeführt.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom (121), Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathie, akuter oder chronischer Myokarditis, Myasthenia Gravis, COPD ab Stadium 3, chronischer Niereninsuffizienz mit einem Kreatininwert größer als 2,0 mg/dl, Schluckstörungen oder gastroösophagealem Reflux, vorangegangener Herztransplantation, sowie Patienten mit intrakoronaren Stenosen  $\geq$  50 % (visuell im Angiogramm befundet).

## **4.3. Diagnostik im Herzkatheterlabor**

Patienten mit typischer pektanginöser Symptomatik oder Dyspnoe wurden elektiv im Herzkatheterlabor untersucht. Die Medikation der Patienten wurde bis zu dieser Untersuchung nicht verändert. Zeigten sich im Angiogramm (visuell eingeschätzt) keine signifikanten Stenosen der epikardialen Herzkranzgefäße, wurde ACH in aufsteigender Dosierung in die linke Koronararterie injiziert (62, 67, 77-79, 122). Die Injektion von ACH führt physiologisch zu einer Vasodilatation der Gefäße (74). Eine Vasokonstriktion durch ACH lässt eine gestörte Funktion der Regulation des Gefäßtonus annehmen (36, 123).

Die rechte Koronararterie wurde nicht provoziert, um den von ihr versorgten AV-Knoten nicht zu irritieren. Die kleinste Dosis ACH betrug 2  $\mu$ g. Diese wurde in einer 6 ml Natriumchlorid (NaCl)-Lösung innerhalb von 20 Sekunden injiziert. Dabei wurde durchgehend ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet, um eventuelle Rhythmusstörungen zu erkennen. Weiterhin wurde kontinuierlich der arterielle Blutdruck überwacht. Eine Minute nach Beginn der Injektion wurde eine angiographische Aufnahme in den Projektionen RAO (right anterior oblique) 20/30 kaudal, LAO (left anterior oblique) kranial erstellt. Zeigten sich keine angiographischen, elektrokardiographischen oder klinischen Veränderungen wurde diese Injektion mit 20  $\mu$ g (in 6 ml NaCl) und 100  $\mu$ g (in 5,5 ml NaCl) wiederholt (62, 77-79).

### 4.3.1. Protokoll Acetylcholin-Gabe

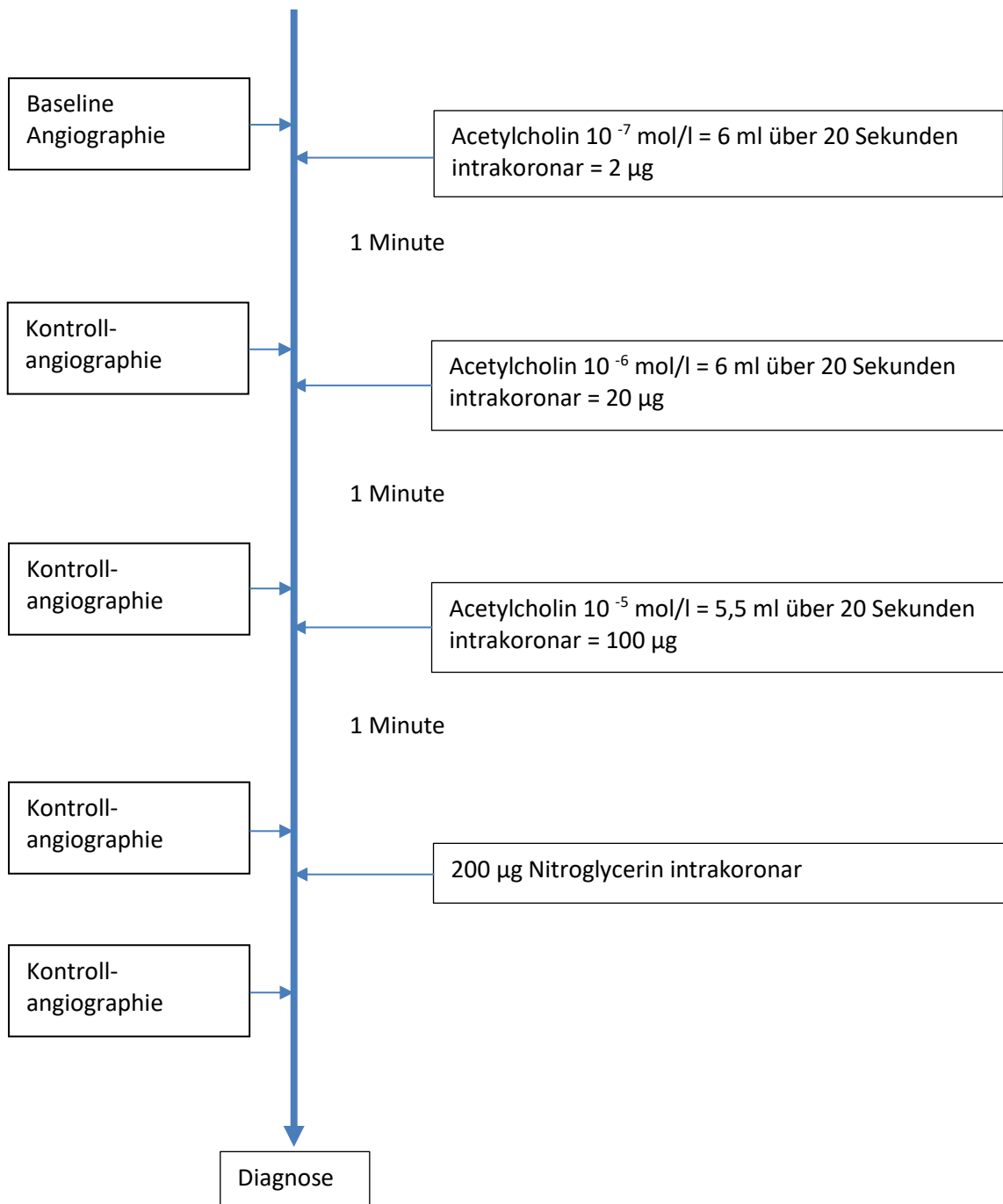


Abbildung 1 - Flussdiagramm zur invasiven epikardialen Diagnostik mittels Acetylcholin

### 4.3.2. Einteilung der Patienten in Gruppen

Im Anschluss an die Diagnostik im Herzkatheterlabor wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt. Patienten, welche angiographisch einen Vasospasmus mit einer Diameterreduktion > 75 % (visuell im Angiogramm befundet) zeigten, wurden in die Gruppe EVS eingeteilt. Hatten die Patienten keinen Spasmus, jedoch alltagstypische Symptome und ein auffälliges EKG, waren diese der Gruppe MV zugeteilt worden. Zeigten die Patienten unter der ACH-Testung keines dieser Merkmale oder lediglich klinische Symptome, wurden sie als „negativ getestet“ eingeordnet. Zwei Patienten waren nicht auswertbar. Einer dieser Patienten hatte einen Linksschenkelblock. Ein weiterer Patient reagierte schon nach sehr geringen Mengen ACH sehr sensibel mit mehreren asymptomatischen atrioventrikulären-Blöcken (AV-Blöcke), welche jeweils nur sehr kurz anhielten und selbst-limitierend waren. Dies führte jedoch dazu, dass der Test nach der Injektion von nur 1 µg ACH im Sinne der Patientensicherheit abgebrochen wurde.

Aus der ACH-Testung ergaben sich folgende Patientengruppen:

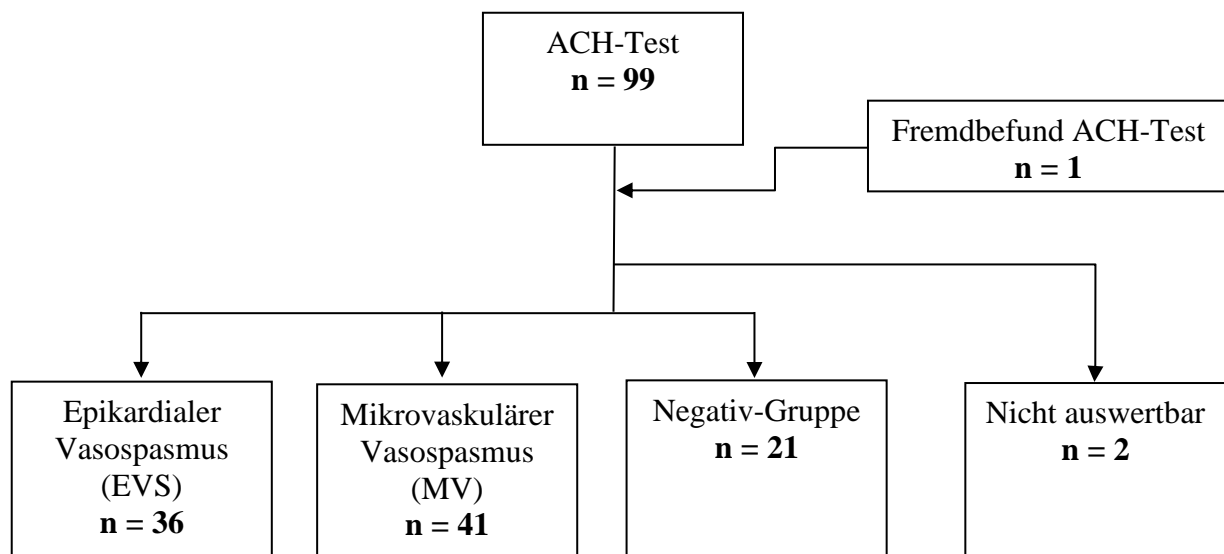
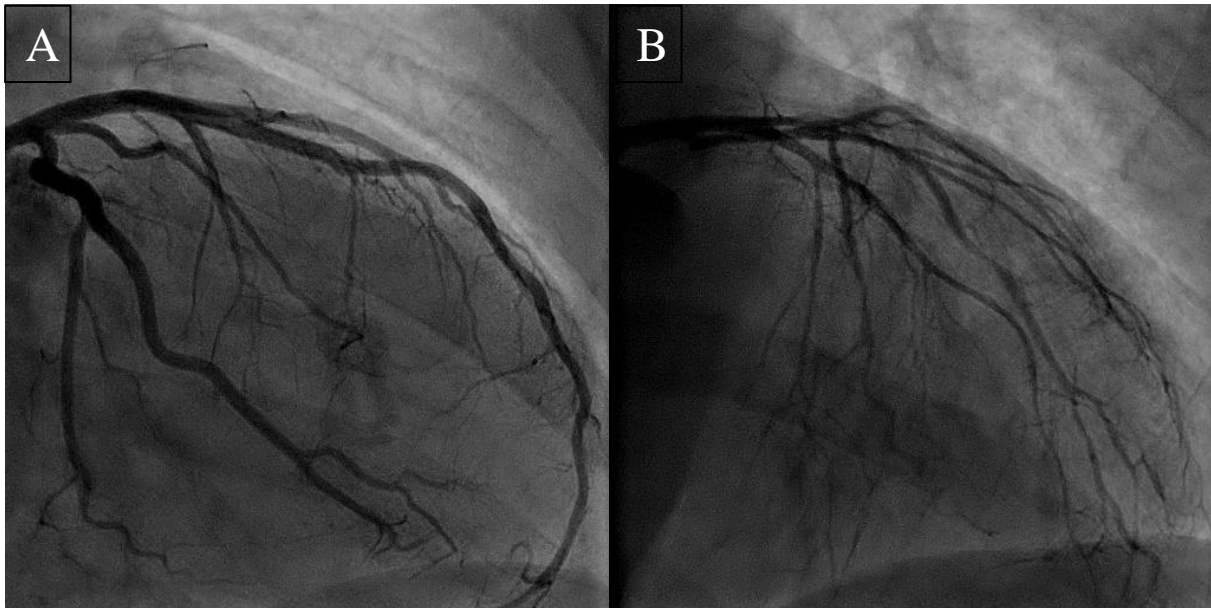


Abbildung 2 - Flussdiagramm zur Einteilung der Patienten nach ACH-Testung





*Abbildung 3 – Angiogramm eines Vasospasmus*

*A. Linke Koronararterie vor ACH-Gabe. B. diffuser Vasospasmus unter ACH-Gabe*

Alle Patienten erklärten noch vor der Herzkatheteruntersuchung ihr Einverständnis zur Aufnahme in das NoCAD-Register.

Nach der Untersuchung und Diagnostik im Herzkatheterlabor wurde eine allgemeine und eine kardiologische Anamnese bezüglich der Baseline-Charakteristika durchgeführt. Weiterhin wurden Daten zum Alkoholkonsum, zu den genauen Symptomen, sowie zum Sportverhalten durch entsprechende Fragen erhoben. Daten zu klinischen Befunden wie zum Beispiel Laborbefunden, Echokardiographie, etc. wurden aus der Patientenakte entnommen. Somit wurden keine weiteren studienspezifischen Untersuchungen durchgeführt.

Die Patienten wurden anschließend von ihrem niedergelassenen Kardiologen oder der kardiologischen Ambulanz des Klinikums Benjamin Franklin weiterbetreut. Im Rahmen einer Nachverfolgung (Follow-up) nach sechs Monaten wurden sie telefonisch oder schriftlich durch Studienassistenten erneut kontaktiert, um anamnestisch studienspezifische Daten zu Symptomen und Sportverhalten etc. zu erheben, sowie den SAQ zu wiederholen.

## **4.4. Seattle Angina Questionnaire - SAQ**

### **4.4.1. Beschreibung des SAQ**

Der SAQ ist ein speziell für Herzerkrankungen konzipierter, validierter Fragebogen von John A. Spertus (72, 124), welcher in fünf verschiedenen Kategorien die Auswirkungen von kardialen Erkrankungen auf den Alltag misst. Seine Stärken bestehen unter anderem darin, dass er sich spezifisch auf Herzerkrankungen bezieht, da er diese in jeder Frage adressiert. Außerdem deckt er mit nur 19 Fragen fünf Skalen ab. Dabei bezieht sich der Fragebogen auf die vergangenen vier Wochen. Des Weiteren kann er in wenigen Minuten vom Patienten selbst ausgefüllt werden.

Die Auswertung des SAQ-Fragebogens erfolgte mittels einer Anleitung, welche über <https://cvoutcomes.org> (26.04.2021) bezogen wurde. Laut dieser werden die erreichten Punkte der jeweiligen Skalen addiert, die geringstmögliche Punktzahl subtrahiert und durch die Streuung der Skala dividiert. Im letzten Schritt wird das Ergebnis mit 100 multipliziert, um einen Score zwischen 0 und 100 zu erhalten.

Skala 1 umfasst eine Frage mit neun Unterpunkten zur körperlichen Beeinträchtigung (Physical Limitation). Diese sind wiederum in drei Bereiche untergliedert. Die Fragen eins bis drei beziehen sich auf leichte körperliche Aktivitäten wie z. B. sich anziehen, die Fragen vier bis fünf auf mittlere Anstrengung und die Fragen sechs bis neun beziehen sich auf schwerere körperliche Aktivitäten wie z. B. anstrengenden Sport. Die Antwortmöglichkeiten umfassen sechs Stufen von „ein wenig eingeschränkt“ bis „sehr eingeschränkt“. Es besteht zudem die Möglichkeit „aus anderen Gründen eingeschränkt“ anzukreuzen.

Skala 2 besteht aus einer Frage und erfragt die Stabilität der pektanginösen Beschwerden (Angina Stability). Hier wird abgefragt, ob die Beschwerden häufiger oder weniger häufig auftreten, bzw. ob sie gleichgeblieben oder gar nicht aufgetreten sind. Es wird die Veränderung der Frequenz betrachtet im Vergleich zum Referenzzeitpunkt vier Wochen vor der Befragung.

In der dritten Skala wird durch die Fragen drei und vier die Häufigkeit der Beschwerden an sich zum Zeitpunkt der Beantwortung des Fragebogens (Angina Frequency) erfasst. Es wird erfragt, wie häufig die Beschwerden pro Tag bzw. pro Woche auftreten und wie häufig Nitroglycerin (in Form von Spray oder Tabletten) eingenommen wurde.

Über die vierte Skala wird in Frage fünf bis acht die Zufriedenheit mit der Behandlung (Treatment Satisfaction) ermittelt. Hier kann der Patient angeben, ob er die Medikamenteneinnahme als lästig empfindet und ob er mit der Behandlung, aber auch den Erläuterungen des Arztes zufrieden ist. Er kann in fünf Stufen „überhaupt nicht zufrieden“ bis „vollkommen zufrieden“ ankreuzen.

Die Fragen neun bis elf ergeben schlussendlich die fünfte Skala. In dieser wird die Lebensqualität (Quality of Life) beleuchtet. Es wird nach der Lebensfreude und der Zufriedenheit unter den Beschwerden gefragt. Man hat auch hier die Möglichkeit, in fünf Stufen von „stark eingeschränkt/überhaupt nicht zufrieden“ bis „nicht eingeschränkt/vollkommen zufrieden“ zu antworten. Die letzte Frage erfasst die Patientensorge vor einem plötzlichen kardialen Tod. In fünf Stufen kann man angeben, ob man sich ununterbrochen damit beschäftigt, oft, gelegentlich, selten oder nie.

Die Werte der Skalen I, III und V können zur Vereinfachung in einem Gesamtwert (Summary Score) zusammengefasst werden. In allen Skalen gilt, dass höhere Werte eine Verbesserung in der jeweiligen Kategorie bedeuten (72, 124, 125). Nach John Spertus wird bereits eine Veränderung von 10 Punkten auf einer Skala als klinisch relevante Veränderung gewertet (72).

Aus den errechneten Werten der Skala Physical Limitation (Skala I) und Angina Frequency (Skala III) lassen sich folgende Ränge bilden (125):

kaum beeinträchtigt	100 – 75 Punkte
mäßig beeinträchtigt	74 – 50 Punkte
deutlich beeinträchtigt	49 – 25 Punkte
sehr beeinträchtigt	24 – 0 Punkte

Für die Werte der Skala II (Angina Stability) können folgende Ränge gebildet werden (125):

viel besser als vor 4 Wochen	76 – 100 Punkte
etwas besser als vor 4 Wochen	51 – 75 Punkte
unverändert	50 Punkte
etwas schlechter als vor 4 Wochen	25 – 49 Punkte
viel schlechter als vor 4 Wochen	0 – 24 Punkte

Für die Skala Quality of Life (Skala V) gilt folgendes (125):

ausgezeichnet	75 – 100 Punkte
gut	50 – 74 Punkte
mittelmäßig	25 – 49 Punkte
schlecht	0 – 24 Punkte

Für die Skala IV (Treatment Satisfaction) wurden keine Ränge gebildet (125).

#### 4.4.2. Analyse der Follow-up Ergebnisse aus dem SAQ

Die Patienten des NoCAD-Registers wurden im Anschluss an die Erhebungen im Erstkontakt sechs Monate weiterhin betreut. Im Zuge dessen wurden sie telefonisch oder schriftlich kontaktiert und erneut nach ihren Symptomen, Medikamenteneinnahme, Rauch- und Sportverhalten befragt. Des Weiteren wurde der SAQ erneut erhoben, um die Entwicklung des Patienten abhängig von der jeweiligen Diagnose zu erfragen.

Die Voraussetzung für die Auswertung des Follow-up ist dessen vollständiges Vorliegen. Die Gruppengröße des Follow-up lässt sich anhand des folgenden Flussdiagramms nachvollziehen.

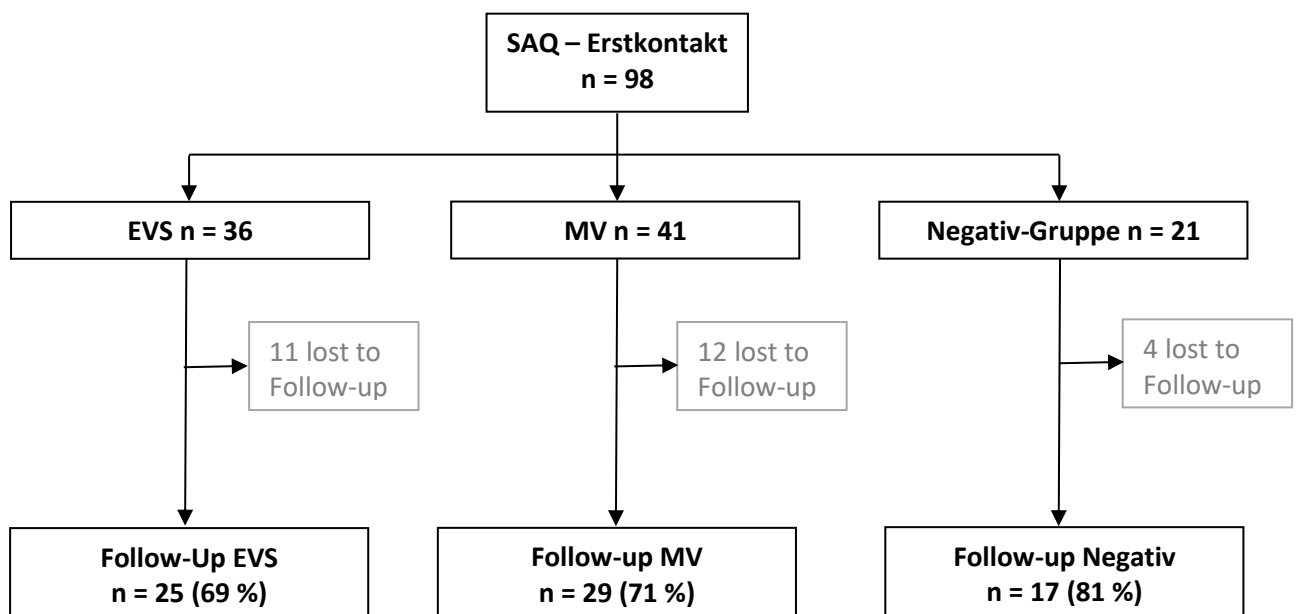


Abbildung 4 - Flussdiagramm zur Auswertung der SAQ - Follow-up

#### 4.5. QFR-Messung

Die standardisierten QFR-Messungen wurden offline durch zertifizierte Mitarbeiter anhand der validierten Software QAngio XA/3D der Firma Medis mit Sitz in Leiden (Niederlande) durchgeführt. Als Grundlage dienten die angiographischen Aufnahmen während des ACH-Test (62, 77-79) im Rahmen der Herzkatheter-Untersuchung. Es wurden zwei Aufnahmen aus mind. 25° voneinander abweichenden Projektionen mit wenig Überlappung und guter Kontrastmittelfüllung in der Enddiastole ausgewählt. Die Enddiastole ließ sich anhand des Endes der P-Welle aus dem EKG und der maximalen Relaxation des Myokards im Angiogramm ermitteln. Im nächsten Schritt wurde eine anatomische Landmarke, wie z. B. der Abgang eines Diagonal- oder Septalastes bestimmt, der in beiden Projektionen gut erkennbar war. Das Analysesegment wurde proximal direkt am Hauptstammabgang und distal am Abgang eines Septalastes bestimmt. Das distale Ende wurde stets distal des Spasmus bestimmt. Die Gefäßkonturen, sowie der Gefäßverlauf wurden durch die Software automatisch ermittelt. Jedoch konnten Abweichungen durch den Auswertenden manuell korrigiert werden. Aus diesen Angaben wurde ein dreidimensionales Bild erstellt und mittels 3D-QCA die anatomischen Parameter ermittelt. Anhand der Bestimmung des Kontrastmitteleinstromes am proximalen und am distalen Punkt des Analysesegments wurde die Flussgeschwindigkeit errechnet. Die QFR-Messungen wurden anhand der Angiographien sowohl für den Ramus interventricularis als auch für den dominanten Ramus circumflexus oder den dominanten Marginalast, jeweils vor und bei maximaler ACH-Dosis durchgeführt, um Ergebnisse in Ruhe und unter maximaler ACH-Stimulation zu erhalten. Bei Patienten mit EVS (fokal oder diffus) wurden lediglich die Gefäße mit sichtbarem Spasmus berücksichtigt. Ausschlussgründe für die QFR-Messungen waren meist technischer Natur. Zum Beispiel konnten 17 Angiographien nicht in das Programm QAngio XA/3D übertragen werden. Bei 15 Testungen fehlte die zweite, für die QFR-Messung jedoch notwendige 25° abweichende Projektion. Die Gefäße überlappten sich bei 11 Gefäßen in dem zweidimensionalen Bild, weshalb die Konturen des zu untersuchenden Gefäßes nicht mehr eindeutig diskriminiert werden konnten. Durch insuffiziente Kontrastmittelfüllung in der Enddiastole konnten drei Gefäße nicht analysiert werden, da auch hier die Konturen nicht abgrenzbar waren. Bei einer Patientin wurde der Provokationstest mit ACH nicht durchgeführt, da diese in der Herzkatheteruntersuchung bereits spontan einen Spasmus präsentierte.

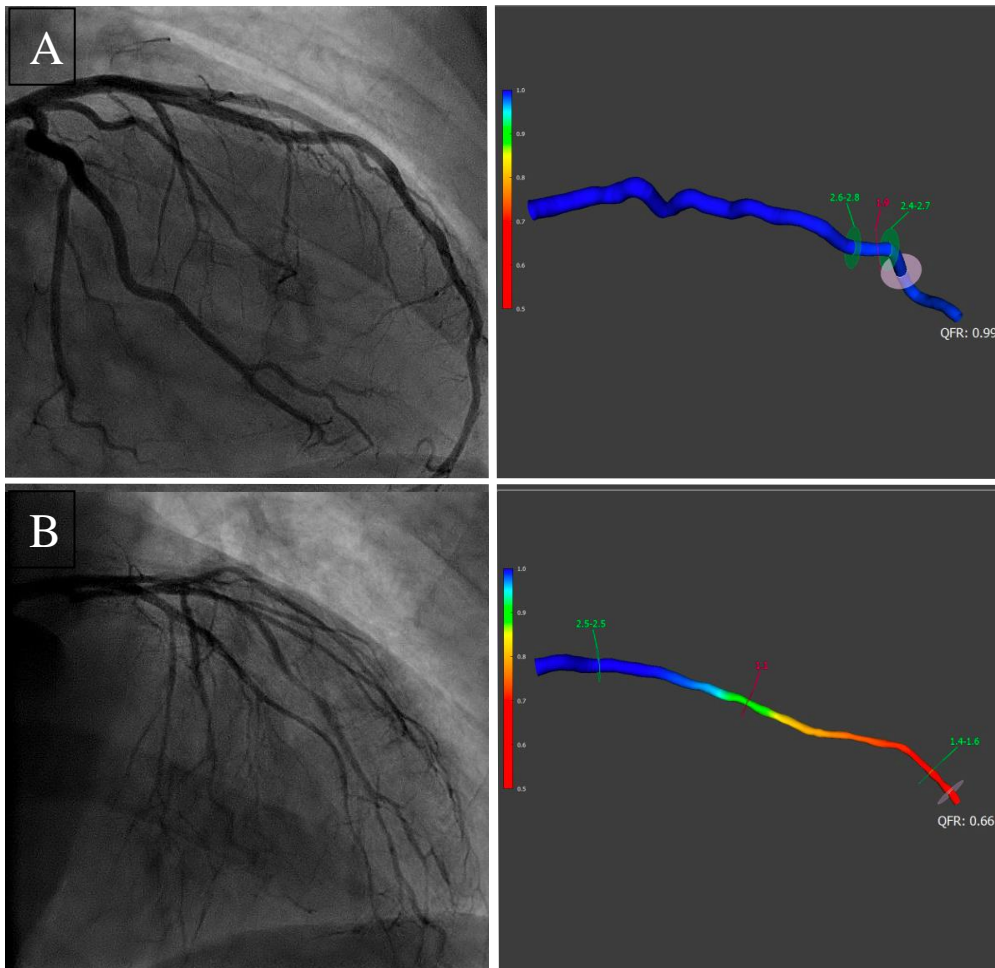


Abbildung 5 – Angiogramm mit dazugehöriger 3D-Rekonstruktion durch QAngioXA/3D

**A:** Angiogramm des zu untersuchenden Gefäßes vor ACH-Gabe und Darstellung der 3D-Rekonstruktion durch die Software QAngio XA/3D; **B:** Präsentation eines epikardialen Vasospasmus unter ACH-Gabe und Darstellung der 3D-Rekonstruktion durch die Software QAngio XA/3D

#### 4.5.1. Einteilung der Gruppen auf Gefäßebene

Für die QFR-Messungen wurden Gruppen auf Grundlage der Gefäße gebildet. Die Messungen wurden sowohl der Ramus interventricularis als auch der Ramus Circumflexus oder dessen dominanten Marginalast berücksichtigt. Weiterhin wurde in der Regel pro Patient eine QFR-Messung vor ACH-Gabe und eine Messung unter maximaler ACH-Gabe durchgeführt. Somit ergeben sich potenziell vier QFR-Messungen pro Patienten mit MV oder negativem Ergebnis und zwei bis vier QFR-Messungen pro Patient mit EVS.

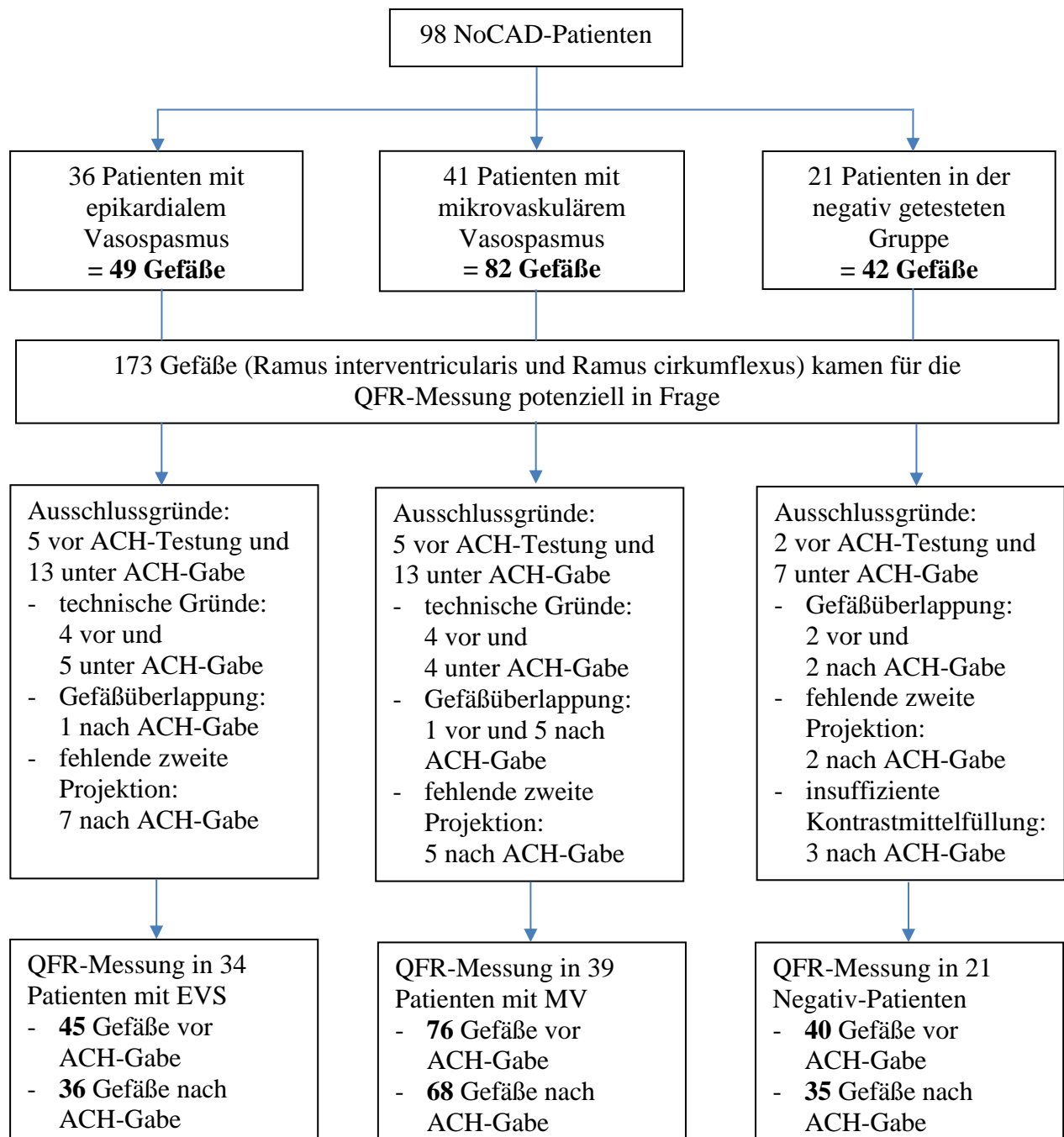


Abbildung 6 - QFR- Flussdiagramm zu Einteilung der Gruppen auf Gefäßebene

#### 4.5.2. Parameter der QFR-Messung

Folgende Parameter wurden durch die QFR-Messung erhoben:

##### Fixed-flow vessel QFR = fQFR

QFR-Messung des kompletten Analysesegments mit Annahme einer fixen empirischen Flussgeschwindigkeit von 0,35 m/s, angelehnt an vorangegangene FFR-Studien (100).

##### Contrast-flow vessel QFR = cQFR

QFR-Messung des kompletten Analysesegments unter Berücksichtigung des Kontrastmittelflusses auf Grundlage von Bildzählungen (Kontrastmitteleinfluss vom Start- bis zum Endpunkt des Analysebereichs) (100). Diese Werte bilden die tatsächliche Flussgeschwindigkeit ab.

Laut Tu et al. (100) und Staehli et al. (99) korrelieren sowohl die fixed-flow vessel QFR (fQFR), als auch die contrast-flow vessel QFR (cQFR) am besten mit der FFR.

##### Mean reference vessel Diameter (3D-QCA), in Millimeter (mm)

Dieser Parameter gibt den mittels 3D-QCA bestimmten durchschnittlichen Referenzdurchmesser des analysierten Gefäßes in Millimeter an.

##### Minimum lumen diameter = MLD (3D-QCA), mm

Dieser Parameter beschreibt den minimalen Gefäßdurchmesser einer Stenose innerhalb des Gefäßes in Millimeter und wird mittels 3D-QCA ermittelt (126).

##### Percent diameter stenosis (3D-QCA), %

Dieser Wert gibt den stenosierten Durchmesser in Prozent an. Hierzu wird der Gefäßdurchmesser an der Engstelle mit dem Referenzdurchmesser an dieser Stelle in Relation gestellt (126). Der Wert wurde anhand der 3D-QCA ermittelt.

##### Percent area stenosis (3D-QCA), %

Die stenosierte Fläche ist ein weiterer, genauerer Parameter zur Einschätzung der Schwere einer Stenose. Als Referenz dient die Fläche des Gefäßes im 3D-Modell, welche ohne Stenose vorliegen würde (126). Der Wert wurde anhand der 3D-QCA ermittelt.



Die beiden Werte Percent Diameter Stenosis und Percent Area Stenosis korrelieren in der Schwere der Ausprägung nicht linear miteinander. Der Grad der Percent Area Stenosis wiegt schwerer als der Grad der Percent Diameter Stenosis. 50 % diameter stenosis bedeuten ca. 65 bis 70 % area stenosis und 75 % diameter stenosis ca. 90 % area stenosis (126).

#### Lesion length (3D-QCA), mm

Dieser Parameter gibt die Länge der Gefäßverengung in Millimeter an.

#### QFR-contrast resistance, mmHg\*s/m

Hier wird der physiologische Widerstand gemessen, welcher dem strömenden Blut entgegengesetzt wird. Für dessen Berechnung wird sowohl das Ohm'sche Gesetz als auch das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz genutzt. Über das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz lässt sich mithilfe des Radius und der Länge des Segments der Volumenstrom ermitteln. Dieser wird zur Ermittlung des Strömungswiderstandes durch das Ohm'sche Gesetz genutzt.

#### QFR contrast velocity, m/s

Die QFR contrast velocity beschreibt die Flussgeschwindigkeit des Kontrastmittels innerhalb des ausgewählten Segmentes. Zur Grundlage dient unter anderem die Anzahl der Bilder, welche zwischen dem Start des Kontrastmitteleinlaufes in das Segment bis zum vollständigen Ausfüllen des Kontrastmittels des Segments gezählt werden.

## 4.6. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics 27 von IBM. Es wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von  $<0,05$  festgelegt.

Kategorielle/nominale Daten wurden in Anzahl und Prozentwerten angegeben. Metrische Parameter wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Sie wurden in Median und Interquartilbereich angegeben.

Der Vergleich zwischen den (unverbundenen) Gruppen erfolgte für kategorielle Daten mit dem Fisher-Exakt-Test. Verbundene (vor ACH-Test/nach ACH-Test), kategorielle, dichotome Daten wurden mit dem McNemar-Test analysiert.

Metrische, unverbundene Daten zweier Gruppen wurden bei Nicht-Normalverteilung mit dem Mann-Whitney-U Test verglichen, während für mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis Test angewandt wurde. Metrische verbundene Daten zweier Gruppen wurden, da sie bis auf wenige Ausnahmen nicht normalverteilt waren, mit dem Wilcoxon-Rang Test ausgewertet.

Waren metrische Daten normalverteilt und unverbunden, wurde bei einer Gruppengröße größer als zwei eine einfaktorielle ANOVA genutzt. Bei zwei Gruppen wurde bei gleichen Varianzen der T-Test für unabhängige Stichproben und bei ungleichen Varianzen der Welch-Test angewandt.

Ordinale Daten wurden bei mehr als zwei Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test und bei zwei Gruppen mit dem Mann-Whitney-U Test ausgewertet.

Grafiken wurden in Microsoft Excel erstellt.

## 5. Ergebnisse

Von den zunächst 100 eingeschlossenen Patienten wurden 99 durch den ACH-Test diagnostiziert. Bei einem Patienten wurde die Diagnose ebenfalls durch den ACH-Test in einer anderen Klinik, gestellt. 21 Patienten zeigten unter dem ACH-Test selbstlimitierende, symptomlose AV-Blockierungen. Ein Patient hatte einen längeren AV-Block, welcher nach Atropin-Gabe wieder komplett regredient war. Eine Patientin hatte nach dem ACH-Test Vorhofflimmern, welches unter Amiodaron wieder in den Sinusrhythmus konvertierte. Zwei Patienten wurden aus der Auswertung ausgeschlossen (vgl. Abschnitt 4.3.2.), so dass 98 Patienten analysiert werden konnten.

### 5.1. Charakteristika der Patienten

#### 5.1.1. Charakteristika der Kohorte

Die Daten wurden in Anzahl/Prozent oder Median/Interquartilbereich angegeben.

<b>Baseline Charakteristika (n = 98)</b>	
epikardialer Vasospasmus	36 (36,7 %)
mikrovaskulärer Vasospasmus	41 (41,8 %)
negativ	21 (21,4 %)
Alter (in Jahren)	68 [57-73,3]
weiblich	70 (71,4 %)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,3 [23,1-30,6]
<b>Vorerkrankungen (n = 98)</b>	
vorbestehendes chronisches Koronarsyndrom	25 (25,5 %)
PCI	21 (21,4 %)
stattgehabter Schlaganfall/TIA	5 (5,1 %)
Migräne	39 (39,8 %)
Vorhofflimmern	15 (15,3 %)
COPD	11 (11,2 %)
Asthma	9 (9,2 %)

*Tabelle 1 - Baseline-Charakteristika und Vorerkrankungen der Kohorte*

*(BMI = Body-Mass-Index; TIA = Transitorische ischämische Attacke, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, PCI = Perkutane Koronarintervention)*

Die gesamte Patientenkohorte war im Median 68 Jahre alt, zu 71,4 Prozent weiblich und der Body-Mass-Index (BMI) betrug im Median 26,3 kg/m<sup>2</sup>.

In der Studienpopulation dieser Studie berichteten zum Zeitpunkt des Erstkontaktes 39 Patienten über Migräne (aktuell oder in der Vergangenheit). 25 Patienten stellten sich mit bekanntem chronischen Koronarsyndrom vor. Bei 21 dieser Patienten wurde mindestens ein Stent in eine Koronararterie implantiert. Vorhofflimmern wurde von 15, eine COPD von 11 und Asthma bronchiale oder allergisches Asthma von 9 Patienten genannt.

Die Daten wurden in Anzahl/Prozent angegeben.

<b>Symptome (n = 98)</b>	
in Ruhe	60 (61,2 %)
unter Belastung	75 (76,5 %)
pektanginöse Beschwerden	84 (85,7 %)
Dyspnoe	67 (68,4 %)
ausstrahlend	48 (49 %)
<b>NYHA (n = 98)</b>	
Grad I	44 (44,9 %)
Grad II	47 (48,0 %)
Grad III	7 (7,1 %)
<b>CCS (n = 98)</b>	
Grad I	51 (52,0 %)
Grad II	39 (39,8 %)
Grad III	8 (8,2 %)

*Tabelle 2 - Symptome, NYHA, CCS der Kohorte*

*(NYHA = Grad der Dyspnoe laut New York Heart Association; CCS = Grad der Angina Pectoris laut Canadian Cardiovascular Society)*

Pektanginöse Beschwerden beschrieben 84 Patienten, zu 49 Prozent mit ausstrahlendem Charakter. Die Intensität nach Canadian Cardiovascular Society (CCS) Klassifikation betrug zu 52 Prozent Grad I, zu 39,8 Prozent Grad II und zu 8,2 Prozent Grad III. Unter Dyspnoe litten 67 Patienten, zumeist mit einer Intensität des Grades I (44,9 %) bis Grad II (48 %) der Einteilung laut New York Heart Association (NYHA).

Bei der Angabe der Symptome waren Mehrfachnennungen möglich.

Die Daten wurden in Anzahl/Prozent oder Median/Interquartilbereich angegeben.

<b>Risikofaktoren (n = 98)</b>	
Nikotinabusus (ja)	46 (47 %)
aktuell	13 (13,3 %)
in Vergangenheit	33 (33,7 %)
nie	52 (53,1 %)
Pack Years	0 [0-17,5]
Diabetes Mellitus Typ 2	13 (13,3 %)
Hypertonie	72 (73,5 %)
Dyslipidämie	81 (82,7 %)
positive Familienanamnese	70 (71,4 %)
Alkoholgenuss (ja)	66 (67,4 %)
selten	35 (36,5 %)
1 – 3 Gläser pro Woche	14 (14,6 %)
> 4 Gläser pro Woche	9 (9,4 %)
täglich	8 (8,3 %)
fehlende körperliche Betätigung (Sport)	40 (40,8 %)

*Tabelle 3 - Risikofaktoren der Kohorte*

An kardiovaskulären Risikofaktoren gaben 46 Patienten einen sistierten oder aktiven Nikotinabusus an. Alkohol tranken 66 Patienten, wobei 35 Patienten nur selten/gelegentlich Alkohol tranken und acht Patienten mehr als die empfohlene Höchstgrenze laut WHO (Frauen 12 g/Tag; Männer 24 g/Tag) konsumierten (127).

Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren waren Diabetes Mellitus Typ 2 bei 13 Patienten, sowie Dyslipidämie bei 81 Patienten. 70 Patienten gaben eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Vorerkrankungen an. 40 Patienten verneinten körperliche Betätigung im Sinne von Sport.

Die Daten wurden in Median/Interquartilbereich angegeben.

<b>Laborergebnisse (n = 98)</b>	<b>Wert</b>
Hämoglobin (g/dl)	13,4 [12,7 – 14,4]
Leukozyten/nl	6,8 [5,7 – 7,8]
Kreatinin (mg/dl)	0,86 [0,74 – 1,04]
GFR (ml/min)	78 [63,8 - 90]
hs-Troponin (ng/l)	6 [4 - 9]
Kreatinkinase (U/l)	94 [64 - 127]
Kreatinkinase-MB (U/l)	17 [14,8 - 22]
NT-ProBNP (ng/l)	97 [47 - 229]
CRP (mg/l)	1,3 [0,6 – 2,9]
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	183,5 [149 - 213]
HDL-Cholesterin (mg/dl)	61 [49 - 75]
Nicht-HDL Cholesterin (mg/dl)	124 [91,3 – 159,8]
LDL-Cholesterin (mg/dl)	115 [82 – 149]
Triglyceride (mg/dl)	110 [82,3 – 164]

*Tabelle 4 - Laborergebnisse der Kohorte*

*(GFR = glomeruläre Filtrationsrate; hs-Troponin = hochsensitives Troponin; Kreatinkinase-MB = Kreatinkinase Muscle Brain; NT-ProBNP = n-terminales Vorläuferpeptid des brain natriuretic peptide; CRP = C-reaktives Peptid; HDL-Cholesterin = high density lipoprotein-Cholesterin; LDL = low density lipoprotein-Cholesterin)*

Für alle Patienten wurden vor der Untersuchung im Herzkatheterlabor verschiedene Blutparameter unter anderem für die Evaluation der Ein- bzw. Ausschlusskriterien erhoben. Erhöhte bzw. steigende hochsensitive Troponin-Werte (hs-Troponin-Werte), sowie erhöhte Retentionswerte lagen in dieser Kohorte nicht vor. Die Herzenzyme, die Werte des Blutbildes und die Gerinnungsparameter lagen größtenteils im Normbereich.

Wie bereits erwähnt wiesen 81 Patienten erhöhte Cholesterinwerte, bzw. eine bestehende Statin-Therapie auf. Im Median lagen die Cholesterinwerte jedoch im Normbereich. Das CRP, als Inflammationsmarker war nur bei sehr wenigen Patienten erhöht, weshalb auch hier der Median im Normbereich lag.

Die Daten wurden in Anzahl/Prozent oder Median/Interquartilbereich angegeben.

---

<b>Echokardiographie (n = 82)</b>	
LVEF (%)	65 [63-70]
diastolische Dysfunktion	59 (60,2 %)
Grad 0 (normal)	23 (23,5 %)
Grad 1	55 (56,1 %)
Grad 2	4 (4,1 %)

---

*Tabelle 5 - Ergebnisse Echokardiographie der Kohorte*

*(LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion gemessen durch Echokardiographie)*

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der Kohorte betrug im Median 65 Prozent. 59 Patienten hatten eine diastolische Dysfunktion. Davon 55 Patienten des Grades 1 und vier Patienten des Grades 2.

Die Daten wurden in Anzahl und Prozent angegeben.

---

<b>vorbestehende Medikation (n = 98)</b>	
Betablocker	50 (51 %)
Statin	46 (46,9 %)
Aspirin	43 (43,9 %)
Kalziumantagonist	35 (35,7 %)
Angiotensin-2-Antagonist	31 (31,6 %)
Diuretikum	30 (30,7 %)
ACE-Inhibitor	19 (19,4 %)

---

*Tabelle 6 - vorbestehende Medikation der Kohorte*

*(ACE-Inhibitoren = Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren)*

96 Patienten stellten sich mit einer bereits bestehenden Medikation vor. Zwei Patienten nahmen zum Erstkontakt noch keine Medikamente ein. Betablocker (50 Patienten), Statine (46 Patienten) und Aspirin (43 Patienten) wurden am häufigsten angegeben. Kalziumantagonisten wurden bereits von 35 Patienten eingenommen. An Medikamenten welche in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eingreifen wurden Angiotensin-2-Antagonisten (31 Patienten), und ACE-Inhibitoren (19 Patienten) verschrieben. Diuretika nahmen 30 Patienten ein.

Je nach Vorerkrankungen erhielten die Patienten zudem die individuell hierfür indizierten Medikamente wie zum Beispiel Antidepressiva, L-Thyroxin, COPD-Medikation oder ähnliches. Diese Daten wurden nicht analysiert.

### 5.1.2. Charakteristika der verschiedenen Gruppen

In der gesamten Kohorte wurde bei 36 Patienten ein epikardialer Vasospasmus (EVS-Gruppe) nachgewiesen. 41 Patienten wurden der Gruppe des MV und 21 Patienten der Negativ-Gruppe zugeordnet.

Im Folgenden werden die Charakteristika zwischen diesen drei Gruppen verglichen.

Die Daten wurden in Anzahl/Prozent oder Median/Interquartilbereich angegeben.

Baseline Charakteristika	EVS (n = 36)	MV (n = 41)	Negativ (n = 21)	p-Wert
Alter (in Jahren)	68 [57,3-73,8]	67 [54,5-72,5]	69 [60,5-75,5]	0,61 *0,34
weiblich	23 (63,9 %)	31 (75,6 %)	16 (76,2 %)	0,46 *0,32
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 [23,3-31,3]	26,6 [23,7-31,3]	24,8 [21,8-29,3]	0,90 *0,83
<b>Vorerkrankungen</b>				
vorbestehendes chronisches Koronarsyndrom	12 (33,3 %)	10 (24,4 %)	3 (14,3 %)	0,32 *0,45
PCI	10 (27,8 %)	8 (19,5 %)	3 (14,3 %)	0,46 *0,43
stattgehabter Schlaganfall/TIA	1 (2,8 %)	1 (2,4 %)	3 (14,3 %)	0,12 *1,00
Migräne	12 (33,3 %)	19 (46,3 %)	8 (38,1 %)	0,59 *0,35
Asthma	6 (16,7 %)	2 (4,9 %)	3 (14,3 %)	0,24 *0,14
COPD	4 (11,1 %)	3 (7,3 %)	2 (9,5 %)	0,90 *0,70
Vorhofflimmern	5 (13,9 %)	5 (12,2 %)	5 (23,8 %)	0,51 *1,00

Tabelle 7 - Baseline Charakteristika und Vorerkrankungen der Gruppen

(BMI = Body-Mass-Index; TIA = Transitorische ischämische Attacke, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, \*Vergleich zwischen EVS und MV)



Sowohl im Alter (EVS 68 Jahre, MV 67 Jahre, Negativ 69 Jahre,  $p = 0,61$ ) als auch für den BMI (EVS  $26,6 \text{ kg/m}^2$ , MV  $26,6 \text{ kg/m}^2$ , Negativ  $24,8 \text{ kg/m}^2$ ,  $p = 0,90$ ) gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In allen drei Gruppen sind mehrheitlich Frauen vertreten. In der negativ getesteten Gruppe waren Frauen mit 76,2 Prozent am häufigsten vertreten.

Kardiovaskuläre Ereignisse lagen in den drei Gruppen zwischen 14 und 33 Prozent vor, jedoch ohne signifikante Unterschiede. Migräne wurde in allen drei Gruppen am häufigsten als Vorerkrankung angegeben (EVS 33,3 %, MV 46,3 %, Negativ 38,1 %,  $p = 0,59$ ). Asthma, COPD und Vorhofflimmern berichteten in allen Gruppen je weniger als 7 Patienten. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Die Daten wurden in Anzahl und Prozent angegeben.

Symptome	EVS (n = 36)	MV (n = 41)	Negativ (n = 21)	p-Wert
in Ruhe	18 (50 %)	26 (63,4 %)	16 (76,2 %)	0,14 *0,26
unter Belastung	28 (77,8 %)	34 (82,9 %)	13 (61,9 %)	0,17 *0,58
Dyspnoe	24 (66,7 %)	29 (70,7 %)	14 (66,7 %)	0,92 *0,81
pektanginöse Beschwerden	28 (77,8 %)	38 (92,7 %)	18 (85,7%)	0,18 *0,10
ausstrahlend	15 (41,7 %)	20 (48,8 %)	13 (61,9 %)	0,36 *0,65
<b>NYHA</b> Grad I	18 (50 %)	17 (41,5 %)	9 (42,9 %)	0,26, *0,26
Grad II	17 (47,2 %)	20 (48,8 %)	10 (47,6 %)	0,10, *0,06
Grad III	1 (2,8 %)	4 (9,8 %)	2 (9,5 %)	0,40, *0,24
<b>CCS</b> Grad I	20 (55,6 %)	18 (43,9 %)	14 (66,7 %)	0,40, *0,37
Grad II	11 (30,6 %)	21 (51,2 %)	7 (33,3 %)	0,22, *0,17
Grad III	5 (13,9 %)	2 (4,9 %)	1 (4,8 %)	0,60, *0,41

Tabelle 8 - Symptome, NYHA, CCS der Gruppen

(NYHA = Grad der Dyspnoe laut New York Heart Association; CCS = Grad der Angina Pectoris laut Canadian Cardiovascular Society; \*Vergleich zwischen EVS und MV)

Im Folgenden wird die kardiale Beschwerdesymptomatik beschrieben.

Das Besondere bei Patienten mit EVS und MV ist das zum Teil belastungsunabhängige Auftreten der Symptome (EVS 50 %, MV 63,4 %; Negativ 76,2 %,  $p = 0,14$ ). So berichteten einige Patienten von Symptomen ausschließlich in Ruhe oder im Anschluss an vorangegangenen körperlichen/psychischen Stress. Dies unterscheidet sie von Patienten mit chronischem Koronarsyndrom.

Am häufigsten berichteten die drei Patientengruppen von pektanginösen Beschwerden (EVS 77,8 %, MV 92,7 %, Negativ 85,7 %,  $p = 0,18$ ), zumeist des Grades I der CCS-Klassifikation. Dyspnoe war über die drei Gruppen nahezu homogen verteilt.

Da Mehrfachnennungen möglich waren, ist die Summe der Symptome nicht kongruent mit der Anzahl der Patienten.

Die Daten wurden in Anzahl/Prozent oder Median/Interquartilbereich angegeben.

<b>Risikofaktoren</b>	<b>EVS (n = 36)</b>	<b>MV (n = 41)</b>	<b>Negativ (n = 21)</b>	<b>p-Wert</b>
Dyslipidämie	30 (83,3 %)	35 (85,4 %)	16 (76,2 %)	0,57, *1,00
Hypertonie	25 (69,4 %)	34 (82,9 %)	13 (61,9 %)	0,16, *0,19
positive Familienanamnese	25 (69,4 %)	31 (75,6 %)	14 (66,7 %)	0,59, *0,45
Nikotinabusus (ja)	18 (50 %)	21 (51,2 %)	7 (33,3 %)	0,23, *0,42
Pack Years	0 [0-12,3]	0,5 [0-28,8]	0 [0-10,5]	0,38, *0,59
Alkoholgenuss (ja)	23 (63,9 %)	25 (65 %)	18 (85,7 %)	0,19, *0,82
nie	13 (36,1 %)	14 (34,1 %)	3 (14,3 %)	0,36, *1,00
selten	10 (27,8 %)	16 (39 %)	9 (42,9 %)	0,38, *0,33
1-3 Gläser/Woche	9 (25 %)	3 (7,3 %)	3 (14,3 %)	0,02, *0,01
> 4 Gläser/Woche	3 (8,3 %)	4 (9,8 %)	2 (9,5 %)	0,43, *0,27
täglich	1 (2,8)	3 (7,3 %)	4 (19 %)	0,10, *1,00
Diabetes Mellitus Typ 2	6 (16,6 %)	5 (12,2 %)	2 (9,5 %)	0,80, *0,75
keine körperliche Betätigung (Sport)	14 (38,9 %)	15 (36,6 %)	11 (52,4 %)	0,74, *1,00

*Tabelle 9 - Risikofaktoren der Gruppe*

(\*Vergleich zwischen EVS und MV)

Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Dyslipidämie wurde am häufigsten angegeben (EVS 83,3 %; MV 85,4 %; Negativ 76,2 %;  $p = 0,57$ ), gefolgt von Hypertonie (MV 82,9 %, EVS 69,4 %, Negativ 61,9 %,  $p = 0,16$ ). In allen drei Gruppen wurden zu über 65 % familiäre kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben ( $p = 0,59$ ). Nikotinabusus (aktuell und in der Vergangenheit) wurde in den beiden Gruppen EVS und MV zu ca. 50 % angegeben, in der Negativ-Gruppe zu 33,3 % ( $p = 0,23$ ). In der Negativ-Gruppe gaben ca. 20 Prozent mehr Patienten Alkoholabusus an ( $p = 0,19$ ) als in den beiden anderen Gruppen.

Die Daten wurden in Median/Interquartilbereich angegeben.

<b>Labor</b>	<b>EVS (n = 36)</b>	<b>MV (n = 41)</b>	<b>Negativ (n = 21)</b>	<b>p-Wert</b>
Hämoglobin (g/dl)	13,4 [12,5 – 14,7]	13,5 [12,7 – 14,35]	13,3 [12,8 – 14,3]	0,77 *0,47
Leukozyten/nl	6,7 [5,6 – 7,7]	6,8 [5,7 – 7,6]	6,9 [6 – 8,7]	0,13 *0,81
Kreatinin (mg/dl)	0,89 [0,72 – 1,03]	0,85 [0,74 – 1,04]	0,86 [0,74 – 1,1]	0,96 *0,94
GFR (ml/min)	78 [63 - 90]	76 [65 - 86]	80 [62 - 90]	0,77 *0,77
hs-Troponin (ng/l)	6,5 [4 – 9,25]	6 [4 - 9]	3 [3 - 7]	0,09 *0,67
Kreatinkinase (U/l)	98,5 [66 – 130,3]	94,5 [66,5 – 140,6]	71 [59 – 102,5]	0,20 *0,52
Kreatinkinase-MB (U/l)	17 [15 - 24]	17 [14 - 22]	16 [13,8 – 19,4]	0,38 *0,80
NT-ProBNP (ng/l)	178 [36 - 285]	77,5 [45 - 125]	127,5 [49 – 384,5]	0,37 *0,35
CRP (mg/l)	1,2 [0,6 – 2,6]	1,3 [0,63 – 2,7]	1,8 [0,8 – 3,3]	0,72 *0,95
Gesamtcholesterin (mg/dl)	166 [139 - 209]	196 [158,8 – 226,5]	205 [175 - 213]	0,32 *0,25
HDL-Cholesterin (mg/dl)	53 [41,8 – 73,3]	64 [52 – 76,5]	59 [49 - 76]	0,19 *0,08
Nicht-HDL Cholesterin (mg/dl)	109 [91 - 154]	125,5 [78,3 – 166,3]	139 [106 - 159]	0,48 *0,57
LDL-Cholesterin (mg/dl)	96,5 [79,8 – 138,8]	112 [75,5 - 150]	133 [95 - 152]	0,21 *0,54
Triglyceride (mg/dl)	109 [73 - 187]	102,5 [85,5 – 143,8]	112 [90 - 154]	0,43 *0,24

*Tabelle 10 - Laborergebnisse der Gruppen*

*(GFR = glomeruläre Filtrationsrate; hs-Troponin = hochsensitives Troponin; Kreatinkinase-MB = Kreatinkinase-Muscle Brain; NT-ProBNP = n-terminales Vorläuferpeptid des brain natriuretic peptide, CRP = C-reaktives Peptid; HDL-Cholesterin = high density lipoprotein-Cholesterin; LDL = low density lipoprotein-Cholesterin; \*Vergleich zwischen EVS und MV)*

Allen Patienten wurde vor der Herzkatheter-Untersuchung routinemäßig Blut entnommen. Zum einen um die Retentionsparameter zu ermitteln, welche für die Untersuchung und den Einschluss in die Studie nicht erhöht sein dürfen. Zum anderen um beispielsweise durch erhöhte hs-Troponin-Werte und ggf. einen steigenden Verlauf dieser ein akutes Koronarsyndrom nicht zu übersehen.

Die Laborergebnisse unter anderem des kleinen Blutbildes, der herzspezifischen Enzyme und die Retentionsparameter der Studienteilnehmer lagen im Median insgesamt im Normbereich für Frauen.

Der Median des LDL überschritt in keiner Gruppe den Höchstwert (EVS 96,5 mg/dl; MV 112 mg/dl; Negativ 133 mg/dl;  $p = 0,21$ ). Auch die Triglyceride lagen im Median unterhalb des Grenzwertes (EVS 109 mg/dl, MV 102,5 mg/dl, Negativ 112 mg/dl,  $p = 0,43$ ).

Die gemessenen Inflamationsparameter CRP (EVS 1,2 mg/l, MV 1,3 mg/l, Negativ 1,8 mg/l,  $p = 0,72$ ) und Leukozytenzahl (EVS 6,7/nl, MV 6,8/nl, Negativ 6,9/nl,  $p = 0,13$ ) waren im Median nicht erhöht und boten somit keine Rückschlüsse auf eventuelle inflammatorische Vorgänge.

Die Daten wurden in Anzahl/Prozent und Median/Interquartilbereich angegeben.

<b>Echokardiographie</b> (n = 82)	<b>EVS</b> (n = 33)	<b>MV</b> (n = 34)	<b>Negativ</b> (n = 15)	<b>p-Wert</b>
LVEF (%)	65 [63-69,2]	65 [63-70,3]	67 [60-70]	0,96 *0,80
diastolische Dysfunktion	25 (69,4 %)	25 (73,5 %)	9 (42,9 %)	0,55 *1,00
Grad 0 (normal)	8 (22,2 %)	9 (26,5 %)	6 (28,6 %)	0,55; *1,00
Grad 1	21 (58,3 %)	25 (73,5 %)	9 (42,9 %)	0,58; *0,44
Grad 2	4 (11,1 %)	0	0	0,07; *0,11

*Tabelle 11 - Ergebnisse Echokardiographie der Gruppen*

*(LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, \*Vergleich zwischen EVS und MV)*

Die echokardiographische Untersuchung der LVEF der Patienten ergab homogene Werte zwischen den drei Gruppen (EVS 65 %, MV 65 %; Negativ 67%,  $p = 0,96$ ). In den Gruppen EVS und MV wurde zu ca. 20 Prozent häufiger eine diastolische Dysfunktion (zumeist Grad 1) gemessen als in der Negativ-Gruppe (EVS 69,4 %, MV 73,5 %, Negativ 42,9 %,  $p = 0,55$ ).

Die Daten wurden in Anzahl und Prozent angegeben.

<b>vorbestehende Medikation</b>	<b>EVS (n = 36)</b>	<b>MV (n = 41)</b>	<b>Negativ (n = 21)</b>	<b>p-Wert</b>
Aspirin	20 (55,6 %)	18 (43,9 %)	5 (23,8 %)	0,07 *0,49
Statin	21 (58,3 %)	18 (43,9 %)	7 (33,3 %)	0,18 *0,36
Betablocker	20 (55,6 %)	17 (41,5 %)	13 (61,9 %)	0,38 *0,36
Kalziumantagonist	12 (33,3 %)	17 (41,5 %)	6 (28,6 %)	0,50 *0,48
Angiotensin-2-Antagonist	10 (27,8 %)	13 (31,7 %)	8 (38,1 %)	0,69 *0,63
Diuretikum	12 (33,3 %)	12 (29,3 %)	6 (28,6 %)	0,66 *0,50
ACE-Inhibitor	8 (22,2 %)	9 (22 %)	2 (9,5 %)	0,43 *1,00

*Tabelle 12 - vorbestehende Medikation der Gruppen*

*(ACE-Inhibitoren = Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren; \*Vergleich zwischen EVS und MV)*

Patienten mit EVS und MV gaben anamnestisch zumeist Aspirin, Statine und Betablocker als bestehende Medikation vor der Herzkatheter-Untersuchung an. In der Negativ-Gruppe wurden demgegenüber hauptsächlich Betablocker, gefolgt von Statinen und Aspirin genannt. Kalziumantagonisten wurden von 33,3 Prozent der EVS-Patienten und 41,5 Prozent der MV-Patienten schon vor dem ACH-Test eingenommen. 28,6 Prozent der negativ getesteten Patienten führten Kalziumantagonisten als bestehende Medikation auf. Angiotensin-2-Antagonisten, Diuretika und ACE-Inhibitoren wurden von ca. einem Drittel der Patienten bei Erstvorstellung bereits eingenommen. In der Negativ-Gruppe nahmen nur 9,5 Prozent ACE-Inhibitoren. Der Unterschied war jedoch, wie auch bei der gesamten bereits aufgeführten Vormedikation statistisch nicht signifikant.

### 5.1.3. Geschlechterunterschiede bei den Patientencharakteristika

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der drei Gruppen auf der Ebene der Geschlechter als Subgruppen dargestellt.

Die Daten wurden in Anzahl und Prozent angegeben.

<b>Diagnose</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>	<b>p-Wert</b>
<b>EVS</b>	23 (63,9 %)	13 (36,1 %)	0,25
<b>MV</b>	31 (75,6 %)	10 (24,4 %)	0,50
<b>Negativ</b>	16 (76,2 %)	5 (23,8 %)	0,79
<b>Gesamt</b>	70 (71,4 %)	28 (28,6 %)	

*Tabelle 13 - Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen*

In allen Gruppen dominiert der Anteil der Frauen. Bis auf die EVS-Gruppe sogar zu über 75 Prozent.

Betrachtet man die Geschlechterverteilung in den drei Gruppen EVS, MV und Negativ, zeigte sich in allen drei Gruppen ein größerer Anteil weiblicher Patienten (EVS 23 Frauen zu 13 Männern,  $p=0,25$ ; MV 31 Frauen zu 10 Männern,  $p = 0,50$ ; Negativ 16 Frauen zu 5 Männern,  $p = 0,79$ ).

Die Analyse der Baseline Charakteristika ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich BMI und vorbestehenden chronischen Koronarsyndrom. Für das Alter konnte in der Gruppe der MV jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ermittelt werden (Frauen 68 Jahre, Männer 53 Jahre,  $p = 0,00$ ). Weiterhin wurden bei signifikant mehr Männern als Frauen mit EVS mindestens ein Stent in eine Koronararterie implantiert (3 Frauen, 7 Männer,  $p = 0,02$ ).

Zwischen den Geschlechtern bestand hinsichtlich der Vorerkrankungen Migräne, Vorhofflimmern und Asthma bronchiale kein signifikanter Unterschied. In der Negativ-Gruppe litten jedoch mehr Männer als Frauen unter COPD (0 Frauen, 2 Männer,  $p = 0,05$ ).

Die Daten wurden in Anzahl/Prozent und Median/Interquartilbereich angegeben.

Baseline Charakteristika	epikardialer Vasospasmus			mikrovaskulärer Vasospasmus			Negativ		
	Frau (n = 23)	Mann (n = 13)	p-Wert	Frau (n = 31)	Mann (n = 10)	p-Wert	Frau (n = 16)	Mann (n = 5)	p-Wert
Alter (in Jahren)	64 [57-70]	71 [58-74,5]	0,28	68 [62-74]	53 [48-64,3]	0,00	69 [60,3-76,8]	66 [55-74]	0,79
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,4 [22,7-31,6]	27,8 [24,8-31,1]	0,44	25,4 [23,1-25,4]	30 [26,8-32,1]	0,14	23,1 [21,4-28,5]	34 [23,8-45,3]	0,11
vorbestehendes chronisches Koronarsyndrom	5 (21,7 %)	7 (53,8 %)	0,07	7 (22,6 %)	3 (30 %)	0,68	1 (6,3 %)	2 (40 %)	0,13
PCI	3 (13,0 %)	7 (53,8 %)	0,02	5 (16,1 %)	3 (30 %)	0,38	1 (6,3 %)	2 (40 %)	0,13
<b>Vorerkrankungen</b>									
Migräne	10 (43,5 %)	3 (23,1 %)	0,28	15 (48,4 %)	4 (40 %)	0,73	7 (46,7 %)	1 (20 %)	0,60
Vorhofflimmern	4 (17,4 %)	1 (7,7 %)	0,63	2 (6,5 %)	3 (30 %)	0,08	4 (25 %)	1 (20 %)	1
COPD	4 (17,4 %)	0	0,27	3 (9,7 %)	0	0,56	0	2 (40 %)	0,05
Asthma	5 (21,7 %)	1 (7,7 %)	0,39	2 (6,5 %)	0	1	3 (18,8 %)	0	0,55

Tabelle 14 - Baseline Charakteristika und Vorerkrankungen der Geschlechter

(BMI = Body-Mass-Index; TIA = Transitorische ischämische Attacke, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung)



Die Daten wurden in Anzahl und Prozent angegeben.

Symptome	epikardialer Vasospasmus			mikrovaskulärer Vasospasmus			Negativ		
	Frau (n = 23)	Mann (n = 13)	p-Wert	Frau (n = 31)	Mann (n = 10)	p-Wert	Frau (n = 16)	Mann (n = 5)	p-Wert
in Ruhe	11 (47,8 %)	7 (53,8 %)	1	21 (67,7 %)	5 (50 %)	0,45	13 (81,3 %)	3 (60 %)	0,55
unter Belastung	20 (87 %)	8 (61,5 %)	0,12	26 (83,9 %)	8 (80 %)	1	10 (62,5 %)	3 (60 %)	1
pektanginöse Beschwerden	18 (78,3 %)	10 (76,9 %)	1	29 (93,5 %)	9 (90 %)	1	14 (87,5 %)	4 (80 %)	1
Dyspnoe	19 (82,6 %)	5 (38,5 %)	0,01	23 (74,2 %)	6 (60 %)	0,44	11 (68,8 %)	3 (60 %)	1
ausstrahlend	8 (34,8 %)	7 (53,8 %)	0,31	16 (51,6 %)	4 (40 %)	0,72	10 (62,5 %)	3 (60 %)	0,26
<b>NYHA</b> Grad I	9 (39,1 %)	9 (69,2 %)	0,16	11 (35,5 %)	6 (60 %)	0,27	7 (43,8 %)	2 (40 %)	1
Grad II	14 (60,9 %)	3 (23,1 %)	0,04	16 (51,6 %)	4 (40 %)	0,72	8 (50 %)	2 (40 %)	1
Grad III	0	1 (7,7 %)	0,36	4 (12,9 %)	0	0,56	1 (6,3 %)	1 (20 %)	0,43
<b>CCS</b> Grad I	12 (52,2 %)	8 (61,5 %)	0,73	13 (41,9 %)	5 (50 %)	0,72	10 (62,6 %)	3 (60 %)	1
Grad II	8 (34,8 %)	3 (23,1 %)	0,71	16 (51,6 %)	5 (50 %)	1	5 (31,3 %)	2 (40 %)	1
Grad III	3 (13 %)	2 (15,4 %)	1	2 (6,5 %)	0	1	1 (6,3 %)	0	1
<b>Risikofaktoren</b>									
Nikotinabusus (ja)	13 (56,5 %)	5 (38,5 %)	0,76	12 (38,7 %)	9 (90 %)	0,01	5 (31,3 %)	2 (40 %)	1
Pack Years	4 [0-13]	0 [0-14]	0,56	0 [0-20]	25 [5,5-37,5]	0,02	0 [0-20]	25 [5,5-37,5]	0,91
Hypertonie	14 (60,9 %)	11 (84,6 %)	0,26	25 (80,6 %)	9 (90 %)	0,66	9 (56,3 %)	4 (80 %)	0,60
Dyslipidämie	18 (78,3 %)	12 (92,3 %)	0,63	27 (87,1 %)	8 (80 %)	0,62	13 (81,25 %)	3 (60 %)	0,55
Diabetes Mellitus Typ 2	3 (13,4 %)	3 (23,1 %)	0,65	2 (6,5 %)	3 (30 %)	0,08	0	2 (40 %)	0,05

Tabelle 15 - Symptome, NYHA, CCS, Risikofaktoren der Geschlechter

(NYHA = Grad der Dyspnoe laut New York Heart Association; CCS = Grad der Angina Pectoris laut Canadian Cardiovascular Society)

Laborergebnisse	epikardialer Vasospasmus			mikrovaskulärer Vasospasmus			Negativ		
	Frau (n = 23)	Mann (n = 13)	p-Wert	Frau (n = 31)	Mann (n = 10)	p-Wert	Frau (n = 16)	Mann (n = 5)	p-Wert
Hämoglobin (g/dl)	12,9 [12,2 – 13,4]	14,3 [13,7 – 15,1]	0,00	13,5 [12,8 – 14,2]	14,3 [12,5 – 15,5]	0,29	13,2 [12,7 – 13,6]	14,7 [13,5 – 15,65]	0,01
Leukozyten/nl	6,5 [5,6 – 7,8]	7 [5,3 – 7,3]	0,61	6,5 [5,8 – 7,5]	7,4 [5,2 – 7,7]	1	7,2 [5,9 – 8,9]	6,9 [5,7 – 8,4]	0,56
Thrombozyten/nl	254 [213 – 280]	185 [171 – 240]	0,01	247 [224 – 329]	205 [190,5 – 265]	0,08	262 [228 – 281]	204 [176 – 254]	0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,78 [0,7 – 0,92]	1,09 [0,88 – 1,16]	0,00	0,8 [0,73 – 0,92]	1 [0,87 – 1,14]	0,02	0,8 [0,68 – 1,07]	0,93 [0,9 – 2,02]	0,08
GFR (ml/min)	82 [63 – 90]	75 [60 – 89]	0,34	74 [62 – 86]	83,5 [68 – 90]	0,14	82,5 [59,3 – 90]	80 [66 – 89]	1
hs-Troponin (ng/l)	4 [4 – 4,5]	8 [6,5 – 11,5]	0,00	6 [4 – 9,5]	6 [4 – 9]	0,80	3 [3 – 3]	7 [5,5 – 25,5]	0,01
Kreatinkinase (U/l)	98,5 [56,8 – 118,3]	105 [74 – 141]	0,54	89 [65,3 – 138]	102,5 [70,5 -163]	0,88	69,5 [49,5 – 88,8]	116 [76,5 – 236]	0,13
Kreatinkinase-MB (U/l)	19,8 [15 – 24]	16 [15 – 20]	0,30	18 [13,8 – 27]	16 [13,7 – 20,3]	0,05	16 [13 – 19]	15 [15 – 15]	0,48
NT-ProBNP (ng/l)	122 [44,3 – 326,5]	210 [25 – 272]	0,79	116 [48,8 – 142,8]	54 [33,8 – 76,3]	0,09	232 [58,3 – 414]	76,5 [28,5 – 202,5]	0,15
CRP (mg/l)	1,4 [0,7 – 6,4]	1 [0,4 – 2,5]	0,37	1,1 [0,6 – 3,4]	1,4 [0,9 – 2]	0,94	1,6 [0,8 – 3,3]	2,8 [0,3 – 2,8]	1

Tabelle 16 - Laborergebnisse I der Geschlechter

(GFR = glomeruläre Filtrationsrate; hs-Troponin = hochsensitives Troponin, Kreatinkinase-MB = Kreatinkinase Muscle Brain; NT-ProBNP = n-terminales Vorläuferpeptid des brain natriuretic peptide; CRP = C-reaktives Peptid)

Die Daten wurden in Anzahl/Prozent und Median/Interquartilbereich angegeben.

Laborparameter	epikardialer Vasospasmus			mikrovaskulärer Vasospasmus			Negativ		
	Frau (n = 23)	Mann (n = 13)	p-Wert	Frau (n = 31)	Mann (n = 10)	p-Wert	Frau (n = 16)	Mann (n = 5)	p-Wert
Gesamtcholesterin (mg/dl)	178 [147 – 241]	139 [130 – 163]	0,00	202 [173 – 234]	120 [105 – 195]	0,00	200 [163 – 254]	208 [182 – 212]	0,97
HDL-Cholesterin (mg/dl)	66 [49 – 78]	40 [34 – 53]	0,00	68 [62 – 79]	44 [38,5 – 55]	0,00	61 [51 – 78]	55 [40 – 76]	0,39
Nicht-HDL Cholesterin (mg/dl)	117 [92 – 173]	99 [90 – 129]	0,22	134 [94 – 169]	73 [65,3 – 149]	0,06	129 [94 – 166]	142 [123 – 161]	0,71
LDL-Cholesterin (mg/dl)	105 [85 – 152]	81 [69 – 100]	0,05	117 [89 – 153]	68 [53 – 136]	0,07	130 [88 – 167]	134 [124 – 146]	0,73
Triglyceride (mg/dl)	104 [70 – 162]	178 [89 – 231]	0,18	105 [85 – 144]	92 [77 – 172]	0,85	112 [91 – 154]	142 [56 – 237]	0,35

*Tabelle 17 - Laborergebnisse II der Geschlechter*

*(HDL-Cholesterin =high density lipoprotein-Cholesterin; LDL = low density lipoprotein-Cholesterin)*

Die Daten wurden in Anzahl/Prozent und Median/Interquartilbereich angegeben.

Echokardiographie (n = 82)	epikardialer Vasospasmus			mikrovaskulärer Vasospasmus			Negativ		
	Frau (n = 20)	Mann (n = 13)	p-Wert	Frau (n=25)	Mann (n = 9)	p-Wert	Frau (n = 10)	Mann (n = 5)	p-Wert
LVEF (%)	64 [63-69]	65 [62-70]	0,98	66 [63-72]	65 [63-69]	0,70	66 [63-72]	65 [63-69]	0,70
diastolische Dysfunktion	16 (69,6 %)	9 (69,2 %)	0,68	21 (84 %)	4 (44,4 %)	0,03	6 (60 %)	3 (60 %)	1
Grad 0 (normal)	4 (17,4 %)	4 (8 %)		4 (16 %)	5 (55,6 %)		4 (40 %)	2 (40 %)	
Grad 1	13 (56,5 %)	8 (61,5 %)	0,77	21 (84 %)	4 (44,4 %)	0,03	6 (60 %)	3 (60 %)	1
Grad 2	(13 %)	1 (7,7 %)		0	0		0	0	
<b>Medikamente</b>									
Aspirin	10 (43,5 %)	10 (76,9 %)	0,08	15 (48,4 %)	3 (30 %)	0,48	2 (12,5 %)	3 (60 %)	0,06
Betablocker	12 (52,2 %)	8 (61,5 %)	0,73	11 (35,5 %)	6 (60 %)	0,14	9 (56,3 %)	4 (80 %)	0,61
Kalziumantagonist	4 (17,4 %)	8 (61,5 %)	0,01	12 (38,7 %)	5 (50 %)	0,45	4 (25 %)	2 (40 %)	0,6
ACE-Inhibitor	3 (13 %)	5 (38,5 %)	0,12	7 (22,6 %)	2 (20 %)	1	0	2 (40 %)	0,05
Angiotensin-2- Antagonist	6 (13 %)	4 (30,8 %)	1	10 (32,3 %)	3 (30 %)	1	7 (43,8 %)	1 (20 %)	0,61
Diuretikum	7 (30,4 %)	5 (38,5 %)	0,23	10 (32,3 %)	2 (20 %)	0,69	5 (31,3 %)	1 (20 %)	0,18
Statin	10 (43,5 %)	11 (84,6 %)	0,03	13 (41,9 %)	5 (50 %)	0,71	4 (25 %)	3 (60 %)	0,28

Tabelle 18 - Ergebnisse Echokardiographie und Medikamente der Geschlechter

(LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ACE-Inhibitor = Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor)

Das Besondere dieses Patientenkollektives ist die belastungsunabhängige Symptomatik. Die Frauen der MV- und Negativ-Gruppe berichteten häufiger über Beschwerden in Ruhe als Männer. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (MV: Frauen 67,7 %, Männer 50 %,  $p = 0,45$ ; Negativ: Frauen 81,3 %, Männer 60 %,  $p = 0,55$ ). In der Gruppe des EVS betrug der Unterschied zwischen Frauen und Männern nur 6 % ( $p = 1$ ).

Es gab weiterhin keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich pektanginöser Beschwerden und ausstrahlender Symptomatik.

In der Gruppe des EVS berichteten Frauen signifikant häufiger von Dyspnoe als Männer (Frauen 82,6 %, Männer 38,5 %,  $p = 0,01$ ). Die Schwere der Dyspnoe entsprach bei 60,9 % der Frauen des EVS dem Grad II der NYHA-Klassifikation. Demgegenüber berichteten nur 23,1 % der Männer von einem Schweregrad II der NYHA-Klassifikation ( $p = 0,04$ ).

Auch hinsichtlich der Risikofaktoren wurden die Geschlechter der einzelnen Gruppen getrennt voneinander analysiert.

Die Unterschiede zwischen Frauen und Männern bezüglich Hypertonie und Dyslipidämie waren nicht signifikant. Auch betreffend Diabetes Mellitus Typ 2 gab es keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen EVS und MV. In der Negativ-Gruppe gaben mehr Männer Diabetes Mellitus Typ 2 als Vorerkrankung an (Frauen 0, Männer 40 %,  $p = 0,05$ ).

Sowohl in der Gruppe der MV als auch in der Negativ-Gruppe gaben Männer häufiger Nikotinabusus (aktuell oder in der Vergangenheit) an. Der Unterschied war in der Gruppe MV signifikant (MV: Frauen 38,7 %, Männer 90 %,  $p = 0,01$ ). Dies spiegelte sich auch in der Anzahl der Pack Years wider (Frauen 0 Pack Years, Männer 25 Pack Years,  $p = 0,02$ ). In der Gruppe des EVS gaben demgegenüber die Frauen häufiger Nikotinabusus an (Frauen 56,5 %, Männer 38,5 %,  $p = 0,76$ ).

Die Laborwerte zeigen auch in dieser Studie die typischen geschlechtsspezifische Unterschiede für das Hämoglobin, die Kreatinkinase, davon abhängig auch das filtrierte Kreatinin und HDL (high density lipoprotein-cholesterin). Diese signifikanten Unterschiede sind physiologisch und lagen im Median im Normbereich. Weiterhin lagen die Werte der Leukozyten, der Thrombozyten, der glomerulären Filtrationsrate (GFR), des hs-Troponin, des NT-ProBNP (n-terminales Vorläuferpeptid des brain natriuretic peptide), des CRP, des LDL und der Triglyceride im Median innerhalb des normalen physiologischen Bereiches.

Der Unterschied zwischen Frauen und Männern der herzspezifischen Kreatinkinase-MB war in der MV-Gruppe signifikant (Frauen 18 U/l, Männer 16 U/l,  $p = 0,05$ ).

Der Gesamtcholesterinwert hat in der Negativ-Gruppe bei den Frauen mit 200 mg/dl im Median den Normwert von 200 mg/dl knapp überschritten (Männer 208 mg/dl,  $p$ -Wert 0,97). In der Gruppe der MV überschritten die Frauen den Normwert mit 202 mg/dl ebenfalls knapp, während die Männer mit 120 mg/dl deutlich darunterblieben ( $p = 0,00$ ). Möglicherweise ist dieser Unterschied im Anteil des HDL am Gesamtcholesterin begründet. Dieses unterscheidet sich physiologisch zwischen Männern und Frauen und wurde in der Gruppe der MV bei den Frauen (68 mg/dl) im Median signifikant ( $p = 0,00$ ) höher gemessen als bei den Männern (44 mg/dl).

Auch in der Gruppe des EVS gab es signifikante Unterschiede des Gesamtcholesterins zwischen den Geschlechtern ( $p = 0,00$ ). Die Gesamtcholesterin-Werte blieben allerdings bei beiden Geschlechtern (Frauen 178 mg/dl; Männer 139 mg/dl) unterhalb der Normgrenze. Auch hier könnte der Unterschied zwischen Männern und Frauen im Anteil des HDL begründet sein (Frauen 66 mg/dl; Männer 40 mg/dl;  $p = 0,00$ ).

Bei den echokardiographischen Parametern zeigt sich eine im Median erhaltene LVEF ohne signifikante Unterschiede in der Geschlechterverteilung. Hinsichtlich der diastolischen Dysfunktion zeigten sich signifikante Unterschiede in der Gruppe des MV (Frauen 84 %, Männer 44,4 %,  $p = 0,03$ ). In den beiden anderen Gruppen gab es zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede.

Es zeigte sich, dass signifikant mehr Männer als Frauen im Erstkontakt Statine einnahmen (Frauen 43,5 %, Männer 84,6 %,  $p = 0,03$ ). Auch Kalziumantagonisten wurden in der Gruppe des EVS signifikant häufiger Männern verschrieben als Frauen (Frauen 17,4 %, Männern 61,5 %,  $p = 0,01$ ).

In der Negativ-Gruppe gaben 40 Prozent der Männer ACE-Hemmer im Erstkontakt an, gegenüber keiner Frau ( $p = 0,05$ ).

Weitere signifikante Unterschiede hinsichtlich der Medikation im Erstkontakt wurden nicht festgestellt.

## **5.2. Ergebnisse des Seattle Angina Questionnaire**

### **5.2.1. Beschreibung der Ergebnisse des SAQ der Kohorte**

Im Median waren die Patienten im Erstkontakt kaum körperlich beeinträchtigt (Physical Limitation 77,78 Punkte). Dieser Wert besserte sich für die gesamte Kohorte um 6,94 Punkte im Follow-up auf 84,72 Punkte (entspricht ebenfalls kaum körperlich beeinträchtigt).

Hinsichtlich der Beschwerdestabilität (Angina Stability) gaben die analysierten Patienten keine Veränderung der Beschwerden über den gesamten Beobachtungszeitraum von sechs Monaten an (Angina Stability 50 Punkte).

Im Erstkontakt fühlten sich die Patienten hinsichtlich der Frequenz der Beschwerde-Attacken (Angina Frequency) mit 70 Punkten mäßig beeinträchtigt. Nach sechs Monaten konnte eine Steigerung um 10 Punkten gemessen werden, was laut Spertus et al. bereits als klinisch relevante Veränderung gewertet werden kann (72).

In der vierten Skala (Behandlungszufriedenheit = Treatment Satisfaction) erreichten die Patienten im Median einen Wert von 83,33 Punkten im Erstkontakt. Nach sechs Monaten waren sie mit der Behandlung weniger zufrieden als im Erstkontakt (75 Punkte).

Besonders hervorzuheben ist die Steigerung der Lebensqualität (Quality of life). Laut Spertus ist eine Steigerung um 10 Punkte klinisch relevant (72). Die Lebensqualität wurde von den Patienten im Erstkontakt mit einem Punktwert von 41,7 als mittelmäßig angegeben. Diese Skala erfuhr die stärkste Steigerung um 25 Punkte auf 66,7 Punkte nach sechs Monaten, was als „gut“ übersetzt werden kann (125).

Der Gesamtwert (Summary Score) der Patienten betrug im Erstkontakt 61,66 Punkte und stieg zum Follow-up um 10,38 auf 72,04 Punkte.

Zusammengefasst kann man sagen, dass in fast allen Skalen, besonders jedoch in der Lebensqualität des SAQ eine Verbesserung gezeigt werden konnte.

Alle Werte wurden in Median und Interquartilbereich angegeben.

<b>Erstkontakt</b>	<b>n = 98</b>
Physical Limitation	77,78 [55,56 – 97,22]
Angina Stability	50 [0 – 50]
Angina Frequency	70 [50 – 80]
Treatment Satisfaction	83,33 [75 – 96,88]
Quality of life	41,7 [27 – 58,3]
Summary Score	61,66 [50 – 73,62]
<b>Follow-up</b>	<b>n = 71</b>
FU – Physical Limitation	84,72 [60,41 - 100]
FU – Angina Stability	50 [50 – 50]
FU – Angina Frequency	80 [60 – 100]
FU – Treatment Satisfaction	75 [62,5 – 93,75]
FU – Quality of life	66,7 [50 – 83,3]
FU – Summary Score	72,04 [59,54 – 88,34]

*Tabelle 19 - SAQ-Ergebnisse der Kohorte*

*(FU = Follow-up nach sechs Monaten)*



### 5.2.2. Vergleich der Ergebnisse des SAQ zwischen den Gruppen

Nachfolgend werden die Werte zwischen den Gruppen verglichen. Die Übersetzung der einzelnen Punktwerte in klinische Beschreibungen wurde im Abschnitt 4.4.1. aufgeführt.

Die verschiedenen Gruppen präsentierten sich im Erstkontakt, in der ersten Skala des SAQ weitestgehend homogen (77,78 Punkte,  $p = 0,66$ ). Klinische Unterschiede gab es jedoch in der Skala II. Patienten mit MV und Patienten aus der Negativ-Gruppe gaben im Median an, dass es ihnen durch die Beschwerden „etwas schlechter als vor vier Wochen“ gehe (Angina Stability je Gruppe 25 Punkte). Patienten mit EVS gaben in dieser Skala demgegenüber keine Veränderung (50 Punkte) an ( $p = 0,15$ ).

Hinsichtlich der Zufriedenheit mit der Therapie erreichte die Negativ-Gruppe mit 93,75 Punkten den höchsten Wert. Für die beiden positiv getesteten Gruppen EVS und MV wurde jeweils ein Wert von 81,25 Punkten ermittelt ( $p = 0,08$ ).

Von allen Gruppen wurde mit 41,7 Punkten eine mittelmäßige Lebensqualität angegeben.

Auch der Gesamtwert des SAQ unterschied sich kaum zwischen den Gruppen. Hier wurden für den EVS 60,56, für die MV 60,74 und für die Negativ-Gruppe 63,69 Punkte ermittelt ( $p = 0,80$ ).

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse des Follow-up nach sechs Monaten beschrieben.

Hier unterschieden sich die Gruppen in einzelnen Skalen, wenn auch nicht signifikant. So berichtete die Negativ-Gruppe kaum körperlich beeinträchtigt zu sein (Physical Limitation 88,89 Punkte). Die Gruppe des EVS schnitt mit 77,78 Punkten um über zehn Punkte schlechter ab. Dieser Wert wird laut Spertus (125) als „kaum beeinträchtigt“ übersetzt.

In der Skala der Angina Stability erreichten alle Gruppen im ersten Follow-up 50 Punkte. Folglich gab es rückblickend über den Zeitraum von vier Wochen keine Veränderung der Frequenz der Beschwerden.

Die Skala III – Angina Frequency ergab Unterschiede von 20 Punkten zwischen der Gruppe der MV (70 Punkte) und der Negativ-Gruppe (90 Punkte). Demnach verspürten die Patienten mit MV eine mäßige Einschränkung auf Grund der Beschwerden. Die Patienten mit EVS erreichten 80 Punkte in dieser Kategorie. Auch wenn die Unterschiede klinisch relevant sein mögen, erreichten sie keine statistische Signifikanz ( $p = 0,08$ ).

Die Lebensqualität wurde im Follow-up von allen Gruppen als gut beschrieben (EVS 66,7 Punkte; MV 58,33 Punkte; Negativ 66,7 Punkte,  $p = 0,23$ ).

Der Gesamtwert der Auswertung aus dem Follow-up unterschied sich auf Grund der Unterschiede der einzelnen Skalen etwas deutlicher zwischen den Gruppen, als der Gesamtwert des SAQ aus dem Erstkontakt. Die Gruppe der MV erreichte mit 67,51 Punkten den geringsten Wert. Für Patienten mit EVS wurden 72,23 Punkte ermittelt und die negativ getesteten Patienten erreichten 80,2 Punkte ( $p = 0,07$ ).

Alle Werte wurden in Median und Interquartilbereich angegeben.

<b>Erstkontakt</b>	<b>EVS</b> <b>n = 35</b>	<b>MV</b> <b>n = 41</b>	<b>Negativ</b> <b>n = 21</b>	<b>p-Wert</b>
Physical Limitation	77,78 [58,33 – 91,67]	77,78 [52,78 – 97,22]	77,78 [61,11-100]	0,66 *0,75
Angina Stability	50 [25 – 50]	25 [0 – 50]	25 [12,5 – 50]	0,15 *0,07
Angina Frequency	70 [50 – 80]	70 [50 – 80]	70 [60 – 80]	0,77 *0,77
Treatment Satisfaction	81,25 [75 – 93,75]	81,25 [71,88 – 93,75]	93,75 [81,25 – 100]	0,08 *0,41
Quality of Life	41,7 [33,3 – 66,7]	41,67 [25 – 50]	41,7 [20,85 – 66,7]	0,27 *0,10
Summary Score	60,56 [52,04 – 77,03]	60,74 [49,72 – 66,95]	63,69 [49,16 – 76,9]	0,80 *0,47
<b>Follow-up</b>	<b>EVS</b> <b>n = 25</b>	<b>MV</b> <b>n = 29</b>	<b>Negativ</b> <b>n = 17</b>	<b>p-Wert</b>
FU – Physical Limitation	77,78 [56,95 - 100]	81,25 [56,25 – 100]	88,89 [76,39 – 100]	0,30 *0,95
FU – Angina Stability	50 [50 – 50]	50 [31,25 – 68,75]	50 [50 – 50]	0,96 *0,78
FU – Angina Frequency	80 [55 – 95]	70 [60 – 90]	90 [75 – 100]	0,08 *0,82
FU – Treatment Satisfaction	75 [62,5 – 93,75]	75 [62,5 – 93,75]	87,5 [75 – 96,88]	0,27 *0,96
FU – Quality of Life	66,7 [50 – 79,15]	58,33 [37,52 – 79,15]	66,7 [52,08 – 91,58]	0,23 *0,50
FU – Summary Score	72,23 [57,04 – 85,55]	67,51 [55,3 – 86,8]	80,2 [70,84 – 96,43]	0,07 *0,66

*Tabelle 20 - SAQ-Ergebnisse der Gruppen*

*(FU = Follow-up nach sechs Monaten, \*Vergleich EVS und MV)*

### 5.2.3. Auswertung Seattle Angina Questionnaire unter Einbeziehung des Follow-up

In diesem Abschnitt werden die Werte des SAQ zwischen dem Erstkontakt und dem Follow-up, sechs Monate später verglichen.

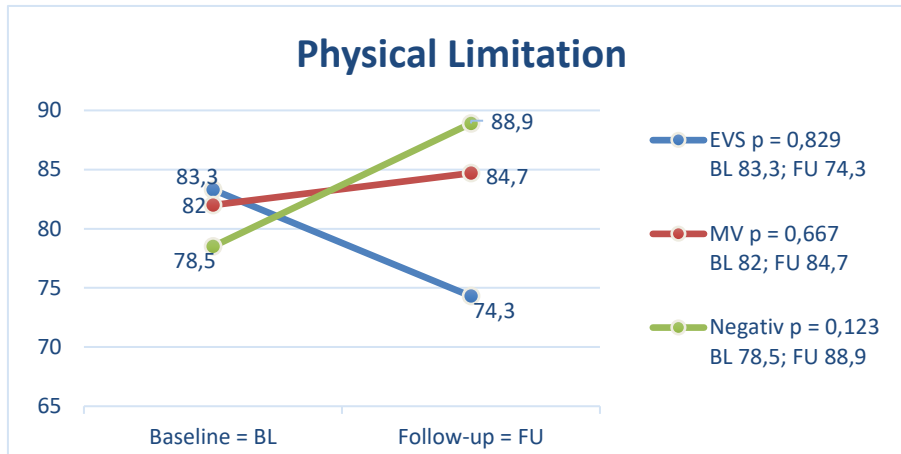


Abbildung 7 - SAQ - Physical Limitation

Die Patienten dieser Patientenkohorte waren laut den Ergebnissen des SAQ zum Einschlusszeitpunkt in allen Gruppen körperlich kaum beeinträchtigt (EVS 83,3 Punkte, MV 82 Punkte, Negativ 78,5 Punkte). Im Follow-up nach sechs Monaten erfuhren die Gruppen MV (84,7 Punkte,  $p = 0,67$ ) und Negativ (74,3 Punkte,  $p = 0,12$ ) eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Werte der EVS-Gruppe fielen im Median auf 74,3 Punkte ( $p = 0,83$ ), was einer mäßigen körperlichen Beeinträchtigung entspricht. Ein klinischer Effekt ist laut Spertus jedoch erst ab einer Veränderung der Werte um 10 Punkten gegeben (72). Dies traf lediglich auf die Negativ-Gruppe zu. Die Veränderungen sind in allen Gruppen statistisch nicht signifikant.

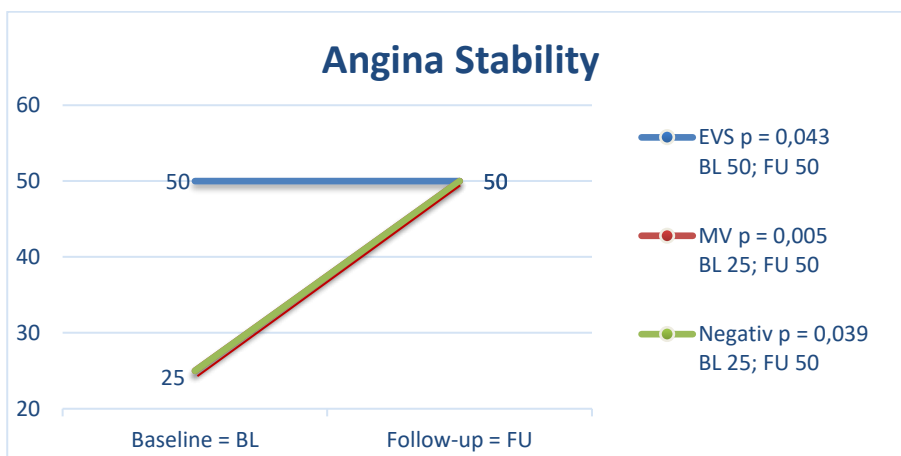


Abbildung 8 - SAQ - Angina Stability

Die Ergebnisse der Skala II - Angina Stability werden laut Spertus (125) folgendermaßen gewertet. 50 Punkte entsprechen einer unveränderten, stabilen Beschwerdesymptomatik. Ergebnisse zwischen 25 und 49 Punkten weisen auf eine etwas verschlechterte Stabilität als vier Wochen zuvor hin (vgl. Abschnitt 4.4.1).

Die Werte der EVS-Gruppe stellen eine stabile Beschwerdesymptomatik sowohl im Erstkontakt (50 Punkte) als auch im Follow-up (50 Punkte) dar. Trotz allem gab es eine Steigerung der Stabilität, welche im Interquartilbereich zu erkennen ist (BL [25-50]; FU [50-50];  $p = 0,04$ ). Die MV-Gruppe zeigt eine deutliche Verbesserung der Stabilität. Im Erstkontakt wurden 25 Punkte und im Follow-up 50 Punkte erzielt ( $p = 0,01$ ). Ebenso verhält es sich für die Negativ-Gruppe, obwohl diese keine Anpassung der Therapie an die Diagnostik erhielt. Trotz allem zeigte diese Gruppe exakt dieselben Ergebnisse/Verbesserungen wie die Gruppe der MV ( $p = 0,04$ ).

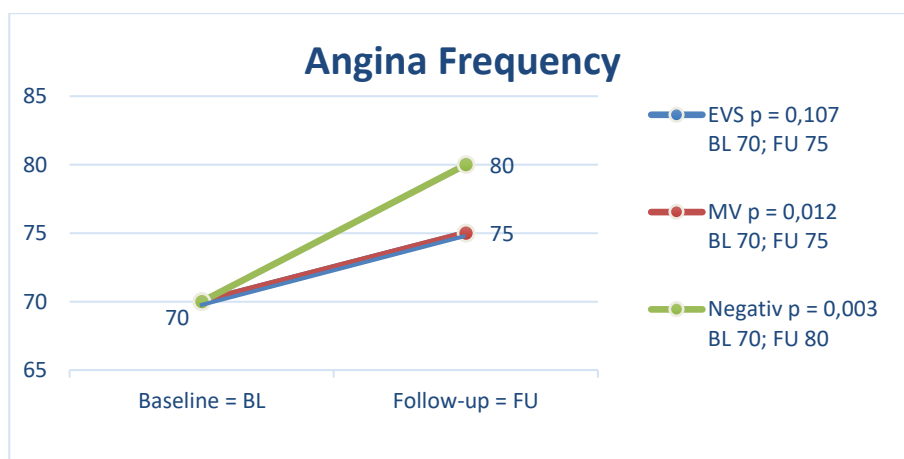


Abbildung 9 - SAQ – Angina Frequency

Die Ergebnisse der Skala III - Angina Frequency werden laut Spertus (125) wie die der Skala Physical Limitation gewertet. Werte zwischen 50 und 75 Punkte beschreiben, dass der Patient durch die Häufigkeit mäßig beeinträchtigt ist (vgl. Abschnitt 4.4.1). Werden über 75 Punkte erreicht ist der Patient kaum beeinträchtigt.

Alle drei Gruppen erreichten im Median im Erstkontakt 70 Punkte (mäßig beeinträchtigt). Die beiden Gruppen EVS und MV konnten sich zwar im Follow-up auf 75 Punkte steigern (EVS  $p = 0,10$ ; MV  $p = 0,01$ ). Jedoch entsprach dies klinisch weiterhin einer mäßigen

Beeinträchtigung. Die Negativ-Gruppe erzielte im Follow-up 85 Punkte ( $p = 0,00$ ), was einer klinischen Verbesserung entsprach („kaum beeinträchtigt“).

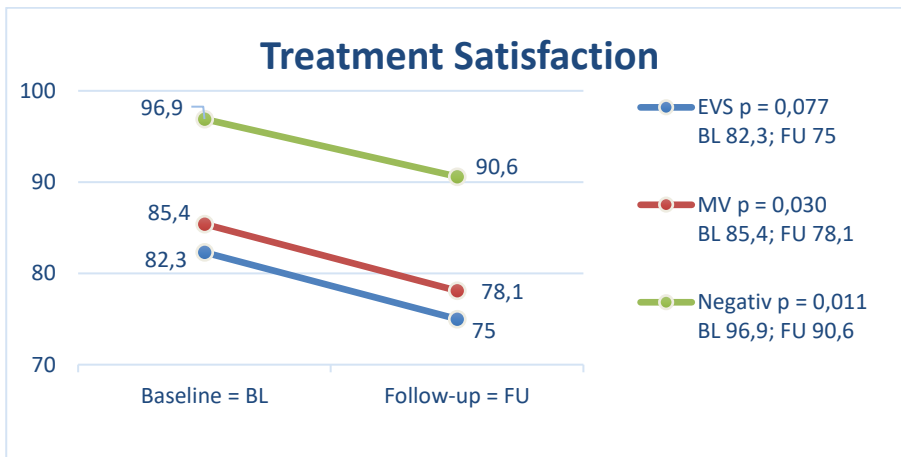


Abbildung 10 - SAQ - Treatment Satisfaction

Für die Skala IV – Treatment Satisfaction wurden keine klinische Übersetzung gebildet (125).

Alle Gruppen waren mit der Behandlung im Follow-up minimal weniger zufrieden als im Erstkontakt (EVS  $p = 0,08$ ; MV  $p = 0,03$ ; Negativ  $p = 0,01$ ). Die Werte aller Gruppen fielen jedoch nicht um mehr als 10 Punkte, weshalb dies als klinisch nicht relevant gewertet wird (72).

In der fünften Skala – Lebensqualität werden Werte zwischen 25 – 49 in eine mittelmäßige Lebensqualität und zwischen 50 bis 74 Punkten in eine gute Lebensqualität übersetzt (vgl. Abschnitt 4.4.1. (125)).

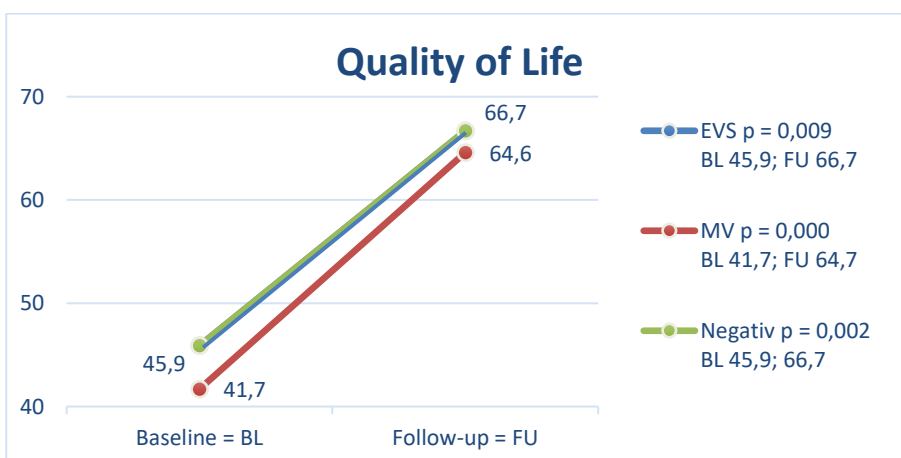


Abbildung 11 - SAQ - Quality of Life

In allen drei Gruppen steigerte sich die Lebensqualität im Follow-up signifikant (EVS  $p = 0,01$ ; MV  $p = 0,00$ ; Negativ  $p = 0,00$ ) um mehr als 20 Punkte, welches klinisch eine deutliche Veränderung zu einer guten Lebensqualität hin darstellt.

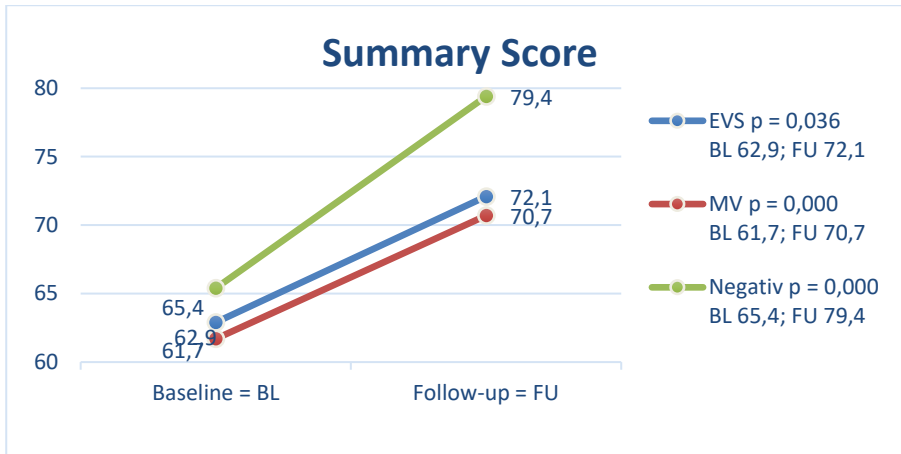


Abbildung 12 - SAQ - Summary Score

Die oben beschriebenen Entwicklungen spiegeln sich auch im Summary Score wider. Alle Gruppen erzielten im Erstkontakt zwischen 60 und 65 Punkten. Die stärkste Steigerung erzielte die Negativ-Gruppe (FU 79,4 Punkte,  $p = 0,00$ ). Die Gruppe des EVS erzielte 72,1 Punkte ( $p = 0,04$ ) und MV steigerte sich auf 70,7 Punkte ( $p = 0,00$ ).

### 5.3. Ergebnisse der QFR-Messungen

#### 5.3.1. Vergleich QFR-Ergebnisse der Kohorte in Ruhe und nach ACH-Gabe

Die genauen Erläuterungen zu den einzelnen Parametern befinden sich in Abschnitt 4.5.2.

Vor Durchführung des ACH-Tests wurden angiographisch relevante Stenosen (> 50 Prozent Gefäßdiameterreduktion) im Herzkatheterlabor ausgeschlossen. Auf dieser beruhen die Gefäßparameter vor ACH-Gabe und spiegeln den Ruhezustand des Gefäßes wider. Im Anschluss wurde der ACH-Test durchgeführt und ACH in aufsteigenden Dosen, wie in Abschnitt 4.3.1. beschrieben injiziert. Sobald sich angiographisch ein Vasospasmus darstellte, Ischämie-typische EKG-Veränderungen auftraten und der Patient von alltagstypischen kardialen Beschwerden berichtete wurde der Test als positiv gewertet. Die Berechnung der Gefäßparameter unter ACH-Gabe wurde auf Grundlage dieses Moments durchgeführt.

Bei 98 Patienten des NoCAD-Registers konnten erfolgreich 161 Gefäße ausgewertet werden. (vgl. Abbildung 4, Abschnitt 4.5.1.).

Kategorielle/nominale Daten wurden in Anzahl und Prozent angegeben. Metrische Daten wurden in Median/Interquartilbereich angegeben.

<b>Gefäßparameter</b>	<b>im Ruhezustand (n = 161)</b>	<b>nach ACH-Gabe (n = 139)</b>	<b>p-Wert</b>
Fixed-flow vessel QFR	0,99 [0,95-1]	0,98 [0,89-1]	0,00
Contrast-flow vessel QFR	0,99 [0,96-1]	0,98 [0,9-1]	0,00
Contrast-flow vessel QFR ≤ 0,80	4 (2,5 %)	24 (17,2 %)	0,00
Mean reference vessel diameter (3D-QCA), mm	2,6 [2,2-3,0]	2,6 [2,1-3,1]	0,22
Contrast resistance (mmHg*s/m)	3,26 [0,62 – 11,83]	5,7 [0,8 – 27,9]	0,00
Contrast flow velocity (m/s)	0,13 [0,1 – 0,16]	0,15 [0,11 – 0,2]	0,00

Tabelle 21 - QFR-Ergebnisse vor/nach ACH-Gabe der Kohorte

Vor dem ACH-Test betrug sowohl die auf empirischen Flussgeschwindigkeiten basierende fixed flow vessel QFR (fQFR) als auch die anhand der tatsächlichen Kontrastmittel-Fluss-



geschwindigkeit ermittelten contrast-vessel flow QFR (cQFR) im Median für die gesamte Kohorte jeweils 0,99. Unter der individuellen maximalen ACH-Dosis fielen die Werte auf 0,98 ( $p = 0,00$ ).

Bei vier Gefäßen wurde in Ruhe eine cQFR kleiner 0,80 gemessen, was auf eine beeinträchtigte Funktionalität in diesem Gefäß hindeutet. Die Anzahl stieg auf 24 Gefäße nach ACH-Gabe ( $p = 0,00$ ).

Der durchschnittliche Durchmesser des Referenzgefäßes (Mean reference vessel diameter (3D-QCA)) betrug sowohl in Ruhe als auch unter ACH-Gabe innerhalb dieser Kohorte 2,6 mm ( $p = 0,22$ ).

Der Widerstand (contrast resistance) betrug vor der ACH-Testung 3,26 mmHg\*s/m und die Flussgeschwindigkeit 0,13 m/s. Beides erhöhte sich auf 5,7 mmHg\*s/m ( $p = 0,00$ ) und 0,15 m/s ( $p = 0,00$ ) unter ACH-Gabe.

Die nachfolgenden Parameter sind nur unter ACH-Gabe zu messen, weshalb keine Werte vor der Messung zur Verfügung stehen.

Metrische Daten wurden in Median und Interquartilbereich angegeben.

<b>Läsionsparameter nach ACH-Gabe (n = 139)</b>	
Minimum lumen diameter (3D-QCA, mm)	1,7 [1,3-2,1]
Percent diameter stenosis (3D-QCA, %)	30,1 [24,4-39,6]
Percent area stenosis (3D-QCA, %)	36,9 [26-51,6]
Lesion length (3D-QCA, mm)	17,6 [9,3-26,9]

*Tabelle 22 - Läsionsparameter der Kohorte*

Der minimale Durchmesser (minimum lumen diameter, 3D-QCA) des Referenzgefäßes betrug in der Kohorte im Median 1,7 mm. Der durchschnittliche Durchmesser einer Verengung/Stenose gemessen an einem nicht verengten Referenzabschnittes desselben Gefäßes (percent diameter stenosis) betrug unter ACH-Gabe im Median 30,1 Prozent. Die prozentuelle Fläche des Querschnittes des Gefäßes an der verengten/stenosierten Stelle zu einer nicht verengten Stelle

desselben Gefäßes als Referenz (percent area stenosis) betrug im Median 36,9 Prozent. Die Länge der Verengung/Stenose (lesion length) betrug unter ACH-Gabe in der gesamten Studienkohorte im Median 17,6 mm.

### **5.3.2. Vergleich der QFR-Ergebnisse der einzelnen Gruppen in Ruhe und nach ACH-Gabe**

Die fQFR veränderte sich in der Gruppe der MV nach der ACH-Gabe im Vergleich zu den Werten in Ruhe nur minimal. Dies ist lediglich in den Veränderungen des Interquartilbereiches erkennbar ( $p = 0,07$ ). In der Negativ-Gruppe gab es im Median keine Veränderungen ( $p = 0,55$ ). Demgegenüber sank die fQFR nach der ACH-Gabe in der EVS-Gruppe auf 0,77, im Vergleich zum Ruhewert von 0,97 ( $p = 0,00$ ).

Die cQFR veränderte sich in der Negativ-Gruppe nicht signifikant. In den beiden positiv getesteten Gruppen EVS und MV sank diese jedoch nach ACH-Gabe im Vergleich zu dem Ruhewert (EVS  $p = 0,00$ ; MV  $p = 0,04$ ).

Die Schwelle, bei welcher von einem funktionell beeinträchtigten Gefäß ausgegangen werden kann, liegt bei einer cQFR  $< 0,8$ . In der Gruppe der MV konnte in Ruhe bei keinem Gefäß eine cQFR  $< 0,8$  analysiert werden. Nach ACH-Gabe wurde dies in einem Gefäß gemessen ( $p = 1$ ). In der Negativ-Gruppe wurde diese Schwelle von  $< 0,8$  sowohl in Ruhe als auch unter ACH-Gabe an je zwei Gefäßen gemessen ( $p = 1$ ). Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der Gefäße mit einer cQFR  $< 0,8$  von zwei Gefäßen in Ruhe auf 21 Gefäßen unter ACH-Gabe ( $p = 0,00$ ) in der Gruppe des EVS.

Der durchschnittliche Durchmesser der Gefäße in Ruhe und nach der ACH-Gabe veränderte sich in der Gruppe des EVS ( $p = 0,03$ ) und der Negativ-Gruppe ( $p = 0,01$ ) signifikant.

Der Flusswiderstand betrug in der MV-Gruppe sowohl in Ruhe als auch nach ACH-Gabe 3,15 mmHg\*s/m. In der Negativ-Gruppe stieg der Widerstand von 3,1 mmHg\*s/m vor ACH-Gabe auf 3,82 mmHg nach ACH-Gabe ( $p = 0,49$ ). Ein großer Unterschied konnte dagegen in der EVS-Gruppe ermittelt werden. So stieg der Widerstand in dieser Gruppe von 8,41 mmHg\*s/m vor ACH-Gabe auf 56,18 mmHg\*s/m ( $p = 0,00$ ).

Die Daten wurden in Anzahl/Prozent oder Median/Interquartilbereich angegeben.

Gefäßparameter	epikardialer Vasospasmus			mikrovaskulärer Vasospasmus			Negativ		
	in Ruhe (n = 45)	nach ACH-Gabe (n = 36)	p-Wert	in Ruhe (n = 76)	nach ACH-Gabe (n = 68)	p-Wert	in Ruhe (n = 40)	nach ACH-Gabe (n = 35)	p-Wert
Fixed-flow vessel QFR	0,97 [0,94-1,00]	0,77 [0,69-0,98]	0,00	0,99 [0,97-1,00]	0,99 [0,96-1,00]	0,07	0,99 [0,96-1,00]	0,99 [0,96-1,00]	0,55
Contrast-flow vessel QFR	0,97 [0,94-0,99]	0,78 [0,67-0,98]	0,00	0,99 [0,97-1,00]	0,99 [0,96-1,00]	0,04	0,99 [0,97-1,00]	0,99 [0,95-1,00]	0,80
Contrast-flow vessel QFR ≤ 0,80	2 (4,4)	21 (58,3 %)	0,00	0 (0,0)	1 (1,5 %)	1	2 (5,0)	2 (5,7 %)	1
Mean reference vessel diameter (3D-QCA), mm	2,5 [2,1-2,9]	2,3 [1,9-2,75]	0,03	2,7 [2,4-3,2]	2,7 [2,3-3,2]	0,80	2,4 [1,8-2,9]	2,4 [1,2-3,1]	0,01
Contrast resistance (mmHg*s/m)	8,41 [1,65-17,76]	56,18 [6,8-76,9]	0,00	3,15 [0,6-9,81]	3,15 [0,6-9,81]	0,13	3,1 [0,5-10,93]	3,82 [1,03-10,86]	0,49
Contrast flow velocity (m/s)	0,13 [0,1-0,16]	0,16 [0,14-0,2]	0,01	0,13 [0,1-0,19]	0,13 [0,1-0,19]	0,00	0,15 [0,11-0,18]	0,15 [0,13-0,21]	0,02

Tabelle 23 - Vergleich der QFR-Ergebnisse der Gruppen vor/nach ACH-Gabe

Die Flussgeschwindigkeit stieg in allen Gruppen signifikant nach der ACH-Gabe im Vergleich zum Ruhezustand als Referenz. In der Gruppe des EVS im Median von 0,13 m/s auf 0,16 m/s ( $p = 0,01$ ). In der MV-Gruppe war die Veränderung im Median nicht darstellbar, jedoch vorhanden ( $p = 0,00$ ). In der Negativ-Gruppe stieg die Flussgeschwindigkeit im Median nur minimal, jedoch auch signifikant ( $p = 0,02$ ).

Metrische Daten wurden in Median und Interquartilbereich angegeben.

<b>Gefäßparameter nach ACH-Gabe (n = 156)</b>	<b>EVS (n = 36)</b>	<b>MV (n = 68)</b>	<b>Negativ (n = 35)</b>	<b>p-Wert</b>
Minimum lumen diameter (3D-QCA, mm)	1,45 [1,10-1,88]	2,0 [1,6-2,3]	1,7 [1,4-2,3]	0,00 *0,00
Percent diameter stenosis (3D-QCA, %)	44,6 [30,3-55,4]	27,2 [23,1-33,2]	27,5 [23,8-35,3]	0,00 *0,00
Percent area stenosis (3D-QCA, %)	53,9 [31,1-71,2]	32,4 [23,9-43,2]	34,4 [26,7-48,8]	0,00 *0,00
Lesion length (3D-QCA, mm)	25,8 [15,4-38,9]	13,5 [8,4-22,8]	16,8 [9,2-24,3]	0,00 *0,00

*Tabelle 24 - Läsionsparameter der Gruppen*

(\* Vergleich der Gruppen des EVS und der MV)

Durch nichtinvasive Messung der Gefäße konnten weiterhin Parameter erhoben werden, welche lediglich unter der ACH-Gabe zu messen sind. Diese konnten daher nicht mit einem Ruhe-Wert verglichen werden, jedoch zwischen den Gruppen.

Die Unterschiede innerhalb der Gruppen sind größtenteils signifikant. Der kleinste Durchmesser unter ACH-Gabe wurde in der Gruppe des EVS gemessen. Auch die prozentuale Verringerung des Gefäßdurchmessers (percent diameter stenosis) unter ACH-Gabe im Verhältnis zu einem nicht verengten Abschnitt desselben Gefäßes war in der EVS-Gruppe am höchsten. Dies trifft auch für die prozentuale Verkleinerung der Fläche des Durchmessers (percent area stenosis) und die Länge der Verengung des Gefäßes zu, wobei die Unterschiede bei letzterem nur im Vergleich der Gruppen EVS und MV signifikant waren.

## **6. Diskussion**

Ziel des NoCAD-Registers ist es, ANOCA-Patienten genau zu charakterisieren.

### **6.1. Vergleich der Baseline-Charakteristika**

#### **6.1.1. Vergleich der Kohorte**

Insgesamt ähnelt diese Patientenkohorte in ihren Eigenschaften den Patienten des chronischen Koronarsyndroms. Jedoch gibt es auch Unterschiede. Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland-DEGS1 des Robert-Koch-Institutes gibt für das chronische Koronarsyndrom eine steigende Prävalenz ab dem 60. Lebensjahr und die höchste Prävalenz in einer Altersspanne zwischen 70 bis 79 Jahren an (118). Weiterhin sind laut der DEGS1-Studie Männer ab einem Alter von 60 Jahren doppelt so häufig vom chronischen Koronarsyndrom betroffen wie Frauen (118). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass dies auf ANOCA-Patienten nicht zutrifft (10-12, 103, 128). Hier findet sich eine deutlich größere Anzahl an Frauen als Männer und diese Patienten sind in der Regel jünger als Patienten mit chronischem Koronarsyndrom (59). Dies trifft auch auf die Studienpopulation dieser Register-Studie mit einem Anteil von 71,4 Prozent an Frauen und einem medianen Alter von 68 Jahren zu.

An kardiovaskulären Risikofaktoren weisen die Patienten dieser Studienkohorte mit 81 % häufiger Dyslipidämie vor, haben im Median einen geringeren BMI und gaben anamnestisch seltener aktuellen Nikotinabusus als Patienten mit chronischem Koronarsyndrom an (129). Allerdings entspricht die Häufigkeit der Dyslipidämie der Prävalenz der Dyslipidämie der DEGS1-Studie (120). Auch die Anzahl der Raucher (47 %) entspricht in etwa der Prävalenz der Raucher der deutschen Normalbevölkerung (Alterskohorte 65 bis 70 – 45,2 %) (130).

An weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten sich in dieser Studienpopulation zu 82,7 Prozent Dyslipidämie, zu 73,5 Prozent Hypertonie und zu 13,3 Prozent Diabetes Mellitus Typ 2. Diese entsprechen weitestgehend den Risikofaktoren der Studie von Shaw et al. über Patienten mit chronischem Koronarsyndrom (129). Alkoholabstinenz besteht zu weniger als 35 Prozent und 40 Prozent dieser Patientenkohorte beschreiben fehlende körperliche Betätigung in Form von Sport.

Die Patienten dieser Studienpopulation stellten sich zu 85,7 Prozent mit pektanginösen Beschwerden des CCS I (52 %) oder CCS II (39,8 %) und/oder zu 68,4 Prozent mit Dyspnoe des NYHA-Grades I und II (44,9 %, 48 %) vor. Das Besondere dieser Studienpopulation ist jedoch die Tatsache, dass 61,2 Prozent über Beschwerden ausschließlich oder zum Teil in Ruhe berichten. Dies bestätigt diverse Studien, welche ebenfalls atypische Symptome von ANOCA-Patienten beschreiben (71, 131-133) und unterscheidet sie von Patienten mit chronischem Koronarsyndrom, welche vornehmlich belastungsabhängige Symptome schildern.

Die echokardiographisch gemessene LVEF lag im Median bei 65 Prozent. Allerdings zeigte sich bei über 56 Prozent der Patienten eine diastolische Dysfunktion des Grades I und bei 4 Prozent eine diastolische Dysfunktion des Grades II, welches auf eine reduzierte Relaxation des Myokards und ggf. schon stattgefundene Umbauprozesse (vgl. Abschnitte 2.1. und 2.2.) hindeutet.

Die Laborwerte der Patienten befanden sich im Median innerhalb der Norm. Lediglich das hs-Troponin war mit 6 ng/l leicht erhöht (im Verlauf jedoch stabil). Dies könnte sich durch eine diastolische Dysfunktion erklären lassen, welche sich in dieser Kohorte zu 60,2 Prozent zeigte (134).

An vorbestehenden Medikamenten wurden zu über 50 Prozent Betablocker und zu über 35 Prozent Kalziumantagonisten angegeben. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass die Symptome der Patienten ohne diese Therapie eventuell stärker ausgeprägt wären. Dies muss bei der Interpretation der Symptome berücksichtigt werden. Ebenso verhält es sich mit Statinen. 46,9 Prozent der Patienten gaben im Erstkontakt die Einnahme von Statinen an. Dies ist daher in der Interpretation der Laborergebnisse zu bedenken.

### **6.1.2. Vergleich der verschiedenen Gruppen**

Insgesamt gab es zwischen den Gruppen hinsichtlich der Charakteristika geringe, jedoch keine signifikanten Unterschiede. In den drei Gruppen war die Mehrheit der Patienten weiblich. Auch in der Negativ-Gruppe (76,2 %), was diese Register-Studie von anderen Studien unterscheidet (62, 67, 131). Im CorMicA-Trial von Ford et al. (17) waren demgegenüber, wie auch in dieser Studie, sowohl die Teilnehmer der Interventions- als auch die der Kontroll-Gruppe zu über 70 Prozent weiblich. Mit nur 21 Patienten war diese Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen

unterrepräsentiert. Möglicherweise hätte sich die Geschlechterverteilung bei einer größeren Gruppenstärke zugunsten der Männer verschoben.

Ein bereits bestehendes chronisches Koronarsyndrom bestand bei 24 Prozent der Patienten mit MV. Acht von diesen wurde mindestens ein Stent implantiert. Eine mögliche Erklärung hierfür ist das gleichzeitige Vorliegen eines chronischen Koronarsyndroms mit einer MV, häufig distal der epikardialen koronaren Stenose (4). Ähnliches gilt auch für Patienten mit EVS (133). In dieser Gruppe fand bei 27,8 Prozent der Patienten mindestens eine Stent-Implantation statt. Durch den Stent wird das Endothel gereizt und der Stent selbst kann als Folge Spasmen provozieren, welche häufig direkt angrenzend an dem Stent auftreten (133).

Migräne ist in allen drei Gruppen eine der meistgenannten Vorerkrankung in dieser Studie. Patienten mit MV berichteten sogar zu 46,3 Prozent über aktuell auftretende oder in der Vergangenheit stattgehabte Migräne. Es liegt nahe, dass dies auf die bei der Migräne ebenfalls gestörte vasomotorische Funktion zurückzuführen ist (135, 136).

Das erste Stadium der Migräne ist von Vasospasmen und das zweite Stadium von sehr starker Vasodilatation geprägt (135, 136). In der Studie von Aslan et al. konnte eine signifikant niedrigere koronare Flussreserven bei Migräne-Patienten (im Vergleich zur Kontrollgruppe) gemessen werden (136). Sowohl Aslan et al. (136) als auch Gross et al. (137) legen nahe, dass oxidativer Stress möglicherweise für die Pathogenese von Migräne verantwortlich ist. Risikofaktoren von Migräne-Patienten entsprechen zudem den Risikofaktoren von ANOCA-Patienten wie zum Beispiel Hypertonie (138) und Hypercholesterinämie (139). Daher ist Migräne nicht nur in dieser Studie eine der häufigsten Co-Erkrankung von ANOCA-Patienten (140-142).

Die Patienten aller drei Gruppen beschrieben eine weitestgehend homogene Symptomatik. Über 50 Prozent berichteten über Symptome in Ruhe. Mit 76,2 Prozent am häufigsten sogar Patienten aus der Negativ-Gruppe. Dies ähnelt den Ergebnissen des CorMicA-Trial, in welchem atypische Angina ebenfalls häufiger in der Kontrollgruppe (44,7 %) als in der Interventionsgruppe (26,7 %) auftrat (17). Die Ruhesymptomatik der negativ getesteten Patienten könnte ein Hinweis auf eine somatoforme Beschwerdesymptomatik sein, da kardiale Ursachen weitestgehend ausgeschlossen wurden. Dies verdeutlicht, wie wichtig es ist, eine genaue funktionelle koronare Diagnostik dieser Patienten durchzuführen.

Betrachtet man die kardiovaskulären Risikofaktoren der drei Studien-Gruppen zeigt sich auch hier ein sehr homogenes Bild. Dyslipidämie war der häufigste Risikofaktor in allen drei Gruppen (EVS 83,3 %; MV 85,4 %, Negativ-Gruppe 76,2 %). Dies entspricht sowohl der Prävalenz von Dyslipidämie in dieser Altersgruppe laut der DEGS1-Studie (120), als auch der Prävalenz der Studienpopulation des CorMicA-Trial von Ford et al. (17). Patienten mit MV präsentierten sich in dieser Studie am häufigsten mit Hypertonie (82,9 %). Am seltensten war die Negativ-Gruppe von Hypertonie betroffen (61,9 %). In der Arbeit des CorMicA-Trial (17) wurden keine Angaben zu Hypertension gemacht. Nikotinabusus wurde in den beiden positiv getesteten Gruppen EVS und MV nahezu gleich häufig angegeben (EVS 50 %; MV 51,2 %). In der Negativ-Gruppe gaben 33,3 % der Patienten Nikotinabusus an. Das geringere Rauchverhalten in der Negativ-Gruppe könnte die Bedeutung des Risikofaktors Nikotin in den beiden pathologischen Gruppen bestätigen.

Die Studie von Song et al. konnte zeigen, dass leichter Alkoholkonsum an ca. 4 Tagen pro Woche das Risiko für chronisches Koronarsyndrom im Vergleich zu Alkoholabstinenz senkt (143). Allerdings steigt das Risiko laut dieser Studie, wenn mehr als 12 g/Tag (Frauen), bzw. 24 g/Tag (Männer) getrunken wird. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Chagas et al. (144). Diese Studien evaluierten Patienten mit chronischem Koronarsyndrom. Daher sind diese Daten nur bedingt auf ANOCA-Patienten übertragbar. Für diese Patientengruppe sind weitere, gezielte Studien nötig. Diese Arbeit hatte diese Fragestellung nicht zum Ziel. Es zeigte sich jedoch, dass in den beiden positiv getesteten Gruppen MV und EVS die Mehrheit der Patienten selten bis nie Alkohol konsumierten und die Mehrheit der Negativ-Gruppe etwas häufiger, nämlich 1-3 Gläser pro Woche bis selten Alkohol konsumierten.

Sport wirkt protektiv auf das kardiovaskuläre Risiko. Interessanterweise sind es die beiden Gruppen EVS und MV, welche sich häufiger als die Negativ-Gruppe bewegen. Nur 38,9 Prozent bzw. 36,6 Prozent gaben fehlende körperliche Bewegung an. Dies wurde demgegenüber von 52,4 Prozent der Negativ-Gruppe angegeben. Möglicherweise könnte körperliche Bewegung demnach das Risiko an MV oder EVS zu erkranken erhöhen. Demgegenüber besteht ebenfalls die Möglichkeit, dass fehlender Sport gegebenenfalls zu stärker veränderten Koronararterien führt.

Bezüglich der Laborergebnisse gab es zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Des Weiteren lagen diese im Median in allen Gruppen in dem für Frauen gültigen Normbereich. Das hs-Troponin der Patienten der Negativ-Gruppe lag im Median um die Hälfte niedriger im Vergleich zu den beiden Gruppen EVS und MV. Dies bestärkt die Diagnose einer



nicht kardialen Beschwerdeursache. Allerdings zeigte die Negativ-Gruppe die höchsten Cholesterin-Werte. In den beiden anderen Patientengruppen lag jedoch häufiger ein chronisches Koronarsyndrom mit bereits bestehender Statintherapie und daraus folgend niedrigeren Cholesterinwerten vor.

Die erhobenen Entzündungsparameter befanden sich in allen Gruppen ebenfalls im Normbereich. Dies bestätigt die Studie von Terashima et al., welcher in seiner Studienpopulation ebenfalls normalwertige CRP-Level und Leukozyten/nl maß (34). Weitere, z. B. sensiblere Inflammationsmarker wie zum Beispiel das hs-CRP, IL-6 oder die Rho-Kinase zum Nachweis unterschwelliger Inflammation, wurden im Rahmen dieser Studie nicht erhoben. Verschiedene Studien konnten diese jedoch nachweisen (19-21, 30, 34), weshalb nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch in dieser Patientenkohorte eine niedrigschwellige (chronische) Inflammation vorlag.

Die echokardiographische Untersuchung der LVEF zeigte in allen Gruppen homogene Werte. Jedoch lag bei den beiden Gruppen EVS und MV zu 30 Prozent häufiger eine diastolische Dysfunktion im Vergleich zur Negativ-Gruppe vor. Dies könnte auf bereits stattgefundene Umbauprozesse des Myokards (vgl. Abschnitt 2.1. und 2.2.) hindeuten. Bei Patienten mit MV wurde zu 73,5 Prozent eine diastolische Dysfunktion des Grades 1 gemessen. Hypertonie wurde auch in dieser Gruppe mit 82,9 Prozent am häufigsten gemessen. Slama et al. (145) beschrieben eine Verbindung zwischen Hypertension und diastolischer Dysfunktion. Weiterhin gibt es eine Verbindung zwischen reduzierter koronarer Blutreserve (vgl. Abschnitt 2.5.2.), wie sie in diastolischer Dysfunktion vorkommt, Ischämie, fibrotischen Umbauten (vgl. Abschnitt 2.2.2.) und diastolischer Dysfunktion (145). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass diastolische Dysfunktion in der Gruppe der MV mit 73,5 Prozent am häufigsten, gefolgt von EVS mit 69,4 Prozent und in der Negativ-Gruppe mit 42,9 Prozent am wenigsten vorkommt.

In allen drei Patientengruppen wurden bei Erstvorstellung bereits Statine in der Medikation aufgeführt, weshalb dies in der Interpretation der Cholesterinwerte der Laboranalysen berücksichtigt werden muss. 58 Prozent der EVS-Patienten, 43,9 Prozent der MV-Gruppe und 33,3 Prozent der Negativ-Gruppe nahm bei Erstkontakt bereits Statine ein. In der Studienpopulation des CorMicA-Trials von Ford et al. (17) gaben ca. doppelt so viele Patienten im Erstkontakt die Einnahme von Statinen an (Kontrollgruppe 86,8 %; Interventionsgruppe 80 %). Betablocker wurden ebenfalls von nahezu der Hälfte der Patienten dieser Studie eingenommen. Am häufigsten in der Negativ-Gruppe mit 61,9 Prozent. Da Betablocker unter anderem

pektanginöse Beschwerden reduzieren, sollte dies bei der Betrachtung der Symptome berücksichtigt werden. Dasselbe gilt für Kalziumantagonisten. Diese wurden von 41,7 Prozent der Patienten mit MV und 33,3 Prozent der EVS-Patienten eingenommen. Auch hier zeigten sich in den beiden Gruppen MV und EVS niedrigere Werte als in der Studiengruppe des CorMicA-Trial von Ford et al. (17) (Kontrollgruppe 67,1 %; Interventionsgruppe 66,7 %). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der länderspezifisch unterschiedlichen Verschreibungspraxis liegen.

Die beiden Patientengruppen (MV und EVS) waren am häufigsten von diastolischer Dysfunktion betroffen. Kalziumantagonisten wirken sich günstig auf die diastolische Ventrikelrelaxation aus. Die Patienten aus der EVS-Gruppe gaben zu 33,3 %, die Patienten der MV-Gruppe zu 41,5 % und die Patienten der Negativ-Gruppe zu 28,6 % Kalziumantagonisten vor Erstkontakt in der Medikamentenanamnese an. Trotz dem die beiden Gruppen EVS und MV häufiger als die Negativ-Gruppe Kalziumantagonisten einnahmen, waren sie häufiger von diastolischer Dysfunktion betroffen. In dem CorMicA-Trial wurden keine Angaben über diastolische Dysfunktion gemacht.

Die beiden positiv getesteten Gruppen gaben im Erstkontakt zu 55,6 Prozent (EVS) und 43,9 Prozent (MV) an täglich Aspirin einzunehmen. In der Negativ-Gruppe wurde dies nur zu 23,8 Prozent genannt. Im CorMicA-Trial wurde Aspirin von 88,2 % der Kontrollgruppe und zu 85,3 % der Interventionsgruppe eingenommen.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass es sich in dieser Studienpopulation trotz unterschiedlicher Diagnostik um homogene Gruppen handelt, welche sich von Gruppen des CorMicA-Trial (17) von Ford et al. lediglich in der Baseline-Medikamenteneinnahme unterscheiden.

### **6.1.3. Vergleich der Geschlechter**

Da in dieser Studie 71,4 Prozent der Patienten weiblich waren, wurden die Gruppen zusätzlich hinsichtlich der Geschlechter verglichen. Zum Zeitpunkt der Entstehung dieser Arbeit (03/2021) lag eine weitere Studie von Kobayashi et al. (103) vor, in welcher ein direkter Geschlechtervergleich stattfand, jedoch lediglich für Patienten mit MV und nicht für Patienten mit EVS.

Es zeigt sich, dass die Männer in der Gruppe des EVS älter sind als die Frauen dieser Gruppe. In den beiden anderen Gruppen verhält es sich umgekehrt. In der Gruppe der MV sind die Frauen mit einem medianen Alter von 68 Jahren sogar signifikant ( $p = 0,002$ ) älter als die Männer mit 53 Jahren. Der Geschlechtervergleich der Studie von Kobayashi et al. (103) zeigte demgegenüber im Mittelwert keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen.

In allen Gruppen zeigten die Männer einen höheren BMI und häufiger ein vorbestehendes chronisches Koronarsyndrom im Vergleich zu den Frauen der jeweiligen Gruppe. In der Studie von Kobayashi et al. zeigt sich demgegenüber ein geringerer BMI bei den Männern im Vergleich zu den Frauen in der Gruppe MV.

Bezüglich der Vorerkrankungen gab es kaum signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern innerhalb der Gruppen.

Unter Dyslipidämie litten in der Gruppe des EVS mehr Frauen (92,3 %) als Männer (78,3%). Dies entspricht zudem der Prävalenz dieser Altersklasse in Deutschland laut der DEGS1-Studie (120). In den beiden Gruppen MV und Negativ zeigte sich Dyslipidämie häufiger bei Männern als bei Frauen. Dies bestätigt die Studie von Kobayashi et al., in welcher in der Gruppe der MV ebenfalls Männer häufiger als Frauen Dyslipidämie vorweisen.

Hypertension bestand in dieser Studienkohorte in allen Gruppen häufiger bei Männern im Vergleich zu den Frauen. In der Studie von Kobayashi et al. zeigte sich Hypertension zu 20 % häufiger bei Frauen mit MV im Vergleich zu Männern mit MV.

Migräne betrifft in allen Gruppen häufiger Frauen. Interessanterweise wurde diese in der Gruppe des epikardialen Vasospasmus zu 33,3 Prozent genannt. In vorhergehenden Studien wurde eine niedrigere Prävalenz angegeben (Miller et al. (140) mit 26 Prozent und Nakamura et al. (141) mit 23 Prozent).

Im Vergleich der Geschlechter bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren gaben in der Negativ-Gruppe und in der Gruppe der MV Männer häufiger Nikotinabusus an als Frauen. In der Gruppe der MV war dieser Unterschied signifikant ( $p = 0,01$ ). Demgegenüber wurden in der EVS-Gruppe häufiger Frauen mit Nikotinabusus erfasst. Hypertonie und Diabetes Mellitus Typ 2

zeigte sich in den drei Gruppen häufiger bei Männern als bei Frauen, Dyslipidämie nur in der EVS- und Negativ-Gruppe, nicht jedoch in der MV-Gruppe.

Frauen berichteten in allen Gruppen, in der EVS-Gruppe sogar signifikant häufiger von Dyspnoe als Männer. Pektanginöse Beschwerden wurden von beiden Geschlechtern in allen Gruppen nahezu gleichermaßen häufig empfunden. Es zeigte sich zudem kein Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf Ruhe- oder Belastungssymptomatik.

Betrachtet man die Laborwerte, so waren die typischen physiologischen geschlechtsspezifischen Unterschiede auch in dieser Gruppe signifikant (bspw. Hämoglobin). Weiterhin lagen auch innerhalb der Geschlechter alle Laborparameter im Median im Normbereich.

Bezüglich der Werte des hs-Troponins zeigte sich sowohl in der EVS-, als auch in der Negativ-Gruppe signifikant höhere Werte bei den Männern im Vergleich zu den Frauen in derselben Gruppe (EVS: Frauen 4 ng/l, Männer 8 ng/l,  $p = 0,00$ ; Negativ: Frauen 3 ng/l, Männer 7 ng/l,  $p = 0,01$ ). Eine Ursache könnte in der größeren myokardialen Muskelmasse der Männer liegen. In der Gruppe der MV zeigten sich nahezu gleiche Werte im Vergleich zwischen Männern und Frauen.

Betrachtet man die Kreatinkinase und die herzspezifische Kreatinkinase-MB, ergaben sich im Vergleich zwischen Männern und Frauen innerhalb der jeweiligen Gruppen kaum signifikante Unterschiede. Lediglich in der Gruppe der MV wurden signifikante Unterschiede gemessen (Frauen 18 U/l; Männern 16 U/l). Diese Erhöhung ist jedoch sehr unspezifisch und kann verschiedenste Ursachen haben (Ischämie, sportliche Betätigung, Medikamentennebenwirkung).

In dieser Studienpopulation zeigten sich sowohl für das Gesamtcholesterin als auch für das HDL den beiden Gruppen EVS und MV signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass Männer vor der Laboruntersuchung (in der EVS-Gruppe sogar signifikant) häufiger Statine einnahmen. Weiterhin weisen Frauen physiologisch höhere HDL-Werte auf, was sich auf Gesamtcholesterinwert auswirkt.

In der echokardiographischen Untersuchung zeigten sich hinsichtlich der LVEF keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. In der EVS- und der Negativ-Gruppe konnte bei Männern und Frauen zudem nahezu gleichermaßen häufig eine diastolische

Dysfunktion gemessen werden. In der MV-Gruppe wurde dies bei Frauen jedoch fast doppelt so häufig diagnostiziert und war statistisch signifikant ( $p = 0,04$ ). Dies ist insoweit interessant, dass Frauen in dieser Gruppe bis auf die Dyslipidämie im Vergleich zu den Männern weniger häufig von den Risikofaktoren Hypertonie, Rauchen und vorbestehendes chronisches Koronarsyndrom betroffen waren. Des Weiteren wiesen Männer dieser Gruppe im Erstkontakt häufiger oder nahezu gleichermaßen oft Medikamente vor, welche die diastolische Dysfunktion günstig beeinflussen (Kalziumantagonisten, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-2-Antagonisten). Dyslipidämie wäre aus diesen Gründen häufiger bei Männern zu erwarten gewesen.

In Bezug auf die Medikamenteneinnahme zeigte sich, dass Männern in allen drei Gruppen in der Regel häufiger Medikamente verschrieben wurden. Statine in der Gruppe des EVS und der Negativ-Gruppe sogar doppelt so häufig als Frauen. In der MV-Gruppe fiel der Unterschied geringer aus, was die Daten von Kobayashi et al. (103) bestätigt. In der Gruppe des EVS gaben Männer im Erstkontakt signifikant häufiger die Einnahme eines Kalziumantagonisten an als Frauen aus dieser Gruppe. In der MV-Gruppe dieser Studienpopulation nahmen Frauen (38,7 %) und Männer (50 %) über 2,5-mal häufiger Kalziumantagonisten ein, als die Frauen (14,5 %) und Männer (17,5 %) in der Studienpopulation von Kobayashi et al. (103). Lediglich Aspirin wurde in der Gruppe der MV und Angiotensin-2-Antagonisten in der Negativ-Gruppe häufiger von den Frauen eingenommen. Die Unterschiede in der Medikamenteneinnahme zwischen dieser Studie und der Studie aus Kalifornien von Kobayashi et al. (103) könnten unter anderem in der jüngeren Studienpopulation von Kobayashi et al., oder der regionalen Verschreibungspraxis liegen.

An dieser Stelle soll betont werden, dass für den Vergleich der Geschlechter Subgruppen gebildet wurden und diese Analyse statistisch betrachtet weniger Aussagekraft hat. Weiterhin muss darauf hingewiesen werden, dass die Daten größtenteils auf anamnestischen Patientenangaben beruhen. Frauen und Männer haben ein unterschiedliches Krankheitsbewusstsein, -verhalten und einen unterschiedlichen Lifestyle (146). Dies muss im Vergleich der Daten zwischen den Geschlechtern berücksichtigt werden.

## **6.2. SAQ**

Die Patienten beantworteten im Erstkontakt und im Follow-up nach sechs Monaten den SAQ nach Spertus et al. (72) (vgl. Abschnitt 4.4.).

### **6.2.1. Entwicklung der gesamten Kohorte**

Die gesamte Studienpopulation zeigte im Follow-up eine Verbesserung in einzelnen Skalen des SAQ. Vor allem jedoch in der Lebensqualität konnte eine deutliche Verbesserung beobachtet werden. In den Skalen Physikal-Limitation, Angina Frequency und Angina Stability zeigte sich eine mäßige Steigerung. In der Skala Treatment Satisfaction wurde eine geringere Zufriedenheit gemessen.

### **6.2.2. Vergleich der einzelnen Gruppen**

Die Auswertung des Vergleichs der einzelnen Gruppen in den Skalen des SAQ ergab keine signifikanten Unterschiede.

Im Erstkontakt zeigten sich weitestgehend homogene Werte der Gruppen in der Skala I – Physical Limitation, Skala III – Angina Frequency und in Skala V – Quality of Life. In der Skala II – Angina Stability erreichte die Gruppe EVS mit 50 Punkten im Median die besten Werte. Dies bedeutet, dass die Häufigkeit der Beschwerden im Vergleich zu vier Wochen vor der Befragung unverändert blieb. Die Gruppen MV und Negativ gaben jedoch an, dass die Beschwerden häufiger aufgetreten seien und es ihnen „etwas schlechter als vor vier Wochen“ (125) gehe. Dies könnte für diese beiden Gruppen der Grund für den Erstkontakt in der Klinik und die Untersuchung im Herzkatheterlabor darstellen. Bezüglich der Skala IV – Treatment Satisfaction waren die Patienten der Negativ-Gruppe mit 93,75 Punkten am zufriedensten mit der ärztlichen Behandlung. Die beiden Gruppen EVS und MV erreichten 81,25 Punkte, was jedoch ebenfalls als zufrieden gewertet werden kann (125). Die Beantwortung des SAQ erfolgte nach der Untersuchung im Herzkatheterlabor. Auch wenn für diese Patientengruppe, wie in der Einleitung (vgl. Abschnitt 2.4.) beschrieben ein erhöhter Leidensdruck und eine schlechtere langfristige Prognose (8, 9, 13, 15) besteht, bestand bei den meisten Patienten Erleichterung über den Befund nicht oder nur geringfügig obstruierter Koronararterien. Dies kann die Beantwortung der Frage nach der

Behandlungszufriedenheit beeinflussen. Im Summary Score des Erstkontaktes erreichten alle Gruppen im Median eine annähernd gleiche Punktzahl.

Im Follow-up nach sechs Monaten zeigte sich in der Negativ-Gruppe in fast allen Skalen bessere Werte im Vergleich zu den beiden Gruppen EVS und MV. Lediglich in der Skala II – Angina Stability beschrieben alle Gruppen gleichermaßen eine unveränderte Häufigkeit der Beschwerden (50 Punkte). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die nach erfolgtem ACH-Test vorhandene Gewissheit, dass die Beschwerden sehr wahrscheinlich nicht kardial bedingt sind. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass sich die Patienten nach dieser Diagnose weniger auf die Beschwerden fokussieren und ggf. diese anders bewerten.

### **6.2.3. Entwicklung der Follow-up und Vergleich der SAQ-Ergebnisse mit dem CorMicA-Trial**

Der CorMicA-Trial von Ford et al. (17) verwendete zur Erfassung bspw. der Lebensqualität ebenfalls den SAQ.

In Tabelle 25 wurden die Ergebnisse des SAQ in Mittelwert und Standardabweichung angegeben, um diese mit den Ergebnissen aus dem CorMicA-Trial (17) vergleichen zu können. Weiterhin wurden für diesen Vergleich die Gruppen MV und EVS aus dieser Studie zu einer Gruppe (MV/EVS) zusammengefasst.

Die Daten sind angegeben in Mittelwert und Standardabweichung.

<b>Baseline</b>	<b>NoCAD-Register</b>		<b>CorMicA-Trial</b>	
	<b>MV/EVS (n = 54)</b>	<b>Negativ (n = 17)</b>	<b>Intervention (n = 73)</b>	<b>Kontrolle (n = 75)</b>
<b>Physical Limitation</b>	76,2 ± 21,2	76,3 ± 25,1	51,9 ± 24,7	52,4 ± 24,3
<b>Angina Stability</b>	34,2 ± 22,5	38,9 ± 27,4	48,0 ± 23,2	41,4 ± 25,3
<b>Angina Frequency</b>	62,2 ± 22,2	72,2 ± 12,2	63,7 ± 25	54,9 ± 21,3
<b>Treatment Satisfaction</b>	84 ± 12,9	91 ± 11,4	81,8 ± 19,1	81,9 ± 20
<b>Quality of Life</b>	46 ± 21,8	48,6 ± 24,5	42,1 ± 21,9	39,7 ± 21,7
<b>Summary Score</b>	62,4 ± 15,4	62,1 ± 21,4	52,6 ± 18,9	49 ± 17,2
<b>Follow-up</b>	<b>NoCAD-Register</b>		<b>CorMicA-Trial</b>	
	<b>MV/EVS (n = 54)</b>	<b>Negativ (n = 17)</b>	<b>Intervention (n = 73)</b>	<b>Kontrolle (n = 75)</b>
<b>FU - Physical Limitation</b>	76,2 ± 22,4	83,6 ± 21,6	93,1	49,3
<b>FU - Angina Stability</b>	51,3 ± 22,9	52,8 ± 19	66,1	51,3
<b>FU - Angina Frequency</b>	74 ± 21,7	85 ± 14,7	84,6	57,5
<b>FU - Treatment Satisfaction</b>	76,8 ± 18,3	84,7 ± 16,2	86	62
<b>FU - Quality of Life</b>	64,8 ± 20,8	70,1 ± 22,4	81,4	58,1
<b>FU - Summary Score</b>	71,6 ± 17,2	80 ± 15,9	81,9	54,9

Tabelle 25 - Vergleich der SAQ-Ergebnisse des NoCAD-Registers mit den Ergebnissen des CorMicA-Trial (17)

Laut Spertus et al. ist eine Veränderung des SAQ um 10 Punkte als klinisch relevant zu werten (72). Die Punktwerte waren in fast allen Skalen des SAQ in dieser Studie im Follow-up signifikant höher als im Erstkontakt, was auch einer klinischen Verbesserung entspricht (72).

Am stärksten hat in der vorliegenden Studie interessanterweise die Negativ-Gruppe profitiert, welche in allen Skalen (bis auf Skala IV – Treatment-Satisfaction) eine deutliche Steigerung der Punktzahl zeigte. Dies unterstreicht, wie wichtig eine umfangreiche Diagnostik auch für diese Patientengruppe ist. Möglicherweise ist die Steigerung in den einzelnen Skalen in der Negativ-Gruppe auf die durch die Diagnostik erhaltene Gewissheit zurückzuführen, dass kein obstruktives chronisches Koronarsyndrom oder kardiale Ursache vorliegt. Darüber sind die Patienten häufig erleichtert. Daraus folgt wiederum eine Verbesserung der Lebensqualität und ggf. weniger Fokussierung auf die Symptomatik, welche in dieser Gruppe jedoch auch nach sechs Monaten zum



Teil noch vorlag. Die Entwicklung der Negativ-Gruppe dieser Studie steht konträr zu der Entwicklung der Kontrollgruppe im CorMicA-Trial (17). In diesem zeigt die Interventionsgruppe eine deutlichere Steigerung der Entwicklung nach sechs Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Gruppen MV/EVS zeigte ebenfalls eine Verbesserung bzw. einen gleich-bleibenden Punktwert in fast allen Skalen des SAQ. Die Steigerung fiel zwar geringer aus als in der Negativ-Gruppe, stellt jedoch ebenfalls eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik und der Lebensqualität dar. Demnach profitierte auch diese Gruppe von einer funktionellen Diagnostik der koronaren Gefäße. Die Ergebnisse der MV/EVS-Gruppe ähneln denen der Interventionsgruppe des CorMicA-Trial (17) bis auf die Skala I – Physical Limitation. Hier erzielte die Interventionsgruppe des CorMicA-Trial (17) höhere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das bessere Abschneiden im Vergleich zu den positiv getesteten Gruppen könnte möglicherweise durch den niedrigeren BMI der Negativ-Gruppe dieser Studienpopulation im Vergleich zu der Kontrollgruppe des CorMicA-Trial (17) begründet sein (NoCAD 26,6 kg/m<sup>2</sup>; CorMicA 29,6 kg/m<sup>2</sup>).

In der Skala IV – Treatment Satisfaction zeigten alle Gruppen im Follow-up einen geringeren Punktwert im Vergleich zum Erstkontakt. Dies stellt eine Ähnlichkeit zu der Entwicklung im CorMicA-Trial (17) dar. Hier zeigte sich in dieser Skala zwar keine Abnahme des Punktwertes, jedoch die geringste Steigerung im Vergleich zu den anderen Skalen. Gegebenenfalls würde sich auch in dieser Register-Studie eine Verbesserung der Behandlungszufriedenheit nach einer längeren Beobachtungszeit zeigen.

Ford et al. (17) konnten zeigen, dass eine stratifizierte medikamentöse Therapie nach erfolgter funktioneller Diagnostik der Koronargefäße zu einer Steigerung in fast Skalen des SAQ führte. Der Interventionseffekt in diesem Trial war in nahezu allen Skalen (bis auf Skala II – Angina Stability) signifikant.

Jedoch unterschied sich der CorMicA-Trial (17) im Studien-Design in wesentlichen Punkten zu dem NoCAD-Register. Im Vergleich zu dem CorMicA-Trial (17), handelt es sich bei dem NoCAD-Register nicht um eine RCT-Studie. Die Patienten des NoCAD-Registers erhielten Empfehlungen zur Medikamenteneinnahme und wurden in ihrem Verlauf begleitet. Die Medikamenteneinnahme wurde in diesem Register demgegenüber nicht ärztlich überwacht oder

kontrolliert. Im CorMicA-Trial (17) wurde zusätzlich zur ACH-Testung die koronare Flussreserve (CFR), die FFR und der IMR ermittelt. Im Anschluss wurden die Patienten, beruhend auf den Ergebnissen dieser Testungen in die jeweilige Gruppe eingeteilt. Weiterhin wurde im CorMicA-Trial (17) der ACH-Test in der RCA durchgeführt. Vor der Untersuchung im Herzkatheterlabor wurden bei den Patienten des CorMicA-Trial (17) Angina-Medikamente, bis auf Nitroglycerin für 24 Stunden pausiert (17). Für Patienten des NoCAD-Registers wurde die bestehende Medikation auch vor dem ACH-Test nicht ausgesetzt. Wahrscheinlich erklärt die umfangreichere Diagnostik des CorMicA-Trials (17) und die darauf beruhende Auswahl der Medikation die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu dieser Register-Studie. Dies verdeutlicht, wie wichtig eine vollständige, auch funktionelle Diagnostik der Koronargefäße bei fehlender Obstruktion in der Herzkatheter-Untersuchung ist. Die vorliegende Register-Studie zeigt durch den SAQ, dass auch im klinischen Setting, ohne kontrollierte Studienbedingungen eine Verbesserung unter anderem der Lebensqualität und Zufriedenheit der Patienten erreicht werden kann.

Ford et al. erhoben den SAQ nach einem Jahr erneut in beiden Gruppen (18). Hier zeigte sich eine erneute Steigerung der Punktwerte im Vergleich zum Erstkontakt. Die Kontrollgruppe zeigte hingegen eine geringere Steigerung der Werte im Vergleich zur Interventionsgruppe. Der Interventionseffekt war auch hier, ebenso wie im Follow-up nach sechs Monaten, bis auf die Skala II – Angina Stability in allen Skalen signifikant.

Die Ergebnisse des zweiten Follow-ups dieser Register-Studie nach zwölf Monaten lagen zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit noch nicht vollständig vor. Es bleibt offen, ob sich die positive Entwicklung der Follow-up auch nach einem längerem Beobachtungszeitraum zeigt

### **6.3. QFR**

Nach aktuellem Stand (04/2021) wurde in dieser Arbeit erstmals der Einfluss von ACH auf die Fließeigenschaften und die Gefäßparameter der Koronargefäße durch die QFR an ANOCA-Patienten evaluiert.

Physiologisch führt ACH zu einer Vasodilatation. Betrachtet man den durchschnittlichen Durchmesser des untersuchten Gefäßes (mean reference vessel diameter) wird diese Wirkung in der Negativ-Gruppe bestätigt. Der Durchmesser änderte sich zwar im Median nicht. Der Interquartilbereich lässt jedoch eine Vasodilatation vermuten (vor ACH [1,8 mm – 2,9 mm], unter

ACH [2,1 mm – 3,1 mm];  $p = 0,09$ ). In der Gruppe des EVS zeigte sich eine signifikante Verringerung des durchschnittlichen Durchmessers unter ACH-Gabe (vor ACH 2,5 mm, nach ACH 2,3 mm,  $p = 0,03$ ). Auch in der Gruppe der MV verengten sich die Gefäße im Median im Interquartilbereich unter ACH (vor ACH [2,4 mm – 3,2 mm], unter ACH [2,3 mm – 3,2 mm];  $p = 0,80$ ). Die veränderten Parameter vor und nach der ACH-Messung bestätigen die paradoxe Wirkung von ACH in den beiden Gruppen EVS und MV.

Die Studie von Kobayashi et al. (103) verglich unter anderem die Gefäßeigenschaften von Männern und Frauen über die nichtinvasive Messmethode QCA, welche auf demselben Prinzip wie die 3D-QCA beruht. Die Werte des mean reference vessel diameter und des minimum lumen diameter entsprechen denen dieser Studiengruppe. Dieser Vergleich unterstreicht die Genauigkeit der 3D-QCA in der vorliegenden Studienpopulation.

Durch die Veränderungen der Gefäße änderten sich dementsprechend auch die Fließeigenschaften des Blutes.

Die cQFR fiel in der Gruppe des EVS auf Grund des Vasospasmus bei 21 Patienten unter 0,8, was auf eine funktionelle Beeinträchtigung der Gefäße hindeutet ( $p = 0,00$ ). In den anderen beiden Gruppen trat dies lediglich bei einem Patienten in der Gruppe der MV auf. In der Negativ-Gruppe wurde eine cQFR  $< 0,8$  sowohl in Ruhe als auch unter ACH-Gabe bei je zwei Patienten gemessen ( $p = 1$ ).

Ähnlich verhält es sich bezüglich des Widerstandes und der Flussgeschwindigkeit der Gefäße. Die größten Veränderungen wurden in der Gruppe des EVS gemessen. Der Widerstand erhöhte sich von 8,41 mmHg\*s/m in Ruhe auf 56,18 mmH\*m/s unter ACH ( $p = 0,00$ ). In den beiden anderen Gruppen erhöhte sich der Widerstand auch, jedoch nicht signifikant. Dies könnte daran liegen, dass der ACH-Test vor allem epikardiale Funktionseinschränkungen adressiert (103). Adenosin wirkt vor allem an mikrovaskulären Gefäßen. Es bleibt offen, ob sich eine Veränderung des Widerstandes (gemessen durch die QFR) unter Gabe von Adenosin gezeigt hätte.

Die Flussgeschwindigkeit erhöhte sich ebenfalls in der Gruppe des EVS um 0,03 m/s unter ACH ( $p = 0,01$ ). In den beiden anderen Gruppen traten ebenfalls signifikante Veränderungen auf.

Die nicht invasive Messung der QFR ist eine neue Methode zur Untersuchung der Gefäße und wurde zunächst für Patienten mit chronischem Koronarsyndrom entwickelt. Diese Studie zeigt, dass ANOCA-Patienten, vor allem diese mit epikardialen Vasospasmus signifikante Veränderungen unter ACH vorweisen. Weiterhin liefert diese Studie Hinweise, dass die QFR auch für diese Patientengruppe eine Methode zur Evaluierung der koronaren Gefäße und der Flusseigenschaften bietet. Es benötigt jedoch weitere Studien mit einer größeren Patientengruppe und auf diese Fragestellung zugeschnittenem Design, um genauere Daten zu erhalten. Die Werte zwischen den Gruppen dieser Register-Studie zeigen die für eine relativ kleine Studienpopulation typische große Spannweite.

Eventuell wird eine Anpassung des Grenzwertes der cQFR speziell für ANOCA-Patienten nötig sein. Die Entscheidung zur Durchführung einer invasiven FFR könnte durch die QFR während der angiographischen Untersuchung erleichtert oder sogar ersetzt werden.

Für die MVD wird die Messung der CFR und IMR empfohlen (2, 4, 5, 63, 105, 147). Kobayashi et al. verglichen beide Parameter zwischen Männern und Frauen und ermittelten bei Frauen eine signifikant niedrigere CFR im Vergleich zu den Männern (103). Sie stellten die These auf, dass eine niedrigere CFR nicht immer ein Hinweis auf eine MVD sein muss. Zusätzlich wird die CFR von epikardialen Vorgängen beeinflusst. Hinsichtlich der IMR konnten Kobayashi et al. (103) keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen feststellen. Die IMR wird zudem nicht von epikardialen Vorgängen beeinflusst, weshalb Kobayashi et al. die Frage aufwerfen, ob die IMR die genauere Methode zur Evaluierung mikrovaskulärer Funktion darstellt. Es werden weitere Studien benötigt, um diese Frage zu klären (103).

Die Firma Medis mit Sitz in Leiden plant die Messung der IMR in die bereits bestehende Software zu integrieren. Dadurch ergeben sich bspw. für Patienten mit MVD neue, nichtinvasive diagnostische Möglichkeiten. Diese wären in kurzer Zeit durchführbar und mit einem geringeren Risiko als invasive Messungen verbunden. Trotz allem könnte ein Patient durch die Diagnose eine entsprechende Therapie und somit eine Verbesserung seiner Beschwerden und Lebensqualität erfahren.

#### **6.4. Stärken, Limitationen und methodische Einschränkungen**

Die Aussagen der vorliegenden Ergebnisse, sind durch verschiedene Limitationen begrenzt.

Da es sich um eine Register-Studie handelt, geschieht die Durchführung im klinischen Alltag. Somit konnte die klinische Durchführbarkeit des ACH-Tests und die Anwendung des SAQ im Klinikbetrieb bestätigt werden. Die Patienten wurden konsekutiv ausgewählt, weshalb es sich nicht um ein konstruiertes Patientenbild handelt. Die Patientencharakteristika entsprechen somit sehr stark dem Klinikalltag. Diese Beobachtungsstudie hat zwar etwas weniger (statistische) Aussagekraft als bspw. eine RCT-Studie, bildet die Realität jedoch besser ab. In der NoCAD-Studie konnte in nahezu allen Skalen des SAQ eine Steigerung gezeigt werden. Die Stärke dieser Register-Studie ist die Bestätigung der Ergebnisse des CorMicA-Trial (17) im klinischen Alltag.

Auch in dieser Studie konnte bestätigt werden, dass der ACH-Test (62, 77-79) sowohl innerhalb von Minuten durchführbar als auch sicher ist und gut in den Klinikalltag integriert werden kann. Da der ACH-Test diagnostische Routine und nur indirekt Teil dieser Studie war, wurden die Patienten keinem zusätzlichen Risiko ausgesetzt.

Da es sich in dieser Studie um eine Beobachtungsstudie und keine multizentrische RCT-Studie handelte, erhielten alle Patienten die nach den Leitlinien von 2013 (5) empfohlene Therapie und es gab keinen Nachteil durch bspw. Placebo-Behandlung oder eine Schein-Testung.

MV war in dieser Studie eine Ausschlussdiagnose, da die Messung der CFR nicht durchgeführt wurde. Weiterhin waren die Gruppen auf Grund des konsekutiven Einschlusses der Patienten mit je 36, 41 und vor allem die Negativ-Gruppe mit nur 21 Patienten relativ klein und verschieden groß.

Es werden fortwährend neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der ANOCA-Patienten gewonnen. Die Kriterien der Diagnostik haben sich während der Durchführung dieser Studie verändert und die Diagnostik ist nach aktuellem Stand genauer. Koronare Funktionsstörungen werden daher aktuell abweichend von den damaligen Kriterien dieser Studie definiert.

Endotype	Disorder of coronary artery function	
Microvascular angina (nonobstructive CAD and proven CMD)	↑ Microvascular resistance ↓ Coronary vasorelaxation ↓ Microvasodilator capacity Microvascular spasm	IMR $\geq 25$ . IMR is a quantitative method for specifically assessing microvascular function independent resting hemodynamics. IMR = distal coronary pressure * transit time (average time for 3 saline bolus runs at hyperemia). CFR by thermodilution $< 2.0$ . This reflects the inability to increase coronary flow above 2 times the resting flow. Resistive reserve ratio $< 2.0$ . This reflects the vasodilator capacity of the microcirculation to change from baseline to hyperemia (resistance at rest divided by resistance at hyperemia). Angina during ACh infusion or bolus with typical ischemic ST-segment changes and epicardial coronary constriction $< 90\%$ reduction in epicardial coronary artery diameter. Represents inappropriate susceptibility microvascular constriction.
Vasospastic angina	Epicardial spasm	<i>Epicardial coronary artery spasm</i> is defined as a reduction in coronary diameter $> 90\%$ following intracoronary ACh in comparison with baseline resting condition following intracoronary GTN administration in any epicardial coronary artery segment together with symptoms and ST segment deviation on the electrocardiogram.
Mixed MVA/VSA	CMD and epicardial vasospasm	Epicardial spasm plus any abnormality of <ul style="list-style-type: none"> <li>•Microvascular resistance</li> <li>•Coronary vasorelaxation</li> <li>•Microvasodilator capacity</li> </ul>
Obstructive CAD		$> 50\%$ lesion by diameter stenosis in epicardial artery $> 2.5$ mm or an FFR $\leq 0.80$ <sup>30</sup>
Noncardiac	Nil	Exclusion of diffuse or obstructive epicardial coronary disease (FFR $> 0.8$ ) without any of the following abnormalities of coronary function: CFR $< 2.0$ , IMR $\geq 25$ , or functional angina/spasm during ACh.

Abbildung 13 - Definitionen koronarer Funktionsstörungen nach Ford et al. (80)

ACh = Acetylcholine, CAD = Coronary artery disease, CMD = coronary microvascular dysfunction, VSA = Vasospastic angina, GTN = glyceryl trinitrate, ESC = European Society of Cardiology

Der ACh-Test wurde nicht in der RCA und auch nicht in der Höchstdosis von 200 µg nach Protokoll von Ong et al. (62, 77-79) durchgeführt. In dieser Studie wurden Diameterreduktionen  $> 75\%$  (visuell im Angiogramm beurteilt) als epikardialer Vasospasmus diagnostiziert. Neuere Studien wie zum Beispiel der CorMicA-Trial von Ford et al. oder Crea et al. (17, 18, 71, 80) fordern eine Diameterreduktion von  $> 90\%$  für die Diagnose „epikardialer Vasospasmus“ und ordnen eine Diameterreduktion  $< 90\%$  (71, 80) der Diagnose „mikrovaskuläre Angina/mikrovaskulärer Vasospasmus“ zu. Mikrovaskuläre Dysfunktion wird diagnostiziert, wenn eine IMR  $\geq 25$  oder einer CFR  $< 2$  gemessen wird. Da in dieser Studie weder der IMR, noch die CFR erhoben wurde, konnte diese Diagnose nicht vergeben werden. Patienten mit MVD können kombiniert zu dieser Funktionsstörung einen epikardialen Vasospasmus  $> 90\%$  präsentieren und

würden nach aktuellen Studien (9, 80) einer vierten Patientengruppe (kombiniert MV/EVS) zugeordnet werden. Aufgrund fehlender CFR-Messungen in dieser Studie wurden diese Patienten der Gruppe EVS zugeteilt.

Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass die Patienten insbesondere in den Kategorien Nikotinabusus, Vorerkrankungen oder Alkoholgenuss bewusst oder unbewusst fehlerhafte Angaben gemacht haben und in dieser Studie ein Reminder-BIAS vorliegt. Es ist allgemein bekannt, dass Frauen häufiger von dem Krankheitsbild pektanginöser Beschwerden ohne koronare Obstruktionen betroffen sind. Daher ist es möglich, dass während des Screenings der Patienten unbewusst stärker auf weibliche Patienten geachtet wurde (Selektions-BIAS).

Der SAQ wurde für Patienten mit chronischem Koronarsyndrom mit belastungsabhängiger Beschwerdesymptomatik entwickelt. ANOCA-Patienten beschreiben häufig jedoch atypische Symptome und zeigen unter anderem eine paradoxe Reaktion auf Nitroglycerin (41, 148, 149), weshalb die Anwendbarkeit des SAQ an dieser Patientengruppe in Frage gestellt werden könnte. Es liegen jedoch bereits mehrere Studien vor, in welchen der SAQ an ANOCA-Patienten angewendet wurde (17, 18, 117).

Angina Frequency Scale verfolgt lt. Spertus (72) die Hypothese, dass das häufigere Auftreten von Angina zu vermehrtem Gebrauch von Nitroglycerin führt. Innerhalb der Befragung der Patienten dieser Studie wurde jedoch häufig von den Patienten erwähnt, dass Nitroglycerin nicht helfen würde. Dies wurde nicht systematisch erfragt und nicht erfasst, weshalb es nicht statistisch auswertbar war. Radice et al. (148) und Lanza et al. (149) konnten sogar eine Verschlimmerung der Symptome im Stresstest nach vorheriger sublingualer Nitroglycerin-Gabe feststellen. Das Ergebnis dieser Skala der vorliegenden Studienpopulation ist daher nicht vergleichbar mit bspw. Ergebnissen anderer Studien an Patienten mit obstruierten Herzkranzgefäßen, welche möglicherweise stärker vom Gebrauch von Nitroglycerin profitieren.

Der SAQ wurde hauptsächlich (zwischen 82 und 97 %, je nach Studiengruppe) an Männern entwickelt. In dieser Studie sind mit 71 % mehrheitlich Frauen vertreten. Diese berichten häufig von unterschiedlichen bzw. atypischen Symptomen und geringerer Lebensqualität (146, 150). Dies ist insofern von Relevanz, dass der SAQ hauptsächlich Angina als Symptom abfragt. Patel et al. validierte den SAQ 2019 jedoch nachträglich an Frauen (150), weshalb der Fragebogen auch für

diese Studienpopulation geeignet ist. Eine Erweiterung der Symptome könnte jedoch genauere Ergebnisse liefern.

Für das Follow-up standen nicht alle Patienten zur Verfügung. Diese Informationen konnten daher nicht ausgewertet werden. Es ist durchaus möglich, dass sich bei Vorliegen aller Follow-up andere Ergebnisse gezeigt hätten.

Für die Messung der QFR ergeben sich folgende Limitationen. Die Analyse der QFR wurde in dieser Register-Studie retrospektiv durchgeführt. Eine optimale Adjustierung der angiographischen Projektionen war daher zum Teil nicht möglich. Es mussten trotz dessen jedoch nur wenige Angiographien auf Grund suboptimaler Angiographien ausgeschlossen werden.

## **6.5. Fazit/Aussichten**

In den letzten Jahren sind ANOCA-Patienten verstärkt in das Blickfeld der Forschung gerückt. Hierbei handelt es sich um ein sehr heterogenes Krankheitsbild, welches nur schwer anhand der Baseline-Charakteristika identifizierbar ist. Lediglich das Auftreten der Beschwerden in einem jüngeren Alter im Vergleich zum chronischen Koronarsyndrom, die überwiegend weiblichen Patienten, die Ruhesymptomatik und eventuell das Nichtansprechen auf Nitroglycerin können hinweisend auf funktionell eingeschränkte Koronararterien sein. Umso wichtiger ist es, diese Patienten in der Herzkatheter-Untersuchung strukturiert zu untersuchen. Laut aktuellen Leitlinien von 2019 wird hier die Untersuchung der epikardialen Gefäße mit ACH und die Evaluierung der mikrovaskulären Gefäße durch die CFR und/oder IMR empfohlen (2). Möglicherweise werden in Zukunft nichtinvasive Möglichkeiten durch die QFR zur Verfügung stehen.

Der Vorteil einer strukturierten Diagnostik und darauf beruhenden Therapie konnte durch den CorMicA-Trial von Ford et al. gezeigt werden. In der vorliegenden Arbeit konnte der Vorteil einer strukturierten Diagnostik auch im klinischen Setting bestätigt werden.

Mögliche Fragestellungen für die Zukunft können beispielsweise in der Klärung der Pathogenese liegen. Weiterhin werden Daten der QFR für diese Patientengruppe benötigt, um eventuelle neue diagnostische Möglichkeiten zu bieten. Auch in der Therapie gibt es noch zu wenige Evidenzen durch randomisierte klinische Studien.



Hierzu werden die Ergebnisse der EXAMINE-CAD Studie erwartet, welche durch die Erhebung des SAQ die Auswirkungen von Bisoprolol und Diltiazem auf die Lebensqualität evaluiert. Auch die Ergebnisse des zweiten Follow-ups der Patienten aus dieser Arbeit werden neue Ergebnisse und Entwicklungen zeigen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Destatis SB-. Häufigste Todesursachen. 2019:1.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*. 2019.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016;37(3):267-315.
4. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2007;356(8):830-40.
5. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Guidelines ESCCfP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 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. *European heart journal*. 2013;34(38):2949-3003.
6. Bradley SM, Maddox TM, Stanislawski MA, O'Donnell CI, Grunwald GK, Tsai TT, Ho PM, Peterson ED, Rumsfeld JS. Normal coronary rates for elective angiography in the Veterans Affairs Healthcare System: insights from the VA CART program (veterans affairs clinical assessment reporting and tracking). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(5):417-26.
7. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *The New England journal of medicine*. 2010;362(10):886-95.
8. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, Kelbaek H, Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *European heart journal*. 2012;33(6):734-44.

9. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas A, Prescott E, Karam N, Appelman Y, Fraccaro C, Louise Buchanan G, Manzo-Silberman S, Al-Lamee R, Regar E, Lansky A, Abbott JD, Badimon L, Duncker DJ, Mehran R, Capodanno D, Baumbach A. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *European heart journal*. 2020.
10. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, Duvernoy C, Walsh MN, Bairey Merz CN. Emergence of Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Woman's Problem and Need for Change in Definition on Angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(17):1918-33.
11. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Pepine CJ, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(3 Suppl):S21-9.
12. Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, Reichek N, Reis SE, Rogers WJ, Sharaf BL, Sopko G. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(6):1453-61.
13. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Prescott E. Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2013;102(8):571-81.
14. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(6):1442-52.
15. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coronary artery disease*. 2004;15(5):259-64.
16. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Madsen JK, Galatius S, Pedersen F, Hojberg S, Prescott E. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. *PloS one*. 2014;9(4):e93170.
17. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, McGeoch R, McDade R, Yii E, Sidik N, McCartney P, Corcoran D, Collison D, Rush C, McConnachie A, Touyz RM, Oldroyd KG, Berry C. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(23 Pt A):2841-55.
18. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, McGeoch R, McDade R, Yii E, McCartney P, Corcoran D, Collison D, Rush C, Sattar N, McConnachie A, Touyz RM, Oldroyd KG, Berry C. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovascular interventions*. 2020;13(1):33-45.
19. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, Kunihiro I, Kawano Y, Fukata Y, Higo T, Egashira K, Takahashi S, Kaibuchi K, Takeshita A. Inhibition of myosin phosphatase by upregulated rho-kinase plays a key role for coronary artery spasm in a porcine model with interleukin-1beta. *Circulation*. 2000;101(11):1319-23.

20. Hung MJ, Cherng WJ, Hung MY, Kuo LT, Cheng CW, Wang CH, Yang NI, Liao JK. Increased leukocyte Rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity predicts the presence and severity of coronary vasospastic angina. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):521-6.
21. Kikuchi Y, Yasuda S, Aizawa K, Tsuburaya R, Ito Y, Takeda M, Nakayama M, Ito K, Takahashi J, Shimokawa H. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina: a possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(12):1231-7.
22. Nihei T, Takahashi J, Tsuburaya R, Ito Y, Shioto T, Hao K, Takagi Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Miyata S, Sakata Y, Ito K, Shimokawa H. Circadian variation of Rho-kinase activity in circulating leukocytes of patients with vasospastic angina. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2014;78(5):1183-90.
23. Belhassen L, Pelle G, Dubois-Rande JL, Adnot S. Improved endothelial function by the thromboxane A2 receptor antagonist S 18886 in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(7):1198-204.
24. Guddeti RR, Prasad A, Matsuzawa Y, Aoki T, Rihal C, Holmes D, Best P, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Role of endothelin in microvascular dysfunction following percutaneous coronary intervention for non-ST elevation acute coronary syndromes: a single-centre randomised controlled trial. *Open Heart*. 2016;3(2):e000428.
25. Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Buttner K, Drexler H, Hornig B. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation*. 2000;101(19):2264-70.
26. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, Adjedj J, Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Archives of cardiovascular diseases*. 2019;112(1):44-55.
27. Cannon RO, 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *The American journal of cardiology*. 1985;56(4):242-6.
28. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1(1):65-71.
29. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *The American journal of cardiology*. 1999;84(7):854-6, A8.
30. Hung MJ, Cherng WJ, Cheng CW, Li LF. Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2006;97(10):1429-34.
31. Li JJ, Nie SP, Xu B, Guo YL, Gao Z, Zheng X. Inflammation in variant angina: is there any evidence? *Medical hypotheses*. 2007;68(3):635-40.
32. Feng W, Sun L, Song Y, Qu XF. Relationship between c-reactive protein and the asymmetric dimethylarginine-induced endothelial dysfunction pathway in vasospastic angina. *Pharmazie*. 2014;69(3):234-7.
33. Yoo SY, Kim JY. Recent insights into the mechanisms of vasospastic angina. *Korean Circ J*. 2009;39(12):505-11.

34. Terashima M, Akita H, Kanazawa K, Shiga N, Matsuda Y, Hirata K, Kawashima S, Yokoyama M. Circulating T-lymphocyte activation in patients with variant angina. *Coronary artery disease*. 2002;13(3):161-8.
35. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, Motoyama T, Saito Y, Ogawa Y, Miyamoto Y, Nakao K. T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*. 1999;99(22):2864-70.
36. Yoshimura M, Nakayama M, Shimasaki Y, Ogawa H, Kugiyama K, Nakamura S, Ito T, Mizuno Y, Harada E, Yasue H, Miyamoto Y, Saito Y, Nakao K. A T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene and coronary arterial vasomotility. *The American journal of cardiology*. 2000;85(6):710-4.
37. Yoo SY, Kim J, Cheong S, Shin DH, Jang J, Lee C, Tahk SJ, Shin JH, Choi SY, Yoon MH. Rho-associated kinase 2 polymorphism in patients with vasospastic angina. *Korean Circ J*. 2012;42(6):406-13.
38. Suzuki H, Takeyama Y, Koba S, Suwa Y, Katagiri T. Small vessel pathology and coronary hemodynamics in patients with microvascular angina. *International journal of cardiology*. 1994;43(2):139-50.
39. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(11):1445-53.
40. Ong P, Sivanathan R, Borgulya G, Bizrah M, Iqbal Y, Andoh J, Gaze D, Kaski JC. Obesity, inflammation and brachial artery flow-mediated dilatation: therapeutic targets in patients with microvascular angina (cardiac syndrome X). *Cardiovascular drugs and therapy*. 2012;26(3):239-44.
41. Russo G, Di Franco A, Lamendola P, Tarzia P, Nerla R, Stazi A, Villano A, Sestito A, Lanza GA, Crea F. Lack of Effect of Nitrates on Exercise Stress Test Results in Patients with Microvascular Angina. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2013;27(3):229-34.
42. Lupi A, Buffon A, Finocchiaro ML, Conti E, Maseri A, Crea F. Mechanisms of adenosine-induced epicardial coronary artery dilatation. *European heart journal*. 1997;18(4):614-7.
43. Sorop O, Merkus D, de Beer VJ, Houweling B, Pisteu A, McFalls EO, Boomsma F, van Beusekom HM, van der Giessen WJ, VanBavel E, Duncker DJ. Functional and structural adaptations of coronary microvessels distal to a chronic coronary artery stenosis. *Circulation research*. 2008;102(7):795-803.
44. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *Journal of hypertension*. 2001;19(5):921-30.
45. Nathan L, Chaudhuri G. Estrogens and atherosclerosis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1997;37:477-515.
46. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Moller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Human genomics*. 2019;13(1):2.
47. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-38.
48. Suzuki T, Shimizu T, Yu HP, Hsieh YC, Choudhry MA, Schwacha MG, Chaudry IH. Tissue compartment-specific role of estrogen receptor subtypes in immune cell cytokine production following trauma-hemorrhage. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2007;102(1):163-8.
49. Asaba J, Bandyopadhyay M, Kindy M, Dasgupta S. Estrogen receptor signal in regulation of B cell activation during diverse immune responses. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2015;68:42-7.

50. Klein SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015;109(1):9-15.
51. Dimitrijevic M, Stanojevic S, Kustrimovic N, Mitic K, Vujic V, Aleksic I, Radojevic K, Laposavic G. The influence of aging and estradiol to progesterone ratio on rat macrophage phenotypic profile and NO and TNF-alpha production. *Experimental gerontology*. 2013;48(11):1243-54.
52. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):737-44.
53. vom Steeg LG, Klein SL. Sex Matters in Infectious Disease Pathogenesis. *PLoS Pathog*. 2016;12(2):e1005374.
54. Lockshin MD. Sex differences in autoimmune disease. *Lupus*. 2006;15(11):753-6.
55. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2001;2(9):777-80.
56. Wessel TR, Arant CB, McGorray SP, Sharaf BL, Reis SE, Kerensky RA, von Mering GO, Smith KM, Pauly DF, Handberg EM, Mankad S, Olson MB, Johnson BD, Merz CN, Sopko G, Pepine CJ, Evaluation NWsIS. Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Clinical cardiology*. 2007;30(2):69-74.
57. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med*. 2009;169(19):1762-6.
58. Rueda-Clausen CF, Lopez-Jaramillo P, Luengas C, del Pilar Oubina M, Cachofeiro V, Lahera V. Inflammation but not endothelial dysfunction is associated with the severity of coronary artery disease in dyslipidemic subjects. *Mediators of inflammation*. 2009;2009:469169.
59. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation*. 2017;135(11):1075-92.
60. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, Duvernoy C, Walsh MN, Bairey Merz CN, Committee ACiW. Emergence of Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Woman's Problem and Need for Change in Definition on Angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(17):1918-33.
61. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *European heart journal*. 2014;35(17):1101-11.
62. 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). *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(7):655-62.
63. Caliskan M, Caliskan Z, Gullu H, Keles N, Bulur S, Turan Y, Kostek O, Ciftci O, Guven A, Aung SM, Muderrisoglu H. Increased morning blood pressure surge and coronary microvascular dysfunction in patient with early stage hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2014;8(9):652-9.
64. Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Coronary artery spasm - Clinical features, pathogenesis and treatment. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2019;95(2):53-66.
65. Ota Y, Kugiyama K, Sugiyama S, Ohgushi M, Matsumura T, Doi H, Ogata N, Oka H, Yasue H. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rabbit aortas by cigarette smoke extract--role of free radicals and attenuation by captopril. *Atherosclerosis*. 1997;131(2):195-202.

66. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, Mehta PK, Minissian MB, Wei J, Thomson LE, Berman DS, Shaw LJ, Petersen JW, Brown GH, Anderson RD, Shuster JJ, Cook-Wiens G, Rogatko A, Pepine CJ. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *European heart journal*. 2016;37(19):1504-13.
67. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Schaufele T, Mahrholdt H, Sechtem U. Coronary microvascular dysfunction assessed by intracoronary acetylcholine provocation testing is a frequent cause of ischemia and angina in patients with exercise-induced electrocardiographic changes and unobstructed coronary arteries. *Clinical cardiology*. 2014;37(8):462-7.
68. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Jr., Eagle K, Ohman EM, Goto S, Kuder J, Im K, Wilson PW, Bhatt DL, Investigators RR. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923-31.
69. Kibel A, Selthofer-Relatic K, Drenjancevic I, Bacun T, Bosnjak I, Kibel D, Gros M. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus. *The Journal of international medical research*. 2017;45(6):1901-29.
70. Sorop O, van den Heuvel M, van Ditzhuijzen NS, de Beer VJ, Heinonen I, van Duin RW, Zhou Z, Koopmans SJ, Merkus D, van der Giessen WJ, Danser AH, Duncker DJ. Coronary microvascular dysfunction after long-term diabetes and hypercholesterolemia. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2016;311(6):H1339-H51.
71. Crea F. Doctor, I feel microvascular chest pain. *European heart journal*. 2020;41(34):3219-21.
72. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(2):333-41.
73. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, Ricci F, Di Nicola M, Jespersen L, Chang SM, Humphries KH, Marzilli M, De Caterina R. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*. 2018;39(23):2135-46.
74. Blumenthal MR, Wang HH, Markee S, Wang SC. Effects of acetylcholine on the heart. *Am J Physiol*. 1968;214(6):1280-7.
75. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H, Matsuyama K. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12(4):883-8.
76. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, Hill S, Schaufele T, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. 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.
77. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Patterns of coronary vasomotor responses to intracoronary acetylcholine provocation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2013;99(17):1288-95.
78. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing for Assessment of Coronary Vasomotor Disorders. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2016(114).
79. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Bairey Merz CN, Coronary Vasomotion Disorders International Study G. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *International journal of cardiology*. 2018;250:16-20.

80. Ford TJ, Corcoran D, Oldroyd KG, McEntegart M, Rocchiccioli P, Watkins S, Brooksbank K, Padmanabhan S, Sattar N, Briggs A, McConnachie A, Touyz R, Berry C. Rationale and design of the British Heart Foundation (BHF) Coronary Microvascular Angina (CorMicA) stratified medicine clinical trial. *American heart journal*. 2018;201:86-94.
81. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB, 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR, Jr., Smith SC, Jr., Spertus JA, Williams SV, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G, American College of P, American Association for Thoracic S, Preventive Cardiovascular Nurses A, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Thoracic S. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):e44-e164.
82. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European heart journal*. 2014;35(37):2541-619.
83. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF, Investigators FS. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine*. 2009;360(3):213-24.
84. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF, Investigators FT. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2012;367(11):991-1001.
85. Abreu A, Mahmarian JJ, Nishimura S, Boyce TM, Verani MS. Tolerance and safety of pharmacologic coronary vasodilation with adenosine in association with thallium-201 scintigraphy in patients with suspected coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18(3):730-5.
86. Escaned J, Echavarria-Pinto M, Garcia-Garcia HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, Raveendran G, Altman JD, Kurz HI, Brechtken J, Tulli M, Von Birgelen C, Schneider JE, Khashaba AA, Jeremias A, Baucum J, Moreno R, Meuwissen M, Mishkel G, van Geuns RJ, Levite H, Lopez-Palop R, Mayhew M, Serruys PW, Samady H, Piek JJ, Lerman A, Group AIS. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(6):824-33.
87. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, Tarkin J, Petraco R, Broyd C, Jabbour R, Sethi A, Baker CS, Bellamy M, Al-Bustami M, Hackett D, Khan M, Lefroy D, Parker KH, Hughes AD, Francis DP, Di Mario C, Mayet J, Davies JE. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(15):1392-402.

88. Warisawa T, Cook CM, Howard JP, Ahmad Y, Doi S, Nakayama M, Goto S, Yakuta Y, Karube K, Shun-Shin MJ, Petraco R, Sen S, Nijjer S, Al Lamee R, Ishibashi Y, Matsuda H, Escaned J, di Mario C, Francis DP, Akashi YJ, Davies JE. Physiological Pattern of Disease Assessed by Pressure-Wire Pullback Has an Influence on Fractional Flow Reserve/Instantaneous Wave-Free Ratio Discordance. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(5):e007494.
89. Warisawa T, Cook CM, Seligman H, Howard JP, Ahmad Y, Rajkumar C, Doi S, Nakayama M, Tanigaki T, Omori H, Nakajima A, Yamanaka F, Goto S, Yakuta Y, Karube K, Uetani T, Kikuta Y, Shiono Y, Kawase Y, Nishina H, Nakamura S, Escaned J, Akashi YJ, Matsuo H, Davies JE. Per-Vessel Level Analysis of Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave-Free Ratio Discordance- Insights From the AJIP Registry. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 2020;84(6):1034-8.
90. Jerabek S, Zemanek D, Pudil J, Bayerova K, Kral A, Kopriva K, Kawase Y, Omori H, Tanigaki T, Chen Z, Vodzinska A, Branny M, Matsuo H, Mates M, Sonka M, Kovarnik T. Endothelial dysfunction assessed by digital tonometry and discrepancy between fraction flow reserve and instantaneous wave free ratio. *Acta cardiologica.* 2020;75(4):323-8.
91. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir I, Sandhall L, Omerovic E, James SK, Erlinge D, Frobert O. Instantaneous Wave-Free Ratio versus Fractional Flow Reserve guided intervention (iFR-SWEDEHEART): Rationale and design of a multicenter, prospective, registry-based randomized clinical trial. *American heart journal.* 2015;170(5):945-50.
92. Berry C, McClure JD, Oldroyd KG. Meta-Analysis of Death and Myocardial Infarction in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART Trials. *Circulation.* 2017;136(24):2389-91.
93. Gotberg M, Frobert O. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve. *The New England journal of medicine.* 2017;377(16):1596-7.
94. Tu S, Barbato E, Koszegi Z, Yang J, Sun Z, Holm NR, Tar B, Li Y, Rusinaru D, Wijns W, Reiber JH. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovascular interventions.* 2014;7(7):768-77.
95. Xu B, Tu S, Qiao S, Qu X, Chen Y, Yang J, Guo L, Sun Z, Li Z, Tian F, Fang W, Chen J, Li W, Guan C, Holm NR, Wijns W, Hu S. Diagnostic Accuracy of Angiography-Based Quantitative Flow Ratio Measurements for Online Assessment of Coronary Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;70(25):3077-87.
96. Westra J, Tu S, Campo G, Qiao S, Matsuo H, Qu X, Koltowski L, Chang Y, Liu T, Yang J, Andersen BK, Eftekhari A, Christiansen EH, Escaned J, Wijns W, Xu B, Holm NR. Diagnostic performance of quantitative flow ratio in prospectively enrolled patients: An individual patient-data meta-analysis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2019;94(5):693-701.
97. Westra J, Tu S, Winther S, Nissen L, Vestergaard MB, Andersen BK, Holck EN, Fox Maule C, Johansen JK, Andreasen LN, Simonsen JK, Zhang Y, Kristensen SD, Maeng M, Kaltoft A, Terkelsen CJ, Krusell LR, Jakobsen L, Reiber JHC, Lassen JF, Bottcher M, Botker HE, Christiansen EH, Holm NR. Evaluation of Coronary Artery Stenosis by Quantitative Flow Ratio During Invasive Coronary Angiography: The WIFI II Study (Wire-Free Functional Imaging II). *Circulation Cardiovascular imaging.* 2018;11(3):e007107.
98. Erbay A, Steiner J, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM, Stahli BE. Assessment of intermediate coronary lesions by fractional flow reserve and quantitative flow ratio in patients with small-vessel disease. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2019.



99. Stahli BE, Erbay A, Steiner J, Klotsche J, Mochmann HC, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Leistner DM. Comparison of resting distal to aortic coronary pressure with angiography-based quantitative flow ratio. *International journal of cardiology*. 2019;279:12-7.
100. Tu S, Westra J, Yang J, von Birgelen C, Ferrara A, Pellicano M, Nef H, Tebaldi M, Murasato Y, Lansky A, Barbato E, van der Heijden LC, Reiber JH, Holm NR, Wijns W, Group FPTS. Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovascular interventions*. 2016;9(19):2024-35.
101. Yazaki K, Otsuka M, Kataoka S, Kahata M, Kumagai A, Inoue K, Koganei H, Enta K, Ishii Y. Applicability of 3-Dimensional Quantitative Coronary Angiography-Derived Computed Fractional Flow Reserve for Intermediate Coronary Stenosis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2017;81(7):988-92.
102. Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: technical aspects and clinical applications. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005;46(1):75-88.
103. Kobayashi Y, Fearon WF, Honda Y, Tanaka S, Pargaonkar V, Fitzgerald PJ, Lee DP, Stefanick M, Yeung AC, Tremmel JA. Effect of Sex Differences on Invasive Measures of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Angina in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(11):1433-41.
104. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Bairey Merz CN. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(25):2825-32.
105. Crea F, Lanza GA. Treatment of microvascular angina: the need for precision medicine. *European heart journal*. 2016;37(19):1514-6.
106. Chen C, Wei J, AlBadri A, Zarrini P, Bairey Merz CN. Coronary Microvascular Dysfunction - Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2016;81(1):3-11.
107. Kothawade K, Bairey Merz CN. Microvascular coronary dysfunction in women: pathophysiology, diagnosis, and management. *Current problems in cardiology*. 2011;36(8):291-318.
108. Ford TJ, Rocchiccioli P, Good R, McEntegart M, Eteiba H, Watkins S, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, Yii E, Sidik N, Harvey A, Montezano AC, Beattie E, Haddow L, Oldroyd KG, Touyz RM, Berry C. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. *European heart journal*. 2018;39(46):4086-97.
109. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Kardiologia polska*. 2019;77(2):71-159.
110. Authors/Task Force M, Guidelines ESCcP, Societies ESCNC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
111. Robertson RM, Wood AJ, Vaughn WK, Robertson D. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation*. 1982;65(2):281-5.

112. Tamura Y, Sakata K, Kawashiri MA, Yamagishi M. Multi-vessel Coronary Vasospasm after Beta-blocker Administration. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2018;57(21):3219-20.
113. Meoli EM, Goldsweig AM, Malm BJ. Acute Myocardial Infarction from Coronary Vasospasm Precipitated by Pseudoephedrine and Metoprolol Use. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(5):688 e1- e3.
114. Kjeldsen SE, Syvertsen JO, Hedner T. Cardiac conduction with diltiazem and beta-blockade combined. A review and report on cases. *Blood pressure*. 1996;5(5):260-3.
115. Yorgun H, Deniz A, Aytemir K. Cardiogenic shock secondary to combination of diltiazem and sotalol. *Internal medicine journal*. 2008;38(3):221-2.
116. Hassell AB, Creamer JE. Profound bradycardia after addition of diltiazem to a beta blocker. *BMJ (Clinical research ed)*. 1989;298(6674):675.
117. Koh JS, Hung OY, Eshtehardi P, Kumar A, Rabah R, Raad M, Kumar S, Chaudhry S, Gupta S, Hosseini H, Brilakis E, Corban M, Sabbak N, Burnett GM, Liu C, Mehta PK, Quyyumi AA, Samady H. Microvascular Assessment of Ranolazine in Non-Obstructive Atherosclerosis: The MARINA Randomized, Double-Blinded, Controlled Pilot Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(12):e008204.
118. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch M. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.
119. Mensink G, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.
120. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, Gößwald A, Busch MA. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56(5):661-7.
121. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kasrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, Group ESCSD. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(2):119-77.
122. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Borgulya G, Sechtem U, Kaski JC. Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2012;101(8):673-81.
123. Miwa K, Fujita M, Ejiri M, Sasayama S. Comparative sensitivity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary spasm in patients with various types of angina pectoris. *American heart journal*. 1990;120(3):544-50.
124. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Fihn SD. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 1994;74(12):1240-4.
125. Spertus JA, Jones P, McDonnell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation*. 2002;106(1):43-9.
126. Ota H, Takase K, Rikimaru H, Tsuboi M, Yamada T, Sato A, Higano S, Ishibashi T, Takahashi S. Quantitative vascular measurements in arterial occlusive disease. *Radiographics*. 2005;25(5):1141-58.

127. Kiefer F. <076-001k\_S3-Screening-Diagnose-Behandlung-alkoholbezogene-Stoerungen\_2021-01.pdf>. AWMF. 2020;AWMF-Register Nr. 076-001.
128. Ouellette ML, Loffler AI, Beller GA, Workman VK, Holland E, Bourque JM. Clinical Characteristics, Sex Differences, and Outcomes in Patients With Normal or Near-Normal Coronary Arteries, Non-Obstructive or Obstructive Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(10).
129. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, Douglas PS, Krone RJ, McKay CR, Block PC, Hewitt K, Weintraub WS, Peterson ED, American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry I. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2008;117(14):1787-801.
130. Bonn SB-. Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen. 2017:1.
131. Lee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Koo BK. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(10):1158-69.
132. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart (British Cardiac Society)*. 2004;90(4):457-63.
133. Group JCSJW. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2014;78(11):2779-801.
134. Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, Sugiyama S, Kojima S, Yamamoto E, Tsujita K, Tanaka T, Tayama S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H. Coronary microvascular dysfunction and diastolic load correlate with cardiac troponin T release measured by a highly sensitive assay in patients with nonischemic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(7):632-40.
135. Zanette EM, Agnoli A, Roberti C, Chiarotti F, Cerbo R, Fieschi C. Transcranial Doppler in spontaneous attacks of migraine. *Stroke*. 1992;23(5):680-5.
136. Aslan G, Sade LE, Yetis B, Bozbas H, Eroglu S, Pirat B, Can U, Muderrisoglu H. Flow in the left anterior descending coronary artery in patients with migraine headache. *The American journal of cardiology*. 2013;112(10):1540-4.
137. Gross EC, Lisicki M, Fischer D, Sandor PS, Schoenen J. The metabolic face of migraine - from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(11):627-43.
138. Cirillo M, Stellato D, Lombardi C, De Santo NG, Covelli V. Headache and cardiovascular risk factors: positive association with hypertension. *Headache*. 1999;39(6):409-16.
139. Bic Z, Blix GG, Hopp HP, Leslie FM, Schell MJ. The influence of a low-fat diet on incidence and severity of migraine headaches. *J Womens Health Gend Based Med*. 1999;8(5):623-30.
140. Miller D, Waters DD, Warnica W, Szlachcic J, Kreeft J, Theroux P. Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder? *The New England journal of medicine*. 1981;304(13):763-6.
141. Nakamura Y, Shinozaki N, Hirasawa M, Kato R, Shiraishi K, Kida H, Usuda K, Ishikawa T. Prevalence of migraine and Raynaud's phenomenon in Japanese patients with vasospastic angina. *Japanese circulation journal*. 2000;64(4):239-42.

142. Ahmed B, Bairey Merz CN, McClure C, Johnson BD, Reis SE, Bittner V, Pepine CJ, Sharaf BL, Sopko G, Kelsey SF, Shaw L, Group WS. Migraines, angiographic coronary artery disease and cardiovascular outcomes in women. *Am J Med.* 2006;119(8):670-5.
143. Song RJ, Nguyen XT, Quaden R, Ho YL, Justice AC, Gagnon DR, Cho K, O'Donnell CJ, Concato J, Gaziano JM, Djousse L, Program VAMV. Alcohol Consumption and Risk of Coronary Artery Disease (from the Million Veteran Program). *The American journal of cardiology.* 2018;121(10):1162-8.
144. Chagas P, Mazocco L, Piccoli J, Ardenghi TM, Badimon L, Caramori PRA, Pellanda L, Gomes I, Schwanke CHA. Association of alcohol consumption with coronary artery disease severity. *Clin Nutr.* 2017;36(4):1036-9.
145. Slama M, Susic D, Varagic J, Frohlich ED. Diastolic dysfunction in hypertension. *Current opinion in cardiology.* 2002;17(4):368-73.
146. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *Science & Society Series on Sex and Science. EMBO Rep.* 2012;13(7):596-603.
147. Chen C, Wei J, AlBadri A, Zarrini P, Bairey Merz CN. Coronary Microvascular Dysfunction-Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 2016;81(1):3-11.
148. Radice M, Giudici V, Albertini A, Mannarini A. Usefulness of changes in exercise tolerance induced by nitroglycerin in identifying patients with syndrome X. *American heart journal.* 1994;127(3):531-5.
149. Lanza GA, Manzoli A, Bia E, Crea F, Maseri A. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. *Clinical and pathophysiological implications. Circulation.* 1994;90(6):2695-700.
150. Patel KK, Arnold SV, Chan PS, Tang Y, Jones PG, Guo J, Buchanan DM, Qintar M, Decker C, Morrow DA, Spertus JA. Validation of the Seattle angina questionnaire in women with ischemic heart disease. *American heart journal.* 2018;201:117-23.

## **8. Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Linda Höpfner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: NoCAD - Diagnostik und Therapie der nicht obstruktiven Koronaren Herzerkrankung (NoCAD – Diagnosis and Therapy of non-obstructive coronary artery disease) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht.

Die Abschnitte Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultate (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir bis auf folgende verantwortet.

Während der invasiven Diagnostik habe ich die Patienten im Herzkatheterlabor begleitet. Die Diagnostik wurde jedoch von einem der Ärzte durchgeführt. Die Messungen der QFR-Messungen wie im Abschnitt 4.5. beschrieben wurden sowohl von mir als auch von Aslihan Erbay durchgeführt.

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

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

16.12.2022

## **9. Lebenslauf**

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

## **10.Danksagung**

Ein großer Dank geht an PD Dr. med. Barbara E. Stähli. Sie hat mir vertraut, in dem sie mir dieses Thema für meine Dissertation überlassen hat. Danke an die Unterstützung von Dr. med. Julia Steiner. Sie hat mich besonders während des Schreibprozesses sehr unterstützt. Prof. Dr. med. David Leistner hat täglich nach potenziellen Patienten Ausschau gehalten. Ihm ist der Einschluss der Mehrzahl der Patienten zu verdanken. Ohne das Team der Ärzte im Herzkatheterlabor des Klinikum Benjamin Franklin hätte diese Studie nie durchgeführt werden können. Allen voran natürlich Prof. Dr. med. Ulf Landmesser. Weiterhin folgenden Ärzten: PD. Dr. med. Carsten Skurk, Prof. Dr. med. Ursula Rauch-Kröhnert, Prof. Dr. med. Alexander Lauten, Dr. med. Hans-Christian Mochmann, Dr. med. David Sinning, PD Dr. med. Arash Haghikia, Dr. med. Brunilda Alushi, Phd. und Dr. med. univ. Markus Reinthaler. Ohne die Hilfe des pflegerischen Teams unter Dirk Brenner im Herzkatheterlabor des Klinikum Benjamin Franklin wäre der Vasoreagibilitätstest nicht durchführbar gewesen. Danke für euer Engagement, eure Tipps und Geduld! Ein großer Dank geht auch an PD. Dr. rer. nat. Nicolle Kränkel für die Unterstützung im Labor. In diesem Zusammenhang möchte ich Mino Moobed für ihre geduldige Unterstützung und natürlich dem ganzen Laborteam danken. Aslihan Erbay stand mir auch regelmäßig mit Tipps zur Seite. Sie hat mich aufgebaut, wenn ich gezweifelt habe und mich immer wieder ermutigt durchzuhalten. Denitsa Meteva und Claudio Seppelt haben unsere Daten einige Male gerettet! Auch das werde ich nie vergessen! Immer ein offenes Ohr hatte MD Youssef Abdelwahed. Ein großes Dankeschön richte ich zudem unbekannterweise an Dr. Björn Walther. Seine Tutorials über SPSS und Statistik waren eine große Hilfe.