



1

Koronare Mikrozirkulationsstörung

Diagnostik und interventionelle Behandlung von epikardialen Herzerkrankungen

Koronarangiographie

IVUS

OCT

FFR/RFR/IFR

Rotablation

Shock-Wave

⇒ Warum also überhaupt koronarphysiologische Untersuchung?

2

Koronare Mikrozirkulationsstörung

Studienlage:

- 20-30% der Pat. mit AP haben keine obstruktive KHK [1]
- bei 5-9% der Pat. mit ACS zeigt sich ein „MINOCA“ [2]
- bis zu 30% klagen trotz PCI weiterhin über AP [3]

Probleme/Folgen im Alltag:

- Pat. mit rez. AP-Beschwerden erhalten mehrfach einen invasiver Ausschluss
- Pat. werden – trotz typischer Klinik – mit ihren Beschwerden nicht mehr ernst genommen

[1] Petráš A. Myocardial ischemia and the pain of the heart. *N Engl J Med.* 2012;366:1938–1945.
 [2] Haugheir A, et al. Spontaneous resumption of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2011; 124:1209–1216.
 [3] Khot A. Predictors of residual angina after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2015;1:23–30.

19.10.2023

3

Koronare Mikrozirkulationsstörung

Problem:
 „nur“ Darstellung der epikardialen Gefäße (kum. 5% aller Herzgefäße)

Was wissen wir eigentlich über die restlichen 95%, über die sog. „Mikrozirkulation“?
 Und wie können wir Informationen darüber erhalten?
 ⇒ **koronarphysiologische Untersuchung**
 interventional diagnostic procedure (IDP)

zur Diagnostik bei V.a.:
mikrovaskuläre Dysfunktion (CMD)
epikardialer Spasmus

Normal Structure and Function of Coronary Macro- and Microcirculation

Structure: Epicardial Arteries (400 µm), Pre-Arterioles (100-400 µm), Arterioles (40-100 µm), Capillaries (~7 µm).
 Layers: Adventitia, Intima, Media, Internal Elastic Lamina.
 Vessel types: Conduct vessels, Exchange vessels.

Function: Metabolic control and regulation of flow distribution.

Flow reserve (%)
 Epicardial arteries: 5%
 Pre-arterioles: 20%
 Arterioles: 60%
 Capillaries: 15%

19.10.2023

4

Koronare Mikrozyklationsstörung

Mikrovaskuläre Dysfunktion (CMD)^[4]
 Missverhältnis von myokardialem O₂-Angebot und -verbrauch

a) durch strukturelle Veränderungen

- bei vaskulärem Remodeling, vaskulärer Rarefizierung, perivaskulärer Fibrose

b) durch funktionelle Veränderungen

- Endotheliale Dysfunktion
- Dysfunktion der glatten Gefäßmuskulatur (Spasmus)

[4] Owe & Corbett, NEJM 2002; 346: 638-43
19.10.2023

5

Koronare Mikrozyklationsstörung

Coronary microvascular dysfunction	Example of highly relevant patient cohorts
...in the absence of obstructive CAD and myocardial diseases (type 1)	Patients with diabetes or other risk factors.
...in the presence of myocardial diseases (type 2)	Aortic stenosis Dilated and hypertrophic cardiomyopathy Cardiac amyloidosis Myocarditis
...in the presence of obstructive coronary disease (type 3)	Stable angina or acute coronary syndrome, post-PCI, Angina
iatrogenic coronary microvascular dysfunction (type 4)	e. g. distal embolization post-PCI/ bypass-operation

19.10.2023

6

Koronare Mikrozyklationsstörung

Coroventis/CoroFlow

PressureWire²X
 Pressure & Temperature sensors

Draht mit 3 Sensoren:
Proximal: Sensor zur Temperaturmessung
Distal: Sensor zur Druck- und Temperaturmessung
 ⇒ Durch Thermodilution kann das Ausmaß des Blutflusses im Gefäß bestimmt werden (± PICCO-Messung)

19.10.2023

7

Koronare Mikrozyklationsstörung

IMR (Index of Microcirculatory Resistance)

RFR/FFR

CFR (Coronary Flow Reserve)
 In Ruhe und max. Hyperämie (Adenosin)

Was misst man eigentlich?

Definition CMD

- IMR ↑
- IMR ↑, CFR ↓
- CFR ↓
- **mikrovaskulärer Spasmus**

⇒ **Acetylcholin-Provokationstest**

19.10.2023

8

Koronare Mikrozirkulationsstörung

Coronary Heart Disease

Clinical Usefulness, Angiographic Characteristics, and Safety Evaluation of Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing Among 921 Consecutive White Patients With Unobstructed Coronary Arteries

Ong P, et al. Circulation 2014;129:1723-30

Peter Ong, MD; Anastasios Athanasiadis, MD; Gabor Beregvy, MD, MSc; Imajil Vahsi, MBBS; Rachel Bastarros, MBBS; Sebastian Kahlert, Stephan Hill, MD; Tim Schläpfer, MD; Heiko Mahroldt, MD; Juan Carlos Kaski, MD, DSc^h; Udo Sechtem, MD*

Acetylcholin-Provokationstest bei V.a. Koronarspasmus
 ACh wird in steigender Dosierung nach standardisiertem Protokoll i.c. verabreicht
 (Kontraindikationen: schweres Asthma bronchiale, höhergradige AV-Blockierung)

Definition Koronarspasmus:
 Inadäquate Reaktion der Koronararterien auf diverse Stimuli, die auf eine Reaktions-/ Funktionsstörung im Bereich der Herzgefäßwand zurückzuführen sind und zu einer *passageren Koronarischämie durch Vasokonstriktion* führen (Erstbeschreibung „Prinzmetal-Angina“ im Jahr 1959).

19.10.2023

9

Koronare Mikrozirkulationsstörung

LCA 100µg acetylcholine LCA after nitro i.c.

Pathologische Ergebnisse:

1. **Fokaler epikardialer Spasmus/„Prinzmetal-Angina“:** AP, EKG-Veränderungen, Konstriktion >90% in einem Segment
2. **Diffus epikardialer Spasmus:** AP, EKG-Veränderungen, Konstriktion >90% in einem Segment
3. **Mikrovaskulärer Spasmus:** AP, EKG-Veränderungen, kein Nachweis Gefäßkonstriktion >90% (red. TIMI)

19.10.2023

10

Koronare Mikrozirkulationsstörung

70-jähriger Pat. mit Angina pectoris CCS III, Z.n. RCA-PCI 2011

- elektive Einweisung bei V.a. Progress der bekannten 1-G-KHK
- seit knapp 10 Jahren rez. AP-Symptomatik (in Ruhe und Belastung)
- VE: vertebrales Schmerzsyndrom (Ibuprofen bei Bedarf)
- **kv RF:** arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, DM, chron. Nikotinabus, BMI 31kg/m2
- **aktuell:** Pathologische Stressechokardiographie

↓deszendierende ST-Streckensenkung bis max. 0,19 mV über der Vorderwand, ab 75 Watt zunehmende Hpvokinesie am Apex“

⇒ Culprit-Läsion am RIVA?

⇒ **der klassische „Gefäß“-Patient**
 ⇒ **der klassische „KHK“-Patient**

19.10.2023

11

Koronare Mikrozirkulationsstörung

Vorgeschichte:

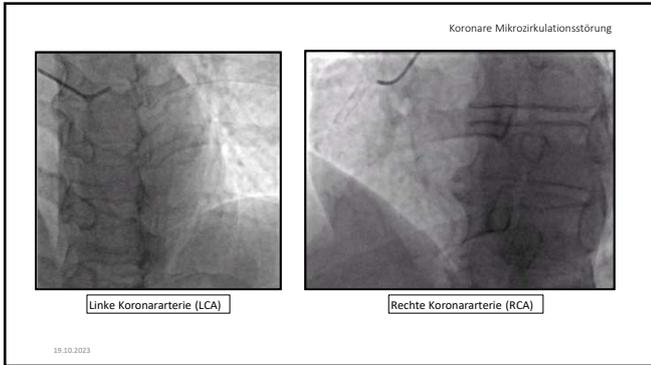
- **08/2011:** RCA-PCI mit 1xDES-Implantation bei path. Stress-Echokardiographie
- **03/2014:** Typ II-Myokardinfarkt bei a.e. hypertensiver Entgleisung (extern), Ausschluss Interventionsbedarf
- **06/2016:** EW mit path. Myokardszintigraphie: Ausschluss Progress mit gutem LZ-Ergebnis nach PCI
- **11/2018:** Ausschluss de-novo-Stenosen bei gutem LZ-Ergebnis nach RCA-PCI, Thoraxschmerzen a.e. vertebrales (extern)
- **07/2020:** Ausschluss Progress der bekannten 1-G-KHK, „bekanntes vertebrales Schmerzsyndrom“ (extern)

⇒ Wie wahrscheinlich ist jetzt (11/2022) ein relevanter Progress?
 ⇒ Gefällt es dem Patienten vielleicht einfach sich kathetern zu lassen?
 ⇒ **Ist der Pat. vielleicht ein Masochist?**

⇒ **Invasive Kardiologen anscheinend eher keine Sadisten!**

19.10.2023

12



13

Koronare Mikrozykulationsstörung

In der 6. Koronarangiographie seit 2011 erfolgte das 5. Mal ein Ausschluss relevanter Stenosen
ABER: Pat. hat weiterhin glaubhaft seit ca. 10 Jahren AP-Symptomatik
 ⇒ Pat. mit **ANOCA/INOCA** (angina/ischemia and non-obstructive coronary artery disease)

Handelt es sich hier um einen

Ist er nur einer von vielen?

ODER

- 20-30% der Pat. mit AP haben keine obstruktive KHK [1]
- bis zu 30% klagen trotz PCI weiterhin über AP [3]

⇒ Einbestellung zur elektiven koronarphysiologischen Untersuchung (IDP)

19.10.2023

14

Koronare Mikrozykulationsstörung

„gesund“: **FFR > 0,8**
 ⇒ Keine relevante **epikardiale** Stenose
 ⇒ Keine PCI

„gesund“: **CFR > 2 (2,5)**
 ⇒ **mikrovaskulär und epikardial** mikrovaskuläre Angina und red. Vasorelaxation

„gesund“: **IMR < 25**
 ⇒ **rein mikrovaskulär**
 ⇒ Mikrovaskuläre Angina

⇒ Nachweis einer mikrovaskulären Dysfunktion (CMD)

19.10.2023

15

Koronare Mikrozykulationsstörung

Gabe von ACh i.c.

⇒ Nachweis mikrovaskulärer Spasmus

19.10.2023

16

Koronare Mikrozirkulationsstörung

Ergebnis der Untersuchungen ALLER Koronargefäße

- 1) Koronare 1-Gefäßerkrankung mit gutem LZ-Ergebnis nach RCA-PCI, keine de-novo-Stenosen
- 2) **Mikrovaskuläre Dysfunktion (CMD)** mit
 - erhöhtem mikrovaskulärem Widerstand (IMR erhöht)
 - gestörter mikrovaskulärer und epikardialer Vasorelaxation (CFR erniedrigt)
 - mikrovaskulärem Spasmus bei gestörter Vasokonstriktion (path. ACh-Test)

⇒ Was heißt das nun (retrospektiv) für den Patienten?!

- mind. 3 der 6 Koronarangiographien wären zu vermeiden gewesen
- Typ II-Myokardinfarkt war a.e. MINOCA
- Diagnose „vertebragenes Schmerzsyndrom“ Verlangheitsdiagnose

⇒ **Zusammenfassend: Der Pat ist gar kein Masochist!**

19.10.2023

17

Koronare Mikrozirkulationsstörung

MANAGEMENT OF INOCA

1. Lifestyle factors

2. Risk factor management

3. Antianginal medications

Mikrovaskuläre Angina

↓

1. Betablocker
2. Calcium channel blocker
3. Nitroglycerin
4. Ranolazine
5. Trinitrolin
6. Trinitrolin

Consider statins and ACEi/ARB

Vasospastische Angina

↓

1. Calcium channel blocker
2. Long-acting nitrate
3. Nitroglycerin

An AHA/ASPC/ACC/AHA Consensus Document in Collaboration with Non-Obstructive Coronary Artery Disease in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Treatment and Prevention Studies International Study Group
19.10.2023

18

Koronare Mikrozirkulationsstörung

Alle Pat. mit CMD benötigen ASS bei deutlich erhöhtem Risiko für KHK		
Diagnose	Behandlung	Effekt
Mikrovaskuläre Angina (CFR, IMR)	Betablocker	↓ myokardialen o2-Verbrauch
	ACE-Hemmer	Verbesserte CRF, ↓ Arbeitsbelastung, ↑ Remodellings der kleinen Gefäße
	Ranolazin	Verbessert den mikrovaskulären Index der Perfusionsreserve bei Patienten mit mikrovask. Angina und reduzierter CFR
Mikrovaskuläre Angina (mv Spasmus)	Calcium-Antagonisten	Relaxation der glatten Muskelzellen, ↓ myokardialer o2-Verbrauch
	ACE-Hemmer	↑ endotheliale vasomotorische Dysfunktion
	Statine	↑ endotheliale Funktion, ↓ Entzündung der Gefäße
Vasospastische Angina (epikardial)	Calcium-Antagonisten	↓ Spasmus durch Relaxation der glatten Muskelzellen ↓ o2-Bedarf
	Nitrate	↓ Spasmus durch Vasodilatation der großen Gefäße, ↓ o2-Bedarf
		CAVE: potentiell schädliche Wirkung bei mv Angina
	? Zibotentan = Endothelin-A-Receptorantagonist	

19.10.2023

19

Koronare Mikrozirkulationsstörung

Komplexes Krankheitsbild mv Dysfunktion

- häufigere KH-Aufenthalte mit wiederholt invasiven Untersuchungen [6] und erhöhten Kosten
- erhöhtes Risiko für major adverse cardiovascular events [6]
- Beeinträchtigung der Lebensqualität [7]
- hohes Risiko für Entwicklung einer KHK, bzw. Mortalität im Vgl. zu Gesunden [8]

ESC-Guidelines 2019 [7]

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Guidewire-based CFR and/or microcirculatory resistance measurements should be considered in patients with persistent symptoms, but coronary arteries that are either angiographically normal or have moderate stenoses with preserved IwFR/FFR ^{c12,13}	IIa	B
Intracoronary acetylcholine with ECG monitoring may be considered during angiography, if coronary arteries are either angiographically normal or have moderate stenoses with preserved IwFR/FFR, to assess microvascular vasospasm ^{c14,15}	IIb	B

[6] Ong, P., et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018; 250: p. 35-20.
 [7] Kono, S.E., et al. Vasomotor dysfunction in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease is dominated by vasospasm. *Int J Cardiol*. 2021.
 [8] Bugheri, S. and C.N. Bairey Merz. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *Amia*. 2002; 29(4): p. 477-84.
 [9] Bairey Merz, C.N., et al. Ischemia and the Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation*. 2017; 135(11): p. 1075-1082.
 [10] Harjoto, S., et al. Ischemia and the Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What is the Role? *Am Heart Assoc*. 2018; 7(17): e00886.
 [11] Long, S.J., G. Heusch, and F.C. Garcia. The many faces of myocardial ischemia and angina. *Cardiovasc Res*. 2018; 115(2): p. 1460-1470.
 [12] Morrow, R.A., et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary procedure tests. *Eur Heart J*. 2018; 39(2): p. 91-98.

20

Bei welchen Patienten koronarphysiologische Untersuchung?

- **Pat. mit ANOCA (angina and non-obstructive coronary artery disease)**
⇒ Bei 30-50% der Pat. Nachweis mikrovaskuläre Dysfunktion [8] oder Koronarspasmus [9].
- **Pat. mit INCOA (ischemia with no obstructive coronary artery disease)**
⇒ CMD und Koronarspasmus führende Ursachen [10-13].
- **Pat. mit MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries)**
⇒ Koronarspasmus häufigste Pathologien [14].

[8] Ong, P., et al., International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*, 2018, 255: p. 16-20.
 [9] Kinn, R.E., et al., Myocardial dysfunction in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease is dominated by vasospasm. *Int J Cardiol*, 2021.
 [10] Bagheri, R. and C.N. Selzer, Micro, Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *Am J Med*, 2005, 218(4): p. 477-84.
 [11] Bhatt, M.C., et al., Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation*, 2017, 135(12): p. 1075-1092.
 [12] Hertzog, R., et al., Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What is the Risk? *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(7): p. e00886.
 [13] Long, B.L., et al., Research and Clinical Practice: The emergence of myocardial ischemia and angina. *Circulation Res*, 2018, 122(9): p. 1460-1470.
 [14] Montano, R.A., et al., Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of routine coronary provocative tests. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): p. 91-96.

21

Take Home-Message

- Aussage ob AP-Beschwerden kardialer Genese sind, kann erst nach der **kompletten Diagnostik** erfolgen
a) Koronarangiographie
b) IDP: Koronarphysiologische Untersuchung & ACh-Provokationstest
- Pat. mit CMD haben typischerweise das klassische kv Risikoprofil (Ausnahme epikardialer Spasmus)
- Hohe Dunkelziffer des Krankheitsbildes CMD, schlechtes Outcome bei unzureichender Therapie
- Einfache Untersuchung mit niedriger Komplikationsrate
- Bisher nur „Empfehlungen“ der medikamentösen Therapie
 ⇒ individualisierter Therapieansatz (vgl. mit HI-Medikation)
 ⇒ neue Therapieansätze in Forschung (Sinus-Reducer, neue Medikation)
- **Nachbetreuung durch diagnostellendes Zentrum zur klinischen Verlaufskontrolle**

19.10.2023

22

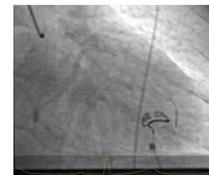


Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

Rückfragen
sebastian.kubik@vivantes.de
 Koronarphysiologische Sprechstunde
 030-130231592

09.01.2023

23



24