

## Übersichtsarbeit

# Erkrankungen der koronaren Mikrozirkulation: Diagnostik und Behandlungskonzepte

Helen Ullrich-Daub, Steffen Daub, Maximilian Olschewski, Thomas Münzel, Tommaso Gori

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die koronare mikrovaskuläre Dysfunktion (CMD) umfasst verschiedene pathogene Mechanismen, die eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation zur Folge haben. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Myokardischämie ohne relevante Koronarstenosen ergaben klinische Studien eine Prävalenz der CMD von 30–50 %; die Erkrankung geht mit einer erhöhten Mortalität und einer eingeschränkten Lebensqualität einher. Bei pektanginösen Beschwerden ohne erkennbare Erkrankung sollte daher immer auch an eine CMD als Ursache gedacht werden.

**Methode:** Es wurde eine selektive Literaturrecherche in PubMed durchgeführt. Aktuelle internationale Leitlinien und Fachempfehlungen wurden berücksichtigt.

**Ergebnisse:** Die Diagnostik der CMD sollte objektifizierbare Hinweise auf eine mikrovaskuläre Genese beinhalten. Die invasive Messung der koronaren Flussreserve und des mikrovaskulären Widerstands erhalten dabei von den Leitlinien eine Klasse-IIa-Empfehlung. Nichtinvasive Untersuchungsmodalitäten wie die Positronen-Emissions-Tomografie und die kardiale Magnetresonanztomografie sind weniger präzise und erhalten eine IIb-Empfehlung. Es fehlen noch hochwertige Therapiestudien, weshalb sich die Behandlung am chronischen Koronarsyndrom orientiert. Eine Modifikation von Lebensstilfaktoren hat das Ziel, Risikofaktoren zu reduzieren. Bei abnormer koronarer Flussreserve oder erhöhtem mikrovaskulären Widerstand können ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorblocker eingesetzt werden. Betablocker und Kalziumkanalantagonisten können pektanginöse Beschwerden lindern. Statine reduzieren den LDL-Spiegel und haben positive pleiotrope Effekte. Die Erstlinientherapie kann durch weitere Medikamente ergänzt werden.

**Schlussfolgerung:** Trotz intensiver Therapie sprechen die Symptome bei etwa 25 % der Patientinnen und Patienten mit CMD nicht auf gängige Behandlungsmethoden an. Neuartige Behandlungsstrategien, einschließlich interventioneller Therapieansätze, sind aktuell Gegenstand intensiver Forschung, der langfristige Nutzen muss dabei bewertet und bestehenden Methoden gegenübergestellt werden.

## Zitierweise

Ullrich-Daub H, Daub S, Olschewski M, Münzel T, Gori T: Diseases of the coronary microcirculation: diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 739–46. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0205

Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kardiologie, Kardiologie 1, Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung, Standort RheinMain, Mainz: Dr. med. Helen Ullrich-Daub, Dr. med. Steffen Daub, Maximilian Olschewski, Prof. Dr. med. Thomas Münzel, Prof. Dr. Tommaso Gori

## cme plus +

Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert. Die Fragen zu diesem Beitrag finden Sie unter <http://daebl.de/R95>. Einsendeschluss ist der 02.11.2024

Die Teilnahme ist möglich unter [cme.aerztebatt.de](http://cme.aerztebatt.de)

Das Auftreten einer myokardialen Ischämie in Abwesenheit von hämodynamisch relevanten Koronarstenosen gibt behandelnden Ärztinnen und Ärzten auch heute noch Rätsel auf. Der Großteil dieser Patientinnen und Patienten wird fälschlicherweise mit der Diagnose eines nichtkardial bedingten Brustschmerzes aus der fachärztlichen Betreuung entlassen (1). Patel et al. (2) zeigten im Rahmen einer Registerstudie, dass 59 % der Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung (KHK) in der Koronarangiografie entweder einen Normalbefund oder eine nichtobstruktive KHK aufwiesen. Trotz ausgeprägter Symptomlast werden betroffene Patientinnen und Patienten in vielen Fällen nicht angemessen diagnostiziert und daher inadäquat therapiert (3). Dabei wird häufig vergessen, dass eine unauffällige Angiografie eine Störung der Gefäßfunktion in keinsten Weise ausschließt (4). Darüber hinaus kann bei Vorliegen einer epikardialen Gefäßerkrankung gleichzeitig auch eine Erkrankung der kleinen, intramyokardialen Gefäße samt funktioneller Phänomene bestehen. Die koronare mikrovaskuläre Dysfunktion (CMD) ist definiert als Missverhältnis zwischen kardialen Sauerstoffbedarf und -angebot, welches durch eine Dysfunktion der Mikrogefäße < 500 µm entsteht (5, 6) und gehört zusammen mit dem mikrovaskulären Spasmus zum Krankheitsbild der Ischämie ohne Nachweis koronarer Obstruktionen (englisch [M]INOCA) (7). Sie hat in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und umfasst verschiedene pathogene Mechanismen, die eine Beeinträchtigung der Funktion der Mikrozirkulation zur Folge haben. Bei pektanginösen Symptomen ohne zugrundeliegende Erkrankung sollte daher immer differenzialdiagnostisch auch an eine CMD, (klinische Prävalenz 30–50 % [1]) gedacht werden. Erkrankungen der koronaren Mikrozirkulation sind mit einer erhöhten Morbidität und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität assoziiert. Eine Metaanalyse (8) zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einer CMD und zukünftigen Ereignissen wies eine fast vierfach erhöhte Mortalität und ein fünffach erhöhtes Risiko für das Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen, verglichen mit Patientinnen und Patienten ohne CMD, auf (Odds Ratio [OR] 3,93; 95%-Konfidenzintervall: [2,91; 5,30]; p < 0,001; OR 5,16 [2,81; 9,47]; p < 0,001). In Anbetracht der hohen Prävalenz und der damit verbundenen möglichen fatalen Komplikationen (Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen, [N]STEMI) kommt der Identifizierung betroffener

## KASTEN

**Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche der vorliegenden Arbeit wurde unter der Nutzung der Datenbank PubMed durchgeführt. Die im folgenden genannten Suchkriterien wurden als Basissuche angewendet. Ein initiales Screening wurde anhand des Manuskripttitels durchgeführt. Weitere relevante Arbeiten wurden aus den Referenzlisten der als relevant identifizierten Artikel ermittelt. Entsprechend der konkreten Unterthemen ("IMR"/"CFR"/"microvascular spasm") wurde die Suche an der jeweiligen Stelle erweitert.

- Datum: 01/01/1985–31/01/2023
- Sprache: Englisch
- Begriffe: (microvascular dysfunction[tiab]) AND coronar\*[tiab] OR CMD[tiab] OR (microcirculation[tiab] AND coronar\*[tiab] AND ischemia[tiab]) OR ("microvascular angina"[tiab] OR MVA[tiab] OR "microvascular spasm"[tiab] OR "coronary spasm"[tiab] OR "ischemia and no obstructive coronary artery disease"[tiab] OR INOCA[tiab] OR "syndrome X"[tiab] OR "angina pectoris"[tiab] OR "unstable angina"[tiab]) AND ("coronary angiography"[tiab]).

Patientinnen und Patienten unter Einsatz zielführender diagnostischer Maßnahmen eine große Bedeutung zu um wiederholte, invasive Diagnostik ohne abschließende Diagnose zu vermeiden und eine symptomlindernde Therapie einleiten zu können.

**Methodendarstellung**

Es wurde eine selektive Literaturrecherche in PubMed durchgeführt und dabei aktuelle internationale Leitlinien und Fachempfehlungen berücksichtigt (*Kasten*).

**Pathogenese**

Das koronare arterielle Gefäßsystem setzt sich prinzipiell aus drei Kompartimenten zusammen. Das proximale Kompartiment bilden die großen epikardialen Koronararterien, welche in der Koronarangiografie zur Darstellung kommen und den Manifestationsort der obstructiven Atherosklerose und damit struktureller Mechanismen wie der Ausbildung stenosierender Plaques darstellen (9). Präarteriolen mit einem Durchmesser zwischen 100 µm und 500 µm bilden das intermediäre Kompartiment und setzen dem Blutfluss einen erheblichen Widerstand entgegen (10), wobei hier beispielsweise perivaskuläre Fibrose und inflammatorische Prozesse eine Rolle spielen (*Grafik 1* „strukturelle Mechanismen mikrovaskulär“). Das distale Kompartiment setzt sich aus Arteriolen zusammen, welche einen Durchmesser von weniger als 100 µm besitzen (11), hier herrschen ähnliche strukturelle und funktionelle Mechanismen wie im intermediären Kompartiment vor. In ihrer Gesamtheit umfasst die Mikrozirkulation die Präarteriolen, Arteriolen und Kapillaren.

Ein wichtiger funktioneller Mechanismus beruht auf dem Phänomen des erhöhten vaskulären Widerstands in Ruhe, mit oder ohne Beeinträchtigung der Vasodilatation (erhöhter vaskulärer Widerstand unter Hyperämie)

(10). Pathologisch ist eine verstärkte Vasokonstriktion der Mikrogefäße, was als mikrovaskulärer Spasmus bezeichnet wird (10). Insbesondere bei Betroffenen mit Risikofaktoren für eine KHK oder bei zugrundeliegenden Kardiomyopathien kann die CMD auch Folge struktureller Veränderungen sein (*Grafik 1*).

**Klinische Manifestation**

Das Auftreten von Angina-pectoris-Beschwerden auf dem Boden einer koronaren Mikrozirkulationsstörung wird als mikrovaskuläre Angina (MVA) bezeichnet (10). Die mikrovaskuläre Angina kann dabei ohne Vorerkrankungen (wie zum Beispiel einer stenosierenden KHK oder einer linksventrikulären Hypertrophie) auftreten (10) und muss von einer MVA abgegrenzt werden, die im Zusammenhang mit Begleiterkrankungen vorkommt. Patientinnen und Patienten mit MVA berichten typischerweise von retrosternalen thorakalen Beschwerden oder Thoraxschmerzen von drückendem oder stechendem Charakter und weisen Anzeichen einer Ischämie in nichtinvasiven Untersuchungen auf (1, 12). Die Symptome können sowohl belastungsabhängig als auch in Ruhe auftreten, Betroffene leiden zudem häufig an Anginaäquivalenten wie einer Dyspnoe.

Zusammenfassend sollten wiederkehrende, belastungsabhängige Brustschmerzen nach invasivem Ausschluss einer stenosierenden KHK an das mögliche Vorliegen einer MVA denken lassen.

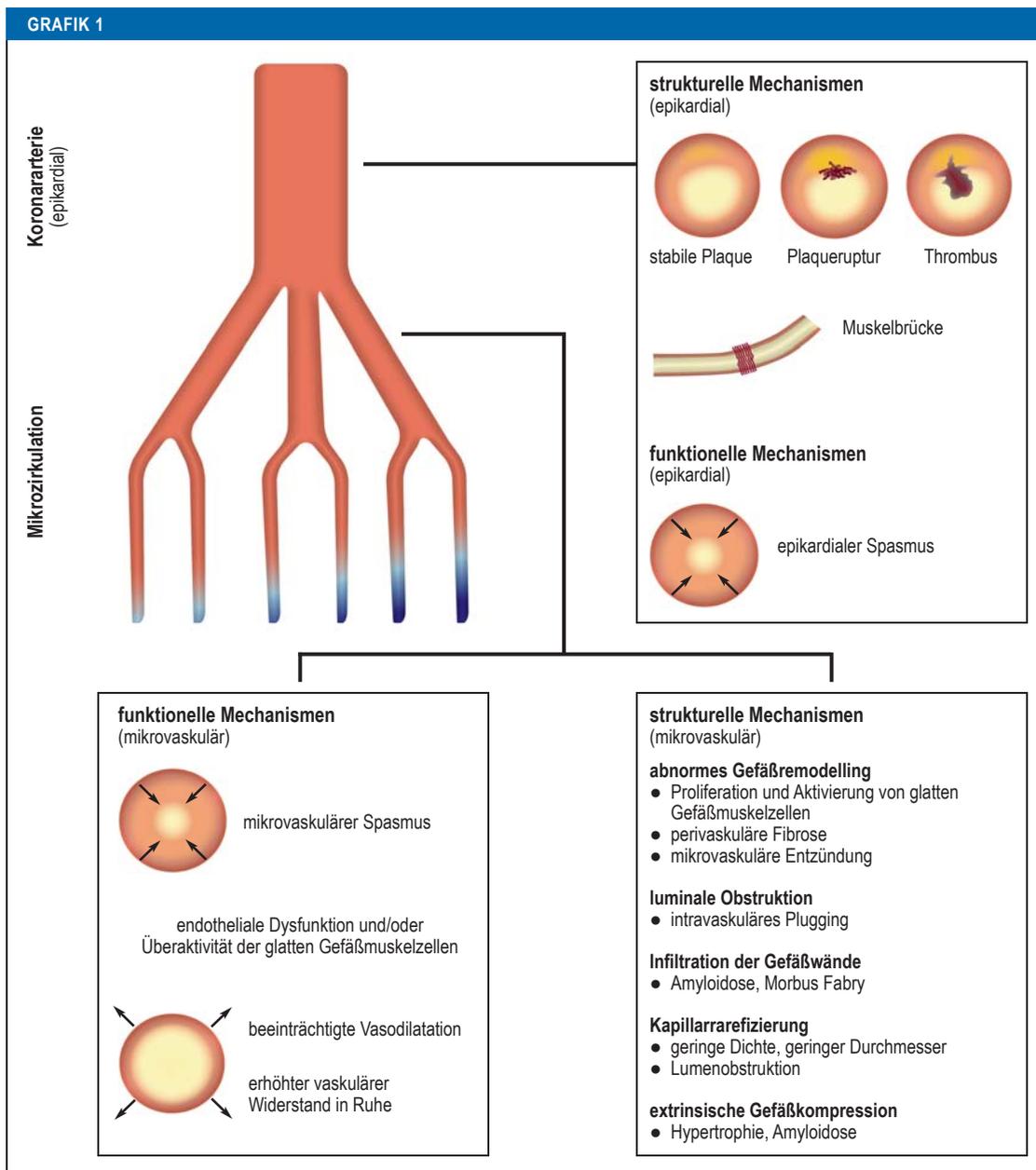
**Diagnostik**

Die Diagnose der MVA sollte objektifizierbare Hinweise auf eine mikrovaskuläre Genese beinhalten (13) (*Tabelle 1*). Während die aktuelle nationale Versorgungsleitlinie „chronische koronare Herzerkrankung“ keine Handlungsempfehlungen hinsichtlich des Vorliegens einer mikrovaskulären Dysfunktion geben, konstatieren die aktuellen Leitlinien zum chronischen Koronarsyndrom (12) der europäischen Gesellschaft für Kardiologie, dass eine präzise Beurteilung der mikrovaskulären Funktion zur Festlegung einer spezifischen Therapie notwendig ist. Dabei sollten die zwei Hauptmechanismen der CMD getrennt voneinander untersucht werden.

Eine beeinträchtigte mikrozirkulatorische Leitfähigkeit kann durch die Messung der koronaren Flussreserve oder des mikrovaskulären Widerstands diagnostiziert werden. Erstere stellt das Verhältnis zwischen maximalem Blutfluss unter Hyperämie und Ruheblutfluss dar. Folglich kann eine Reduktion sowohl Ausdruck einer unzureichenden Vasodilatation (reduzierter Fluss unter Hyperämie) als auch eines bereits in Ruhe erhöhten Koronarflusses sein. Dabei ist die Messung fehleranfällig, beispielsweise bei Patientinnen und Patienten mit einer Myokardhypertrophie, Koronarstenosen oder Bluthochdruck, bei denen der Ruhefluss generell erhöht ist. Die koronare Flussreserve kann invasiv im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung und nichtinvasiv gemessen werden, wohingegen die Messung des mikrovaskulären Widerstands ausschließlich invasiv determiniert wird.

Die Diagnose einer arteriolen Dysregulation erfordert eine Beurteilung der Endothelfunktion im Bereich

Epikardiale und mikrovaskuläre Mechanismen der Ischämie, modifiziert nach (10)



der Mikrozirkulation. Die Wahl der Untersuchungsmodalität hängt von der Verfügbarkeit, der Expertise der Untersuchenden und des vermuteten Pathomechanismus ab (Tabelle 2).

### Nichtinvasive diagnostische Techniken

Im Rahmen von nichtinvasiven Untersuchungstechniken (Tabelle 2) soll die Diagnose einer CMD erst nach Ausschluss hämodynamisch relevanter Koronarstenosen gestellt werden (10). Zur Beschreibung der Mikrogefäßfunktion werden Messtechniken eingesetzt, die auf einer Quantifizierung des koronaren Blutflusses beruhen (5). Die transthorakale Dopplerechokardiografie ermittelt den maximalen diastolischen Blutfluss in den epikardialen Arterien in Ruhe und unter Belastung nach

Gabe von Adenosin oder Dipyridamol. Die koronare Flussgeschwindigkeitsreserve (CFVR) stellt die daraus abgeleitete Ratio dar, welche bei unauffälligen Koronararterien ein Surrogatparameter für die mikrovaskuläre Funktion ist (14). Bei deutlicher Untersucherabhängigkeit wird eine Sensitivität von 89 % und Spezifität von 90 % hinsichtlich der Detektion einer Veränderung der CFVR berichtet (15). Die Positronen-Emissions-Tomografie stellt den Goldstandard zur nichtinvasiven Messung des myokardialen Blutflusses dar; standardisierte Methoden für die Diagnostik und Dokumentation der mikrovaskulären Dysfunktion mit dieser Technik sind in einem Konsensusmanuskript eines „Cardiovascular Imaging Expert Panel“ beschrieben (16). Dabei ermöglicht das Untersuchungsverfahren eine Quantifizierung

TABELLE 1

**Diagnostische Parameter bei Verdacht auf eine mikrovaskuläre Angina, modifiziert nach Ong et al. (1) und Kunadian et al. (7)**

Beschreibung	Diagnostische Parameter
klinische Symptome einer Myokardischämie („Red flags“)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angina pectoris, thorakale Beschwerden von stechendem oder drückendem Charakter</li> <li>• atypische Beschwerden/Angina-Äquivalente (z. B. Dyspnoe)</li> <li>• Auftreten der Beschwerden unter Belastung und/oder in Ruhe</li> </ul>
Nachweis einer Myokardischämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein einer myokardialen Ischämie</li> </ul>
Beeinträchtigung der koronaren mikrovaskulären Funktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschränkung der koronaren Flussreserve (CFR <math>\leq</math> 2,0), invasiv oder nichtinvasiv bestimmt (1, 7, 12)</li> <li>• koronarer mikrovaskulärer Spasmus</li> <li>• Erhöhung des mikrovaskulären Widerstandsindex (IMR <math>\geq</math> 25) (7, 12)</li> </ul>

CFR, koronare Flussreserve; IMR, Index des mikrovaskulären Widerstands

TABELLE 2

**Diagnostische Methoden zur Bewertung einer CMD unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien zum chronischen Koronarsyndrom (12)**

Methode	Vorteile	Nachteile	Cut-off-Werte	Kosten	Verfügbarkeit	Empfehlung (ESC)
TTDE (nichtinvasiv)	weit verbreitet günstig	nicht validiert untersucherabhängig	CFVR $<$ 2,0	niedrig	hoch	IIb
CMR (nichtinvasiv)	keine Strahlung Ischämie evaluierbar	limitierte Verbreitung zeitintensiv	MPRI $<$ 2,0	niedrig	niedrig	IIb
PET (nichtinvasiv)	Ischämie evaluierbar nichtinvasiver Goldstandard	Strahlenbelastung Verfügbarkeit	CFR $<$ 2,0	hoch	niedrig	IIb
CFR (invasiv)	definitive Diagnosestellung möglich	invasiv	CFR $<$ 2,0	mittel	hoch	IIa
IMR (invasiv)	definitive Diagnosestellung möglich	invasiv Spezialequipment notwendig	$\geq$ 25 Einheiten	niedrig	niedrig	IIa

modifiziert nach Taqueti et al. (20); CFR, koronare Flussreserve; CFVR, koronare Flussgeschwindigkeitsreserve; CMD, koronare mikrovaskuläre Dysfunktion; CMR, Kardio-Magnetresonanztomografie; IMR, Index des mikrovaskulären Widerstands; MPRI, myokardialer Perfusionsreserveindex; PET, Positronen-Emissions-Tomografie; TTDE, transthorakale Dopplerechokardiografie

TABELLE 3

**Ausgewählte Studien zur medikamentösen Behandlung des chronischen Koronarsyndroms**

Substanz	Erstautor	Prim. Endpunkt	UAW	Kommentar
ACEi/ARB	Pauly (21)	Zunahme CFR 2,73 $\pm$ 0,53 (Verum) vs. 2,55 $\pm$ 0,47 (Placebo)	keine in Verumgruppe	nur Frauen eingeschlossen
	Neglia (39)	Zunahme MBF 1,94 $\pm$ 0,99 mL/min (Verum) vs. 1,42 $\pm$ 0,32 mL/min (Placebo)	keine berichtet	kleine Fallzahl (20 Pat.), zusätzlich Indapamid
Statine	Kayikcioglu (22)	Zeit bis zum Auftreten von Beschwerden/ST-Streckensenkungen im Belastungs-EKG 585 $\pm$ 165 s (Verum) vs 507 $\pm$ 110 s (Placebo)/ 419 $\pm$ 162 s (Verum) vs 256 $\pm$ 102 s (Placebo)	keine in Verumgruppe	kleine Fallzahl (40 Pat.)
	Zhang (40)	Zeit bis zum Auftreten von ST-Streckensenkungen im Belastungs-EKG 250 $\pm$ 104 s (vor Behandlung) vs. 446 $\pm$ 164 s (Verum)	keine berichtet	Kombination mit Diltiazem
Kalzium-antagonisten	Cannon (24)	Anzahl Anginaepisoden, Belastungstest 21 $\pm$ 21 (Verum) vs. 35 $\pm$ 27 (Placebo), 278 $\pm$ 129 s (Verum) vs. 231 $\pm$ 136 s (Placebo)	Kopfschmerz, Fatigue, Knöchelödeme	„first line“-Antianginosum
Ranolazin	Ramrat (30)	QOL; MPRI Seattle Angina Questionnaire $\Delta$ 9,14 $\pm$ 17,55 (Verum) vs. $\Delta$ -0,29 $\pm$ 14,24 (Placebo)	Bronchospasmus, Übelkeit	Datenlage widersprüchlich
SCS	Ekre (35)	QOL Verbesserung Nottingham Health Profile um 30 %, vergleichbar mit Bypassoperation	Elektrodeninfekt	keine Daten zu CMD verfügbar, Reserve-methode bei Versagen konservative Therapie

ACEi, ACE-Inhibitor; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; CFR, koronare Flussreserve; CMD, koronare mikrovaskuläre Dysfunktion; MBF, myokardialer Blutfluss; MPRI, myokardialer Perfusions-Reserve-Index; QOL, Quality of Life; Pat., Patientinnen und Patienten; SCS, Spinal Chord Stimulation; UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkungen; vs., versus. Beim Design der genannten Studien handelt es sich um randomisierte placebokontrollierte Studien.

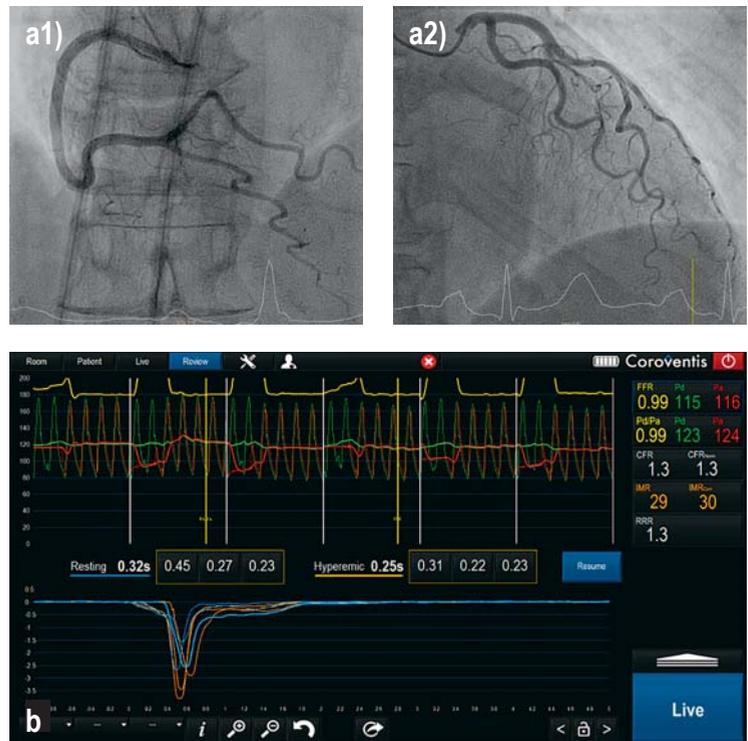
der mikrovaskulären Funktion, basierend auf der Messung des myokardialen Blutflusses (5). Die koronare Flussreserve wird hier über die Messung des myokardialen Blutflusses in Ruhe und während maximaler Hyperämie bestimmt (14). Diese wird typischerweise durch die intravenöse Dauerapplikation von Adenosin hervorgerufen, welches über verschiedene Adenosinrezeptoren direkt eine koronare Vasodilatation auslöst. Es konnte hierzu gezeigt werden, dass ein inverses Verhältnis zwischen der CFR und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen besteht (Hazard Ratio 0,80 [0,75; 0,86] per 10 % Zunahme der koronaren Flussreserve [17]). Auch die kardiale Magnetresonanztomografie gewinnt zunehmend an Bedeutung. Koronare Flussreserve und myokardialer Blutfluss können analog zur PET durch Quantifizierung der Ruhe- und Stressperfusion abgeleitet werden (14). Semi quantitative Verfahren ermitteln dabei den myokardialen Perfusions-Reserve-Index (MPRI) (Sensitivität 73 %, Spezifität 74 % bei einer MPRI < 1,84 [18]), welcher ein Surrogat für die koronare Flussreserve darstellt (14).

**Invasive diagnostische Techniken**

Invasiv kann die CMD präzise während einer einzigen Herzkatheteruntersuchung diagnostiziert werden (Abbildung). Die Methoden sind in einem Consensus Paper der British Heart Foundation/National Institute for Health Research detailliert beschrieben (6). Die beeinträchtigte mikrozirkulatorische Leitfähigkeit kann durch Messung der koronaren Flussreserve oder des mikrovaskulären Widerstands diagnostiziert werden (12). Zur Bestimmung des mikrovaskulären Widerstands können durch Kombination des intrakoronaren Drucks mit Daten aus einem Thermodilutionsverfahren der mikrovaskuläre Widerstandsindex und die koronare Flussreserve berechnet werden. Dies geschieht durch das Einbringen eines koronaren Druckdrahtes, über den sämtliche Messungen vorgenommen werden. Sowohl die Bestimmung der koronaren Flussreserve als auch die Messung der Widerstände erfolgt in der Regel unter intravenöser Applikation von Vasodilatoren wie Adenosin, Papaverin oder Regadenoson (12). Bei der Patientin aus der Abbildung wurde somit eine mikrovaskuläre Angina diagnostiziert (ICD-10 I20.9).

Wenn die beschriebene endothelunabhängige Vasodilatation keine Beeinträchtigung aufweist, sollte die endothelabhängige mikrovaskuläre Funktion untersucht werden (3). Die Leitlinien (12) sprechen hier eine Klasse IIb-Empfehlung für die selektive intrakoronare Gabe von Acetylcholin aus, welche Rückschlüsse auf das Bestehen einer arteriellen Dysregulation zulässt. Hierbei wird Acetylcholin in ansteigenden Dosierungen (2 µg, 20 µg und 100 µg) intrakoronar verabreicht, was bei Patientinnen und Patienten zu pektanginösen Beschwerden und bradykarden Herzrhythmusstörungen führen kann.

In Koronararterien mit intaktem Endothel führt Acetylcholin zu einer Dilatation der epikardialen und mikrovaskulären Blutgefäße (3). Für einen mikrovaskulären Koronarspasmus sprechen ischämietypische EKG-Ver-



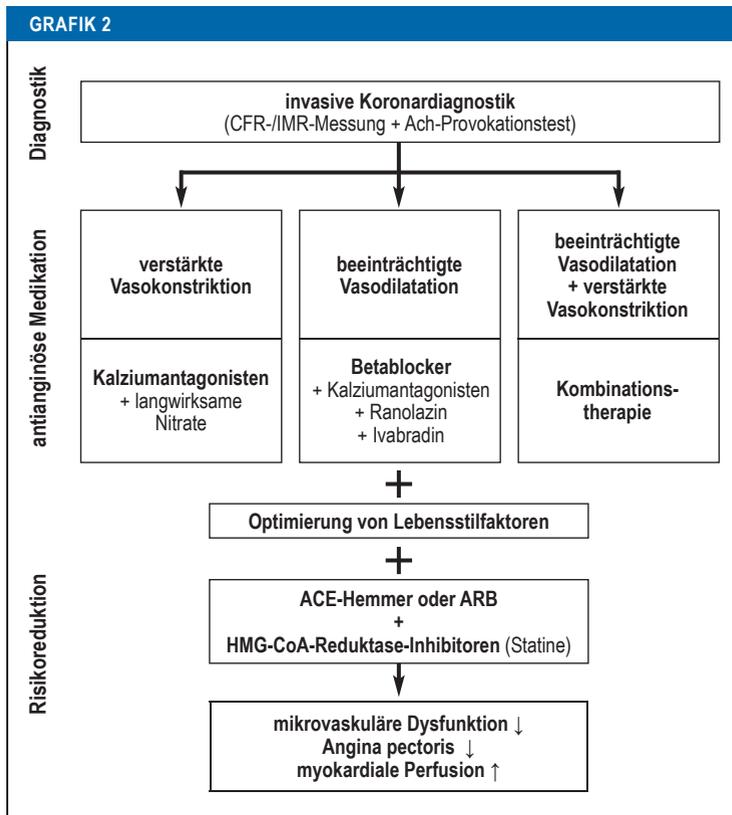
**Kardiologische Befunde bei Verdacht auf eine mikrovaskuläre Dysfunktion**

- a) angiografische Darstellung der rechten (a1) und linken (a2) Koronararterie. Die Angiografie zeigt einen unauffälligen Befund der epikardialen Gefäße. Die 70-jährige Patientin stellte sich initial mit Angina-pectoris-Beschwerden (CCS-Klasse III–IV) und pathologischem nicht-invasivem Untersuchungsbefund zur Koronarangiografie vor.
- b) druckdrahtbasierte hämodynamische Beurteilung des Koronarsystems. Die Messung der Fraktionellen Flussreserve (FFR) im Ramus interventricularis anterior (RIVA) zeigt mit 0,99 einen Normalbefund. Hämodynamisch relevante Stenosen im RIVA können ausgeschlossen werden. Sowohl die Messung der CFR (1,3) als auch des IMR (29) weisen auf eine koronare mikrovaskuläre Dysfunktion hin.

änderungen samt Reproduktion pektanginöser Beschwerden bei fehlendem epikardialen Spasmus, welcher als eine Verringerung des Gefäßdurchmessers um mehr als 90 % definiert ist (3, 12, 19). Die Autoren dieser Übersichtsarbeit (TG und TM) verwenden ein standardisiertes Protokoll zur Diagnostik des Koronarspasmus.

**Therapie**

Die Frage nach der optimalen Therapie ist nicht einfach zu beantworten, da es an belastbaren Daten mangelt (3). In der Praxis erfolgt die Behandlung daher oftmals empirisch (10, 20) und fußt auf kleineren Studien, bei denen letztlich nur zum Teil ein pathophysiologischer Zusammenhang mit der mikrovaskulären Angina gezeigt wurde. Die im Folgenden angegebenen Evidenzniveaus beziehen sich in Ermangelung dezidierter Empfehlungen zur mikrovaskulären Angina auf die Behandlung des chronischen Koronarsyndroms (12). So sollte im Rahmen der Behandlung der stabilen Angina pectoris bei jedweder Erscheinungsform der CMD eine individuelle Modifikation von Lebensstilfaktoren erfolgen, um bestehende Risikofaktoren zu minimieren (Evidenzniveau C), Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern (12).



Therapiestrategien der mikrovaskulären Dysfunktion (modifiziert nach Bairey Merz et al. [34] und Kunadian et al. [7])

Ach, Acetylcholin; ACE, Angiotensin converting enzyme; ARB, Angiotensin-II-Rezeptorblocker; CFR, koronare Flussreserve; IMR, Index des mikrovaskulären Widerstandes

Die medikamentöse Therapie sollte auf den vorherrschenden Mechanismus der mikrovaskulären Funktionsstörung abzielen (12) (Grafik 2). Zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos sollte bei abnormer koronarer Flussreserve oder erhöhtem mikrovaskulären Widerstand und unauffälligem Acetylcholin-Provokationstest der Einsatz von ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB; Evidenzniveau A bei zusätzlich vorliegender art. Hypertonie, ansonsten B) erwogen werden, ACE-Hemmer verbessern dabei die CFR bei Patientinnen und Patienten mit einer mikrovaskulären Dysfunktion (21). Statine (Evidenzniveau A) reduzieren den LDL-Spiegel und damit das kardiovaskuläre Risiko, zudem rechtfertigen pleiotrope Effekte wie beispielsweise eine Verringerung von Entzündungsreaktionen im Rahmen der Atherosklerose und eine Verbesserung der endothelialen Funktion ihren Einsatz. So zeigte sich in einer einfach verblindeten Studie eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Beschwerden ( $585 \pm 165s$  versus  $507 \pm 110s$ ) und ST-Streckensenkungen ( $419 \pm 162s$  versus  $256 \pm 102s$ ) im Belastungs-EKG (bei mit Pravastatin behandelten Patientinnen und Patienten) (22). Zur Behandlung pektanginöser Beschwerden sollten Betablocker (Evidenzniveau A) im Rahmen der Erstlinientherapie zum Einsatz kommen (12, 23). Bei unzureichender Symptomkon-

trolle können diese mit Kalziumantagonisten kombiniert oder bei Unverträglichkeiten gegenüber Betablockern auch alleinig verabreicht werden (Evidenzniveau A). 1985 zeigten hierzu Cannon et al. eine Abnahme der Frequenz von Angina ( $21 \pm 21$  versus  $35 \pm 27$  Episoden) und eine Reduktion der benötigten Nitroglyzerindosis ( $23 \pm 27$  versus  $41 \pm 50$  Tabletten) durch die Gabe von Kalziumantagonisten bei Patientinnen und Patienten mit chronischem Koronarsyndrom ohne stenosierende KHK (Tabelle 3) (24). Die Wirksamkeit von kurzwirksamen Nitraten (Evidenzniveau B) variiert stark und muss häufig wiederholt ausgetestet werden, langwirksame Nitrate sind in vielen Fällen unwirksam (7). Zudem sind Gefäße mit einem Durchmesser kleiner  $100 \mu m$  grundsätzlich nitratresistent, das heißt Nitrate sollten in der Therapie der MVA keine Rolle spielen (25). Die Erstlinientherapie kann um weitere Medikamente ergänzt werden. Ranolazin (Evidenzniveau B) führt zu einer Verbesserung der ventrikulären Compliance, was wiederum die mikrovaskuläre Funktion beeinflussen soll. Ergebnisse aus klinischen Studien sind dabei widersprüchlich (7, 26–29). Rambarat et al. (30) demonstrierten jedoch, dass eine Stratifizierung nach dem Ausgangswert der CFR sinnvoll sein kann. Bei Patientinnen und Patienten mit niedriger CFR verbesserten sich pektanginöse Beschwerden ermittelt mit dem Seattle Angina Questionnaire (SAQ, Bandbreite 0 [täglich Angina] bis 100 Punkte [niemals Angina]  $\Delta 9,14 \pm 17,55$  versus  $\Delta -0,29 \pm 14,24$ ; [1,14; 17,72], was einer klinisch relevanten Reduktion der Angina entspricht) unter der Gabe von Ranolazin. Ivabradin kann Angina-pectoris-Beschwerden lindern, ohne dabei eine direkte Wirkung auf die mikrovaskuläre Funktion zu haben. Die Beschwerdeverbesserung mag dabei auf einer Senkung der Herzfrequenz beruhen (10). Die Wirksamkeit bei MVA ist dennoch unzureichend untersucht (7, 28, 31). Einen neuartigen Behandlungsansatz stellt die Implantation des koronaren Sinus Reducers im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung dar. Der Reducer ist für Patientinnen und Patienten mit einer KHK und therapierefraktärer Angina zugelassen und wird aktuell in klinischen Studien (zum Beispiel der COSIMA-Studie) auch bei Patientinnen und Patienten mit MVA getestet.

Bei Patientinnen und Patienten mit einem mikrovaskulären Spasmus sind Kalziumantagonisten neben der Kontrolle von kardiovaskulären Risikofaktoren und einer Optimierung von Lebensstilfaktoren die Erstlinien-Antianginosa der Wahl (4, 12). Die Leitlinien (12) empfehlen eine Therapie des mikrovaskulären analog zum epikardialen Spasmus und damit auch den Einsatz von langwirksamen Nitraten.

### Klinische Implikationen und Perspektiven

Die jüngsten Leitlinien (12) haben sich erstmals mit dem Krankheitsbild der CMD befasst und Empfehlungen zur Therapie ausgesprochen (32). Trotz vermutlich optimaler Therapie sprechen die Symptome bei etwa 25 % der Patientinnen und Patienten nicht auf die gewählte Behandlung an (33). Die verstärkte externe Gegenpulsation (EECP) und die Rückenmarkstimulation

(SCS) könnten pektanginöse Beschwerden zwar lindern und die körperliche Belastbarkeit erhöhen, sollten jedoch nur bei Patientinnen und Patienten erwogen werden, deren Beschwerden refraktär auf die genannten Erst- und Zweitlinientherapeutika sind (7, 34). Letztere, invasive Methode wurde bislang bei Patientinnen und Patienten mit schwerer obstruktiver KHK und therapie-refraktären pektanginösen Beschwerden angewandt, Ekre et al. (35) fanden hierzu eine Verbesserung der Angina durch SCS vergleichbar mit einer Bypassoperation (selbst berichtete Beschwerden im Nottingham Health Profile reduziert nach sechs Monaten von  $24 \pm 3$  auf  $15 \pm 2$  Punkte). Hervorzuheben ist der neue Stellenwert einer invasiven hämodynamischen Diagnostik. Ford et al. (4) demonstrierten im Rahmen der CorMicA Studie, dass eine interventionelle Diagnostik in Verbindung mit einer stratifizierten Behandlung den Gesundheitszustand von Patientinnen und Patienten mit Angina pectoris ohne obstruktive KHK deutlich verbessern kann. Die Ergebnisse zeigten, dass die Studienintervention mit einer Verbesserung der Angina pectoris Beschwerden nach sechs Monaten einherging (Verbesserung der mittels SAQ gemessenen Lebensqualität um 10,48 Punkte; [2,18; 18,79]). Die WARRIOR-Studie (NCT03417388) untersucht die Effekte einer intensivierte Therapie mit Statinen, ACE-Hemmern und Aspirin im Vergleich zur üblichen Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit Symptomen oder Anzeichen einer Ischämie ohne obstruktive KHK (7, 34). Die randomisierte COSIMA Studie (NCT04606459) verfolgt einen neuartigen interventionellen Behandlungsansatz. Patientinnen und Patienten mit symptomatischer MVA erhalten entweder eine leitlinienkonforme medikamentöse Therapie oder einen Sinus Reducer. In einer randomisierten cross-over-Studie (MACCHUS) konnten wir zeigen, dass die „Reduktion“ des Koronarsinus mit einem Swan-Ganz-Ballon, der einen Sinus-Reducer simuliert, eine Abnahme des koronaren mikrovaskulären Widerstands bei Patientinnen und Patienten mit mikrovaskulärer Angina verursachte (Ullrich et al., in press, JAMA Cardiology). Die Hypothese, dass dieses Phänomen zu einer Besserung der Lebensqualität und Linderung der Angina führt, wurde in drei kleinen Kohortenstudien preliminär bestätigt (36–38).

Perspektivisch muss die CMD in der täglichen Routine als klinisch wichtige Entität anerkannt werden. Das Bewusstsein für die Erkrankung muss auf ärztlicher Seite kontinuierlich geschärft werden, um eine rechtzeitige Identifizierung und Versorgung betroffener Patientinnen und Patienten zu gewährleisten (7).

#### Interessenkonflikt

Die Autorin und die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Manuskriptdaten

eingereicht: 04.02.2023, revidierte Fassung angenommen: 24.08.2023

#### Literatur

1. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al.: International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018; 250: 16–20.
2. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al.: Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362: 886–95.

3. Rahman H, Corcoran D, Aetesam-Ur-Rahman M, Hoole SP, Berry C, Perera D: Diagnosis of patients with angina and non-obstructive coronary disease in the catheter laboratory. *Heart* 2019; 105: 1536–42.
4. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al.: Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2841–55.
5. Camici PG, Crea F: Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356: 830–40.
6. Perera D, Berry C, Hoole SP, et al.: Invasive coronary physiology in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease: a consensus document from the coronary microvascular dysfunction workstream of the British Heart Foundation/National Institute for Health Research Partnership. *Heart* 2022; 109: 88–95.
7. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al.: 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. *Eur Heart J* 2020; 41: 3504–20.
8. Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, Monroy-Gonzalez AG, Slart R, Brown DL: Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014954.
9. Crea F, Montone RA, Rinaldi R: Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ J* 2022; 86: 1319–28.
10. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al.: Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1352–71.
11. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O: Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 48–62.
12. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–77.
13. Lanza GA, Crea F: Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121: 2317–25.
14. Ong P, Safdar B, Seitz A, Hubert A, Beltrame JF, Prescott E: Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 841–55.
15. Lethen H, Tries HP, Brechtken J, Kersting S, Lambertz H: Comparison of transthoracic Doppler echocardiography to intracoronary Doppler guidewire measurements for assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery for detection of stenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2003; 91: 412–7.
16. Schindler TH, Fearon WF, Pelletier-Galarnau M, et al.: Myocardial perfusion PET for the detection and reporting of coronary microvascular dysfunction: a JACC: cardiovascular imaging expert panel statement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023; 16: 536–48.
17. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al.: Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014; 129: 2518–27.
18. Thomson LE, Wei J, Agarwal M, et al.: Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion reserve index is reduced in women with coronary microvascular dysfunction. A National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored study from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 10.1161.
19. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, et al.: Assessment of vascular dysfunction in patients without obstructive coronary artery disease: why, how, and when. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 1847–64.
20. Taqueti VR, Di Carli MF: Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2625–41.
21. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, et al.: In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2011; 162: 678–84.
22. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I: Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J* 2003; 24: 1999–2005.
23. Leonardo F, Fragasso G, Rossetti E, et al.: Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance. *Cardiologia* 1999; 44: 1065–9.

24. 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. *Am J Cardiol* 1985; 56: 242–6.
25. Sellke FW, Myers PR, Bates JN, Harrison DG: Influence of vessel size on the sensitivity of porcine coronary microvessels to nitroglycerin. *Am J Physiol* 1990; 258: H515–20.
26. 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: 1075–92.
27. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, et al.: Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 514–22.
28. Villano A, Di Franco A, Nerla R, et al.: Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol* 2013; 112: 8–13.
29. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, et al.: A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J* 2016; 37: 1504–13.
30. Rambarat CA, Elgendy IY, Handberg EM, et al.: Late sodium channel blockade improves angina and myocardial perfusion in patients with severe coronary microvascular dysfunction: Women's Ischemia Syndrome Evaluation-Coronary Vascular Dysfunction ancillary study. *Int J Cardiol* 2019; 276: 8–13.
31. Skalidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, Zacharis EA, Vardas PE: Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2011; 215: 160–5.
32. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U: Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015; 1: 65–71.
33. Lanza GA, Parrinello R, Figliozzi S: Management of microvascular angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 31–40.
34. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C: Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 856–70.
35. Ekre O, Eliasson T, Norrsell H, Währborg P, Mannheimer C: Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina P: long-term effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on quality of life and survival in the ESBY study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1938–45.
36. Ferreira Reis J, Brizido C, Madeira S, Ramos R, Almeida M, Cacela D: Coronary sinus reducer device for the treatment of refractory angina: a multicenter initial experience. *Rev Port Cardiol* 2023; 42: 413–20.
37. Cheng K, Keramida G, Baksi AJ, de Silva R: Implantation of the coronary sinus reducer for refractory angina due to coronary microvascular dysfunction in the context of apical hypertrophic cardiomyopathy—a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2022; 6: ytac440.
38. Giannini F, Baldetti L, Ielasi A, et al.: First experience with the coronary sinus reducer system for the management of refractory angina in patients without obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1901–3.
39. Neglia D, Fommei E, Varela-Carver A, et al.: Perindopril and indapamide reverse coronary microvascular remodelling and improve flow in arterial hypertension. *J Hypertens* 2011; 29: 364–72.
40. Zhang X, Li Q, Zhao J, et al.: Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X. *Coron Artery Dis* 2014; 25: 40–4.

**Anschrift der korrespondierenden Verfasserin**

Dr. med. Helen Ullrich-Daub  
 Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kardiologie, Kardiologie 1  
 Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung  
 Standort RheinMain  
 Langenbeckstraße 1  
 55131 Mainz  
 helen.ullrich@unimedizin-mainz.de

**Zitierweise**

Ullrich-Daub H, Daub S, Olschewski M, Münzel T, Gori T: Diseases of the coronary microcirculation: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 739–46. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0205

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: [www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

**KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS**

**Nekrose der Zungenspitze nach Zungenband-Operation**

Bei dem 4-jährigen Mädchen – ohne Sprachstörungen oder Schwierigkeiten beim Essen – erschien bei einer Routineuntersuchung das Zungenbändchen verkürzt. Die Zunge konnte den Gaumen nicht berühren. In Vollnarkose sowie Lokalanästhesie mit Articain mit Adrenalin-Zusatz 1:100 000 erfolgte eine Frenektomie mit Verlängerungs-Z-Plastik der Zunge, zunächst ohne feststellbare Komplikationen. Am ersten postoperativen Tag imponierte eine Schwellung der Zunge, die permanent aus dem Mund ragte. Nach Gabe von Prednison 100 mg rektal bildete sich die Schwellung zurück. Tage später demarkierte sich eine Nekrose der Zungenspitze. Das Foto zeigt die sich ablösende Zungenspitze neun Tage nach der Operation. Das Kind verlor vorübergehend Gewicht, da es nicht mehr richtig essen wollte. Die zunächst kloßige Sprache normalisierte sich bald. Diese Komplikation ist äußerst selten und erklärbar durch postoperatives heftiges Beißen auf die störende, betäubte Zunge oder durch eine iatrogene Infarzierung, die auf die Operation zurückzuführen ist. Eine intravasale Adrenalininjektion kommt als Ursache eher nicht infrage, da dann etwa eine Tachykardie aufgefallen wäre.



Dr. med. Kay Brantsch, Zollernalb-Klinikum Balingen und Albstadt, Zentrum für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, [kay.brantsch@online.de](mailto:kay.brantsch@online.de)

Dr. med. dent. Moritz Kager, Kieferwerk Tübingen, Praxisklinik für Implantologie und Oralchirurgie

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Zitierweise:** Brantsch K, Kager M: Necrosis of the tip of the tongue after frenular surgery. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 746. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0116

► Vergrößerte Abbildung und englische Übersetzung unter: [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)

Fragen zu dem Beitrag aus Heft 44/2023:

## Erkrankungen der koronaren Mikrozirkulation: Diagnostik und Behandlungskonzepte

Einsendeschluss ist der 02.11. 2024. Pro Frage ist nur eine Antwort möglich. Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

### Frage Nr. 1

**Wie viel Prozent der Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung zeigen laut einer Registerstudie von Patel et al. in der Koronarangiografie einen Normalbefund oder eine nichtobstruktive KHK?**

- a) ca. 10 %
- b) ca. 25 %
- c) ca. 35 %
- d) ca. 60 %
- e) ca. 75 %

### Frage Nr. 2

**Welche Gefäße des koronaren Gefäßsystems bilden das intermediäre Kompartiment?**

- a) Präarteriolen mit einem Durchmesser von 100 µm bis 500 µm
- b) Venolen mit einem Durchmesser von 200 µm bis 600 µm
- c) Kapillaren mit einem Durchmesser von 50 µm bis 100 µm
- d) Koronararterien mit einem Durchmesser von 500 µm bis 1,5 mm
- e) Arteriolen mit einem Durchmesser von 500 µm bis 1 mm

### Frage Nr. 3

**Gefäße mit welchem Durchmesser sind bei der mikrovaskulären Dysfunktion ursächlich beteiligt?**

- a) > 700 µm
- b) < 5 µm
- c) < 500 µm
- d) > 1000 µm
- e) < 2 µm

### Frage Nr. 4

**Was bedeutet das Vorhandensein einer koronaren mikrovaskulären Dysfunktion für die weitere gesundheitliche Prognose?**

- a) ein zweifach erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse
- b) eine sechsfach erhöhte Mortalität
- c) ein zehnfach erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse
- d) ein fünffach erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse
- e) eine achtfach erhöhte Mortalität

### Frage Nr. 5

**Bei Patientinnen und Patienten mit bestimmten Diagnosen ist die Messung der koronaren Flussreserve besonders fehleranfällig. Welche der folgenden Antworten enthält die drei entsprechenden Diagnosen, die im Text im Zusammenhang mit fehlerhaften Messungen der koronaren Flussreserve genannt werden?**

- a) Patientinnen und Patienten mit Anämie, Koronarstenose oder Hypotonie
- b) Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz, Koronarstenose oder Hypokalzämie

- c) Patientinnen und Patienten mit einer Klappeninsuffizienz, Koronarstenose oder Hypotonie
- d) Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie, Koronarstenose oder Anämie
- e) Patientinnen und Patienten mit Myokardhypertrophie, Koronarstenose oder Bluthochdruck

### Frage Nr. 6

**Welcher der folgenden Werte deutet auf eine Beeinträchtigung der koronaren mikrovaskulären Funktion hin?**

- a) koronare Flussreserve  $\leq 3,0$
- b) mikrovaskulärer Widerstandsindex  $\geq 25$
- c) mikrovaskulärer Widerstandsindex  $\geq 8$
- d) koronare Flussreserve  $\leq 5,5$
- e) koronare Flussreserve  $\geq 3$

### Frage Nr. 7

**Welche der folgenden Untersuchungen gehört nicht zu den im Manuskript beschriebenen diagnostischen Methoden zur Bewertung einer koronaren mikrovaskulären Dysfunktion?**

- a) transthorakale Dopplerechokardiografie
- b) Positronen-Emissions-Tomografie
- c) transösophageale Echokardiografie
- d) Kardio-Magnetresonanztomografie
- e) Herzkatheteruntersuchung

### Frage Nr. 8

**Welche antianginöse Therapie sollte bei einer mikrovaskulären Dysfunktion erfolgen, wenn eine verstärkte Vasokonstriktion nachgewiesen wurde?**

- a) Kalziumantagonisten
- b) Betablocker
- c) Herzglykoside
- d) Diuretika
- e) Cholesterinresorptionshemmer

### Frage Nr. 9

**Welcher der folgenden Namen bezeichnet ein Implantat, das als neuer Behandlungsansatz bei Patienten mit MVA getestet wird?**

- a) Sinus-Enhancer
- b) Sinus-Influencer
- c) Sinus-Broadener
- d) Sinus-Pacemaker
- e) Sinus-Reducer

### Frage Nr. 10

**Wofür steht im Text die Abkürzung CFVR?**

- a) kardiale Flussgeschwindigkeitsrate
- b) koronarer flussverlangsamender Widerstand
- c) koronare Flussgeschwindigkeitsreserve
- d) kardialer Flussgeschwindigkeitswiderstand
- e) kardiale Flussgeschwindigkeit im rechten Vorhof