

Kardiologie
<https://doi.org/10.1007/s12181-025-00793-1>
Eingegangen: 11. Dezember 2025
Angenommen: 19. Dezember 2025

© The Author(s) 2026



Empfehlung zur invasiven Untersuchung der mikrovaskulären Dysfunktion und des Koronarspasmus – DGK-Positionspapier

Aus der Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin

Peter Ong¹ · Julia Christina Lueg² · Matthias Lutz³ · Alexander Ghanem⁴ ·
Maike Knorr⁵ · Ralf Birkemeyer^{6,9} · Tanja Katharina Rudolph⁷ · Tommaso Gori⁸

¹ Abteilung für Kardiologie und Angiologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, Deutschland; ² Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, CBF, Deutsches Herzzentrum der Charité (DHZC), Berlin, Deutschland; ³ Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland; ⁴ Abteilung für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Asklepios Klinik Nord, Heidberg-Hamburg, Hamburg, Deutschland; ⁵ Kardiologie 1, Zentrum für Kardiologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; ⁶ Cardiologicum Herzklinik Ulm MVZ, Ulm, Deutschland; ⁷ Allgemeine und Interventionelle Kardiologie/Angiologie, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen, Deutschland; ⁸ Kardiologie 1, Zentrum für Kardiologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; ⁹ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland

Zusammenfassung



Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Bei der Verwendung des generischen Maskulinums als geschlechtsneutrale Form sind alle Geschlechter impliziert.

Die Autoren Tanja Katharina Rudolph und Tommaso Gori haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Die koronare Herzkrankheit ist gekennzeichnet durch strukturelle und funktionelle Veränderungen der Koronararterien. Die strukturellen Veränderungen der epikardialen Koronararterien sind uns gut bekannt und die Diagnostik und Therapie etabliert. Funktionelle Veränderungen der Koronararterien bzw. strukturelle Veränderungen der koronaren Mikrozirkulation sind dagegen schwieriger zu diagnostizieren. Die in diesem Bereich relevanten Erkrankungen (d. h. die koronare mikrovaskuläre Dysfunktion [CMD] sowie die vasospastische Angina [VSA]) haben in den letzten Jahren stetig an Interesse gewonnen. Sie beruhen auf unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer gestörten Regulation des epikardialen und mikrovaskulären Gefäßtonus führen. Studien zeigen bei Patienten mit pektanginösen Beschwerden ohne obstruktive koronare Herzerkrankung (KHK) eine hohe Prävalenz der CMD und der VSA (bis zu 90 % je nach Patientenkollektiv). Dennoch ist die entsprechende Diagnostik in Deutschland bislang nur in wenigen spezialisierten Zentren etabliert. Daher besteht ein klarer Bedarf für eine Standardisierung der Protokolle zur invasiven Untersuchung koronarer Vasomotionsstörungen, um die Verbreitung dieser diagnostischen Methoden zu erleichtern. Obwohl die diagnostischen Kriterien sowie die Bedeutung dieser Untersuchungen – seit 2024 eine Klasse-I-Empfehlung in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zum chronischen Koronarsyndrom – mehrfach betont wurden, ist die Umsetzung in der klinischen Praxis bislang unzureichend. Für den deutschsprachigen Raum fehlt zudem bislang ein Positionspapier, das Verfahren und diagnostische Kriterien für diese Krankheitsbilder systematisch festlegt.

Schlüsselwörter

Koronarangiographie · Chronisches Koronarsyndrom · Interventionelle Kardiologie · Herzkatheter · Koronare Herzerkrankung

Etwa 50 % der Patienten, die im Rahmen der Abklärung einer Angina pectoris mit Verdacht auf eine stenosierende KHK invasiv untersucht werden, zeigen in der Koronarangiographie keine relevante Stenose [1–3]. Die tatsächliche Prävalenz dieser Patientengruppe in der Gesamtbevölkerung bleibt jedoch unklar, da viele dieser Betroffenen unauffällige nichtinvasive Untersuchungsergebnisse aufweisen und daher nicht zur invasiven Koronarangiographie überwiesen werden. In der klinischen Praxis wird dabei häufig übersehen, dass weder eine unauffällige Koronarangiographie noch ein negativer nichtinvasiver Test eine koronare Vasomotionsstörung ausschließen können. Ein großer Teil dieser Patienten erhält daher fälschlicherweise die Diagnose eines nicht-kardial bedingten Brustschmerzes und wird aus der kardiologischen Betreuung entlassen. Zudem schließt das Vorliegen einer epikardialen Koronarerkrankung nicht aus, dass zusätzlich eine koronare Vasomotionsstörung (VSA oder Erkrankung der Mikrozirkulation [koronare Mikrozirkulationsdysfunktion, CMD]) besteht – insbesondere, da beide Entitäten ähnliche Risikofaktoren aufweisen. Viele Patienten mit Koronarspasmen (vasospastische Angina [VSA]) werden fälschlicherweise als koronare Herzerkrankung diagnostiziert und mit Stents behandelt, ohne dass sich ihre Symptome bessern.

Die klinische Relevanz und die prognostische und ökonomische Bedeutung von CMD und VSA sind gut dokumentiert [4, 5]. Obwohl diese Daten die Grundlage für die aktuelle Klasse-I-Empfehlung in den Leitlinien zum chronischen Koronarsyndrom der europäischen Gesellschaft für Kardiologie bilden, werden diese Methoden noch zu selten eingesetzt, was zum Teil auf die Uneinheitlichkeit der verwendeten Diagnosemethoden, die fehlende Einigkeit bei der Klassifikation dieser Erkrankungen, die fehlende differenzierte Therapie und v. a. auf die komplexe Pathophysiologie der Krankheiten zurückzuführen ist.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Indikation, Durchführung und Interpretation invasiver Messungen zur Beurteilung der CMD und VSA zu erörtern. Nichtinvasive Verfahren werden hierbei nicht berücksichtigt. Diese Themen werden an anderer Stelle behandelt [6–8].

Koronare Vasomotionsstörungen

Es ist wichtig festzuhalten, dass eine Myokardischämie das Ergebnis eines Ungleichgewichts zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot ist. Eine Ischämie kann entweder durch eine Zunahme des Sauerstoffbedarfs, eine Abnahme des Sauerstoffangebots oder durch beides entstehen. Unter dem Oberbegriff „koronare Vasomotionsstörungen“ werden funktionelle Störungen der epikardialen Kranzgefäße sowie strukturelle und funktionelle Störungen der koronaren Mikrozirkulation zusammengefasst, die zu einer transienten oder dauerhaften Verminderung des koronaren Blutflusses in Ruhe und/oder unter Belastung führen können. Wichtig ist, dass in einem Patienten unterschiedliche Pathomechanismen überlappend auftreten können. Neuere Studienergebnisse charakterisieren die unterschiedlichen sog. Endotypen noch genauer und tragen zur Verbesserung von Terminologie und klinischem Management bei [10].

Koronarspasmus

Die Vasomotionsstörung der epikardialen Kranzgefäße ist der Koronarspasmus, dem eine inadäquat starke Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur (oft infolge vasokonstriktorischer Stimuli, wie z. B. Rauchen, Kälte, Stress oder Hyperventilation) zugrunde liegt [11]. Das Auftreten von Koronarspasmen kann durch eine endotheliale Dysfunktion mit verminderter Freisetzung vasodilatatorischer Botenstoffe gefördert werden. Eine Sonderform des Koronarspasmus ist die *Prinzmetal-Angina*, die gekennzeichnet ist durch eine plötzliche Ruhe-Angina pectoris mit transienten ST-Hebungen, aber ohne angiographischen Nachweis einer obstruktiven Koronarerkrankung. Die Diagnose eines Koronarspasmus ist schwieriger, wenn die Symptomatik nicht von ischämietypischen EKG-Veränderungen begleitet wird. In diesem Fall kann die Diagnose mithilfe eines invasiven Provokationstests gestellt werden. In den vergangenen Jahrzehnten kamen verschiedene physiologische (z. B. „cold pressure“) und pharmakologische (z. B. Ergonovin, Papaverin oder Acetylcholin) Provokationstests zum Einsatz. Im Sinne einer Vereinheitlichung mit vergleichbaren Er-

gebnissen wurden in den letzten Jahren standardisierte Protokolle mit kontinuierlicher intrakoronarer Acetylcholininfusion oder Bolusgaben in steigender Dosierung empfohlen, die im Niedrigdosisbereich die zusätzliche Erfassung einer endothelialen Dysfunktion erlauben [12–18].

Mikrovaskuläre Dysfunktion

Der Begriff mikrovaskuläre Dysfunktion beschreibt strukturelle und funktionelle Störungen der koronaren Mikrozirkulation, die getrennt oder gemeinsam auftreten können. Typische strukturelle Ursachen sind ein negatives Remodeling der koronaren Arteriolen und/oder eine Rarefizierung der myokardialen Kapillardichte, die eine adäquate Vasodilatation bei erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf behindern. Dies führt zu einer verminderten koronaren Flussreserve (CFR), die bei Fehlen einer zusätzlichen epikardialen Obstruktion den Zustand der koronaren Mikrozirkulation widerspiegelt und ggf. mit einem erhöhten mikrovaskulären Widerstand einhergeht.

Zusätzlich kann die strukturell veränderte Mikrozirkulation überempfindlich auf vasokonstriktorisches Stimuli reagieren, sodass es nicht nur zu einer verminderten mikrovaskulären Vasodilatation, sondern auch zu einer mikrovaskulären Vasokonstriktion kommen kann. Die Diagnose wird im Rahmen der Acetylcholintestung klinisch durch das Auftreten einer Angina-pectoris-Symptomatik sowie ischämischer EKG-Veränderungen bei fehlendem epikardialen Koronarspasmus gestellt. Parallel können die physiologischen Messungen einen Abfall der koronaren Flussreserve und einen Anstieg des mikrovaskulären Widerstands zeigen, sofern gleichzeitig ein entsprechender Druckdraht im Gefäß liegt.

Klinische Präsentation

Patienten, bei denen eine CMD oder ein Koronarspasmus vorliegt, können sich klinisch sowohl in Form eines akuten Koronarsyndroms (ACS) als auch im stabilen Zustand (chronisches Koronarsyndrom [CCS]) präsentieren. Häufig besteht auch eine Anamnese, die an eine Herzinsuffizienz denken lässt (Belastungsdyspnoe als

Leitsymptom). Im Bereich des ACS hat sich in den letzten Jahren der Begriff des MINOCA („myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries“, Myokardinfarkt mit nichtobstruktiven Koronararterien) etabliert. Dieser wurde in der 2023 Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie zum akuten Koronarsyndrom erstmals in einem eigenen Kapitel behandelt, und es wurden Empfehlungen zur Diagnostik gemacht [19]. MINOCA ist ein Überbegriff für unterschiedliche kardiale Ursachen, von denen die CMD und der Koronarspasmus einen wesentlichen Anteil repräsentieren und mit den hier erläuterten Methoden diagnostiziert werden können [19].

Im CCS werden die Erkrankungen aus diesem Formenkreis inzwischen mit dem Begriff ANOCA (Angina pectoris ohne signifikante Koronarstenosen) bzw. INOCA (Ischämie ohne obstruktive Koronararterienerkrankung) als Arbeitsdiagnose bezeichnet [20, 21].

Die Symptome können chronisch und wiederkehrend sein und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Die gezielte klinische Diagnostik ist häufig erschwert, da die Angina-Beschwerden oft nicht von der durch obstruktive KHK verursachten Beschwerden zu unterscheiden sind [22]. Es ist aber zu beachten, dass die CMD auch ohne Nachweis einer Myokardischämie bei nichtinvasiven Tests (z.B. Stressechokardiographie) einhergehen und auch nicht mit kardialer CT diagnostiziert oder ausgeschlossen werden kann. Ein negativer nichtinvasiver Test bei einem symptomatischen Patienten kann daher eine Indikation für weitere Untersuchungen (z.B. invasive Funktionstestung) darstellen [23–25].

Bei Koronarspasmen (vasospastischer Angina pectoris) wird das klassische Krankheitsbild als Ruheangina, die häufig nachts oder am frühen Morgen auftritt, beschrieben. Diese kann sowohl mit vorübergehenden ischämischen EKG-Veränderungen (ST-Streckenhebung oder -senkung) während der Episoden einhergehen, als auch durch Nitrate sofort gelindert werden. Die Episoden können durch Hyperventilation oder durch Auslöser wie Kälte, Stress oder bestimmte Medikamente hervorgerufen werden. Auch Synkopen oder Arrhythmien können durch die vasospastische Angina auftreten, und ein längerer Spasmus

kann zu dem Vollbild eines ST-Hebungs-Myokard-Infarktes (STEMI) führen [26, 27].

Bis zu 54 % der CMD-Patienten berichten von Belastungsdyspnoe, während Ruheangina und nächtliche Angina eher für VSA charakteristisch sind und in 50 % bis zu 90 % der Fälle auftreten. Asymptomatische Ischämien sind seltener, können jedoch insbesondere bei vasospastischer Angina gefunden werden.

In einer aktuellen Studie von Nogami et al., die zugleich auch das bisher größte Patientenkollektiv mit CMD in Bezug auf die klinische Symptomatik untersucht hat, zeigt sich, dass bei 24 % der Patienten belastungsabhängige Brustschmerzen vorliegen und 27 % der Patienten Ruhschmerzen aufweisen [28]. Eine Diagnose von ANOCA konnte in der Studie von Berry et al. bei 50 % der Patienten, die sich einer invasiven Koronarangiographie aufgrund von Brustschmerzen unterziehen, gesichert werden [29]. Die prognostische Auswirkung der CMD variierte je nach Muster des Brustschmerzes, wobei eine schlechtere Prognose in Form einer erhöhten MACE-Rate bei Patienten mit CMD und belastungsinduziertem Brustschmerz bestand als im Vergleich zu den Patienten ohne CMD.

Patientengruppen

Der Verdacht auf eine koronare Vasomotionsstörung sollte grundsätzlich bei allen Patienten mit ANOCA und/oder INOCA gestellt werden, sofern keine alternative Erklärung für die Beschwerden eruiert werden kann. Eine gezielte Abklärung ist insbesondere für folgende Patientengruppen angezeigt:

1. *Persistierende Angina oder Angina-Äquivalent und negativer Belastungstest bzw. CT-Koronarangiographie ohne Koronarstenosen.*
2. *Belastungsdyspnoe und Verdacht auf Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF).* Zahlreiche Studien haben eine Überschneidung zwischen mikrovaskulärer Dysfunktion und HFpEF gezeigt; Patienten mit HFpEF und mikrovaskulärer Koronardysfunktion haben eine schlechtere Prognose [31]. Die Untergruppe der Patienten mit reduzierter koronarer

Flussreserve bedarf aus prognostischen Gründen besonderer Beachtung.

3. *Bekannte KHK und persistierende Angina pectoris trotz erfolgreicher Revaskularisation (sog. Post-PCI-Angina).* Sowohl eine Koronaratherosklerose als auch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren sind eng mit funktionellen Störungen der Koronargefäße assoziiert. In einer Studie von Ong et al. wurde bei 49 % der Patienten mit anhaltender oder rezidivierender Angina nach PCI ohne relevante In-Stent-Restenose ein epikardialer Spasmus und bei 17 % ein mikrovaskulärer Spasmus nachgewiesen [33].
4. *Autoimmun- oder (auto)inflammatorische Erkrankungen.* Dazu zählen z.B. systemischer Lupus erythematoses, systemische Sklerose, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, idiopathische entzündliche Myopathien, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen (z.B. Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow), Autoimmundermatosen (z.B. Psoriasis).
5. *Virale Myokarditis/COVID-19- und Post-COVID-Syndrome einschließlich impfassoziierter Beschwerden.* Patienten mit viraler Myokarditis präsentieren sich oft mit akutem Brustschmerz und Troponinerhöhung, zeigen aber meist keine epikardialen Stenosen. Damit erfolgt die weitere Diagnostik anhand des MINOCA-Algorithmus der *European Society of Cardiology* (ESC). Studien haben gezeigt, dass eine virale Myokarditis häufig mit Koronarspasmen als Ursache für die Brustschmerzen einhergeht [34].
6. *Takotsubo-Syndrom.* Patienten mit Takotsubo-Syndrom präsentieren sich in der Regel mit Symptomen eines akuten Koronarsyndroms. Auch wenn das Takotsubo-Syndrom nicht als „koronare“ Erkrankung einstuft wird, gibt es zahlreiche Studien, die nahelegen, dass eine ausgeprägte mikrovaskuläre Dysfunktion zum Krankheitsbild beiträgt [35].
7. *Myokardbrücken.* Im Rahmen einer diagnostischen Koronarangiographie findet sich bei ca. 5–8 % aller Patienten eine Muskelbrücke. Diese kann eine koronare Vasomotionsstörung

begünstigen. Koronarspasmen können dabei in der Muskelbrücke, aber auch hinter der Muskelbrücke auftreten. Zur genaueren Beurteilung der hämodynamischen Relevanz werden Druckdrahtmessungen mit z. B. Dobutamin empfohlen [36].

8. *Vasomotorische Syndrome* (z. B. *Raynaud-Syndrom*). Ältere Studien haben einen Zusammenhang zwischen Migräne, Raynaud-Syndrom und Koronarspasmen nahegelegt [37]. Systematische Daten zu dieser Patientengruppe liegen bislang allerdings nicht vor.
9. *Psychischer Stress und psychiatrische Komorbiditäten*. Patienten mit psychosomatischer Belastung haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Insbesondere Angststörungen und Depression tragen zu diesem signifikant erhöhten Risiko bei. Die ESC hat erstmals zu dieser Patientengruppe eine Expertenempfehlung abgegeben [39]. Bezogen auf koronare Vasomotionsstörungen wird vermutet, dass chronischer Stress zu einer Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz sowie erhöhtem Gefäßtonus führt. Diese psychophysiologische Kaskade prädisponiert dann zu Vasomotionsstörungen (sog. „mental stress induced myocardial ischemia“, s. unten).

Während bei einigen dieser Erkrankungen primär vaskuläre Dysfunktionen im Vordergrund stehen (z. B. endotheliale Dysregulation, inflammatorisch vermittelte Mikrovaskulopathie), spielen bei anderen Entitäten extravaskuläre Faktoren eine bedeutende Rolle. Dazu zählen z. B. eine erhöhte Wandspannung und die daraus resultierende Kompression des Kapillarnetzwerks – wie sie bei Myokardbrücken, Kardiomyopathien und der Herzinsuffizienz beobachtet werden. Der relative Einfluss vaskulärer und extravaskulärer Mechanismen lässt sich mit aktuellen Methoden einschließlich invasiver Verfahren nicht exakt quantifizieren. Eine definitive Klärung ist nur pathologisch möglich – dennoch bleibt die funktionelle Diagnostik klinisch von zentraler Bedeutung und sollte nicht vernachlässigt werden.

Geschlechterspezifische Aspekte – Sind Frauen häufiger betroffen?

Während atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien bei Männern häufiger sind als bei Frauen [40], erleiden Frauen häufiger einen MINOCA (10,5 % bei Frauen vs. 3,4 % bei Männern im Alter zwischen 59 und 66 Jahren) [20]. Persistierende pektanginöse Beschwerden sind bei Frauen häufiger als bei Männern [42].

Laut anderen Autoren beruht der scheinbare Unterschied möglicherweise auf der Tatsache, dass auch bei Männern nach Diagnose einer obstruktiven KHK keine weitere Diagnostik bezüglich einer Vasomotorikstörung durchgeführt wurde [43]. Wichtig ist jedoch, dass sich die Mechanismen der Funktionsstörung geschlechterspezifisch unterscheiden können: In einer aktuellen Studie zeigten 63 % der Männer vs. 42 % der Frauen einen epikardialen Spasmus, während ein mikrovaskulärer Spasmus bei 29 % der Männer und 40 % der Frauen vorlag ($p = 0,04$) [44]. Eine pathologische CFR fand sich bei 6 % der Männer gegenüber 20 % der Frauen ($p = 0,03$), während ein erhöhter mikrovaskulärer Widerstand bei 44 % der Männer und 30 % der Frauen ($p = 0,08$) beobachtet wurde. Als eine mögliche Erklärung für die geschlechterspezifischen Unterschiede werden die hormonellen Besonderheiten, im Speziellen das Östrogen diskutiert [43]. Neben den Veränderungen in Lipidstatus, Insulinresistenz, Blutdruck, die für die Entstehung der Arteriosklerose relevant sind, zeigen sich in der Menopause auch eine veränderte Gefäßfunktion und eine verstärkte Entzündungsaktivität. So führte sowohl die transdermale als auch die intrakoronare Applikation von Estradiol in Studien zu einer verbesserten endothelabhängigen, koronaren Vasomotion mit verstärkter endothelabhängiger Relaxation [46, 47]. Als zusätzliche mögliche Ursachen für das erhöhte Risiko von Frauen, an einer CMD zu erkranken, werden mentaler Stress und autonome oder neuroendokrine Dysfunktionen diskutiert [43].

In einer Metaanalyse mit 14.427 Patienten, bei denen eine obstruktive KHK invasiv ausgeschlossen wurde, zeigte sich ein höheres Risiko für Frauen, an einer mikrovaskulären Dysfunktion erkrankt zu sein,

als für Männer („risk ratio“, 1,45 [95 % CI, 1,11–1,90]) [2] ohne Unterschied bezogen auf den Koronarspasmus (Prävalenz Frauen: 0,28 [95 % CI, 0,22–0,53] vs. Männer: 0,25 [95 % CI, 0,18–0,35]).

Angesichts der dargestellten Besonderheiten erscheint es sinnvoll, den Faktor Geschlecht in klinische Entscheidungsprozesse systematisch mit einzubeziehen. Das aktuelle Positionspapier zu geschlechterspezifischen Aspekten kardiovaskulärer Erkrankungen der AG 28 der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) gibt hierzu erstmals umfangreiche Empfehlungen [49].

Vorbereitung auf die invasive Untersuchung

Das diagnostische *Work-up* von Patienten mit Angina pectoris erfolgt entsprechend der ESC-Leitlinie „Management des Chronischen Koronarsyndroms“ [50]. Je nach Prätestwahrscheinlichkeit sollte zunächst eine nichtinvasive Diagnostik mittels Koronar-CT, anderer bildgebender Verfahren (Stressechokardiographie, Kardio-MRT oder nuklearmedizinische Untersuchungen) oder invasiver Koronarangiographie erfolgen. Kann bei diesen Verfahren eine epikardiale Stenose als Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden, kann die Diagnose ANOCA bzw. bei positivem Ischämienachweis INOCA gestellt werden. Bei Einsatz des Kardio-MRT und insbesondere des PET-CTs gelingt es gegebenenfalls, auch bereits nichtinvasiv die Diagnose einer Mikrozirkulationsstörung (aber nicht eines Koronarspasmus) zu stellen.

Im nächsten Schritt sollte die Initiierung einer Therapie mit antianginöser Medikation erfolgen.

Bei Beschwerdepersistenz oder bei primär unklaren Befunden ist eine weitere invasive Evaluation hinsichtlich der Mikrozirkulation inklusive einer funktionellen Testung auf Koronarspasmen zu empfehlen. Sollte eine invasive Koronarangiographie aufgrund der initialen Risikoeinschätzung als erster Test durchgeführt worden sein, empfehlen die Autoren die Ad-hoc-Diagnostik von CMD und VSA [51].

Als Vorbereitung auf die Untersuchung sollten die Patienten dezidiert über den Ablauf der Untersuchung und mögliche Ri-

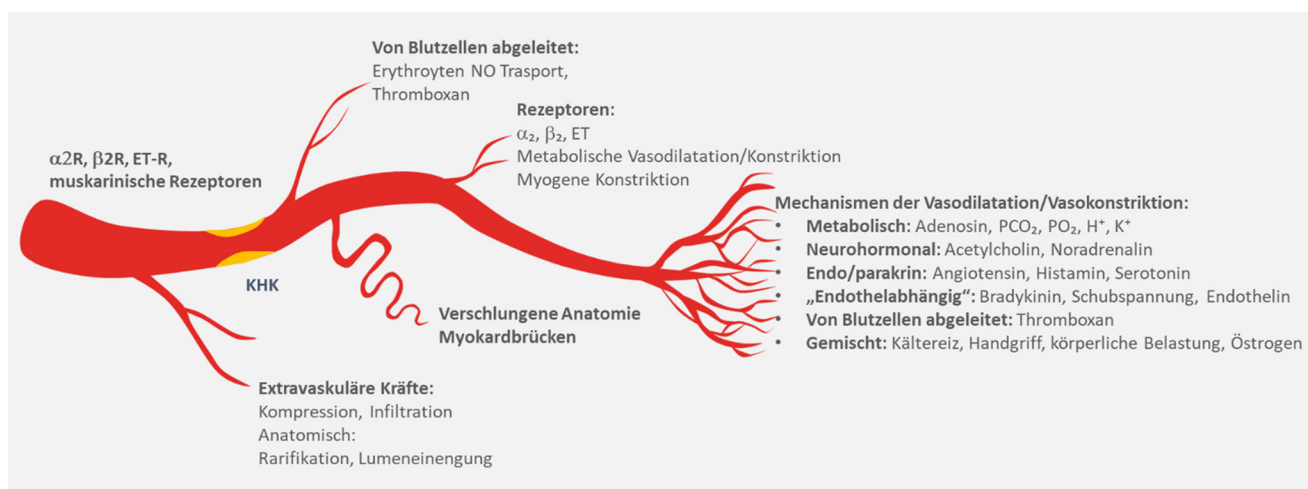


Abb. 1 ▲ Darstellung der Mechanismen der koronaren Vasomotion

siken aufgeklärt werden, insbesondere ist hier auf das Einbringen eines Koronardrahtes und die Gabe von Adenosin und Acetylcholin hinzuweisen. Daraus resultierende mögliche Komplikationen bzw. Nebenwirkungen (Beschwerden während Untersuchung, Koronarverletzungen, Rhythmusstörungen) sollten den Patienten erläutert werden (Details s. unten).

Darüber hinaus sollten antianginöse Medikamente insbesondere Betablocker, Kalziumantagonisten, Nitropräparate 24 h vor der invasiven Testung pausiert werden, um die Sensitivität der diagnostischen Verfahren zu erhöhen.

Gemessene Variablen

Auch wenn eine detaillierte Darstellung der zugrunde liegenden Mechanismen der vasomotorischen Kontrolle des koronaren Blutflusses den Rahmen dieses Positionspapiers übersteigt, werden die grundlegenden Konzepte in **Abb. 1** schematisch dargestellt. Ein Verständnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie ist jedoch wichtig für eine fundierte diagnostische Einordnung [53–55].

Im Einklang mit der Komplexität der Regulationsmechanismen existiert eine Vielzahl an Parametern, die im Rahmen der invasiven Koronardiagnostik gemessen oder berechnet werden können. Die Interpretation vieler dieser Variablen – sowie der aus ihnen abgeleiteten Indizes – beruht auf bestimmten Annahmen und sog. „boundary conditions“, die nicht in allen klinischen Situationen erfüllt sind. Ein Beispiel

hierfür ist die Bestimmung der „fractional flow reserve“ (FFR) und des „index of microvascular resistance“ (IMR), bei der angenommen wird, dass der koronare Venendruck (Pv) konstant und nahe null ist. Diese Voraussetzung ist bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nicht gegeben, was die Aussagekraft der Messung beeinflussen kann. Ein weiteres Beispiel sind Patienten mit epikardialen Stenosen, bei denen die Formel für die Berechnung des IMR angepasst werden muss (sog. IMRcorr, korrigierter IMR).

1. Relevante Variablen und Charakteristika, die wichtig sind für die Phänotypisierung der Patienten

Da koronare Vasomotionsstörungen häufig mit Beschwerden in Ruhe und/oder Belastung einhergehen, ist eine präzise Beschreibung der Beschwerden essenziell. Eine standardisierte kardiologische Anamnese sollte erhoben und dokumentiert werden einschließlich der Einstufung nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) sowie des funktionellen Status gemäß der New York Heart Association (NYHA). Darüber hinaus sind kardiovaskuläre Risikofaktoren, demografische Basisdaten sowie die aktuelle medikamentöse Therapie systematisch zu erfassen. Eine Übersicht über die hierfür empfohlenen Variablen ist in **Tab. 1** dargestellt.

Folgende Parameter sollten – gemeinsam mit dem 12-Kanal-EKG, Laborwerten und der klinischen Symptomatik – im Rah-

men der invasiven Diagnostik erfasst werden:

- Herzfrequenz,
- Blutdruck,
- Berechnung des *Rate-Pressure-Product* (Produkt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz), da dieses als Surrogat für den myokardialen Sauerstoffverbrauch gilt,
- linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP), da dieser als indirektes Maß für die myokardiale Wandspannung herangezogen werden kann.

2. Invasive Messgrößen zur Beurteilung der koronaren Hämodynamik mittels Druckdraht

Die absoluten Druckwerte und daraus abgeleiteten Indizes werden üblicherweise im Ramus interventricularis anterior (LAD) erhoben, da das Versorgungsgebiet interindividuell am konsistentesten ist und ca. zwei Drittel des linksventrikulären Myokards entspricht. Einige Autoren empfehlen jedoch die Untersuchung mehrerer Gefäße, um die diagnostische Aussagekraft zu erhöhen [56]. Dies ist insbesondere dann relevant, wenn die Messwerte in der LAD keinen auffälligen Befund zeigen, der klinische Verdacht auf eine koronare Vasomotionsstörung aber hoch ist. Die erfassten Variablen umfassen folgende Messwerte:

Koronarer Druck

Pa: mittlerer aortaler Druck, gemessen an der Spitze des Führungskatheters. Es muss

Tab. 1 Variablen, die erfasst werden sollten in Rahmen eines „Coronary Function Test“		
Patientenmerkmale und Anamnese	Alter	
	Biologisches Geschlecht	
	„Body mass index“	
	Arterielle Hypertonie	
	Diabetes mellitus	
	Dyslipidämie	
	Familiäre koronare Herzkrankheit	
	Rauchen	
	Adipositas	
	Autoimmune Krankheiten	
	Psychische, funktionelle und chronische Schmerzstörungen	
	Nierenfunktionsparameter	
	Kardiomyopathien	
	COVID-19/Long-COVID	
Kardiale Anamnese	Ischämie in nichtinvasivem Test dokumentiert	
	KHK (Stentimplantation, CABG, Myokardinfarkt), pAVK, cAVK (Stroke, TIA)	
	Spontane Koronardissektion	
	Takotsubo-Kardiomyopathie	
	MINOCA (Myokardinfarkt mit nichtobstruktiver Koronararterienerkrankung)	
	Thromboembolische Erkrankung	
	Vorhofflimmern	
	Herzinsuffizienz (HFpEF, HFrEF, LVEF, LVEDP)	
	Signifikante Herzklappenerkrankung	
Basismedikation	Antianginöse Therapie	
	Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen	
	Diabetestherapie	
	Lipidsenkende Therapie	
	Therapie bei Herzinsuffizienz und Hypertonie	
	Antidepressiva und Anxiolytika	
	Sonstige:	Koronarsinus-Reducer
		PDE-5-Inhibitor
		Therapie der pulmonalen Hypertonie
		Zytostatika/Biologika
		Xanthine (z. B. Koffein, Theophyllin)

sichergestellt werden, dass keine Katheterblockade („wedging“) vorliegt.

Pd: mittlerer Druck distal in der Koronararterie.

Pd/Pa: Druckverhältnis zwischen distalem Koronardruck und aortalem Druck, welches den epikardialen Druckgradienten abbildet. In Ruhe kann dieses Verhältnis als Ganzzykluswert (Pd/Pa), als diastolischer Quotient (z. B. iFR oder CRR) oder als minimaler Quotient über den gesamten Herzzyklus (RFR) gemessen werden. Unter maximaler Hyperämie (z. B. durch Adenosin oder Papaverin) entspricht Pd/Pa der „fractional flow reserve“ (FFR) – ein Surrogat für den maximalen koronaren Fluss im Vergleich zum theoretischen Fluss bei

normalem Gefäß (unter Annahme $P_v \approx 0$). Während der Acetylcholinprovokation erlaubt Pd/Pa Rückschlüsse auf das Vorliegen eines epikardialen Spasmus.

Koronarer Blutfluss (CBF)

Der koronare Blutfluss kann mithilfe der folgenden Techniken bestimmt werden:

1. Doppler-Verfahren, das die Flussgeschwindigkeit misst. Der Fluss kann damit berechnet werden als Fluss (Q) = TAV („time averaged velocity“) \times Fläche des Gefäßes.
2. Bolus-Thermodilution, bei der indirekt auf die Flussmenge geschlossen wird. Die „mean transit time“ (Tmn) ist ein

Surrogat der Flussgeschwindigkeit gemessen in Sekunden.

3. Die kontinuierliche Thermodilution erlaubt die direkte Quantifizierung des absoluten Blutflusses sowie des mikrovaskulären Widerstands, ist aber technisch aufwendiger und kostenintensiver [57].

Um die ersten 2 genannten Methoden anzuwenden, die die Blutflussgeschwindigkeit als Ersatzparameter für das Blutflussvolumen benutzen, muss angenommen werden, dass das Volumen des untersuchten Gefäßes während der Untersuchung konstant bleibt. Daher muss die Validität dieser Methoden zur Messung der mikrovaskulären Widerstände bei Patienten mit epikardialen Spasmus noch bestätigt werden.

Koronare Widerstände

Basierend auf dem ohmschen Gesetz, kann die koronare Gefäßresistenz als Pd dividiert durch Fluss berechnet werden (unter Annahme $P_v \approx 0$).

Folgende Parameter haben sich in der klinischen Praxis etabliert:

1. „Index of microvascular resistance“ (IMR). Basierend auf Bolus-Thermodilution; pathologisch bei Werten ≥ 25 unter Adenosin, idealerweise mit Korrektur nach Yong [58].
2. „Hyperemic microvascular resistance“ (hMR). Basierend auf der Dopplermessmethode; pathologisch bei Werten $\geq 2,5$.
3. „Hyperemic stenosis resistance“ (HSR), berechnet durch das Verhältnis des epikardialen Druckgradienten ($P_a - P_d$) zur Flussgeschwindigkeit während Hyperämie (normal $> 0,80$); dieser Parameter basiert auf Dopplermessungen [59], hat sich bislang aber noch nicht in der Routine etabliert.

Abgeleitete Indizes

1. Koronare Flussreserve (CFR). Verhältnis aus hyperämischem und Ruhe-Blutfluss (CBF-Hyperämie/CBF-Ruhe). Typischerweise wird die CFR gemessen unter Adenosin oder Papaverin (normal $> 2,5$; Graubereich 2,0–2,5). Die CFR ist Gefäßsegment-unspezifisch, d. h. sie

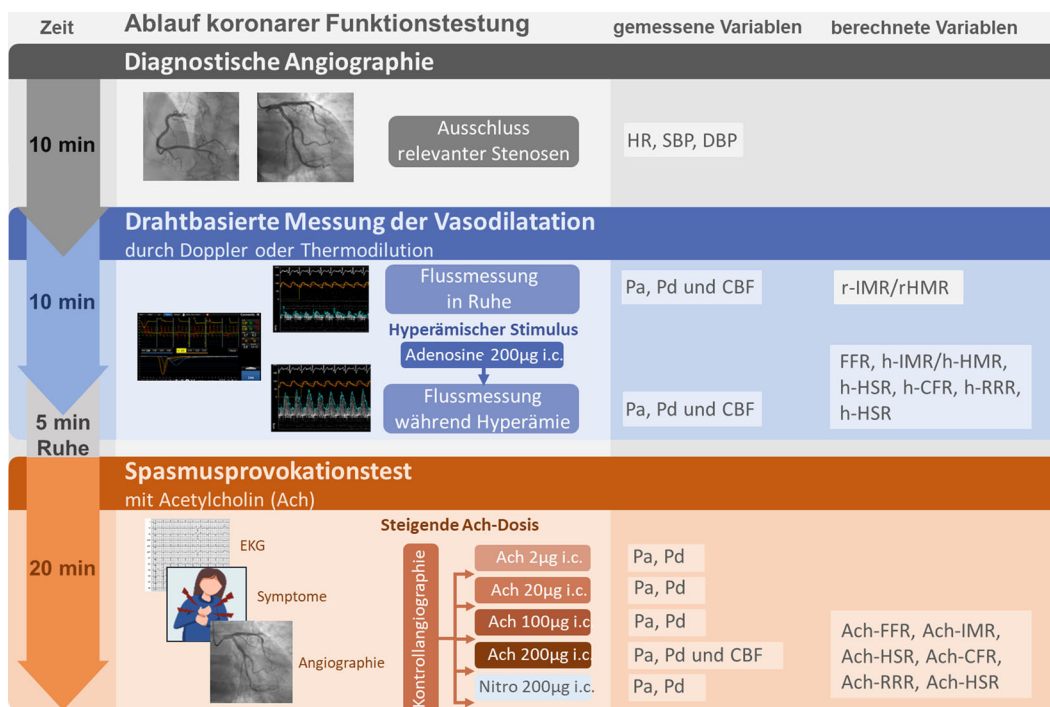


Abb. 2 ◀ Ablauf einer Koronarfunktionstestung

spiegelt sowohl epikardiale als auch mikrovaskuläre Komponenten wider. Eine pathologisch erniedrigte CFR kann daher sowohl auf epikardiale Stenosen oder Spasmen als auch auf mikrovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen sein. Eine wichtige Limitation besteht darin, dass absolute Flusswerte nicht berücksichtigt werden – eine erniedrigte CFR kann daher durch einen zu niedrigen Maximalfluss oder durch einen erhöhten Ruhefluss entstehen. Diese Pathomechanismen sind aber physiologisch unterschiedlich.

2. „Coronary flow velocity reserve“ (CFVR). Entspricht der Doppler-basierten Messung der CFR über Flussgeschwindigkeiten. Die Umrechnung in Fluss setzt voraus, dass der Gefäßquerschnitt konstant bleibt; besonders unter Acetylcholin kann allerdings ein epikardialer Spasmus die Flussgeschwindigkeit erhöhen, ohne dass der reale Blutfluss zunimmt – was die Interpretation erschwert.
3. „Resistive reserve ratio“ (RRR). Produkt aus CFR und dem Verhältnis Pd-Ruhe/Pd-Hyperämie – spiegelt die kumulative vasodilatatorische Reserve wider.
4. „Microvascular resistance reserve“ (MRR). Berechnet durch das Verhältnis

CFR/FFR multipliziert mit Pa in Ruhe/Pd unter Hyperämie – erlaubt die Beurteilung der mikrovaskulären Fähigkeit zur Vasodilatation unter Berücksichtigung epikardialer Limitationen.

Protokoll der Messung

Die ESC-Leitlinie 2024 hat erstmals eine konkrete Empfehlung zur invasiven Diagnostik bei ANOCA/INOCA gemacht [50]. In der Leitlinie wird auch ein Untersuchungsprotokoll empfohlen. Wichtig ist, dass bei einer kompletten Untersuchung der koronaren Vasomotion sowohl die Spasmusneigung mit Acetylcholin als auch die drahtbasierte Messung von koronarer Flussreserve und mikrovaskulärem Widerstand erfolgt. Die Reihenfolge dieser beiden Untersuchungsteile wird unterschiedlich praktiziert. Das nachfolgend dargestellte Protokoll kann an lokale Gegebenheiten oder logistische Anforderungen angepasst werden. Es gibt keine Evidenz dafür, dass ein Protokoll einem anderen überlegen ist. Dennoch heben die Autoren die Bedeutung einer Standardisierung der Messmethodik hervor.

Für die Messung werden die folgenden Materialien benötigt:

- Führungskatheter (5F oder größer),

- Messkatheter/Draht (z. B. Druckdraht mit Thermodilution oder Dopplerdraht),
- Nitroglycerin (steril am Tisch),
- 5000 IE Heparin,
- Acetylcholin (unterschiedliche Dosierungen, s. unten),
- Vasodilatator: Adenosin (i.v. oder i.c.) oder Papaverin i.c. oder Regadenoson i.v. (wie bei FFR-Messungen),
- 12-Kanal-EKG.

Dosierungen Adenosin/Acetylcholin:

1. Messung der CFR/des mikrovaskulären Widerstands:

- Adenosin gewichtsadaptiert nach FFR-Protokoll (140 µg/kg/min i.v. oder 140–200 µg i.c.)

ODER (z. B. bei Asthma):

- Papaverin 10–15 mg für die linke Koronararterie

ODER:

- Regadenoson 400 µg i.v.

2. Testung des Vasospasmus:

- Acetylcholininjektionslösung 2 µg, 20 µg, 100 µg, 200 µg jeweils in 5- oder 10-ml-Spritze [9] für die LCA und ggf. 80 µg für die RCA.

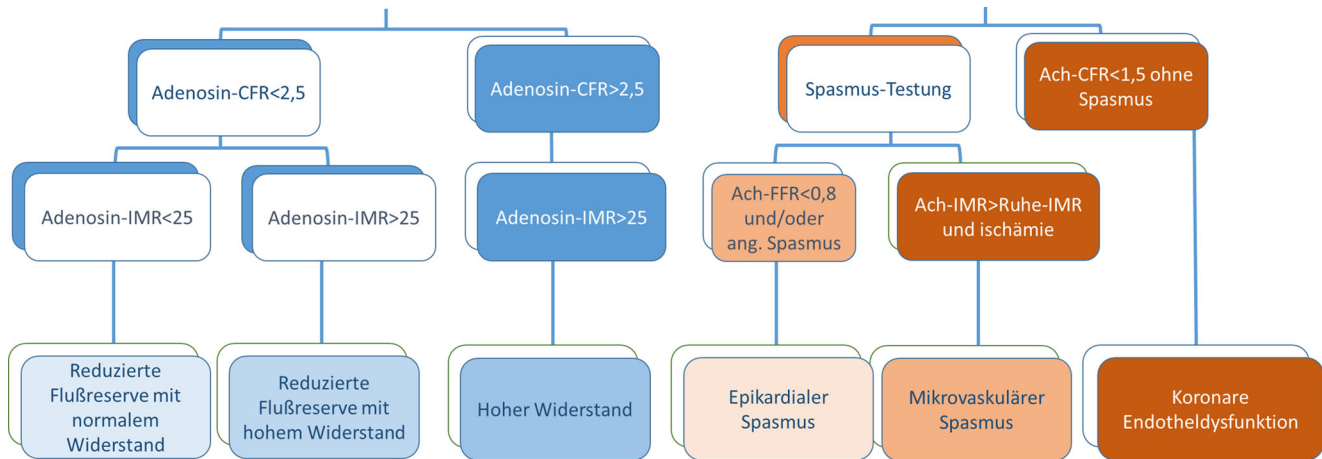


Abb. 3 ▲ Diagnostischer Algorithmus

Ablauf im Herzkatheterlabor:

CFR und mikrovaskulärer Widerstand werden nach der Thermodilutionsmethode oder mit dem Dopplerdraht gemessen. Im Fall von Thermodilutionsmessungen werden 3 Tmn-Messungen (invers vom Fluss) mit einer 3-ml-Injektion einer Kochsalzlösung durchgeführt. Wichtig ist, dass für eine korrekte Messung der distale Drucksensor mindestens ca. 6 cm tief im Gefäß platziert werden sollte (Abstand zwischen Gefäßostium und Drucksensor).

Zunächst erfolgt die Messung unter Ruhebedingungen (Baseline). Die gleichen Messungen werden nach Induktion der maximalen Hyperämie wiederholt. Eine schematische Darstellung des Ablaufs der Messungen befindet sich in **Abb. 2**. Es besteht kein Konsens darüber, ob die Messungen der Reaktionen auf die hyperämischen Substanzen (Adenosin, Papaverin, Regadenoson) vor oder nach der Bewertung der Reaktionen auf Acetylcholin durchgeführt werden sollten. Die Begründung, die hyperämischen Messungen zuerst durchzuführen, ist, dass die Halbwertszeit von Adenosin deutlich kürzer ist, was eine kürzere Wartezeit für den Wash-out vor Beginn der Acetylcholintestungen ermöglicht. Die Begründung, die Acetylcholintestungen zuerst durchzuführen, ist, dass die hyperämischen Messungen üblicherweise nach der Gabe von Nitroglyzerin erfolgen, was die Erkennung von Spasmen beeinträchtigen könnte. Darüber hinaus sind Koronarspasmen der häufigste Endotyp bei koronaren Funktionstestungen, sodass aus praktischen Gründen häufig

der Acetylcholintest zuerst durchgeführt wird.

Identifikation von Endotypen anhand objektiver und subjektiver Parameter

Die Klassifikation funktioneller Koronarerkrankungen erfolgt durch die Identifikation von sog. Endotypen auf der Basis kombinierter objektiver Messwerte (z.B. hämodynamische Parameter, funktionelle Indizes, EKG-Veränderungen) und subjektiver klinischer Merkmale (z.B. Symptomcharakteristik, Ansprechverhalten auf Provokationstests). Ziel ist eine differenzierte Einordnung pathophysiologisch heterogener Mechanismen zur gezielten Therapie. Aktuelle Definitionen der „mikrovaskulären Dysfunktion“ verwenden häufig unterschiedliche diagnostische Parameter gleichwertig, obwohl diese jeweils verschiedene Aspekte der vaskulären Funktion abbilden. So kann bei Fehlen einer signifikanten epikardialen Koronarerkrankung (definiert als FFR > 0,80) eine mikrovaskuläre Störung diagnostiziert werden durch eine pathologische CFR (unter Adenosin oder unter Acetylcholin), erhöhte mikrovaskuläre Widerstände, das Auftreten von Brustschmerzen und EKG-Veränderungen unter Acetylcholin, ohne begleitenden epikardialen Spasmus (d.h. mikrovaskulärer Spasmus) oder durch eine Kombination dieser Befunde: Obwohl die Diagnostik von Spasmen auf der visuellen Beurteilung, dem EKG und der Angina-Symptomatik basiert [12, 16], könnte die Kombination dieser subjektiven Kriterien

mit quantitativen hämodynamischen Parametern die diagnostische Genauigkeit und Standardisierung verbessern (**Abb. 3**).

Ein weiteres methodisches Problem ergibt sich aus der dichotomen Definition pathologischer Grenzwerte. Zwar existieren etablierte Schwellenwerte für einzelne Parameter, diese liegen jedoch entlang eines kontinuierlichen Spektrums. So kann beispielsweise ein IMR von 24 nicht unbedingt als „normal“ und ein IMR von 26 nicht zwingend als „pathologisch“ eingeordnet werden. Der Grenzwert von 25 wurde durch ein frequentistisches Verfahren (2 Standardabweichungen über dem Mittelwert) definiert, ist jedoch nicht notwendigerweise prognostisch relevant.

Darüber hinaus kann der optimale Schwellenwert je nach Endpunkt (z.B. Symptomatik vs. kardiovaskuläre Ereignisse) unterschiedlich sein. In Abwesenheit eines eindeutigen „Goldstandards“ müssen diese Grenzwerte im klinischen Kontext interpretiert werden.

Basierend auf der Kombination aus objektiven hämodynamischen Parametern und subjektiven klinischen Befunden, lassen sich verschiedene Endotypen koronarer Funktionsstörungen definieren [12, 16]:

1. Endotypen, die durch eine abnormale Hyperämie charakterisiert sind:
 - a) Patienten mit erniedrigter CFR (< 2,5) bei normalem mikrovaskulärem Widerstand (IMR/hMR normal):

In diesem Fall liegt die Ursache vermutlich in einem erhöhten Ruhefluss, der unter maximaler Vasodilatation nicht weiter

Tab. 2 Komplikationen der invasiven Untersuchung der Koronarfunktion		
Komplikation	Inzidenz	Therapie
Koronarspasmus	Ziel der Untersuchung	Gabe von Nitraten, Kalziumantagonisten oder Atropin
Bradykardie/AV-Block	Häufig (Adenosin und Acetylcholin), 10 %	Meistens selbstreversibel/Atropin/Pacing (sehr selten notwendig)
Vorhofflimmern	Sehr selten, < 0,1 %	Amiodaron, ggf. Kardioversion
Ventrikuläre Arrhythmien	Selten (Papaverin), < 1 %	Amiodaron, ggf. Kardioversion
Hypotonie	Selten, < 1 %	Volumenersatz, ggf. Vasopressoren
Allergische Reaktion	Sehr selten, < 0,1 %	Antihistaminika, Kortikosteroide, Adrenalin
Gefäßdissektion	Sehr selten, < 0,1 %	Stent/konservativ
Myokardinfarkt	Sehr selten, < 0,1 %	Standardinfarkttherapie (Reperfusion)
Thrombose oder Embolie	Sehr selten, < 0,1 %	Antikoagulation, ggf. Thrombektomie
Slow Flow	Häufig (als Zeichen des erhöhten Ruhetonus)	Spülen, selbstlimitierend

gesteigert werden kann, obwohl die minimalen Widerstände normal sind.

- b) Patienten mit erniedrigter CFR (< 2,5) bei erhöhtem mikrovaskulärem Widerstand (IMR > 25 oder hMR > 2,5):

Der Krankheitsmechanismus bei diesen Patienten lässt sich durch eine Zunahme des mikrovaskulären Widerstands erkennen. Die verminderte Flexibilität im System verhindert das Auftreten von Hyperämie. Bemerkenswerterweise kann der Krankheitsmechanismus durch strukturelle Phänomene (Kapillarverarmung oder Fehlen von Kapillaren) oder durch funktionelle Phänomene (echte „Dysfunktion“) verursacht werden.

- c) Patienten mit normaler CFR bei erhöhtem mikrovaskulärem Widerstand (IMR > 25 oder hMR > 2,5):

Hier kann die normale CFR durch kompensatorische Mechanismen (z. B. gesteigerte Dilatation einzelner Segmente) erhalten bleiben trotz pathologischer mikroangiopathischer Verhältnisse.

2. Endotypen, die durch eine abnormale Reaktivität auf Acetylcholin charakterisiert sind:

- a) Patienten mit epikardialen Spasmus:

Definiert durch einen Abfall des Pd/Pa unter 0,80 unter Acetylcholin und/oder eine angiographisch sichtbare Vasokonstriktion > 90 % mit begleitender Ischämie (typische Beschwerden und EKG-Veränderungen).

Der Spasmus kann fokal oder diffus sein und sowohl proximale als auch mittlere oder distale Segmente betreffen.

- b) Patienten mit mikrovaskulärem Spasmus:

Gezeigt durch einen Anstieg des mikrovaskulären Widerstands (MR) unter Acetylcholin im Vergleich zu den Ruhewerten. Dies gilt als hämodynamisches Korrelat einer mikroangiopathischen Vasokonstriktion. Für die Ruhe- oder Acetylcholin-induzierten mikrovaskulären Widerstandsmessungen bestehen bislang keine validierten Schwellenwerte. Ein Anstieg des IMR (gemessen z. B. als Pd*Tmn) unter Acetylcholin im Vergleich zur Ruhe wird jedoch als hämodynamischer Hinweis auf einen mikrovaskulären Spasmus gewertet. Häufig erfolgt die Diagnose „mikrovaskulärer Spasmus“ auch anhand von Symptomen und ischämietypischen EKG-Veränderungen unter Acetylcholin, ohne epikardialen Spasmus, auch wenn hier keine zusätzliche Dokumentation eines erhöhten mikrovaskulären Widerstands erfolgt.

- c) Patienten mit Reproduktion von bekannten Beschwerden unter Acetylcholin, aber ohne epikardialen Spasmus, ohne ischämietypische EKG-Veränderungen und ohne messbaren Anstieg des mikrovaskulären Widerstands:

In dieser Gruppe ist der Mechanismus unklar. Möglicherweise liegen lokale vasokonstriktorische Phänomene oder eine kardiale Nozizeptionsstörung vor, die sich

nicht direkt in den messbaren Parametern niederschlagen.

- d) Patienten mit reduzierter Acetylcholin-abhängiger CFR (< 1,5) ohne hochgradigen epikardialen Spasmus:

Diese Konstellation wurde in früheren Studien als Ausdruck einer endothelialen Dysfunktion beschrieben [60].

Prognostische Bedeutung

Aufgrund der Heterogenität der koronaren Vasomotionsstörungen muss die prognostische Bedeutung differenziert betrachtet werden. Grundsätzlich besteht bei Patienten mit ANOCA/INOCA und koronaren Vasomotionsstörungen eine erhöhte Morbidität, die sich vor allem in anhaltenden Beschwerden zeigt. Insbesondere Patienten mit Koronarspasmen haben häufig anhaltende/wiederkehrende Beschwerden sowie erneute invasive Untersuchungen [61]. Eine prognostische Bedeutung bezüglich Mortalität konnte vor allem für Patienten mit eingeschränkter koronarer Flussreserve gezeigt werden. In Abwesenheit signifikanter epikardialer Stenosen gilt eine eingeschränkte CFR als etablierter prognostischer Marker für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität [1, 15, 62]. Der prognostische Wert mikrovaskulärer Widerstandsindizes (IMR) bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen ist in zahlreichen Studien belegt [63]. Im Gegensatz dazu ist der prognostische Stellenwert von MR-Indizes bei chronischen Koronarsyndromen (CCS) weniger eindeutig. Einzelne Studien deuten auf eine prognostische Bedeutung des hMR [64] oder des Post-PCI-IMR hin, während andere, wie etwa die ILIAS-Studie, keinen Zusammenhang mit der Prognose fanden [62].

Für komplexere Parameter wie die „resistive reserve ratio“ (RRR) oder die „microvascular resistance reserve“ (MRR) ist die Evidenzlage bislang begrenzt.

Komplikationen

Komplikationen während koronarer Funktionstests sind äußerst selten (< 1 %) [52, 65]. Eine Übersicht möglicher Ereignisse ist in **Tab. 2** dargestellt. Komplikationen beim Acetylcholintest sind in großen Analysen mit 0,5 % beschrieben worden.

Hierzu zählen nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (nsVT), Myokardinfarkt etc. Im Gegensatz dazu sind AV-Blockierungen, Pausen sowie kurzzeitig auftretendes Vorhofflimmern als Nebenwirkungen des Tests zu interpretieren [66]. Spasmen lassen sich in der Regel zuverlässig durch die Gabe von Nitroglyzerin oder Atropin beheben. Atropin ist der Antagonist von Acetylcholin und führt zu einer raschen Rückbildung von Leitungsstörungen und Spasmen. Die Anwendung von schrittweise steigenden Acetylcholin Dosen verringert das Risiko unerwünschter Effekte deutlich. Beim Adenosintest muss zwischen unerwünschten Ereignissen aufgrund der Adenosinabgabe und Komplikationen aufgrund der Einführung eines Koronardrahtes unterschieden werden. Das Auftreten von Bradykardien, AV-Leitungsstörungen sowie Brustschmerzen unter Adenosin stellt keine Komplikation im engeren Sinne dar, sondern ist als pharmakologische Wirkung der Substanzen zu interpretieren. Komplikationen aufgrund der Draht-basierten Messung der koronaren Flussreserve und des mikrovaskulären Widerstands sind gering, umfassen Koronardissektionen, Koronarthrombosen etc. und unterscheiden sich nicht von Komplikationen durch eine PCI. Komplikationen und Nebenwirkungen bei koronaren Funktionstests sollten im Befundbericht dokumentiert werden.

Endotyp-basierte medikamentöse Therapie

Die Therapie bei Patienten mit koronaren Vasomotionsstörungen zielt auf eine Kontrolle der Beschwerdesymptomatik, Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse sowie eine Verbesserung der Lebensqualität hin. Bedeutend ist, dass die antianginöse Therapie individuell an den bestehenden Endotyp angepasst werden muss. Ergebnisse aus dem CorMicA Trial sowie der ILIAS-ANOCA-Studie zeigten, dass eine individualisierte Therapie bei Patienten mit ANOCA einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität hat. Die Ergebnisse der Studien unterstreichen den Nutzen und die Relevanz einer zielgerichteten pharmakologischen Behandlung bei Patienten mit ANOCA.

a. Medikamentöse Therapie von Koronarspasmen

Die Behandlung von Patienten mit Koronarspasmen besteht in erster Linie aus Kalziumantagonisten. Die aktuelle ESC-Leitlinie gibt hier eine Klasse „I A“-Empfehlung für diese Medikamentengruppe, um die Beschwerden zu kontrollieren und Myokardischämie sowie Komplikationen zu vermeiden. Wichtig ist, dass je nach Herzfrequenz Kalziumantagonisten vom DHP- oder Nicht-DHP-Typ zum Einsatz kommen sollten. Wir empfehlen z.B. Amlodipin/Lercanidipin bei einer Ruhe-HF < 70/min und Diltiazem/Verapamil bei einer Ruhe-HF > 70/min. Darüber hinaus ist eine Dosissteigerung essenziell, da oft hiernach erst eine Beschwerdebesserung eintritt. Bei Patienten ohne suffiziente Besserung kann auch die Kombination von 2 verschiedenen Kalziumantagonisten versucht werden, da Studien teilweise synergistische Wirkungen gezeigt haben. Darüber hinaus ist der Einsatz von kurz wirksamen Nitraten für die Behandlung von akuten Brustschmerzattacken essenziell. Wir empfehlen immer den frühen Einsatz von 2 Hub Nitrospray kurz nach Beschwerdebeginn. Der Einsatz von lang wirksamen Nitraten in Kombination zu Kalziumantagonisten wird mit einer Klasse „IIa B“-Empfehlung der Leitlinie belegt. In Deutschland kommen hier häufig z.B. ISDN, ISMN, PETN oder Molsidomin zum Einsatz. Bei Patienten mit therapierefraktären Beschwerden ist Nicorandil eine sinnvolle Alternative, obwohl es in Deutschland nicht zugelassen ist. Der Import erfolgt aus anderen europäischen Ländern, und die Dosis beträgt 10 bis maximal 40 mg/Tag. Aufgrund der resultierenden Hypotonie wird leider häufig eine Therapie mit multiplen Vasodilatoren nicht toleriert.

b. Medikamentöse Therapie einer mikrovaskulären Dysfunktion

Die Heterogenität der zugrunde liegenden Mechanismen einer mikrovaskulären Dysfunktion ist weiter oben bereits beschrieben worden. Hieraus wird verständlich, dass es nicht „die eine“ Therapie für diese Patienten gibt. Neben einer strengen Einstellung der Risikofaktoren soll initial eine Therapie mit einem Betablocker erfolgen. Durch eine Verringerung der Herzfre-

quenz und eine Verlängerung der diastolischen Perfusionszeit hat dies einen positiven Einfluss auf die koronare Flussreserve. Studien haben gezeigt, dass Carvedilol aufgrund zusätzlicher alpha-blockierender Eigenschaften häufig positive Effekte hat. Auch hier ist – wie bei den Kalziumantagonisten – eine Dosissteigerung je nach Verträglichkeit essenziell. Je nach Symptomatik, Ruheherzfrequenz und Blutdruck können dann andere Substanzen, wie z.B. Kalziumantagonisten, Ranolazin oder Ivabradin, ergänzt werden.

c. Medikamentöse Therapie von Mischformen

Patienten mit Mischformen von verschiedenen koronaren Vasomotionsstörungen (also z.B. Koronarspasmen und eingeschränkte koronare Flussreserve) finden sich in ca. 30% aller koronaren Funktionstests. Die Behandlung dieser Patientengruppe ist eine besondere Herausforderung, da mehrere Mechanismen den Beschwerden zugrunde liegen. Die aktuelle ESC-Leitlinie gibt eine Klasse „IIb B“-Empfehlung für diese Patienten für eine Therapie mit Nitraten, Kalziumantagonisten und anderen Vasodilatoren. Hieraus lässt sich, dass die antianginöse Therapie dieser Patienten oft nach dem Ex-adjuvantibus-Prinzip erfolgt. Nichtsdestotrotz sollte abgesehen von einer strengen pharmakologischen Einstellung der Risikofaktoren eine antianginöse Therapie eingeleitet werden. Häufige Kombinationen sind dabei z.B. Diltiazem oder Carvedilol in Kombination mit Ranolazin oder Langzeitnitraten.

d. Interventionelle Therapie mittels Koronarsinus-Reducer

Die aktuelle ESC-Leitlinie gibt eine Klasse „IIb B“-Empfehlung für die Behandlung von Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris trotz Ausschöpfung aller medikamentösen und interventionellen/operativen Maßnahmen. Diese Empfehlung wird allerdings für Patienten mit einer obstruktiven KHK ausgesprochen. Für Patienten mit ANOCA/INOCA wird auf die Klasse „I B“-Empfehlung der koronaren Funktionstestung und deren zielgerichtete Therapie verwiesen. Aus unserer Sicht sollte die Behandlung mit dem Koronarsinus-Reducer bei Patienten mit ANOCA/INOCA und

therapierefraktärer Angina daher nur in Einzelfällen durchgeführt werden. Kleine Studien haben allerdings gezeigt, dass sich durch die Therapie mit dem Koronarsinus-Reducer die hämodynamischen Messwerte und die Beschwerden der Patienten verbessern lassen [67].
e. Interventionelle Therapie mittels epiduraler Rückenmarkstimulation

Die aktuelle ESC-Leitlinie gibt keine eindeutige Empfehlung für die interventionelle Therapie mittels epiduraler Rückenmarkstimulation. Allerdings wird im Text erwähnt, dass diese Therapie eine Alternative für Patienten mit ANOCA/INOCA ist, die trotz Ausschöpfung der medikamentösen Therapieoptionen weiterhin symptomatisch sind. Diese Aussage basiert auf zahlreichen älteren Studien, die gezeigt haben, dass eine solche Therapie die Symptome und Lebensqualität von Patienten mit ANOCA/INOCA verbessern kann [68]. Diese wird derzeit auch in Deutschland an spezialisierten Zentren durchgeführt und sollte in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden.

Herausforderungen und Ausblick

Obwohl das Verständnis der Pathophysiologie koronarer Vasomotionsstörungen in den letzten Jahren erheblich zugenommen hat, bestehen nach wie vor wesentliche Herausforderungen bei der Übertragung dieser Erkenntnisse in die klinische Praxis. Ein zentrales Problem liegt in der geringen Zahl randomisierter Therapiestudien. Diese Evidenzlücke erschwert nicht nur die Ableitung klarer Behandlungsalgorithmen, sondern trägt auch zu einer großen Variabilität in der klinischen Versorgung bei. Daraus ergibt sich ein dringender Bedarf an systematischen, multizentrischen Studien, die sowohl unterschiedliche Substanzklassen als auch Kombinationstherapien im Hinblick auf Wirksamkeit, Sicherheit und Langzeiteffekte prüfen.

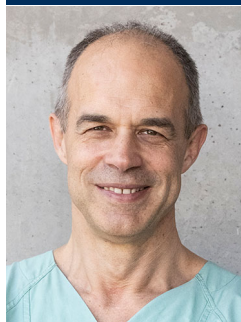
Die Komplexität der koronaren Mikrozirkulation stellt eine zusätzliche Herausforderung dar. Sie ist das Resultat des Zusammenspiels zahlreicher struktureller, funktioneller und neurohumoraler Mechanismen, die individuell variieren und deren relative Bedeutung bislang nicht vollständig verstanden ist. Diese Vielschichtigkeit

erschwert nicht nur die Entwicklung klarer diagnostischer Kriterien, sondern auch die Identifikation therapeutischer Zielstrukturen. Die Validierung von Biomarkern, bildgebenden Verfahren und hämodynamischen Parametern könnte helfen, die pathophysiologischen Mechanismen präziser abzubilden und dadurch die Grundlage für zielgerichtete Therapien zu schaffen.

Zukünftige Forschungsstrategien sollten darauf abzielen, valide Algorithmen für die individuelle Therapieentscheidung zu entwickeln und diese in prospektiven Studien zu evaluieren.

Zusammenfassend ist die invasive Diagnostik der mikrovaskulären Dysfunktion und des Koronarspasms ein entscheidender Schritt hin zu einem besseren Verständnis bislang unterdiagnostizierter Krankheitsbilder. Die größten Herausforderungen bestehen in der Evidenzgenerierung, der Identifikation wirksamer pharmakologischer Strategien, dem Verständnis der komplexen Pathophysiologie und der Implementierung personalisierter Behandlungsansätze. Nur durch konsequente Translation von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis wird es gelingen, die Versorgung dieser Patientengruppe nachhaltig zu verbessern.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Tommaso Gori

Kardiologie 1, Zentrum für Kardiologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Deutschland
tommaso.gori@unimedizin-mainz.de

Förderung. Es gibt keine Förderung oder Finanzierung.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren P. Ong, J.C. Lueg, M. Lutz, A. Ghanem, M. Knorr, R. Birkemeyer, T.K. Rudolph und T. Gori finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <https://herzmedizin.de/dgk/leitlinien> bei der entsprechenden Publikation.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Ford TJ, Yli E, Sidik N et al (2019) Ischemia and no obstructive coronary artery disease: prevalence and correlates of coronary vasomotion disorders. *Circ Cardiovasc Interv* 12(12):e8126. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008126>
2. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T et al (2022) Prevalence of coronary microvascular disease and coronary vasospasm in patients with nonobstructive coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 11(7):e23207. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023207>
3. Aribas E, Roeters van Lennep JE, Elias-Smale SE et al (2022) Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: a systematic review. *Cardiovasc Res* 118(3):763–771. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab061>
4. Kenkre TS, Malhotra P, Johnson BD et al (2017) Ten-Year Mortality in the WISE Study (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003863>
5. Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ et al (2006) The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute—sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 114(9):894–904. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609990>
6. Groepenhoff F, Klaassen RGM, Valstar GB et al (2021) Evaluation of non-invasive imaging parameters in coronary microvascular disease: a systematic review. *BMC Med Imaging* 21(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12880-020-00535-7>

7. Koilpillai P, Aggarwal NR, Mulvagh SL (2020) State of the art in noninvasive imaging of Ischemic heart disease and coronary microvascular dysfunction in women: indications, performance, and limitations. *Curr Atheroscler Rep* 22(12):73. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00894-0>
8. Ngo V, Tavoosi A, Natalis A et al (2023) Non-invasive diagnosis of vasospastic angina. *J Nucl Cardiol* 30(1):167–177. <https://doi.org/10.1007/s12350-022-02948-z>
9. Seitz A, McChord J, Bekereditian R, Sechtem U, Ong P (2021) Definitions and epidemiology of coronary functional abnormalities. *Eur Cardiol* 16:e51. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.14>
10. Miner S, Mejia-Renteria H, Leone AM et al (2025) Endotypes of angina with non-obstructive coronary arteries: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf839>
11. Seitz A, Martinez Pereyra V, Sechtem U, Ong P (2022) Update on coronary artery spasm 2022—A narrative review. *Int J Cardiol* 359:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.04.011>
12. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U (2016) Intracoronary acetylcholine provocation testing for assessment of coronary vasomotor disorders. *J Vis Exp*. <https://doi.org/10.3791/54295>
13. Suda A, Seitz A, Odaka Y et al (2021) Assessment of coronary vasomotor responses to acetylcholine in German and Japanese patients with epicardial coronary spasm—more similarities than differences? *Heart Vessels* 36(3):337–344. <https://doi.org/10.1007/s00380-020-01707-9>
14. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG et al (2021) 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. *EurIntervention* 16(13):1049–1069. https://doi.org/10.4244/EIJY20M07_01
15. Ong P, Camici PG, Beltrame JF et al (2018) International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 250:16–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
16. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC et al (2017) International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 38(33):2565–2568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>
17. Ong P, Safdar B, Seitz A, Hubert A, Beltrame JF, Prescott E (2020) Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. *Cardiovasc Res* 116(4):841–855. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz339>
18. Jansen TPJ, Konst RE, Elias-Smale SE et al (2021) Assessing microvascular dysfunction in Angina with unobstructed coronary arteries: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 78(14):1471–1479. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.028>
19. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ et al (2024) 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 13(1):55–161. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuad107>
20. Mehilli J, Rudolph T, Wassmann S et al (2025) DGK-Kommentar zu den Leitlinien der ESC (2024) zum chronischen Koronarsyndrom. *Die Kardiologie* 19(5):350–365. <https://doi.org/10.1007/s12181-025-00755-7>
21. Wassmann S, Rubini Gimenez M, Cassese S et al (2024) Kommentar zu den Leitlinien (2023) der ESC zum Akuten Koronarsyndrom (ACS). *Kardiologie* 18(6):458–469. <https://doi.org/10.1007/s12181-024-00705-9>
22. Smilowitz NR, Toleva O, Chieffo A, Perera D, Berry C (2023) Coronary microvascular disease in contemporary clinical practice. *Circ Cardiovasc Interv* 16(6):e12568. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012568>
23. Shetrit A, Zornitzki L, Banai A et al (2025) The role of non-invasive stress testing in the diagnosis of coronary microvascular disease. *Cardiovasc Revasc Med* 71:38–42. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2024.12.005>
24. Sinha A, Dutta U, Demir OM et al (2024) Rethinking false positive exercise electrocardiographic stress tests by assessing coronary microvascular function. *J Am Coll Cardiol* 83(2):291–299. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.034>
25. Westra J, Rasmussen LD, Karim SR et al (2025) Coronary microvascular disease in patients referred to coronary angiography following coronary computed tomography angiography. *EurIntervention* 21(17):e1005–e1014. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-24-01155>
26. Beltrame JF (2022) Management of vasospastic angina. *Heart* 109(1):70–77. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321268>
27. Writing Committee M, Virani SS, Newby LK et al (2023) 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 82(9):833–955. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.003>
28. Nogami K, Kanaji Y, Toya T et al (2025) Chest pain patterns and coronary microvascular function in non-obstructive coronary artery disease. *EurIntervention* 21(17):e995–e1004. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-25-00277>
29. Berry C, Hanna R (2025) Angina and coronary microvascular dysfunction: unravelling the links. *EurIntervention* 21(17):e989–e991. <https://doi.org/10.4244/EIJ-E-25-00037>
30. Gulati M, Khan N, George M et al (2023) Ischemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): a patient self-report quality of life survey from INOCA international. *Int J Cardiol* 371:28–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.09.047>
31. Sen P, Wang L, d'Ambrosio L et al (2025) Coronary microvascular disease in heart failure with preserved ejection fraction. *Physiol Rep* 13(16):e70521. <https://doi.org/10.14814/phy2.70521>
32. Davignon J (2004) Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 109(23 Suppl 1):III39–43. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a>
33. Shimokawa H, Suda A, Takahashi J et al (2021) Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular Angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J* 42(44):4592–4600. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab282>
34. Escaned J, Espejo-Paeres C, Jeronimo A et al (2024) Myocardial Ischemia of nonobstructive origin as a cause of new-onset chest pain in long-COVID syndrome. *JACC Cardiovasc Interv* 17(7):958–960. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2024.01.072>
35. Eerdekens R, El Farissi M, De Maria GL et al (2025) Prognostic value of microvascular function in Takotsubo syndrome: a pooled analysis of individual patient data. *JACC Cardiovasc Interv* 18(13):1646–1656. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2025.05.028>
36. Samuels BA, Shah SM, Widmer RJ et al (2023) Comprehensive management of ANOCA, part 1—definition, patient population, and diagnosis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 82(12):1245–1263. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.06.043>
37. Tschope C, Westermann D, Steendijk P et al (2006) Coronary vasospasm-induced acute diastolic dysfunction in a patient with Raynaud's phenomenon. *Clin Res Cardiol* 95(6):344–348. <https://doi.org/10.1007/s00392-006-0384-9>
38. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR et al (2006) Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 47(3 Suppl):S30–S55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.023>
39. Bueno H, Deaton C, Farrero M et al (2025) 2025 ESC Clinical Consensus Statement on mental health and cardiovascular disease: developed under the auspices of the ESC Clinical Practice Guidelines Committee. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf191>
40. Vink CEM, Woudstra J, Lee JM et al (2023) Sex differences in prevalence and outcomes of the different endotypes of chronic coronary syndrome in symptomatic patients undergoing invasive coronary angiography: Insights from the global ILIAS invasive coronary physiology registry. *Atherosclerosis* 384:117167. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.073>
41. van den Hoogen IJ, Gianni U, Wood MJ et al (2021) The clinical spectrum of myocardial infarction and Ischemia with nonobstructive coronary arteries in women. *JACC Cardiovasc Imaging* 14(5):1053–1062. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.044>
42. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK et al (2020) Association of sex with severity of coronary artery disease, Ischemia, and symptom burden in patients with moderate or severe Ischemia: secondary analysis of the ISCHEMIA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 5(7):773–786. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0822>
43. Waheed N, Elias-Smale S, Malas W et al (2020) Sex differences in non-obstructive coronary artery disease. *Cardiovasc Res* 116(4):829–840. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa001>
44. Jansen TPJ, Elias-Smale SE, van den Oord S et al (2021) Sex differences in coronary function test results in patient with angina and nonobstructive disease. *Front Cardiovasc Med* 8:750071. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.750071>
45. Stangl VLJ (2022) Kardiale Erkrankungen bei Frauen. 9. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg
46. Collins P, Rosano GM, Sarrel PM et al (1995) 17 beta-Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation* 92(1):24–30. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.1.24>
47. Roque M, Heras M, Roig E et al (1998) Short-term effects of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 31(1):139–143. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00436-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00436-1)
48. Bechsgaard DF, Hove JD, Suhrs HE et al (2019) Women with coronary microvascular dysfunction and no obstructive coronary artery disease have reduced exercise capacity. *Int J Cardiol* 293:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.048>

49. Baessler A, Bauer P, Becker M et al (2024) Geschlechterspezifische Aspekte kardiovaskulärer Erkrankungen. *Die Kardiologie* 18(4):293–321. <https://doi.org/10.1007/s12181-024-00694-9>
50. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC et al (2024) 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 45(36):3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
51. Berry C, Camici PG, Crea F et al (2025) Clinical standards in angina and non-obstructive coronary arteries: a clinician and patient consensus statement. *Int J Cardiol* 429:133162. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2025.133162>
52. Takahashi T, Samuels BA, Li W et al (2022) Safety of provocative testing with Intracoronary acetylcholine and implications for standard protocols. *J Am Coll Cardiol* 79(24):2367–2378. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.385>
53. Heusch G (2019) Myocardial ischemia: lack of coronary blood flow, myocardial oxygen supply-demand imbalance, or what? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 316(6):H1439–H1446. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00139.2019>
54. Krajcar M, Heusch G (1993) Local and neurohumoral control of coronary blood flow. *Basic Res Cardiol* 88(Suppl 1):25–42. https://doi.org/10.1007/978-3-642-72497-8_3
55. Levy BI, Heusch G, Camici PG (2019) The many faces of myocardial ischaemia and angina. *Cardiovasc Res* 115(10):1460–1470. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz160>
56. Rehan R, Wong CCY, Weaver J et al (2024) Multivessel coronary function testing increases diagnostic yield in patients with angina and nonobstructive coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv* 17(9):1091–1102. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2024.03.007>
57. Candrea A, Gallinoro E, Fernandez-Peregrina E et al (2022) Automation of intracoronary continuous thermodilution for absolute coronary flow and microvascular resistance measurements. *Catheter Cardiovasc Interv* 100(2):199–206. <https://doi.org/10.1002/ccd.30244>
58. Yong AS, Layland J, Fearon WF et al (2013) Calculation of the index of microcirculatory resistance without coronary wedge pressure measurement in the presence of epicardial stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 6(1):53–58. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.08.019>
59. Diez-Delgado F, Gutierrez-Ibanez E, Loughlin G et al (2015) Coronary physiology assessment in the catheterization laboratory. *World J Cardiol* 7(9):525–538. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i9.525>
60. Kanaji Y, Ahmad A, Sara JDS et al (2024) Coronary vasomotor dysfunction is associated with cardiovascular events in patients with nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 17(4):474–487. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.11.039>
61. Seitz A, Gardezy J, Pirozzolo G et al (2020) Long-term follow-up in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries undergoing Intracoronary acetylcholine testing. *JACC Cardiovasc Interv* 13(16):1865–1876. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.009>
62. Boerhout CKM, de Waard GA, Lee JM et al (2022) Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILLAS registry. *EuroIntervention* 18(9):719–728. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00043>

Recommendation on the invasive investigation of microvascular dysfunction and coronary vasospasm—Position paper of the German Cardiac Society. From the Committee for Clinical Cardiovascular Medicine

Coronary heart disease is characterized by structural and functional alterations of the coronary arteries. The structural alterations of the epicardial coronary arteries are well known and the diagnostics and treatment are well established. In contrast, functional alterations of the coronary arteries or structural alterations of the coronary microcirculation are more difficult to diagnose. The relevant diseases in this area (i.e., coronary microvascular dysfunction, CMD and vasospastic angina, VSA) have steadily gained interest. They are caused by different pathophysiological mechanisms, which lead to a disrupted regulation of epicardial and microvascular vasotonus. In patients with pectanginous symptoms without obstructive coronary heart disease (CHD) studies have shown a high prevalence of CMD and VSA (up to 90% depending on the patient collective). Nevertheless, the appropriate diagnostics in Germany have so far only been established in a few specialized centers. There is therefore a clear need for a standardization of the protocols on invasive investigations of coronary vasomotion disorders to facilitate the distribution of these diagnostic methods. Although the diagnostic criteria and the importance of these investigations, a class I recommendation in the guidelines of the European Society for Cardiology on chronic coronary syndrome since 2024, has been emphasized many times, the implementation in the clinical practice is currently insufficient. In addition, in the German-speaking area a position paper is lacking that systematically defines the procedure and diagnostic criteria for these syndromes.

Keywords

Coronary angiography · Chronic coronary syndrome · Interventional cardiology · Heart catheterization · Coronary artery disease

63. McGeoch R, Watkins S, Berry C et al (2010) The index of microcirculatory resistance measured acutely predicts the extent and severity of myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 3(7):715–722. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.04.009>
64. Taya T, Sara JD, Ahmad A et al (2020) Incremental prognostic impact of peripheral microvascular endothelial dysfunction on the development of Ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 9(9):e15703. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015703>
65. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G et al (2014) Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation* 129(17):1723–1730. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096>
66. Probst S, Seitz A, Martinez Pereyra V et al (2021) Safety assessment and results of coronary spasm provocation testing in patients with myocardial infarction with unobstructed coronary arteries compared to patients with stable angina and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 10(4):380–387. <https://doi.org/10.1177/2048872620932422>
67. Tryon D, Corban MT, Alkhoul M et al (2024) Coronary sinus reducer improves angina, quality of life, and coronary flow reserve in microvascular dysfunction. *JACC Cardiovasc Interv* 17(24):2893–2904. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2024.09.018>

68. Lanza GA, Barone L, Di Monaco A (2012) Effect of spinal cord stimulation in patients with refractory angina: evidence from observational studies. *Neuromodulation* 15(6):542–549. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2012.00430.x> (discussion 549)

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.