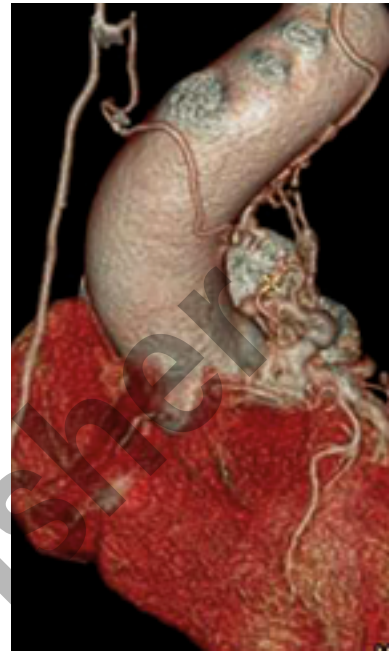


O. Sommer, K. Hergan

2. Erkrankungen der Herzkranzarterien



Kapitel 2.1 Grundlagen der Herzkranzarterien

Kapitel 2.2 Anomalien der Herzkranzarterien

Kapitel 2.3 Die koronare Herzerkrankung

Kapitel 2.4 Differentialdiagnosen und Pitfalls

Kapitel 2.5 Alternative Verfahren und Wertigkeit

2.1 Grundlagen der Herzkranzarterien

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit Grundlagen, die aus unserer Sicht unerlässlich sind für das Verständnis pathologischer und pathophysiologischer Zustände an den Koronararterien. Grundbegriffe der (Patho-)Physiologie werden erläutert. Zweck der Darstellung ist es, Verständnis zu entwickeln für die myokardiale Ischämie, für grundlegende Messwerte, die Wirkweise kardialer Stresstests und aktuelle Forschungsfelder.

Embryologie

Im Unterschied zu Wirbellosen und Fischen wird das menschliche Myokard nicht durch Diffusion, sondern durch ein eigenes Gefäßnetz mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt.

Die Forschungsdaten deuten darauf hin, dass die Koronararterien nicht als Äste der Aorta, sondern (in enger Interaktion vor allem mit dem Myokard) aus dem Epikard entstehen. Das Epikard, das sich aus dem Proepikard entwickelt – und nicht als viszerales Blatt des Perikards anzusehen ist –, umgibt in der embryonalen Entwicklung mit einer Zellschicht das Myokard. Durch verschiedene Einflussfaktoren wandelt sich eine Zellpopulation des Epikards in Mesenchymzellen um, die in weiterer Folge ein Gefäßnetz ohne Blutfluss bilden. Dieses bekommt schließlich Anschluss an die Aorta und reift durch den Stimulus des Blutflusses und des systemischen Blutdrucks aus.

Vor diesem Hintergrund sind die Anomalien der Koronararterien eine komplexe Entwicklungsanomalie.

Anatomie und Physiologie

Von den großen epikardial gelegenen Arterien gehen Präarteriolen und schließlich Arteriolen und Kapillargefäße ab. Präarteriolen, Arteriolen und Kapillargefäße stellen die koronare Mikrovaskularisation dar. Aus physiologischer Sicht lässt sich die arterielle Versorgung in vier Abschnitte gliedern, die sich hinsichtlich ihrer Regulationsmechanismen und ihres Beitrags zum Gefäßwiderstand unterscheiden.

Gefäße mit einem Durchmesser über 500 μm sind den großen epikardialen Arterien zuzuordnen und werden als Leitungsgefäße bezeichnet. Ihr Beitrag zum gesamten koronaren Gefäßwiderstand ist mit ca. 10 % klein.

Gefäße mit einem Durchmesser zwischen 100 μm und 500 μm sind Präarteriolen, die an der Epikardoberfläche liegen. Arteriolen und Kapillargefäße weisen ein Lumen von unter 100 μm auf. Kapillargefäße verfügen über keine Muskelzellen, aber es finden sich Perizyten, welche an der dem Lumen abgewandten Seite mit den Endothelzellen in Kontakt stehen. Letztere haben nicht nur regulative Effekte auf die Kapillarweite, sondern auch auf die Angiogenese und die Immunmodulation. Der Abfall des arteriellen Gefäßdrucks durch den Gefäßwiderstand erreicht in den Präarteriolen ca. 30 %, in den Arteriolen ca. 40 % und im Kapillarbett ca. 20 % (Abb. 2.1).

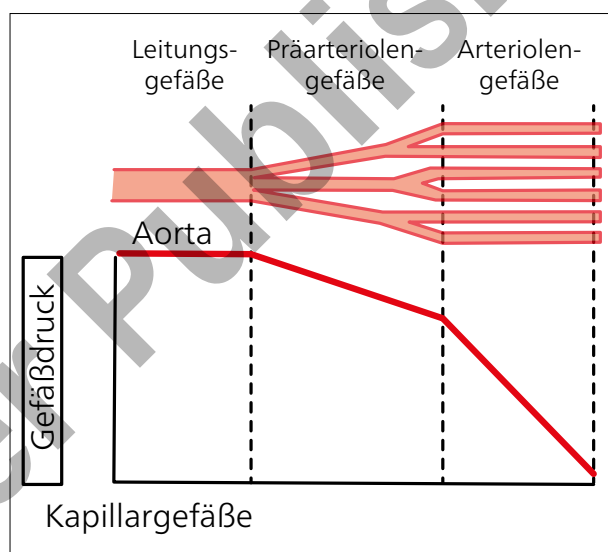


Abb. 2.1: Mittlerer Blutdruck in unterschiedlichen Abschnitten des koronararteriellen Systems (modifiziert nach Camm, A.J. et al. The ESC textbook of cardiovascular medicine. 2009)

Hervorzuheben ist die Tatsache, dass das Myokard vorwiegend in der Diastole versorgt wird. In der Systole kommt es in den intramyokardial gelegenen Gefäßabschnitten sogar zu einem Rückfluss aufgrund der Gefäßkompression. Der koronare Blutfluss in der Diastole wird durch einen Druckgradienten zu den Vorhöfen und Ventrikeln hin bewirkt. Dieser Gradient muss in der Regel mindestens 40 mm Hg bis 50 mm Hg betragen, ansonsten sistiert der Blutfluss (pressure at zero flow).

Die Regulationsmechanismen des Gefäßwiderstands und Blutflusses sind komplex und abhängig vom Gefäßdurchmesser (Tab. 2.1, Abb. 2.2, 2.3). Zweck ist die Aufrechterhaltung des lokal unterschiedlich angelegten Perfusionsmusters.

Anatomische Zuordnung	Regulationsmechanismus
proximale Arterien und Arteriolen 140 µm bis 300 µm	neurohumoral
proximale Arteriolen 80 µm bis 150 µm	endothelabhängiger Vasodilatatormechanismus
mittlere Arteriolen 50 µm bis 100 µm	Dehnungsrezeptoren der glatten Muskulatur
distale Arteriolen 25 µm bis 100 µm	lokale metabolische Aktivität

Tab. 2.1: Reaktionsmechanismen der Abschnitte des koronararteriellen Systems

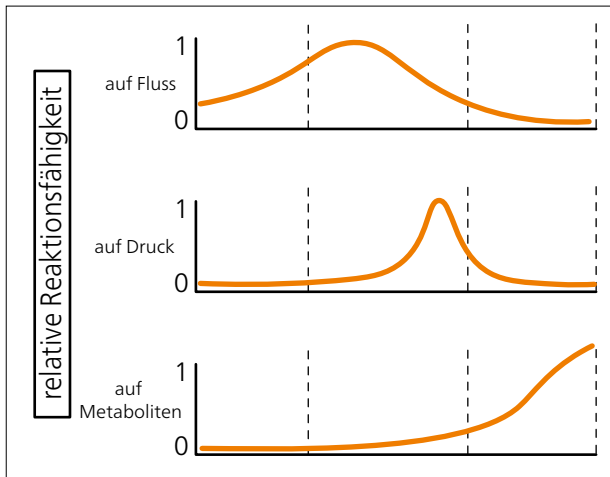


Abb. 2.2: Regulationsmechanismen in unterschiedlichen Abschnitten des koronararteriellen Systems (modifiziert nach Camm, A.J. et al. The ESC textbook of cardiovascular medicine. 2009)

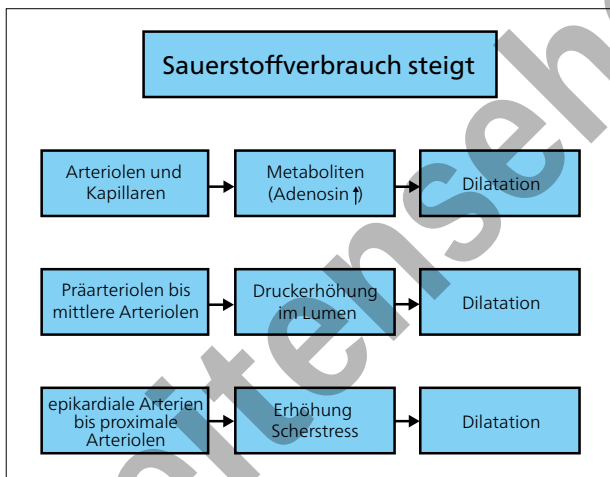


Abb. 2.3: Reaktion auf erhöhten Sauerstoffbedarf. Die Art der Reaktion auf einen erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards ist abhängig vom Durchmesser der Koronararterien.

Große Arterien und Arteriolen werden von Neurotransmittern beeinflusst, die auf α_1 - und α_2 -Rezeptoren wirken, und von zirkulierenden vasoaktiven Substanzen.

Eine Erhöhung des Scherstress auf das Endothel durch einen erhöhten koronaren Blutfluss bewirkt in den epikardialen Arterien bis zu den proximalen Arteriolen die Ausschüttung diverser Substanzen aus dem Endothel (u. a. Stickstoffmonoxid), was zur Gefäßdilatation führt.

Die Präarteriolen bis mittelgroßen Arteriolen reagieren auf den Gefäßdruck, der mittels Dehnungsrezeptoren in der Muskulatur der Gefäßwand erfasst wird. Sie sind damit ein wesentlicher Bestandteil der Autoregulation, die der Aufrechterhaltung eines konstanten koronararteriellen Blutflusses dient. Dabei führt eine intraluminale Druckerhöhung zu einer Vasokonstriktion und umgekehrt.

In Arteriolen und Kapillargefäßen löst das von den Myozyten produzierte Adenosin eine Vasodilatation aus. Der Adenosinspiegel steigt dann, wenn die Re-Synthese von Adenosintriphosphat (ATP) aufgrund einer zu geringen lokalen Sauerstoff- und Nährstoffkonzentration abfällt.

Das Verhältnis zwischen dem koronaren Blutfluss in Ruhe und dem maximalen Blutfluss wird als koronare Flussreserve bezeichnet (CFR). Sie beschreibt das Ausmaß der Möglichkeit des koronararteriellen Systems, auf eine Bedarfssteigerung an Sauerstoff und Nährstoffen zu reagieren. Eine CFR > 2,5 gilt als normal; Werte > 2 bis 2,5 als grenzwertig normal.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der koronararteriellen Physiologie

Die Endothelzellen sind nicht nur eine Auskleidung der Gefäße, sondern spielen eine Rolle bei Entzündungen, Immunreaktionen, Tonusregulation, Gerinnung und dem Remodeling. Das Spektrum dieser Effekte ist nicht nur abhängig von der Art bzw. Lokalisation des Gefäßbettes, sondern auch geschlechtsspezifisch. Die Reaktivität der Arteriolen ist bei Frauen anders als bei Männern, wahrscheinlich bedingt durch eine verstärkte Östrogen-modulierte Freisetzung von vasodilatatorischen Metaboliten, wie Stickstoffmonoxid (NO). Das könnte für die im Vergleich zu Männern deutlich später einsetzenden Veränderungen des Gefäßbetts bei Bluthochdruck verantwortlich sein. Diverse Mediatoren des mikrovaskulären Tonus zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede, wie auch die physiologischen Reaktionen, die sie hervorrufen.

Pathophysiologie

Ischämie ist ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Verfügbarkeit, das durch die koronare Flussreserve nicht kompensiert werden kann (Tab. 2.2).

System	Ursache
Sauerstoffträger	■ Anämie ■ Kohlenmonoxydvergiftung
Blutfluss	■ Stenose ■ mikrovaskuläre Dysfunktion ■ Vasospasmus

Tab. 2.2: Ursachen der Ischämie

Der subendokardiale Blutfluss ist generell höher als der subepikardiale, was den lokalen Sauerstoffbedürfnissen entgegenkommt. Zudem ist die CFR subendokardial kleiner als subepikardial.

Diese Situation ist für den Steal-Effekt verantwortlich, der im Kapitel 2.3 „Die koronare Herzerkrankung“ näher beschrieben wird: Nach Erschöpfung der subendokardialen CFR führt eine weitere Inanspruchnahme der subepikardialen CFR zu einem Abfluss aus den subendokardialen Schichten nach subepikardial.

Stenose einer epikardialen Leitungsarterie

Die Stenose in einer großen epikardialen Arterie im Rahmen der Koronararteriosklerose führt zu einem lokalen Anstieg des Gefäßwiderstands und einem poststenotischen Druckabfall intraluminal, der peripher kompensiert werden muss. Als Folge kommt es zu einer Einschränkung der CFR im entsprechenden Versorgungsgebiet. Abhängig von Stenosegrad und myokardialen Sauerstoffbedarf kommt es gar nicht, unter Belastung oder bereits in Ruhe zu ischämischen Beschwerden – je nachdem, ab wann die CFR erschöpft ist.

Vasospasmus

Aus pathophysiologischer Sicht ist zwischen zwei Arten von Vasospasmen zu unterscheiden, dem Vasospasmus in den epikardialen Arterienabschnitten und den mikrovaskulären Spasmen, die auf Ebene der Präarteriolen und Arteriolen stattfinden. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind unterschiedlich.

Auf Ebene der epikardialen Arterien liegt dem Vasospasmus eine Hyperreagibilität der Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktische Stimuli

zugrunde. Das gehäufte Auftreten in der Nacht und in den Morgenstunden hängt mit der zirkadianen Tonusmodulation zusammen. Relevante Mechanismen sind Veränderungen (1) der Endothelzellen, die für die NO-Produktion verantwortlich sind, und (2) der Muskelzellen, hier im Besonderen eine Zunahme kontraktile Proteine und ein verstärkter Einstrom sowie Reaktion auf Kalzium (Ca). Genetische Faktoren, Entzündung, radikale Sauerstoffmetaboliten und exogene Faktoren wie das Rauchen sind ursächliche Faktoren. Assoziationen mit Morbus Raynaud und bestimmten Kopfschmerztypen werden postuliert. Der Vasospasmus der epikardialen Arterien ist das Korrelat der klassischen Prinzmetal-Angina, wobei dieser Begriff heute kaum mehr Verwendung findet. Er kann bis zur kompletten Okklusion von Gefäßen führen.

Für die Diagnose dieser Form der vasospastischen Angina wird als Goldstandard die Koronarangiographie in Kombination mit Pharmaka, die einen Koronarspasmus auslösen (Acetylcholin, Ergonovin), genutzt. Tabelle 2.3 gibt einen Überblick über die aktuellen diagnostischen Kriterien gemäß der Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS).

Auf mikrovaskulärer Ebene sind Vasospasmen funktionell und strukturell bedingt und es besteht ein Einfluss weiblicher Sexualhormone. Aufgrund dessen, aber auch aufgrund einer epigenetischen und hormonell bedingten Variation des Immunsystems, sind mikrovaskuläre Vasospasmen bei Frauen häufiger als bei Männern. Sie werden auch unter dem Begriff „mikrovaskuläre Dysfunktion“ subsumiert, was in der Folge abgehandelt wird.

Beide Typen von Vasospasmen sind für das Erscheinungsbild der myokardialen Angina (ANOCA) bzw. Ischämie bei nicht-obstruktiven Koronararterien (INOCA; MINOCA) verantwortlich – ein Überbegriff, unter dem unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen residieren.

Koronare mikrovaskuläre Dysfunktion (CMD)

Bis zu 49 % der Patienten, bei denen aufgrund einer Ischämie-Symptomatik nach aktuellen Leitlinien eine invasive Koronarangiographie durchgeführt wird, zeigen keine signifikanten Auffälligkeiten, die das Beschwerdebild erklären könnten. Bei Frauen liegt dieser Anteil bei bis zu 65 %, bei Männern bei 30 % bis 50 %, was mit dem oben angeführten genetischen, epigenetischen und hormonellen Einfluss von Sexualhormonen assoziiert ist. Ein

Diagnostische Kriterien	Zusatzkriterien
Angina pectoris mit Reaktion auf Nitrate im Anfall	und mindestens eines der Zusatzkriterien: ■ Ruheangina (vor allem nächtlich) ■ Tagesschwankungen in der Belastbarkeit (am Morgen gering) ■ Hyperventilation vor einem Angina-Anfall ■ Kalzium-Kanal-Blocker unterbrechen den Anfall
ischämische EKG-Veränderungen im Anfall	mindestens eine in zwei angrenzenden Ableitungen: ■ ST-Segment-Erhöhung $\geq 0,1$ mV ■ ST-Segment-Senkung $\geq 0,1$ mV ■ neue negative U-Wellen
Koronararterienspasmen	■ transiente $> 90\%$ Lumenverengungen mit Angina und ischämischen EKG-Veränderungen ■ spontan oder auf Provokation (z. B. Hyperventilation, Acetylcholin)

Tab. 2.3: Diagnostische Kriterien für vasospastische Angina (Quelle: <https://covadis.online/definitions>, abgerufen am 14.10.2024)

Großteil dieser Patienten – vor allem der Frauen – leidet an einer CMD; ein geringerer Teil – mehr Männer als Frauen – an der epikardialen Form des Vasospasmus. Tabelle 2.4 gibt einen Überblick über die aktuellen diagnostischen Kriterien der mikrovaskulären Angina gemäß der Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS).

In der MRT-Bildgebung zeigt sich die CMD als eingeschränkter Perfusionsreserveindex als Ergebnis der quantitativen Perfusionsauswertung in Ruhe und unter pharmakologischem Stress. Das pathophysiologische Korrelat ist die eingeschränkte koronare Flussreserve (CFR).

Die Quantifizierung der myokardialen Perfusionsreserve beruht auf dem Phänomen, dass unter der Wirkung von Vasodilatoren (z. B. Adenosin, Dipyridamol) bei Gesunden der Blutfluss gegenüber dem Ruhezustand um das Vier- bis Achtfache zunimmt. Während regionale Einschränkungen auf

Stenosen in einer epikardialen Arterie deuten, ist eine konzentrische Einschränkung der Perfusionsreserve hinweisend auf eine mikrovaskuläre Dysfunktion (MVD). Die Auswertung der Kontrastmittelanflutung im Myokard erlaubt eine validierte Beurteilung der Perfusionsreserve. Eine Normalisierung anhand der Ruheperfuionsdaten ist erforderlich, um artefaktbedingte Fehlberechnungen zu vermeiden. Während die Auswertung aktuell noch semimanuell erfolgt, sind bereits KI-basierte vollautomatisierte Quantifizierungswerkzeuge in Studien publiziert.

Diagnostische Kriterien	Zusatzkriterien
Ischämie-Symptome	■ Belastungsangina und / oder Ruheangina ■ Anginaäquivalent (z. B. Kurzatmigkeit)
keine obstruktive KHK (definiert als $< 50\%$ Stenose oder FFR $> 0,8$)	in der Koronararterien-CT oder der Koronarangiographie
Nachweis einer Myokardischämie	■ ischämische EKG-Veränderungen während des Anfalls ■ stressinduzierter Thoraxschmerz und / oder ischämische EKG-Veränderungen mit / ohne Perfusionsstörung bzw. Wandbewegungsstörung
Nachweis einer koronaren mikrovaskulären Funktionsstörung	■ eingeschränkte koronare Flussreserve (cut-off zwischen ≤ 2 und $\leq 2,5$) ■ pathologische mikrovaskuläre Widerstandsindizes ■ mikrovaskuläre Spasmen ■ Langsam-Fluss-Phänomen (TIMI > 25)

Tab. 2.4: Diagnostische Kriterien der mikrovaskulären Angina (Quelle: <https://covadis.online/definitions>, abgerufen am 14.10.2024). Die TIMI-Klassifikation (Thrombolysis in Myocardial Infarction) dient zur Beurteilung der koronararteriellen Durchblutung in der invasiven Koronarangiographie. Es werden vier Grade (0–3) unterschieden. Die Zuordnung erfolgt in der Regel anhand des Frame Count – der Anzahl der Frames, die bis zur Kontrastierung benötigt werden.

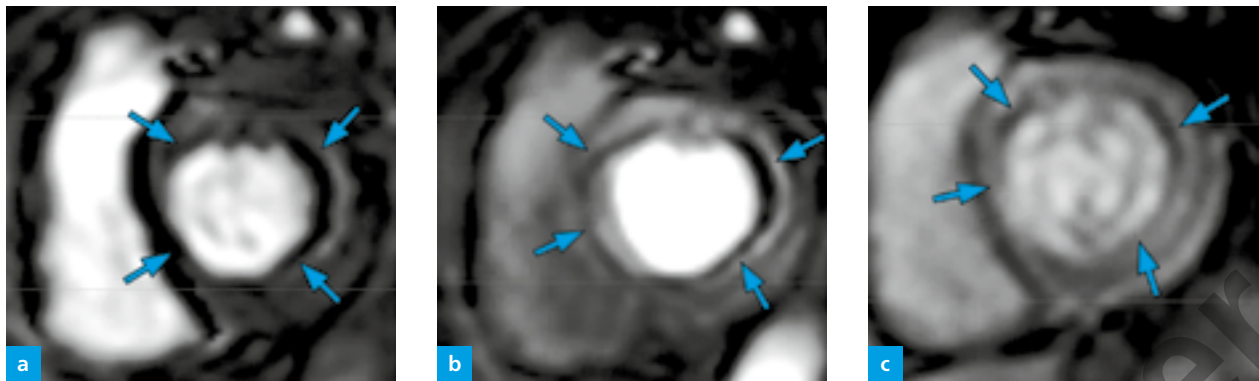


Abb. 2.4: (a–c) Konzentrische subendokardiale Minderperfusion im MRT-Adenosin-Stresstest bei einer Patientin mit Ischämie-Symptomatik und nicht-stenosierte Koronararterien in der invasiven Katheterangiographie (Pfeile). Perfusionssequenz; basisnahe SA-Ebene. (a) Phase der beginnenden Kontrastierung des Myokards. (b) Etwas später. (c) Spätphase.

Eine relativ einfache Abschätzung der Perfusionsreserve ist durch die Flussmessung im Sinus coronarius möglich. Hier wird der Fluss in Ruhe mit dem Fluss unter Vasodilatator verglichen. Wurde eine relevante Stenose der epikardialen Koronararterienabschnitte mittels CT-Angiographie oder Katheterangiographie vorab ausgeschlossen, kann diese Messung einen Verdacht auf MVD erhärten, wenn die Flusszunahme unter Stress weniger als das zwei- bis zweieinhalbfache des Ruheflusses beträgt.

Die CMD manifestiert sich qualitativ als konzentrische subendokardiale Minderperfusion im MRT-Stresstest mit Adenosin (Abb. 2.4).

Die Differentialdiagnose zur subendokardialen Minderperfusion im Stresstest ist das sogenannte **Gibbs-Ring-Artefakt** (auch Black-Rim-Artefakt), das im zeitlichen Verlauf verschwindet und bei anisotropen Voxeln vor allem in der Phasenkodierrichtung akzentuiert ist (Abb. 2.5). Seine Entstehung hängt mit der Repräsentation der MRT-Bilddaten

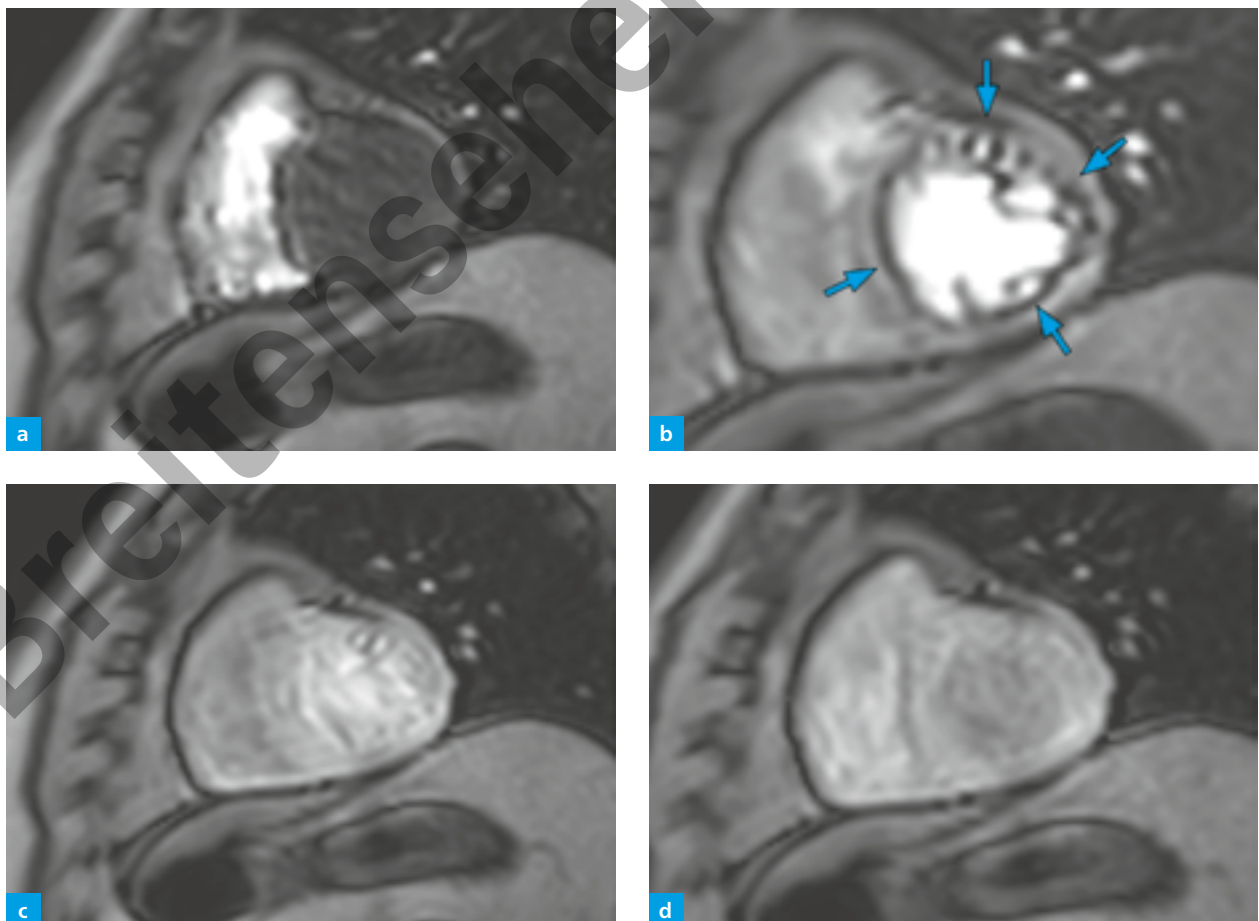


Abb. 2.5: (a–d) Konzentrische subendokardiale Minderperfusion im MRT-Adenosin-Stresstest, die im Zeitverlauf verschwindet: Gibbs-Ring-Artefakt (Pfeile). Perfusionssequenz in SA-Ebene und zeitlicher Verlauf von 30 Sekunden.