

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum UKE Hamburg
Klinik für Kardiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Prognostische Bedeutung einer Myokardschädigung bei Brustschmerzpatienten nach Ausschluss eines akuten Koronarsyndroms

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:
Eginhard Matthias Koch
aus Heidelberg

Hamburg 2020

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 24.03.2021

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Friederike Cuello

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Tanja Zeller

Widmung

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Weltweite Belastung durch kardiovaskuläre Erkrankungen.....	1
1.2 Koronare Herzkrankheit.....	2
1.3 Das akute Koronarsyndrom	3
1.3.1 Definition des akuten Koronarsyndroms	3
1.3.2 Definition des Myokardinfarktes und der Myokardschädigung	5
1.3.3 Diagnostik	10
1.3.4 Risikostratifizierung und Therapie	12
1.4 Biomarker zur Diagnose des ACS	13
1.5 Troponin.....	16
1.5.1 Struktur und Funktion	16
1.5.2 Troponin Assays	17
1.5.3 Interpretation von Testergebnissen	20
1.5.4 Weitere Ursachen erhöhter Troponin-Konzentrationen	22
1.6 Wertigkeit des Troponins als Ischämie-Marker.....	25
1.7 Fragestellung	28
2. Material und Methoden.....	29
2.1 Die prospektive BACC Studie.....	29
2.1.1 Studiendesign	29
2.1.2 Studienstruktur und Studienpopulation	29
2.1.3 Spezifische Durchführung der Studie	30
2.1.3.1 Eingangsuntersuchung.....	31
2.1.3.2 Biobanking.....	32
2.1.3.3 Laboranalyse	33
2.1.4 Troponin I Ausschluss und Diagnose-Algorithmus	33
2.1.5 Follow-Up.....	34
2.1.6 Datenmanagement	34
2.2 Die prospektive stenoCardia Studie	35
2.2.1 Studienpopulation und Studiendesign	35

2.2.2 Laboranalyse	35
2.2.3 Follow-Up.....	36
2.3 Statistische Analyse.....	36
2.4 Bestimmung von Troponin mittels hoch-sensitiver Assays.....	37
2.4.1 Bestimmung von TnT mittels hoch-sensitivem Roche-Assay	37
2.4.1.1 Testverfahren	37
2.4.1.2 Referenzwerte	38
2.4.2 Bestimmung von TnI mittels hoch-sensitivem Abbott-Assay	39
2.4.2.1 Testverfahren	39
2.4.2.2 Referenzwerte	39
3. Ergebnisse	41
3.1 Demografische Charakteristika.....	41
3.2 Follow-Up.....	44
3.3 Cox-Regressionsanalysen.....	45
3.3.1 Endpunkt Tod	46
3.3.2 Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ Myokardinfarkt	48
3.3.3 Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ Myokardinfarkt/ Koronarintervention	50
3.4 Überlebenskurven.....	52
3.4.1 BACC Studie.....	53
3.4.2 stenoCardia Studie	56
4. Diskussion	57
4.1 Methodenanalyse	57
4.2 Interpretation der Ergebnisse	58
4.3 Vergleich mit aktuellen Forschungsergebnissen	59
4.4 Stärken und Limitationen	64
4.4.1 Stärken	64
4.4.2 Limitationen	64
4.5 Troponin als Ischämie marker	65
4.6 Risikostratifizierung	66
4.7 GRAY-ZONE Studie	71
4.8 Schlussfolgerung	73
5. Zusammenfassung.....	74
6. Abstract	76

7. Literaturverzeichnis	78
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	97
8.1 Abbildungsverzeichnis	97
8.2 Tabellenverzeichnis	98
9. Danksagung	99
10. Lebenslauf.....	100
11. Eidesstattliche Erklärung.....	101

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACS	Akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)
ACCF	American College of Cardiology Foundation
AHA	American Heart Association
AP	Angina pectoris
AUC	Area under the ROC curve
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung (cardiovascular disease)
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase-Muscle-Brain-Type
CABG	Koronarer Bypass (coronary artery bypass graft)
CPU	Chest Pain Unit
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ELISA	Antikörperbasiertes Nachweisverfahren (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)
ESC	European Society of Cardiology
EKG	Elektrokardiogramm
IAP	Instabile Angina pectoris
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LoB	Erfassungsgrenze (Limit of Blank)
LoD	Nachweisgrenze (Limit of Detection)
LoQ	Bestimmungsgrenze (Limit of Quantification)
MI	Myokardinfarkt
NIMI	Nicht-ischämische Myokardschädigung (non-ischaemic myocardial injury)
Non-ACS	Ausschluss eines akuten Koronarsyndroms (Kategorie)
NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung
ORW	Oberer Referenzwert
STEMI	Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung
cTn	kardiales Troponin (cardiac Troponin)
cTnT	kardiales Troponin T (cardiac Troponin T)

cTnI	kardiales Troponin I (cardiac Troponin I)
hsTn	hoch-sensitives Troponin (high-sensitive Troponin)
hsTnT	hoch-sensitives Troponin T (high-sensitive Troponin T)
hsTnI	hoch-sensitives Troponin I (high-sensitive Troponin I)
NPV	negativ prädiktiver Wert (negative predictive value)
PPV	positiv prädiktiver Wert (positive predictive value)
PCI	Perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention)
URL	Upper Reference Limit
RCV	Reference change value
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

1. Einleitung

1.1 Weltweite Belastung durch kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) sind seit vielen Jahrzehnten die häufigste Todesursache in den Ländern mit hohem Einkommen („westliche Industrieländer“). Mit der „Global Burden of Disease Study“ zeigte sich, dass auch in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen („Entwicklungsländer“) kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache darstellen (Murray et al., 1994, Roth et al., 2015). Trotz der prozentual sinkenden altersspezifischen Sterberaten für kardiovaskuläre Erkrankungen steigt die Gesamtzahl der Todesfälle aufgrund des demografischen Wandels weiterhin an. Im Jahr 2016 starben nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geschätzt 17,9 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen, was etwa einem Anteil von 31% der Todesursachen weltweit entspricht (World Health Organization, 2017). Bei 9,4 Millionen Menschen war die koronare Herzkrankheit (KHK) der Grund für das Versterben. Auch in Deutschland sind die chronische ischämische Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt die häufigsten Todesursachen (Statistisches Bundesamt (Destatis), (2017). Kardiovaskuläre Erkrankungen werden nach der aktuellen Schätzung der WHO im Jahre 2030 zu über 22 Millionen Todesfällen führen (Mathers und Loncar, 2006). Betrachtet man die einkommensspezifischen Unterschiede der einzelnen Länder, zeigt sich bei Ländern mit hohem Einkommen eine Reduktion der altersspezifischen Sterberate von 1990 bis 2013 um 43% sowie eine Stagnation der absoluten Sterbeziffer. Dagegen sank die altersspezifische Sterberate in Ländern mit einem niedrigen bis mittlerem Einkommen in demselben Zeitraum nur um 13%, die absolute Sterbeziffer verzeichnete einen Anstieg um 66% (GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators, 2015). Grund hierfür ist zum einen das Gesamtwachstum der Bevölkerung und zum anderen der medizinische Fortschritt. In dem aktuellen Report von 2017 zeigte sich die KHK mit den meisten verlorenen Lebensjahren nun an erster Stelle (GBD 2017 Causes of Death Collaborators, 2018).

Die KHK stellt mit etwa 42% einen Großteil der kardiovaskulären Erkrankungen dar und ist heutzutage somit eine der bedeutendsten Volkskrankheiten der Welt. Dies macht deutlich, dass in den nächsten Jahren eine weitere Therapieoptimierung stattfinden und die Prävention der ursächlichen KHK intensiver gefördert werden muss.

1.2 Koronare Herzkrankheit

Schon 1812 hat Dr. John Warren in der ersten Ausgabe des New England Journal of Medicine den Artikel „Remarks on Angina pectoris“ veröffentlicht und damit einen Grundstein in der kardiovaskulären Forschung gelegt (Warren, 1812). Zu diesem Zeitpunkt waren die Ursachen für die Entstehung dieser Erkrankung noch völlig ungeklärt. Heute sind neben den pathophysiologischen Ursachen auch zahlreiche Risikofaktoren bekannt. Insbesondere die unter dem Begriff des „metabolischen Syndroms“ zusammengefassten Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie und Adipositas tragen neben dem chronischen Tabakkonsum zur Entstehung und der Progression der Atherosklerose bei (Boudoulas et al., 2016).

Atherosklerose ist eine fortschreitende Erkrankung des arteriellen Gefäßsystems. Wurde diese anfänglich noch für eine Fettspeicher-Krankheit der Gefäßwände gehalten (Virchow, 1858), stellte sich bald jedoch heraus, dass sie ein viel komplexeres Krankheitsbild darstellt. Heute spricht man von einer inflammatorischen Erkrankung der arteriellen Gefäßwände, welche erstmals 1976 erwähnt wurde (Ross und Glomset, 1976). Das Krankheitsbild zeichnet sich durch die Einlagerung von Lipiden und fibrotischem Material in das Endothel der Gefäßwände aus. Im Verlauf kommt es zur Anreicherung von Makrophagen und T-Lymphozyten und zur Entwicklung eines inflammatorischen Prozesses. Diese Läsionen werden pathologisch als „fatty streaks“ bezeichnet (Geer et al., 1968). Durch die kontinuierlichen Veränderungen entstehen Lipidplaques, welche aus Lipiden, Makrophagen und Proteoglykanen bestehen, und von einem Netz aus Kollagenen und Fibrinfasern umgeben sind (Ross, 1993).

Die nationale Versorgungsleitlinie definiert die stabile koronare Herzkrankheit vereinfacht als „klinisch relevante Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2016). Es kommt zu einer reversiblen Unterversorgung des Herzmuskelgewebes mit Sauerstoff aufgrund unterschiedlicher Pathomechanismen. Diese umfassen atherosklerotische Veränderungen, lokale oder diffuse Vasospasmen der Koronararterien, mikrovaskuläre Dysfunktion oder linksventrikuläre Dysfunktion auf der Basis eines vorausgegangenen myokardialen Schadens (Montalescot et al., 2013). Die klinische Manifestation ist in der Mehrzahl der Fälle ein thorakales Engegefühl, die Angina pectoris (AP). Der Name stammt von dem Lateinischen

angina „Halsentzündung“, dem Griechischen *αγχόνη* „Galgen“ und dem Lateinischen *pectus* „Brust“ (Nabel und Braunwald, 2012). Die Symptome sind meistens reproduzierbar und treten bei vermehrter körperlicher Belastung oder Stress auf. In einigen Fällen zeigen Patienten mit nachgewiesenen atherosklerotischen Veränderungen der Koronararterien aber auch keine Symptome. Bei dem Auftreten von typischen Beschwerden in Ruhe spricht man von einer instabilen Angina pectoris (IAP), welche dem akuten Koronarsyndrom zugerechnet wird. Hingegen werden stabile Phasen, welche sich einem akuten Koronarsyndrom anschließen, der stabilen Angina pectoris zugerechnet. Bei der stabilen Angina pectoris wie auch der KHK handelt es sich um chronische Erkrankungen, welche aber zu akuten Komplikationen führen können. Einige dieser Komplikationen werden unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms zusammengefasst.

1.3 Das akute Koronarsyndrom

1.3.1 Definition des akuten Koronarsyndroms

Der Begriff des akuten Koronarsyndroms (ACS) beschreibt eine notfallmedizinische Arbeitsdiagnose und umfasst drei verschiedene Entitäten: den akuten Myokardinfarkt (AMI) mit ST-Streckenhebung (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI-ACS). Der NSTEMI-ACS unterteilt sich wiederum in den akuten Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) und die instabile Angina pectoris (IAP). Im Unterschied zur stabilen Angina pectoris ist die Myokardischämie im Rahmen des akuten Myokardinfarkts nicht reversibel ohne entsprechende Therapie (Ibanez et al., 2018, Roffi et al., 2016).

Die Arbeitsdiagnose STEMI wird bei akut einsetzendem und anhaltendem Brustschmerz mit möglicher typischer Ausstrahlung sowie ST-Streckenhebungen im 12-Kanal-EKG in zwei benachbarten Ableitungen gestellt. Eine Übersicht über mögliche EKG-Veränderungen im Rahmen des STEMI sind in Tabelle 1 zusammengefasst (Haude et al., 2019, Ibanez et al., 2018). Ein EKG sollte daher innerhalb von 10 Minuten nach dem ersten medizinischen Kontakt (FMC = first medical contact) abgeleitet werden. Die Zeit bis zur Passage der verantwortlichen Koronarläsion mit dem Führungsdraht (DTW = diagnosis to wire-crossing) ersetzt die frühere DTB-Zeit (DTB = door to balloon). Bei Vorstellung in einem PCI-Zentrum

oder Krankenhaus mit 24-h/ 7-Tage-PCI-Bereitschaft sollte die Zeit von der EKG-Diagnose bis zur Reperfusion (DTW) weniger als 60 Minuten betragen. Andernfalls ist zu evaluieren, ob innerhalb von 120 Minuten ein Transport zu einem PCI-Zentrum und Durchführung der PCI möglich ist. Die angestrebte DTW beträgt hier weniger als 90 Minuten. Sollte dieses Ziel nicht erreicht werden können, kann eine Fibrinolyse innerhalb von 10 Minuten erfolgen.

Tabelle 1: Mögliche EKG-Veränderungen im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI)

EKG-Veränderungen	
ST-Hebung in mindestens 2 benachbarten Ableitungen (Messung am J-Punkt) in V2–V3	≥2,5 mV bei Männern im Alter unter 40 Jahren
	≥2,0 mV bei Männern im Alter über 40 Jahren
	≥1,5 mV bei Frauen
Dies gilt bei Abwesenheit eines Linksschenkelblocks und bei fehlenden Zeichen einer LV-Hypertrophie.	
In allen anderen Ableitungen genügt eine ST-Hebung >1,0 mV.	
Bei posteriorem Infarkt sollten ST-Senkungen ≥0,5 mV in V1–V3 (besonders, wenn terminales T positiv) vorliegen, zusätzlich in V7–9 ST-Hebungen ≥0,5 mV (bei Männern unter 40 J. ≥1,0 mV).	
Bei Patienten mit Hinterwandinfarkt sollten auch die rechtspräkordialen Ableitungen V3R–V5R erfasst werden, um einen begleitenden Rechtsherzinfarkt zu identifizieren.	
Eine ST-Senkung ≥1,0 mV in mindestens 8 Ableitungen, verbunden mit einer ST-Hebung in aVR und/oder V1, kann Hinweis auf eine Hauptstammstenose, ein Hauptstammäquivalent oder eine schwere Dreigefäßerkrankung sein.	
LV = linksventrikulär, aVR = „augmented voltage right“; [übernommen von Haude et al., (2019)].	

Die Diagnose NSTEMI wird bei Symptomen einer Ischämie ohne Nachweis von ST-Streckenhebungen und Nachweis eines Anstiegs oder Abfalls von Troponin mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile (Oberer Referenzwert, ORW) gestellt. Es können EKG-Veränderungen in Form von beispielsweise ST-Streckensenkungen und T-Wellen-Negativierungen bestehen. Die IAP ist durch über 20 Minuten anhaltende oder Nitro-refraktäre Brustschmerzen ohne einen

Anstieg oder Abfall von Troponin gekennzeichnet. Patienten mit IAP zeigen keine Anzeichen einer myokardialen Nekrose, weisen ein geringes Risiko für Tod oder schwere Arrhythmien auf und ziehen nur einen begrenzten Nutzen aus einer intensivierten Thrombozytenaggregationshemmung sowie einer frühen Revaskularisation. Patienten mit NSTEMI weisen dagegen eine myokardiale Nekrose auf, haben ein höheres Risiko für Tod oder schwere Arrhythmien und profitieren von einer intensivierten Thrombozytenaggregationshemmung und einer frühen Revaskularisation.

Diese Klassifikation des akuten Myokardinfarktes hat sich in der klinischen Praxis durchgesetzt, da sie eine rasche und spezifische Therapie ermöglicht. Der Grund hierfür ist zum einen die sich sehr ähnelnde klinische Präsentation und zum anderen die sich überschneidenden pathophysiologischen Ursachen dieser Krankheitsbilder. Sie entstehen alle durch atherosklerotische Veränderungen der Herzkranzgefäße und führen so zu einer Minderperfusion (Ischämie) des Herzmuskelgewebes, dem Myokard.

1.3.2. Definition des Myokardinfarktes und der Myokardschädigung

Die erste weltweite Definition des Myokardinfarktes wurde in den 1950er Jahren veröffentlicht, als eine Arbeitsgruppe der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine primär elektrokardiographisch basierte Definition des MI für epidemiologische Zwecke aufstellte. In den 1970er Jahren wurden erstmals kardiale Biomarker in die Kriterien aufgenommen (World Health Organization, 1971).

Tabelle 2: WHO Kriterien für den akuten Myokardinfarkt (World Health Organization, 1971)

Weltgesundheitsorganisation (WHO) Kriterien für Myokardinfarkt
Eindeutiger akuter Myokardinfarkt
1. Eindeutiges EKG einer Myokardischämie oder
2. Typische / Atypische Symptome, zusammen mit einem auf eine Ischämie hinweisendes EKG oder auffälligen Enzym-Konzentrationen
3. Typische Symptome mit auffälligen Enzym-Konzentrationen und einem eindeutigen / nicht kodierbaren / nicht verfügbaren EKG
4. Todesfall mit pathologisch gesicherter Myokardischämie oder gesicherter Koronarokklusion

In der Folge arbeiteten die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und das American College of Cardiology (ACC) zusammen und veröffentlichten im Jahr 2000 mithilfe eines biochemischen und klinischen Ansatzes eine neue Definition des Myokardinfarktes (The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee, 2000). Mit der Etablierung einer Global Task Force erschien 2007 die erste universelle Definition des Myokardinfarkts, welche erstmals fünf Unterkategorien beinhaltete. Immer sensitivere Biomarker-Assays zur Erkennung einer Myokardschädigung führten schließlich 2012 zur „Dritten universellen Definition des Myokardinfarkts“, veröffentlicht von der Global Task Force, bestehend aus ESC (European Society of Cardiology), ACC (American College of Cardiology), AHA (American Heart Association) und WHF (Thygesen et al., 2012).

Die „Vierte universelle Definition des Myokardinfarkts“ (*Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*) (Thygesen et al., 2018) erschien im Jahr 2018 und stellt die aktuelle Weiterentwicklung der Version aus dem Jahr 2012 dar. Der nun mögliche Nachweis einer Myokardschädigung mithilfe erhöhter Troponin-Konzentrationen ohne Nachweis einer Myokardischämie und die große Bandbreite an möglichen Differentialdiagnosen führten zur Erneuerung der Definition.

Klinisch wird der Myokardinfarkt durch das Vorliegen einer akuten Myokardschädigung, gekennzeichnet durch abnorme kardiale Biomarker in Zusammenhang mit Hinweisen auf akute Myokardischämie, definiert. Pathologisch ist der Myokardinfarkt durch eine zelluläre Nekrose des Myokards bei einer länger bestehenden Ischämie gekennzeichnet.

Die neue Definition nimmt die Myokardschädigung als eigene Entität mit auf und definiert sie als eine Erhöhung der Troponin-Konzentration über dem Grenzwert der 99. Perzentile einer repräsentativen Referenzgruppe (Oberer Referenzwert, ORW). Die Schädigung ist akut, wenn ein Anstieg oder Abfall der Troponin-Konzentration (Dynamik) vorliegt, oder chronisch, wenn keine Dynamik vorliegt. Der Nachweis einer Myokardschädigung lässt jedoch nicht auf die zugrundeliegende Ursache rückschließen. Neben einer Myokardischämie können viele andere nicht-ischämische kardiale Ursachen sowie nicht-kardiale Ursachen zu einer Myokardschädigung führen (Abbildung 1).

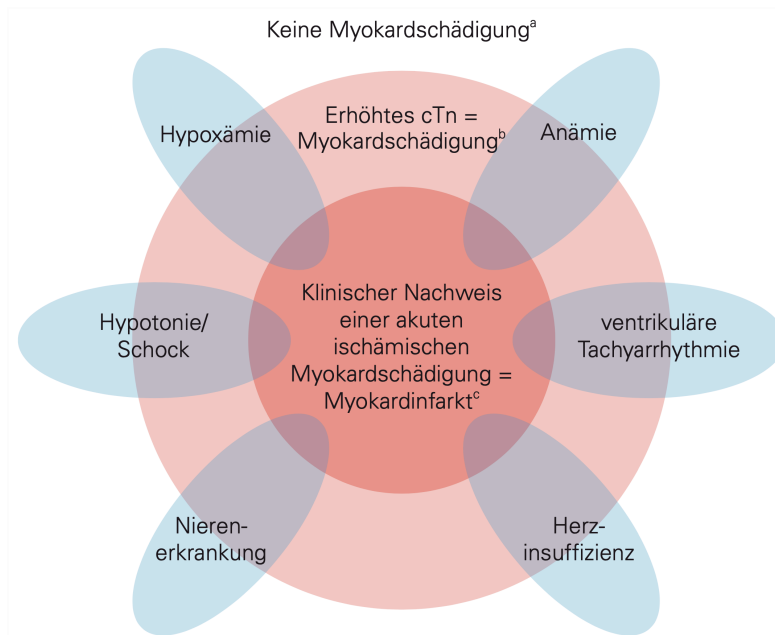


Abbildung 1: Spektrum der Myokardschädigung; a = cTn-Werte \leq 99. Perzentile ORW oder nicht nachweisbar, b = cTn-Werte $>$ 99. Perzentile ORW, c = klinischer Nachweis für Myokardischämie und Anstieg und/oder Abfall der cTn-Werte $>$ 99. Perzentile ORW; [übernommen von Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, (2018)].

Liegt der Nachweis einer Myokardischämie in Kombination mit einer Myokardschädigung (Anstieg oder Abfall von hs-Tn mit einem Wert über der 99. Perzentile (ORW)), wird ein akuter Myokardinfarkt diagnostiziert. Der akute Myokardinfarkt wird aufgrund von pathologischen, klinischen und prognostischen Unterschieden in fünf Subgruppen unterteilt.

Myokardinfarkt Typ 1 (Spontaner Myokardinfarkt): Der akute Myokardinfarkt entsteht in den meisten Fällen auf dem Boden einer KHK. Durch atherosklerotische Veränderungen in den Koronargefäßen bilden sich Plaques, Ulzerationen oder Fissuren. Kommt es zu einer Erosion oder einem Abriss dieser vulnerablen Plaques, ist eine Thrombusbildung mit Stenosierung und möglicher Embolisation die Folge (Abbildung 2). Die rupturierten Plaques werden auch als sogenannte „culprit lesions“ bezeichnet (Ogura et al., 2016). Die Schwere des Myokardinfarkts hängt von der Größe des Gefäßes ab, welches stenosiert beziehungsweise embolisiert ist. Es wurde allerdings gezeigt, dass in bis zu 25% bei Frauen und in bis zu 10% bei Männern angiographisch keine KHK oder eine nicht-stenosierende KHK als Ursache des Myokardinfarktes nachgewiesen werden kann (Bugiardini und Bairey Merz, 2005). Bei dieser Patientengruppe besteht ein hohes Risiko für

schwerwiegende akute Komplikationen und es wurde gezeigt, dass diese von einer frühen invasiven Behandlungsstrategie profitieren (Wallentin et al., 2016).

Zu den Diagnosekriterien nach der aktuellen Definition (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2018) gehören demnach der Anstieg oder Abfall von hochsensitivem Troponin (hs-Tn) mit einem Wert über der 99. Perzentile ORW und zusätzlich einer der folgenden Aspekte:

1. Symptome einer akuten Ischämie
2. neu aufgetretene ST-Streckenveränderungen oder ein Linksschenkelblock im EKG
3. Auftreten von Q-Wellen im EKG
4. Nachweis eines Myokardschadens oder einer Wandbewegungsstörung in einem bildgebenden Verfahren
5. Nachweis eines Thrombus der Koronararterien während einer Angiographie oder Autopsie

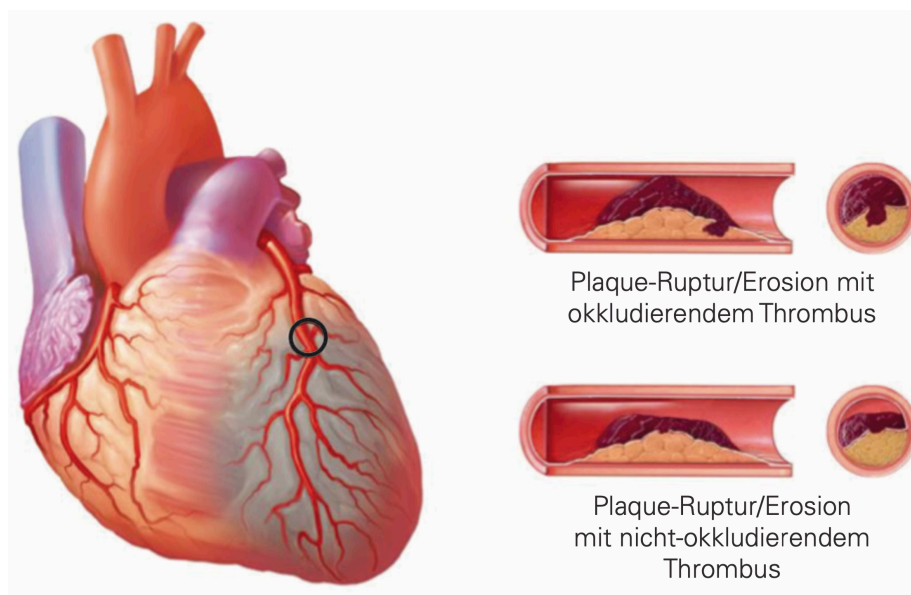


Abbildung 2: Myokardinfarkt Typ 1; [übernommen von Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, (2018)].

Myokardinfarkt Typ 2 (Myokardinfarkt aufgrund einer Minderperfusion): Bei diesem Subtyp liegt ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf des Myokards vor, welches nicht durch eine KHK als Grunderkrankung erklärbar ist (Abbildung 3). Im Gegensatz zum Typ 1 stellt dieses Patientenkollektiv eine sehr heterogene Gruppe dar. Ursächlich für den Myokardinfarkt können hier beispielsweise ein Koronarspasmus, eine endotheliale Dysfunktion oder eine Koronarembolisation sein. Die Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2 stellt in

der klinischen Routine eine Herausforderung dar, welche die weiterführende Diagnostik und Therapie bestimmt (Neumann et al., 2017). Ebenso ist die Unterscheidung zwischen einem Myokardinfarkt Typ 2 und einer Myokardschädigung nicht immer einfach, da beide Entitäten auch gleichzeitig vorliegen können und die Übergänge fließend sind (Sandoval und Thygesen, 2017).

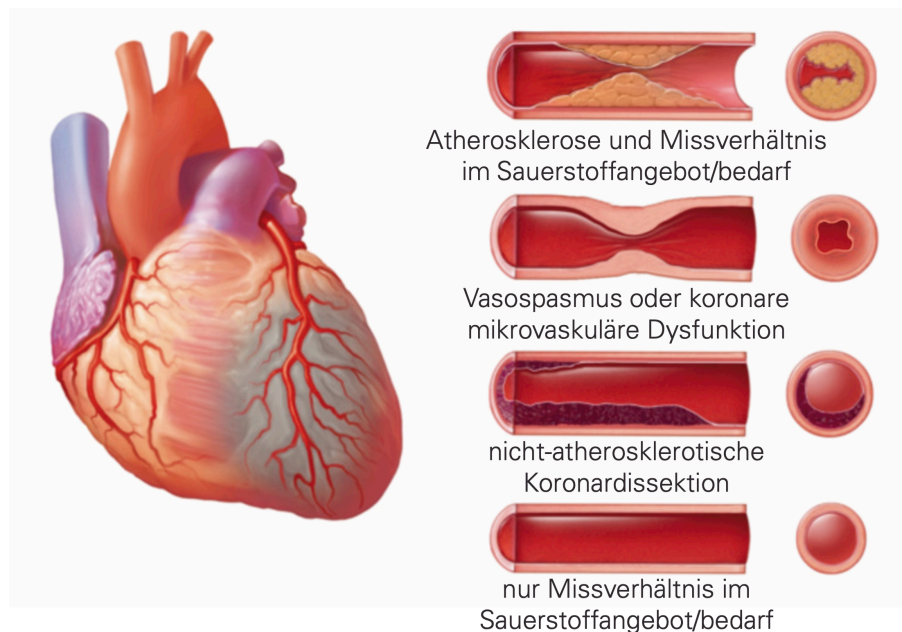


Abbildung 3: Myokardinfarkt Typ 2; übernommen von [Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, (2018)].

Myokardinfarkt Typ 3 (Myokardinfarkt mit daraus resultierendem Herztod): Besteht der Verdacht einer dem Herztod vorausgegangenen Myokardischämie, begleitet von EKG-Veränderungen oder Kammerflimmern, wird von einem Typ 3 Myokardinfarkt gesprochen. Entscheidend ist, dass zum Zeitpunkt des Todes kein laborchemischer Nachweis eines kardialen Biomarkers vorliegt, welcher den Myokardinfarkt beweisen würde.

Die **Myokardinfarkt Typen 4 und 5** definieren Infarkte, welche mit einer Revaskularisationstherapie in Zusammenhang stehen. Typ 4 wird noch einmal unterteilt in Typ 4a, Typ 4b und Typ 4c. Typ 4a wird bei Auftreten eines Myokardinfarktes im Zusammenhang mit einer Perkutanen Koronarintervention (PCI) diagnostiziert, Typ 4b beim Auftreten des Infarktes im Zusammenhang mit einer angiographisch oder autoptisch nachgewiesenen Stentthrombose/ In-Stentthrombose und Typ 4c bei einer mit einer PCI-assoziierten Stent-Re-Stenose.

Ist der Myokardinfarkt assoziiert mit einer Bypassoperation (CABG), wird ein Typ 5 diagnostiziert.

1.3.3 Diagnostik

Das Leitsymptom bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines akuten Koronarsyndroms ist der Thoraxschmerz (Roffi et al., 2016). Die meisten Patienten beschreiben diesen Schmerz als tief und schlecht lokalisierbar mit einer möglichen Ausstrahlung beispielsweise in den linken Arm, Kiefer oder Hals.

Das Leitsymptom des akuten Thoraxschmerzes beinhaltet viele mögliche Differentialdiagnosen. Allgemein kann man unterscheiden zwischen kardialen und nicht-kardialen Ursachen. Als wichtigste kardialen Ursachen sind die KHK und das ACS zu nennen. Weiterhin können eine Aortendissektion, eine dekompensierte Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen der Grund für die Beschwerden sein. Innerhalb der nicht-kardialen Ursachen sind pulmonale (Lungenembolie, Pneumothorax) und gastrointestinale (Ösophagusruptur, Magenulcus) Ursachen von großer Bedeutung.

Die Diagnose des ACS ist in vielen Fällen nicht einfach zu stellen, da sich die Patienten mit sehr unterschiedlichen, teilweise unspezifischen Symptomen präsentieren. Die Symptome reichen von einer unbemerkten „stillen Ischämie“ bis hin zum kardiogenen Schock. Neben dem Thoraxschmerz bestehen häufig Symptome wie Übelkeit, Dyspnoe, Angstzustände oder Schwitzen. Aber auch untypische Symptome wie Bauchschmerzen oder Schwindel können Hinweise auf eine Ischämie geben. Gerade geschlechtsspezifische Unterschiede in der klinischen Präsentation erschweren eine Diagnosestellung und führen dazu, dass bei Frauen seltener die Diagnose eines ACS gestellt wird (Stähli et al., 2015, Kawamoto et al., 2016).

Bei der körperlichen Untersuchung ergeben sich häufig keine weiteren Hinweise auf ein ACS. In wenigen Fällen ist bei der Auskultation ein Systolikum aufgrund einer ischämischen Mitralklappeninsuffizienz nachzuweisen.

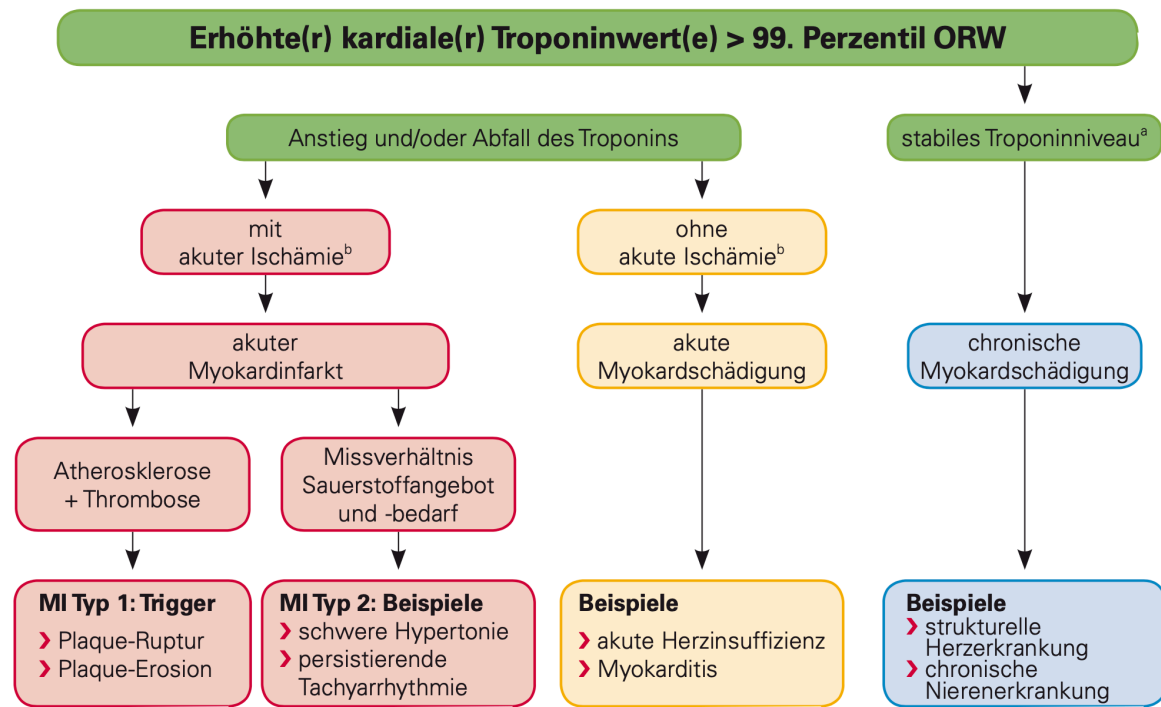
Der wichtigste apparative Test ist zunächst das Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG). Mit Hilfe des EKGs lassen sich STEMI von NSTEMI/ IAP sicher unterscheiden. Besteht eine ST-Streckenhebung im Zusammenhang mit einer klinischen Symptomatik, sollte eine sofortige Reperfusionstherapie eingeleitet werden. Zeichen für einen NSTEMI können ST-Streckensenkungen, leichte,

vorrübergehende ST-Streckenhebungen oder T-Wellen-Veränderungen sein. Da das EKG aber in einigen Fällen nur unspezifische oder gar keine Veränderungen aufweist, ist weitere Diagnostik notwendig. Dies geschieht über eine Blutentnahme und die Bestimmung verschiedener Laborparameter. Der wichtigste Parameter ist heute das kardiale Troponin (cTn).

Die Verwendung von cTn in der akuten Behandlung des NSTEMI wurde erstmals 2007 in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) festgehalten (Bassand et al., 2007). Zu diesem Zeitpunkt erfolgten die Messungen von Troponin im Abstand von 6 bis 12 Stunden. Die Ergebnisse der APACE- (Reichlin et al., 2009) und stenoCardia-Studie (Keller et al., 2009) zeigten eine hohe diagnostische Präzision eines 3-Stunden-Algorithmus, sodass dieser 2011 in die Leitlinien übernommen wurde.

Durch die Entwicklung von hoch-sensitiven Troponin Assays (Abschnitt 1.5.2) wurde in der neuesten Leitlinie des NSTEMI (Roffi et al., 2016) ein schnellerer 0h/1h Rule-in und Rule-out-Algorithmus eingeführt, welcher mit dem bis dahin angewendeten 0h/3h-Algorithmus gleichzusetzen ist (Jaeger et al., 2016, Mueller et al., 2016, Neumann et al., 2016, Reichlin et al., 2015, Reichlin et al., 2012, Pickering et al., 2016). Demnach kann ein NSTEMI schon bei Aufnahme oder nach nur einer Stunde ausgeschlossen werden und somit eine Ressourceneinsparung erfolgen. Die jeweiligen Grenzwerte unterscheiden sich in Abhängigkeit des verwendeten Troponin Assays. Der Algorithmus ermöglicht die Einteilung von Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines ACS ohne ST-Strecken-Veränderungen im Aufnahme-EKG in drei Gruppen: Patienten ohne erhöhte Troponin-Konzentrationen und keiner Veränderung (Anstieg oder Abfall) nach 1 Stunde (Rule-out), Patienten mit erhöhten Troponin-Konzentrationen oder einer signifikanten Veränderung nach 1 Stunde (Rule-in) und die restlichen Patienten, welche in eine Beobachtungs-Gruppe eingeordnet werden.

Abbildung 4 zeigt ein Modellkonzept zur leichteren klinischen Unterscheidung zwischen akuter ischämischer Myokardschädigung mit oder ohne akutes atherothrombotisches Ereignis (MI Typ 1 oder Typ 2) und Krankheiten ohne akute ischämische Myokardschädigung.



^a Stabil bedeutet $\leq 20\%$ Schwankung der Troponinwerte im entsprechenden klinischen Kontext.

^b Ischämie bedeutet Symptome einer klinischen Myokardischämie.

Die Ischämieschwellen sind sehr unterschiedlich, abhängig von der Größenordnung des Stressors und dem Ausmaß der zugrunde liegenden Herzkrankheit.

Abbildung 4: Modellkonzept zur Interpretation erhöhter Troponin-Konzentrationen; [übernommen von Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, (2018)].

Die Bildgebung stellt den letzten Schritt der Diagnostik dar. Der Goldstandard ist die Koronarangiografie, mit welcher Stenosen sicher identifiziert und direkt behandelt werden können. Es besteht weiterhin die Möglichkeit zur Durchführung einer Magnetresonanztomografie (MRT) oder einer Computertomografie (CT) sowie einer MR-Angiografie.

1.3.4 Risikostratifizierung und Therapie

Es wurde gezeigt, dass Patienten mit einem ACS zusätzlich zur klinischen Einschätzung von einer Risikostratifizierung mittels des GRACE 2.0-Risk-Scores (*The Global Registry of Acute Coronary Events*) profitieren können (Fox et al., 2014). Der Score dient der Bestimmung des Risikos eines ischämischen Ereignisses und erlaubt eine Risikostratifizierung nicht nur bei Aufnahme, sondern auch zum Zeitpunkt der Entlassung. Zusätzlich sollte zum Zeitpunkt der Entlassung auch eine Langzeit-Risikostratifizierung durchgeführt werden, welche eine Einschätzung der Pumpleistung des Herzens, den Schweregrad der KHK, das Ergebnis der Revaskularisation und die Bestimmung von metabolischen Risikoparametern beinhaltet (Ibanez et al., 2018, Roffi et al., 2016). Bei IAP-/

NSTEMI-Patienten kann zusätzlich auch der dem GRACE-Score hinsichtlich seiner diskriminativen Genauigkeit unterlegene TIMI-Score zu Anwendung gebracht werden (Antman et al., 2000).

Die Therapie des ACS ist abhängig von der jeweiligen Diagnose. Während beim STEMI eine sofortige PCI indiziert ist, besteht beim NSTEMI/ IAP die Wahl zwischen einer konservativen oder einer invasiven Behandlungsstrategie. Neben der PCI steht die Möglichkeit der koronaren Bypass-Operation als invasive Maßnahme zur Verfügung.

Die medikamentöse Basistherapie besteht aus einer antiischämischen Therapie, die der Minderperfusion des Myokards entgegenwirken soll, und einer antithrombotischen Therapie, welche die Entstehung von Thromboembolien verhindern soll. Die antithrombotische Therapie setzt sich aus der Thrombozytenaggregationshemmung und der Antikoagulation zusammen. Bei Vorliegen einer Hyperlipidämie kommen lipidsenkende Medikamente (z.B. Statine) zum Einsatz.

Der wichtigste Aspekt der Langzeit-Therapie ist eine vollständige Nikotinkarenz. Hinzu kommen „Lifestyle“-Veränderungen wie die Einhaltung einer mediterranen Diät, regelmäßiger Ausdauersport und eine strikte Gewichtskontrolle (Di Angelantonio et al., 2016). Die Einstellung des Blutzuckers, des Blutdrucks und der Blutfettwerte stellen ebenfalls wichtige Aspekte dar.

1.4. Biomarker zur Diagnose des ACS

Als erster Biomarker des Myokardinfarktes wurde 1954 die Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) entdeckt, welche heute als Aspartat-Aminotransferase (AST) bezeichnet wird (LaDue et al., 1954). Das Enzym ist nach 3-4 Stunden im Blut nachweisbar, erreicht seine Maximalkonzentration nach 15-28 Stunden und kehrt nach ca. 5 Tagen zu seinem Normalwert zurück (Penttilä et al., 2000). Das Enzym Laktatdehydrogenase (LDH) und seine spezifischeren Isoformen (LDH-1 und LDH-2) wurden als nächster Biomarker entdeckt, zeigten aber hohe falsch positive Werte und konnten sich somit nicht behaupten (Reis et al., 1988). Nachdem 1960 Dreyfus et al. die Creatinkinase-Aktivität als möglichen Marker des Myokardinfarktes entdeckten (Dreyfus et al., 1960), folgte nur wenige Jahre später die Identifizierung der spezifischeren Isoform MB (Muscle-Brain-Type), welche

überwiegend im Myokard vorkommt und sich aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität besser zur Diagnose eignete (Wagner et al., 1973).

Die WHO veröffentlichte 1971 erstmals eine standardisierte Definition des akuten Herzinfarkts (World Health Organization, 1971). Die Definition umfasste zu dieser Zeit das klinische Erscheinungsbild des Patienten, EKG-Veränderungen und einen Anstieg von unspezifischen Biomarkern wie CK oder LDH. Aufgrund der mangelnden Spezifität kam es sehr häufig zu falsch positiven Ergebnissen, da ein Anstieg dieser Biomarker bei vielen verschiedenen Erkrankungen der Leber, der Gallenwege oder der Skelettmuskulatur zu beobachten ist. Das ACC publizierte in Kooperation mit der ESC im Jahr 2000 eine neue Definition des akuten Myokardinfarktes, in welcher die Bestimmung von cTn und CK-MB als Goldstandard in der Diagnostik erwähnt wurde (The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee, 2000). Trotz höherer Spezifität der CK-MB im Vergleich zur CK kann es auch zu einem Anstieg bei verstärkter körperlicher Arbeit, Medikamentenintoxikation oder Rhabdomyolyse kommen, da sowohl CK als auch CK-MB beispielsweise im Skelettmuskel oder im Gastrointestinaltrakt vorkommen. Dieses Phänomen wurde erst kürzlich in einer Studie des Parkland Memorial Hospitals validiert (Kim und Hashim, 2016). In der Folge wurde Troponin als Ersatz für CK-MB in der Diagnostik des ACS diskutiert (Gerhardt et al., 2010) und setzte sich schließlich auch durch, da sogar leichtere Myokardschäden bei einem fehlenden Anstieg der CK-MB nachgewiesen werden konnten.

Ein weiterer Marker des kardialen Zelluntergangs ist das Myoglobin. Schon 1975 konnten Stone et al. zeigen, dass Myoglobin nach einem Myokardinfarkt im Serum erhöht nachweisbar ist (Stone et al., 1975). Ein wesentlicher Vorteil ist die schnelle Freisetzung, sodass es nach 1 - 3 Stunden schon im Blut nachgewiesen werden kann und nach 4 - 6 Stunden seinen Maximalwert erreicht (Penttilä et al., 2000). Aufgrund seiner sehr kurzen Halbwertszeit eignet sich Myoglobin als Marker nur in der Akutsituation. Weiterhin ist auch Myoglobin nicht uneingeschränkt spezifisch (Zaninotto et al., 1999).

Tabelle 3: Übersicht über die Biomarker zur Diagnose des ACS

Biomarker	Erster Assay, Jahr	Molekulargewicht, kDa	Kinetik		
			Nachweisbar nach, Stunden	Maximalwert, Stunden	Rückgang zum Ausgangswert, Tage
AST	1954	105	3 - 4	15 - 28	5
LDH	1955	140	5 - 10	60 - 144	12
CK	1960	83	3 - 9	10 - 20	3
CK-MB	1972	83	3 - 8	10 - 20	3
Myoglobin	1978	17,8	1 - 3	4 - 7	1 - 1,5
cTnI	1987	23,9	3 - 7	10 - 20	10
cTnT	1989	37	3 - 8	15 - 120	14

[modifiziert nach Danese und Montagnana, (2016)].

Im Laufe der letzten Jahre hat sich daher das kardiale Troponin als Goldstandard in der Diagnose des ACS durchgesetzt (Morrow et al., 2007). Der Grund hierfür sind letztendlich die hohe Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu den zur Verfügung stehenden biochemischen Markern für kardiale Schädigung und Nekrose (Thygesen et al., 2010). Die Freisetzung von cTn im Verlauf eines Myokardinfarktes ist durch einen initialen Anstieg gekennzeichnet, bis die Höchstkonzentration nach ungefähr 8 bis 28 Stunden erreicht ist (Mair et al., 1993). Daran schließt sich eine längere Plateauphase an, in welcher 3 bis 10 Tage lang erhöhte Troponin-Konzentrationen im Blut nachweisbar sind. Diese Plateauphase beträgt somit ein Vielfaches der Halbwertszeit des Troponins von ca. 2 Stunden, bedingt durch den kontinuierlichen Abbau und die Degeneration von strukturell gebundenem Troponin (Gerhardt et al., 1991). Weitere bekannte Ursachen für die Freisetzung von Troponin sind irreversible kardiale Schädigungen infolge einer Chemotherapie, einem viralen Infekt oder einem direkten Trauma und konsekutivem Zelltod der Myozyten. Aber auch eine Ischämie-bedingte Ausschüttung wird diskutiert (Abschnitt 1.6).

1.5. Troponin

1.5.1 Struktur und Funktion

Die erste Erwähnung des Troponins stammt von Bailey aus einem Beitrag, der 1946 im Nature Journal veröffentlicht wurde (Bailey, 1946). Doch die eigentliche Entdeckung des Troponins erfolgte durch den japanischen Physiologen Professor Setsuro Ebashi und stellt einen wichtigen Meilenstein in der Erforschung der Regulation der Muskelkontraktion dar (Ebashi, 1963, Ebashi et al., 1968). Es folgten viele Experimente und Studien zu dem neu entdeckten Protein, bis hin zu seiner heutigen Bedeutung in der Diagnose des Myokardinfarktes.

Das kardiale Troponin wird aus einem Komplex gebildet, welcher aus 3 Proteinuntereinheiten besteht. Jedes dieser Proteine wird von einem eigenen Gen codiert (Parmacek und Solaro, 2004). Der Troponin-Komplex besteht aus kardialem Troponin T (cTnT), kardialem Troponin I (cTnI) und Troponin C (Greaser und Gergely, 1971) und ist in Abbildung 5 dargestellt. Troponin T ist ein ca. 35-kDa asymmetrisches Protein, welches das Troponin mit dem Tropomyosin verknüpft. Troponin I ist eine ca. 23-kDa große inhibitorische Untereinheit und verhindert die Kontraktion bei zu geringer Ca^{2+} -Konzentration. Bei Troponin C handelt es sich um eine 18-kDa Untereinheit, welche für die Bindung zu Ca^{2+} zuständig ist (Parmacek und Solaro, 2004). Die Interaktion zwischen Aktin und Myosin, und somit die Kontraktion des Herzmuskels, wird durch Troponin reguliert. Alle drei Troponine sind nicht nur im Herzmuskel, sondern auch im Skelettmuskel zu finden. Allerdings wurden für Troponin I und T spezifische Isoformen des Myokards entdeckt. Troponin C dagegen wird von 2 Genen kodiert, von denen eines sowohl im Skelettmuskel als auch im Herzmuskel exprimiert wird (Parmacek und Leiden, 1989). Durch diese fehlende Spezifität des Troponin C ist es nicht verwunderlich, dass es in der Diagnostik des Myokardinfarktes keine Bedeutung findet. Die verschiedenen Isoformen der kardialen Troponine T und I können durch unterschiedliche Aminosäuresequenzen nachgewiesen werden und ermöglichen eine Bestimmung durch gegen cTnT oder cTnI gerichtete Antikörper mit Hilfe von Immunoassays (Larue et al., 1992). Bei der Auswahl der Antikörper muss beachtet werden, dass eine Homologie in der Aminosäuresequenz der Troponine des Skelettmuskels und des Herzens besteht. Diese Homologie ist am stärksten ausgeprägt im Bereich der spezifischen Funktion des Troponins. Im Falle des TnI ist dies im Bereich der Bindungsstelle zu Aktin, welche für die Inhibierung der

Actomyosin-ATPase zuständig ist (Wilkinson und Grand, 1978). Die kardialen Troponine finden sich im Myokard nicht nur strukturell gebunden als Teil des kontraktiven Apparates, sondern auch in einer kleinen Menge (2 - 8%) frei im Zytosol (Katus et al., 1991, Bleier et al., 1998).

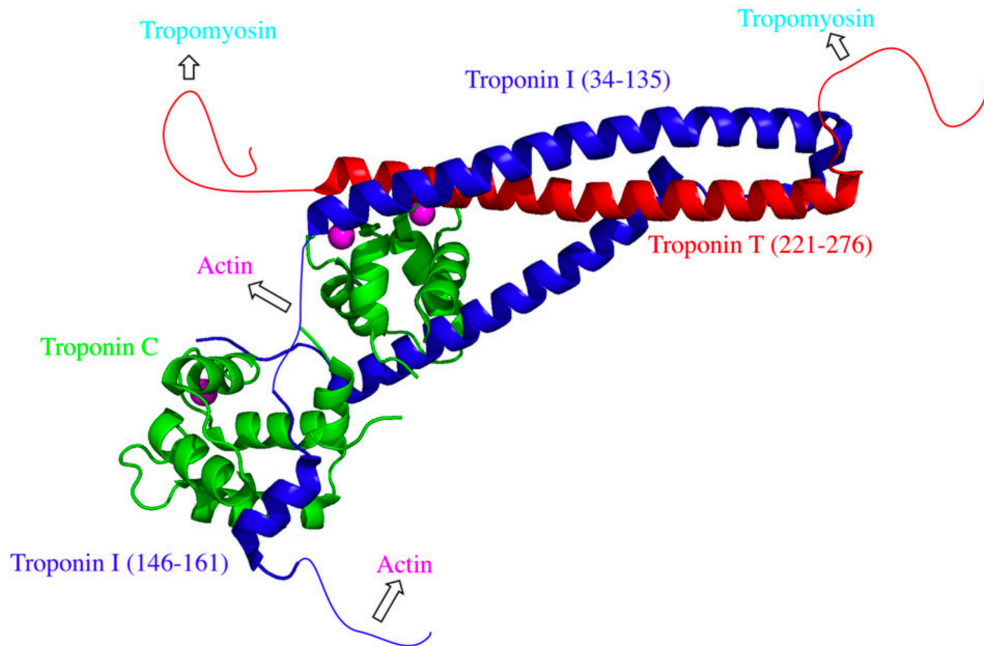


Abbildung 5: Röntgenstruktur des kardialen Troponin-Kernkomplexes; cTnC ist grün gefärbt und die 3 gebundenen Ca²⁺ sind durch Magentakugeln dargestellt, cTnI ist blau gefärbt und cTnT ist rot gefärbt; [übernommen von Li und Hwang, (2015)].

1.5.2 Troponin Assays

Die zunehmende Bedeutung der Troponine hat zur Entwicklung von immer sensitiveren und spezifischeren Assays geführt und somit neue Möglichkeiten in der frühen Diagnose des Myokardinfarkts geschaffen. Diese Fortschritte haben zur aktuellen Definition des akuten Myokardinfarktes beigetragen (Thygesen et al., 2012). Eines der Hauptkriterien dieser Definition ist, wie in Abschnitt 1.3.1 beschrieben, die Detektion eines Anstiegs oder Abfalls von kardialen Biomarkern mit einem Wert über dem Grenzwert der 99. Perzentile einer repräsentativen Referenzgruppe (ORW). Da diese Sollwertgrenze als Diagnosekriterium für den Myokardinfarkt dient, muss sie für jeden Troponin Assay bestimmt werden und durch ein ausreichendes Qualitätsmanagement in den einzelnen Laboren validiert werden. Der Wert der 99. Perzentile entspricht ungefähr drei Standardabweichungen des Mittelwertes der Referenzgruppe und ermöglicht eine

Minimierung von falsch positiven Ergebnissen (Jaffe, 2012). Um die notwendige Präzision sicherzustellen, sollte der Variationskoeffizient (CV) der 99. Perzentile ORW kleiner gleich 10% betragen. Durch eine hohe Präzision wird die Verwendung von sensitiveren Assays möglich gemacht und die Erkennung von Konzentrationsveränderungen erleichtert. Assays mit einem CV über 20% bei der 99. Perzentile ORW sollten daher nicht verwendet werden (Jaffe et al., 2010).

Der erste Troponin I Assay wurde 1987 beschrieben (Cummins et al., 1987). Hierbei handelte es sich um einen Radioimmunassay (RIA), welcher zwei Tage zur Durchführung benötigte und eine Nachweisgrenze (LoD) von 10 µg/L aufwies. Wenige Jahre später wurde über gegen cTnI gerichtete monoklonale Antikörper berichtet (Larue et al., 1992, Bodor et al., 1992) und hieraus ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren (ELISA) zum Nachweis von cTnI entwickelt (Bodor et al., 1992). Der Assay wies eine LoD von 1,9 µg/L auf und hatte eine Bearbeitungszeit von 3,5 Stunden. In den letzten Jahren erfolgten viele weitere Optimierungen von verschiedenen Firmen, sodass heute eine Vielzahl von Assays basierend auf unterschiedlichen Plattformen existieren. Die Heterogenität dieser Assays erschwert die klinische Anwendung, da die Testergebnisse der einzelnen Assays nicht unbedingt vergleichbar sind und sich die Grenzwerte stark unterscheiden.

Den ersten halbautomatisierten Troponin T Assay entwickelte 1989 Katus et al., damals noch mit einem LoD von ca. 500 ng/L und einer Bearbeitungszeit von rund 90 Minuten (Katus et al., 1989). Eines der Hauptprobleme des Assays waren die Kreuzreaktionen mit der Isoform des Troponins des Skelettmuskels, sodass es zu falsch positiven Ergebnissen bei Patienten mit einem hohen Skelettmuskelzerfall (Rhabdomyolyse) kam. Die zweite Generation der cTnT-Assays zeigte weniger Kreuzreaktionen und die Bearbeitungszeit konnte deutlich gesenkt werden (Müller-Bardorff et al., 1997). Durch die Entwicklung der dritten und vierten Generation des Assays konnte die LoD weiter gesenkt werden und die Verdünnungslinearität gesteigert werden (Jernberg et al., 2003, Hermsen et al., 2007, Hallermayer et al., 1999). Dies wurde hauptsächlich durch die Implementierung von humanem cTnT zur Kalibrierung und FAB-Antikörpern zur Steigerung der Spezifität erreicht. Der Assay der vierten Generation zeigte eine LoD von 10 ng/L und einen Variationskoeffizienten von 10% bei einer Konzentration von 30 ng/L (Hermsen et al., 2007). Der aktuelle hoch-sensitive Troponin T Assay (fünfte Generation; hs-cTnT) grenzt sich durch eine neue Technik der Antikörper-Erkennung von seinem

Vorgängermodell ab. Weiterhin wurde die Probenmenge erhöht und die Pufferzusammenstellung verbessert, sodass die Sensitivität gesteigert werden konnte. Der aktuelle Assay verfügt über eine LoD von 5 ng/L und die 99. Perzentile ORW des Assays liegt bei 14 ng/L (Giannitsis et al., 2010). Der hs-TnT Assay ist nur bei Roche Diagnostics verfügbar, sodass hier keine Probleme in der Standardisierung von Testergebnissen bestehen.

Giannitsis et al. konnten in einer der ersten Validierungen dieses hochsensitiven cTnT Assays von Roche zeigen, dass die Voraussetzungen der Leitlinien des ESC-ACCF-AHA-WHF für den Troponin Assay erfüllt wurden (Giannitsis et al., 2010). Es wurde beschrieben, dass fast 20% mehr Patienten mit der finalen Diagnose eines NSTEMI identifiziert werden konnten und diese Diagnose im Schnitt früher gestellt werden konnte. Dennoch ist aktuell nur der etwas weniger sensitive Assay der vierten Generation von der Food and Drug Administration (FDA) in den Vereinigten Staaten von Amerika zugelassen.

In einer zweiten Multicenter-Studie (Saenger et al., 2011) konnten diese Ergebnisse reproduziert werden. Schon in diesen beiden Publikationen wurde die mögliche Notwendigkeit der Implementierung eines Anstiegs oder Abfalls der Troponin-Konzentration in die Leitlinie zur Diagnose eines akuten Myokardinfarktes diskutiert. Denn durch die höhere Sensitivität der Assays und die Möglichkeit der Messung von Konzentrationen nahe der 99. Perzentile wurde die Frage nach der Ursache von leichten Troponin-Anstiegen immer wichtiger. Der akute Myokardinfarkt sollte von anderen Krankheiten, welche mit einer chronischen leichten Erhöhung von Troponin einhergehen, klar abzugrenzen sein.

In der stenoCardia Studie (Keller et al., 2009) wurde ein hoch-sensitiver cTnI Assay getestet und mit einem herkömmlichen cTnT Assay zu drei Zeitpunkten verglichen. Es konnte auch hier gezeigt werden, dass die sensitiven Assays den Standard-Assays gegenüber überlegen waren. Am meisten profitierten Patienten, bei denen die Brustschmerzen noch nicht lange bestanden.

Durch die Entwicklung neuer Assays zur Bestimmung von hoch-sensitivem Troponin haben sich neue Möglichkeiten, aber auch Schwierigkeiten bei der Interpretation von Testergebnissen und in der Diagnostik des ACS ergeben. Diese sollen im nächsten Abschnitt diskutiert werden. Eine Übersicht zu den hochsensitiven und den aktuell für Forschungszwecken genutzten ultrasensitiven Assays bietet Tabelle 4.

Tabelle 4: Überblick der hoch-sensitiven und für Forschungszwecke genutzten ultrasensitiven Troponin Assays

Hersteller/ Assay	LoD, ng/L	99. Perzentile, ng/L	CV der 99. Perzentile, %
Hoch-sensitive Troponin I Assays			
Abbott Architect STAT hs-cTnI	1,1 - 1,9	26,2	4
Abbott Architect i2000 STAT cTnI	9	28	14
Abbott AxSYM ADV TnI	20	34	14
Beckman Coulter Access hs-TnI	2-3	8,6	10
Beckman Coulter AccuTNI+3	10	20	14
Ortho Clinical Diagnostics hs-cTnI	1,0	16 - 23	10
Ortho Clinical Diagnostics Vitros ECI cTnI ES	12	34	10
Siemens Vista hsTnI	0,8	33 - 55	<5
Siemens Advia Centaur TNI Ultra	6	40	8,8
Siemens Dimension Vista	15	45	10
Siemens Dimension RXL TNI	40	70	20
Tosoh ST AIA-PACK TNI	60	60	8,5
Hoch-sensitive Troponin T Assays			
Roche Elecsys hs-cTnT (5. Generation)	5	14	8
Roche Elecsys TnT (4. Generation)	10	10	30
Ultra-sensitive Assays (Forschungszwecke)			
Singulex Erenna hs-cTnI	0,09	10,1	9,0
Nanosphere VeriSens hs-cTnI	0,2	2,8	9,5
Quanterix SiMoA TnI	0,01	NA	NA
NA = nicht verfügbar; [modifiziert nach Westermann et al., (2017) und Jarolim, (2015)].			

1.5.3 Interpretation von Testergebnissen

Die Definition einer gesunden Referenzgruppe zur Bestimmung der 99. Perzentile stellt einen wichtigen Aspekt bei der Betrachtung von Testergebnissen der verschiedenen Troponin Assays dar. Bis heute sind keine einheitlichen Standards festgelegt worden, sodass die Referenzgruppen der verschiedenen hoch-sensitiven

Assays stark voneinander abweichen. Die Anzahl der in die Studien zur Bestimmung der 99. Perzentile eingeschlossenen Personen sowie deren Alter und Komorbiditäten sind dabei die wichtigsten Vergleichspunkte und variieren stark (Apple et al., 2012). Auch wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen, dass ein ACS bei Frauen seltener diagnostiziert wird und Frauen im Vergleich zu Männern eine schlechtere Prognose bei der Diagnose eines ACS haben (Akhter et al., 2009, Berger et al., 2009). Ein möglicher Grund sind niedrigere Referenzwerte der Biomarker für eine Myokardischämie bei Frauen, welchen bisher bei der klinischen Betrachtung keine Bedeutung zugesprochen wird (Jaffe und Apple, 2014). Viele Hersteller gehen aber inzwischen dazu über, geschlechtsspezifische Werte für die 99. Perzentile ORW anzugeben.

Die Frage nach der Sensitivität und die damit verbundene Kategorisierung eines Assays stellt einen weiteren Diskussionspunkt dar. In unterschiedlichen Kontexten werden die Assays zum Teil nach klinischem Gebrauch oder nach Generationen geordnet. Ein etwas systematischerer Ansatz wurde von Wu und Christenson dahingehend vorgeschlagen, die Assays anhand des prozentualen Anteils der in einer Referenzgruppe messbaren Werte zu sortieren (Wu und Christenson, 2013). Der optimale Assay wäre somit ein 100%-Assay, welcher bei 100% einer gesunden Referenzgruppe messbare cTn-Konzentrationen quantifiziert. Die am weitesten verbreitete Kategorisierung erfolgt aber in einfache Gruppen: niedrig, mittel, hoch-sensitiv und ultra-sensitiv. Per Definition muss ein „hoch-sensitiver“ Assay aktuell zwei Kriterien erfüllen. Zum einen sollen, wie zuvor beschrieben, der Variationskoeffizient (CV) der 99. Perzentile ORW kleiner gleich 10% betragen und zum anderen soll die Troponin-Konzentration unterhalb der 99. Perzentile mit einem Assay in mindestens 50% (optimal >95%) bei gesunden Personen nachgewiesen werden können (Jaffe et al., 2000). Die geringe Ungenauigkeit ermöglicht das Erkennen von kleineren Konzentrationsveränderungen, gerade bei niedrigen Troponin-Konzentrationen. Als ultrasensitiv werden aktuell Assays beschrieben, welche ausschließlich zu Forschungszwecken benutzt werden. Sie erfüllen alle Kriterien der hoch-sensitiven Assays und messen cTn-Konzentrationen, welche weit unter den niedrigsten Konzentrationen liegen, die bei einem gesunden Menschen gemessen wurden.

Jede Messung eines Laborparameters wird durch die analytische und die biologische Varianz beeinflusst. Unter der biologischen Variabilität versteht man die

natürlichen Veränderungen eines Laborparameters aufgrund physiologischer Unterschiede zwischen Probanden. Mit den neuen hoch-sensitiven Assays ist es nun möglich, die biologische Variabilität sowie den daraus berechneten Reference Change Value (RCV) zu bestimmen. Die Größen werden in einer gesunden Referenzgruppe bestimmt, da Veränderungen eines Testergebnisses, welche sich im Bereich der biologischen Variabilität befinden, nicht allein dem Krankheitsprozess zugeschrieben werden können (Wu, 2013).

1.5.4 Weitere Ursachen erhöhter Troponin-Konzentrationen

Liegt ein Troponin-Wert oberhalb der 99. Perzentile ohne klinische Zeichen einer Myokardischämie, und damit einer Myokardschädigung vor, sollte an andere akute oder chronische Ursachen gedacht werden. Ein akutes Geschehen wird von einem Anstieg und/ oder Abfall der Troponin-Konzentration begleitet, während sich eine chronische Erkrankung eher in persistierenden erhöhten Konzentrationen zeigt.

Zu den möglichen Ursachen einer kardialen Schädigung gehören Myokarditis, Herzinsuffizienz (Masson et al., 2012), Sepsis, Lungenembolie (Lankeit et al., 2010), Schlaganfall, Tachyarrhythmien und chronische Erkrankungen wie KHK (Omland et al., 2009), Diabetes oder Niereninsuffizienz. Tabelle 5 gibt einen Überblick über mögliche Krankheitsbilder und Syndrome, welche zu erhöhten Konzentrationen von Troponin führen können. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass selbst einmalig erhöhte Troponin-Konzentrationen eine schlechtere Langzeitprognose für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen in der Zukunft voraussagen können (Sarkisian et al., 2016b, Bardaji et al., 2015).

Bei der Myokarditis handelt es sich um eine entzündliche Krankheit des Herzens, allerdings ist der genaue Pathomechanismus bis heute ungeklärt. Lauer et al. konnten bei 28 von 80 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Myokarditis erhöhte Troponin T-Werte nachweisen (Lauer et al., 1997). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass erhöhte Troponin-Konzentrationen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Myokarditis einhergingen (Ukena et al., 2014). Die Studienpopulation war mit nur 70 Patienten ebenfalls gering. Agewall et al. beschrieben in ihrer Arbeit von 2011, dass der Anstieg der kardialen Marker ungefähr proportional zum Schweregrad der Entzündung verläuft (Agewall et al., 2011). Die ESC hat in ihrer Leitlinie zwar den Einschluss von Troponin im Rahmen

der Diagnostik als Kriterium empfohlen, dennoch schließt ein negativer Test nicht das Vorliegen einer Myokarditis aus (Caforio et al., 2013).

Auch Patienten mit einer Herzinsuffizienz zeigen häufig erhöhte Troponin Werte. In der ADHERE Register-Studie wurden bei 4.240 Patienten (6,3% des gesamten Studienkollektives) mit einer akuten dekompensierten Herzinsuffizienz positive Troponinwerte festgestellt (Peacock et al., 2008). Diese Patientengruppe zeigte eine erhöhte Mortalität und Morbidität im Vergleich zu Patienten ohne erhöhte Troponin-Werte. In der RELAX-AHF Studie konnten diese Ergebnisse validiert werden. Bei 90% der 1.161 Patienten wurden hoch-sensitive Troponin-Werte, unter der Verwendung eines hs-cTnT Assays (Roche Elecsys Troponin T High-sensitivity) oberhalb der 99. Perzentile (ORW) gemessen (Felker et al., 2015). Pascual-Figal et al. zeigten, dass die Sterblichkeitsrate proportional zur Troponin-Konzentration anstieg (Pascual-Figal et al., 2012). Auch hier wurde das Troponin mit dem Roche Elecsys Troponin T High-sensitivity Assay gemessen. Weiterhin trug die Messung von Troponin in Kombination mit dem B-natriuretischem Peptid als etabliertem Biomarker zu einer verbesserten Risikostratifizierung bei (Sakhuja et al., 2007). Masson et al. beschrieben ebenfalls die Zuverlässigkeit erhöhter Troponin-Konzentrationen als prognostischen Marker für spätere kardiovaskuläre Ereignisse (Masson et al., 2012).

Eine häufige Komplikation bei Patienten mit Sepsis ist eine kardiale Funktionsstörung, besonders, wenn es zu einem septischen Schock kommt. Neben dieser Ursache für die Troponin-Ausschüttung werden Mechanismen wie Schädigung durch Endotoxine, Entzündung, Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch oder Effekte durch Vasopressoren und Cytokine diskutiert (Roongsritong et al., 2004). In der ALBIOS Studie (Masson et al., 2016) wurden bei 84,5% der 995 Patienten erhöhte hs-cTnT (Roche, ECLIA Cobas e411) Konzentrationen gemessen. In einer aktuellen Meta-Analyse (Sheyin et al., 2015) mit 1.857 Patienten zeigten sich bei 60,5% erhöhte Troponin-Konzentrationen. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine frühere Meta-Analyse (Bessière et al., 2013). Beide Analysen konnten eine schlechtere Prognose bei Vorliegen von erhöhten Troponin-Werten und eine damit einhergehende erhöhte Mortalitätsrate zeigen.

In mehreren Studien konnten bei Patienten mit einer nachgewiesenen Lungenembolie erhöhte Troponin-Konzentrationen nachgewiesen werden, unabhängig von dem Vorliegen einer KHK (Giannitsis et al., 2000, Becattini et al.,

2007). In einer Meta-Analyse von 2015 wurde eine mit Troponin-Konzentrationen einhergehende erhöhte Sterblichkeit beschrieben (Bajaj et al., 2015). Diese Ergebnisse konnten in einer weiteren Studie (Lankeit et al., 2010) durch die Messung von hs-cTn validiert werden. Im Rahmen der akuten Lungenembolie wurde daher Troponin als zusätzlicher prädiktiver Marker anerkannt und konnte den prädiktiven Wert einer Echokardiografie besonders bei Patienten mit niedrigem Risiko erhöhen (Becattini et al., 2016, Konstantinides et al., 2014).

Aufgrund der erhöhten Troponin-Konzentrationen bei Erkrankungen unterschiedlichster Genese wird seit langem diskutiert, ob Troponin nicht nur als Marker für Nekrose oder myokardiale Schädigung, sondern auch als Marker für eine reversiblen Ischämie Verwendung finden kann.

Tabelle 5: Ursachen erhöhter Troponin-Konzentrationen

Ursachen erhöhter Troponin-Konzentrationen		
	Akut	Chronisch
Kardial	Akutes Koronarsyndrom	Koronare Herzkrankheit
	Intraprozedural (PCI, CABG)	Chronische Herzinsuffizienz
	Akut dekompensierte Herzinsuffizienz	Strukturelle Herzerkrankung (Klappenvitien, Kardiomyopathien)
	Lungenembolie	
	Aortendissektion	
	Arrhythmien	
	Hypertensive Krise	
	Myokarditis, Endokarditis	
Nicht-kardial	Sepsis	Chronische Niereninsuffizienz
	Akute Niereninsuffizienz	Anämie
	Chemotherapie, kardiotoxische Substanzen	Hypertonus
	Neurologische Erkrankungen (Schlaganfall, Epilepsie, Blutungen)	Infiltrative Erkrankungen (Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose)
	Extreme körperliche Anstrengung (z.B. Marathon)	Sarkome
	Trauma	
	Rhabdomyolyse	
[modifiziert nach Jarolim, (2015)].		

1.6 Wertigkeit des Troponins als Ischämie-Marker

Ein nach wie vor umstrittenes Thema ist die Frage nach der Wertigkeit der kardialen Troponine, nicht nur als Biomarker für den Zelluntergang des Myokards, sondern auch als Marker für eine (reversiblen) Ischämie. Es wurde bereits gezeigt, dass Erhöhungen des kardialen Troponins auch unter klinischen Bedingungen ohne offensichtlichen Zusammenhang mit einer Myokardschädigung beobachtet werden können. In einigen Studien wurde die Möglichkeit einer Ischämie-bedingten Freisetzung von Troponin ohne das Vorliegen eines irreversiblen Zelltods der Myozyten diskutiert (Wu und Ford, 1999, Hammarsten et al., 2018, Hickman et al., 2010, White, 2011).

In der „Dritten universellen Definition des Myokardinfarktes“ (Thygesen et al., 2012) wurde noch die Meinung vertreten, dass eine Erhöhung der Troponin-Konzentration im Blut immer mit Nekrose von Myozyten einhergeht. In der aktuellen Definition wird beschrieben, dass erhöhte Troponin-Konzentrationen zwar eine Myokardschädigung widerspiegeln, jedoch die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen nicht ersichtlich sind. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Ausschüttung von Troponin auch ohne Nekrose erfolgen kann.

Es existieren verschiedene Theorien, welche den Mechanismus der Troponin-Ausschüttung erklären könnten. Diese reichen von Nekrose, Apoptose, Zellwandpermeabilität und verminderter Ausscheidung bis hin zu Membran-Vesikeln. Klinkenberg et al. konnten in einer Studie zeigen, dass nach einem 30-Kilometer Lauf bei den meisten Teilnehmern Troponin-Konzentrationen oberhalb der klinischen Entscheidungsgrenze für einen akuten Myokardinfarkt lagen (Klinkenberg et al., 2016). In einer experimentellen Studie an Schweinen konnte gezeigt werden, dass cTnI auch ohne Nekrose freigesetzt wurde (Feng et al., 1998).

Die Freisetzung durch Zellnekrose der Myozyten ist jedoch der wahrscheinlichste Mechanismus der Troponin-Erhöhung, besonders wenn diese vorübergehend ist (White et al., 2014). Ursache der Nekrose können Ischämie, Toxizität, Sepsis, Trauma oder Entzündung sein. Myofibrillen bestehen aus mehreren Einheiten von Ca^{2+} -aktivierten, ATP-verbrauchenden Sarkomeren. Sobald Ca^{2+} in das Zytoplasma eindringt, kontrahieren die Sarkomere und verbrauchen schnell das gesamte ATP. Dies führt zu einer Nekrose der Myozyten und Freisetzung von Troponin zusammen mit anderen Zellinhalten (Piper et al.,

2003). Jennings et al. konnten zeigen, dass es, bedingt durch den Abfall des zytoplasmatischen ATP-Levels, zu der Ausbildung von intrazellulären Ödemen kommt (Jennings et al., 1978). Die Plasmamembran wird zunächst zerbrechlich, ohne direkt zu zerfallen, sofern die Umgebung nicht sauer oder hypoosmotisch ist (Steenbergen et al., 1985). Bei Reoxygenierung oder Kontraktion der umgebenden Zellen kommt es schließlich zur Ruptur der Zellmembran, sodass intrazelluläre Proteine wie Troponin ausgeschüttet werden, und zu Kontraktionsbandnekrosen (Hammarsten et al., 2018).

Ein weiterer bekannter Mechanismus ist der programmierte Zelltod, die Apoptose (Kerr et al., 1972). Obwohl ausdifferenzierte Zellen wie Myozyten oder Neurone unter normalen Bedingungen keine Apoptose betreiben, konnte gezeigt werden, dass diese durch Ischämie oder Hypoxie im Zuge einer Herzinsuffizienz ausgelöst werden kann (Narula et al., 1996). Im Gegensatz zur Nekrose benötigt die Apoptose Energie und aktive Signaltransduktion. Die Zelle schrumpft und es kommt zu einer Verdichtung des Chromatins, Fragmentierung der DNA und Aktivierung von Caspasen, sodass Troponin beim folgenden Zelluntergang freigesetzt werden kann.

Der regelhafte Zellumsatz der Myozyten stellt einen weiteren Mechanismus dar. Das Thema der Regenerationsfähigkeit des menschlichen Myokards ist weiterhin umstritten. Bergmann et al. konnten in einer Studie zeigen, dass die Umsatzrate von Kardiomyozyten 0,5 - 1,0% pro Jahr beträgt und im Laufe des Lebens abnimmt (Bergmann et al., 2015). Es werden somit ca. 50% der Kardiomyozyten bei einer Lebensspanne von 75 Jahren erneuert. Ob durch diese langsame Zellumsatzrate eine messbare Konzentration von Troponin freigesetzt wird, ist fraglich.

In verschiedenen Tier-Versuchen wurde gezeigt, dass es durch eine transiente Ischämie an Rattenherzen zur Proteolyse und Vernetzung von Proteinen kam, darunter auch cTnI (Gao et al., 1997, McDonough et al., 1999). Diese kleineren Troponin-Abbauprodukte könnten die intakte Zellmembran überwinden und so zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration beitragen. Streng et al. konnten zeigen, dass es in den ersten 3 Stunden nach Ischämiebeginn zu einem intrazellulären Troponinabfall um 23 - 52% kommt, welcher allerdings nicht mit einem parallelen Anstieg im Medium einherging (Streng et al., 2014). Es liegen

keine Daten zu Studien am Menschen vor, und eine Proteolyse von TnI konnte auch nicht in allen Studien validiert werden (White et al., 2005).

Ein weiterer möglicher Mechanismus besteht in einer vorübergehend erhöhten Zellwandpermeabilität, welche sich unabhängig von nekrotischen Vorgängen darstellt. Mögliche Ursachen stellen Zellwunden („cell wounds“), die Bildung und Freisetzung aus Membranbläschen („Blebs“) oder Mikropartikeln dar (Mair et al., 2018). In Versuchsanordnungen oder in Tiermodellen können Kardiomyozyten Makromoleküle über die Plasmamembran austauschen (Piper et al., 1984, Demonbreun und McNally, 2016, Cooper und McNeil, 2015). Durch die erhöhte Durchlässigkeit können Proteine wie der freie Anteil des Troponins das Zytosol verlassen und so in die Blutbahn gelangen.

Eine letzte Theorie sieht die Entstehung und Ausschüttung von Membran-Vesikeln („Blebs“) als Ursache erhöhter Troponin-Konzentrationen. Diese Vesikel entstehen als Antwort auf eine Ischämie, welcher die Zelle ausgesetzt ist. Kommt es zu einer Reperfusion, bevor die Zelle nekrotisch geworden ist, werden die Vesikel resorbiert oder in die Blutbahn abgegeben und die zytosolischen Bestandteile ausgeschüttet (Hickman et al., 2010). Schwartz et al. konnten die Entstehung von „Blebs“ in ischämischen Kardiomyozyten nachweisen, ohne dass es zu einem Zelluntergang kam (Schwartz et al., 1984).

Unabhängig von dem zugrundeliegenden Mechanismus wird eine akute Myokardschädigung in Kombination mit einem Anstieg oder Abfall von Troponin mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile ORW und dem klinischen Hinweis einer Myokardischämie als akuter Myokardinfarkt kategorisiert. Histologisch zeigen sich teilweise auch Hinweise auf eine Myokardschädigung mit einhergehender Nekrose von Myozyten bei nicht-ischämischen Ursachen der Myokardschädigung (Giannitsis und Katus, 2013, Eggers und Lindahl, 2017).

1.7 Fragestellung

Die Belastung der Gesundheitssysteme durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den Industrienationen ist beachtlich. Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen nach wie vor die häufigste Todesursache weltweit dar. Aufgrund des demografischen Wandels nimmt die Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen überdies weiterhin zu. Troponin-Tests spielen eine wichtige Rolle bei der Diagnose eines Myokardinfarkts und stellen aktuell den Goldstandard dar. Der technologische Fortschritt hat zu immer sensitiveren Troponin Assays und somit zu einem verstärkten Nachweis erhöhter Troponin-Konzentrationen ohne klinischen Nachweis einer Myokardischämie geführt. Diese Entität wurde kürzlich in der „Vierten universellen Definition des Myokardinfarkts“ als Myokardschädigung definiert. Erste Ergebnisse haben gezeigt, dass die Überlebensrate dieser Patientengruppe mit der eines akuten Koronarsyndroms vergleichbar ist. Müller et al. beschrieben eine Eventrate (Tod, Myokardinfarkt und kardiovaskulär bedingte Revaskularisation) von 22% nach 450 Tagen bei 442 Non-ACS Patienten (Mueller et al., 2014). Agewall et al. konnten zeigen, dass die Mortalitätsrate von Non-ACS Patienten mit erhöhten Troponin-Konzentrationen vergleichbar mit der von Patienten mit einem Myokardinfarkt war (Agewall et al., 2011). Und in einer Studie von Irfan et al. wurde eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit hs-TnT Konzentrationen >14 ng/L ohne eine kardiologische Ursache beschrieben (HR 3,0, $p=0,02$) (Irfan et al., 2012).

Die aktuellen Leitlinien empfehlen, diese spezielle Patientengruppe zu beobachten. Sind andere akute Ursachen für erhöhte Konzentrationen von Troponin ausgeschlossen, werden die Patienten nach umfassender Diagnostik ohne eine spezifische Therapie aus dem Krankenhaus entlassen. Das weitere Management dieser Patienten stellt eine Herausforderung für alle klinisch tätigen Ärzte dar.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es daher, diese Patientengruppe genauer zu charakterisieren und die Relevanz erhöhter kardialer Troponin-Konzentrationen bei Patienten ohne offensichtliche Myokardischämie in einem Follow-Up zu evaluieren. Diese Untersuchungen wurden mithilfe einer prospektiven Kohortenstudie am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg durchgeführt und mit den Ergebnissen einer bereits abgeschlossenen Multicenter-Studie verglichen.

2. Material und Methoden

2.1 Die prospektive BACC Studie

2.1.1 Studiendesign

Die BACC Studie (Biomarker in Acute Cardiovascular Care) ist eine prospektive Kohortenstudie und wird seit Juli 2013 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf von der Klinik für Kardiologie durchgeführt. Die Studie ist als Substudie eingegliedert in die Clinical Cohort Studies („Klinische Kohortenstudien“) des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg, welche sich mit der aktuellen Forschung auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf-Erkrankungen beschäftigen.

Das Hauptziel der BACC Studie ist die Optimierung der biomarkerbasierten Diagnostik und die Therapie des akuten Koronarsyndroms. Die Studie umfasst eine umfangreiche Biobank, welche DNA-, RNA-, Serum- und Plasmaproben beinhaltet. Seit Juli 2013 wurden 2.307 Patienten, die sich mit akutem Thoraxschmerz in der zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vorstellten, nach Gewährleistung der Notfallversorgung in der Chest Pain Unit (CPU) in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde unter www.clinicaltrials.gov (NCT02355457) registriert. Das Studienprotokoll entspricht den Auflagen der lokalen Behörden sowie der Deklaration von Helsinki zur guten klinischen Praxis in Studien und wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg akzeptiert.

2.1.2 Studienstruktur und Studienpopulation

Die Zielgruppe der BACC Studie sind alle sich mit akuten thorakalen Schmerzen in der Notaufnahme (CPU) des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg vorstellenden Patienten. Die Patienten wurden nach einer ersten Voruntersuchung von dem betreuenden Arzt über die Studie informiert und aufgeklärt. Nach erfolgter Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie und Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurde mit allen Patienten eine ausführliche Eingangsuntersuchung durchgeführt. Die Patientenrekrutierung wurde an den diagnostischen und therapeutischen Prozess angepasst und, falls notwendig, sofort unterbrochen.

Es mussten folgende Kriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllt sein:

Einschlusskriterien:

- Mindestalter 18 Jahre

- Akute oder subakute thorakale Schmerzen suggestiv für eine Myokardischämie
- Fähigkeit, die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen
- Schriftliche Einwilligung bei Studieneinschluss

Ausschlusskriterien:

- Unzureichende Kenntnis der deutschen Sprache
- Körperliche oder psychologische Unfähigkeit zur Kooperation bei der Untersuchung

2.1.3 Spezifische Durchführung der Studie

Alle Patienten wurden bei Aufnahme gemäß den aktuellen Leitlinien von 2011 (Hamm et al., 2011) bzw. 2015 (Roffi et al., 2016) eingehend untersucht. Der Standard für die Untersuchung von Patienten mit einem Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom umfasste ein 12-Kanal Ruhe-EKG, eine Echokardiographie, eine körperliche Untersuchung sowie eine ausführliche Anamnese.

Eine Blutentnahme zur Bestimmung des Troponin T erfolgte direkt bei Aufnahme (0h) und nach 3 Stunden (3h). Zur Bestimmung des Troponin I erfolgte neben den Abnahmezeitpunkten 0h und 3h eine zusätzliche Blutentnahme 1 Stunde nach Aufnahme (1h) zum Vergleich eines 1-Stunden-Algorithmus mit dem bisher verwendeten 3-Stunden-Algorithmus.

Die primäre Diagnose eines akuten Myokardinfarktes wurde anhand der Kriterien der aktuellen Leitlinien gestellt, sobald eine Nekrose des Herzmuskelgewebes vereinbar mit einer kardialen Ischämie, zusammen mit klinischen Symptomen einer Ischämie oder EKG-Veränderungen entsprechend einer Ischämie oder der Verlust von vitalem Myokard in einer bildgebenden Darstellung nachgewiesen werden konnten. Sobald einer der Messwerte des Troponins oberhalb des Referenzwertes von 14 ng/L lag in Kombination mit einer steigenden oder fallenden Dynamik von mindestens 20% innerhalb von wenigen Stunden nach Aufnahme, wurde die Diagnose eines NSTEMI gestellt. Für die schlussendliche Diagnose bei Entlassung wurden sämtliche klinischen, laborchemischen und bildgebenden Daten von zwei unabhängigen Kardiologen, welche keinen Einblick in die Studienergebnisse hatten, bewertet. Gab es

Unstimmigkeiten bei der Diagnosestellung, wurde ein dritter Kardiologe hinzugezogen.

Die Diagnose eines Diabetes mellitus wurde bei aktueller Einnahme von Antidiabetika oder Insulin gestellt. Das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus oder einer Hyperlipidämie wurde der Patientenakte entnommen bzw. im Fragebogen erfasst, ebenso das Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit, einer bereits durchgeführten Revaskularisationstherapie oder eines vorausgegangenen Myokardinfarkts.

Vorhofflimmern wurde anhand des EKG oder anhand der Anamnese diagnostiziert. Lag eine reduzierte Auswurffraktion des linken Ventrikels vor ($EF < 35\%$), wurde die Diagnose „Herzinsuffizienz“ gestellt. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde anhand der CDK-EPI Formel berechnet (Levey et al., 2009).

2.1.3.1 Eingangsuntersuchung

Zu Beginn wurde eine allgemeine Datenerhebung und eine Eingangsuntersuchung durchgeführt, um eine Grundlage für einen späteren Vergleich zu schaffen. Zur allgemeinen Datenerhebung gehörten folgende Parameter:

- Kontaktinformationen des Patienten
- Selbstständig auszufüllender Fragebogen bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren, Lebensstilfaktoren und Morbidität
- Blutentnahme

Des Weiteren wurden folgende Daten aus der Patientenakte entnommen:

- Alter und Geschlecht
- Aufnahme- und Entlassungsdatum
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Zeitpunkt des letzten Krankenhausaufenthaltes
- Dringlichkeit der Behandlung
- Klinische Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, Gewicht, Größe, Temperatur und Hüft- sowie Bauchumfang
- Medikation bei Aufnahme, während des Aufenthaltes und bei Entlassung
- Diagnose bei Entlassung

Außerdem wurden die Ergebnisse einer Herzkatheteruntersuchung, Echokardiographie, Sonographie der Karotiden, Spirometrie, Elektrokardiographie,

24-Stunden-Blutdruckmessung, Röntgen / CT / MRT, Schrittmachersprechstunde mit einbezogen, falls diese im Vorfeld erfolgt waren.

2.1.3.2 Biobanking

Unter einer Biobank versteht man die Sammlung von biologischem Material beziehungsweise menschlichen Körpersubstanzen (beispielsweise Blut- oder Gewebeproben), welche mit den dazugehörigen Hintergrundinformationen (Alter, Geschlecht, Krankheit oder Medikamente) der Probanden gespeichert werden. Durch die Verknüpfung dieser Informationen mit den Ergebnissen der Untersuchung der Proben ergeben sich bedeutende Möglichkeiten in der klinischen Forschung.

Anhand von standardisierten Protokollen wurden Proben entnommen, verarbeitet und in dafür vorgesehenen Aufbewahrungsräumlichkeiten eingelagert. Zur Vermeidung von Fehlern, Abweichungen und zur Sicherstellung der Einheitlichkeit der Proben wurden Standardarbeitsanweisungen (Standard operating procedures, SOP) erstellt. Die Reproduzierbarkeit der Probenentnahme und Probenverarbeitung wurde somit sichergestellt und ein dem höchsten wissenschaftlichen und ethischen Standard entsprechendes Arbeiten ermöglicht.

Folgende Biomaterial-Proben wurden für das Biobanking entnommen:

A. Blutproben: Die Blutentnahme erfolgt in sitzender Position in der Ellenbeuge oder am Unterarm. Insgesamt wurden den Probanden ca. 100 ml Blut entnommen und nach dem Biobanking-Protokoll verarbeitet. Folgende Blutröhrchen wurden zur Entnahme benötigt (Verwendungszweck in Klammern):

1. 1 CPT Vacutainer BD, 8 ml (Biobanking)
2. 3 Citrat-Monovetten, 2,5 ml (Biobanking)
3. 2 Serum-Monovetten, 7,5 ml (Biobanking)
4. 3 EDTA-Monovetten, 7,5 ml (Biobanking)
5. 2 PAXgene Röhrchen, 2,5 ml (Genexpressionsanalyse)

B. Urin: Die Probanden wurden gebeten, eine Mittelstrahlurin-Probe abzugeben.

Es wurden pro Proband 10 Aliquots a 300mcl eingelagert.

2.1.3.3 Laboranalyse

Um doppelte Messungen zu vermeiden, wurde die Laboranalyse aufgeteilt. Zum einen wurde das Routinelabor im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes in die Studie mit einbezogen. Die Untersuchung der frischen Blutproben erfolgte durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Zum anderen wurden zusätzliche Blutproben für Zwecke der klinischen Kohortenstudie eigens entnommen und als Biobanking eingelagert, um zu einem späteren Zeitpunkt untersucht zu werden.

Zur Bestimmung des Troponin T wurde der Elecsys Troponin T high sensitive Assay (Roche Diagnostics) benutzt. Die 99. Perzentile der Referenzgruppe des Assays lag bei 14 ng/L und die Nachweisgrenze (LoD) bei 5 ng/L.

Für die Bestimmung des Troponin I wurde ein hoch-sensitiver Immunoassay von Abbott benutzt (Architect *i*2000_{SR}, Abbott Diagnostics). Die untere Nachweisgrenze (LoD) dieses Assay liegt bei 1,9 ng/L bei einem Spektrum von 0-50.000 ng/L. Bei einer Konzentration von 5,2 ng/L hatte der Assay einen Variationskoeffizienten von 10%. Die Intraassay-Varianz betrug 4,26% und die Interassay-Varianz 6,29% (Zeller et al., 2014). Die 99. Perzentile der Referenzgruppe (Allgemeinbevölkerung) betrug 27 ng/L (Zeller et al., 2015) (Weitere Informationen in Abschnitt 2.4.2).

2.1.4 Troponin I Ausschluss und Diagnose-Algorithmus

Der Ausschluss eines NSTEMI wurde definiert durch eine TnI-Konzentration unterhalb des optimalen Cut-off-Wertes von 6 ng/L zum Zeitpunkt der Aufnahme und nach 1 Stunde oder zum Zeitpunkt der Aufnahme und nach 3 Stunden. Für den Vergleich wurde nur die Konzentration zum Zeitpunkt der Aufnahme verwendet.

Die Diagnose eines NSTEMI richtete sich nach einem der folgenden Algorithmen: eine TnI-Konzentration von über 6 ng/L eine Stunde nach Aufnahme zusammen mit einem Anstieg oder Abfall von mindestens 12 ng/L oder einer TnI-Konzentration von über 6 ng/L drei Stunden nach Aufnahme zusammen mit einem Anstieg oder Abfall von mindestens 12 ng/L. Durch die für die Definition notwendige Dynamik der TnI-Konzentration wurde ein höherer positiver prädiktiver Wert (PPV) für die Diagnose eines NSTEMI erreicht und die falsch positiven Ergebnisse konnten so minimiert werden. Als Folge konnten unnötige invasive Prozeduren verhindert werden.

Patienten, bei denen weder ein Ausschluss noch die Diagnose eines NSTEMI gestellt werden konnten, wurden definiert als „Gray-Zone“. Diese Gruppe zeichnete sich durch erhöhte Konzentrationen von TnI, jedoch eine fehlende Dynamik aus und wird nach der aktuellen Definition des Myokardinfarktes als Myokardschädigung erfasst (Thygesen et al., 2018).

2.1.5 Follow-Up

Ein Follow-Up wurde 6 Monate, 1 Jahr und 2 Jahre nach Einschluss in die Studie durchgeführt. Als primärer Endpunkt des Follow-Ups wurde akuter Thoraxschmerz aufgrund kardialer Ursachen (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, etc.) definiert. Die notwendigen Informationen wurden über Hausärzte, die Patientenakte oder direkt durch einen Fragebogen (telefonisch oder per Post) eingeholt. Wenn die Informationen über keinen dieser Wege verfügbar waren, wurde eine Auskunft über einen möglichen Todesfall bei den regionalen Standesämtern angefordert.

2.1.6 Datenmanagement

Sämtliche entnommene Proben sowie die Daten aus Befunden und Untersuchungen und die klinischen Daten wurden pseudonymisiert gespeichert. Personenbezogene Daten wurden in einer separaten Datenbank gespeichert. Die Daten zur Erhebung der Biobank im Rahmen der Klinischen Kohortenstudien wurden mehrfach pseudonymisiert, um die anonyme Herausgabe von Daten an Forschungspartner zu ermöglichen. Durch die mehrfache Pseudonymisierung ist es diesen nicht möglich, Studienergebnisse einer Person zuzuordnen.

Alle für die Studie relevanten Daten wurden am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg gespeichert. Die Pflege, Pseudonymisierung und Bearbeitung der Daten erfolgte durch einen Stammdatenverwalter. Nur autorisierte Personen hatten Zugriff auf die Daten, und die Nutzung wurde durch spezielle Komitees kontrolliert.

2.2 Die prospektive stenoCardia Studie

2.2.1 Studienpopulation und Studiendesign

Bei der als Multicenter-Studie angelegten stenoCardia Studie handelt es sich ebenfalls um eine prospektive Kohortenstudie. Die Patienten-Rekrutierung erfolgte in den Notaufnahmen/ Chest Pain Units der drei teilnehmenden Zentren: Johannes Gutenberg Universitätsklinikum Mainz, Bundeswehrkrankenhaus Koblenz und Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2008 konnten 1.818 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Das Studienprotokoll entspricht den Auflagen der lokalen Behörden sowie der Deklaration von Helsinki zur guten klinischen Praxis in Studien und wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz und Hamburg akzeptiert. Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger Basis und erst, nachdem eine schriftliche Einverständniserklärung vorlag. Alle Patienten im Alter zwischen 18 und 85 Jahren mit akuten Brustschmerzen kamen als Zielgruppe für die Teilnahme an der Studie in Frage. Ausschlusskriterien waren in den letzten 4 Wochen stattgefundene Operationen oder Traumata, ein offensichtlich erkennbarer Drogenkonsum oder eine Anämie mit einer Hämoglobin-Konzentrationen <10 g/dL. Die Blutentnahme für die Routineuntersuchung sowie zur Etablierung eines Biobankings erfolgte zum Zeitpunkt der Aufnahme, nach 3 Stunden und nach 6 Stunden. Hierdurch konnte die Messgenauigkeit des sensitiven Troponin-I-Assays im Verlauf bestimmt werden.

2.2.2 Laboranalyse

Für die Bestimmung des Troponin I wurde ebenfalls ein hoch-sensitiver Immunoassay von Abbott benutzt (Architect $i2000_{SR}$, Abbott Diagnostics). Die untere Nachweisgrenze (LoD) dieses Assays liegt bei 1,9 ng/L bei einem Spektrum von 0 - 50.000 ng/L. Bei einer Konzentration von 5,2 ng/L hatte der Assay einen Variationskoeffizienten von 10 Prozent. Die Intraassay-Varianz betrug 4,26% und die Interassay-Varianz 6,29% (Zeller et al., 2014). Die 99. Perzentile der Referenzgruppe (Allgemeinbevölkerung) betrug 27 ng/L (Zeller et al., 2015) (Weitere Informationen in Abschnitt 2.4.2).

2.2.3 Follow-Up

Alle Patienten wurden 6 Monate und 3 Jahre nach ihrer initialen Aufnahme kontaktiert. Als primäre Endpunkte der Studie wurden Sterblichkeit, stattgefundenen Herzinfarkt, erlittener Schlaganfall, erneute Hospitalisierung aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen oder die Durchführung einer ungeplanten perkutanen Koronarintervention (PCI) definiert. Die notwendigen Informationen wurden über Hausärzte, die Patientenakte oder direkt durch einen Fragebogen (telefonisch oder per Post) eingeholt. Wenn die Informationen über keinen dieser Wege verfügbar waren, wurde eine Auskunft über einen möglichen Todesfall bei den regionalen Standesämtern angefordert.

2.3 Statistische Analyse

Die Studienpopulationen wurden in Bezug auf verschiedene soziodemografische und medizinische Merkmale beschrieben. Das mediane Follow-Up wurde durch Verwendung der Kaplan-Meier Follow-Up Schätzung berechnet (Schemper und Smith, 1996). Auch die Prozentsätze wurden mithilfe der Kaplan-Meier Schätzung berechnet. Die Überlebensraten wurden ebenfalls mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und statistisch signifikante Unterschiede mit dem Log-Rank-Test bewertet. Für kontinuierliche Variablen wird der Median (25. Perzentile, 75. Perzentile) angegeben. Für binäre Variablen sind absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Cox-Regressionen wurden für die Endpunkte 1) Tod, 2) kardiovaskulärer Tod/ MI, 3) kardiovaskulärer Tod/ MI/ PCI in beiden Studien durchgeführt. Die relevanten Variablen von Interesse sind die kategorialen Variablen, die durch Kombinieren des ACS-Status und der kategorialen Troponin-Variablen definiert werden, deren Werte alle kleiner oder gleich der 99. Perzentile und mindestens ein Wert größer als die 99. Perzentile sind. In einem zusätzlichen Modell wurde die Alters- und Geschlechtsanpassung auf herkömmliche kardiovaskuläre Risikofaktoren (BMI, Diabetes, Raucherstatus, Dyslipidämie, Bluthochdruck, Familienanamnese, bekannte CAD) ausgedehnt. Die Variablen zwischen der BACC- und der stenoCardia-Kohorte variieren nur geringfügig. Mit Hilfe der multiplen Imputation wurden fehlende Werte geschätzt. Hierfür verwendet wurde „*Multivariate Imputations*“ von Chained Equations (MICE) (van Buuren und Groothuis-Oudshoorn, 2011). Alle Berechnungen wurden mit dem

Statistikprogramm R in der Version 3.5.1 (<http://www.r-project.org/>) durchgeführt. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

2.4 Bestimmung von Troponin mittels hoch-sensitiver Assays

2.4.1 Bestimmung von TnT mittels hoch-sensitivem Roche-Assay

Bei dem verwendeten Troponin T high sensitive (TnT-hs) Assay von Roche Diagnostics handelt es sich um einen Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) zur in-vitro Quantifizierung von kardialem Troponin T in humanen Serum- und Plasmaproben.

2.4.1.1 Testverfahren

Zur Bestimmung des Troponin T wird ein einstufiges Sandwichprinzip verwendet, welches insgesamt 18 Minuten in Anspruch nimmt. Zunächst werden 50 μ L der Serum- oder Plasmaprobe des Patienten mit biotinylierten und mit ruthenylierten monoklonalen Antikörpern inkubiert. Durch Zugabe der Antikörper gegen zwei verschiedene Epitope des kardialen Troponin T bildet sich ein Sandwich-Komplex aus cTnT mit jeweils einem biotinylierten und einem ruthenylierten Antikörper. Im nächsten Schritt werden Streptavidin-beschichtete Mikropartikel zu der Probe hinzugefügt, sodass sich die Sandwich-Komplexe über eine Verbindung von Biotin und Streptavidin an die Festphase binden. Für die Messung wird das Reagenzgemisch in die Messkammer überführt. Dort werden die Mikropartikel magnetisch an der Oberfläche der Elektrode fixiert, und die nicht gebundenen Substanzen werden entfernt. Als nächstes wird eine Spannung angelegt und somit eine Lumineszenz induziert. Diese Lumineszenz kann in einem nächsten Schritt mit einem Photomultiplier gemessen werden. Dabei ist die Signalstärke in etwa proportional zur cTnT-Konzentration der Probe. Schlussendlich werden die Ergebnisse anhand einer Kalibrationskurve ermittelt, welche durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert wird. Folgende Immunoassay-Systeme sind zur Durchführung des ECLIA von Roche vorgesehen: Elecsys 2010, cobas e 411, cobas e 601, cobas e 602 und Modular Analytics E 170.

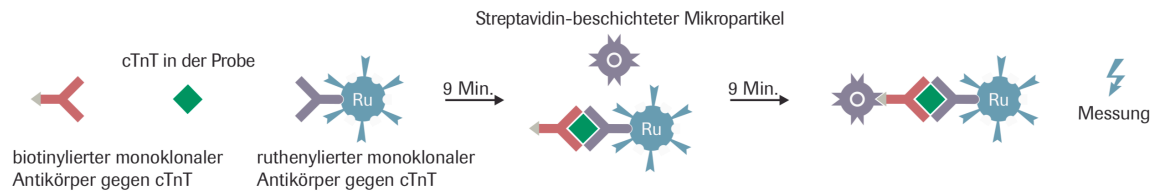


Abbildung 6: Testprinzip: Einstufiges Sandwichprinzip (Testdauer 18 Min.), Troponin T high sensitive (TnT-hs) Assay von Roche Diagnostics; [übernommen aus Roche Diagnostics, Datenblatt, (2012)].

2.4.1.2 Referenzwerte

Die Erfassungsgrenze (LoB) des Troponin T high sensitive (TnT-hs) Assays liegt bei 3 ng/L, die Nachweisgrenze (LoD) bei 5 ng/L und die Bestimmungsgrenze (LoQ) bei 13 ng/L. Der Messbereich liegt bei 3 – 10.000 ng/L. Die 99. Perzentile der Referenzgruppe des Assays liegt bei 14 ng/L, der 95%-Vertrauensbereich liegt bei 12,7 - 24,9 ng/L. Die analytische Leistung des Troponin T high sensitive Assays wurde in einer internationalen Multicenterstudie von Saenger et al. (Saenger et al., 2011) evaluiert. Die Studienpopulation umfasste 533 gesunde Probanden. Der Assay entsprach den Leitlinien und Empfehlungen der ESC-ACCF-AHA-WHF in sämtlichen Anforderungen.

Die LoB und LoD wurden entsprechend den Anforderungen der Richtlinien des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) und die LoQ mittels Tests, welche zur Ermittlung der funktionalen Sensitivität dienen, bestimmt. Die LoB definiert potentiell detektierbare Analytkonzentrationen in Replikaten analytfreier Proben und besagt, dass die Konzentrationen analytfreier Proben mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% unterhalb dieses Grenzwertes gefunden werden. Die LoD definiert die Konzentration, unterhalb welcher keine Unterscheidung zu analytischen Artefakten erfolgen kann. Sie wird bestimmt aus der LoB und der Standardabweichung von Proben mit sehr niedrigen Konzentrationen. Die LoD gibt die niedrigste Konzentration analythaltiger Proben an, welche mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% oberhalb der LoB liegen. Die LoQ wird auch als funktionale Sensitivität bezeichnet und beschreibt die niedrigste Konzentration eines Analyten, welche noch zuverlässig bestimmt werden kann.

In einer Validierung von Giannitsis et al. zeigten sich sehr ähnliche Ergebnisse (Giannitsis et al., 2010). Der Messbereich lag ebenfalls bei 3 – 10.000 ng/L. Die 99. Perzentile der Referenzgruppe des Assays lag bei 13,5 ng/L, und der Variationskoeffizient für diese Konzentration lag bei 9% unter der Verwendung des

Elecsys 2010 Immunoassays. Geschlechterspezifisch lagen die Werte für Frauen bei 10,0 ng/L und für Männer bei 14,5 ng/L. Weiterhin zeigte der Assay keine Kreuzreaktionen oder Interferenzen zwischen kardialem oder skelettalem Troponin.

2.4.2 Bestimmung von TnI mittels hoch-sensitivem Abbott-Assay

Für die Bestimmung des Troponin I wurde der hoch-sensitive Immunoassay Architect *STAT* Hoch-sensitives Troponin I von Abbott Diagnostics verwendet. Ebenso wie der Troponin T Assay von Roche Diagnostics ist auch der Troponin-I von Abbott ein 2-Schritt-Immunoassay und dient zum Nachweis von cTnI in menschlichen Plasma- und Serumproben.

2.4.2.1 Testverfahren

Bei dem Troponin I Assay handelt es sich um einen Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immuno-Assay (CMIA) mit flexiblen Assay-Protokollen. Diese Assay-Protokolle werden auch als Chemiflex bezeichnet.

Zur Bestimmung des kardialen Troponin I wird zunächst die Plasma- oder Serumprobe mit anti-Troponin-I-Antikörpern beschichteten paramagnetischen Mikropartikeln gemischt. Das Troponin I kann nun an die mit anti-Troponin-I beschichteten Mikropartikeln binden und bildet so einen Komplex. Nach erfolgter Inkubation und Waschen wird in einem zweiten Schritt das anti-Troponin-I akridiniummarkierte Konjugat der Probe zugegeben. Danach folgt eine weitere Inkubation und ein weiterer Waschzyklus. Anschließend wird dem Reaktionsgemisch eine Pre-Trigger- und Triggerlösung zugegeben. Hierbei entsteht eine Chemilumineszenzreaktion, welche in relativen Lichteinheiten (RLE) gemessen wird. Die Menge an cTnI in der Probe ist dabei zu den vom optischen System des gemessenen RLE direkt proportional. Die cTnI-Konzentration wird anhand einer Standardkurve, die mit Kalibratoren bekannter cTnI-Konzentrationen erstellt wurde, abgelesen.

2.4.2.2 Referenzwerte

Die ermittelte LoB liegt für diesen Assay in einem Bereich von 0,7 bis 1,3 ng/L und die LoD im Bereich von 1,1 und 1,9 ng/L bei einem Messbereich von 10 – 50.000 ng/L. Bei einer Konzentration von 4,7 ng/L hatte der Assay einen Variationskoeffizienten von 10 Prozent. Die 99. Perzentile der Referenzgruppe

betrug 26,2 ng/L (4% VC). Geschlechterspezifisch lagen die Werte für Frauen bei 15,6 ng/L (5,3% VC) und für Männer bei 34,2 ng/L (3,4% VC). Eine Kreuzreaktivität des kardialen Troponin-I mit anderen Troponinen besteht in nur sehr geringem Maße. Sie beträgt $\leq 0,1$ % mit skelettalem Troponin I, die mit den kardialen Troponinen C und T ≤ 1 % (analytische Spezifität).

In einer europäischen Multicenter-Validierung von Krintus et al. (Krintus et al., 2014) konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Die 99. Perzentile der Referenzgruppe betrug hier 19,3 ng/L und war geschlechtsabhängig (Männer 27,0 ng/L und Frauen 11,4 ng/L). Die niedrigste Konzentration mit einem Variationskoeffizienten von 10% betrug 5,6 ng/L.

In einer Studie von Zeller et al. wurde aufgrund der Ergebnisse der Gutenberg Health Study die 99. Perzentile dieser Referenzgruppe bestimmt und validiert (Zeller et al., 2015). Die 99. Perzentile der Referenzgruppe betrug 27 ng/L und war abhängig von Alter, Geschlecht und kardialen Vorerkrankungen. Oberhalb der LoD von 1,9 ng/L konnte bei 81,6% der Probanden (Gesamtpopulation 4.138) hsTnI nachgewiesen werden.

3. Ergebnisse

Die Datenbank der BACC Studie umfasst die Informationen von 2.307 und die der stenoCardia Studie von 1.818 Patienten. Patienten mit einem STEMI wurden ausgeschlossen, wodurch die Datenbank von BACC auf 2.187 und von stenoCardia auf 1.688 Personen reduziert wurde. In der BACC Studie erfolgten Messungen zu den Zeitpunkten 0h, 1h und 3h nach der Aufnahme. In stenoCardia erfolgten nur Messungen bei 0h und 3h und es sind nur Daten für hs-TnI verfügbar. In BACC wurden nur Patienten berücksichtigt, die zu den Zeitpunkten 0h, 1h oder 3h mindestens einen Wert von hs-TnI oder hs-TnT hatten; in stenoCardia nur Patienten mit mindestens einen hs-TnI-Wert bei 0h oder 3h. Dies reduzierte die stenoCardia-Kohorte auf 1.652 Patienten.

3.1 Demografische Charakteristika

In Tabelle 6 sind die wichtigsten soziodemografischen Eigenschaften und Laborparameter der BACC-Kohorte zu Studienbeginn differenziert dargestellt. Es erfolgte eine Kategorisierung nach der vorliegenden Diagnose eines ACS oder Ausschluss eines ACS (Non-ACS). Das Durchschnittsalter der ACS-Patienten betrug 70 Jahre, der Non-ACS-Patienten 62 Jahre. Die Mehrheit der Teilnehmer war männlich; 70,8% in der ACS-Kohorte, 60,2% in der Non-ACS-Kohorte. Wie erwartet waren die Serumspiegel von hs-TnI und hs-TnT bei Patienten mit ACS höher als bei Non-ACS-Patienten. In der ACS-Gruppe war bei 52,7% eine Hyperlipoproteinämie und bei 81,5% eine Hypertonie vorhanden, verglichen mit 28,6% und 60,8% in der Non-ACS-Kohorte. In ähnlicher Weise gab es mehr Raucher (aktuell oder ehemals) in der ACS-Gruppe, die Vorgeschichte von CAD/ACVB/ PCI (57,7% gegenüber 23,9%) oder MI (29% gegenüber 10,7%) war signifikant höher und eine häufigere Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (60,7% gegenüber 28,9%) und Cholesterinsenkenenden Medikamenten (51% gegenüber 25,5%).

Tabelle 6: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs der BACC Studie

	Alle Patienten	Non-ACS	ACS
Patienten – Anzahl (%)	2187 (100)	1513 (69,2)	674 (30,8)
Alter – Jahre	65,0 (52,0 - 75,0)	62,0 (49,0 - 74,0)	70,0 (60,0 - 77,0)
Männlich – Anzahl (%)	1388 (63,5)	911 (60,2)	477 (70,8)
BMI – kg/m²	26,2 (23,7 - 29,6)	25,9 (23,4 - 29,4)	26,8 (24,4 - 29,8)
Dauerdiagnosen – Anzahl (%)			
Hypertonus	1465 (67,2)	918 (60,8)	547 (81,5)
Hyperlipoproteinämie	787 (36,0)	432 (28,6)	355 (52,7)
Diabetes mellitus	282 (13,0)	151 (10,1)	131 (19,6)
Raucherstatus – Anzahl (%)			
Ex-Raucher	558 (25,6)	362 (24,0)	196 (29,2)
Raucher aktuell	483 (22,2)	326 (21,6)	157 (23,4)
Vorerkrankungen – Anzahl (%)			
KHK/Bypass/PCI	751 (34,3)	362 (23,9)	389 (57,7)
Akuter Myokardinfarkt	357 (16,3)	162 (10,7)	195 (29,0)
Medikamentenanamnese – Anzahl (%)			
Lipidsenkende Medikation	721 (33,4)	380 (25,5)	341 (51,0)
Thrombozytenaggregationshemmer	839 (38,7)	432 (28,9)	407 (60,7)
Laborwerte			
Kreatinin – mg/dl	1,0 (0,8 - 1,2)	0,9 (0,8 - 1,1)	1,0 (0,9 - 1,3)
eGFR – ml/min/1,73m ²	76,5 (58,5 - 91,9)	80,2 (61,9 - 93,9)	69,1 (52,1 - 85,1)
Troponin			
hs-TnI 0h – ng/L	6,0 (2,7 - 16,5)	4,3 (2,2 - 8,8)	21,6 (6,5 - 154,0)
hs-TnI 1h – ng/L	6,1 (2,6 - 19,8)	4,3 (2,2 - 9,3)	32,8 (7,1 - 276,1)
hs-TnI 3h – ng/L	6,9 (3,1 - 23,7)	5,1 (2,4 - 10,7)	48,1 (8,2 - 499,3)
hs-TnT 0h – ng/L	9,0 (5,0 - 21,0)	7,0 (4,0 - 14,0)	23,0 (11,0 - 76,0)
hs-TnT 1h – ng/L	10,0 (5,0 - 23,0)	7,0 (4,0 - 13,0)	30,0 (12,0 - 95,0)
hs-TnT 3h – ng/L	10,0 (5,0 - 24,0)	7,0 (4,0 - 13,0)	35,0 (12,5 - 136,5)
ACS = akutes Koronarsyndrom, Non-ACS = Ausschluss eines akuten Koronarsyndroms, BMI = Body-Mass-Index, KHK = koronare Herzkrankheit, PCI = Perkutane Koronarintervention, CRP = C-reaktives Protein, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, hs-TnI = hoch-sensitives Troponin I, hs-TnT = hochsensitives Troponin T.			

In Tabelle 7 sind die wichtigsten soziodemografischen Eigenschaften und Laborparameter der stenoCardia-Kohorte zu Studienbeginn differenziert dargestellt. Es erfolgte ebenfalls eine Kategorisierung nach der vorliegenden

Diagnose eines ACS oder Ausschluss eines ACS (Non-ACS). Das Durchschnittsalter der ACS-Patienten betrug 67 Jahre, der Non-ACS-Patienten 61 Jahre. Die Mehrheit der Teilnehmer war männlich; 72,5% in der ACS-Kohorte, 62,4% in der Non-ACS-Kohorte. Wie erwartet, waren die Serumspiegel von hs-TnI- und hs-TnT bei Patienten mit ACS höher als bei Non-ACS-Patienten. In der ACS-Gruppe war Dyslipidämie bei 80,2% und Hypertonie bei 83,6% vorhanden, verglichen mit 71,0% und 70,5% in der Non-ACS-Kohorte. In ähnlicher Weise gab es in der ACS-Gruppe mehr Raucher (aktuell oder ehemalig), die Vorgeschichte von CAD (48,4% gegenüber 31,6%) oder MI (31,1% gegenüber 19,3%) war signifikant höher und Thrombozytenaggregationshemmer (51,1% gegenüber 35,0%) und Cholesterin-senkenden Medikamente (38,8% gegenüber 29,0%) wurden häufiger eingenommen.

Tabelle 7: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs der stenoCardia Studie

	Alle Patienten	Non-ACS	ACS
Patienten – Anzahl (%)	1652 (100)	1147 (69,4)	505 (30,6)
Alter – Jahre	63,0 (52,0 - 72,0)	61,0 (50,0 - 71,0)	67,0 (57,0 - 74,0)
Männlich – Anzahl (%)	1082 (65,5)	716 (62,4)	366 (72,5)
BMI – kg/m²	27,1 (24,8, - 30,4)	26,9 (24,6 - 30,3)	27,5 (24,9 - 30,6)
Dauerdiagnosen – Anzahl (%)			
Hypertonus	1231 (74,5)	809 (70,5)	422 (83,6)
Dyslipidämie	1219 (73,8)	814 (71,0)	405 (80,2)
Diabetes mellitus	255 (15,8)	138 (12,3)	117 (23,5)
Raucherstatus – Anzahl (%)			
Ex-Raucher	480 (29,7)	321 (28,4)	159 (32,6)
Raucher aktuell	370 (22,5)	251 (21,9)	119 (23,8)
Vorerkrankungen – Anzahl (%)			
KHK	592 (36,7)	353 (31,6)	239 (48,4)
Akuter Myokardinfarkt	370 (22,9)	217 (19,3)	153 (31,1)
Medikamentenanamnese – Anzahl (%)			
Lipidsenkende Medikation	529 (32,0)	333 (29,0)	196 (38,8)
Thrombozytenaggregations-hemmer	659 (39,9)	401 (35,0)	258 (51,1)
Laborwerte			
Kreatinin – mg/dl	1,0 (0,8 - 1,1)	0,9 (0,8 - 1,1)	1,0 (0,8 - 1,1)
eGFR – ml/min/1,73m ²	84,2 (69,0 - 95,2)	85,4 (71,2 - 96,8)	80,8 (63,8 - 93,3)
Troponin			
hs-TnI 0h – ng/L	6,9 (3,4 - 28,8)	4,8 (2,8 - 10,4)	59,3 (11,1 - 460,2)
hs-TnI 3h – ng/L	7,8 (3,6 - 35,8)	5,4 (3,0 - 11,7)	184,8 (12,5 - 1211,8)
ACS= akutes Koronarsyndrom, Non-ACS= Ausschluss eines Akuten Koronarsyndroms, BMI = Body-Mass-Index, KHK = koronare Herzkrankheit, PCI = Perkutane Koronarintervention, CRP = C-reaktives Protein, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, hs-TnI= hoch-sensitives Troponin I			

3.2 Follow-Up

In diesem Abschnitt sind die Ereignisse und Ereignisraten der verschiedenen Endpunkte aufgezeigt. Die Ereignisraten wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Schätzung bestimmt (Schemper und Smith, 1996).

Das mediane Follow-Up in der BACC Studie betrug 1,6 Jahre und in der stenoCardia Studie 3,5 Jahre. Tabelle 8 zeigt die Anzahl der Ereignisse, unterteilt in die Endpunkte Tod, kardiovaskulärer Tod/ MI und kardiovaskulärer Tod/ MI/ PCI. Der Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ist in BACC nicht verfügbar und es wurde stattdessen der Endpunkt „Herztod“ verwendet. Zur verbesserten Übersicht wird in den folgenden Abschnitten nur der Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ verwendet. In BACC gab es eine kombinierte Ereignisrate für kardiovaskulärer Tod/ MI/ PCI in 2 Jahren von 9,8%. In stenoCardia gab es eine kombinierte Ereignisrate für kardiovaskulärer Tod/ MI/ PCI in 2 Jahren von 6,8%.

Tabelle 8: Follow-Up Übersicht der BACC und stenoCardia Studie

BACC						
Endpunkt	N	N Ereignisse	Mittleres FU (Jahre)	FU Bereich (Jahre)	N (%) Ereignisse 1 Jahr	N (%) Ereignisse 2 Jahre
Tod	2187	164	1,7	0 – 4,1	102 (5,2%)	150 (9,1%)
kardiovaskulärer Tod/ MI	2187	82	1,6	0 – 4,1	50 (2,5%)	72 (4,4%)
kardiovaskulärer Tod/ MI/ PCI	2185	203	1,6	0 – 4,1	134 (6,6%)	174 (9,8%)
stenoCardia						
Endpunkt	N	N Ereignisse	Mittleres FU (Jahre)	FU Bereich (Jahre)	N (%) Ereignisse 1 Jahr	N (%) Ereignisse 2 Jahre
Tod	1623	70	3,6	0 – 10,1	35 (2,3%)	49 (3,2%)
kardiovaskulärer Tod/ MI	1623	70	3,6	0 – 10,1	32 (2,1%)	47 (3,1%)
kardiovaskulärer Tod/ MI/ PCI	1623	141	3,5	0 – 10,1	61 (4,0%)	102 (6,8%)

3.3 Cox-Regressionsanalysen

Cox-Regressionen wurden für die Endpunkte 1. Tod, 2. kardiovaskulärer Tod/ MI, 3. kardiovaskulärer Tod/ MI/ PCI in BACC und stenoCardia durchgeführt.

In der BACC Studie wurden folgende Variablen zur Adjustierung der Modelle verwendet:

- Modell 1: Alter, Geschlecht

- Modell 2: Alter, Geschlecht, (BMI, Raucherstatus, Familienanamnese, Hyperlipoproteinämie, Bluthochdruck, bekannte KHK/ Bypass/ PCI)

In der stenoCardia Studie wurden folgende Variablen zur Adjustierung der Modelle verwendet:

- Modell 1: Alter, Geschlecht
- Modell 2: Alter, Geschlecht, (BMI, Raucherstatus, Familienanamnese, Dyslipidämie, Bluthochdruck, bekannte KHK)

Die Tabellen zeigen jeweils eine Übersicht der beiden Modelle für jeden Endpunkt und den verwendeten Troponin Assay. EPV gibt die Anzahl der Ereignisse pro Variable an. Simulationsstudien legen nahe, dass die Verwendung von mindestens 10 oder 20 EPVs zuverlässige Modelle liefert (Harrell, 2015).

3.3.1 Endpunkt Tod

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die ermittelten Cox-Regressionsanalysen bezüglich des Endpunktes Tod. In der BACC Studie betragen die HR in der Non-ACS-Kohorte für den Endpunkt Tod während der Nachuntersuchung 4,28 [95% CI: 2,60 - 7,04, p <0,001] für hs-TnT, während sie 2,26 [95% CI: 1,39 - 3,68, p 0,0011] für hs-Tnl betrug. Die HRs in der ACS-Gruppe waren mit 3,96 (p <0,001) für hs-TnT und 2,17 (p <0,001) für hs-Tnl ähnlich hoch. In den vollständig adjustierten Cox-Regressionsanalysen betrug die HR für die Vorhersage des Todes nach Anpassung an häufige kardiovaskuläre Risikofaktoren (Modell 2) 4,51 (p <0,001) in der Non-ACS-Kohorte für hs-TnT und 2,12 (p <0,001) für hs-Tnl. In der ACS-Gruppe betragen die HRs 3,61 (p <0,001) für hs-TnT und 1,81 (p= 0,0028) für hs-Tnl.

In der Validierungskohorte (stenoCardia) zeigen sich HRs in der Non-ACS-Kohorte für die Vorhersage des Todes während der Nachuntersuchung von 2,08 [95% CI: 1,02-4,23, p 0,044] für hs-Tnl, und im vollständig angepassten Modell 2 von 1,81 [95% CI: 0,85 - 3,85, p 0,12]. In der ACS-Gruppe betragen die HRs 2,39 (p 0,002) und 2,55 (p 0,002) im angepassten Modell 2.

Tabelle 9: Cox-Regressionsanalysen: Endpunkt Tod

BACC Studie, Troponin T			
Model	Diagnose/ Troponin-Cutoff	HR (95% CI)	p-Wert
1	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin T Werte ≤14 ng/L	0,65 (0,19 - 2,15)	0,48
	ACS/ min. 1 Troponin T Wert >14 ng/L	3,96 (2,45 - 6,39)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin T Wert >14 ng/L	4,28 (2,60 - 7,04)	<0,001
2	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin T Werte ≤14 ng/L	0,46 (0,11 - 2,01)	0,30
	ACS/ min. 1 Troponin T Wert >14 ng/L	3,61 (2,08 - 6,29)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin T Wert >14 ng/L	4,51 (2,57 - 7,93)	<0,001
BACC Studie, Troponin I			
Model	Diagnose/ Troponin-Cutoff	HR (95% CI)	p-Wert
1	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin I Werte ≤26,2 ng/L	0,74 (0,41 – 1,32)	0,31
	ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	2,17 (1,53 – 3,08)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	2,26 (1,39 – 3,68)	0,001
2	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin I Werte ≤26,2 ng/L	0,55 (0,28 - 1,08)	0,081
	ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	1,81 (1,23 - 2,68)	0,003
	Non-ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	2,12 (1,25 - 3,60)	0,006
stenoCardia Studie, Troponin I			
Model	Diagnose/ Troponin-Cutoff	HR (95% CI)	p-Wert

1	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin I Werte ≤26,2 ng/L	0,88 (0,36 - 2,15)	0,78
	ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	2,39 (1,39 - 4,12)	0,002
	Non-ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	2,08 (1,02 - 4,23)	0,044
2	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin I Werte ≤26,2 ng/L	0,90 (0,36 - 2,24)	0,82
	ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	2,55 (1,41 - 4,61)	0,002
	Non-ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	1,81 (0,85 - 3,85)	0,12

3.3.2 Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ Myokardinfarkt

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die ermittelten Cox-Regressionsanalysen bezüglich des Endpunktes kardiovaskulärer Tod/ MI. In der BACC Studie betragen die HR in der Non-ACS-Kohorte während der Nachuntersuchung 8,62 [95% CI: 3,62-20,52, p <0,001] für hs-TnT, während sie 4,57 [95% CI: 2,33 – 8,95, <0,001] für hsTnl betrug. Die HRs in der ACS-Gruppe waren mit 9,07 (p <0,001) für hs-TnT und 3,91 (p <0,001) für hs-Tnl ähnlich hoch. In den vollständig adjustierten Cox-Regressionsanalysen betrug die HR für die Vorhersage des Endpunktes kardiovaskulärer Tod/ MI nach Anpassung an häufige kardiovaskuläre Risikofaktoren (Modell 2) 8,87 [95% CI: 3,24 – 24,31, p <0,001] in der Non-ACS-Kohorte für hs-TnT und 4,01 [95% CI: 1,91 – 8,41, p <0,001] für hs-Tnl. In der ACS-Gruppe betragen die HRs 7,87 (p <0,001) für hs-TnT und 3,09 (p = <0,001) für hs-Tnl.

In der Validierungskohorte (stenoCardia) zeigten sich HRs in der Non-ACS-Kohorte für die Vorhersage des Todes während der Nachuntersuchung von 5,49 [95% CI: 2,52 – 11,96, p <0,001] für hs-Tnl und im vollständig angepassten Modell 2 von 4,73 [95% CI: 2,09 – 10,72, p <0,001]. In der ACS-Gruppe betragen die HRs 7,42 (p <0,001) und 6,64 (p <0,001) im angepassten Modell 2.

Tabelle 10: Cox-Regressionsanalysen: Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI

BACC Studie, Troponin T			
Model	Diagnose/ Troponin-Cutoff	HR (95% CI)	p-Wert
1	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin T Werte ≤14 ng/L	4,01 (1,27 - 12,69)	0,018
	ACS/ min. 1 Troponin T Wert >14 ng/L	9,07 (3,94 - 20,87)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin T Wert >14 ng/L	8,62 (3,62 - 20,52)	<0,001
2	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin T Werte ≤ 14 ng/L	2,74 (0,71 - 10,58)	0,14
	ACS/ min. 1 Troponin T Wert >14 ng/L	7,87 (2,94 - 21,06)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin T Wert >14 ng/L	8,87 (3,24 - 24,31)	<0,001
BACC Studie, Troponin I			
Model	Diagnose/ Troponin-Cutoff	HR (95% CI)	p-Wert
1	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin I Werte ≤26,2 ng/L	1,43 (0,66 - 3,10)	0,36
	ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	3,91 (2,31 - 6,61)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	4,57 (2,33 - 8,95)	<0,001
2	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin I Werte ≤26,2 ng/L	0,88 (0,36 - 2,16)	0,78
	ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	3,09 (1,72 - 5,56)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	4,01 (1,91 - 8,41)	<0,001
stenoCardia Studie, Troponin I			
Model	Diagnose/ Troponin-Cutoff	HR (95% CI)	p-Wert

1	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin I Werte ≤26,2 ng/L	2,12 (0,81 - 5,58)	0,13
	ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	7,42 (3,99 - 13,83)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	5,49 (2,52 - 11,96)	<0,001
2	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin I Werte ≤26,2 ng/L	1,47 (0,52 - 4,18)	0,47
	ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	6,64 (3,44 - 12,80)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	4,73 (2,09 - 10,72)	<0,001

3.3.3 Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ Myokardinfarkt/ Koronarintervention

In Bezug auf den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI/ PCI gibt Tabelle 11 eine Übersicht. hs-TnT ermöglichte in der BACC Kohorte eine zuverlässige Vorhersage mit einer HR von 3,22 [95% CI: 2,03 - 5,10, p <0,001] in der gesamten Non-ACS-Kohorte und einer HR von 3,12 [95% CI: 1,91 – 5,05, p <0,001] für hs-TnI. In der ACS-Gruppe betragen die HRs für hs-TnT 4,48 (p <0,001) und für hs-TnI 3,43 (p <0,001). In unserem adjustierten Modell betrug die HR für das kombinierte Ergebnis in der Non-ACS-Gruppe 2,78 [95% CI: 1,69 – 4,56, p <0,001] für hs-TnT und 2,66 [95% CI: 1,59 – 4,45, p <0,001] für hs-TnI. In der ACS-Gruppe betragen die HRs 3,02 (p <0,001) für hs-TnT und 2,43 (p <0,001) für hs-TnI.

In stenoCardia zeigt sich bezüglich des kombinierten Endpunkts für hs-TnI eine zuverlässige Vorhersage mit einer HR von 3,01 [95% CI: 1,65 - 5,48, p <0,001] in der gesamten Non-ACS-Kohorte und einer HR von 3,01 [95% CI: 1,60 – 5,61, p <0,001] nach vollständiger Adjustierung. In der ACS-Gruppe betragen die HRs 5,85 (p <0,001) und 6,06 (p <0,001) im angepassten Modell 2.

Tabelle 11: Cox-Regressionsanalysen: Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI/ Koronarintervention

BACC Studie, Troponin T			
Model	Diagnose/ Troponin-Cutoff	HR (95% CI)	p-Wert
1	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin T Werte ≤14 ng/L	4,24 (2,55 - 7,06)	<0,001
	ACS/ min. 1 Troponin T Wert >14 ng/L	4,48 (2,96 - 6,77)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin T Wert >14 ng/L	3,22 (2,03 - 5,10)	<0,001
2	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin T Werte ≤14 ng/L	2,46 (1,39 - 4,37)	0,002
	ACS/ min. 1 Troponin T Wert >14 ng/L	3,02 (1,91 - 4,76)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin T Wert >14 ng/L	2,78 (1,69 - 4,56)	<0,001
BACC Studie, Troponin I			
Model	Diagnose/ Troponin-Cutoff	HR (95% CI)	p-Wert
1	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin I Werte ≤26,2 ng/L	2,50 (1,68 - 3,74)	<0,001
	ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	3,43 (2,44 - 4,81)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	3,12 (1,92 - 5,05)	<0,001
2	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin I Werte ≤26,2 ng/L	1,49 (0,95 – 2,35)	0,083
	ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	2,43 (1,68 - 3,51)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	2,66 (1,59 - 4,45)	<0,001
stenoCardia Studie, Troponin I			
Model	Diagnose/ Troponin-Cutoff	HR (95% CI)	p-Wert

1	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin I Werte ≤26,2 ng/L	2,94 (1,68 - 5,16)	<0,001
	ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	5,85 (3,86 - 8,86)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	3,01 (1,65 - 5,48)	<0,001
2	Referenz: Non-ACS und Troponin <99. Perzentile	1,0	
	ACS/ alle Troponin I Werte ≤26,2 ng/L	2,27 (1,22 - 4,23)	0,01
	ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	6,06 (3,86 - 9,51)	<0,001
	Non-ACS/ min. 1 Troponin I Wert >26,2 ng/L	3,01 (1,60 - 5,67)	<0,001

3.4 Überlebenskurven

Die nach ACS-Status differenzierten Überlebenskurven zeigten sich sowohl in der BACC-Kohorte ($p < 0,001$) für hs-TnT als auch für hs-TnI als auch in der stenoCardia-Kohorte ($p < 0,001$) für alle Endpunkte signifikant (Abbildungen 7 - 15). In den vollständig angepassten Modellen waren diese Ergebnisse in beiden Kohorten ähnlich. In den folgenden Abschnitten sind die Kaplan-Meier Überlebenskurven für die BACC und stenoCardia Studie gemäß der jeweiligen Endpunkte und des verwendeten Troponins dargestellt.

3.4.1 BACC Studie

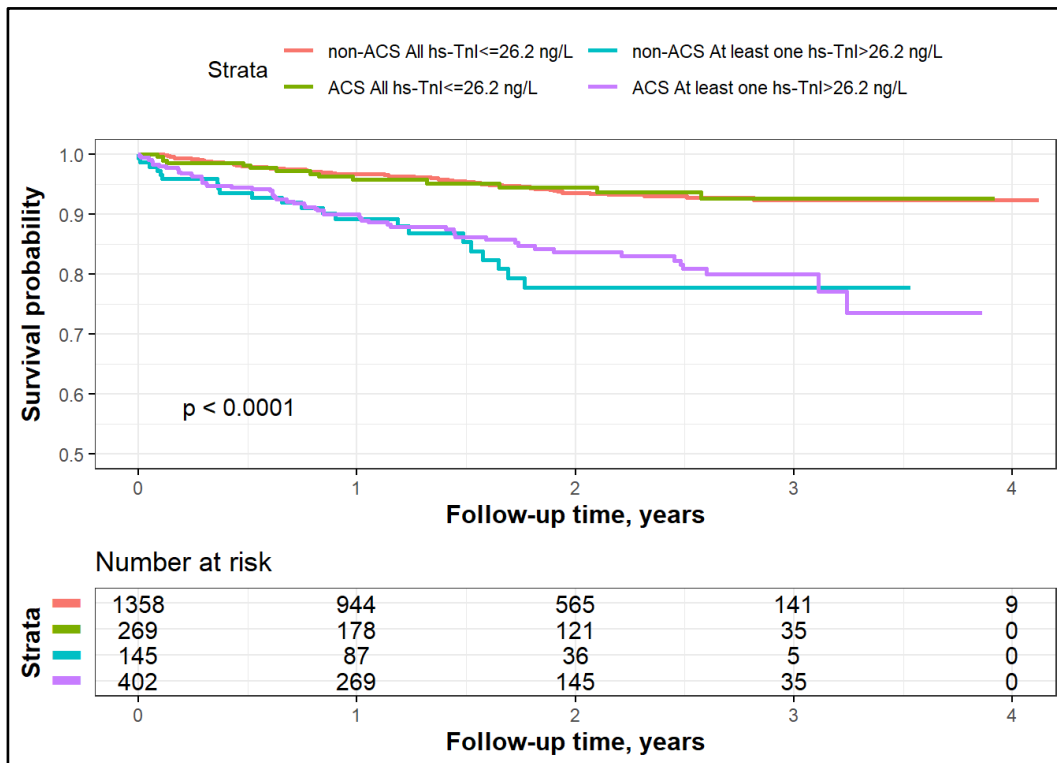


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der BACC Studie nach ACS-Status für den Endpunkt Tod unter Verwendung von hs-TnI; die Y-Achse wurde trunziert.

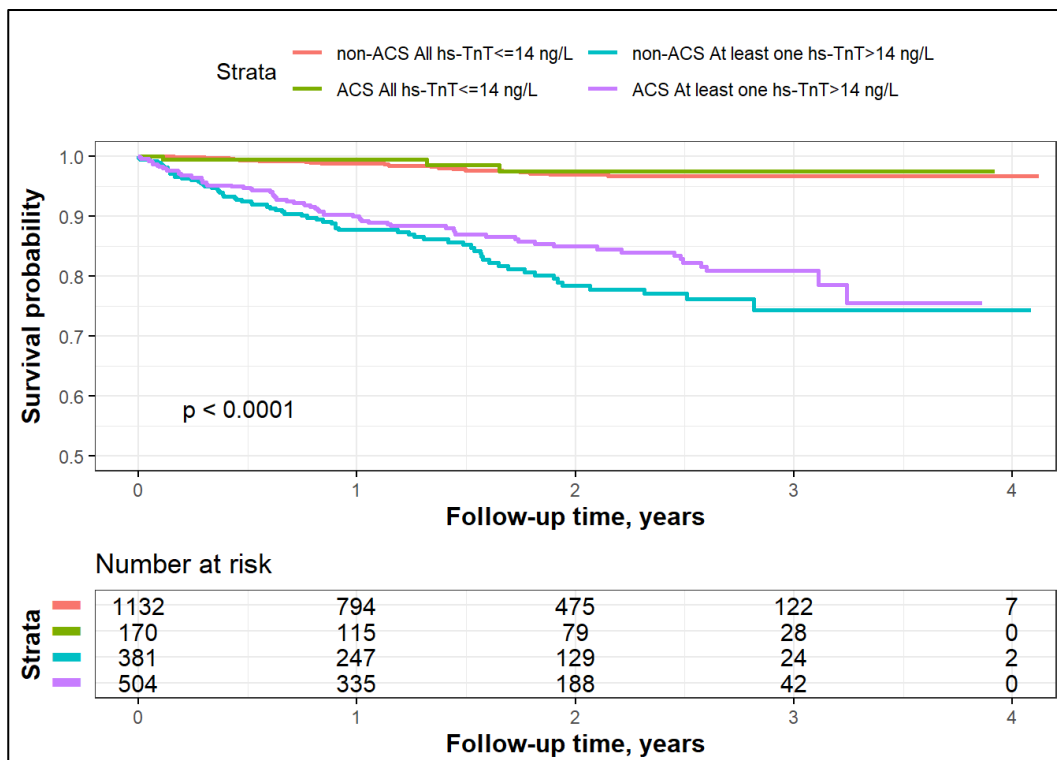


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der BACC Studie nach ACS-Status für den Endpunkt Tod unter Verwendung von hs-TnT; die Y-Achse wurde trunziert.

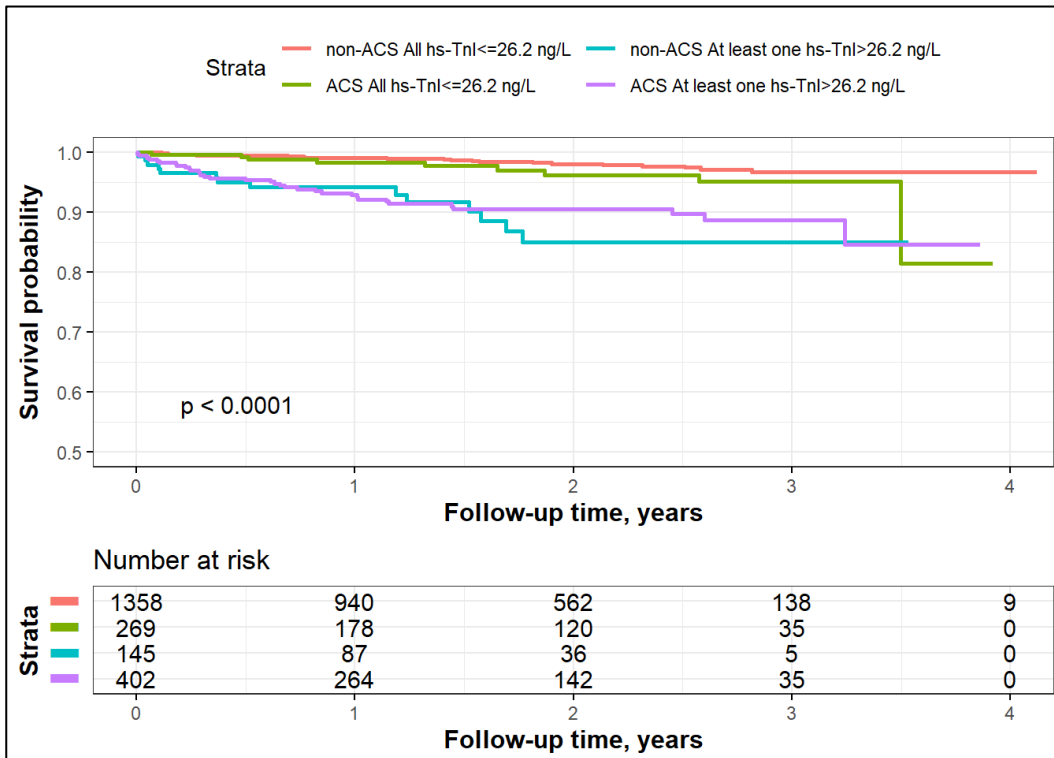


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der BACC Studie nach ACS-Status für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI unter Verwendung von hs-TnI; die Y-Achse wurde trunziert.

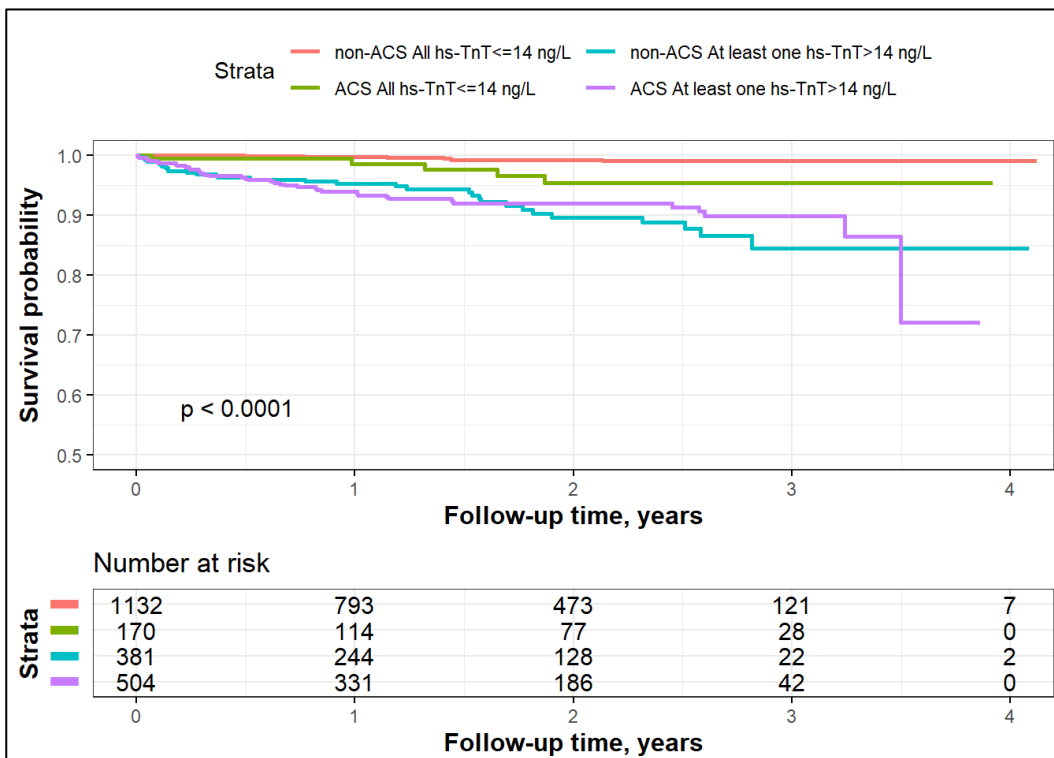


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der BACC Studie nach ACS-Status für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI unter Verwendung von hs-TnT; die Y-Achse wurde trunziert.

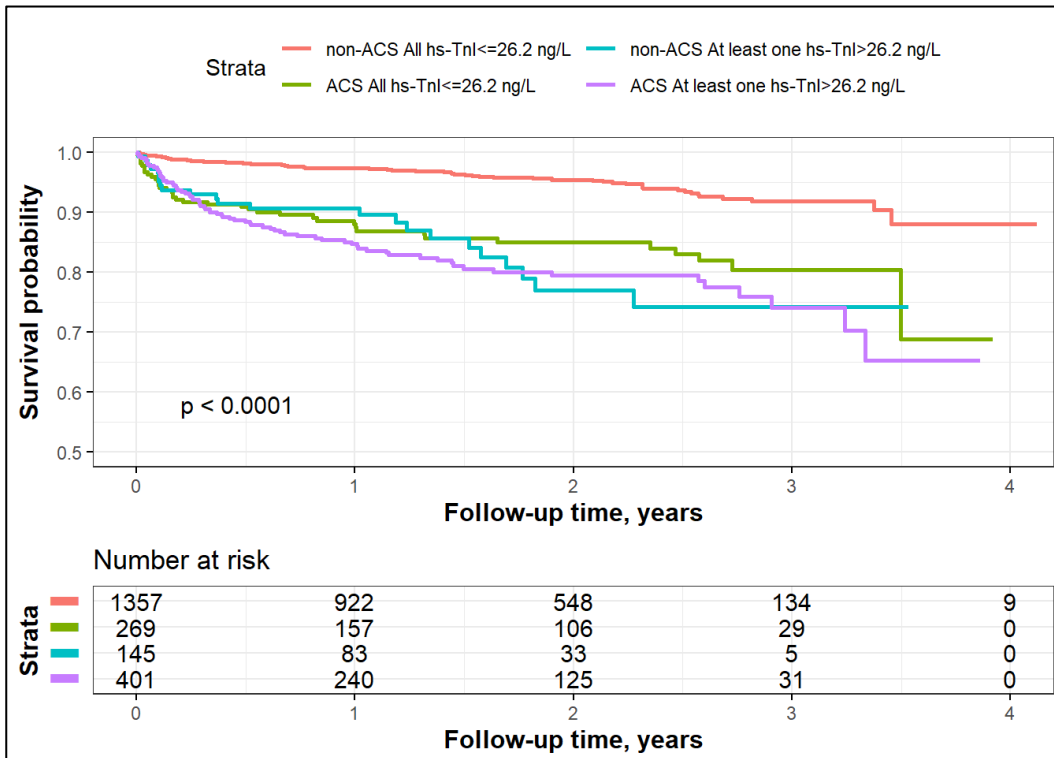


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der BACC Studie nach ACS-Status für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI/ PCI unter Verwendung von hs-TnI; die Y-Achse wurde trunziert.

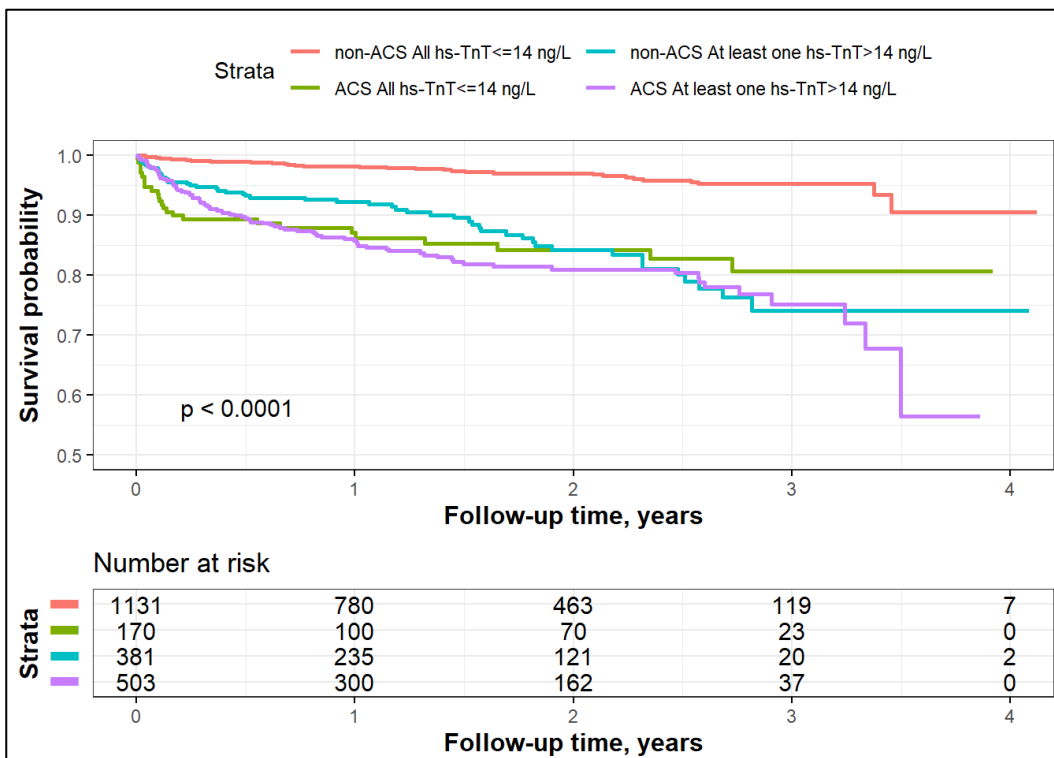


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der BACC Studie nach ACS-Status für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI/ Koronarintervention unter Verwendung von hs-TnT; die Y-Achse wurde trunziert.

3.4.2 stenoCardia Studie

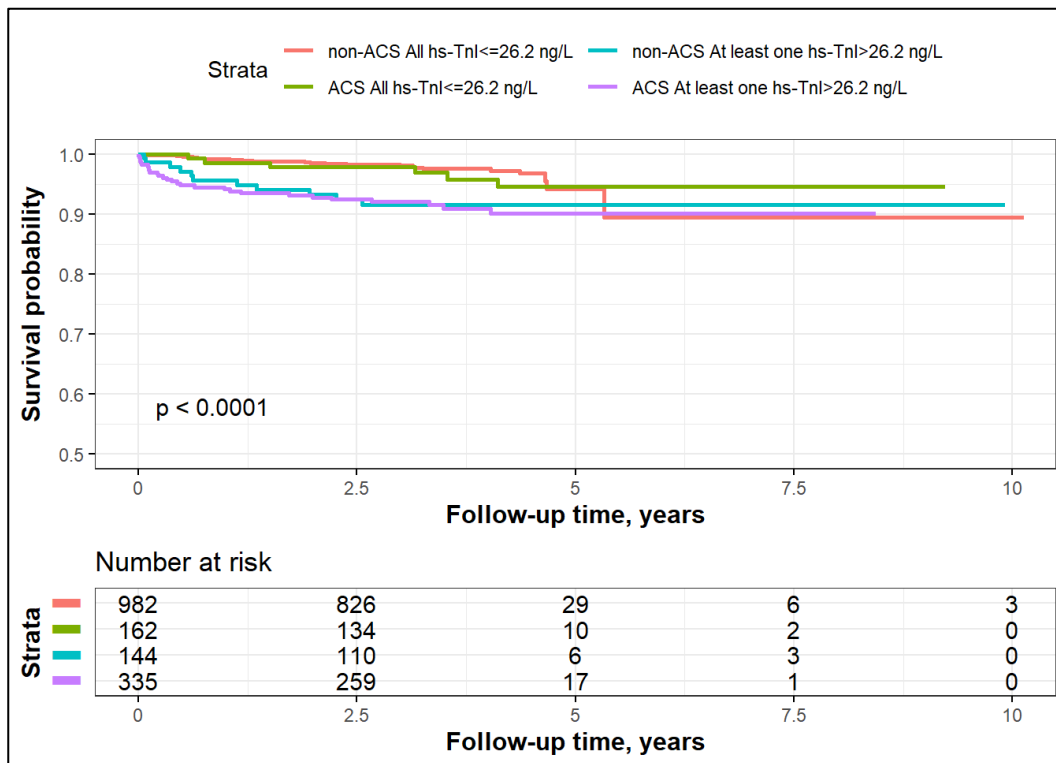


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der stenoCardia Studie nach ACS-Status für den Endpunkt Tod unter Verwendung von hs-TnI; die Y-Achse wurde trunziert.

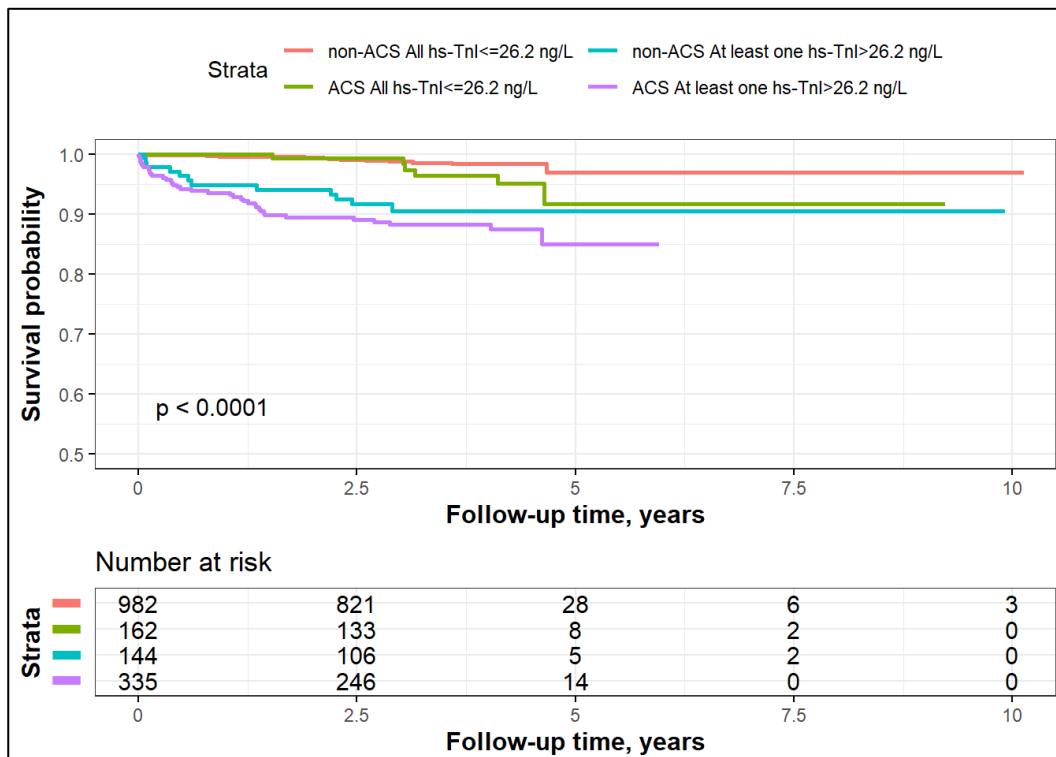


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der stenoCardia Studie nach ACS-Status für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI unter Verwendung von hs-TnI; die Y-Achse wurde trunziert.

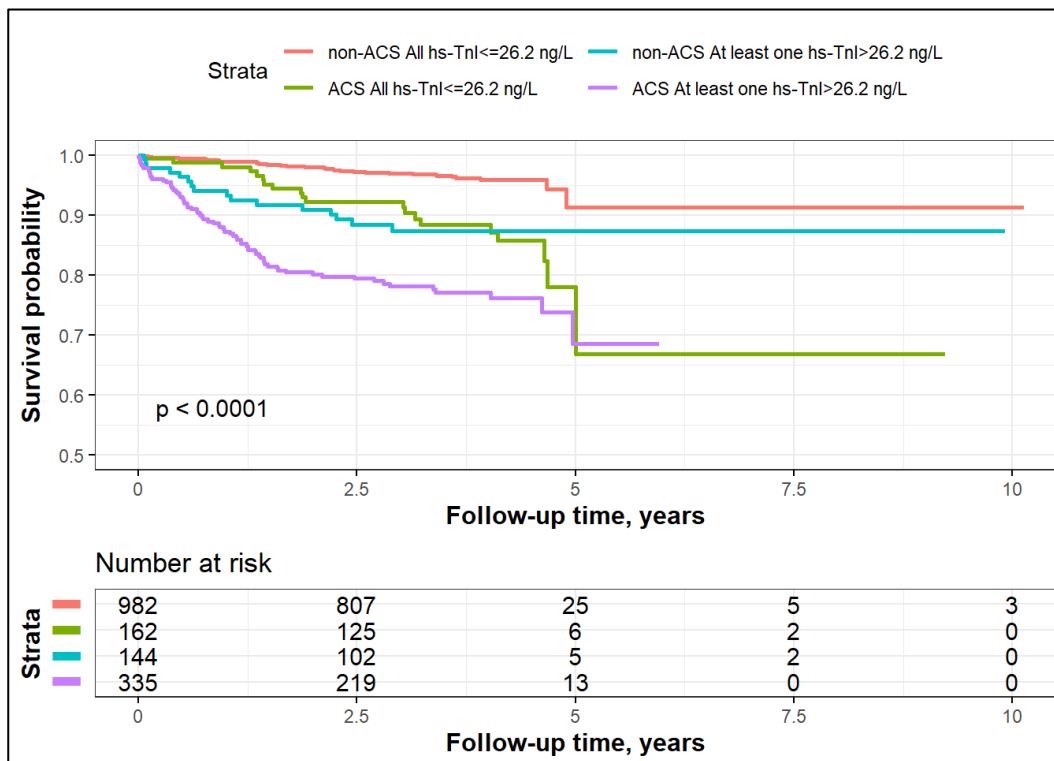


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der stenoCardia Studie nach ACS-Status für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI/ Koronarintervention unter Verwendung von hs-TnI; die Y-Achse wurde trunziert.

4. Diskussion

4.1 Methodenanalyse

Die Auswahl des Studienkollektivs der BACC Studie erfolgte nach dem klinischen Leitsymptom Thoraxschmerz. Durch diese Vorselektion stellt das Studienkollektiv keine repräsentative Notaufnahmepopulation dar, aber es konnte so, gemäß der Fragestellung, ein Studienkollektiv mit einer erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen gebildet werden. Im Vergleich mit der Validierungskohorte der stenoCardia Studie zeigten sich die Patienten der BACC Studie im Mittel 2 Jahre älter (65 vs. 63 Jahre), und der Anteil an männlichen Patienten lag etwas niedriger (63,5 vs. 65,5%). Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Vormedikation zeigte sich in den Kohorten vergleichbar. Es ist somit davon auszugehen, dass die beiden Studienkollektive durchaus eine vergleichbare Studienpopulation darstellen und sich die stenoCardia Studie zur Validierung der Ergebnisse eignet.

Die Materialgewinnung erfolgte in den beiden Studien nicht zu identischen Zeitpunkten. Die Probenentnahme nach 1 Stunde ist im Kollektiv der stenoCardia Studie nicht erfolgt und es liegt somit kein Vergleich in diesem Zeitfenster vor.

Weiterhin erfolgte die Auswertung der Proben in unterschiedlichen Laboren, sodass hier mögliche Abweichungen durch sich unterscheidende Analyseverfahren denkbar sind.

Das mediane Follow-Up in der BACC Studie betrug 1,6 Jahre; in der stenoCardia Studie 3,5 Jahre. Es liegen somit Daten eines repräsentativen Zeitraumes vor. Durch eine Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraumes wäre es denkbar, dass die Aussagekräftigkeit noch verstärkt worden wäre.

Die Troponin I Bestimmung erfolgte in beiden Studienkollektiven mit einem hoch-sensitiven Immunoassay von Abbott (Architect i2000_{SR}, Abbott Diagnostics). Eine Kreuzreaktivität des cTnI mit anderen Troponinen besteht bei diesem Assay in nur sehr geringem Maße. Sie beträgt $\leq 0,1\%$ mit skelettalem Troponin I, mit den kardialen Troponinen C und T $\leq 1\%$ (analytische Spezifität). Der Assay wurde mehrfach validiert (Krintus et al., 2014, Zeller et al., 2015) und zeigte vergleichbare Werte der Referenzgruppen. Zu beachten ist, dass die 99. Perzentile der Referenzgruppe jeweils abhängig von Alter, Geschlecht und kardialen Vorerkrankungen war. Die Bestimmung von cTnT erfolgte nur im Rahmen der BACC Studie mittels des Elecsys Troponin T high sensitive Assay (Roche Diagnostics). Die analytische Leistung des Troponin T high sensitive Assays wurde ebenfalls in mehreren Arbeiten (Saenger et al., 2011, Giannitsis et al., 2010) validiert, und der Assay zeigte keine Kreuzreaktionen oder Interferenzen zwischen kardialem oder skelettalem Troponin.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Mit zunehmender Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und der Entwicklung noch sensitiverer Troponin Assays werden Myokardschädigungen in klinischen Situationen zu einer häufigen Diagnose werden. Die Differentialdiagnose für chronische Myokardschädigung ist breit und reicht von kardiovaskulären Ursachen (chronische Herzinsuffizienz, Hypertonie, Arrhythmien, Kardiomyopathie, stabile KHK) bis zu nicht kardiovaskulären Ursachen (Intoxikation, Lungenerkrankungen, Nierenfunktionsstörung) (Sarkisian et al., 2016b).

In dieser Studie untersuchten wir die prognostische Relevanz einer Myokardschädigung, die durch erhöhte Troponin-Konzentrationen bei Non-ACS-Patienten mit ACS-ähnlichen Symptomen definiert ist. Basierend auf zwei

unterschiedlichen ACS-Studien mit fast 4.000 Patienten identifizierte diese Arbeit einen unabhängigen Zusammenhang zwischen erhöhten zirkulierenden Troponin-Konzentrationen und den Endpunkten Tod sowie kardiovaskulärer Tod, MI und PCI. Überraschenderweise war das beobachtete Risiko für unerwünschte Ereignisse noch höher als erwartet, jedoch für beide getesteten Troponine ähnlich. Der primäre Endpunkt während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 1,6 bis 3,5 Jahren lag bei 8,5% bis 9,3%. Die durchgeführten Cox-Regressionsmodelle sowie Überlebenskurven dokumentierten klinisch relevante Zusammenhänge zwischen erhöhten Troponin-Spiegeln bei Non-ACS-Patienten und einer beeinträchtigten Prognose. Erhöhte cTnT-Spiegel bei Non-ACS-Patienten im Rahmen der BACC Studie konnten die Gesamtmortalität in multivariaten Cox-Regressionsanalysen genau prognostizieren [HR 4,51 (2,57, 7,93); $p < 0,001$] sowie kardiovaskulärer Tod/MI [HR 8,87 (3,24, 24,31); $p < 0,001$] sowie der kombinierte Endpunkt kardiovaskulärer Tod/MI/PCI [HR 2,78 (1,69, 4,56); $p < 0,001$]. Darüber hinaus war das Risiko bei Patienten mit Non-ACS-Myokardschädigung vergleichbar mit dem Risiko von Troponin-positiven ACS-Patienten (d.h. Patienten, die mit NSTEMI klassifiziert wurden). Die Ergebnisse waren unabhängig vom verwendeten Troponin konsistent und konnten in der stenoCardia Studie validiert werden.

4.3 Vergleich mit aktuellen Forschungsergebnissen

Die aktuellen Ergebnisse bestätigen und erweitern die Ergebnisse dieses Zentrums und anderer früherer Berichte. Unter Verwendung von Daten aus der BACC Studie konnten Neumann et al. im Rahmen des COMPASS-MI-Projekts mit über 22.000 Patienten einen starken Zusammenhang zwischen erhöhtem hoch-sensitiven Troponin und dem Risiko eines Myokardinfarkts oder Todes nach Ausschluss eines AMI nachweisen (Neumann et al., 2019). Sorensen et al. stellten einen unabhängigen Zusammenhang zwischen hs-TnI und unerwünschten Ergebnissen sowie der Gesamtmortalität bei Patienten mit Verdacht auf, aber ausgeschlossenen AMI, fest (Sorensen et al., 2019). Hartikainen et al. haben kürzlich die klinische Anwendung der vierten universellen Definition des Myokardinfarkts evaluiert und konnten auch zeigen, dass eine Myokardschädigung mit einer ebenso schlechten oder sogar schlechteren Prognose verbunden ist wie bei Patienten mit AMI (Hartikainen et al., 2020).

In der in Heidelberg durchgeführten Studie von Müller et al. wurden innerhalb von 6 Monaten 406 ACS-Patienten und 442 Non-ACS-Patienten mit Troponin-Werten oberhalb der 99. Perzentile eingeschlossen (Mueller et al., 2014). Die 450-Tage Eventrate in dieser Gruppe betrug 14% (kardiovaskuläre Todesursache, Myokardinfarkt) bzw. 22% (kardiovaskuläre Todesursache, Myokardinfarkt und Revaskularisation (Stent/ Bypass)). Darüber hinaus konnten Agewall et al. zeigen, dass die Sterblichkeitsrate von Non-ACS-Patienten mit erhöhten Troponin-Konzentrationen mit der von Patienten mit einem Myokardinfarkt vergleichbar ist (Agewall et al., 2011). In einer kleinen Studie von Irfan et al. mit 88 Patienten wurde eine erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten mit Troponin T-Spiegeln >14,0 ng/L ohne zugrundeliegende kardiovaskuläre Erkrankung gefunden (HR 3,0; p = 0,02) (Irfan et al., 2012). Chapman et al. berichteten über eine Gesamtmortalitätsrate von 72,4% und eine schwerwiegende Rate unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse von 32,6% nach 5 Jahren bei Patienten mit Myokardschädigung (Chapman et al., 2018). Shah et al. konnten zeigen, dass Patienten mit Myokardschädigung im Vergleich mit Patienten mit einem Typ 1 Myokardinfarkt ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko aufwiesen (37% vs. 16%; RR, 2.36; 95% CI, 1.99-2.81) (Shah et al., 2015). Cediël et al. zeigten ebenfalls, dass bei Patienten mit Myokardschädigung oder Typ-2-MI die absolute Mortalität und das angepasste Risiko für die Gesamtmortalität in beiden Gruppen signifikant höher waren als bei Patienten mit Typ-1-MI (39,7%, HR: 1,41 95% CI 1,02 bis 1,94, p = 0,038 und 40,0%, HR: 1,54 95 % CI 1,16 bis 2,04, p = 0,002) (Cediël et al., 2017).

Andere Beobachtungsstudien konnten ebenfalls eine erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten mit ausgeschlossenen AMI und erhöhten kardialen Troponinen nachweisen (McCarthy et al., 2019, Sandoval et al., 2017, Smilowitz et al., 2018, Lambrecht et al., 2018, de Lemos et al., 2010, Lan et al., 2019, Roos et al., 2018, Bardaji et al., 2015, Eggers et al., 2019, Kadesjo et al., 2019, Cediël et al., 2017, Sarkisian et al., 2016b). Im größten dieser Berichte haben Kadesjo et al. nachgewiesen, dass eine Myokardschädigung mit einer mittelfristigen Sterblichkeitsrate von bis zu 49% einhergeht (Kadesjo et al., 2019). Unsere Ergebnisse erweitern die Erkenntnisse dieser Studie, mit mittelfristigen Sterblichkeitsraten von 7,5% und 4,2%. Kadesjo et al. berichteten von einer Gesamtmortalität von 41% während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,9 Jahren (Kadesjo et al., 2019). Auch Lambrecht et al. konnten eine deutlich erhöhte

Mortalitätsrate von 58,7% in einem Follow-Up von 3,2 Jahren nachweisen (Lambrecht et al., 2018). Sarkisian et al. beschrieben in einer Single-Center Studie mit 3.762 Patienten (1.089 mit einer Myokardschädigung) ebenfalls eine Mortalitätsrate von 59% in einem medianem Follow-Up von 3,2 Jahren bei Patienten mit einer Myokardschädigung (Sarkisian et al., 2016b). Patienten mit AMI zeigten eine Mortalitätsrate von 39%. Sandoval et al. zeigten eine Mortalitätsrate von 11% nach 80 Tagen und 26% in einem 2 Jahres Follow-Up in einem Kollektiv von 1.640 Patienten (Sandoval et al., 2017). Vergleichbar beschrieben Smilowitz et al. eine Mortalitätsrate bei Patienten mit Myokardschädigung von 29,7% in einem medianen Follow-Up von 1,82 Jahren (Smilowitz et al., 2018). Bardaji et al. zeigten bei 1.032 Patienten eine Mortalitätsrate von 30,2% bei Patienten mit einer Myokardschädigung in einem Follow-Up von 12 Monaten (Bardaji et al., 2015). Roos et al. konnten ein erhöhtes Risiko für eine langfristige Gesamtmortalität bei Patienten mit chronischer Myokardschädigung mit hs-cTnT-Spiegeln >30 ng/L im Vergleich zu Patienten mit NSTEMI nachweisen (Roos et al., 2018). Es konnte auch eine erhöhte Mortalitätsrate bereits während des stationären Krankenhausaufenthaltes gezeigt werden (Putot et al., 2018, Javed et al., 2009).

In einer großen Meta-Analyse (Willeit et al., 2017) wurden die Ergebnisse von 154.052 Patienten aus 28 prospektiven Studien zur Prävalenz von erhöhten Troponin-Werten in der Bevölkerung und der damit verbundenen Prognose untersucht. Die Studie zeigte, dass hoch-sensitives Troponin in 70% (hs-cTnT) bzw. 83% (hs-cTnI) messbar war. Hochnormale bis leicht erhöhte Konzentrationen gingen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod einher. Diese Assoziation war unabhängig von anderen Risikofaktoren und zeigte sich am stärksten für den Endpunkt „Tod durch kardiovaskuläre Ursache“. Blankenberg et al. konnten ähnliche Ergebnisse in einer Meta-Analyse mit 74.738 Patienten aus dem BiomarCaRE Konsortium aufweisen (Blankenberg et al., 2016b). Bisher wurde diesem speziellen Patientenkollektiv keine große Bedeutung zugeschrieben und nach dem Ausschluss eines ACS und anderer Krankheitsbilder, die mit einer Troponinerhöhung einhergehen, erfolgte die Entlassung aus dem medizinischen Versorgungszentrum. Eine frühere Studie konnte zeigen, dass Patienten mit erhöhten Troponin-Konzentrationen und Ausschluss eines Myokardinfarkts selten auf den Nachweis von Herzerkrankungen untersucht wurden, dies nachverfolgt oder mit kardiovaskulären Medikamenten (Antithrombozyten- oder lipidsenkende

Medikamente) therapiert wurde (Roos et al., 2017). Tabelle 12 gibt einen Überblick über aktuelle Studien zur Prävalenz und Mortalität assoziiert mit Typ 1 MI, Typ 2 MI und Myokardschädigung.

Tabelle 12: Prävalenz und Mortalität assoziiert mit Typ 1 MI, Typ 2 MI, und Myokardschädigung

Erst- autor	Patienten- Kollektiv und - Anzahl	Prävalenz, % (n)			Mortalität			Diagnostische Kriterien
		Anteil Myokard- infarkte		Anteil erhöhtes cTn	Typ 1 MI	Typ 2 MI	Myokard- schädi- gung*	
		Typ 1 MI	Typ 2 MI	Myokard- schädi- gung*				
Notaufnahme								
Mueller ¹	Single center 836 patients with suspected acute coronary syndrome	–	–	51,2% (442)	–	–	450 Tage: 12,0%	Dritte universelle Definition des MI (2012)
Irfan ²	Single center 1181 Patienten mit Verdacht eines ACS	–	–	14% (88)	–	–	90 Tage: 63% 475 Tage: 32%	Universelle Definition des MI (2007)
Roos ³	Single center 20387 Patienten mit Verdacht eines ACS	–	–	7,5% (1528)	–	–	3,2 J: 38%	Dritte universelle Definition des MI (2012)
Hartikainen ⁴	Single center 2302 Patienten mit Verdacht eines ACS	14% (320)	5% (114)	29% (663)	–	–	Follow-Up 1,8 Jahre: Acute injury HR 15,2 Chronic Injury HR 8,7	Vierte universelle Definition des MI (2018) Referenz Gruppe: Patienten ohne Myokardschädigung oder -ischämie
Bardaji ⁵	Single center 1032 Patienten mit Verdacht eines ACS	–	–	20,5% (212)	–	–	1 J: 30,2%	–

Sandova l ⁶	Single center 1640 Patienten mit Verdacht eines ACS	42% (74)	58% (103)	60% (254)	180 Tage: 8% 2 y: 16%	180 Tage: 13% 2 y: 22%	180 Tage: 11% 2 y: 26%	Dritte universelle Definition des MI (2012) Typ 2 MI erforderte objektiven Nachweis oder Dokumentation eines Angebots/Nachfrage Ungleichgewichts
Cediel ⁷	Single center 1010 Patienten mit Verdacht eines ACS und mindestens einem erhöhten Troponin-Wert	37% (376)	19% (194)	NIMI 43% (440)	2 J: 19,7%	2 J: 39,7%	NIMI 2 J: 40%	Dritte universelle Definition des MI (2012) Nicht-AMI Erkrankungen mit erhöhtem cTn ausgeschlossen (z.B. Myokarditis)
Neuman n ⁸	Single center 1548 Patienten mit Verdacht eines ACS	66% (188)	34% (99)	-	1 J: 9%	1 J: 14%	-	Dritte universelle Definition des MI (2012)
Stationäre Patienten								
Sarkisian ⁹ Sarkisian ¹⁰	Single center 7230 Patienten mit cTn Bestimmung in Dänemark	72% (397)	26% (144)	1408 (72%)	Krankenhaus 7% 30 Tage: 9% 1 J: 17%	Krankenhaus: 19% 30 Tage: 24% 1 J: 44% 3,2 J: 63%	3,2 J: 59%	Zweite universelle Definition des MI (2007)
Javed ¹¹	Single center 2979 Patienten mit erhöhten Troponin-Konzentrationen	66% (143)	30% (64)	15% (461)	-	-	14.5% (Im Krankenhaus)	Zweite universelle Definition des MI (2007)
Shah ¹² Chapman ¹³	Single center 2122 Patienten mit erhöhten Troponin-	55,2% (1171)	20,2% (429)	24,6% (522)	1 J: 16% 5 J: 36,7%	1 J: 31% 5 J: 62,5%	1 J: 37% 5 J: 72,4%	Dritte universelle Definition des MI (2012)

	Konzentrationen							
Smilowitz ¹⁴	Single center 768 Patienten mit erhöhten Troponin-Konzentrationen	47% (137)	50% (146)	59% (420)	Im Krankenhaus: 13% 2 J: 30%	Im Krankenhaus: 12% 2 J: 31%	Im Krankenhaus: 9% 2 J: 30%	Dritte universelle Definition des MI (2012)
Lambrecht ¹⁵	1577 Patienten mit erhöhten Troponin I Konzentrationen	75% (360)	25% (119)	69% (1089)	3,2 J: 32%	3,2 J: 62%	3,2 J: 59%	Zweite universelle Definition des MI (2007)

ACS = akutes Koronarsyndrom, cTn = kardiales Troponin, MI = Myokardinfarkt, NIMI = nicht-ischämische Myokardschädigung; die Typ 1 MI- und Typ 2 MI-Prävalenz ist der Anteil an allen diagnostizierten AMI. NIMI beinhaltete Patienten mit erhöhten Troponin-Konzentrationen, welche nicht die diagnostischen Kriterien für Typ 1/ 2 MI erfüllten; [modifiziert nach DeFilippis et al., (2019)].

*In den meisten aufgelisteten Studien, sollte die Kategorie "Myokardschädigung" eine akute nicht-ischämische Myokardschädigung erfassen.

¹ (Mueller et al., 2014), ² (Irfan et al., 2012), ³ (Roos et al., 2018), ⁴ (Hartikainen et al., 2020), ⁵ (Bardaji et al., 2015), ⁶ (Sandoval et al., 2017), ⁷ (Cediel et al., 2017), ⁸ (Neumann et al., 2017), ⁹ (Sarkisian et al., 2016a), ¹⁰ (Sarkisian et al., 2016b), ¹¹ (Javed et al., 2009), ¹² (Shah et al., 2015), ¹³ (Chapman et al., 2018), ¹⁴ (Smilowitz et al., 2018), ¹⁵ (Lambrecht et al., 2018).

4.4 Stärken und Limitationen der Studien

4.4.1 Stärken

Die BACC Studie umfasst ein großes Patientenkollektiv mit knapp über 2.300 Patienten und einem langen Follow-Up. Statistisch signifikante Ergebnisse besitzen somit eine hohe Aussagekraft. Die vorgestellte Validierung erfolgte in einer ebenfalls großen Kohorte der stenoCardia Studie mit über 1.800 Patienten mit einem langen Follow-Up. Die in beiden Studien verwendeten Troponin Assays waren hoch-sensitiv und die Ergebnisse wurden mittels eines alternativen Assays verglichen. Durch die Verwendung von kommerziell verfügbaren Assays konnte eine Implementierung in den klinischen Alltag ermöglicht werden.

4.4.2 Limitationen

Die Ergebnisse der Studie werden limitiert durch verschiedenen Faktoren. So zeigt die Studie keine direkte Kausalität auf. Die Ursachen für die Troponinerhöhung wurden

in diesem Studiendesign nicht thematisiert und sind bis heute nicht geklärt. Durch den Ausschluss bekannter Krankheitsbilder, die mit einer Troponinerhöhung einhergehen, sollten extrakardiale Ursachen ausgeschlossen werden. Allerdings sind bis heute nicht alle dieser Krankheiten bekannt. Es ist daher möglich, dass der moderaten Troponinerhöhung in einigen Fällen keine kardiale Grunderkrankung zugrunde liegt. Zur Diagnosefindung wurde die dritte universelle Definition des Myokardinfarktes verwendet. Inzwischen wurde eine neue Definition des Myokardinfarkts veröffentlicht. Die Analysen wurden anhand eines binären Cutoffs des Troponins angelegt und nicht als kontinuierliche Variable. Wie in allen typischen Populationen kardiovaskulärer Erkrankungen sind Frauen auch in dieser unterrepräsentiert. Trotz einer großen Fallzahl von ACS-Patienten war die Anzahl an tödlichen Ereignissen in diesen Studienpopulationen begrenzt. Es wurden zwei hoch-sensitive Troponin Assays von Abbott und Roche getestet. Die Verwendung anderer, moderner Troponin Assays könnte zu einer Beeinflussung der Ergebnisse führen, auch wenn dies unwahrscheinlich erscheint. Schließlich sollten die Cox-Regressionsanalysen aufgrund einer möglichen Überanpassung mit Vorsicht interpretiert werden.

4.5 Troponin als Ischämie marker

Mit der Entwicklung immer sensitiverer Troponin Assays hat die Häufigkeit nicht-infarktbedingter Befunde mit erhöhten Troponin-Konzentrationen zugenommen. Ob kardiales Troponin im Rahmen einer reversiblen Schädigung von Kardiomyozyten freigesetzt werden kann, bleibt eines der umstrittensten Themen auf dem Gebiet der kardialen Biomarker. In Abschnitt 1.6 wurden bereits verschiedene Theorien zur Ausschüttung von Troponin auf zellulärer Ebene ausführlich diskutiert. Doch auch nach vielen Jahren ist die Frage nach der Wertigkeit des Troponins als kardialer Ischämie marker weiterhin nicht klar zu beantworten (Hammarsten et al., 2018). Zum einen besteht die Möglichkeit, dass durch den Mechanismus der Zellwunden (Mair et al., 2018) oder Freisetzung von Membranbläschen (Schwartz et al., 1984) erhöhte Troponin-Konzentrationen nachweisbar sind, ohne dass es zu einem Zelluntergang kam. Angesichts aktueller Einschränkungen der derzeit verfügbaren Bildgebungsmodalitäten ist dies beim Menschen jedoch immer noch schwer nachzuweisen. Auch eine verstärkte Apoptose (Kerr et al., 1972, Narula et al.,

1996) oder regelhafter Zellumsatz der Myozyten (Bergmann et al., 2015) kann Ursache erhöhter cTn-Konzentrationen sein. Inwieweit diese alternativen Mechanismen zu einer Freisetzung von Troponin zu messbaren hs-cTn-Erhöhungen beitragen, welche in der täglichen klinischen Routine zu beobachten sind, muss jedoch in weiteren Studien noch genauer gezeigt werden.

Mit steigenden cTn-Konzentrationen steigt die Wahrscheinlichkeit einer Myokardnekrose und in der überwiegenden Mehrheit der Fälle ist eine Myokardnekrose ursächlich für erhöhte cTn-Konzentrationen verantwortlich. Minimale Troponin-Erhöhungen sollten jedoch nicht als direkter Beweis für eine Myokardnekrose verwendet werden. Krankheiten mit einer konsekutiv verzögerten Biomarker-Clearance, wie beispielsweise Nierenversagen, können auch zu erhöhten Troponin-Konzentrationen im Blut führen.

Schlussendlich sollte noch einmal betont werden, dass, unabhängig von den Mechanismen, erhöhte Troponin-Konzentrationen, wie in dieser und vielen anderen Arbeiten gezeigt wurde, von relevanter prognostischer Bedeutung sind und bei all diesen Patienten eine sorgfältige klinische Aufarbeitung erforderlich ist (Mair et al., 2018). Unabhängig vom zugrundeliegenden Mechanismus wird eine akute Myokardschädigung in Kombination mit einem Anstieg oder Abfall von Troponin mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile ORW und dem klinischen Hinweis einer Myokardischämie als akuter Myokardinfarkt kategorisiert.

4.6 Risikostratifizierung

Die Identifizierung von Risikofaktoren hat sich als bewährtes Instrument für die Patientenauswahl erwiesen. Die Bewertung des kardiovaskulären Risikos basiert seit langem auf einer Konstellation gut etablierter Risikofaktoren. Hinzu kommen demografische Merkmale wie Geschlecht und Alter, Lebensstilmerkmale wie Rauchen und körperliche Inaktivität, Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Adipositas sowie zirkulierende biochemische Marker wie Gesamt- und LDL-Cholesterin (Low Density Lipoprotein) (Piepoli et al., 2016). Auch die Messung von Troponin hat auf dem Gebiet der Risikostratifizierung Einzug erhalten. Mit hoch-sensitiven Troponin Assays verfügen wir nun über ein Tool, mit dem Risikopatienten frühzeitig identifiziert und im Verlauf enger klinisch überwacht werden können. Weiterhin könnten mithilfe einer möglichen Primärprävention

künftige kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden. Die Messung von hochsensitivem Troponin könnte sich als ein Schlüsselfaktor für die Risikostratifizierung erweisen. Obwohl die „Vierte universelle Definition des Myokardinfarkts“ nun (chronische) Myokardschädigung als eigenständige Diagnose umfasst, gibt es noch keine Richtlinien für diagnostische oder therapeutische Standards. Die Behandlung und Verordnung weiterer Diagnostik fallen in das Aufgabenfeld des behandelnden Kliniklers und geben aktuell noch Anlass zu Unsicherheit. Troponin-Konzentrationen haben sich als Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtsterblichkeit als nützlich erwiesen. Auch in der Bestimmung des Risikos einer Krankenhauseinweisung von gesunden Patienten oder Patienten mit niedrigem Risiko zeigte sich Troponin als guter Prädiktor.

Der prädiktive Wert einer Erhöhung von hochsensitivem Troponin für zukünftige Ereignisse in der Allgemeinbevölkerung wurde bereits 2010 gezeigt. In der Dallas Heart Study mit einer Kohorte von 3.546 Patienten, waren nachweisbare Konzentrationen von hs-cTnT mit einem abgestuften Risiko für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität assoziiert. Werte über 14 ng/L (99. Perzentile) ergaben ein 2,8-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (de Lemos et al., 2010).

Zeller et al. untersuchten in der Scottish Heart Health Extended Cohort (>20.000 Patienten) die Anwendbarkeit von hochsensitivem Troponin als Prädiktor im Rahmen einer Risikostratifizierung (Zeller et al., 2014). Es wurde gezeigt, dass Troponin, gemessen mit einem hochsensitiven Assay, mit einer erhöhten Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen einherging und somit als ein eigenständiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse verwendet werden kann. Troponin wurde hier mit dem ARCHITECT STAT high-sensitive Troponin I Immunoassay von Abbott Diagnostics gemessen und der ASSIGN-Score der eigenen Kohorte zur Risikoermittlung verwendet. In vier früheren Studien konnten ähnliche Ergebnisse gezeigt werden.

Die Framingham Heart Study (Wang et al., 2012) untersuchte eine Auswahl an Biomarkern zu Risikostratifizierung. Neben Wachstumsfaktoren und löslichen Rezeptoren wurde auch cTnI mit dem Singulex Erenna hs-cTnI Assay bestimmt. Es zeigte sich ein zweifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Everett et al. untersuchten in der JUPITER-Studie die Anwendungsmöglichkeit von Troponin-Messungen in der Primärprävention mit einer Statin-Therapie (Everett et al., 2015). In dieser Studie wurden Patienten ohne

kardiovaskuläre Vorerkrankungen eingeschlossen und randomisiert in eine der beiden Studienarme (Therapie mit Rosuvastatin oder Placebo) zugeteilt. Es konnte gezeigt werden, dass höhere Troponin-Konzentrationen stark mit kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität korrelierten. Der Ausgangswert des Troponins hatte hierbei keinen Einfluss auf die Korrelation.

In der WOSCOPS-Studie (Ford et al., 2016) wurden Patienten mit erhöhten LDL-Werten und keiner Vorgeschichte mit einem Herzinfarkt in zwei randomisierte Gruppen eingeteilt und über 5 Jahre beobachtet. Ähnlich wie in der Jupiter Studie erhielten diese Gruppen eine Pravastatin-Therapie oder eine Placebo-Therapie. Es waren Ausgangswerte von Troponin sowie nach 1 Jahr verfügbar. Es konnte gezeigt werden, dass es durch die Statin-Therapie zu einer relativen Risikoreduktion bei Patienten mit höheren Troponin-Konzentrationen kam (Ford et al., 2016). Troponin-Tests könnten demnach bei der Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit erhöhten LDL-Konzentrationen in der Primärprävention eingesetzt werden.

Im Rahmen des Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe (BiomarCaRE)-Projekt wurde gezeigt, dass die Implementierung von hochsensitivem Troponin in den ESC Score zur Risikostratifizierung eine bessere Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität ermöglichte (Blankenberg et al., 2016b).

In ähnlicher Weise zeigte in der Nord-Trøndelag Health (HUNT)-Studie an 9.005 Personen, die zu Studienbeginn keine kardiovaskuläre Erkrankung hatten, das höchste Terzil der hs-cTnI Konzentrationen (Werte >10 ng/L bei Frauen und >12 ng/L bei Männern) ein 3,6-fach höheres Risiko für kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung aufgrund eines Herzinfarktes oder Herzinsuffizienz bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 13,9 Jahren (Sigurdardottir et al., 2018). In einer anderen Analyse derselben Studie war der prädiktive Wert von hs-cTnI für kardiovaskulären Tod höher bei Frauen als bei Männern (AUC 0,84 gegenüber 0,72) (Omland et al., 2015). Dies wurde auch durch eine Analyse der ARIC-Studie bestätigt, wonach hs-TnI bei Frauen stärker mit einer koronaren Herzerkrankung assoziiert war als bei Männern (Jia et al., 2019).

Weitere Scores zur Risikostratifizierung sind der PROCAM-Score und der FRAMINGHAM-Risk-Score. In einer Studie von Biener et al. konnte gezeigt werden, dass hoch-sensitives Troponin in einer Sekundärprävention-Kohorte eine

hervorragende Risikostratifizierung bezüglich der Gesamtmortalität und des akuten Myokardinfarktes im Vergleich zu diesen beiden Scores ermöglichte (Biener et al., 2017).

Neumann et al. entwickelten zuletzt ein Instrument zur Risikobewertung, welches hoch-sensitive Troponin I- oder Troponin T-Konzentrationen verwendet, um die Wahrscheinlichkeit eines Myokardinfarktes bei Präsentation in der Notaufnahme und in einem 30-Tage-Follow-Up abzuschätzen (Neumann et al., 2019). Es konnte gezeigt werden, dass hochsensitives Troponin nicht nur als diagnostischer Test, sondern auch als Biomarker für die Einschätzung einer Risikoprognose seine Verwendung finden kann.

Die Implementierung von hoch-sensitivem Troponin in einen komplexen multivariablen Score hat das Potential, die Probleme von univariablen Modellen zu beseitigen. Ein Beispiel hierfür ist der ABC-Score zur Schlaganfall-Vorhersage bei Patienten mit Vorhofflimmern (Hijazi et al., 2016). Neben klinischen Informationen und Alter, umfasst der Score Laborergebnisse für hoch-sensitives Troponin und NT-proBNP. Die Prognosefähigkeit des Scores zeigte sich dem etabliertem CHA₂DS₂-VASc Score überlegen. Die Implementierung von Troponin in etablierte Scores bedarf allerdings weiterer Studien, welche prospektiv und randomisiert durchgeführt werden sollten. Auch stellt die Verwendung von unterschiedlichen Assays der verschiedenen Hersteller mit ihren spezifischen Werten eine Herausforderung in der generalisierten Einführung eines neuen Scores dar. Eine Übersicht der Studien zur Risikostratifizierung stellt Tabelle 13 dar.

Tabelle 13: Auswahl an Studien zur kardiovaskulären Risikostratifizierung bei asymptomatischen Personen unter Verwendung hoch-sensitiver kardialer Troponin Assays

Name oder Akronym	Assay	N	Assoziierte Outcomes
Dallas Heart Study ¹	hs-cTnT	3.546	Tod oder CV Tod
BiomarCaRE ²	hs-cTnI	74.738	Tod, CV Tod, MI, IAP, PCI, ischämischer Schlaganfall; additiver Nutzen zum ESC-SCORE
HUNT ³	hs-cTnI	9.005	CV Tod, Hospitalisierung durch HF oder MI
Generation Scotland Scottish Family Heart Study ⁴	hs-cTnI und hs-cTnT	19.501	CV Tod, Nicht-CV Tod, HF, MI, and KHK
WOSCOPS ⁵	hs-cTnI	3.318, erhöhtes LDL	MI oder Tod durch KHK
JUPITER ⁶	hs-cTnI	11.076, erhöhtes hs-CRP	CV Tod, MI, IAP, PCI und Schlaganfall
ARIC ⁷	hs-cTnI	8.121	Tod, KHK, ischämischer Schlaganfall, und Hospitalisierung durch HF
Meta-analysis of 28 studies ⁸	hs-cTnI und hs-cTnT	154.052	CV Tod, KHK, und Schlaganfall

¹ (de Lemos et al., 2010); ² (Blankenberg et al., 2016a); ³ (Sigurdardottir et al., 2018); ⁴ (Welsh et al., 2019); ⁵ (Ford et al., 2016); ⁶ (Everett et al., 2015); ⁷ (Jia et al., 2019); ⁸ (Willeit et al., 2017); KHK = koronare Herzerkrankung; CV= kardiovaskulär; ESC = European Society of Cardiology; HF = Herzinsuffizienz; hs-CRP = high-sensitivity C-reacting protein; LD = low-density lipoprotein cholesterol; MI =Herzinfarkt. IAP = instabile Angina pectoris; PCI = perkutane Koronarintervention; [modifiziert nach Farmakis et al., (2020)].

4.7 GRAY-ZONE Studie

Aus den im vorherigen Abschnitt beschriebenen Ergebnissen der BACC und stenoCardia Studie ergibt sich die Notwendigkeit der GRAY-ZONE Studie, welche 2020 mit der Rekrutierung begonnen hat. Bei der GRAY-ZONE Studie (Offizieller Titel: „*Effect of platelet inhibition and/or lipid lowering in non-ACS-patients with acute chest pain, and high-sensitivity troponin values above NSTEMI defined cutoffs*“) handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete Multicenter-Studie, welche unter der Sponsorschaft des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt wird. Als Studientyp wurde ein 2x2 faktorielles Design gewählt, sodass zwei Interventionen Placebo-kontrolliert geprüft werden können. Die Studie wurde als Phase-3-Studie eingestuft.

Mithilfe dieser Studie soll untersucht werden, ob durch eine Plättchenhemmung mit Aspirin 100mg (Acetylsalicylsäure / ASS) und bzw. oder durch eine Cholesterinsenkung mit Atorvastatin 40mg (Statin) im Vergleich zu einem Placebo eine Reduzierung von Mortalität, Myokardinfarkt oder koronarer Revaskularisation erreicht werden kann. Das Patientenkollektiv umfasst das Kollektiv der Patienten mit chronischer Myokardschädigung.

In diese kontrollierte klinische Studie sollen 3.000 Patienten eingeschlossen werden, welche sich mit akuten pektanginösen Beschwerden in der Notaufnahme/ CPU vorstellen und deren Troponin-Werte oberhalb des Referenzwertes liegen. Ein ACS muss bei diesen Patienten ausgeschlossen sein. Es folgt eine Randomisierung in eine der vier verschiedenen Gruppen des 2x2 faktoriellen Designs. Die folgenden Kombinationen von Medikament und Placebo werden 1:1:1:1 randomisiert: (i) ASS + Placebo, (ii) ASS + Statin, (iii) Placebo + Statin und (iv) Placebo + Placebo.

Nach schriftlicher Einwilligung zum Einschluss in die Studie erfolgt eine detaillierte Ausgangsuntersuchung. Follow-Up Visiten werden nach einem Monat und darauffolgend im Abstand von 6 Monaten durchgeführt. Eine telefonische Visite findet immer zwischen den Visiten statt. Die Patienten sollen über einen Zeitraum von 18 Monaten rekrutiert werden und für mindestens 12 Monate nachverfolgt werden (12-Monate Follow-Up), sodass sich ein Zeitraum von 30 Monaten für den Ablauf der Gray-Zone-Studie und eine durchschnittliche Follow-Up Zeit von 21 Monaten ergibt. Das Follow-Up wird mindestens so lange durchgeführt, bis 290 Ereignisse beobachtet wurden. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Zeit bis

zum Auftreten eines Myokardinfarktes, Tod oder koronare Revaskularisation festgelegt.

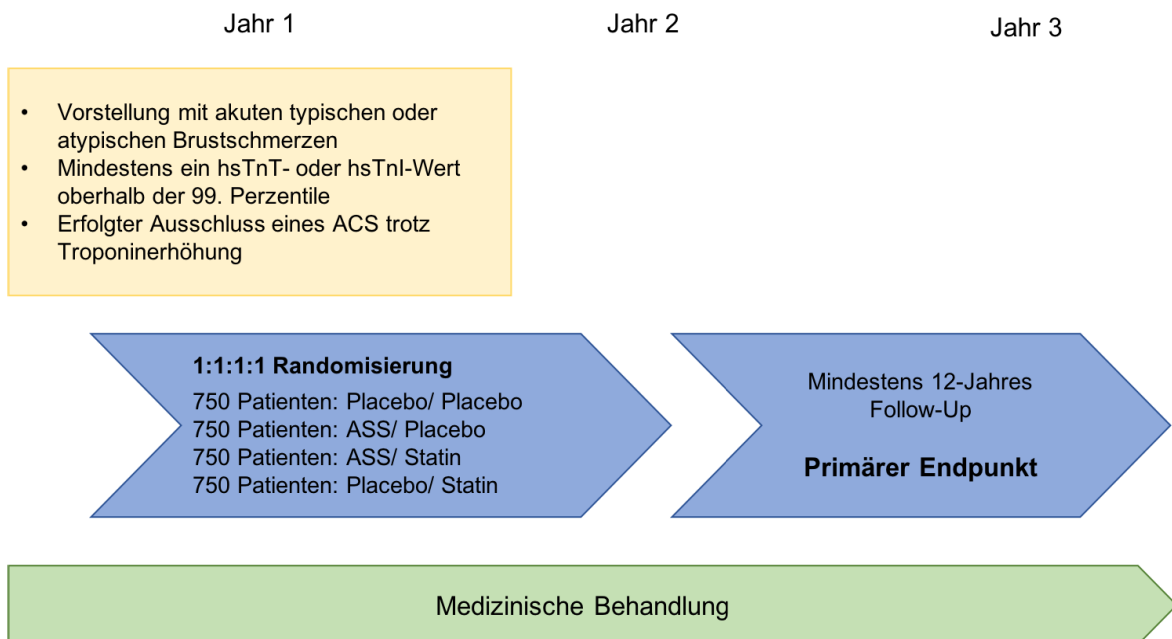


Abbildung 16: Zeitliches Flussdiagramm der GRAY-ZONE Studie.

Nach aktuellen Leitlinien erfordern leicht erhöhte (oberhalb der 99. Perzentile) hoch-sensitive Troponin-Testwerte keine invasive Diagnostik, solange die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines NSTEMI gering ist. Die in dieser Dissertation vorgestellten Ergebnisse sowie die Daten weiterer Studien zeigen, dass bei Brustschmerzpatienten hoch-sensitive Troponin-Werte oberhalb der 99. Perzentile ein Indikator für kardiovaskuläre Ereignisse in der Zukunft sind. Dies gilt auch, wenn ein ACS oder sogar eine stenosierende KHK, validiert durch eine Koronarangiographie, ausgeschlossen wurde. Dieses spezielle Patientenkollektiv erhält nach aktuellen Leitlinien und in der klinischen Routine keine Therapie mit einem plättchenhemmenden Medikament (z.B. Aspirin 100mg), obwohl erhöhte Troponin-Werte (ein Wert zu einem Zeitpunkt des Krankenhausaufenthaltes oberhalb der 99. Perzentile) eindeutig ein Hinweis auf eine zugrundeliegende Myokardischämie zu sein scheinen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Notwendigkeit und große Chancen bestehen, durch eine gezielte Therapie (Plättchenhemmung oder Cholesterinsenkung) die Mortalität und Morbidität von Brustschmerzpatienten in der CPU zu senken. Aktuell wird davon ausgegangen, dass rund 400.000 Patienten jedes Jahr davon betroffen sind. Durch diese Studie soll daher gezeigt werden, dass

durch eine Therapie mit Aspirin 100mg und / oder Atorvastatin 40mg das Auftreten von Plaquerupturen verringert und der Übergang von Atherosklerose zur Thrombose der Koronargefäße verhindert werden könnten. Die Ergebnisse werden sich daher direkt auf die klinische Routine und die Therapie von Brustschmerzpatienten auswirken und somit bei positiven Studienergebnissen sehr wahrscheinlich eine Leitlinienanpassung bewirken. Denn nur durch die eindeutigen Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie kann die gefestigte klinische Routine beeinflusst werden.

4.8 Schlussfolgerung

Unter Verwendung von Daten aus einer großen prospektiven Kohortenstudie und deren Validierung in einer unabhängigen zweiten multizentrischen Kohortenstudie stellten wir fest, dass Patienten mit einer Myokardschädigung, bei denen ein ACS ausgeschlossen war, ein statistisch signifikantes und klinisch relevant erhöhtes Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse und Tod aufweisen. Diese Ergebnisse sind von großer prognostischer Relevanz und ebneten den Weg für die kontrollierte klinische GRAY-ZONE Studie, in der die Wirkung der Thrombozytenaggregationshemmung und Lipidsenkung im Rahmen einer Primärpräventionstherapie in dieser Patientenkohorte untersucht werden soll. Diese Arbeit zeigt, dass diese Patienten von einer primärprophylaktischen Behandlung profitieren könnten und somit gegebenenfalls die Mortalitätsrate gesenkt werden könnte.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Belastung der Gesundheitssysteme durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den Industrienationen ist beachtlich und nach wie vor die häufigste Todesursache weltweit. In unserer alternden Bevölkerung nimmt die Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen überdies weiterhin zu. Troponin-Tests spielen eine wichtige Rolle bei der Diagnose eines Myokardinfarkts. Der technologische Fortschritt hat zu sensitiveren Troponin Assays und somit zu einem verstärkten Nachweis erhöhter Troponin-Konzentrationen ohne klinischen Nachweis einer Myokardischämie geführt. Diese Entität wurde kürzlich in der vierten universellen Definition des Myokardinfarkts als Myokardschädigung definiert. Erste Ergebnisse haben gezeigt, dass die Prognose dieser Patientengruppe mit der eines akuten Koronarsyndroms vergleichbar ist.

Ziel: Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Relevanz erhöhter kardialer Troponin-Konzentrationen bei Patienten ohne offensichtliche Myokardischämie in einem mittelfristigen Follow-Up zu evaluieren.

Methoden: Troponin-Konzentrationen wurden in einer Kohorte von 2.187 Patienten mit Angina pectoris (BACC-Kohorte) gemessen. Herztod/ kardiovaskulärer Tod und/ oder MI und/ oder Koronarintervention wurden als Hauptbeobachtungsparameter definiert. Die Überlebensraten wurden mittels Kaplan-Meier berechnet und statistisch signifikante Unterschiede mit dem Log-Rank-Test bewertet. Cox-Regressionen wurden für mehrere Endpunkte durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in der unabhängigen stenoCardia Studienkohorte validiert.

Ergebnisse: Der primäre Endpunkt während eines medianen Follow-Up von 1,6 Jahren trat bei 9,3% in der BACC Studie und bei 8,5% während eines medianen Follow-Up von 3,5 Jahren in der stenoCardia Studie auf. Cox-Regressionsmodelle sowie Überlebenskurven dokumentierten klinisch relevante Zusammenhänge zwischen erhöhten Troponin-Konzentrationen bei Non-ACS-Patienten und einer stark beeinträchtigten Prognose. Erhöhte Troponin-T-Spiegel bei Non-ACS-Patienten im Rahmen der BACC-Studie gingen mit einer deutlich erhöhten Gesamtmortalität einher [HR 4,51 (2,57 - 7,93); p <0,001], ähnlich wie die kombinierten Endpunkte kardiovaskulärer Tod/ MI [HR 8,87 (3,24 - 24,31); p <0,001]

und kardiovaskulärer Tod/ MI/ PCI [HR 2,78 (1,69 - 4,56); p <0,001]. Die Ergebnisse waren unabhängig von dem verwendeten Troponin Assay konsistent und konnten in der stenoCardia Studie validiert werden.

Schlussfolgerung: Brustschmerz-Patienten mit dem Nachweis einer Myokardschädigung, definiert durch erhöhte Troponin-Konzentrationen, haben ein relevant erhöhtes kurz- bis mittelfristiges Mortalitätsrisiko und Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse. Diese Ergebnisse ebneten den Weg für eine große Placebo-kontrollierte klinische Studie, die GRAY-ZONE-Studie, in der die Wirkung von Aspirin und/ oder Atorvastatin bei Troponin-positiven Non-ACS-Patienten untersucht wird.

6. Abstract

Background: The burden of cardiovascular disease in Western societies is tremendous and remains the leading cause of mortality worldwide. In an aging population the prevalence of cardiovascular disease is still increasing. Troponin testing plays an important role in the diagnosis of myocardial infarction. The technological progress has led to more sensitive troponin assays and thus to an increased detection rate of elevated troponin concentrations without clinical evidence for myocardial ischemia. This entity has recently been defined in the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction as myocardial injury. First results from smaller studies have shown that the survival rate of this patient group is comparable to the one with an Acute Coronary Syndrome.

Objective: The objective of this analysis was to evaluate the relevance of elevated levels of cardiac troponin in patients with no overt myocardial ischemia in a medium-term follow-up.

Methods: Troponin levels were measured in a cohort of 2,187 patients presenting with angina pectoris (BACC cohort). Cardiac/ Cardiovascular death and/or MI and/or PCI were defined as main outcome measures. Survival rates were estimated with the Kaplan-Meier estimator and statistically significant differences were evaluated with the log-rank test. Cox regressions were performed for multiple endpoints. The results were validated in the independent stenoCardia study cohort.

Results: The primary outcome during a median follow-up of 1.6 years occurred in 9.3% in the BACC study, and 8.5% during a median follow-up of 3.5 years in the stenoCardia study. Cox regression models, as well as survival curves documented clinically relevant associations between elevated troponin levels in non-ACS patients and impaired prognosis. Elevated troponin T levels in non-ACS patients within the BACC study, were able to precisely prognosticate all-cause mortality in multivariate, adjusted Cox regression analyses [HR 4.51 (2.57, 7.93); $p < 0.001$], as well as the combined endpoint cardiovascular death/ MI [HR 8.87 (3.24, 24.31); $p < 0.001$], and cardiovascular death/ MI/ PCI [HR 2.78 (1.69, 4.56); $p < 0.001$]. The results were consistent, irrespective of the troponin assay used and could be validated in the stenoCardia study.

Conclusions: Acute non-ACS patients with myocardial injury, as defined by an elevated troponin level, are at excessive short- to mid-term risk for death and future cardiovascular events. These results paved the way for a large placebo-controlled clinical trial, the GRAY-ZONE trial, evaluating the effect of Aspirin and/ or Atorvastatin in troponin-positive non-ACS patients.

7. Literaturverzeichnis

- Statistisches Bundesamt (Destatis). (2017). Gesundheit: Todesursachen in Deutschland 2015. [Online im Internet]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile [Stand: 16.10.2019, 12:48].
- Agewall, S., Giannitsis, E., Jernberg, T. & Katus, H. A. (2011). Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*, 32, 404-411.
- Akhter, N., Milford-Beland, S., Roe, M. T., Piana, R. N., Kao, J. & Shroff, A. (2009). Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am Heart J*, 157, 141-148.
- Antman, E. M., Cohen, M., Bernink, P. M. & et al. (2000). The timi risk score for unstable angina/non–st elevation mi: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*, 284, 835-842.
- Apple, F. S., Collinson, P. O. & Biomarkers, I. T. F. o. C. A. o. C. (2012). Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*, 58, 54-61.
- Bailey, K. (1946). Tropomyosin: a new asymmetric protein component of muscle. *Nature*, 157, 368.
- Bajaj, A., Saleeb, M., Rathor, P., Sehgal, V., Kabak, B. & Hosur, S. (2015). Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 44, 327-334.
- Bardaji, A., Cediël, G., Carrasquer, A., de Castro, R., Sanchez, R. & Boque, C. (2015). Troponin Elevation in Patients Without Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*.
- Bassand, J.-P., Hamm, C. W., Ardissino, D., Boersma, E., Budaj, A., Fernández-Avilés, F., Fox, K. A. A., Hasdai, D., Ohman, E. M., Wallentin, L. & Wijns, W. (2007). Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 28, 1598-1660.
- Becattini, C., Agnelli, G., Lankeit, M., Masotti, L., Pruszczyk, P., Casazza, F., Vanni, S., Nitti, C., Kamphuisen, P., Vedovati, M. C., De Natale, M. G. & Konstantinides, S. (2016). Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J*, 48, 780-786.

- Becattini, C., Vedovati, M. C. & Agnelli, G. (2007). Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*, 116, 427-433.
- Berger, J. S., Elliott, L., Gallup, D. & et al. (2009). Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*, 302, 874-882.
- Bergmann, O., Zdunek, S., Felker, A., Salehpour, M., Alkass, K., Bernard, S., Sjostrom, S. L., Szewczykowska, M., Jackowska, T., Dos Remedios, C., Malm, T., Andra, M., Jashari, R., Nyengaard, J. R., Possnert, G., Jovinge, S., Druid, H. & Frisen, J. (2015). Dynamics of Cell Generation and Turnover in the Human Heart. *Cell*, 161, 1566-1575.
- Bessi re, F., Khenifer, S., Dubourg, J., Durieu, I. & Lega, J.-C. (2013). Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med*, 39, 1181-1189.
- Biener, M., Giannitsis, E., Kuhner, M., Zelniker, T., Mueller-Hennessen, M., Vafaie, M., Trenk, D., Neumann, F.-J., Hochholzer, W. & Katus, H. A. (2017). Prognostic Value of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Compared with Risk Scores in Stable Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine*, 130, 572-582.
- Blankenberg, S., Salomaa, V., Makarova, N., Ojeda, F., Wild, P., Lackner, K. J., Jørgensen, T., Thorand, B., Peters, A., Nauck, M., Petersmann, A., Vartiainen, E., Veronesi, G., Brambilla, P., Costanzo, S., Iacoviello, L., Linden, G., Yarnell, J., Patterson, C. C., Everett, B. M., Ridker, P. M., Kontto, J., Schnabel, R. B., Koenig, W., Kee, F., Zeller, T. & Kuulasmaa, K. (2016a). Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*, 37, 2428-2437.
- Blankenberg, S., Salomaa, V., Makarova, N., Ojeda, F., Wild, P., Lackner, K. J., Jorgensen, T., Thorand, B., Peters, A., Nauck, M., Petersmann, A., Vartiainen, E., Veronesi, G., Brambilla, P., Costanzo, S., Iacoviello, L., Linden, G., Yarnell, J., Patterson, C. C., Everett, B. M., Ridker, P. M., Kontto, J., Schnabel, R. B., Koenig, W., Kee, F., Zeller, T., Kuulasmaa, K. & BiomarCa, R. E. I. (2016b). Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*, 37, 2428-2437.
- Bleier, J., Vorderwinkler, K.-P., Falkensammer, J., Mair, P., Dapunt, O., Puschendorf, B. & Mair, J. (1998). Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem*, 44, 1912-1918.
- Bodor, G. S., Porter, S., Landt, Y. & Ladenson, J. H. (1992). Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem*, 38, 2203-2214.
- Boudoulas, K. D., Triposciadis, F., Geleris, P. & Boudoulas, H. (2016). Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Prog Cardiovasc Dis*, 58, 676-692.

- Bugiardini, R. & Bairey Merz, C. (2005). Angina with “normal” coronary arteries: A changing philosophy. *JAMA*, 293, 477-484.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & (AWMF)., A. d. W. M. F. (2016). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 4. Auflage. [Online im Internet]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf>. [Stand: 12.07.2018, 08:12].
- Caforio, A. L. P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S. B., Fu, M., Heliö, T., Heymans, S., Jahns, R., Klingel, K., Linhart, A., Maisch, B., McKenna, W., Mogensen, J., Pinto, Y. M., Ristic, A., Schultheiss, H.-P., Seggewiss, H., Tavazzi, L., Thiene, G., Yilmaz, A., Charron, P. & Elliott, P. M. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 34, 2636-2648.
- Cediel, G., Gonzalez-Del-Hoyo, M., Carrasquer, A., Sanchez, R., Boque, C. & Bardaji, A. (2017). Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart*, 103, 616-622.
- Chapman, A. R., Shah, A. S. V., Lee, K. K., Anand, A., Francis, O., Adamson, P., McAllister, D. A., Strachan, F. E., Newby, D. E. & Mills, N. L. (2018). Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation*, 137, 1236-1245.
- Cooper, S. T. & McNeil, P. L. (2015). Membrane Repair: Mechanisms and Pathophysiology. *Physiol Rev*, 95, 1205-1240.
- Cummins, B., Auckland, M. L. & Cummins, P. (1987). Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 113, 1333-1344.
- Danese, E. & Montagnana, M. (2016). An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*, 4, 194.
- de Lemos, J. A., Drazner, M. H., Omland, T., Ayers, C. R., Khera, A., Rohatgi, A., Hashim, I., Berry, J. D., Das, S. R., Morrow, D. A. & McGuire, D. K. (2010). Association of Troponin T Detected With a Highly Sensitive Assay and Cardiac Structure and Mortality Risk in the General Population. *JAMA*, 304, 2503-2512.
- DeFilippis, A. P., Chapman, A. R., Mills, N. L., de Lemos, J. A., Arbab-Zadeh, A., Newby, L. K. & Morrow, D. A. (2019). Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. *Circulation*, 140, 1661-1678.
- Demonbreun, A. R. & McNally, E. M. (2016). Chapter Three - Plasma Membrane Repair in Health and Disease. In: Bennett, V. (ed.) *Current Topics in Membranes*. Academic Press.

- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2019) ESC Pocket Guidelines. 4. Definition des Myokardinfarkt. (Version 2018). Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald. Kurzfassung des Joint ESC/ACC/AHA/WHF Expert Consensus Document on the 2018 Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (European Heart Journal 2018). URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
- Di Angelantonio, E., Bhupathiraju, S. N., Wormser, D., Gao, P., Kaptoge, S., de Gonzalez, A. B., Cairns, B. J., Huxley, R., Jackson, C. L., Joshy, G., Lewington, S., Manson, J. E., Murphy, N., Patel, A. V., Samet, J. M., Woodward, M., Zheng, W., Zhou, M., Bansal, N., Barricarte, A., Carter, B., Cerhan, J. R., Collins, R., Smith, G. D., Fang, X., Franco, O. H., Green, J., Halsey, J., Hildebrand, J. S., Jung, K. J., Korda, R. J., McLerran, D. F., Moore, S. C., O'Keeffe, L. M., Paige, E., Ramond, A., Reeves, G. K., Rolland, B., Sacerdote, C., Sattar, N., Sofianopoulou, E., Stevens, J., Thun, M., Ueshima, H., Yang, L., Yun, Y. D., Willeit, P., Banks, E., Beral, V., Chen, Z., Gapstur, S. M., Gunter, M. J., Hartge, P., Jee, S. H., Lam, T.-H., Peto, R., Potter, J. D., Willett, W. C., Thompson, S. G., Danesh, J. & Hu, F. B. (2016). Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*, 388, 776-786.
- Dreyfus, J. C., Schapira, G., Resnais, J. & Scebat, L. (1960). Serum creatine kinase in the diagnosis of myocardial infarct. *Rev Fr Etud Clin Biol*, 5, 386-387.
- Ebashi, S. (1963). Third component participating in the superprecipitation of 'natural actomyosin'. *Nature*, 200, 1010.
- Ebashi, S., Kodama, A. & Ebashi, F. (1968). Troponin. *The Journal of Biochemistry*, 64, 465-477.
- Eggers, K. M., Jernberg, T. & Lindahl, B. (2019). Cardiac Troponin Elevation in Patients Without a Specific Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*, 73, 1-9.
- Eggers, K. M. & Lindahl, B. (2017). Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem*, 63, 223-235.
- Everett, B. M., Zeller, T., Glynn, R. J., Ridker, P. M. & Blankenberg, S. (2015). High-Sensitivity Cardiac Troponin I and B-Type Natriuretic Peptide as Predictors of Vascular Events in Primary Prevention: Impact of Statin Therapy. *Circulation*, 131, 1851-1860.
- Farmakis, D., Mueller, C. & Apple, F. S. (2020). High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J*. [Online ahead of print]. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa083>.
- Felker, G. M., Mentz, R. J., Teerlink, J. R., Voors, A. A., Pang, P. S., Ponikowski, P., Greenberg, B. H., Filippatos, G., Davison, B. A., Cotter, G., Prescott, M. F., Hua, T. A., Lopez-Pintado, S., Severin, T. & Metra, M. (2015). Serial high

sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail*, 17, 1262-1270.

- Feng, Y.-J., Chen, C., Fallon, J. T., Lai, T., Chen, L., Knibbs, D. R., Waters, D. D. & Wu, A. H. B. (1998). Comparison of Cardiac Troponin I, Creatine Kinase-MB, and Myoglobin for Detection of Acute Ischemic Myocardial Injury in a Swine Model. *Am J Clin Pathol*, 110, 70-77.
- Ford, I., Shah, A. S. V., Zhang, R., McAllister, D. A., Strachan, F. E., Caslake, M., Newby, D. E., Packard, C. J. & Mills, N. L. (2016). High-Sensitivity Cardiac Troponin, Statin Therapy, and Risk of Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*, 68, 2719-2728.
- Fox, K. A. A., FitzGerald, G., Puymirat, E., Huang, W., Carruthers, K., Simon, T., Coste, P., Monsegu, J., Gabriel Steg, P., Danchin, N. & Anderson, F. (2014). Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*, 4, e004425.
- Gao, W. D., Atar, D., Liu, Y., Perez, N. G., Murphy, A. M. & Marban, E. (1997). Role of Troponin I Proteolysis in the Pathogenesis of Stunned Myocardium. *Circ Res*, 80, 393-399.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2015). Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 385, Issue 9963, 117-171.
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392, 1736-1788.
- Geer, J. C., McGill, H. C., Jr., Robertson, W. B. & Strong, J. P. (1968). Histologic characteristics of coronary artery fatty streaks. *Lab Invest*, 18, 565-570.
- Gerhardt, W., Katus, H. A., Ravkilde, J., Hamm, C., Jørgensen, P. J., Peheim, E., Ljungdahl, L. & Löfdahl, P. (1991). S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatin kinase isoenzyme MB. *Clin Chem*, 37, 1405-1411.
- Gerhardt, W., Nordin, G. & Ljungdahl, L. (2010). Can Troponin T replace CK MBmass as “gold standard” for Acute Myocardial Infarction (“AMI”)? *Scand J Clin Lab Invest*, 59, 83-89.
- Giannitsis, E. & Katus, H. A. (2013). Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*, 10, 623-634.
- Giannitsis, E., Kurz, K., Hallermayer, K., Jarausch, J., Jaffe, A. S. & Katus, H. A. (2010). Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*, 56, 254-261.

- Giannitsis, E., Muller-Bardorff, M., Kurowski, V., Weidtmann, B., Wiegand, U., Kampmann, M. & Katus, H. A. (2000). Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*, 102, 211-217.
- Greaser, M. L. & Gergely, J. (1971). Reconstitution of Troponin Activity from Three Protein Components. *J Biol Chem*, 246, 4226-4233.
- Hallermayer, K., Klenner, D. & Vogel, R. (1999). Use of recombinant human cardiac Troponin T for standardization of third generation Troponin T methods. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 230, 128-131.
- Hamm, C. W., Bassand, J. P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., Caso, P., Dudek, D., Gielen, S., Huber, K., Ohman, M., Petrie, M. C., Sonntag, F., Uva, M. S., Storey, R. F., Wijns, W., Zahger, D. (2011). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 32, 2999-3054.
- Hammarsten, O., Mair, J., Möckel, M., Lindahl, B. & Jaffe, A. S. (2018). Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. *Biomarkers*, 23, 725-734.
- Harrell, F. E. (2015). *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*, Springer International Publishing.
- Hartikainen, T. S., Sörensen, N. A., Haller, P. M., Goßling, A., Lehmacher, J., Zeller, T., Blankenberg, S., Westermann, D. & Neumann, J. T. (2020). Clinical application of the 4th Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*, 41, 2209-2216.
- Haude, M., Rupprecht, H. J., Schuster, S. & Uebis, R. (2019). Akutes Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung. *Herz*, 44, 16-21.
- Hermesen, D., Apple, F., Garcia-Beltran, L., Jaffe, A., Karon, B., Lewandrowski, E., Muhlbacher, A., Muller, R., Ordonez, J., Pagani, F., Panteghini, M., Plecko, T. & Jarausch, J. (2007). Results from a multicenter evaluation of the 4th generation Elecsys Troponin T assay. *Clin Lab*, 53, 1-9.
- Hickman, P. E., Potter, J. M., Aroney, C., Koerbin, G., Southcott, E., Wu, A. H. & Roberts, M. S. (2010). Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*, 411, 318-323.
- Hijazi, Z., Lindback, J., Alexander, J. H., Hanna, M., Held, C., Hylek, E. M., Lopes, R. D., Oldgren, J., Siegbahn, A., Stewart, R. A., White, H. D., Granger, C. B. & Wallentin, L. (2016). The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 37, 1582-1590.

- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A. L. P., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P. & Widimský, P. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 39, 119-177.
- Irfan, A., Twerenbold, R., Reiter, M., Reichlin, T., Stelzig, C., Freese, M., Haaf, P., Hochholzer, W., Steuer, S., Bassetti, S., Zellweger, C., Freidank, H., Peter, F., Campodarve, I., Meune, C. & Mueller, C. (2012). Determinants of High-Sensitivity Troponin T Among Patients with a Noncardiac Cause of Chest Pain. *The American Journal of Medicine*, 125, 491-498.e491.
- Jaeger, C., Wildi, K., Twerenbold, R., Reichlin, T., Rubini Gimenez, M., Neuhaus, J. D., Grimm, K., Boeddinghaus, J., Hillinger, P., Nestelberger, T., Singeisen, H., Gugala, M., Pretre, G., Puelacher, C., Wagener, M., Honegger, U., Schumacher, C., Moreno Weidmann, Z., Kreuzinger, P., Krivoshei, L., Freese, M., Stelzig, C., Dietsche, S., Ernst, S., Rentsch, K., Osswald, S. & Mueller, C. (2016). One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am Heart J*, 171, 92-102 e101-105.
- Jaffe, A. S. (2012). Troponin--past, present, and future. *Curr Probl Cardiol*, 37, 209-228.
- Jaffe, A. S. & Apple, F. S. (2014). High-sensitivity cardiac troponin assays: isn't it time for equality? *Clin Chem*, 60, 7-9.
- Jaffe, A. S., Apple, F. S., Morrow, D. A., Lindahl, B. & Katus, H. A. (2010). Being rational about (im)precision: a statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem*, 56, 941-943.
- Jaffe, A. S., Ravkilde, J., Roberts, R., Naslund, U., Apple, F. S., Galvani, M. & Katus, H. A. (2000). It's Time for a Change to a Troponin Standard. *Circulation*, 102, 1216-1220.
- Jarolim, P. (2015). High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med*, 53, 635-652.
- Javed, U., Aftab, W., Ambrose, J. A., Wessel, R. J., Mouanoutoua, M., Huang, G., Barua, R. S., Weilert, M., Sy, F. & Thatai, D. (2009). Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 104, 9-13.
- Jennings, R. B., Hawkins, H. K., Lowe, J. E., Hill, M. L., Klotman, S. & Reimer, K. A. (1978). Relation between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. *Am J Pathol*, 92, 187-214.

- Jernberg, T., Venge, P. & Lindahl, B. (2003). Comparison between Second and Third Generation Troponin T Assay in Patients with Symptoms Suggestive of an Acute Coronary Syndrome but without ST Segment Elevation. *Cardiology*, 100, 29-35.
- Jia, X., Sun, W., Hoogeveen, R. C., Nambi, V., Matsushita, K., Folsom, A. R., Heiss, G., Couper, D. J., Solomon, S. D., Boerwinkle, E., Shah, A., Selvin, E., de Lemos, J. A. & Ballantyne, C. M. (2019). High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation*, 139, 2642-2653.
- Kadesjo, E., Roos, A., Siddiqui, A., Desta, L., Lundback, M. & Holzmann, M. J. (2019). Acute versus chronic myocardial injury and long-term outcomes. *Heart*, 105, 1905-1912.
- Katus, H. A., Remppis, A., Looser, S., Hallermeier, K., Scheffold, T. & Kübler, W. (1989). Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol*, 21, 1349-1353.
- Katus, H. A., Remppis, A., Scheffold, T., Diederich, K. W. & Kuebler, W. (1991). Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 67, 1360-1367.
- Kawamoto, K. R., Davis, M. B. & Duvernoy, C. S. (2016). Acute Coronary Syndromes: Differences in Men and Women. *Current Atherosclerosis Reports*, 18, 73.
- Keller, T., Zeller, T., Peetz, D., Tzikas, S., Roth, A., Czyz, E., Bickel, C., Baldus, S., Warnholtz, A., Fröhlich, M., Sinning, C. R., Eleftheriadis, M. S., Wild, P. S., Schnabel, R. B., Lubos, E., Jachmann, N., Genth-Zotz, S., Post, F., Nicaud, V., Tiret, L., Lackner, K. J., Münzel, T. F. & Blankenberg, S. (2009). Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 361, 868-877.
- Kerr, J. F., Wyllie, A. H. & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wideranging Implications in Tissue Kinetics. *Br J Cancer*, 26, 239-257.
- Kim, J. & Hashim, I. A. (2016). The clinical utility of CK-MB measurement in patients suspected of acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta*, 456, 89-92.
- Klinkenberg, L. J. J., Luyten, P., van der Linden, N., Urgel, K., Snijders, D. P. C., Knackstedt, C., Dennert, R., Kietselaer, B. L. J. H., Mingels, A. M. A., Cardinaels, E. P. M., Peeters, F. E. C. M., van Suijlen, J. D. E., ten Kate, J., Marsch, E., Theelen, T. L., Sluimer, J. C., Wouters, K., Bekers, O., Bekkers, S. C. A. M., van Loon, L. J. C., van Dieijen-Visser, M. P. & Meex, S. J. R. (2016). Cardiac Troponin T and I Release After a 30-km Run. *The American Journal of Cardiology*, 118, 281-287.

- Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D., Galiè, N., Gibbs, J. S. R., Huisman, M. V., Humbert, M., Kucher, N., Lang, I., Lankeit, M., Lekakis, J., Maack, C., Mayer, E., Meneveau, N., Perrier, A., Pruszczyk, P., Rasmussen, L. H., Schindler, T. H., Svitil, P., Vonk Noordegraaf, A., Zamorano, J. L., Zompatori, M., Zamorano, J. L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, Ç., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Sirnes, P. A., Tamargo, J. L., Tendera, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., Erol, Ç., Jimenez, D., Ageno, W., Agewall, S., Asteggiano, R., Bauersachs, R., Becattini, C., Bounameaux, H., Büller, H. R., Davos, C. H., Deaton, C., Geersing, G.-J., Sanchez, M. A. G., Hendriks, J., Hoes, A., Kilickap, M., Mareev, V., Monreal, M., Morais, J., Nihoyannopoulos, P., Popescu, B. A., Sanchez, O. & Spyropoulos, A. C. 2014. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 35, 3033-3080.
- Krintus, M., Kozinski, M., Boudry, P., Capell Nuria, E., Köller, U., Lackner, K., Lefèvre, G., Lennartz, L., Lotz, J., Herranz Antonio, M., Nybo, M., Plebani, M., Sandberg Maria, B., Schratzberger, W., Shih, J., Skadberg, Ø., Chargui Ahmed, T., Zaninotto, M. & Sypniewska, G. (2014). European multicenter analytical evaluation of the Abbott ARCHITECT STAT high sensitive troponin I immunoassay. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 52(11), 1657-1665.
- LaDue, J. S., Wróblewski, F. & Karmen, A. (1954). Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase Activity in Human Acute Transmural Myocardial Infarction. *Science*, 120, 497-499.
- Lambrecht, S., Sarkisian, L., Saaby, L., Poulsen, T. S., Gerke, O., Hosbond, S., Diederichsen, A. C. P., Thygesen, K. & Mickley, H. (2018). Different Causes of Death in Patients with Myocardial Infarction Type 1, Type 2, and Myocardial Injury. *Am J Med*, 131, 548-554.
- Lan, N. S. R., Bell, D. A., McCaul, K. A., Vasikaran, S. D., Yeap, B. B., Norman, P. E., Almeida, O. P., Golledge, J., Hankey, G. J. & Flicker, L. (2019). High-Sensitivity Cardiac Troponin I Improves Cardiovascular Risk Prediction in Older Men: HIMS (The Health in Men Study). *J Am Heart Assoc*, 8, e011818.
- Lankeit, M., Friesen, D., Aschoff, J., Dellas, C., Hasenfuss, G., Katus, H. A., Konstantinides, S. & Giannitsis, E. (2010). Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 31, 1836-1844.
- Larue, C., Defacque-Lacquement, H., Calzolari, C., Nguyen, D. L. & Pau, B. (1992). New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin I: Epitopic analysis with synthetic peptides. *Mol Immunol*, 29, 271-278.

- Lauer, B., Niederau, C., Kühl, U., Schannwell, M., Pauschinger, M., Strauer, B.-E. & Schultheiss, H.-P. (1997). Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 30, 1354-1359.
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y., Castro, A. F., Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T. & Coresh, J. (2009). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*, 150, 604-612.
- Li, M. X. & Hwang, P. M. (2015). Structure and function of cardiac troponin C (TNNC1): Implications for heart failure, cardiomyopathies, and troponin modulating drugs. *Gene*, 571, 153-166.
- Mair, J., Lindahl, B., Hammarsten, O., Müller, C., Giannitsis, E., Huber, K., Möckel, M., Plebani, M., Thygesen, K. & Jaffe, A. S. (2018). How is cardiac troponin released from injured myocardium? *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 7, 553-560.
- Mair, J., Wagner, I., Puschendorf, B., Mair, P., Lechleitner, P., Dienstl, F., Calzolari, C. & Larue, C. (1993). Cardiac troponin I to diagnose myocardial injury. *The Lancet*, 341, 838-839.
- Masson, S., Anand, I., Favero, C., Barlera, S., Vago, T., Bertocchi, F., Maggioni, A. P., Tavazzi, L., Tognoni, G., Cohn, J. N., Latini, R., Valsartan Heart Failure, T. & Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure, I. (2012). Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation*, 125, 280-288.
- Masson, S., Caironi, P., Fanizza, C., Carrer, S., Caricato, A., Fassini, P., Vago, T., Romero, M., Tognoni, G., Gattinoni, L., Latini, R. & Albumin Italian Outcome Sepsis Study, I. (2016). Sequential N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin Measurements During Albumin Replacement in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock. *Crit Care Med*, 44, 707-716.
- Mathers, C. D. & Loncar, D. (2006). Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 3, e442.
- McCarthy, C. P., Raber, I., Chapman, A. R., Sandoval, Y., Apple, F. S., Mills, N. L. & Januzzi, J. L., Jr. (2019). Myocardial Injury in the Era of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: A Practical Approach for Clinicians. *JAMA Cardiol*. 4(10):1034–1042.
- McDonough, J. L., Arrell, D. K. & Van Eyk, J. E. (1999). Troponin I Degradation and Covalent Complex Formation Accompanies Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Circ Res*, 84, 9-20.
- Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., Bugiardini, R., Crea, F., Cuisset, T., Di Mario, C., Ferreira, J. R., Gersh, B. J., Gitt, A. K., Hulot, J. S., Marx, N., Opie, L. H., Pfisterer, M., Prescott, E.,

Ruschitzka, F., Sabate, M., Senior, R., Taggart, D. P., van der Wall, E. E., Vrints, C. J., Zamorano, J. L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Sirnes, P. A., Tamargo, J. L., Tendera, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., Knuuti, J., Valgimigli, M., Bueno, H., Claeys, M. J., Donner-Banzhoff, N., Erol, C., Frank, H., Funck-Brentano, C., Gaemperli, O., Gonzalez-Juanatey, J. R., Hamilos, M., Hasdai, D., Husted, S., James, S. K., Kervinen, K., Kolh, P., Kristensen, S. D., Lancellotti, P., Maggioni, A. P., Piepoli, M. F., Pries, A. R., Romeo, F., Ryden, L., Simoons, M. L., Sirnes, P. A., Steg, P. G., Timmis, A., Wijns, W., Windecker, S., Yildirim, A. & Zamorano, J. L. (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34, 2949-3003.

Morrow, D. A., Cannon, C. P., Jesse, R. L., Newby, L. K., Ravkilde, J., Storrow, A. B., Wu, A. H., Christenson, R. H., Apple, F. S., Francis, G., Tang, W. & National Academy of Clinical, B. (2007). National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem*, 53, 552-574.

Mueller, C., Giannitsis, E., Christ, M., Ordonez-Llanos, J., deFilippi, C., McCord, J., Body, R., Panteghini, M., Jernberg, T., Plebani, M., Verschuren, F., French, J., Christenson, R., Weiser, S., Bendig, G., Dilba, P., Lindahl, B. & Investigators, T.-A. (2016). Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med*, 68, 76-87 e74.

Mueller, M., Biener, M., Vafaie, M., Blankenberg, S., White, H. D., Katus, H. A. & Giannitsis, E. (2014). Prognostic performance of kinetic changes of high-sensitivity troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin without acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*, 174, 524-529.

Müller-Bardorff, M., Hallermayer, K., Schröder, A., Ebert, C., Borgya, A., Gerhardt, W., Remppis, A., Zehelein, J. & Katus, H. A. (1997). Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem*, 43, 458-466.

Murray, C. J., Lopez, A. D. & Jamison, D. T. (1994). The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ*, 72, 495-509.

Nabel, E. G. & Braunwald, E. (2012). A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 366, 54-63.

Narula, J., Haider, N., Virmani, R., DiSalvo, T. G., Kolodgie, F. D., Hajjar, R. J., Schmidt, U., Semigran, M. J., Dec, G. W. & Khaw, B.-A. (1996). Apoptosis in Myocytes in End-Stage Heart Failure. *N Engl J Med*, 335, 1182-1189.

- Neumann, J., Sørensen, N., Schwemer, T. & et al. (2016). Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin i 1-hour algorithm. *JAMA Cardiology*, 1, 397-404.
- Neumann, J. T., Sørensen, N. A., Rübsamen, N., Ojeda, F., Renné, T., Qaderi, V., Teltrop, E., Kramer, S., Quantius, L., Zeller, T., Karakas, M., Blankenberg, S. & Westermann, D. (2017). Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J*, 38, 3514-3520.
- Neumann, J. T., Twerenbold, R., Ojeda, F., Sorensen, N. A., Chapman, A. R., Shah, A. S. V., Anand, A., Boeddinghaus, J., Nestelberger, T., Badertscher, P., Mokhtari, A., Pickering, J. W., Troughton, R. W., Greenslade, J., Parsonage, W., Mueller-Hennessen, M., Gori, T., Jernberg, T., Morris, N., Liebetrau, C., Hamm, C., Katus, H. A., Munzel, T., Landmesser, U., Salomaa, V., Iacoviello, L., Ferrario, M. M., Giampaoli, S., Kee, F., Thorand, B., Peters, A., Borchini, R., Jorgensen, T., Soderberg, S., Sans, S., Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Renne, T., Lackner, K. J., Worster, A., Body, R., Ekelund, U., Kavsak, P. A., Keller, T., Lindahl, B., Wild, P., Giannitsis, E., Than, M., Cullen, L. A., Mills, N. L., Mueller, C., Zeller, T., Westermann, D. & Blankenberg, S. (2019). Application of High-Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 380, 2529-2540.
- Ogura, Y., Tsujita, K., Shimomura, H., Yamanaga, K., Komura, N., Miyazaki, T., Ishii, M., Tabata, N., Akasaka, T., Arima, Y., Sakamoto, K., Kojima, S., Nakamura, S., Kaikita, K., Hokimoto, S. & Ogawa, H. (2016). Clinical characteristics and intravascular ultrasound findings of culprit lesions in elderly patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessels*, 31, 341-350.
- Omland, T., de Lemos, J. A., Holmen, O. L., Dalen, H., Benth, J. S., Nygard, S., Hveem, K. & Rosjo, H. (2015). Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. *Clin Chem*, 61, 646-656.
- Omland, T., de Lemos, J. A., Sabatine, M. S., Christophi, C. A., Rice, M. M., Jablonski, K. A., Tjora, S., Domanski, M. J., Gersh, B. J., Rouleau, J. L., Pfeffer, M. A. & Braunwald, E. (2009). A Sensitive Cardiac Troponin T Assay in Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 361, 2538-2547.
- Parmacek, M. S. & Leiden, J. M. (1989). Structure and expression of the murine slow/cardiac troponin C gene. *J Biol Chem*, 264, 13217-13225.
- Parmacek, M. S. & Solaro, R. J. (2004). Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis*, 47, 159-176.
- Pascual-Figal, D. A., Casas, T., Ordonez-Llanos, J., Manzano-Fernandez, S., Bonaque, J. C., Boronat, M., Munoz-Esparza, C., Valdes, M. & Januzzi, J. L. (2012). Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am Heart J*, 163, 1002-1010.

- Peacock , W. F. I., De Marco , T., Fonarow , G. C., Diercks , D., Wynne , J., Apple , F. S. & Wu , A. H. B. (2008). Cardiac Troponin and Outcome in Acute Heart Failure. *N Engl J Med*, 358, 2117-2126.
- Penttilä, I., Penttilä, K. & Rantanen, T. (2000). Laboratory Diagnosis of Patients with Acute Chest Pain. *Clin Chem Lab Med*. 38(3):187-97.
- Pickering, J. W., Greenslade, J. H., Cullen, L., Flaws, D., Parsonage, W., Aldous, S., George, P., Worster, A., Kavsak, P. A. & Than, M. P. (2016). Assessment of the European Society of Cardiology 0-Hour/1-Hour Algorithm to Rule-Out and Rule-In Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 134, 1532-1541.
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corra, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Lochen, M. L., Lollgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., van der Worp, H. B., van Dis, I., Verschuren, W. M. M., Binno, S. & Group, E. S. C. S. D. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 37, 2315-2381.
- Piper, H. M., Meuter, K. & Schäfer, C. (2003). Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. *The Annals of Thoracic Surgery*, 75, S644-S648.
- Piper, H. M., Schwartz, P., Spahr, R., Hütter, J. F. & Spieckermann, P. G. (1984). Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. *J Mol Cell Cardiol*, 16, 385-388.
- Putot, A., Derrida, S. B., Zeller, M., Avondo, A., Ray, P., Manckoundia, P. & Cottin, Y. (2018). Short-Term Prognosis of Myocardial Injury, Type 1, and Type 2 Myocardial Infarction in the Emergency Unit. *Am J Med*, 131, 1209-1219.
- Reichlin, T., Hochholzer, W., Bassetti, S., Steuer, S., Stelzig, C., Hartwiger, S., Biedert, S., Schaub, N., Buerge, C., Potocki, M., Noveanu, M., Breidthardt, T., Twerenbold, R., Winkler, K., Bingisser, R. & Mueller, C. (2009). Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med*, 361, 858-867.
- Reichlin, T., Schindler, C., Drexler, B., Twerenbold, R., Reiter, M., Zellweger, C., Moehring, B., Ziller, R., Hoeller, R., Rubini Gimenez, M., Haaf, P., Potocki, M., Wildi, K., Balmelli, C., Freese, M., Stelzig, C., Freidank, H., Osswald, S. & Mueller, C. (2012). One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med*, 172, 1211-1218.
- Reichlin, T., Twerenbold, R., Wildi, K., Gimenez, M. R., Bergsma, N., Haaf, P., Druey, S., Puelacher, C., Moehring, B., Freese, M., Stelzig, C., Krivoshei, L., Hillinger, P., Jäger, C., Herrmann, T., Kreuzinger, P., Radosavac, M.,

- Weidmann, Z. M., Pershyna, K., Honegger, U., Wagener, M., Vuillomenet, T., Campodarve, I., Bingisser, R., Miró, Ò., Rentsch, K., Bassetti, S., Osswald, S. & Mueller, C. (2015). Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ*, 187, E243-252.
- Reis, G. J., Kaufman, H. W., Horowitz, G. L. & Pasternak, R. C. (1988). Usefulness of lactate dehydrogenase and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosis of acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 61, 754-758.
- Roche Diagnostics. (2012). Datenblatt: Elecsys Troponin T high sensitive. [Online im Internet]. URL: https://www.roche.de/res/content/9799/tnt_hs_factsheet.pdf. [Stand: 05.09.2020, 17:13].
- Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A., Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., Windecker, S., Baumgartner, H., Gaemperli, O., Achenbach, S., Agewall, S., Badimon, L., Baigent, C., Bueno, H., Bugiardini, R., Carerj, S., Casselman, F., Cuisset, T., Erol, C., Fitzsimons, D., Halle, M., Hamm, C., Hildick-Smith, D., Huber, K., Iliodromitis, E., James, S., Lewis, B. S., Lip, G. Y., Piepoli, M. F., Richter, D., Rosemann, T., Sechtem, U., Steg, P. G., Vrints, C. & Luis Zamorano, J. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 37, 267-315.
- Roongsritong, C., Warraich, I. & Bradley, C. (2004). Common Causes of Troponin Elevations in the Absence of Acute Myocardial Infarction: Incidence and Clinical Significance. *Chest*, 125, 1877-1884.
- Roos, A., Hellgren, A., Rafatnia, F., Hammarsten, O., Ljung, R., Carlsson, A. C. & Holzmann, M. J. (2017). Investigations, findings, and follow-up in patients with chest pain and elevated high-sensitivity cardiac troponin T levels but no myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 232, 111-116.
- Roos, A., Sartipy, U., Ljung, R. & Holzmann, M. J. (2018). Relation of Chronic Myocardial Injury and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction to Mortality. *Am J Cardiol*, 122, 1989-1995.
- Ross, R. (1993). The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362, 801.
- Ross, R. & Glomset, J. A. (1976). The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med*, 295, 369-377.

- Roth, G. A., Huffman, M. D., Moran, A. E., Feigin, V., Mensah, G. A., Naghavi, M. & Murray, C. J. (2015). Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*, 132, 1667-1678.
- Saenger, A. K., Beyrau, R., Braun, S., Cooray, R., Dolci, A., Freidank, H., Giannitsis, E., Gustafson, S., Handy, B., Katus, H. A., Melanson, S. E., Panteghini, M., Venge, P., Zorn, M., Jarolim, P., Bruton, D., Jarausch, J. & Jaffe, A. S. (2011). Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta*, 412, 748-754.
- Sakhuja, R., Green, S., Oestreicher, E. M., Sluss, P. M., Lee-Lewandrowski, E., Lewandrowski, K. B. & Januzzi, J. L. (2007). Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Brain Natriuretic Peptide, and Troponin T for Prediction of Mortality in Acute Heart Failure. *Clin Chem*, 53, 412-420.
- Sandoval, Y., Smith, S. W., Sexter, A., Thordsen, S. E., Bruen, C. A., Carlson, M. D., Dodd, K. W., Driver, B. E., Hu, Y., Jacoby, K., Johnson, B. K., Love, S. A., Moore, J. C., Schulz, K., Scott, N. L. & Apple, F. S. (2017). Type 1 and 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury: Clinical Transition to High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Med*, 130, 1431-1439.e1434.
- Sandoval, Y. & Thygesen, K. (2017). Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clin Chem*, 63, 101-107.
- Sarkisian, L., Saaby, L., Poulsen, T. S., Gerke, O., Hosbond, S., Jangaard, N., Diederichsen, A. C. P., Thygesen, K. & Mickley, H. (2016a). Prognostic Impact of Myocardial Injury Related to Various Cardiac and Noncardiac Conditions. *The American Journal of Medicine*, 129, 506-514.e501.
- Sarkisian, L., Saaby, L., Poulsen, T. S., Gerke, O., Jangaard, N., Hosbond, S., Diederichsen, A. C., Thygesen, K. & Mickley, H. (2016b). Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med*, 129, 446.e445-446.e421.
- Schemper, M. & Smith, T. L. (1996). A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*, 17, 343-346.
- Schwartz, P., Piper, H. M., Spahr, R. & Spieckermann, P. G. (1984). Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol*, 115, 349-361.
- Shah, A. S., McAllister, D. A., Mills, R., Lee, K. K., Churchhouse, A. M., Fleming, K. M., Layden, E., Anand, A., Fersia, O., Joshi, N. V., Walker, S., Jaffe, A. S., Fox, K. A., Newby, D. E. & Mills, N. L. (2015). Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *Am J Med*, 128, 493-501 e493.
- Sheyin, O., Davies, O., Duan, W. & Perez, X. (2015). The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Heart Lung*, 44, 75-81.

- Sigurdardottir, F. D., Lyngbakken, M. N., Holmen, O. L., Dalen, H., Hveem, K., Rosjo, H. & Omland, T. (2018). Relative Prognostic Value of Cardiac Troponin I and C-Reactive Protein in the General Population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). *Am J Cardiol*, 121, 949-955.
- Smilowitz, N. R., Subramanyam, P., Gianos, E., Reynolds, H. R., Shah, B. & Sedlis, S. P. (2018). Treatment and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial injury compared with type 1 myocardial infarction. *Coron Artery Dis*, 29, 46-52.
- Sorensen, N. A., Ludwig, S., Makarova, N., Neumann, J. T., Lehmacher, J., Hartikainen, T. S., Haller, P. M., Keller, T., Blankenberg, S., Westermann, D., Zeller, T. & Schofer, N. (2019). Prognostic Value of a Novel and Established High-Sensitivity Troponin I Assay in Patients Presenting with Suspected Myocardial Infarction. *Biomolecules*, 9(9), 469.
- Stähli, B. E., Gebhard, C., Yonekawa, K., Gebhard, C. E., Altwegg, L. A., von Eckardstein, A., Hersberger, M., Novopashenny, I., Wolters, R., Wischnewsky, M. B., Lüscher, T. F. & Maier, W. (2015). Gender-Related Differences in Patients Presenting with Suspected Acute Coronary Syndromes: Clinical Presentation, Biomarkers and Diagnosis. *Cardiology*, 132, 189-198.
- Steenbergen, C., Hill, M. L. & Jennings, R. B. (1985). Volume regulation and plasma membrane injury in aerobic, anaerobic, and ischemic myocardium in vitro. Effects of osmotic cell swelling on plasma membrane integrity. *Circ Res*, 57, 864-875.
- Stone, M. J., Willerson, J. T., Gomez-Sanchez, C. E. & Waterman, M. R. (1975). Radioimmunoassay of myoglobin in human serum. Results in patients with acute myocardial infarction. *The Journal of Clinical Investigation*, 56, 1334-1339.
- Streng, A. S., Jacobs, L. H., Schwenk, R. W., Cardinaels, E. P., Meex, S. J., Glatz, J. F., Wodzig, W. K. & van Dieijen-Visser, M. P. (2014). Cardiac troponin in ischemic cardiomyocytes: intracellular decrease before onset of cell death. *Exp Mol Pathol*, 96, 339-345.
- The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee. (2000). Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 21, 1502-1513.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A. & White, H. D. and The Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*, 72 (18) 2231–2264.

- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D.: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 33, 2551-2567.
- Thygesen, K., Mair, J., Katus, H. A., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Lindahl, B., Giannitsis, E., Hasin, Y., Galvani, M., Tubaro, M., Alpert, J. S., Biasucci, L. M., Koenig, W., Mueller, C., Huber, K., Hamm, C., Jaffe, A. S. & Study Group on Biomarkers in Cardiology of the, E. S. C. Working Group on Acute Cardiac Care. (2010). Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 31, 2197-2204.
- Ukena, C., Kindermann, M., Mahfoud, F., Geisel, J., Lepper, P. M., Kandolf, R., Böhm, M. & Kindermann, I. (2014). Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol*, 103, 743-751.
- van Buuren, S. & Groothuis-Oudshoorn, K. (2011). mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *2011*, 45, 67.
- Virchow, R. (1858). Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre, Berlin, August Hirschwald.
- Wagner, G. S., Roe, C. R., Limbird, L. E., Rosati, R. A. & Wallace, A. G. (1973). The Importance of Identification of the Myocardial-Specific Isoenzyme of Creatine Phosphokinase (MB Form) in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 47, 263-269.
- Wallentin, L., Lindhagen, L., Årnström, E., Husted, S., Janzon, M., Johnsen, S. P., Kontny, F., Kempf, T., Levin, L.-Å., Lindahl, B., Stridsberg, M., Ståhle, E., Venge, P., Wollert, K. C., Swahn, E. & Lagerqvist, B. (2016). Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet*, 388, 1903-1911.
- Wang, T. J., Wollert, K. C., Larson, M. G., Coglianese, E., McCabe, E. L., Cheng, S., Ho, J. E., Fradley, M. G., Ghorbani, A., Xanthakis, V., Kempf, T., Benjamin, E. J., Levy, D., Vasan, R. S. & Januzzi, J. L. (2012). Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 126, 10.1161/CIRCULATIONAHA.1112.129437.
- Warren, J. (1812). Remarks on Angina Pectoris. *The New England Journal of Medicine, Surgery and Collateral Branches of Science*, 1, 1-11.
- Welsh, P., Preiss, D., Hayward, C., Shah, A. S. V., McAllister, D., Briggs, A., Boachie, C., McConnachie, A., Padmanabhan, S., Welsh, C., Woodward, M., Campbell, A., Porteous, D., Mills, N. L. & Sattar, N. (2019). Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. *Circulation*, 139, 2754-2764.

- Westermann, D., Neumann, J. T., Sorensen, N. A. & Blankenberg, S. (2017). High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*, 14, 472-483.
- White, H. D. (2011). Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*, 57, 2406-2408.
- White, H. D., Thygesen, K., Alpert, J. S. & Jaffe, A. S. (2014). Clinical implications of the Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Heart*, 100, 424-432.
- White, M. Y., Cordwell, S. J., McCarron, H. C., Prasan, A. M., Craft, G., Hambly, B. D. & Jeremy, R. W. (2005). Proteomics of ischemia/reperfusion injury in rabbit myocardium reveals alterations to proteins of essential functional systems. *Proteomics*, 5, 1395-1410.
- Wilkinson, J. M. & Grand, R. J. (1978). Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles. *Nature*, 271, 31-35.
- Willeit, P., Welsh, P., Evans, J. D. W., Tschiderer, L., Boachie, C., Jukema, J. W., Ford, I., Trompet, S., Stott, D. J., Kearney, P. M., Mooijaart, S. P., Kiechl, S., Di Angelantonio, E. & Sattar, N. (2017). High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol*, 70, 558-568.
- World Health Organization. (1971). Working Group on the Establishment of Ischemic Heart Disease Registers: Report of the Fifth Working Group, Copenhagen. Report No. Eur 8201 (5).
- World Health Organization. (2017). Cardiovascular diseases (CVDs) - Fact sheet. [Online im Internet]. URL: [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). [Stand 12.07.2018 2018, 07:39].
- Wu, A. H. (2013). Biological and analytical variation of clinical biomarker testing: implications for biomarker-guided therapy. *Curr Heart Fail Rep*, 10, 434-440.
- Wu, A. H. B. & Christenson, R. H. (2013). Analytical and assay issues for use of cardiac troponin testing for risk stratification in primary care. *Clin Biochem*, 46, 969-978.
- Wu, A. H. B. & Ford, L. (1999). Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta*, 284, 161-174.
- Zaninotto, M., Altinier, S., Lachin, M., Celegon, L. & Plebani, M. 1999. Strategies for the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction Using Biochemical Markers. *Am J Clin Pathol*, 111, 399-405.
- Zeller, T., Ojeda, F., Brunner, F. J., Peitsmeyer, P., Munzel, T., Binder, H., Pfeiffer, N., Michal, M., Wild, P. S., Blankenberg, S. & Lackner, K. J. (2015). High-sensitivity cardiac troponin I in the general population--defining reference

populations for the determination of the 99th percentile in the Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med*, 53, 699-706.

Zeller, T., Tunstall-Pedoe, H., Saarela, O., Ojeda, F., Schnabel, R. B., Tuovinen, T., Woodward, M., Struthers, A., Hughes, M., Kee, F., Salomaa, V., Kuulasmaa, K., Blankenberg, S. & for the, M. I. (2014). High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J*, 35, 271-281.

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Spektrum der Myokardschädigung; (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2018)	7
Abbildung 2:	Myokardinfarkt Typ 1; (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2018)	8
Abbildung 3:	Myokardinfarkt Typ 2; (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2018)	9
Abbildung 4:	Modellkonzept zur Interpretation erhöhter Troponin-Konzentrationen; (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2018)	12
Abbildung 5:	Röntgenstruktur des kardialen Troponin-Kernkomplexes; (Li und Hwang, 2015)	17
Abbildung 6:	Testprinzip: Einstufiges Sandwichprinzip (Testdauer 18 Min.), Troponin T high sensitive (TnT-hs) Assay von Roche Diagnostics; (Roche Diagnostics, Datenblatt, 2012)	38
Abbildung 7:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der BACC Studie nach ACS-Status für den Endpunkt Tod unter Verwendung von hs-TnI.....	53
Abbildung 8:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der BACC Studie nach ACS-Status für den Endpunkt Tod unter Verwendung von hs-TnT	53
Abbildung 9:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der BACC Studie nach ACS-Status für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI unter Verwendung von hs-TnI.....	54
Abbildung 10:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der BACC Studie nach ACS-Status für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI unter Verwendung von hs-TnT	54
Abbildung 11:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der BACC Studie nach ACS-Status für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI/ PCI unter Verwendung von hs-TnI.....	55
Abbildung 12:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der BACC Studie nach ACS-Status für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI/ PCI unter Verwendung von hs-TnT	55
Abbildung 13:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der stenoCardia Studie nach ACS-Status für den Endpunkt Tod unter Verwendung von hs-TnI	56

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der stenoCardia Studie nach ACS-Status für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI unter Verwendung von hs-Tnl.....	56
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in der stenoCardia Studie nach ACS-Status für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI/ PCI unter Verwendung von hs-Tnl.....	57
Abbildung 16: Zeitliches Flussdiagramm der GRAY-ZONE Studie	72

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mögliche EKG-Veränderungen im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI)	4
Tabelle 2: WHO Kriterien für den Akuten Myokardinfarkt (World Health Organization, 1971).....	5
Tabelle 3: Übersicht über die Biomarker zur Diagnose des ACS	15
Tabelle 4: Überblick der hoch-sensitiven und für Forschungszwecke genutzten ultra-sensitiven Troponin Assays	20
Tabelle 5: Ursachen erhöhter Troponin-Konzentrationen.....	24
Tabelle 6: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs der BACC Studie	42
Tabelle 7: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs der stenoCardia Studie	44
Tabelle 8: Follow-Up Übersicht der BACC und stenoCardia Studie	45
Tabelle 9: Cox-Regressionsanalysen: Endpunkt Tod.....	47
Tabelle 10: Cox-Regressionsanalysen: Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI	49
Tabelle 11: Cox-Regressionsanalysen: Endpunkt kardiovaskulärer Tod/ MI/ Koronarintervention.....	51
Tabelle 12: Prävalenz und Mortalität assoziiert mit Typ 1 MI, Typ 2 MI, und Myokardschädigung	62
Tabelle 13: Auswahl an Studien zur kardiovaskulären Risikostratifizierung bei asymptomatischen Personen unter Verwendung hoch-sensitiver kardialer Troponin Assays	70

9. Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Klinik für Kardiologie des Universitären Herz- und Gefäßzentrums am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter der ärztlichen Direktion von Prof. Dr. Stefan Blankenberg durchgeführt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Stefan Blankenberg ganz herzlich für die Möglichkeit der Dissertation, die Aufnahme in die Klinik für Kardiologie, sowie für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Ausbildung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Tanja Zeller und Herrn PD Dr. Dr. Mahir Karakas für die hervorragende und intensive Betreuung und Hilfestellung bei der Fertigstellung meiner Dissertation.

Des Weiteren möchte ich dem ganzen Team der kardiologischen Studienzentrale, insbesondere Frau Dr. Sarina Schäfer für die tägliche Unterstützung und die vielen heiteren Momente danken.

Vielen Dank an Frau Prof. Dr. Tanja Zeller für die Aufnahme in ihr Labor des Cardiovascular Research Centers und an Frau Kirstin Geppert für die sehr nette Unterstützung bei den ersten Schritten und der Anleitung im Labor.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mit ihrer Unterstützung das Medizinstudium und diese Dissertation erst ermöglicht haben. Meinem Bruder, meinen Freunden und meiner Freundin danke ich für euren Rückhalt, die vielen ermutigenden Worten und die weiterbringenden Ideen.

10. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:.....