

Aus dem Universitäts-Herzzentrum Freiburg · Bad Krozingen
Klinik für Kardiologie und Angiologie II

**Validierung des neuen 1 Stunden Troponin-Diagnose-
Algorithmus für den akuten Nicht ST-Hebungs-
Myokardinfarkt der European Society of Cardiology**



INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2020

von Sandra Iris Schwenk
geboren in Madrid, Spanien

Dekan: Prof. Dr. Norbert Südkamp

1. Gutachter: Prof. Dr. Willibald Hochholzer

2. Gutachter: Prof. Dr. Matthias Siepe

Jahr der Promotion: 2021

Meiner Familie

1. Inhalt

1. Inhalt	4
2. Abkürzungsverzeichnis	6
3. Einleitung	9
3.1. Das akute Koronarsyndrom.....	9
3.1.1. Definition	9
3.1.2. Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung	9
3.1.3. Diagnostik des akuten Koronarsyndroms	10
3.1.3.1. Kriterien für myokardiale Ischämie	12
3.1.3.2. Kriterien für myokardiale Nekrose	13
3.1.4. Therapie des akuten Koronarsyndroms	14
3.2. Der akute Myokardinfarkt	15
3.2.1. Klassifikation des akuten Myokardinfarkts	15
3.2.2. Stellenwert des kardialen Troponins.....	17
3.2.2.1. Entwicklung und prognostische Bedeutung der Troponinassays.....	18
3.2.2.2. Diagnostische Bedeutung der hoch-sensitiven Troponinassays.....	19
3.2.3. Aktuelle Leitlinien für die Diagnostik des akuten Myokardinfarkts	21
4. Fragestellung und Zielsetzung	23
5. Methodik.....	24
5.1 Studiendesign.....	24
5.2 Ein- und Ausschlusskriterien	24
5.3 Datenerhebung.....	25
5.4. Verwendete klinische Scores	27
5.5. Definition der diagnostischen Endpunkte	28
5.6. Statistik.....	29
6. Ergebnisse	30
6.1. Die Studienkohorte	30
6.1.1. Patientencharakteristika und Diagnostik.....	31

6.2. Primärer Endpunkt.....	35
6.3 Diagnostische Wertigkeit des 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus	37
6.4 Sekundäre Endpunkte (Follow-up Zeitraum).....	37
6.5 Differenzierung von Myokardinfarkt Typ I und Typ II.....	39
7. Diskussion.....	43
8. Zusammenfassung.....	50
9. Literatur	51
10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	51
11. Publikationen.....	57
12. Curriculum Vitae.....	59
13. Anhang.....	60
13.1 Eidesstattliche Versicherung	60
13.2 Erklärung zum Eigenanteil.....	61
14. Danksagung	62

2. Abkürzungsverzeichnis

ACS – akutes Koronarsyndrom

ADAPT - 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker

AP – Angina pectoris

APACE - Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation Study

ASS - Acetylsalicylsäure

BACC - Biomarkers in Acute Cardiac Care

BMI – Body Mass Index

bzw. – beziehungsweise

CABG – coronary artery bypass grafting (Bypass-Chirurgie)

CI – Konfidenzintervall

CRP – C-reaktives Protein

cTnI – kardiales Troponin I

cTnT – kardiales Troponin T

CK – Kreatinkinase

CT – Computertomographie

EF – Ejektionsfraktion

EKG – Elektrokardiogramm

ESC – European Society of Cardiology

etc. – et cetera

ggf. – gegebenenfalls

GRACE - global registry of acute coronary events

HR – Hazard Ratio

hs-CRP – hoch-sensitives C-reaktives Protein

hs-cTn – hoch-sensitives kardiales Troponin

hs-cTnT – hoch-sensitives kardiales Troponin T

inkl. - inklusive

i.v. - intravenös

KHK – Koronare Herzkrankheit

LDH – Laktatdehydrogenase

LDL – Low Density Lipoprotein

LR – Likelihoodratio

MACE – major adverse cardiac event

MI - Myokardinfarkt

MRT – Magnetresonanztomographie

NPV – negative predictive value

NSTEMI – Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt

NT-pro-BNP - N-terminales pro brain natriuretisches Peptid

PCI – perkutane koronare Intervention

PET – Positronen-Emissions-Tomographie

PPV – positive predictive value

PTCA – perkutane transluminale Koronarangioplastie

s.c. - subkutan

STEMI – ST-Strecken-Hebungsinfarkt

SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography

UFH – unfraktioniertes Heparin

vs. – versus

WHO – Weltgesundheitsorganisation

z.B. – zum Beispiel

Z.n. – Zustand nach

Δ – Differenz zwischen zwei Werten

3. Einleitung

3.1. Das akute Koronarsyndrom

Nicht übertragbare Krankheiten wie Herz-/Kreislaufkrankungen, Tumorerkrankungen oder obstruktive Lungenerkrankungen bilden den größten Anteil weltweiter Erkrankungen und Todesursachen (Dagenais et al. 2019). Insbesondere in weniger entwickelten Ländern mit geringem bis mittlerem Einkommen ist die Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen stetig ansteigend wohingegen in den westlichen Industrieländern mit hohem Einkommen Tumorerkrankungen eine immer größere Rolle spielen. Dennoch verstarben im Jahr 2015 allein 5,5% der Menschen der Bundesrepublik Deutschland an einem Myokardinfarkt (MI) (Bundesamt 2015). Auch in Zukunft werden kardiovaskuläre Erkrankungen eine wichtige Rolle für die allgemeine Gesundheit unserer globalen Gesellschaft spielen (Murray et al. 1997). Eine schnelle und präzise Diagnose des akuten Koronarsyndroms wird somit immer wichtiger, denn nur dann ist es möglich zeitnah eine effektive Therapie einzuleiten und somit ein besseres Outcome für den Patienten zu erzielen (Gajanana et al. 2019).

3.1.1. Definition

Der Begriff akutes Koronarsyndroms (ACS) fasst die drei Krankheitsentitäten Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI), ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) sowie die instabile Angina Pectoris (instabile AP) zusammen. Die Unterscheidung dieser drei Krankheitsbilder erfolgt anhand des 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) und der gemessenen Werte eines Biomarkers im Blut des Patienten, wobei das kardiale Troponin den bevorzugten Biomarker darstellt (Roffi et al. 2016).

3.1.2. Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung

Die zugrundeliegende Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms beruht meist auf einer Arteriosklerose der Koronargefäße mit nachfolgender Bildung von Gefäßplaques und möglicher Entstehung eines arteriellen Thrombus (Mann et al. 1999). Verursacht wird dieser Prozess hauptsächlich durch die Einwirkung

verschiedener Risikofaktoren. Metabolische Faktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Dyslipidämie bilden dabei global gesehen die einflussreichsten kardiovaskulären Risikofaktoren (Yusuf et al. 2019). Aber auch der Lebensstil, sozioökonomische und psychologische Faktoren tragen dazu bei, das kardiovaskuläre Risiko zu erhöhen und sind prädisponierend für eine Arteriosklerose. Ein Großteil aller kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Todesfälle könnten verhindert werden, wenn man einige weltweit verbreitete Risikofaktoren, wie z.B. die arterielle Hypertonie frühzeitig reduziert und somit eine Schädigung der Blutgefäße verhindert (van der Hoeven et al. 2015). Die Arteriosklerose basiert auf einer Reaktion, hervorgerufen durch eine Schädigung der inneren, an das Blut angrenzenden Gefäßwand, der Tunica intima. Ursächlich ist eine chronische hämodynamische wie auch biochemische bzw. toxische Endothelbelastung. Infolgedessen vermehren sich Gefäßmuskelzellen der innersten Gefäßwand (Proliferation der Tunica intima). Oxidativer Stress verstärkt diese endotheliale Dysfunktion weiter, es kommt zu einer gestörten Thrombozytenaggregation und -adhäsion, Leukozyten- und Monozytenadhäsion sowie zu einer gestörten Gefäßpermeabilität (Godo et al. 2017). Lagern sich anschließend LDL-Moleküle (Lipide) in der Tunica intima ab, kommt es zur persistierenden Inflammation mit Bildung von Schaumzellen und Nekrosen. Durch die beschriebenen entzündlichen und oxidativen Prozesse bilden sich Plaques in den Blutgefäßen. Schmelzen diese Gefäßplaques zusammen führen sie schrittweise zu einer höhergradigeren Stenosierung des Gefäßlumens (Duff et al. 1951). Der aufgehobene Blutfluss in diesem Koronargefäß führt im zugehörigen Stromgebiet zu einer Ischämie. Des Weiteren kann es durch hohe mechanische Beanspruchung zu der Ruptur eines Plaques mit konsekutiver Thrombozytenaggregation kommen, wodurch ein nachfolgendes Gefäß thrombotisch verschlossen wird (Rognoni et al. 2015). Diese Minderversorgung bzw. Dysbalance aus Sauerstoffangebot und -verbrauch in einem Stromgebiet führt anschließend zu einem akuten Myokardinfarkt.

3.1.3. Diagnostik des akuten Koronarsyndroms

Die Diagnostik des ACS erfolgt bei typischer klinischer Präsentation mittels 12-Kanal-EKG und/oder weiterer bildgebender Verfahren zum Nachweis der akuten kardialen Ischämie (Abbildung 1) (Roffi et al. 2016). Des Weiteren erfolgt die Bestimmung von

Blutwerten für den Nachweis einer myokardialen Nekrose, wie z.B. Troponin oder CK-MB zur Myokardinfarkt Diagnostik (Thygesen et al. 2012).

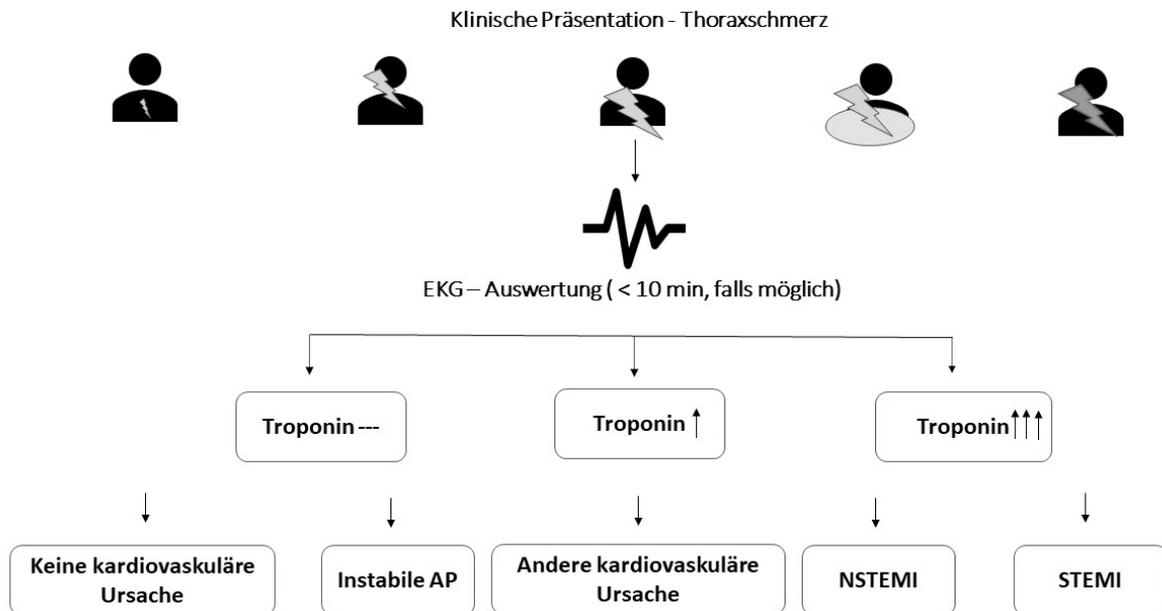


Abb. 1: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf ACS. Modifiziert nach Roffi et al. (Roffi et al. 2016)

Für die Diagnose des ACS sind Zeichen der akuten myokardialen Ischämie erforderlich. Für die Diagnose des akuten Myokardinfarktes ist zusätzlich der Nachweis einer akuten myokardialen Nekrose erforderlich. Basierend auf dem 12-Kanal-EKG und der Bestimmung von Markern der myokardialen Nekrose kann man die Untergruppen STEMI und NSTEMI und instabile AP unterscheiden. Persistierende ST-Hebungen (>20min) deuten auf einen auf einen STEMI hin, meist basierend auf den weiter oben genannten pathophysiologischen Mechanismen. Genauer definiert spricht man von einem STEMI bei Nachweis einer akuten myokardialen Nekrose und ST-Streckenhebungen von $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei benachbarten EKG-Ableitungen oder/und ST-Streckenhebungen von $\geq 0,2$ mV bei Männern über 40 Jahren, $\geq 0,25$ mV bei Männern unter 40 Jahren bzw. ST-Streckenhebungen $\geq 0,15$ mV bei Frauen in den Brustwandableitungen V2 - V3 (Ibanez et al. 2018). Dies gilt ebenso bei einem neu aufgetretenen Linksschenkelblock im EKG mit gleichzeitig vorhandener infarkttypischer Symptomatik. Bei Patienten mit akuter Symptomatik ohne ST-Streckenhebungen im

EKG liegt ein Nicht-ST-Hebungs-ACS vor. Die Diagnose des NSTEMI erfolgt anhand kardialer Biomarker, welche infolge einer Nekrose der Kardiomyozyten freigesetzt werden. Standard bildet kardiales Troponin, aber auch CK-MB oder Myoglobin sind Nekrosemarker. Hierdurch grenzt man den NSTEMI von einer instabilen AP ab (Roffi et al. 2016).

Bei unklaren Befunden ohne Troponindynamik in den Verlaufskontrollen sollte zeitnah eine weitere Abklärung erfolgen. Gegebenenfalls kann zur weiteren diagnostischen Abklärung die Durchführung einer Koronarangiographie erwogen werden (Rodriguez et al. 2016).

3.1.3.1. Kriterien für myokardiale Ischämie

Das führende klinische Symptom myokardialen Ischämie ist der Thoraxschmerz bzw. die AP. AP bezeichnet ein Schwere- bzw. Beklemmungsgefühl im Brustbereich, das auch von Brennen oder Stechen begleitet sein kann (Diamond 1983). Häufig ist der Schmerz retrosternal lokalisiert, teilweise strahlt er in Richtung Schultergürtel, Arme, Rücken oder das Epigastrium aus. Die Klinik tritt oft vermehrt bei körperlicher Belastung, bei Kälteexposition oder unter Stress auf. Auch Übelkeit, Dyspnoe oder Schwitzen können auf ein ACS hindeuten.

Eine myokardiale Ischämie kann auch bei fehlenden Beschwerden diagnostiziert werden z.B. durch typische, neu aufgetretene EKG-Veränderungen wie neu aufgetretene ST-Streckenveränderungen, ein neu aufgetretener Linksschenkelblock oder neu entwickelte, pathologische Q-Zacken (Thygesen et al. 2018). Weitere Zeichen der myokardialen Ischämie sind neue Wandbewegungsstörungen im Echokardiogramm, in der Computertomographie (CT), der Magnetresonanztomographie (MRT) oder in anderen nuklearmedizinischen Verfahren, oder auch der Nachweis typischer koronarer Veränderungen mittels koronarer Angiographie wie z.B. der Nachweis eines Thrombus (Thygesen et al. 2018). Bei Patienten mit unauffälligem EKG und negativen Troponinwerten ist nach Infarktausschluss gegebenenfalls eine Stresstestung zu erwägen bzw. sinnvoll. Eine Ischämiediagnostik kann hier auf unterschiedliche Weise erfolgen. Die ESC Guidelines 2015 empfehlen bildgebende Belastungstests aufgrund ihrer höheren diagnostischen Genauigkeit und ihrer höheren Sensitivität gegenüber einem Belastungs-EKG (Roffi et al. 2016). Ebenso besteht die Möglichkeit einer Stress-

MRT, einer Myokardperfusionsszintigraphie oder einer Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) zur Darstellung von ischämischen Myokardarealen (Kiaos et al. 2018) (Danad et al. 2017) (Chen et al. 2014).

3.1.3.2. Kriterien für myokardiale Nekrose

Biomarker und ihre Konzentrationen im Blut eines Patienten mit akuten klinischen Symptomen bilden einen wichtigen Parameter in der Diagnostik des ACS, da diese das zentrale zweite Kriterium für die Myokardinfarkt diagnose zusammen mit dem Ischämienachweis darstellen. Es gibt eine Reihe von Biomarkern, die in den letzten Jahren in der Infarkt diagnose verwendet wurden, unter anderem das wenig spezifische Myoglobin, die Kreatinkinase muscle brain (CK-MB), oder die kardialen Troponine (Searle et al. 2011). Da sich aus einem myokardialen minder durchbluteten (ischämischen) Areal rasch ein nekrotisches Infarkt areal entwickeln kann, ist der rasche Nachweis einer Myokard nekrose essentiell um rechtzeitig die Patienten zu identifizieren, die eine Revaskularisation benötigen (Neumann et al. 2019).

Myoglobin ist bereits innerhalb der ersten drei Stunden nach Myokardschädigung im Blut erhöht. Allerdings ist Myoglobin ein organunspezifischer Marker für die Schädigung verschiedener Muskelzellen und kann auch bei nicht-ischämischer Ursache erhöht sein (Arndt et al. 2014). Es lässt sich demnach nicht sicher sagen, ob die Erhöhung tatsächlich mit einer akuten Schädigung von Myokardzellen einhergeht. Auch die Kreatinkinase (CK) kann für die Diagnostik eines Myokardinfarkts bestimmt werden. Menschliche Kreatinkinase setzt sich aus zwei Untereinheiten zusammen: „M“ (muscle) und „B“ (brain). Es gibt drei Isoenzyme, die an verschiedenen Stellen im Körper unterschiedlich häufig vorkommen. Das CK-MM im Skelettmuskel, das CK-BB im Gehirn und das für die Diagnostik eines Myokardinfarkts entscheidende CK-MB im Myokard. Die CK-MB steigt relativ rasch (ca. zwei Stunden nach Schädigung) im Blut an und bietet neben dem hochsensitiven Troponin eine etablierten Biomarker in der Diagnostik myokardialer Schädigung (Apple et al. 2007). Sowohl Myoglobin, als auch CK-MB werden in der Diagnostik häufig gemeinsam mit Troponin bestimmt (Hachey et al. 2017). Die herzspezifischsten Parameter bilden heutzutage die kardialen Troponine I und T. Sie bieten eine schnelle und exakte Diagnostik myokardialer Schädigung (Weber et al. 2011). Bei Schädigung der Myokardzellen kann eine Erhöhung des Troponins im Blut

mithilfe der neuen hoch-sensitiven Troponin Tests bereits innerhalb einer Stunde nach myokardialer Schädigung noch vor der CK-MB und dem Myoglobin registriert werden (Mueller et al. 2016).

3.1.4. Therapie des akuten Koronarsyndroms

Ein schnelles und präzises Erkennen der Diagnose, sowie das zeitnahe Einleiten einer Behandlung ist beim akuten Myokardinfarkt sehr bedeutend. Empfohlen für die akute Therapie des ACS ist die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS), unfractioniertem Heparin (UFH) bzw. Fondaparinux, sowie von Nitraten (sublingual oder i.v.) und Betablockern (bei bekannter ventrikulärer Funktion). Bei schweren persistierenden Thoraxschmerzen kann die zusätzliche Gabe von Opiaten (z.B. Morphin) erwogen werden (Rodriguez et al. 2016). So bessert sich die kurzfristige Überlebensrate und das Risiko für einen Re-Infarkt wird gesenkt (Hoenig et al. 2010) (Arora et al. 2018). Anschließend bestehen bei Patienten mit einem NSTEMI-ACS zwei etablierte Behandlungsmöglichkeiten je nach Risikoeinstufung des Patienten: Die konservative Therapie ist eine Option bei Patienten, die ein sehr niedriges Risiko haben. Hierbei werden die Patienten anfänglich medikamentös therapiert und im weiteren Verlauf beobachtet. Sie besteht aus einer Kombination antikoagulierender, antithrombotischer und eventuell herzentlastender Medikamente (Roffi et al. 2016). Basierend auf den klinischen Symptomen oder diagnostischen Hinweisen auf bestehende kardiale Ischämien im Verlauf sollte man auch hier zeitnah eine invasive Strategie erwägen. Die zweite Behandlungsmöglichkeit, die für die meisten Patienten mit ACS empfohlen wird, besteht in einer möglichst frühzeitigen invasiven Behandlung mittels Koronarangiographie bei welcher falls nötig, eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) zur koronaren Revaskularisation durchführbar ist (Neumann et al. 2019). Es konnte gezeigt werden, dass eine rasche invasive Therapie mit verringerten Raten erneuter thorakaler Beschwerden und weniger Rehospitalisierung einhergeht und somit das kurzfristige Überleben der Patienten verbessert. Auf lange Sicht wird auch das Risiko eines erneuten akuten Myokardinfarkts gesenkt (Hoenig et al. 2010) (Arora et al. 2018).

3.2. Der akute Myokardinfarkt

Nach der vierten universellen Infarktdefinition beschreibt der Begriff des akuten Myokardinfarkts das Auftreten von klinischen Zeichen einer Myokardischämie zusammen mit dem Nachweis einer Myokardnekrose. Das bedeutet konkret, dass man den akuten Myokardinfarkt mithilfe des Anstiegs oder Absinkens eines kardialen Biomarkers mit mindestens einem Messwert oberhalb der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation, definiert wenn zeitgleich Zeichen einer kardialen Ischämie vorliegen (Thygesen et al. 2018). Wie erwähnt ist der bevorzugte Biomarker das kardiale Troponin.

3.2.1. Klassifikation des akuten Myokardinfarkts

Die vierte universelle Infarktdefinition unterscheidet fünf Myokardinfarkttypen. Die Einteilung basiert auf klinischen, pathophysiologischen und prognostischen Unterschieden.

- Der Myokardinfarkt Typ I entsteht durch eine arteriosklerotisch verursachte Plaqueruptur, Ulzeration, Fissur oder Erosion. Daraus folgend entsteht ein Thrombus in den Koronargefäßen, welcher den Blutfluss limitiert bzw. eine distale Embolisation auslöst, welche zu einer Myokardnekrose im betroffenen Areal führt.
- Bei einem Myokardinfarkt Typ II beruht die Myokardnekrose nicht auf obstruktiven Ursachen, sondern auf einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage des Myokards. Dieses Ungleichgewicht kann durch Koronarspasmen der Arterien, endotheliale Dysfunktion, Tachy- oder Bradyarrhythmien, respiratorische Insuffizienz oder auch durch Hypotension oder schwere linksventrikuläre Hypertrophie ausgelöst werden. Insbesondere bei Patienten mit kritischen, nicht kardiologisch bedingten Erkrankungen sollte man bedenken, dass die Myokardnekrose auch durch pharmakologische Wirkstoffe oder Toxine bedingt sein kann.
- Der Myokardinfarkt Typ III ist definiert als das Eintreten des kardialen Todes bevor kardiale Biomarker bestimmt wurden, bei vermuteter kardialer Ischämie bei z. B. typischen EKG-Veränderungen.
- Entsteht ein akuter Myokardinfarkt im Zusammenhang mit einer perkutanen Koronarintervention klassifiziert man ihn als Myokardinfarkt Typ IVa. Das

kardiale Troponin muss hierbei um mindestens das Fünffache der 99. Perzentile ansteigen, bei normalem Ausgangswert. Es muss um mindestens 20% ansteigen, wenn die Ausgangswerte des kardialen Troponins bereits erhöht, aber nicht steigend waren. Zusätzlich benötigt man ischämisch bedingte EKG-Veränderungen, klinische Symptome oder Hinweise auf Ischämie in einem bildgebenden Verfahren.

- Der Myokardinfarkt Typ IVb entsteht durch eine Stentthrombose, welche angiographisch oder autoptisch gesichert werden muss. Hier muss ebenfalls ein signifikanter Anstieg des kardialen Troponins nachgewiesen werden.
- Der Myokardinfarkt Typ V steht im Zusammenhang mit einer aorto-koronaren Bypassoperation. Genauer definiert als ein um mindestens das Zehnfache der 99. Perzentile gestiegenes kardiales Troponin postoperativ, bei vor der Operation normalen Ausgangswerten. Zusätzlich werden auch hier ischämische EKG Veränderungen, neu aufgetretene pathologische Veränderungen in der kardialen Bildgebung oder der angiographische Nachweis eines neuen Verschlusses der Koronargefäße verlangt (Thygesen et al. 2018).

3.2.2. Stellenwert des kardialen Troponins

Ein Biomarker ist definiert als ein Parameter, der objektiv messbar und evaluierbar ist, als Indikator für normale biologische Prozesse, pathologische Prozesse oder als Reaktion auf Interventionen (Vasan 2006) (Thygesen et al. 2010). Ein optimaler Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen sollte das Management einer Erkrankung erleichtern bzw. verbessern und daher eine möglichst hohe Sensitivität, Spezifität und hohe prädiktive Werte besitzen. Außerdem sollte er möglichst preiswert verfügbar sein, frühzeitig (und anhaltend) ansteigen, gewebespezifisch sein und möglichst mit der Schwere der Erkrankung bzw. der Masse an geschädigtem Gewebe korrelieren (Morrow et al. 2003). Das aktuell zur Diagnostik eines akuten Myokardinfarkts empfohlene bzw. verwendete kardiale Troponin erfüllt die meisten dieser Voraussetzungen. Troponin ist ein Protein, welches in Myokard und Skelettmuskelzellen vorkommt und bei Schädigung aus diesen Zellen ins Blut freigesetzt wird. Es bildet einen Teil der kontraktilen Einheit eines Muskels, gemeinsam mit Aktin, Myosin und Tropomyosin. (Katrukha 2013). Der Troponinkomplex setzt sich aus drei Untereinheiten zusammen. Die inhibitorische Einheit Troponin I, die tropomyosinbindende Einheit Troponin T, sowie die calciumbindende Einheit Troponin C (Takeda 2005). Von den Untereinheiten Troponin I und Troponin T gibt es jeweils drei Isoformen im menschlichen Körper. Zwei davon in den Skelettmuskelzellen und eine davon in den Myokardzellen (Schmid et al. 2018).

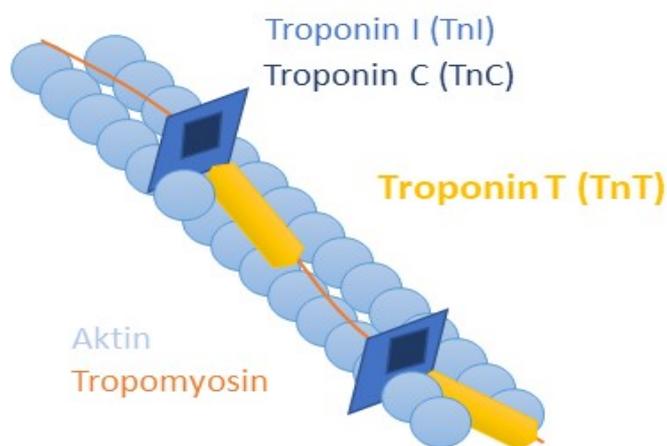


Abb.2: Kontraktile Einheit eines Muskeln - illustriertes Aktinfilament. Modifiziert nach England et al. (England et al. 2013).

Dieses kardiale Troponin ist für die Diagnostik entscheidend. Beide Untereinheiten, kardiales Troponin I (cTnI) und kardiales Troponin T (cTnT), sind Nekrosemarker und eignen sich sehr gut für die Myokardinfarkt-diagnostik (Hetland et al. 1998). Im klinischen Alltag kommen daher unterschiedliche Troponin Tests verschiedener Unternehmen zum Einsatz. Durch einen Anstieg des cTnI bzw. cTnT im Blut kann sehr schnell und effektiv eine Schädigung des Myokards angezeigt werden. Dabei spielen Erhöhung und Dynamik der Troponinwerte eine entscheidende Rolle um einen Myokardinfarkt von anderen kardialen Erkrankungen abzugrenzen (Chapman et al. 2020). Durch neue hoch-sensitive Troponin Tests können bereits sehr geringe Troponinerhöhungen erfasst werden (Ndrepepa et al. 2011).

3.2.2.1. Entwicklung und prognostische Bedeutung der Troponinassays

Die Sensitivität für den Nachweis einer pathologischen Troponinerhöhung war bei den Troponin Tests der ersten Generationen noch relativ gering. Der sichere Ausschluss bzw. die sichere Diagnose eines Myokardinfarkts waren erst nach einer relativ langen Zeitspanne von drei bis sechs Stunden möglich. Die in den letzten Jahren entwickelten hoch-sensitiven Troponin Tests erlauben die genaue und frühzeitige Messung von sehr geringen Troponinanstiegen (Twerenbold et al. 2018). Erhöhungen des Biomarkers werden mit den aktuellen Tests bereits ab Konzentrationen von etwa 3 - 4 ng/l im Blut des Patienten gemessen (Keller et al. 2011). Durch diesen Entwicklungsprozess verbesserte sich die Sensitivität und Spezifität der Troponin Tests in den letzten Jahren immer mehr. Mit der Verwendung von hoch-sensitiven Troponin Tests im klinischen Alltag ist inzwischen eine sehr präzise Erkennung bereits kleinster Erhöhungen bzw. Änderungen des kardialen Troponins im Blut möglich. Die hoch-sensitiven Tests bieten somit die Möglichkeit einer schnelleren und effizienteren Abklärung von Patienten mit ACS in der Notaufnahme (Reichlin et al. 2009). Außerdem bieten die Troponin Tests prognostische Informationen zur Risikoabschätzung der zukünftigen, kurz- und langfristigen Entwicklung der Patienten. Ein erhöhter Troponin T Wert > 14 ng/l ist bei Patienten mit akutem Brustschmerz mit einem Hazard Ratio von 2,6 für ein Versterben innerhalb der nächsten 24 Monate assoziiert. Die prognostische

Genauigkeit der hoch-sensitiven Troponin Tests liegt hier signifikant höher als bei den früher verwendeten Troponin Tests (Hochholzer et al. 2011).

Durch Hinzunahme der Patientengeschichte, Risikofaktoren und dem EKG kann die Sensitivität der hoch-sensitiven Troponin Tests noch gesteigert werden. In einer aktuellen Studie wurden Patienten mit Verdacht auf eine akute kardiale Ischämie mithilfe der Troponin Tests in drei Risikogruppen unterteilt. Patienten der Hochrisikogruppe waren definiert als deutlich erhöhte Troponinwerte von ≥ 52 ng/l bzw. eine Troponindynamik von > 5 ng/l innerhalb einer Stunde. Diese Werte waren mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein Major Adverse Cardiac Event (MACE) assoziiert. Das 30 Tage Risiko für ein MACE lag hier bei 62,3%, was die Bedeutung der hoch-sensitiven Troponin Tests für die schnelle und präzise Erkennung eines akuten Myokardinfarkts noch unterstreicht (Mokhtari et al. 2016). Die APACE Studie untersuchte ebenfalls die Risikostratifizierung von Patienten mithilfe eines hoch-sensitiven Troponin Tests. Die Grenzwerte orientieren sich hierbei an den aktuellen ESC Guidelines. Alle Werte der Studie wurden mittels eines hoch-sensitiven Troponin T Tests bestimmt. Im Anschluss wurden die 30-Tages- und 2-Jahres-Mortalitäten der verschiedenen Risikogruppen ermittelt. Dabei zeigte die Observational zone Gruppe eine leicht erhöhte 2-Jahres-Mortalität von 16,5% im Vergleich zu 13,4% bei der Rule-in Gruppe. Die 2-Jahres-Mortalität der Rule-out Gruppe lag bei 1,1% (Reichlin et al. 2015).

3.2.2.2. Diagnostische Bedeutung der hoch-sensitiven Troponinassays

Die Fachgesellschaften für Kardiologie fordern für die Diagnostik des akuten Myokardinfarkts eine Erhöhung des kardialen Troponins oberhalb der 99. Perzentile eines Normalkollektivs sowie eine vorhandene Dynamik, also einen Anstieg oder Abfall der Troponinwerte. Außerdem sollte der Patient typische klinische Symptome oder neu aufgetretene ischämieverdächtige Hinweise im Elektrokardiogramm oder einem bildgebenden Verfahren aufweisen (Thygesen et al. 2012). Durch den Einsatz verschiedener Troponin Tests gibt es in der klinischen Praxis unterschiedliche Grenzwerte für die Diagnostik eines akuten Myokardinfarkts. Durch Bestimmung der Troponinwerte ist eine rasche Zuordnung der Patienten in unterschiedliche Risikogruppen möglich. Die folgenden Grenzwerte beziehen sich auf hoch-sensitives kardiales Troponin T und orientieren sich an den aktuellen Leitlinien der European

Society of Cardiology (Roffi et al. 2016).

Gemessenes hoch-sensitives Troponin zwischen 12-51 ng/l im Blut des Patienten sind nicht eindeutig beurteilbar und erfordern weitere Differentialdiagnostik. Als positiv und damit mit einem hohen Risiko für einen akuten Myokardinfarkt verbunden gilt ein Anstieg auf 52 ng/l oder darüber. Auch bei vorhandener Dynamik, also einem Δ Troponin von mindestens 5 ng/l wird der Patient der Rule-in Gruppe zugeordnet. Liegen die Werte im unteren Normbereich (< 5 ng/l) bei einem Patienten mit klinischem Verdacht auf akutes Koronarsyndrom, kann ein akuter Myokardinfarkt mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Der Einsatz von hoch-sensitiven Tests verbessert die Früherkennung eines akuten Myokardinfarkts erheblich und erhöht die Chancen zeitnah zu therapieren (Bertsch et al. 2010).

Bei Werten unter 5 ng/l oder ab 52 ng/l bei Erstmessung kann man die Patienten durch einmalige Troponinmessung einer Risikogruppe zuordnen. Liegt das hoch-sensitive Troponin zwischen 5 und 52 ng/l erfolgt nach einer bestimmten Zeitspanne eine Zweitmessung. Besonders im Rahmen der Myokardinfarkt Diagnostik ist dies wichtig, da es anhand der Dynamik möglich ist, einen NSTEMI von einer (chronischen) Erhöhung des Troponins im Rahmen anderer Erkrankungen abzugrenzen (Agewall et al. 2011). Beispielsweise können Erkrankungen wie Niereninsuffizienz, Myokarditis, Lungenembolie, Brady- oder Tachyarrhythmien eine Erhöhung des Troponins im Blut hervorrufen (Apple et al. 2017).

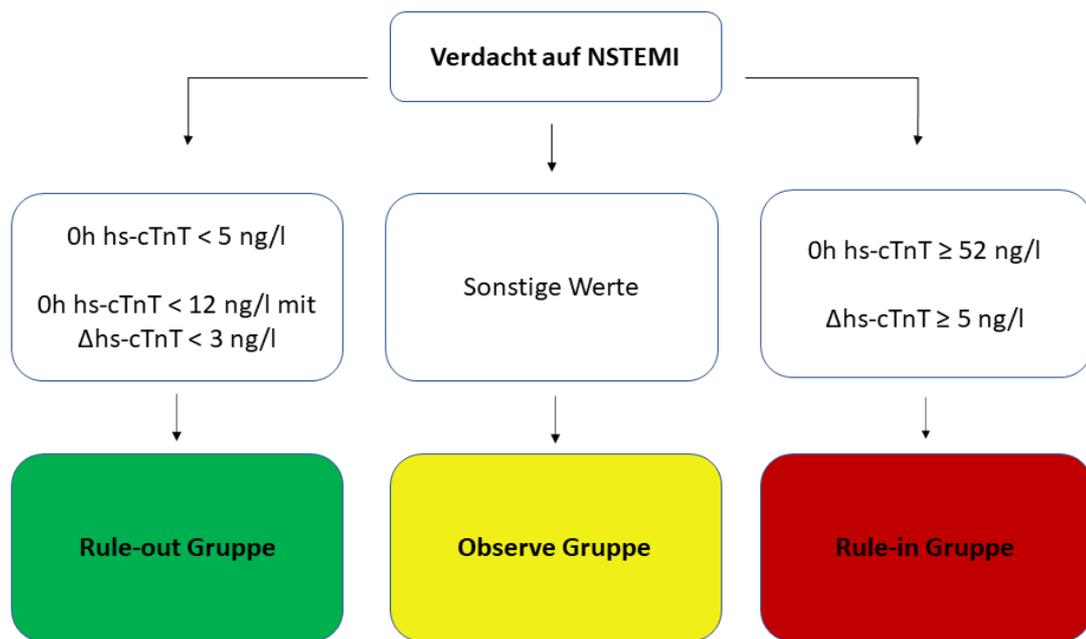


Abb. 3: Beispielhafte Einteilung der Patienten in Risikogruppen mithilfe des 1h-Troponin-Diagnose-Algorithmus.

Das Δ Troponin wurde mit Messungen zu den Zeitpunkten 0h und 1h bestimmt. Modifiziert nach Roffi et al. (Roffi et al. 2016)

3.2.3. Aktuelle Leitlinien für die Diagnostik des akuten Myokardinfarkts

In den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) für akute Nicht-ST-Hebungs-Koronarsyndrome von 2011 wurde eine Messung des hoch-sensitiven Troponin bei Patienten mit klinischen Symptomen zum Zeitpunkt 0h und bei hier nicht aussagekräftigen Troponinwerten zum Zeitpunkt 3h empfohlen, um schnell und sicher zwischen einem NSTEMI und anderen Ursachen zu unterscheiden (Hamm et al. 2011). Der aktuelle Troponin-Diagnose-Algorithmus, welcher sich in den Leitlinien von 2015 der ESC wiederfindet, empfiehlt eine Zweitmessung der Troponinwerte bereits nach einer Stunde (Roffi et al. 2016). Die Empfehlung beruht auf einer prospektiven Kohortenstudie, der „Biomarkers in Acute Cardiac Care“ (BACC), welche zeigte, dass zwei Messungen im Abstand von einer Stunde nicht signifikant schlechter sind, um einen akuten Myokardinfarkt nachzuweisen bzw. auszuschließen

(Neumann et al. 2016). Der verkürzte Zeitraum zwischen den Messungen bietet keine signifikant geringere diagnostische Zuverlässigkeit wie die des 3h Troponin-Diagnose-Algorithmus. Auch weitere Studien gelangten zu ähnlichen Ergebnissen. So zeigten sowohl die APACE-Kohorte, als auch die ADAPT-Kohorte für den neuen 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus keine signifikant schlechtere Genauigkeit bezüglich des Rule-in bzw. Rule-out eines akuten Myokardinfarkts (Reichlin et al. 2015) (Than et al. 2012).

4. Fragestellung und Zielsetzung

Die im Jahr 2015 vorgestellten Leitlinien der ESC empfehlen einen 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus für die Diagnostik eines akuten Myokardinfarkts ohne ST-Hebungen. Er beruht auf der Messung von hoch-sensitivem Troponin. Innerhalb der letzten 7 Jahre konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass ein Abstand von drei oder mehr Stunden zwischen zwei Troponinmessungen nicht mehr notwendig ist, um eine akute Myokardnekrose sicher auszuschließen (Reichlin et al. 2015) (Than et al. 2012). Allerdings wurde der 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus in großen Kohorten mit relativ niedrigem kardiovaskulärem Risiko und niedriger Vortestwahrscheinlichkeit für einen akuten Myokardinfarkt entwickelt und validiert. Daher ist bislang nicht hinreichend belegt, ob der 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus nicht nur in einer Niedrig-Risiko-Kohorte sondern auch in einer Kohorte mit höherem kardiovaskulärem Risiko bzw. höherer Vortestwahrscheinlichkeit für einen akuten Myokardinfarkt zuverlässige Ergebnisse liefert. In kardiologischen Zentren werden meist selektierte Patienten mit einer dadurch bedingt erhöhten Vortestwahrscheinlichkeit vorgestellt. Da für die rasche und sichere Patientenversorgung in solchen Zentren gut validierte Diagnosealgorithmen oft von zentraler Bedeutung sind, erscheint die Validierung des 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus für diese Anwendung von hoher klinischer Relevanz. Daher ist das Ziel dieser prospektiven Studie, den diagnostischen Wert des neuen 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus der ESC zur Diagnose des NSTEMI in einer Real-World-Kohorte mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit zu validieren. Ein sekundäres Ziel ist die Prüfung, inwieweit der Troponin Algorithmus die Diagnosen eines akuten Myokardinfarkts Typ I vergleichend mit einem akuten Myokardinfarkt Typ II abgrenzen kann und wie hoch die Gesamtmortalität bzw. die Re-Infarktrate liegt.

5. Methodik

5.1 Studiendesign

Die Fast-MI Studie wurde als eine prospektive, monozentrische Kohortenstudie geplant. Primäre Zielsetzung war die Validierung des 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus bei Patienten mit Verdacht auf akuten Myokardinfarkt in einem Kollektiv mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit für diesen Endpunkt.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (Antragsnummer 499/15) genehmigt und beim Deutschen Register Klinischer Studien registriert (drks.de, Identifier: DRKS00009713).

5.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden unselektierte, erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), welche sich mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt in unserem Zentrum vorstellten. Hierfür musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- akut aufgetretene oder innerhalb der letzten 24 Stunden sich verändernde thorakale Beschwerden, die als AP oder einer äquivalenten Symptomatik eingestuft werden können und/oder
- neu oder vermutlich neu aufgetretene ischämieverdächtige EKG-Veränderungen und/oder
- neu oder vermutlich neu aufgetretene ischämieverdächtige Veränderungen in der kardialen Bildgebung
- des Weiteren mussten verfügbare Troponinbestimmungen bei Erstkontakt sowie nach einer Stunde vorliegen.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren:

- fehlende Troponinmessung nach einer Stunde und/oder
- subakute thorakale Beschwerden mit Beginn vor mehr als 24 Stunden.

5.3 Datenerhebung

Die Daten für diese prospektive Studie wurden am Universitäts-Herzzentrum Freiburg · Bad Krozingen Standort Bad Krozingen in der Klinik Kardiologie und Angiologie II von Oktober 2015 bis Dezember 2016 erhoben. Es wurden täglich alle akut zugewiesenen Patienten gescreent und gemäß der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ihre Eignung für die Studie geprüft. Patienten, die diesen Kriterien entsprachen, wurden im klinischen Patienteninformationssystem als Studienpatient markiert und damit in die Kohorte eingeschlossen. Da diese Studie keinen Einfluss auf die Diagnostik und Behandlung der Patienten nahm und die Datenabfrage für die weitere Analyse in pseudonymisierter Form geplant war, konnte in Rücksprache mit der Ethikkommission auf eine Aufklärung der Patienten verzichtet werden. Alle bei den Patienten durchgeführten Untersuchungen erfolgten gemäß den Behandlungsstandards des Universitäts-Herzzentrums Freiburg · Bad Krozingen Standort Bad Krozingen. Dieser beinhaltet Blutentnahmen für ein Standardaufnahmelabor mit Blutbild und erweiterter Chemie inklusive (inkl.) kardialen Troponin, mindestens ein EKG bei Aufnahme und eine transthorakale Echokardiographie im Rahmen des stationären Aufenthaltes. Des Weiteren ist der 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus Standard bei allen Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt. Falls sich der initiale Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt erhärtet, werden alle diese Patienten für eine früh-invasive Abklärung mittels Herzkatheteruntersuchung eingeplant. Patienten mit Koronarintervention werden im Rahmen der klinischen Qualitätssicherung nach 30 Tagen kontaktiert und alle relevanten klinischen Ereignisse abgefragt. Darüber hinaus erfasst die Qualitätssicherung alle weiteren Kontakte der Patienten mit unserem Zentrum.

Am Ende des Patienteneinschlusses wurden pseudonymisiert folgende Variablen abgefragt:

- Patientencharakteristika (z.B. Alter, Geschlecht etc.)
- Anamnese (insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren, Medikation)
- Laborparameter (z.B. Troponin nach 0h/1h, Kreatinkinase, Nierenfunktion etc.)
- Variablen der transthorakalen Echokardiographie
- Variablen des Stresstests
- Variablen der Koronarangiographie (z.B. Anzahl der Gefäße mit Stenose, Stenosegrad, ggf. Details der Intervention)

- Ggf. vorhandene Follow-up Daten, falls aus anderen Gründen vorliegend.

Die Werte für den 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus wurden mithilfe des Elecsys® Troponin T high sensitive Test der Firma Roche (Mannheim, Deutschland) im Zentrallabor des Universitäts-Herzzentrums ermittelt. Dieser Test beruht auf dem Prinzip eines Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassays mit zwei monoklonalen Antikörpern. Beide Antikörper binden an das cTnT in der Blutprobe des Patienten. Dieser Sandwich-Komplex wird an eine Festphase gekoppelt und durch Anlegen einer Spannung die Signaldarstellung induziert. Die Lumineszenz dient zur Quantifizierung des Troponins (Abbildung 4). Die Signalstärke verhält sich in etwa proportional zur Troponinkonzentration der Blutprobe.

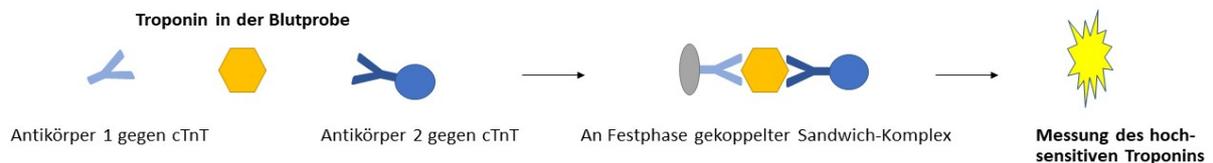


Abb. 4: Schematische modifizierte Darstellung des Prinzips der Bestimmung von hoch-sensitivem Troponin in einer Blutprobe (Katus et al. 1989).

Der Messbereich des Tests für die Troponinwerte befindet sich zwischen 3-10 000 ng/l, der Cut-off Punkt der 99. Perzentile einer gesunden Bevölkerung bei 14 ng/l, das Detektionslimit bei 5 ng/L und der geforderte Variationskoeffizient von < 10% bei 13 ng/L (Giannitsis et al. 2010).

5.4. Verwendete klinische Scores

Für die Einstufung der AP wurde der Score der Canadian Cardiovascular Society (CCS) verwendet. Der CCS Score unterteilt die Angina pectoris in vier Schweregrade:

- I: Erst bei schwerer körperlicher Belastung treten Beschwerden auf. Bei alltäglicher Belastung wie schnellem Gehen oder Treppensteigen keine thorakalen Beschwerden (z.B. Brustschmerz, Übelkeit).
- II: Leichte Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten. Beschwerden bei moderater körperlicher Belastung.
- III: Deutliche Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten. Auftreten der thorakalen Beschwerden bei schnellem Gehen oder Treppensteigen in die erste Etage.
- IV: Thorakale Beschwerden in Ruhe (Campeau 2002).

Um den Schweregrad einer kardiovaskulären Erkrankung, insbesondere der Herzinsuffizienz klinisch zu beurteilen, wird weltweit und so auch in unserer Studie, die Einteilung gemäß der New York Heart Association (NYHA) verwendet. Sie orientiert sich an der Leistungsfähigkeit und den klinischen Symptomen (wie Dyspnoe, Schwäche oder AP) des Patienten.

- I: Herzerkrankung ohne vorhandene Beschwerden
- II: Symptome bei schwerer körperlicher Belastung
- III: Symptome bei leichter körperlicher Belastung, allerdings nicht in Ruhe
- IV: Symptome in Ruhe bzw. dauerhaft auftretend

(Hunt et al. 2001).

Eine weitere Risikoabschätzung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ermöglicht die 1967 in den USA entwickelte Killip-Klassifikation. Sie wurde anhand von 250 Patienten retrospektiv validiert. Patienten mit hoher Killip-Klassifikation haben ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko. Bei Zuteilung zu Klasse IV liegt die 30 Tage Mortalitätsrate bei 81%.

Die Klassen werden wie folgt eingeteilt:

- I: keine Anzeichen der Herzinsuffizienz
- II: feinblasige Rasselgeräusche oder ein 3. Herzton in der Auskultation, Jugularvenenstauung erkennbar
- III: Lungenödem
- IV: starke Hypotonie (< 90 mmHg systolisch), kardiogener Schock, Zyanose

(Killip et al. 1967).

Ebenso verwendet wurde der GRACE Risk Score. GRACE steht für Global Registry of Acute Coronary Events, eine internationale Datenbank mit Angaben zu dem Outcome von hospitalisierten Patienten mit akuten Koronarsyndrom (Granger et al. 2003). Der daraus abgeleitete Score schätzt unter Einbeziehung verschiedener Variablen das Risiko zu versterben von Patienten mit ACS während ihres Krankenhausaufenthalts (bzw. modifiziert innerhalb der nächsten 6 Monate) ein. Die einbezogenen Variablen für die Mortalität in-hospitalisierter Patienten sind:

- Alter
- Herzfrequenz
- Blutdruck
- Kreatininwert (Niereninsuffizienz)
- Killip-Klassifikation
- ST-Streckenveränderungen im EKG
- Erhöhtes Troponin (oder andere kardiale Biomarker)
- Herzstillstand bei Aufnahme

Dabei können Punktwerte zwischen 0 – 363 erreicht werden, um das entsprechende Risiko einzuschätzen. Die Mortalität liegt bei Punktwerten ≥ 130 bei 2,1%, bei ≥ 140 bereits bei 2,9% (Eagle et al. 2004).

5.5. Definition der diagnostischen Endpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist die Diagnose und somit das Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes entsprechend der Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (Thygesen et al. 2018). Sekundäre Endpunkte sind die Gesamtmortalität und die Re-Infarktrate innerhalb von 30 Tagen.

Die endgültige Diagnose der Patienten wurde retrospektiv durch zwei unabhängige Kardiologen beurteilt und entschieden unter Berücksichtigung aller verfügbaren Informationen. Dies schließt sämtliche Untersuchungen wie Koronarangiographie, Echokardiographie, Elektrokardiogramm, Laborwerte etc. und alle Befunde des Patienten mit ein. Bei unklarer Diagnose wurde ein dritter unabhängiger Kardiologe hinzugezogen, um die unterschiedlichen Diagnosen im Team zu besprechen und somit einen gemeinsamen Konsens bezüglich der endgültigen Diagnose zu finden. Die Patienten mit der endgültigen Diagnose akuter Myokardinfarkt wurden den unterschiedlichen Infarkttypen I bis V (siehe Kap. 3.2.1) zugeordnet.

5.6. Statistik

Die statistische Analyse wurde mit der Software SPSS (Statistical Package for the Social Science), Version 22, der Firma IBM (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt.

In der Analyse wurden kategoriale und diskrete Variablen als Prozent- und Absolutzahl angegeben. Stetige Variablen wurden anhand des Medians sowie der Interquartilsabstände beschrieben. Bei den diskreten Variablen wurden die Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen mittels des Fisher's exact Tests bestimmt. Der Kruskal-Wallis bzw. Mann-Whitney-U-Test wurde für stetige Variablen angewandt. Bei zweiseitigen Tests wurde ein p-Wert von kleiner 5% ($p < 0,05$) als statistisch signifikant festgelegt.

Für die Beurteilung der prognostischen Wertigkeit wurden ROC (Receiver Operating Characteristics) Kurven erstellt und die Area under the ROC curve ermittelt sowie weitere Variablen wie Sensitivität und Spezifität. Für die Analyse der klinischen Ereignisse innerhalb des Nachverfolgungszeitraums wurden Kaplan-Meier Analysen wie auch Cox Regressions Modelle verwendet, die mittels Hazard Ratios (HR) und zugehörigem Konfidenzintervall (CI) von 95% beschrieben wurden.

Der angestrebte Stichprobenumfang war 1500 Patienten, abgeleitet von vorangegangenen Studien zur Evaluation des 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus, die eine ähnliche Fallzahl aufwiesen. Bei dieser Fallzahl war eine potenzielle Ausschlussrate von bis zu 20% berücksichtigt.

6. Ergebnisse

6.1. Die Studienkohorte

Insgesamt wurden 1532 Patienten mit Verdacht auf akuten Myokardinfarkt (MI) in diese Studie eingeschlossen (Abbildung 5). Davon hatten 40 Patienten neu aufgetretenen ST-Streckenhebungen im EKG im Sinne eines STEMI. Da der Algorithmus nicht für diese Patienten vorgesehen ist, wurden diese Patienten von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Bei 89 Patienten wurde bereits extern ein MI diagnostiziert und bei 86 Patienten bestanden bei retrospektiver Auswertung nur subakute Symptome, weshalb diese Patienten ebenfalls ausgeschlossen wurden. Letztendlich konnte eine Studienkohorte mit 1317 Patienten für die aktuelle Analyse verwendet werden. Die folgende Abbildung veranschaulicht den Studieneinschluss und -verlauf:

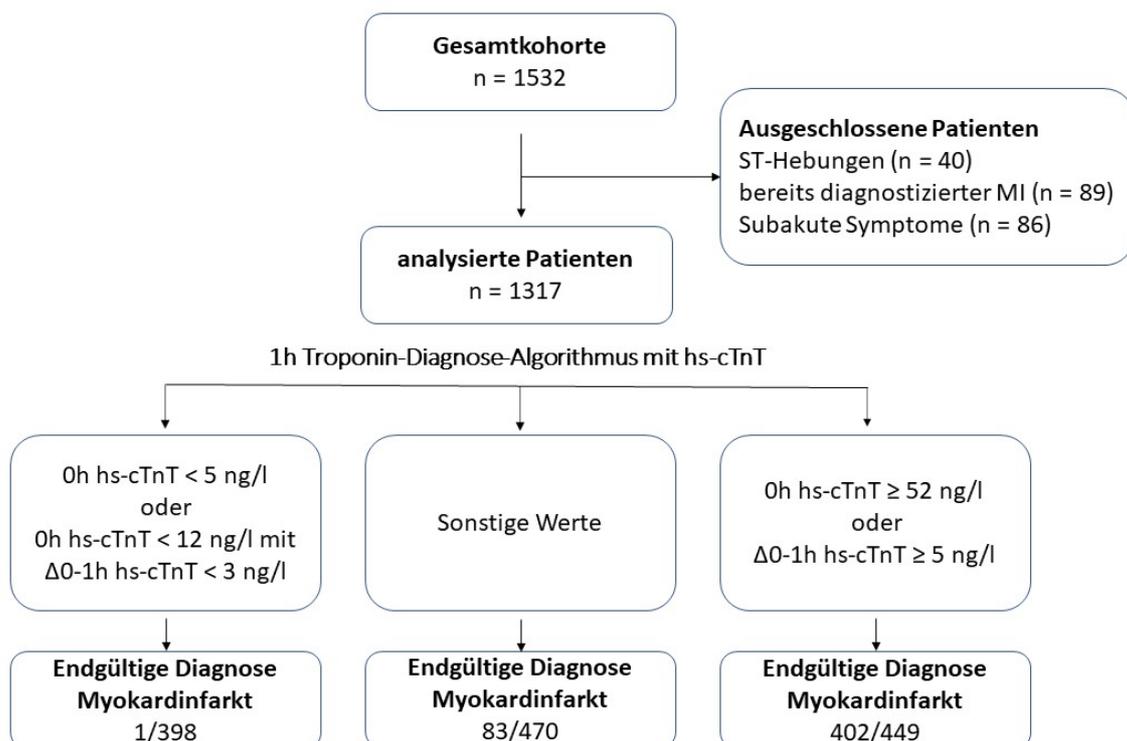


Abb. 5: Studieneinschluss und -verlauf

6.1.1. Patientencharakteristika und Diagnostik

Das Durchschnittsalter der 1317 Studienteilnehmer betrug 72 Jahre und der Anteil an männlichen Patienten lag bei 62%. Unter den kardiovaskulären Risikofaktoren war die arterielle Hypertonie (78%) und die Hypercholesterinämie (66%) am häufigsten. Diabetes mellitus bestand bei 23% der Patienten und 16% waren regelmäßige Raucher. 449 Patienten wurden mithilfe des 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus als „Rule-in“ für einen akuten MI klassifiziert, 398 Patienten als „Rule-out“ und 470 Patienten als „Observe“, was bedeutet, dass weder ein Rule-in noch ein Rule-out möglich war. In den drei klassifizierten Patientengruppen gab es signifikante Unterschiede bezüglich der meisten Variablen. Die Patienten der Rule-out Gruppe waren signifikant jünger mit einem Altersdurchschnitt von 63 Jahren und häufiger weiblich (48%). Der Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie (67%) und Hypercholesterinämie (58%) sowie anderen Risikofaktoren lag deutlich unter dem Durchschnitt der anderen beiden Gruppen (Tabelle 1). Auch die Einnahme kardiovaskulärer Medikamente und die Prävalenz an kardiovaskulären Erkrankungen war in der Rule-out Gruppe geringer als in den anderen Gruppen. Der GRACE Risk Score lag bei 94 [75 – 112] in der Rule-out Gruppe verglichen zu 131 [112 – 148] in der Observe Gruppe und zu 143 [113 – 171] in der Rule-in Gruppe. Dahingegen zeigte die Rule-in Gruppe die höchste Prävalenz an (kardialen) Vorerkrankungen, mit Ausnahme von chronischen Lungenerkrankungen und schweren Blutungen, welche in der Observe Gruppe häufiger vorkamen als in der Rule-in Gruppe. Vergleicht man diese beiden Gruppen weiter, finden sich wenige signifikante Unterschiede. Einige Risikofaktoren und Medikamente waren sogar häufiger in der Observe als in der Rule-in Gruppe vorhanden. Das führende Symptom war bei allen Patientengruppen der Brustschmerz (53% - 73%), in der Observe Gruppe und der Rule-in Gruppe kam gehäuft auch Dyspnoe (25%) vor. Die Symptome begannen bei knapp 30% unserer Patienten innerhalb der ersten drei Stunden vor Aufnahme (Tabelle 1).

	Rule-out n=398	Observe n=470	Rule-in n=449	P
Alter (Jahre)	63 [54–73]	76 [67–81]	75 [64–81]	<0,001
Männliches Geschlecht	207 (52,0%)	308 (65,5%)	305 (67,9%)	<0,001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Arterielle Hypertension	268 (67,3%)	403 (85,7%)	361 (80,4%)	<0,001
Diabetes mellitus	43 (10,8%)	129 (27,4%)	132 (29,4%)	<0,001
Hypercholesterinämie	231 (58,0%)	345 (73,4%)	304 (67,7%)	<0,001
Aktiver Raucher	70 (17,6%)	56 (11,9%)	86 (19,2%)	0,04
Body mass Index [kg/m ²]	26,4 [24,0–29,6]	27,1 [24,5–29,7]	26,7 [24,5–29,4]	0,16
Klinische Vorgeschichte				
PCI	97 (24,4%)	203 (43,2%)	171 (38,1%)	<0,001
Bypassoperation	17 (4,3%)	32 (6,8%)	55 (12,2%)	<0,001
Myokardinfarkt	50 (12,6%)	100 (21,3%)	111 (24,7%)	<0,001
Herzinsuffizienz	1 (0,3%)	38 (8,1%)	37 (8,2%)	<0,001
PAVK	16 (4,0%)	37 (7,9%)	70 (15,6%)	<0,001
Schlaganfall	26 (6,5%)	42 (8,9%)	52 (11,6%)	0,04
Schwere Blutung	8 (2,0%)	24 (5,1%)	17 (3,8%)	0,06
Chronische Lungenerkrankung	24 (6,0%)	57 (12,1%)	38 (8,5%)	0,007
Hauptsymptom				<0,001
Brustschmerz	292 (73,4%)	251 (53,4%)	253 (56,3%)	
Dyspnoe	23 (5,8%)	118 (25,1%)	113 (25,2%)	
Synkope	13 (3,3%)	33 (7,0%)	20 (4,5%)	
Andere	70 (17,6%)	68 (14,5%)	63 (14,0%)	
Symptombeginn				<0,001
<3h	114 (28,6%)	95 (20,2%)	189 (42,1%)	
3-6h	86 (21,6%)	90 (19,1%)	86 (19,2%)	
6-24h	198 (49,7%)	285 (60,6%)	174 (38,8%)	
Z.n. kardiopulmonaler Reanimation	1 (0,3%)	4 (0,9%)	14 (3,1%)	0,001
Medikation bei Aufnahme				
ASS	128 (32,2%)	240 (51,1%)	201 (44,8%)	<0,001
P2Y ₁₂ -Rezeptor Inhibitor	36 (9,0%)	68 (14,5%)	57 (12,7%)	0,05
Orale Antikoagulantien	63 (15,8%)	159 (33,8%)	127 (28,3%)	<0,001
β-Blocker	153 (38,4%)	261 (55,5%)	222 (49,4%)	<0,001
Nitrate	13 (3,3%)	24 (5,1%)	22 (4,9%)	0,37
Statin	132 (33,2%)	227 (48,3%)	209 (46,5%)	<0,001
KILLIP Klasse III oder IV	0 (0%)	9 (1,9%)	35 (7,8%)	<0,001
Grace Risk Score	94 [75–112]	131 [112–148]	143 [113–171]	<0,001

Tabelle 1: Klinische Charakteristika

Die höchsten Konzentrationen an kardialen Biomarkern zeigte sich in der Rule-in Gruppe. Der durchschnittliche Wert an hoch-sensitivem Troponin T (hs-cTnT) lag hier bei 98 ng/l im Vergleich zu 22 ng/l in der Observe Gruppe und 6 ng/l in der Rule-out Gruppe. Die CK-MB lag in der Rule-in Gruppe bei 15 U/l. Die Hämoglobinwerte und die Kreatinin Clearance fielen in der Rule-in Gruppe am niedrigsten aus. Das CRP lag bei allen Gruppen im Mittel im Normbereich ($\text{CRP} \leq 2 \text{ mg/l}$). Im Elektrokardiogramm zeigten Rule-in Patienten die höchste Prävalenz an ST-Streckenveränderungen (17,6%) und T-Negativierungen (15,8%). Ein initialer Sinusrhythmus war in der Rule-out Gruppe mit 89% am häufigsten. Die höchste Prävalenz an supraventrikulären Tachykardien (26,2%) hatte die Observe Gruppe. Bei allen Patienten mit einem hohen Risiko wurde eine frühe invasive Strategie angestrebt. Bei allen Patienten, bei denen dies nicht initial indiziert erschien, wurde, eine weitere Abklärung mithilfe von Stresstests angestrebt. Insgesamt erhielten 858 aller Patienten (65,1%) einen Stresstest und/oder eine Koronarangiographie. Ein kardialer Stresstest wurde bei knapp der Hälfte (46,2%) aller Rule-out Patienten durchgeführt und bei 6% aller Rule-in Patienten. Die meisten Koronarangiographien wurden in der Rule-in Gruppe durchgeführt, mit 307 von 449 Patienten (68,4%). Von diesen 307 Patienten erhielten 222 Patienten eine PCI oder Bypass-Chirurgie. Patienten der Rule-out Gruppe bzw. Observe Gruppe erhielten in 62% der Fälle einen Stresstest und/oder eine Koronarangiographie. Von den 235 als Typ I MI klassifizierten Patienten erhielten 98,7% eine Koronarangiographie, wovon wiederum 95,3% eine PCI oder Bypass-Chirurgie erhielten. Die übrigen 1,3% verweigerten eine invasive Strategie (Tabelle 2).

	Rule-out n=398	Observe n=470	Rule-in n=449	P
Laborparameter				
Hoch-sensitives Troponin T (ng/L)	6 [4–9]	22 [16–32]	98 [52–282]	<0,001
Kreatinkinase MB (U/L)	13 [11–18]	14 [11–19]	15 [11–21]	0,004
Hämoglobin (g/dL)	14,3 [13,4–15,2]	13,6 [12,3–14,8]	13,5 [11,7–14,8]	<0,001
Kreatinin Clearance (mL/min)	86 [72–102]	68 [51–85]	66 [46–87]	<0,001
C-reaktives Protein (mg/L)	1 [0–5]	2 [1–11]	2 [1–23]	<0,001
Elektrokardiogramm				
Initialer Rhythmus				<0,001
Sinusrhythmus	355 (89,2%)	346 (73,6%)	346 (77,1%)	
Supraventrikuläre Tachykardie	43 (10,8%)	123 (26,2%)	100 (22,3%)	
Ventrikuläre Tachykardie	0 (0%)	1 (0,2%)	3 (0,6%)	
ST-Streckenveränderungen	13 (3,3%)	28 (6,0%)	79 (17,6%)	<0,001
T-Negativierungen	16 (4,0%)	44 (9,4%)	71 (15,8%)	<0,001
Schenkelblock	32 (8,0%)	90 (19,1%)	92 (20,5%)	<0,001
Echokardiographie				
Geminderte linksventrikuläre Funktion	34 (8,5%)	168 (35,7%)	244 (54,3%)	<0,001
Geminderte rechtsventrikuläre Funktion	4 (1,0%)	57 (12,1%)	82 (18,3%)	<0,001
Moderate/schwere Aortenstenose	3 (0,8%)	28 (6,0%)	37 (8,2%)	<0,001
Moderate/schwere Aorteninsuffizienz	3 (0,8%)	12 (2,6%)	10 (2,2%)	0,13
Moderate/schwere Mitralinsuffizienz	11 (2,8%)	54 (11,5%)	66 (14,7%)	<0,001
Kardio-Stresstest	184 (46,2%)	114 (24,3%)	27 (6,0%)	<0,001
Koronarangiographie				
Perkutane koronare Intervention	111 (27,9%)	220 (46,8%)	307 (68,4%)	<0,001
Bypass-Chirurgie	38 (9,5%)	107 (22,8%)	206 (45,9%)	<0,001
Bypass-Chirurgie	3 (0,8%)	7 (1,5%)	16 (3,6%)	0,009
PCI oder Bypass-Chirurgie	41 (10,3%)	114 (24,3%)	222 (49,4%)	<0,001
Kardiovaskulärer Stresstest oder Koronarangiographie	252 (63,3%)	285 (60,6%)	321 (71,5%)	0,002
Stationäre Verweildauer	2 [0–3]	3 [2–5]	4 [2–7]	<0,001

Tabelle 2: Diagnostische Abklärung

6.2. Primärer Endpunkt

Von 1317 Patienten wurde bei 486 Patienten (36,9%) ein akuter MI diagnostiziert. Damit war die Prävalenz für den akuten MI in etwa doppelt so hoch wie in den vorangegangenen Studien (Twerenbold et al. 2018) (Shiozaki et al. 2017) (Neumann et al. 2016). In der mithilfe des 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus ermittelten Rule-in Gruppe hatten 89,5% einen akuten MI, in der Observe Gruppe 17,7%. In der Rule-out Gruppe gab es einen Patienten mit MI (Typ I). Dieser Patient präsentierte sich mit typischer Brustschmerz-Symptomatik bei unauffälligen 0h (11 ng/l) und 1h (13 ng/l) Troponinwerten. Die Troponinwerte stiegen anschließend trotz nachlassender klinischer Symptomatik extensiv an, sodass eine Koronarangiographie durchgeführt wurde. Hierbei zeigte sich eine subtotale Stenose der Arteria coronaria dextra, welche mittels PCI behandelt wurde.

74,1% der Rule-out Patienten hatten eine nicht-kardiovaskuläre Erkrankung als Enddiagnose. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um orthopädische bzw. muskuloskelettale Beschwerden (30%) Häufige kardiovaskuläre Diagnosen der Rule-out Gruppe waren die Arrhythmie (12,8%) und die instabile AP (10,1%). In der Rule-in Gruppe lag bei 3% eine nicht-kardiovaskuläre Enddiagnose vor.

Die 486 Patienten mit der Enddiagnose akuter MI wurden anschließend gemäß der Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction weiter in Subklassen unterteilt (Thygesen et al. 2018). In unserer Studienkohorte hatte die Mehrheit dieser Patienten einen MI Typ II (n= 250; 51,4% aller MI). 235 Patienten (48,4%) hatten einen MI Typ I und 1 Patient einen MI Typ III.

In der Observe Gruppe wurden insgesamt 83 akute MI diagnostiziert, davon waren 14 MI Typ I und 69 MI Typ II (Tabelle 3).

	Rule-out n=398	Observe n=470	Rule-in n=449	P
Myokardinfarkt	1 (0,3%)	83 (17,7%)	402 (89,5%)	<0,001
Typ I	1 (0,3%)	14 (3,0%)	220 (49,0%)	
Typ II	0 (0%)	69 (14,7%)	181 (40,3%)	
Typ III	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,2%)	
Andere kardiovaskuläre Erkrankung	102 (25,6%)	216 (46,0%)	34 (7,5%)	<0,001
Instabile Angina pectoris	40 (10,1%)	101 (21,5%)	6 (1,3%)	
Arrhythmie	51 (12,8%)	59 (12,6%)	10 (2,2%)	
Herzklappenerkrankung	2 (0,5%)	8 (1,7%)	5 (1,1%)	
Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie	7 (1,8%)	41 (8,7%)	12 (2,7%)	
Lungenembolie	1 (0,3%)	4 (0,9%)	1 (0,2%)	
Peri-/myokarditis	1 (0,3%)	3 (0,6%)	0 (0%)	
Aortendissektion	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nicht-kardiovaskuläre Erkrankung	295 (74,1%)	171 (36,4%)	13 (3,0%)	<0,001
Hypertensive Krise	81 (20,4%)	57 (12,1%)	3 (0,7%)	
Hypotension/Dehydratation	14 (3,5%)	15 (3,2%)	1 (0,2%)	
Muskuloskelettale Beschwerden	119 (29,9%)	44 (9,4%)	2 (0,4%)	
Lungenerkrankung	9 (2,3%)	19 (4,0%)	1 (0,2%)	
Psychiatrische Erkrankung	14 (3,5%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	
Gastrointestinale Beschwerden/Anämie	18 (4,5%)	7 (1,5%)	3 (0,7%)	
Schwere Infektion	8 (2,0%)	11 (3,0%)	1 (0,2%)	
Andere	32 (8,0%)	17 (3,6%)	1 (0,2%)	
30 Tage Follow-up				
Tod, Myokardinfarkt oder ungeplante Koronarintervention	1 (0,3%)	10 (2,1%)	18 (4,0%)	0,001
Tod	1 (0,3%)	7 (1,5%)	18 (4,0%)	<0,001
Kardiovaskulär	0 (0%)	5 (1,1%)	14 (3,1%)	
Nicht-kardiovaskulär	1 (0,3%)	2 (0,4%)	4 (0,9%)	
Myokardinfarkt	0 (0%)	1 (0,2%)	0 (0%)	0,41
Ungeplante Koronarintervention	0 (0%)	2 (0,4%)	0 (0%)	0,16

Tabelle 3: Klinische Diagnose und Ereignisse im Nachbeobachtungszeitraum

6.3 Diagnostische Wertigkeit des 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus

Der 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus liefert in der aktuellen Hochrisikokohorte einen negativ prädiktiven Wert (NPV) von 99,8% und eine Sensitivität für den Ausschluss eines akuten MI von 99,8% (dies entspricht einem negativen Likelihood Ratio von 0,004). Der positiv prädiktive Wert (PPV) für die Diagnose eines akuten MI liegt in unserer Studie bei 89,5%, die Spezifität für das Rule-in eines akuten MI bei 94,3% (entsprechend einem positiven Likelihoodratio von 14,62). Berechnet man alle Patientengruppen mit ein (inkl. Observe Gruppe), liegt die Sensitivität des 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus in unserer Kohorte bei 82,7% und die Spezifität bei 47,8%. Bei 35,7% aller Patienten war durch Anwendung des 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus keine klare Zuordnung zur Rule-in oder Rule-out Gruppe möglich. Daher wurden diese der Observe Gruppe zugeordnet.

6.4 Sekundäre Endpunkte (Follow-up Zeitraum)

Eine vollständige 30 Tage Nachbeobachtungszeit konnte bei 85% der Patienten erhoben werden (mittlerer Follow-up Zeitraum 25 ± 10 Tage). Von den 1317 Patienten verstarben 26 Patienten innerhalb der 30 Tage Nachbeobachtungszeit. Bei einem Großteil der Fälle (73%) handelte es sich um eine kardiovaskuläre Ursache. Zwei Patienten wurden während unserer Nachbeobachtungszeit mit erneuter Brustschmerz-Symptomatik stationär aufgenommen und erhielten eine perkutane Koronarintervention. Ein Patient entwickelte innerhalb der 30 Tage einen MI Typ II. Diese drei letztgenannten Patienten waren vom 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus in die Observe Gruppe eingeteilt worden. Vergleicht man die 30 Tage-Mortalität der einzelnen Gruppen zeigt sich in der Rule-in Gruppe eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (Abbildung 6). 18 der 26 (69%) verstorbenen Patienten entstammten der Rule-in Gruppe (Tabelle 3). Die insgesamt häufigste Todesursache war ein kardiogener Schock. Auch in der Rule-out Gruppe ereignete sich ein Todesfall. Dieser Patient beging zwei Wochen nach Entlassung aus unserem Zentrum einen Suizid. Die infarktverdächtige Brustschmerz-Symptomatik ließ sich in diesem Fall auf eine nicht kardiale Ursache zurückführen, der Patient litt an einer gravierenden psychischen Erkrankung.

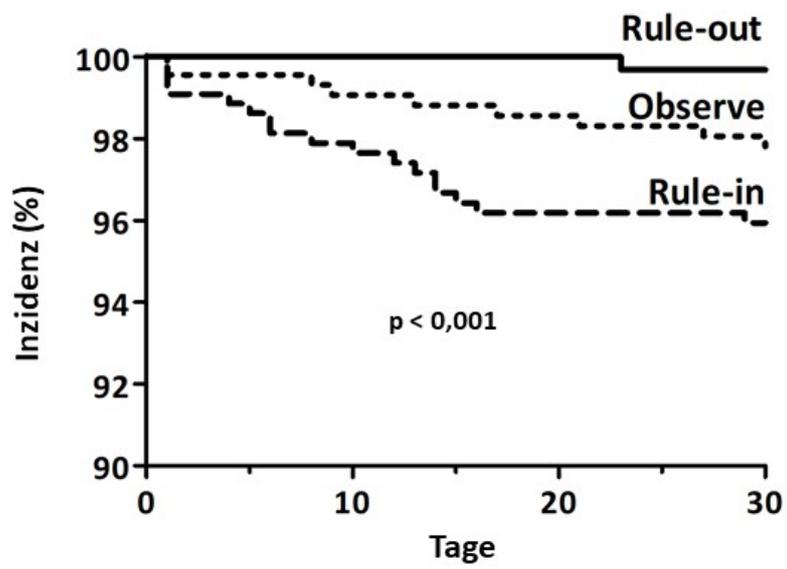


Abb. 6: Inzidenz eines akuten Myokardinfarkts, ungeplanter Koronarintervention oder eines Todesereignis innerhalb von 30 Tagen

6.5 Differenzierung von Myokardinfarkt Typ I und Typ II

250 von 486 (51,4%) MI Patienten wurden als MI Typ II in unserem Hochrisikokollektiv diagnostiziert. Die durchschnittliche stationäre Verweildauer lag hier bei 5 [2-9] Tagen. Bei einem MI Typ I lag sie bei 4 [3-6] Tagen. Zu den häufigsten Enddiagnosen eines MI Typ II zählten die Arrhythmie, die Herzinsuffizienz, die hypertensive Krise sowie Herzklappenerkrankungen. Bei 12 Patienten war innerhalb der weiteren klinischen Abklärung eine Koronarintervention bzw. Revaskularisation nötig, wobei keiner dieser 12 Patienten intrakoronare Thromben oder subtotale Stenosen aufwies. Die endgültigen führenden Diagnosen waren in diesem Falle schwere Herzklappenerkrankungen, akute Herzinsuffizienz und eine hypertensive Krise (Tabelle 4). Die mittleren Ausgangswerte des hs-cTnT lagen bei einem MI Typ I mit 139 ng/l signifikant höher als bei einem MI Typ II mit 53 ng/l oder den Patienten ohne MI mit 12 ng/l (Abbildung 6). Die Troponindynamik innerhalb einer Stunde zeigte sich ebenfalls deutlich erhöht bei einem MI Typ I mit mittleren Werten von 17 ng/l im Vergleich zu 5 ng/l bei einem MI Typ II. Die mithilfe einer ROC-Analyse ermittelten optimalen Cut-off Werte für die Unterscheidung zwischen einem Typ I MI und einem Typ II MI lagen bei 109 ng/l für das 0h Troponin (Ausgangswert) und bei ≤ 9 ng/l für die Troponindynamik innerhalb einer Stunde. Unter Verwendung dieses Δ Troponinwerts ergibt sich eine Sensitivität von 58% und eine Spezifität von 71% für die Diagnose eines MI Typ II. Der negativ prädiktive Wert für den Ausschluss eines MI Typ II liegt mit einem Δ hs-cTnT ≤ 9 ng/l bei 61% und der positiv prädiktive Wert bei 68%. Auch andere Grenzwerte für hs-cTnT zeigten keine bessere diagnostische Performance (Tabelle 5).

Myokardinfarkt Typ II

n=250

Kardiovaskuläre Erkrankung	146 (58,4%)
Arrhythmie	59 (23,6%)
Herzklappenerkrankung	28 (11,2%)
Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie	46 (18,4%)
Lungenembolie	3 (1,2%)
Peri-/myokarditis	6 (2,4%)
Aortendissektion	4 (1,6%)
Nicht-kardiovaskuläre Erkrankung	104 (41,6%)
Hypertensive Krise	35 (14,0%)
Hypotension/Dehydratation	13 (5,2%)
Muskuloskelettale Beschwerden	11 (4,4%)
Lungenerkrankungen	11 (4,4%)
Psychiatrische Erkrankung	1 (0,4%)
Gastrointestinale	7 (2,8%)
Beschwerden/Anämie	
Schwere Infektion	15 (6,0%)
Andere	11 (4,4%)

Tabelle 4: Diagnosen bei Myokardinfarkt Typ II

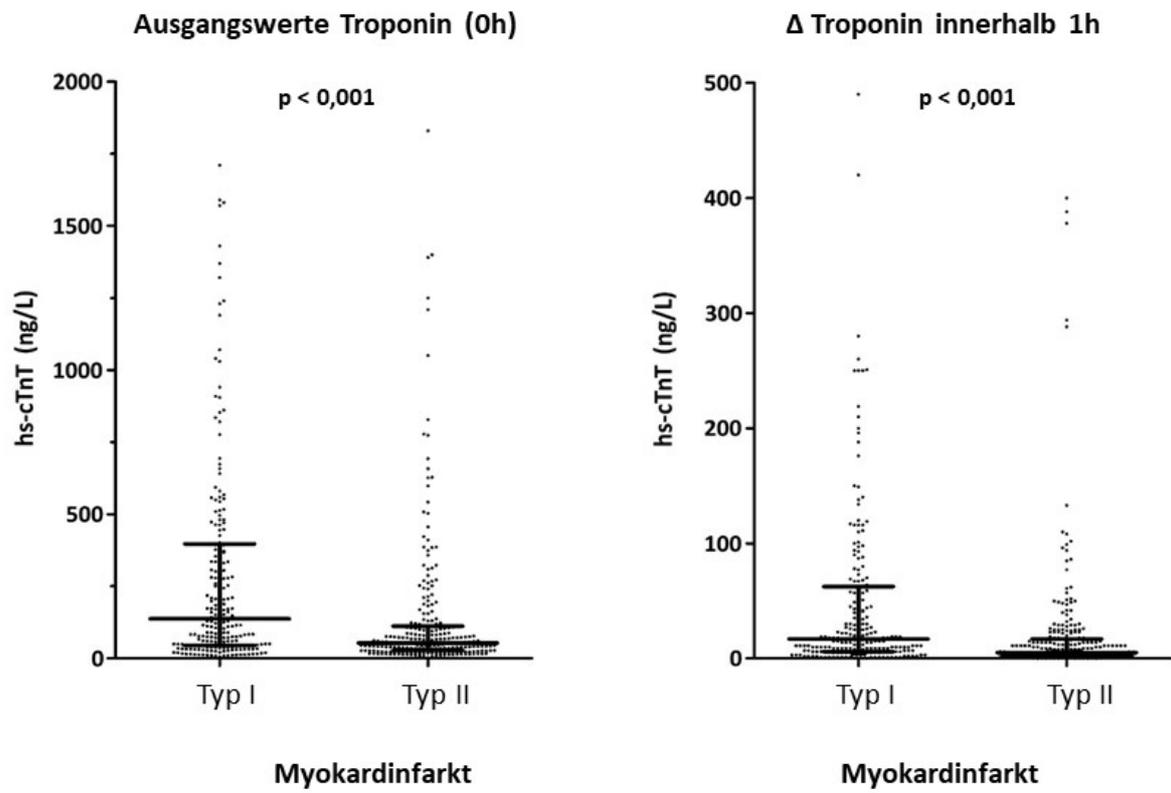


Abb. 7: Verteilung der Troponin Werte bei einem Typ I und Typ II Myokardinfarkt

Delta Troponin Wert	Typ I MI (n=235)	Type II MI (n=250)	Sensitivität	Spezifität	Negativ prädiktiver Wert	Positiv prädiktiver Wert
≤5ng/l	42 (17,9%)	110 (44,0%)	44%	82%	58%	72%
≤9ng/l	69 (29,4%)	146 (58,4%)	58%	71%	61%	68%
≤15ng/l	109 (46,4%)	185 (74,0%)	74%	54%	66%	63%
≤50ng/l	167 (71,1%)	230 (92,0%)	92%	29%	77%	58%
≤100ng/L	195 (83,0%)	241 (96,4%)	96%	17%	82%	55%

Tabelle 5: akuter Myokardinfarkt Typ II, Prognostische Wertigkeit

7. Diskussion

Die Verwendung des 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus erlaubt die rasche Diagnosestellung eines akuten MI bei Patienten in Notfallzentren. Daher wurde der 1h Algorithmus als eine IA Empfehlung in die aktuellen ESC Leitlinien aufgenommen (Roffi et al. 2016). Bisher wurden diese Ergebnisse allerdings nicht in einem Hochrisikokollektiv validiert. Es war daher unklar, ob diese Ergebnisse auch für kardiovaskulär spezialisierte Zentren zutreffen, welche man heutzutage an vielen Standorten findet und die meist nur deutlich vorselektierte Patienten zugewiesen bekommen. Diese sogenannten Chest Pain Units (CPU) weisen ein deutlich spezifischeres Patientengut als die üblichen klinischen Zentren auf. CPUs verfolgen das Ziel einer raschen und systematischen Abklärung von akutem bzw. neu aufgetretenem unklarem Brustschmerz. Hierfür müssen bestimmte räumliche und apparative Voraussetzungen erfüllt sein. Diese Voraussetzungen ermöglichen ein effizientes diagnostisches sowie therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom (Post et al. 2016). Die aktuelle Studie untersuchte die Anwendbarkeit des 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus in einem Hochrisiko-Kollektiv bei Patienten mit deutlich erhöhter Vortestwahrscheinlichkeit für einen akuten MI, die in ein hochspezialisiertes kardiologisches Zentrum zugewiesen wurden. Die Prävalenz für einen MI war in unserer Studie mit 37% mehr als doppelt so hoch verglichen zu vorausgehenden Studien, in welchen sie zwischen 11 – 19% lag. In der aktuellen Kohorte lag auch der Anteil an Rule-in Patienten entsprechend dem 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus mit 34,1% deutlich höher als in vorangehenden Studien mit 12 – 17% (Pickering et al. 2016) (Mueller et al. 2016) (Neumann et al. 2016).

Der 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus wurde in diversen Studien geprüft und entwickelt, unter anderem in der prospektiven Kohortenstudie „BACC“. Mit dem 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus konnte in diesen Studien ein NPV von über 99% für den Ausschluss eines akuten MI erreicht werden (Neumann et al. 2016) (Reichlin et al. 2015). Than et al. kamen in der ADAPT Studie zu einem ähnlich hohen NPV von 99,7% bei Verwendung eines hoch-sensitiven Troponin I Tests und einem Zeitabstand von zwei Stunden zwischen den Troponinmessungen (Than et al. 2012). In einer Studie aus dem Jahr 2018 zu diesem Thema von Twerenbold et al. wurde ebenfalls ein NPV von 99,8% erreicht. Allerdings lag auch hier die Myokardinfarktprävalenz mit 17% deutlich niedriger als in unserer Studienkohorte

(Twerenbold et al. 2018). Die eben genannten Daten zeigen, dass im klinischen Alltag hoch-sensitive Tests verbunden mit dem empfohlenen 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus eine höhere Effizienz und ein effektiveres Management der Patienten ermöglichen. Der schnelle und sichere Ausschluss eines akuten MI kann so bereits innerhalb der ersten Stunde schnell und sicher erfolgen. Ein rasches therapeutisches Prozedere ist besonders im Hinblick auf ein verbessertes Patientenoutcome anzustreben. Aber auch die Reduzierung der Aufenthaltszeit von Patienten und die damit verbundenen Kosten sind bei der heutzutage herrschenden Ressourcenknappheit und einer hohen Auslastung des medizinischen Personals eine wünschenswerte gesundheitsökonomische Entwicklung (Goodacre et al. 2004). Bezüglich des Ausschlusses eines akuten MI zeigen die aktuellen Ergebnisse unserer Studie in einem Hochrisiko-Kollektiv vergleichbare Ergebnisse wie in ähnlichen Studien in Niedrig-Risiko-Kohorten. Mit einem NPV von 99,8% für den Ausschluss eines akuten MI bietet der 1h Algorithmus eine praktikable Möglichkeit der Risikoeinschätzung von Patienten im klinischen Alltag, auch in einem Hochrisiko-Kollektiv einer CPU, wie es in unserem Zentrum der Fall war. Für die sichere Diagnose/Nachweis eines akuten MI ist ein möglichst hoher Wert für den PPV anzustreben. Der PPV lag in unserer Studienkohorte bei 89,5% und somit höher als in vorausgegangen Analysen. Dies könnte eventuell ein Effekt der höheren Vortestwahrscheinlichkeit in unserer Studienkohorte sein. In vergleichenden Studien wurde ein PPV zwischen 74% bis 87% erreicht (Reichlin et al. 2015) (Neumann et al. 2016) (Mueller et al. 2016) (Twerenbold et al. 2018). Diese Werte betonen, dass es hier noch weitere Forschung benötigt, um einen akuten MI im klinischen Alltag noch sicherer schnell diagnostizieren zu können. Eine Studie von Pickering JW et al. zeigte genau diese Tatsache auf. Die Autoren zeigten, dass der 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus zwar nützlich für den effektiven Ausschluss eines akuten MI und somit für ein schnelleres Management in der Notaufnahme ist, er aber besonders im Hinblick auf den PPV und damit für die sichere Diagnose eines akuten NSTEMI nur mäßige Ergebnisse liefert. Der PPV lag in dieser Analyse bei 63,4% für den 1h Algorithmus und bietet dadurch in dieser Studie eine nur unsichere Methode der Entscheidungsfindung (Pickering et al. 2016). Diese Limitation wird teilweise durch die bereits oben erwähnten Studien unterstrichen und ist trotz eines aktuellen PPV von 89,5% in unserer Studienkohorte ein Ansatzpunkt für weitere Verbesserung.

Ebenso wichtig ist die Zuordnung der einzelnen Myokardinfarkttypen gemäß der Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction, da für den MI Typ I und den MI Typ II unterschiedliche Behandlungen notwendig sind (Thygesen et al. 2018). In der aktuellen Analyse gab es insgesamt einen hohen Anteil an Patienten mit einem MI Typ II als endgültige Diagnose. Mit 51,4% hatten etwas über die Hälfte aller MI Patienten diesen Myokardinfarkttyp. Das Therapieprinzip beruht hier auf einer Behandlung der auslösenden Ursache. Im Gegensatz zu einem MI Typ I, bei welchem eine schnellstmögliche Revaskularisation des minder perfundierten bzw. verschlossenen Gefäßes notwendig ist, steht eine invasive Abklärung bei Patienten mit MI Typ II meist nicht im Vordergrund. Auf der Basis dieses Gedankens gab es bereits frühere Studien, welche zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der sicheren Verwendung von Troponin für die Differenzierung der unterschiedlichen Infarkttypen bzw. deren Ursache kamen. Sandoval et al. untersuchten hierfür die Troponindynamik innerhalb eines Zeitabstands von 3h und 6h. Es konnte kein ausreichender Unterschied der Troponinwerte für die Unterscheidung von einem Typ I und Typ II MI festgestellt werden. Haaf et al. kamen hingegen zu dem Ergebnis, dass sich Ausgangswerte und Dynamik des hoch-sensitiven Troponin (hs-cTn) (sowohl cTnI, als auch cTnT) eignen, um zwischen einem akutem „klassischen“ MI und akuter kardialer nicht-koronarer Erkrankung zu unterscheiden. Die mittleren Troponinwerte sowie die absolute Troponindynamik lagen in dieser Studie bei einem akutem MI signifikant höher (Haaf et al. 2012) (Sandoval et al. 2014). Vergleicht man die aktuellen, durchschnittlichen Troponinausgangswerte und die Troponindynamik in unserer Analyse zeigten sich bei den MI Typ I und Typ II Unterschiede. Die mittleren Ausgangswerte lagen bei einem MI Typ I signifikant höher als bei einem MI Typ II. Dennoch konnte auch mit dem in unserer Studie errechneten optimalen Cut-off Wert von 109 ng/l keine ausreichende Sensitivität und Spezifität erreicht werden, um eine sichere Unterscheidung der Myokardinfarkttypen durch die Troponinausgangswerte zu ermöglichen. Bei der Troponindynamik gab es einen großen Bereich an sich überlappenden Werten, so zeigten 56% aller Typ II MI Patienten ebenfalls eine Troponindynamik von über 5 ng/l innerhalb der ersten Stunde – dem Cut-off, der in der Studie von Haaf et al. offenbar eine gute Diskriminierung bzw. den Nachweis eines Typ I MI ermöglicht hatte. Der innerhalb unserer Studie ermittelte optimale Cut-off Wert für die Unterscheidung zwischen einem Typ I MI und einem Typ II MI liegt bei ≤ 9 ng/l für die Troponindynamik innerhalb der ersten Stunde. Allerdings ergeben

sich auch bei Verwendung dieses Wertes nur begrenzt aussagekräftige prädiktive Werte mit einem NPV von 61% und einem PPV von 68%. Damit scheinen weder die Ausgangswerte, noch die Troponindynamik des hs-cTn allein ausreichend, um eine sichere Aussage bezüglich dem vorliegenden Myokardinfarkttyp zu treffen, auch unter Anwendung der aktuell in unserem Hochrisiko-Kollektiv abgeleiteten Cut-off Werte. Einige weitere Studien haben sich ebenfalls mit der Differenzierung beider Myokardinfarkttypen zur Verbesserung der Diagnostik befasst, unter anderem mithilfe der bereits oben erwähnten Biomarker oder mit klinischen Scores. Als stärkster Prädiktor für einen MI Typ II wurde das weibliche Geschlecht benannt. Des Weiteren waren ein nichtausstrahlender Brustschmerz und vermehrte Komorbiditäten in der Anamnese mit einem MI Typ II assoziiert. Allerdings kamen auch diese Studien zu dem Ergebnis, dass es weitere Untersuchungen benötigt, um im klinischen Alltag effektiv zwischen Typ I und Typ II MI entscheiden zu können (Cediel et al. 2017; Greenslade et al. 2018; Neumann et al. 2017). Die Diagnose akuter MI Typ II im klinischen Alltag sicher zu stellen ist auch deshalb so wichtig, da Patienten mit Typ II MI häufig eine schlechtere Prognose aufweisen als Patienten mit einem Typ I MI. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit einem Typ II MI gegenüber Patienten mit einem Typ I MI eine signifikant erhöhte 30-Tages- und 1-Jahresmortalität hatten (Cediel et al. 2017). Diese Tatsache beruht möglicherweise auf dem vermehrten Auftreten von Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten in dieser Patientengruppe. Auch zeigten diese Patienten eine erhöhte Rate an erneuten Hospitalisationen im Verlauf. Eine aktuelle Meta-Analyse bestätigte ebenso die erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten mit Typ II MI und konnte zeigen, dass Typ II MI Patienten ein signifikant höheres Risiko besitzen, ein MACE innerhalb der Nachbeobachtungsperiode (insbesondere innerhalb der ersten 30 Tage) zu erleiden (Cediel et al. 2017) (Guimaraes et al. 2018). Eine schnelle und präzise Diagnosestellung mit Einleitung einer adäquaten Therapie ist somit essenziell. Häufige ursächliche Diagnosen waren in der Meta-Analyse von Gupta et al. operativer Stress (20%), Arrhythmien (17%), Herzinsuffizienz (15%) und Anämie (12%), wie sie auch in unserer aktuellen Kohorte aufzufinden waren (Gupta et al. 2017).

Ein weiterer zentraler Aspekt der aktuellen Studie ist der hohe Anteil an Patienten (35,7%), bei denen durch Anwendung des 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus keine klare Zuordnung zur Rule-in oder Rule-out Gruppe möglich war und die daher in die

Observe Gruppe eingestuft wurden. Die Stellung der endgültigen Diagnose ist meist bei diesen Patienten besonders aufwendig und erfordert weitere diagnostische Abklärungen. Diese Limitation war bereits in vorangegangenen Studien ein bekanntes Phänomen. So lag der Anteil an Observe Patienten bei Mueller et al. (TRAPID-AMI Studie 2016) bei 22,2%, bei Reichlin et al. (APACE Studie 2015) bei 24,1%, und bei Neumann et al. (BACC Studie 2016) sogar bei 41,3% (Reichlin et al. 2015) (Neumann et al. 2016) (Mueller et al. 2016). Auch in diesen Studien wurde beschrieben, dass die endgültige Abklärung, ob ein akuter MI vorliegt, schwierig sein kann. Die aktuelle Analyse zeigte auch für die Observe Gruppe einen Trend zu einer erhöhten 30-Tage-Mortalität. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte sein, dass die Observe Gruppe und die Rule-in Gruppe sich in ihrem Risikoprofil ähneln. Einige Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie oder Hypercholesterinämie waren in der Observe Gruppe sogar häufiger vertreten. Außerdem waren die Patienten im Schnitt älter, zu größerem Anteil männlich und hatten in über 40% der Fälle bereits im Vorfeld eine Myokardrevaskularisation. Dieses Risikoprofil ähnelt auch dem Profil der Observe Gruppe in anderen Studien. Ebenfalls wurde die erhöhte Mortalität in anderen Studien beschrieben (Nestelberger et al. 2016). Die endgültige Diagnose akuter MI erhielten in der Observe Gruppe 17,7%, davon waren 17% Typ I MI und 83% Typ II MI. Das häufige Auftreten eines MI vom Typ II könnte mit dem zuvor beschriebenen Risikoprofil dieser Patienten zusammenhängen. Auch dieses auffällige Risikoprofil wurde bereits in vorangehenden Studie gesehen, welche zeigten, dass Patienten mit Typ II MI im Vergleich zu Patienten mit Typ I MI häufiger eine arterielle Hypertonie, Tachykardien und nicht eindeutig ischämische Veränderungen im EKG aufwiesen (Greenslade et al. 2018). Die erhöhte Mortalität sowie die Myokardinfarktrate von knapp 18% bei dieser Patientengruppe unterstreicht das nicht unerhebliches Risikoprofil der Observe Gruppe. Wie zuvor schon erwähnt ist zur endgültigen Diagnosestellung oft eine erweiterte Diagnostik notwendig. Daher kann diese Gruppe meist nicht direkt zugunsten einer schnelleren Entlastung der Notaufnahme und des klinischen Alltags aus der Klinik entlassen werden. Auch wenn die stetige Entwicklung und Verbesserung der hs-cTn Tests heutzutage eine immer schnellere Zuordnung der Patienten in verschiedene Risikogruppen ermöglicht, ist für die Observe Gruppe noch weitere Forschung in diesem Bereich notwendig. Ein interessanter Ansatz für die Zukunft wäre eventuell die Kombination zweier hoch-sensitiver Tests (sowohl ein Test für cTnI, als auch ein

Test für cTnT). In einer aktuellen Studie konnte ein verbessertes frühes und schnelles Rule-out der Patienten nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich bezüglich des Rule-in keine signifikante Verbesserung. Insgesamt konnte so die diagnostische Wertigkeit der hs-cTn Tests noch etwas gesteigert werden (van der Linden et al. 2018).

Mögliche Limitationen der aktuellen Analyse sind, dass nur ein einziger Troponin Test angewendet wurde. Die Verwendung mehrerer Troponin Tests, wie z.B. einem zusätzlichen Test für cTnI, hätte ermöglicht, die Ergebnisse noch besser einzuordnen und zwischen den Tests vergleichen zu können. Außerdem wäre die Durchführung einer Koronarangiographie bei allen teilnehmenden Patienten wünschenswert gewesen, um sicher keine MI Typ I Patienten zu übersehen. In unserer Studienkohorte erhielten 34% der Patienten weder eine Koronarangiographie noch einen Stresstest. Dies lag teilweise an der fehlenden klinischen Indikation, teilweise an der fehlenden Patienteneinwilligung. Jedoch wurden diese Patienten anschließend überwacht, um sicher zu gehen, dass keine weiteren gravierenden Erkrankungen übersehen wurden.

Darüber hinaus ist eine Limitation der Studie die kurze Nachbeobachtungsperiode von 30 Tagen. Bei einer längerfristigen Nachbeobachtungszeit könnten die Erkenntnisse bezüglich der prognostischen Wertigkeit des hs-cTn und dem verkürzten Zeitraum von einer Stunde bis zur Zweitmessung eventuell aussagekräftiger sein. Eine wichtige Stärke unserer Studie war die Durchführung in einem der größten Herzzentren Deutschlands. Durch ein vorselektiertes Patientengut wurde eine Prävalenz für den MI von 37% erreicht. Wie in den gegenwärtigen Leitlinien empfohlen, erhielten alle Patienten unserer Kohorte eine ausführliche (internistisch-) kardiologische Abklärung samt transthorakaler Echokardiographie. Eine anschließende früh invasive Strategie wurde verfolgt, falls klinisch notwendig bzw. empfohlen (Roffi et al. 2016) (Neumann et al. 2019). Alle Patienten wurden direkt bei der Aufnahme eingeschlossen und die Blutproben zeitnah frisch abgenommen bzw. die Troponinwerte daraus bestimmt. Die insgesamt sehr umfassende diagnostische Aufarbeitung stellte die Basis für eine korrekte Einordnung aller Ergebnisse dar und gab uns die Möglichkeit einer recht präzisen Einschätzung über mögliche Ursachen ansteigender bzw. sich verändernder Troponinwerte. Ebenso wichtig war, dass der 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus für alle Studienteilnehmer indiziert war (nur Patienten mit akuten Symptomen und keiner

bisher bestätigten Diagnose wurden untersucht) und es sonst fast keine Ausschlusskriterien gab. Daher erscheinen die aktuellen Ergebnisse gut für die breite Patientenversorgung übertragbar.

8. Zusammenfassung

Durch Verwendung des 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus bietet sich die Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnose eines akuten Myokardinfarkts und somit einer erheblichen Verbesserung des Managements in einem Notfallzentrum. Diese Tatsache konnte durch diverse Studien gezeigt werden, sodass der 1h Algorithmus schließlich als IA Empfehlung in die aktuellen ESC Leitlinien von 2015 aufgenommen wurde. Die bisherigen Studien wurden allesamt in Kohorten mit einem niedrigen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen durchgeführt. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Fragestellung, ob der 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus auch in einem Hochrisiko-Kollektiv eines kardiovaskulär spezialisierten Zentrums, einer sogenannten Chest Pain Unit, sicher und zuverlässig anwendbar ist.

Hierfür wurden 1317 Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt in unserer Chest Pain Unit untersucht. Alle Patienten erhielten eine ausführliche (internistisch-) kardiologische Abklärung sowie eine Bestimmung der Troponinwerte zum Zeitpunkt 0h und 1h mittels eines hoch-sensitiven Troponinassay. Der primäre Endpunkt war das Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes.

Der primäre Endpunkt wurde bei 89,5% aller Patienten der Rule-in Gruppe diagnostiziert, während der Anteil in der Observe Gruppe bei 17,7% lag und in der Rule-out Gruppe sogar nur bei 0,3%. Der negativ prädiktive Wert für den sicheren Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts unter Verwendung des 1h Algorithmus lag bei 99,8%. Auch der positiv prädiktive Wert für die sichere Diagnose eines akuten Myokardinfarkts lag mit 89,5% recht hoch.

Zusammenfassend zeigte diese Studie, dass der 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus auch in einem Hochrisiko-Kollektiv mit erhöhter Vortestwahrscheinlichkeit für einen akuten Myokardinfarkt bzw. diverse kardiovaskuläre Erkrankungen gute Testergebnisse liefert. Er ermöglicht ein schnelleres und effizienteres Management und eine rasche Einleitung einer adäquaten Therapie in dieser gefährdeten Patientengruppe.

9. Literatur

- Agewall, S., E. Giannitsis, T. Jernberg and H. Katus (2011). "Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease." *Eur Heart J* **32**(4): 404-411.
- Apple, F. S., R. L. Jesse, L. K. Newby, A. H. Wu, R. H. Christenson, C. P. Cannon, G. Francis, D. A. Morrow, J. Ravkilde, A. B. Storrow, W. Tang, A. S. Jaffe, J. Mair, J. Ordonez-Llanos, F. Pagani, M. Panteghini and J. Tate (2007). "National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes." *Clin Chem* **53**(4): 547-551.
- Apple, F. S., Y. Sandoval, A. S. Jaffe and J. Ordonez-Llanos (2017). "Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care." *Clin Chem* **63**(1): 73-81.
- Arndt, H. K., G. Florian, S. U. A, B. F. Andres, K. Angela and M. Anton (2014). "Associated factors for non-ischemic serum myoglobin release after cardiac surgical procedures." *Heart Surg Forum* **17**(3): E163-168.
- Arora, S., K. Matsushita, A. Qamar, R. B. Stacey and M. C. Caughey (2018). "Early versus late percutaneous revascularization in patients hospitalized with non ST-segment elevation myocardial infarction: The atherosclerosis risk in communities surveillance study." *Catheter Cardiovasc Interv* **91**(2): 253-259.
- Bertsch, T., S. L. Braun, E. Giannitis, F. Knebel, M. Weber and M. Christ (2010). "Conference on clinical use of troponin T high sensitive (TnT_{hs}) on September 8, 2009 at the airport conference center, Frankfurt/Main." *Clin Lab* **56**(7-8): 355-358.
- Bundesamt, S. (2015). "Gestorbene nach ausgewählten Todesursachen." *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* Retrieved 2018-05-08, 2018, from <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html>.
- Campeau, L. (2002). "The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later." *Can J Cardiol* **18**(4): 371-379.
- Cediel, G., M. Gonzalez-Del-Hoyo, A. Carrasquer, R. Sanchez, C. Boque and A. Bardaji (2017). "Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury." *Heart* **103**(8): 616-622.
- Chapman, A. R., P. D. Adamson, A. S. V. Shah, A. Anand, F. E. Strachan, A. V. Ferry, K. Ken Lee, C. Berry, I. Findlay, A. Cruikshank, A. Reid, A. Gray, P. O. Collinson, F. Apple, D. A. McAllister, D. Maguire, K. A. A. Fox, C. A. Vallejos, C. Keerie, C. J. Weir, D. E. Newby and N. L. Mills (2020). "High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Universal Definition of Myocardial Infarction." *Circulation* **141**(3): 161-171.
- Chen, L., X. Wang, J. Bao, C. Geng, Y. Xia and J. Wang (2014). "Direct comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease: a meta-analysis." *PLoS One* **9**(2): e88402.
- Dagenais, G. R., D. P. Leong, S. Rangarajan, F. Lanas, P. Lopez-Jaramillo, R. Gupta, R. Diaz, A. Avezum, G. B. F. Oliveira, A. Wielgosz, S. R. Parambath, P. Mony, K. F. Alhabib, A. Temizhan, N. Ismail, J. Chifamba, K. Yeates, R. Khatib, O. Rahman, K. Zatonska, K. Kazmi, L. Wei, J. Zhu, A. Rosengren, K. Vijayakumar, M. Kaur, V. Mohan, A. Yusufali, R. Kelishadi, K. K. Teo, P. Joseph and S. Yusuf (2019). "Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study." *Lancet*.
- Danad, I., J. Szymonifka, J. W. R. Twisk, B. L. Norgaard, C. K. Zarins, P. Knaapen and J. K. Min (2017). "Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis." *Eur Heart J* **38**(13): 991-998.
- Diamond, G. A. (1983). "A clinically relevant classification of chest discomfort." *J Am Coll Cardiol* **1**(2 Pt 1): 574-575.

- Duff, G. L. and M. G. Mc (1951). "Pathology of atherosclerosis." *Am J Med* **11**(1): 92-108.
- Eagle, K. A., M. J. Lim, O. H. Dabbous, K. S. Pieper, R. J. Goldberg, F. Van de Werf, S. G. Goodman, C. B. Granger, P. G. Steg, J. M. Gore, A. Budaj, A. Avezum, M. D. Flather and K. A. Fox (2004). "A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry." *JAMA* **291**(22): 2727-2733.
- England, J. and S. Loughna (2013). "Heavy and light roles: myosin in the morphogenesis of the heart." *Cell Mol Life Sci* **70**(7): 1221-1239.
- Gajanana, D., W. S. Weintraub, P. Kolm, T. Rogers, M. Iantorno, I. Ben-Dor, N. Khalid, E. Shlofmitz, J. M. Khan, Y. Chen, A. Musallam, A. H. Kajita, H. Hashim, L. F. Satler, R. Torguson and R. Waksman (2019). "Trends in Death Rate 2009 to 2018 Following Percutaneous Coronary Intervention Stratified by Acuteness of Presentation." *Am J Cardiol* **124**(9): 1349-1356.
- Giannitsis, E., K. Kurz, K. Hallermayer, J. Jarausch, A. S. Jaffe and H. A. Katus (2010). "Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay." *Clin Chem* **56**(2): 254-261.
- Godo, S. and H. Shimokawa (2017). "Endothelial Functions." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **37**(9): e108-e114.
- Goodacre, S., J. Nicholl, S. Dixon, E. Cross, K. Angelini, J. Arnold, S. Revill, T. Locker, S. J. Capewell, D. Quinney, S. Campbell and F. Morris (2004). "Randomised controlled trial and economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care." *BMJ* **328**(7434): 254.
- Granger, C. B., R. J. Goldberg, O. Dabbous, K. S. Pieper, K. A. Eagle, C. P. Cannon, F. Van De Werf, A. Avezum, S. G. Goodman, M. D. Flather and K. A. Fox (2003). "Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events." *Arch Intern Med* **163**(19): 2345-2353.
- Greenslade, J. H., T. Adikari, C. Mueller, Y. Sandoval, T. Nestelberger, W. Parsonage, T. Hawkins and L. Cullen (2018). "Characteristics and occurrence of type 2 myocardial infarction in emergency department patients: a prospective study." *Emerg Med J* **35**(3): 169-175.
- Guimaraes, P. O., S. Leonardi, Z. Huang, L. Wallentin, F. V. de Werf, P. E. Aylward, C. Held, R. A. Harrington, D. J. Moliterno, P. W. Armstrong, H. D. White, K. P. Alexander, R. D. Lopes, K. W. Mahaffey and P. Tricoci (2018). "Clinical features and outcomes of patients with type 2 myocardial infarction: Insights from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) trial." *Am Heart J* **196**: 28-35.
- Gupta, S., S. R. Vaidya, S. Arora, A. Bahekar and S. R. Devarapally (2017). "Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies." *Cardiovasc Diagn Ther* **7**(4): 348-358.
- Haaf, P., B. Drexler, T. Reichlin, R. Twerenbold, M. Reiter, J. Meissner, N. Schaub, C. Stelzig, M. Freese, A. Heinzelmann, C. Meune, C. Balmelli, H. Freidank, K. Winkler, K. Denhaerynck, W. Hochholzer, S. Osswald and C. Mueller (2012). "High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease." *Circulation* **126**(1): 31-40.
- Hachey, B. J., M. C. Kontos, L. K. Newby, R. H. Christenson, W. F. Peacock, K. C. Brewer and J. McCord (2017). "Trends in Use of Biomarker Protocols for the Evaluation of Possible Myocardial Infarction." *J Am Heart Assoc* **6**(9).
- Hamm, C. W., J. P. Bassand, S. Agewall, J. Bax, E. Boersma, H. Bueno, P. Caso, D. Dudek, S. Gielen, K. Huber, M. Ohman, M. C. Petrie, F. Sonntag, M. S. Uva, R. F. Storey, W. Wijns and D. Zahger (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**(23): 2999-3054.

- Hetland, O. and K. Dickstein (1998). "Cardiac troponins I and T in patients with suspected acute coronary syndrome: a comparative study in a routine setting." *Clin Chem* **44**(7): 1430-1436.
- Hochholzer, W., T. Reichlin, R. Twerenbold, C. Stelzig, K. Hochholzer, J. Meissner, P. Haaf, N. Schaub, S. Steuer, S. Bassetti, M. Reiter, K. Roost, H. Freidank, K. Winkler and C. Mueller (2011). "Incremental value of high-sensitivity cardiac troponin T for risk prediction in patients with suspected acute myocardial infarction." *Clin Chem* **57**(9): 1318-1326.
- Hoenig, M. R., C. N. Aroney and I. A. Scott (2010). "Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era." *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD004815.
- Hunt, S. A., D. W. Baker, M. H. Chin, M. P. Cinquegrani, A. M. Feldman, G. S. Francis, T. G. Ganiats, S. Goldstein, G. Gregoratos, M. L. Jessup, R. J. Noble, M. Packer, M. A. Silver, L. W. Stevenson, R. J. Gibbons, E. M. Antman, J. S. Alpert, D. P. Faxon, V. Fuster, A. K. Jacobs, L. F. Hiratzka, R. O. Russell and S. C. Smith, Jr. (2001). "ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)." *J Am Coll Cardiol* **38**(7): 2101-2113.
- Ibanez, B., S. James, S. Agewall, M. J. Antunes, C. Bucciarelli-Ducci, H. Bueno, A. L. P. Caforio, F. Crea, J. A. Goudevenos, S. Halvorsen, G. Hindricks, A. Kastrati, M. J. Lenzen, E. Prescott, M. Roffi, M. Valgimigli, C. Varenhorst, P. Vranckx and P. Widimsky (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**(2): 119-177.
- Katrukha, I. A. (2013). "Human cardiac troponin complex. Structure and functions." *Biochemistry (Mosc)* **78**(13): 1447-1465.
- Katus, H. A., A. Remppis, S. Looser, K. Hallermeier, T. Scheffold and W. Kubler (1989). "Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients." *J Mol Cell Cardiol* **21**(12): 1349-1353.
- Keller, T., T. Zeller, F. Ojeda, S. Tzikas, L. Lillpopp, C. Sinning, P. Wild, S. Genth-Zotz, A. Warnholtz, E. Giannitsis, M. Mockel, C. Bickel, D. Peetz, K. Lackner, S. Baldus, T. Munzel and S. Blankenberg (2011). "Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction." *JAMA* **306**(24): 2684-2693.
- Kiaos, A., I. Tziatzios, S. Hadjimiltiades, C. Karvounis and T. D. Karamitsos (2018). "Diagnostic performance of stress perfusion cardiac magnetic resonance for the detection of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis." *Int J Cardiol* **252**: 229-233.
- Killip, T., 3rd and J. T. Kimball (1967). "Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients." *Am J Cardiol* **20**(4): 457-464.
- Mann, J. and M. J. Davies (1999). "Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption." *Heart* **82**(3): 265-268.
- Mokhtari, A., C. Borna, P. Gilje, P. Tyden, B. Lindahl, H. J. Nilsson, A. Khoshnood, J. Bjork and U. Ekelund (2016). "A 1-h Combination Algorithm Allows Fast Rule-Out and Rule-In of Major Adverse Cardiac Events." *J Am Coll Cardiol* **67**(13): 1531-1540.
- Morrow, D. A., J. A. de Lemos, M. S. Sabatine and E. M. Antman (2003). "The search for a biomarker of cardiac ischemia." *Clin Chem* **49**(4): 537-539.
- Mueller, C., E. Giannitsis, M. Christ, J. Ordonez-Llanos, C. deFilippi, J. McCord, R. Body, M. Panteghini, T. Jernberg, M. Plebani, F. Verschuren, J. French, R. Christenson, S. Weiser, G. Bendig, P. Dilba and B. Lindahl (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**(1): 76-87 e74.
- Murray, C. J. and A. D. Lopez (1997). "Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study." *Lancet* **349**(9064): 1498-1504.

- Ndrepepa, G., S. Braun, J. Mehilli, K. A. Birkmeier, R. A. Byrne, I. Ott, K. Hosl, S. Schulz, M. Fusaro, J. Pache, J. Hausleiter, K. L. Laugwitz, S. Massberg, M. Seyfarth, A. Schomig and A. Kastrati (2011). "Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin." *Am Heart J* **161**(1): 68-75.
- Nestelberger, T., K. Wildi, J. Boeddinghaus, R. Twerenbold, T. Reichlin, M. R. Gimenez, C. Puelacher, C. Jaeger, K. Grimm, Z. Sabti, P. Hillinger, N. Kozhuharov, J. du Fay de Lavallaz, F. Pinck, B. Lopez, E. Salgado, O. Miro, R. Bingisser, J. Lohrmann, S. Osswald and C. Mueller (2016). "Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction." *Int J Cardiol* **207**: 238-245.
- Neumann, F. J., M. Sousa-Uva, A. Ahlsson, F. Alfonso, A. P. Banning, U. Benedetto, R. A. Byrne, J. P. Collet, V. Falk, S. J. Head, P. Juni, A. Kastrati, A. Koller, S. D. Kristensen, J. Niebauer, D. J. Richter, P. M. Seferovic, D. Sibbing, G. G. Stefanini, S. Windecker, R. Yadav and M. O. Zembala (2019). "2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization." *Eur Heart J* **40**(2): 87-165.
- Neumann, J. T., N. A. Sorensen, N. Rubsamén, F. Ojeda, T. Renne, V. Qaderi, E. Teltrop, S. Kramer, L. Quantius, T. Zeller, M. Karakas, S. Blankenberg and D. Westermann (2017). "Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction." *Eur Heart J* **38**(47): 3514-3520.
- Neumann, J. T., N. A. Sorensen, T. Schwemer, F. Ojeda, R. Bourry, V. Sciacca, S. Schaefer, C. Waldeyer, C. Sinning, T. Renne, M. Than, W. Parsonage, K. Wildi, N. Makarova, R. B. Schnabel, U. Landmesser, C. Mueller, L. Cullen, J. Greenslade, T. Zeller, S. Blankenberg, M. Karakas and D. Westermann (2016). "Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm." *JAMA Cardiol* **1**(4): 397-404.
- Pickering, J. W., J. H. Greenslade, L. Cullen, D. Flaws, W. Parsonage, S. Aldous, P. George, A. Worster, P. A. Kavsak and M. P. Than (2016). "Assessment of the European Society of Cardiology 0-Hour/1-Hour Algorithm to Rule-Out and Rule-In Acute Myocardial Infarction." *Circulation* **134**(20): 1532-1541.
- Post, F., T. Gori, E. Giannitsis, H. Darius, S. Baldus, C. Hamm, R. Hambrecht, H. M. Hofmeister, H. Katus, S. Perings, J. Senges and T. Munzel (2016). "Erratum to: Criteria of the German Society of Cardiology for the establishment of chest pain units: update 2015." *Clin Res Cardiol* **105**(4): 376.
- Reichlin, T., W. Hochholzer, S. Bassetti, S. Steuer, C. Stelzig, S. Hartwiger, S. Biedert, N. Schaub, C. Buerge, M. Potocki, M. Noveanu, T. Breidthardt, R. Twerenbold, K. Winkler, R. Bingisser and C. Mueller (2009). "Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays." *N Engl J Med* **361**(9): 858-867.
- Reichlin, T., R. Twerenbold, K. Wildi, M. Rubini Gimenez, N. Bergsma, P. Haaf, S. Druey, C. Puelacher, B. Moehring, M. Freese, C. Stelzig, L. Krivoshei, P. Hillinger, C. Jager, T. Herrmann, P. Kreuzinger, M. Radosavac, Z. M. Weidmann, K. Pershyna, U. Honegger, M. Wagener, T. Vuillomenet, I. Campodarve, R. Bingisser, O. Miro, K. Rentsch, S. Bassetti, S. Osswald and C. Mueller (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**(8): E243-252.
- Rodriguez, F. and K. W. Mahaffey (2016). "Management of Patients With NSTEMI-ACS: A Comparison of the Recent AHA/ACC and ESC Guidelines." *J Am Coll Cardiol* **68**(3): 313-321.
- Roffi, M., C. Patrono, J. P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J. J. Bax, M. A. Borger, C. Brotons, D. P. Chew, B. Gencer, G. Hasenfuss, K. Kjeldsen, P. Lancellotti, U. Landmesser, J. Mehilli, D. Mukherjee, R. F. Storey and S. Windecker (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**(3): 267-315.

- Rognoni, A., C. Cavallino, A. Veia, S. Bacchini, R. Rosso, M. Facchini, G. G. Secco, A. Lupi, F. Nardi, F. Rametta and A. S. Bongo (2015). "Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development." Cardiovasc Hematol Agents Med Chem **13**(1): 10-13.
- Sandoval, Y., S. E. Thordsen, S. W. Smith, K. M. Schulz, M. M. Murakami, L. A. Pearce and F. S. Apple (2014). "Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk." Eur Heart J Acute Cardiovasc Care **3**(4): 317-325.
- Schmid, J., L. Liesinger, R. Birner-Gruenberger, T. Stojakovic, H. Scharnagl, B. Dieplinger, M. Asslaber, R. Radl, M. Beer, M. Polacin, J. Mair, D. Szolar, A. Berghold, S. Quasthoff, J. S. Binder and P. P. Rainer (2018). "Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies." J Am Coll Cardiol **71**(14): 1540-1549.
- Searle, J., O. Danne, C. Muller and M. Mockel (2011). "Biomarkers in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention." Minerva Cardioangiol **59**(3): 203-223.
- Shiozaki, M., K. Inoue, S. Suwa, C. C. Lee, Y. Chikata, J. Ishiura, Y. Kimura, K. Fukuda, H. Tamura, Y. Fujiwara, M. Sumiyoshi and H. Daida (2017). "Utility of the 0-hour/1-hour high-sensitivity cardiac troponin T algorithm in Asian patients with suspected non-ST elevation myocardial infarction." Int J Cardiol **249**: 32-35.
- Takeda, S. (2005). "Crystal structure of troponin and the molecular mechanism of muscle regulation." J Electron Microsc (Tokyo) **54 Suppl 1**: i35-41.
- Than, M., L. Cullen, S. Aldous, W. A. Parsonage, C. M. Reid, J. Greenslade, D. Flaws, C. J. Hammett, D. M. Beam, M. W. Ardagh, R. Troughton, A. F. Brown, P. George, C. M. Florkowski, J. A. Kline, W. F. Peacock, A. S. Maisel, S. H. Lim, A. Lamanna and A. M. Richards (2012). "2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial." J Am Coll Cardiol **59**(23): 2091-2098.
- Thygesen, K., J. S. Alpert, A. S. Jaffe, B. R. Chaitman, J. J. Bax, D. A. Morrow and H. D. White (2018). "Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)." Glob Heart.
- Thygesen, K., J. S. Alpert, A. S. Jaffe, M. L. Simoons, B. R. Chaitman, H. D. White, H. A. Katus, B. Lindahl, D. A. Morrow, P. M. Clemmensen, P. Johanson, H. Hod, R. Underwood, J. J. Bax, R. O. Bonow, F. Pinto, R. J. Gibbons, K. A. Fox, D. Atar, L. K. Newby, M. Galvani, C. W. Hamm, B. F. Uretsky, P. G. Steg, W. Wijns, J. P. Bassand, P. Menasche, J. Ravkilde, E. M. Ohman, E. M. Antman, L. C. Wallentin, P. W. Armstrong, J. L. Januzzi, M. S. Nieminen, M. Gheorghide, G. Filippatos, R. V. Luepker, S. P. Fortmann, W. D. Rosamond, D. Levy, D. Wood, S. C. Smith, D. Hu, J. L. Lopez-Sendon, R. M. Robertson, D. Weaver, M. Tendera, A. A. Bove, A. N. Parkhomenko, E. J. Vasilieva and S. Mendis (2012). "Third universal definition of myocardial infarction." Circulation **126**(16): 2020-2035.
- Thygesen, K., J. Mair, E. Giannitsis, C. Mueller, B. Lindahl, S. Blankenberg, K. Huber, M. Plebani, L. M. Biasucci, M. Tubaro, P. Collinson, P. Venge, Y. Hasin, M. Galvani, W. Koenig, C. Hamm, J. S. Alpert, H. Katus and A. S. Jaffe (2012). "How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care." Eur Heart J **33**(18): 2252-2257.
- Thygesen, K., J. Mair, H. Katus, M. Plebani, P. Venge, P. Collinson, B. Lindahl, E. Giannitsis, Y. Hasin, M. Galvani, M. Tubaro, J. S. Alpert, L. M. Biasucci, W. Koenig, C. Mueller, K. Huber, C. Hamm and A. S. Jaffe (2010). "Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care." Eur Heart J **31**(18): 2197-2204.
- Twerenbold, R., J. T. Neumann, N. A. Sorensen, F. Ojeda, M. Karakas, J. Boeddinghaus, T. Nestelberger, P. Badertscher, M. Rubini Gimenez, C. Puelacher, K. Wildi, N. Kozhuharov, D. Breitenbuecher, E. Biskup, J. du Fay de Lavallaz, D. Flores, D. Wussler, O. Miro, F. J. Martin Sanchez, B. Morawiec, J. Parenica, N. Geigy, D. I. Keller, T. Zeller, T. Reichlin, S. Blankenberg, D. Westermann and C. Mueller (2018). "Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction." J Am Coll Cardiol **72**(6): 620-632.

- van der Hoeven, N. V., M. A. Niessen, E. S. Stroes, L. Burdorf, R. A. Kraaijenhagen and B. J. van den Born (2015). "A six question screen to facilitate primary cardiovascular disease prevention." *BMC Cardiovasc Disord* **15**: 140.
- van der Linden, N., K. Wildi, R. Twerenbold, J. W. Pickering, M. Than, L. Cullen, J. Greenslade, W. Parsonage, T. Nestelberger, J. Boeddinghaus, P. Badertscher, M. Rubini Gimenez, L. J. J. Klinkenberg, O. Bekers, A. Schoni, D. I. Keller, Z. Sabti, C. Puelacher, J. Cupa, L. Schumacher, N. Kozhuharov, K. Grimm, S. Shrestha, D. Flores, M. Freese, C. Stelzig, I. Strelbel, O. Miro, K. Rentsch, B. Morawiec, D. Kawecki, W. Kloos, J. Lohrmann, A. M. Richards, R. Troughton, C. Pemberton, S. Osswald, M. P. van Dieijen-Visser, A. M. Mingels, T. Reichlin, S. J. R. Meex and C. Mueller (2018). "Combining High-Sensitivity Cardiac Troponin I and Cardiac Troponin T in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction." *Circulation* **138**(10): 989-999.
- Vasan, R. S. (2006). "Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations." *Circulation* **113**(19): 2335-2362.
- Weber, M., O. Bazzino, J. L. Navarro Estrada, R. de Miguel, S. Salzberg, J. J. Fuselli, C. Liebetrau, M. Woelken, H. Moellmann, H. Nef and C. Hamm (2011). "Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome." *Am Heart J* **162**(1): 81-88.
- Yusuf, S., P. Joseph, S. Rangarajan, S. Islam, A. Mente, P. Hystad, M. Brauer, V. R. Kutty, R. Gupta, A. Wielgosz, K. F. AlHabib, A. Dans, P. Lopez-Jaramillo, A. Avezum, F. Lanas, A. Oguz, I. M. Kruger, R. Diaz, K. Yusoff, P. Mony, J. Chifamba, K. Yeates, R. Kelishadi, A. Yusufali, R. Khatib, O. Rahman, K. Zatonska, R. Iqbal, L. Wei, H. Bo, A. Rosengren, M. Kaur, V. Mohan, S. A. Lear, K. K. Teo, D. Leong, M. O'Donnell, M. McKee and G. Dagenais (2019). "Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study." *Lancet*.

10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf ACS

Abbildung 2: Kontraktile Einheit eines Muskeln - illustriertes Aktinfilament

Abbildung 3: Beispielhafte Einteilung der Patienten in Risikogruppen mithilfe des 1h-Troponin-Diagnose-Algorithmus

Abbildung 4: Schematische Darstellung des Prinzips der Bestimmung von hochsensitivem Troponin in einer Blutprobe

Abbildung 5: Studieneinschluss und -verlauf

Abbildung 6: Inzidenz eines akuten Myokardinfarkts, ungeplanter Koronarintervention oder eines Todesereignis innerhalb von 30 Tagen

Abbildung 7: Verteilung der Troponin Werte bei einem Typ I und Typ II Myokardinfarkt

Tabelle 1: Klinische Charakteristika

Tabelle 2: Diagnostische Abklärung

Tabelle 3: Klinische Diagnose und Ereignisse im Nachbeobachtungszeitraum

Tabelle 4: Diagnosen bei Myokardinfarkt Typ II

Tabelle 5: akuter Myokardinfarkt Typ II, Prognostische Wertigkeit

11. Publikationen

Die zentralen Ergebnisse dieser Dissertation wurden in folgender Publikation veröffentlicht:

Evaluation of a 1-hour troponin algorithm for diagnosing myocardial infarction in high-risk patients admitted to a chest pain – the prospective FAST-MI cohort study

Michael Amann, MD, Felix Gaiser, MD, Sandra Iris Schwenk, Faridun Rahimi, MD, Roland Schmitz, MD, Kambis Mashayekhi, MD, Miroslaw Ferenc, MD, Franz-Josef Neumann, MD, Christian Valina, MD, Willibald Hochholzer, MD

BMJ Open 2019; 9(11): e032124

12. Curriculum Vitae

Diese Seite enthält persönliche Daten.

Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

13. Anhang

13.1 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung gemäß § 8 Absatz 1 Nr. 3 der Promotionsordnung der Universität Freiburg für die Medizinische Fakultät:

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema „Validierung des neuen 1 Stunden Troponin-Diagnose-Algorithmus für den akuten Nicht ST-Hebungs Myokardinfarkt der European Society of Cardiology“ handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient.

Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

3. Die Dissertation oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.

5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Freiburg im Breisgau, 25.03.2020

Sandra Iris Schwenk

13.2 Erklärung zum Eigenanteil

Doktorandin: Schwenk, Sandra Iris

Die Arbeit wurde am Universitäts-Herzzentrum Freiburg · Bad Krozingen in der Klinik für Kardiologie und Angiologie II unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Willibald Hochholzer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Hochholzer in Zusammenarbeit mit Dr. med. Michael Amann und Dr. med. Felix Gaiser. Unterstützt wurde die Studie von den Mitarbeitern der kardiologischen Intensivstation unter Leitung von Dr. Roland Schmitz.

Die prospektive Patientenmarkierung potentieller Studienkandidaten, die den 1h Troponin-Diagnose-Algorithmus gemäß Diagnosestandard des Universitäts-Herzzentrums und der aktuellen Leitlinien durchlaufen hatten, erfolgte durch Dr. med. Michael Amann und Dr. med. Felix Gaiser.

Meine zentrale Aufgabe war die eigenständige Erstellung und fortlaufende Ergänzung der klinischen Datenbank mit den zu erfassenden Parametern, um sicherzustellen, dass für die geplante pseudonymisierte Datenabfrage wirklich vollständige Datensätze zur Verfügung stehen. Dies beinhaltete auch die tagesaktuelle intensive Zusammenarbeit mit den Studienärzten und anderen Kollegen, um dieses Ziel zu erreichen. Nach Ende des Einschlusses und nach Abfrage der Daten führte ich eigenständig die notwendigen Datenkontrollen durch und arbeitete engagiert an der Analyse unserer Studiendaten zusammen mit Dr. med. Michael Amann und Prof. Dr. med. Willibald Hochholzer. Das Manuskript der Veröffentlichung in BMJOpen (siehe Kapitel 11) wurde von Dr. med. Michael Amann und Prof. Dr. med. Willibald Hochholzer geschrieben. Ich habe mich daran aktiv durch die Aufarbeitung von Studiendetails bzw. -ergebnissen, Literaturrecherche zu den Themen hoch-sensitives Troponin und Troponin-Diagnose-Algorithmen sowie die kritische Korrektur des Manuskriptes eingebracht.

14. Danksagung

Es gibt viele Menschen, die mir dabei geholfen haben, so weit zu kommen und ich möchte mich ganz herzlichst bei Ihnen allen bedanken.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Willibald Hochholzer für die Überlassung dieses interessanten Themas und seine gewinnbringenden Anregungen, um dieses Projekt und meine Arbeit voran zu bringen. Es war stets eine sehr produktive und angenehme Zusammenarbeit.

Außerdem meinem Betreuer Dr. Michael Amann für die stetige Unterstützung, die gute Zusammenarbeit, den konstruktiven Austausch und seinen unermüdlichen Optimismus. Es hat mir die Arbeit an unserer Studie und meiner Dissertation unglaublich erleichtert. Ebenso meinem zweiten Betreuer Dr. Felix Gaiser für die Mitarbeit an unserer Analyse und dieser Arbeit.

Auch bei allen weiteren Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Universitäts-Herzzentrums Freiburg · Bad Krozingen Standort Bad Krozingen möchte ich mich herzlich für die wertvolle und gute Zusammenarbeit und die Motivation bei der Arbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. Siepe danke ich für die Bereitschaft, die Zweitkorrektur dieser Arbeit zu übernehmen.

Zuletzt gilt ein großer Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der Arbeit und dem Schreiben dieser Dissertation stets unterstützt und ermutigt haben.