

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kardiologie, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg

Direktoren: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg, Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof

Ein Multi-Biomarker-Ansatz zur Unterscheidung zwischen Myokardinfarktsubtypen und Myokardverletzung

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Celine Brocks
aus Henstedt-Ulzburg

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.02.2024**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Aymelt Itzen

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Johannes Tobias
Neumann**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Brustschmerz als Vorstellungsgrund in der Notaufnahme.....	1
1.2	Myokardinfarkt.....	1
1.2.1	Definition	1
1.2.2	Ätiologie.....	2
1.2.2.1	Typ 1 Myokardinfarkt.....	2
1.2.2.2	Typ 2 Myokardinfarkt.....	3
1.2.2.3	Typ 3-5 Myokardinfarkt.....	5
1.2.3	Epidemiologie	5
1.2.4	Diagnostik.....	6
1.2.4.1	Symptomatik	7
1.2.4.2	Elektrokardiogramm	7
1.2.4.3	Biomarker	8
1.2.4.4	Echokardiographie	9
1.2.4.5	Koronarangiographie.....	10
1.2.5	Differentialdiagnosen	10
1.2.6	Prognose und Risikostratifizierung.....	10
1.2.7	Therapie	11
1.3	Myokardverletzung	13
1.4	Differenzierung von T1MI, T2MI und Myokardverletzung.....	14
1.4.1	Klinische Charakteristika	16
1.4.2	Biomarker	17
1.4.2.1	Hochsensitives Troponin	17
1.4.2.2	NT-proBNP	18
1.4.2.3	CRP	18
1.5	Zielsetzung und Hypothese der Arbeit	19
2	Materialien und Methoden	20
2.1	Studienpopulation.....	20
2.2	Studienprotokoll.....	20
2.2.1	Anamnese	22
2.2.2	Elektrokardiographie.....	22
2.2.3	Labordiagnostik	23
2.2.4	Echokardiographie.....	25
2.3	Probenverarbeitung	25
2.3.1	Biobanking.....	25
2.3.2	Biomarkermessungen, Multibiomarkerpanel	26
2.4	Adjudizierung der Diagnose.....	26

2.5	Weiterverfolgung der Studienpatienten	27
2.6	Statistische Analyse.....	28
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Basischarakteristika.....	31
3.1.1	Merkmale MI vs. Myokardverletzung	31
3.1.2	Merkmale T1MI vs. T2MI	33
3.1.3	Biomarker	35
3.2	Ursachen T2MI und MV	36
3.3	Netzwerkanalyse und Cluster-Einteilung der Biomarker.....	36
3.4	Unterscheidung von MI und Myokardverletzung	43
3.5	Unterscheidung von T1MI und T2MI	46
4	Diskussion	49
4.1	Relevanz der Differenzierung von T1MI, T2MI und Myokardverletzung	49
4.2	Vergleich mit anderen Studien	50
4.2.1	Studienpopulation	50
4.2.2	Biomarker	53
4.3	Biomarker als Entscheidungshilfe in der Notaufnahme	57
4.4	Stärken und Limitationen dieser Arbeit	60
4.5	Schlussfolgerung	61
5	Zusammenfassung	62
5.1	Deutsch	62
5.2	Englisch.....	63
6	Abkürzungsverzeichnis	64
7	Abbildungsverzeichnis	67
8	Tabellenverzeichnis	68
9	Literaturverzeichnis.....	69
10	Anhang.....	81
10.1	Anhang 1: Biomarker	81
10.2	Anhang 2: Modul-Verbundenheit vs. Biomarker-Signifikanz.....	86
10.3	Anhang 3: Anpassung der logistischen Regression für Alter und Geschlecht	90
11	Vorveröffentlichung	92
12	Danksagung	92
13	Tabellarischer Lebenslauf	93
14	Eidesstaatliche Erklärung	94

1 Einleitung

1.1 Brustschmerz als Vorstellungsgrund in der Notaufnahme

Brustschmerz als Leitsymptom spielt eine zentrale Rolle in der Notaufnahme. 5-15 % der Patienten, die sich in einer Notaufnahme vorstellen, kommen mit akutem Brustschmerz (Stepinska et al., 2020, Curfman, 2018, Hooker et al., 2019). Lässt man unfallbedingte Verletzungen außer Acht, ist in den USA akuter Brustschmerz nach abdominalen Beschwerden und Infektionen der oberen Atemwege der dritthäufigste Vorstellungsgrund in der Notaufnahme (Hooker et al., 2019). Ein etwas größerer Anteil dieser Patienten ist männlich, das Durchschnittsalter beträgt 52-61 Jahre (Stepinska et al., 2020).

Brustschmerz ist ein eher unspezifisches Symptom, das viele verschiedene Ursachen haben kann. Einige davon sind akut lebensbedrohlich (Myokardinfarkt (MI), Lungenarterienembolie (LAE), Aortendissektion etc.), andere sind eher harmlos und erfordern keinen Krankenhausaufenthalt (muskuloskelettale Beschwerden, gastroösophagealer Reflux etc.) (Stepinska et al., 2020, Köhnlein, 2017). Von den Patienten, die sich mit akutem Brustschmerz in der Notaufnahme vorstellen, wird die Hälfte schon aus der Notaufnahme wieder entlassen. Hier ist der Brustschmerz am häufigsten nicht-kardialer Ursache. Bei den Patienten, die aufgenommen werden, liegt nur in 50 % der Fälle eine kardiale Ursache zugrunde, ein MI wird bei ca. 25 % festgestellt (Stepinska et al., 2020, Mockel et al., 2013). Allerdings wird auch bei ca. 1 % der Patienten ein MI übersehen (Wildi et al., 2019, Moy et al., 2015). Somit ist es eine große Herausforderung, in der Akutsituation der Notaufnahme innerhalb kurzer Zeit zwischen lebensbedrohlichen und eher harmlosen Ursachen zu differenzieren und die korrekte Diagnose zu stellen. Zudem sollte das Ziel sein, möglichst schnell eine adäquate Therapie einzuleiten, aber auch unnötige Hospitalisierungen zu vermeiden (Stepinska et al., 2020).

1.2 Myokardinfarkt

1.2.1 Definition

Die Vierte Universelle Definition des MI (UDMI) definiert den MI als Nekrose des Myokards aufgrund einer akuten myokardialen Ischämie (Thygesen et al., 2018). Als Auslöser der Ischämie kommen verschiedene Mechanismen in Frage. Größtenteils wird die Schädigung des Myokards durch die Ruptur oder Erosion eines atherosklerotischen Plaques bei einer zugrundeliegenden koronaren Herzerkrankung (KHK) oder durch ein Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen verursacht. Bei der Diagnosestellung spiegelt ein über die 99. Perzentile des oberen Referenzlimits (ORL) erhöhter Troponinwert die Myokardnekrose wider, eine Zu- oder Abnahme des Wertes im kurzfristigen zeitlichen Verlauf spricht für ein akutes Geschehen. Zudem muss

allerdings noch mindestens eines der folgenden Kennzeichen als Nachweis der akuten myokardialen Ischämie vorliegen:

- Symptome einer akuten myokardialen Ischämie
- neu aufgetretene Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG)
- Entwicklung pathologischer Q-Wellen im EKG
- Nachweis eines neu aufgetretenen Verlustes von vitalem Myokard oder einer neu aufgetretenen regionalen Wandbewegungsstörung in einem bildgebenden Verfahren
- Darstellung eines intrakoronaren Thrombus in der Koronarangiographie oder Autopsie (Thygesen et al., 2018)

Anhand des EKGs wird der MI in zwei Kategorien eingeteilt. Kommt es bei einem Patienten mit ischämischen Symptomen für mehr als 20 Minuten zu ST-Streckenhebungen in mindestens zwei benachbarten Ableitungen, wird ein ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) diagnostiziert. Zudem wird ein neu aufgetretenes Schenkelblockbild im EKG als Äquivalent einer ST-Streckenhebung gewertet. Beim STEMI ist häufig ein größeres Gebiet des Myokards transmural betroffen und eine schnelle Reperfusion erforderlich (Sarafoff et al., 2013, Ibanez et al., 2017). Kommt es zu weniger spezifischen EKG-Veränderungen oder bleibt das EKG unauffällig, spricht man von einem Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI). Hier steht initial die Diagnostik mittels serieller Troponinmessungen im Vordergrund, bevor eine Therapieentscheidung getroffen wird (Collet et al., 2020).

1.2.2 Ätiologie

Unabhängig von der Differenzierung in STEMI und NSTEMI wird der MI auch anhand des pathophysiologischen Mechanismus, der die ischämische Myokardnekrose bewirkt, eingeteilt. Es werden fünf verschiedene Subtypen unterschieden (Thygesen et al., 2018).

1.2.2.1 Typ 1 Myokardinfarkt

Ein Typ 1 Myokardinfarkt (T1MI) wird durch einen intraluminalen Thrombus in den Koronararterien verursacht. Dieser kann bei einer vorbestehenden Atherosklerose der Koronararterien entstehen (Thygesen et al., 2018). Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung der Gefäßwand von Arterien, bei der es durch Veränderungen des Endothels zur Oxidation und Retention von Apolipoprotein (Apo) B-haltigen Lipoproteinen sowie zur Invasion inflammatorischer Zellen in die Tunica intima kommt. Dies führt über längere Zeit im Rahmen einer chronischen Entzündungsreaktion zu Umstrukturierungsvorgängen, welche die Entstehung atherosklerotischer Plaques verursachen (Tibaut et al., 2017, Bentzon et al., 2014). Prädilektionsstellen hierfür sind Aufzweigungen sowie Krümmungen von Gefäßen, da dort das Endothel schon durch

physiologische Adaptationsmechanismen aufgrund von geringerem Scherstress und Störungen des Blutflusses verdickt ist (Wentzel et al., 2012, Gimbrone and García-Cardeña, 2016). Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Dyslipidämie, Diabetes, Hypertonus und Übergewicht begünstigen die atherosklerotische Plaquebildung, indem sie durch oxidativen Stress die Störungen der endothelialen Permeabilität verstärken (Mundi et al., 2018).

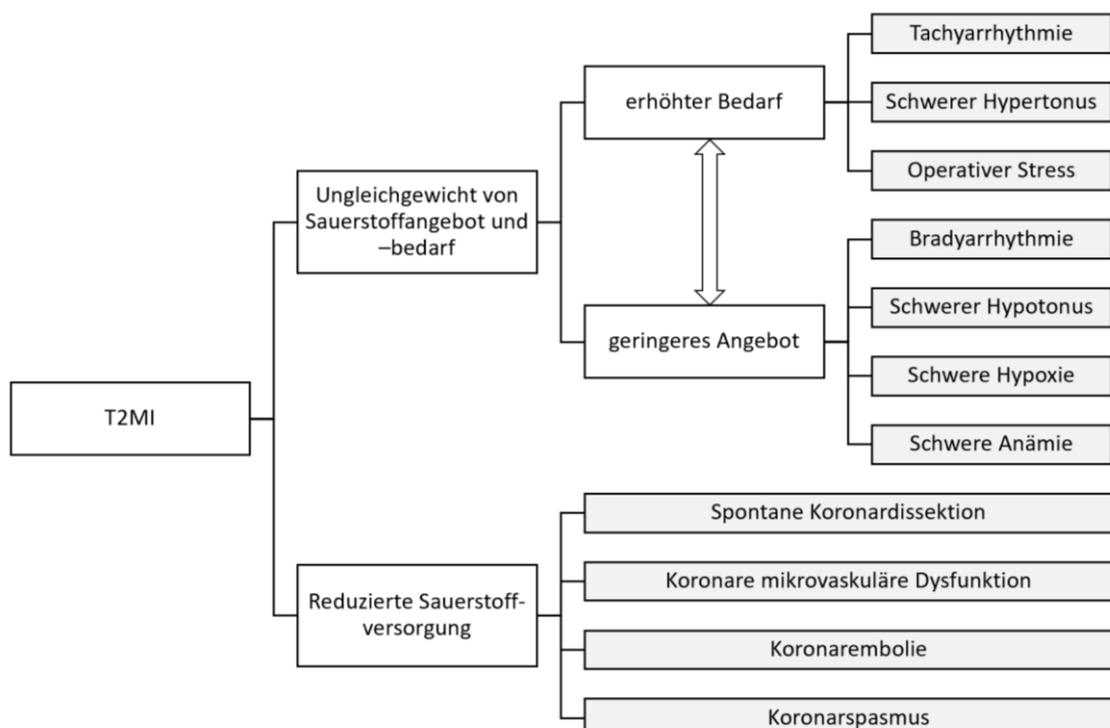
Plaques in den Koronararterien können sich auf verschiedene Arten manifestieren, da sie den Blutfluss in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dieses ist abhängig von der Plaquegröße, Vasospasmen und dem arteriellen Remodeling (Tibaut et al., 2017). Es gibt Plaques, die nicht zu einer Verengung führen und asymptomatisch bleiben. Sie können aber auch eine signifikante Verengung des Lumens verursachen und im Rahmen eines chronischen Koronarsyndroms vorübergehende Angina Pectoris-(AP-)Beschwerden hervorrufen. Auf pathophysiologischer Ebene führt hier beispielsweise Anstrengung oder Stress zu einem erhöhten Bedarf an Sauerstoff, der aufgrund der Verengung nicht mehr mit einer gesteigerten Durchblutung kompensiert werden kann (Montalescot et al., 2013). Kommt es allerdings zur Ruptur oder Erosion des Plaques, bildet sich ein Thrombus, der zum T1MI führen kann (Tibaut et al., 2017). Besonders anfällig sind hierfür Plaques mit sehr dünner fibrinöser Kappe $< 65 \mu\text{m}$ (Burke et al., 1997). Der hoch thrombogene nekrotische Lipidkern des Plaques wird freigelegt, sodass im Blut eine Gerinnungsreaktion mit Thrombenbildung beginnt. Im Gegensatz zur Ruptur bleibt bei der Erosion die fibröse Kappe des Plaques intakt. Hier entsteht der Thrombus bei einer Ablösung des Endothels durch Kontakt des Blutes zu subendothelialen Zellschichten (Libby et al., 2019). Der partielle oder vollständige Verschluss einer Koronararterie resultiert in einem reduzierten Blutfluss oder einer Mikroembolisierung im dahinterliegenden Versorgungsgebiet mit konsekutiver Ischämie von Kardiomyozyten (Tibaut et al., 2017). Eine Plaqueruptur kann aber auch klinisch inapparent verlaufen, allerdings kommt es hier häufig durch Heilungsvorgänge zu einer Größenzunahme des Plaques und damit zur Verstärkung der Stenose (Mann and Davies, 1999). Weitere Ursachen für die Bildung eines Thrombus beim T1MI können in seltenen Fällen sowohl andere Störungen der Plaqueoberfläche wie Fissuren und Ulzerationen als auch ein kalzifizierender Knoten oder eine Einblutung in den Plaque sein (Tibaut et al., 2017, Collet et al., 2020). Bei etwa 6-12% der T1MI kann keine oder nur eine nicht-obstruktive KHK nachgewiesen werden (Collet et al., 2020, Opolski, 2020).

1.2.2.2 Typ 2 Myokardinfarkt

Der Typ 2 Myokardinfarkt (T2MI) entsteht, wenn es durch ein Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf zu einer myokardialen Ischämie mit nachfolgender Nekrose

des Myokards kommt. Die akute atherosklerotische Plaqueruptur gehört hier per Definition nicht dazu (Thygesen et al., 2018). Das myokardiale Sauerstoffangebot wird hauptsächlich durch den koronaren Blutfluss und die myokardiale Extraktion von Sauerstoff aus dem Blut bestimmt (Cohn, 1998). Mögliche Ursachen für eine Beeinträchtigung des Sauerstoffangebots können auf koronarer Ebene Stenosen der Koronararterien durch eine stabile KHK, Koronarembolien, spontane Koronardissektionen, Koronarspasmen sowie eine koronare mikrovaskuläre Dysfunktion sein. Alternativ können aber auch eine schwere Bradyarrhythmie, ein respiratorisches Versagen mit schwerer Hypoxämie, eine Hypotonie oder ein Schock sowie eine schwere Anämie zugrunde liegen (Thygesen et al., 2018). Der myokardiale Sauerstoffbedarf ist abhängig von drei Faktoren: der systolischen Wandspannung, der Kontraktilität und der Herzfrequenz (Cohn, 1998). Ein erhöhter Sauerstoffbedarf kann unter anderem durch eine länger bestehende Tachyarrhythmie oder einen schweren Hypertonus mit oder ohne linksventrikuläre Hypertrophie hervorgerufen werden (Thygesen et al., 2018). Auch operativer Stress kann eine myokardiale Ischämie auslösen, indem eine perioperativ endogen oder exogen erhöhte Katecholaminkonzentration einen metabolisch erhöhten myokardialen Bedarf bedingt (Thygesen et al., 2012a, Thygesen et al., 2018). Eine Übersicht über die möglichen Ursachen eines T2MI bietet Abbildung 1.

Abbildung 1: Ursachen des T2MI



T2MI = Typ 2 Myokardinfarkt

Abbildung modifiziert nach (Sandoval and Jaffe, 2019)

Ob es zum Auftreten eines MI aufgrund oben genannter Faktoren kommt, hängt von verschiedenen individuellen Variablen ab. Grundsätzlich tritt ein T2MI etwas häufiger bei älteren Patienten und bei Frauen auf (Neumann et al., 2017, Saaby et al., 2013). Sowohl nicht kardiologische Vorerkrankungen als auch kardiale Strukturabnormalitäten oder eine begleitende KHK können das Ausmaß des Missverhältnisses in der Sauerstoffversorgung, das benötigt wird, um eine myokardiale Ischämie hervorzurufen, entscheidend beeinflussen (Thygesen et al., 2018). Die häufigsten auslösenden Faktoren des T2MI sind eine Tachyarrhythmie, ein schwerer Hypertonus oder eine Anämie, wobei häufig auch mehr als ein Trigger vorliegt (Smilowitz et al., 2018, Gard et al., 2018, Gupta et al., 2017).

1.2.2.3 Typ 3-5 Myokardinfarkt

Ein Typ 3 Myokardinfarkt (T3MI) wird diagnostiziert, wenn bei einem Verstorbenen mit Verdacht auf MI keine kardialen Biomarker mehr angenommen werden konnten, aber eine myokardiale Ischämie aufgrund einer eindeutigen klinischen Symptomatik und typischen EKG-Veränderungen als Todesursache naheliegt. Wird allerdings eine Autopsie durchgeführt und dort ein neu aufgetretener koronarer Thrombus festgestellt, handelt es sich um einen T1MI. Die Diagnose eines Typ 4 Myokardinfarktes (T4MI) wird gestellt, wenn ein MI in Assoziation mit einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) nachgewiesen wird. Hier wird nochmals differenziert zwischen Typ 4a, bei dem es innerhalb der ersten 48 Stunden nach der PCI zu einem MI mit Anstieg des kardialen Troponin-(cTn-)Wertes auf mindestens das Fünffache der 99. Perzentile kommt, Typ 4b, bei dem mittels Angiographie oder Autopsie eine Stent-/Scaffold-Thrombose nachgewiesen wird und Typ 4c, bei dem eine In-Stent-Restenose in Assoziation zur PCI auftritt. Als Typ 5 Myokardinfarkt (T5MI) wird jeder MI klassifiziert, der innerhalb der ersten 48 Stunden nach einer Koronararterien-Bypass-Operation (CABG) auftritt und bei dem zusätzlich zum Nachweis der Ischämie die cTn-Konzentration auf das Zehnfache der 99. Perzentile und um mindestens 20% steigt (Thygesen et al., 2018).

1.2.3 Epidemiologie

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit der führende Grund für Morbidität und Mortalität. Den größten Anteil daran haben die KHK und der Schlaganfall (World Health, 2008). Die Inzidenz- und Mortalitätsraten kardiovaskulärer Erkrankungen weisen geographische Unterschiede auf und sind am höchsten in Ländern mit niedrigem Einkommen (Dagenais et al., 2020). Im Verlauf seit 1990 steigen die absoluten Zahlen sowie der prozentuale Anteil zwar an, betrachtet man aber die altersstandardisierten Mortalitätsraten ist ein Rückgang der Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen zu beobachten (Collaborators, 2015). In Europa sind 20 % aller Todesfälle auf eine KHK

zurückzuführen, jährlich sterben 1,8 Millionen Menschen aufgrund einer KHK (Townsend et al., 2016). In Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz für einen MI in der Altersgruppe von 40 bis 79 Jahren bei 4,7%, wobei das Risiko mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt (Gößwald et al., 2013). Ungefähr ein Drittel der Todesfälle durch eine kardiovaskuläre Erkrankung betreffen Menschen unter 75 Jahren. Hier gibt es signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen. In der Altersgruppe unter 65 sind Männer mehr als doppelt so häufig betroffen wie Frauen, in der Altersgruppe über 75 ist der weibliche Anteil größer (Townsend et al., 2016, Regitz-Zagrosek et al., 2016). Ungefähr 25-30 % der MI treten als STEMI auf, wobei der Anteil des STEMI aufgrund der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten des NSTEMI in den letzten Jahren abgenommen hat (Sugiyama et al., 2015, Roe et al., 2005, Cohen and Visveswaran, 2020). Ätiologisch macht der T1MI einen Anteil von 54-98 % aller MI aus, 2-23,6 % werden als T2MI klassifiziert und T3MI, T4MI oder T5MI werden bei 0,7-2 % der Patienten nachgewiesen (Stein et al., 2014, Baron et al., 2015, Saaby et al., 2013, Chapman et al., 2020, Gard et al., 2018). Es gibt jedoch auch Studien, bei denen die Inzidenz des T2MI bei fast 70 % liegt und den T1MI deutlich überwiegt (Sandoval et al., 2014, Horiuchi et al., 2020). Die beobachteten Inzidenzen variieren stark, je nachdem, welche Klassifikation des MI angewendet wird und, ob die Studienpopulation nur Patienten mit einem diagnostizierten MI, mit einem erhöhten Troponinwert oder jeden mit Brustschmerzen umfasst (Chapman and Sandoval, 2020).

1.2.4 Diagnostik

Der MI stellt einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand dar und erfordert somit eine möglichst schnelle und zielführende Abklärung. Bei der Diagnosestellung des MI spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Primär kann eine in der Anamnese beschriebene typische Symptomatik, ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil oder eine Vorgeschichte mit bereits bekannter KHK eine myokardiale Ischämie nahelegen. Die körperliche Untersuchung ist beim MI häufig unauffällig, kann aber dazu dienen, andere Erkrankungen und mögliche Ursachen der Beschwerden zu erkennen (Thygesen et al., 2018). Bei entsprechender Klinik und den unter 1.2.1 beschriebenen Veränderungen im 12-Kanal-EKG wird die Diagnose eines STEMI gestellt (Ibanez et al., 2017). Bei einem NSTEMI erfolgt die Diagnosestellung anhand dynamisch erhöhter cTn-Konzentrationen in Zusammenschau mit der Klinik sowie eventuellen Veränderungen im EKG oder in der Echokardiographie (Collet et al., 2020). Zum Ausschluss des MI kommt es bei zwei seriell normwertigen Troponinwerten, wobei auch die klinischen Charakteristika des Patienten, das EKG und die Expertise des behandelnden Arztes in die Entscheidung einbezogen werden sollen (Del Carlo, 2019).

1.2.4.1 Symptomatik

Mögliche Symptome der kardialen Ischämie sind sehr variabel und können sowohl in Ruhe als auch bei Anstrengung auftreten. Ein akutes Koronarsyndrom äußert sich durch neu aufgetretene AP-Beschwerden, über 20 Minuten anhaltende Brustschmerzen in Ruhe oder eine Verschlechterung stabiler AP-Beschwerden auf mindestens Grad III (Collet et al., 2020). Die AP wird nach der Canadian Cardiovascular Society Classification in vier Grade eingeteilt. Diese unterscheiden die Umstände des Auftretens der AP, beginnend bei schwerster Anstrengung bis zum Auftreten in Ruhe (Campeau, 1976). Typischerweise präsentieren sich Patienten mit einem retrosternalen Schmerz-, Druck- oder Schweregefühl mit Ausstrahlung in den linken oder beide Arme, in den Nacken oder in den Kiefer (Collet et al., 2020). Weitere Symptome, die mit einem MI einhergehen können, sind Schweißausbrüche, Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Dyspnoe und Fatigue. Ein MI kann sich aber auch mit Palpationen oder direkt in einem Herzstillstand manifestieren (Collet et al., 2020, Thygesen et al., 2018).

Brustschmerzen sind jedoch ein eher unspezifisches Symptom und können verschieden ausgeprägt sein. Hinweisend für einen MI kann eine genauere Beschreibung der Beschwerden sein: Sie sind nicht durch Druck auslösbar oder bewegungs- oder atemabhängig (Thygesen et al., 2018). Bei 8-33 % der Patienten mit MI treten keine Brustschmerzen auf (Canto et al., 2000, Brieger et al., 2004). Dieses ist häufiger bei Frauen, bei älteren Patienten und bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen wie Diabetes und Herzinsuffizienz zu beobachten (Canto et al., 2000). Der Beginn der Symptomatik wird verschieden beschrieben. Auslöser können körperliche Anstrengung, emotionaler Stress oder Essen sein, genauso können die Beschwerden aber auch direkt nach dem Aufstehen, im Schlaf oder in Ruhe beginnen (Culić, 2007, Reiter et al., 2012). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines MI steigt, wenn kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen. Hierzu zählen Nikotinkonsum, Dyslipidämie, Diabetes, Hypertonus, der abdominelle Umfang sowie eine positive Familienanamnese für eine KHK (Yusuf et al., 2004, Schildkraut et al., 1989).

1.2.4.2 Elektrokardiogramm

Das 12-Kanal-EKG ist ein zentraler Bestandteil der Diagnostik und sollte innerhalb der ersten zehn Minuten aufgezeichnet und von einem Kardiologen beurteilt werden. Ein Vergleich mit einem früheren EKG kann helfen, den zeitlichen Verlauf eventueller Veränderungen einzuordnen (Thygesen et al., 2018). Typische Befunde einer myokardialen Ischämie sind:

- neu aufgetretene vom J-Punkt ausgehende ST-Streckenhebungen ≥ 1 mm in mindestens zwei zusammenhängenden Ableitungen; für V_2 und V_3 gelten andere

Grenzwerte: ≥ 2 mm bei allen Männern ≥ 40 Jahren, $\geq 2,5$ mm bei allen Männern < 40 Jahren, $\geq 1,5$ mm bei allen Frauen unabhängig vom Alter

- horizontale oder deszendierende ST-Streckensenkungen $\geq 0,5$ mm oder eine T-Wellen-Inversion > 1 mm in zwei zusammengehörigen Ableitungen mit deutlich positiver R-Zacke oder R/S-Verhältnis > 1

Zudem kann eine kurzfristige T-Überhöhung ein frühes Anzeichen eines STEMI sein (Thygesen et al., 2018). Je stärker die Abweichungen der ST-Strecke sind und je mehr Ableitungen verändert sind, desto größer ist das Ausmaß der Ischämie (Topal et al., 2020, Postma et al., 2016, Thygesen et al., 2018). Weitere EKG-Zeichen einer myokardialen Ischämie können ventrikuläre Arrhythmien, Schenkelblöcke, eine präkordial reduzierte R-Zacken-Amplitude, pathologische Q-Wellen sowie Verzögerungen in der AV-Überleitung sein. Das EKG alleine reicht für die Diagnosestellung eines MI häufig nicht aus, da auch andere Erkrankungen Veränderungen der ST-Strecke hervorrufen können oder eine Beurteilung der Erregungsrückbildung durch einen Linksschenkelblock oder eine linksventrikuläre Hypertrophie nicht möglich ist (Thygesen et al., 2018). Bei 33-43 % der Patienten zeigen sich im initialen EKG unspezifische Veränderungen oder das EKG ist normal (Kontos et al., 2009, Welch et al., 2001, Sgarbossa et al., 2001). Hier ist bei Patienten mit anhaltendem Brustschmerz eine erneute EKG-Aufzeichnung sowie die Erhebung zusätzlicher EKG-Ableitungen indiziert (Thygesen et al., 2018).

1.2.4.3 Biomarker

Die Bestimmung des Proteins Troponin ist zentraler Bestandteil der Diagnostik beim vermuteten MI. Der Troponin-Komplex ist ein intrazelluläres Protein, das der Muskelkontraktion in Skelettmuskel- und Herzmuskelfasern dient. Troponin T (cTnT) und I (cTnI) sind Untereinheiten dieses Komplexes und kommen in spezifisch kardialen Isoformen vor. Bei einer Nekrose des Myokards werden die kardialen Troponine aus abgestorbenen Kardiomyozyten freigesetzt und ihre Konzentration im Blut lässt sich mittels immunchemischer Verfahren bestimmen (Katrukha, 2013). Seltener Mechanismen, die eine Erhöhung der kardialen Troponine im Blut bedingen können, sind Zellerneuerungs- und Apoptosevorgänge des Myokards, eine erhöhte zelluläre Permeabilität und die proteolytische Freisetzung von Troponin-Abbauprodukten (White, 2011). Die kardialen Troponine sind sowohl für den Nachweis als auch für den Ausschluss einer Myokardschädigung die Biomarker der ersten Wahl. Ihre Bestimmung sollte mit einem hochsensitiven kardialen Troponin-(hs-cTn-)Assay erfolgen. Ist ein Wert über die 99. Perzentile des ORL erhöht, wird von einer Nekrose des Myokards ausgegangen. Die genaue Ursache dieser kann anhand der Laborwerte jedoch nicht erhoben werden (Thygesen et al., 2018). Auch eine enorme körperliche Anstrengung oder eine induzierte

reversible Ischämie durch einen kardialen Stresstest können zur Erhöhung des Troponinwertes führen (Mair et al., 2018).

Für die laborchemische Diagnostik eines MI ist eine serielle Messung des hochsensitiven kardialen Troponin I (hs-cTnI) empfohlen. Dies betrifft vor allem NSTEMI-Patienten, da bei einem STEMI schon das klinische Bild zusammen mit den entsprechenden EKG-Veränderungen eine Indikation zur Reperfusionstherapie darstellt (Ibanez et al., 2017). Bevorzugt sollte die zweite Messung eine Stunde später erfolgen, aber auch ein 0h/2h- oder 0h/3h-Algorithmus kann angewendet werden (Collet et al., 2020). Mit der seriellen Messung lässt sich eine Aussage über den zeitlichen Verlauf treffen. Steigt oder sinkt der Wert um 20%, kann von einem akuten Geschehen mit zunehmender myokardialer Nekrose ausgegangen werden. Zeigt sich keine Veränderung, liegt wahrscheinlich ein chronisch erhöhtes Troponin vor (Thygesen et al., 2012b, Thygesen et al., 2018). Bleibt die cTn-Konzentration im 0h/1h-Algorithmus normwertig, kann ein MI mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden (negativ prädiktiver Wert von 99%) (Wildi et al., 2019, Twerenbold et al., 2018). Bei Patienten, deren Symptombeginn erst drei Stunden zurückliegt oder bei persistierenden Beschwerden kann auch eine erneute Messung nach drei bis sechs Stunden indiziert sein, um später ansteigende Werte nicht zu übersehen (Thygesen et al., 2018).

1.2.4.4 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie kann zur Diagnostik des MI beitragen. Sie ermöglicht die Beurteilung von Funktion und Struktur des Herzens und kann einen Überblick über die Lokalisation und das Ausmaß des Infarktareals geben (Feigenbaum, 1990). Zudem wird sie notfallmäßig bei Patienten im kardiogenen Schock oder mit hämodynamischer Instabilität eingesetzt. Kommt es bei einem MI als Folge der regionalen Ischämie zur Apoptose von Kardiomyozyten und zur Dysfunktion des Myokards im betroffenen Gebiet, lassen sich Störungen der Herzwandbewegung wie eine Hypo- oder Akinesie in der transthorakalen Echokardiographie (TTE) detektieren. Voraussetzung dafür ist, dass mindestens 20 % der Myokarddicke betroffen sind (Thygesen et al., 2018). Weiterhin ist eine Beurteilung der globalen links- und rechtsventrikulären systolischen Funktion zur Therapieplanung und zur Einschätzung der Prognose indiziert. Ebenso können durch einen MI ausgelöste Komplikationen wie eine akute Mitralklappeninsuffizienz, ein Ventrikelseptumdefekt oder ein Perikarderguss erkannt werden (Buck et al., 2009). Die Echokardiographie spielt zudem eine wichtige Rolle beim Ausschluss von Differentialdiagnosen des MI. So können zum Beispiel eine schwere Lungenembolie, eine Aortenklappenstenose oder eine hypertrophe Kardiomyopathie als mögliche Auslöser der thorakalen Beschwerden nachgewiesen werden (Collet et al., 2020).

1.2.4.5 Koronarangiographie

Die Koronarangiographie ermöglicht eine Einschätzung der Anatomie der Koronararterien und des Ausmaßes einer Stenose (Scanlon et al., 1999). Sie kann somit diagnostisch eine akute Okklusion aufgrund einer atherosklerotischen Plaqueruptur bestätigen sowie deren genaue Lokalisation und die ursächliche Läsion zeigen. Zudem kann in der Koronarangiographie mittels PCI therapeutisch interveniert werden oder die Therapieentscheidung für eine CABG getroffen werden (Collet et al., 2020).

1.2.5 Differentialdiagnosen

Je nach Symptomatik kommen neben dem akuten Koronarsyndrom (ACS) bei einem Patienten mit thorakalen Beschwerden mehrere Differentialdiagnosen in Betracht. Meist lebensbedrohlich und von daher hoch relevant sind eine Aortendissektion, Lungenembolie oder ein Spannungspneumothorax. Kardial bedingt kann auch eine Peri- oder Myokarditis, Aortenklappenstenose, schwere hypertensive Entgleisung, Kardiomyopathie, akut dekompensierte Herzinsuffizienz oder eine Tachyarrhythmie vorliegen. Nicht kardiale Differentialdiagnosen sind unter anderem gastrointestinale Erkrankungen wie eine Ösophagitis, Gastritis oder Pankreatitis. Andererseits können aber auch Angststörungen ein Auslöser der Brustschmerzen sein. Tritt zusätzlich Dyspnoe auf, liegt auch der Verdacht einer Pneumonie nahe. In vielen Fällen liegt dem Brustschmerz eine muskuloskelettale Ursache wie eine Interkostalneuralgie oder eine Verletzung der Rippen zugrunde (Collet et al., 2020, Stepinska et al., 2020).

1.2.6 Prognose und Risikostratifizierung

Im ersten Jahr nach einem MI kommt es bei ca. 20 % der Patienten zu einem unerwünschten Ereignis wie einem erneuten MI, Schlaganfall oder kardiovaskulärbedingten Tod (Özcan et al., 2018, Jernberg et al., 2015). Innerhalb von fünf Jahren versterben 20 % der Patienten, wovon ein Anteil von 65,5 % kardiovaskulär bedingt ist. (Fox et al., 2010). Bei 14-36 % der Patienten kommt es nach einem MI zu einer Herzinsuffizienz (Bahit et al., 2018). Die Mortalität im Krankenhaus liegt in der STEMI-Population bei 3-10 % und ist höher als in der NSTEMI-Population, im weiteren Verlauf über Jahre zeigen sich jedoch keine Unterschiede mehr (Kristensen et al., 2014, Fox et al., 2010). Der T2MI hat eine höhere Mortalitätsrate als der T1MI, wobei es beim T2MI zu mehr nicht-kardialen Todesfällen kommt (Chapman et al., 2018, DeFilippis et al., 2019). Die Prognose des MI hängt von verschiedenen Faktoren ab. Hierzu zählen einerseits ein höheres Alter sowie Vorerkrankungen wie Diabetes, Hypertonus, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Niereninsuffizienz (Johansson et al., 2017). Andererseits spielen die Umstände des MI wie die zeitliche Dauer bis zur Behandlung, die

Behandlungsstrategie, das Ausmaß der Erhöhung der cTn-Konzentration, die Ausprägung der zugrundeliegenden KHK und mögliche Komplikationen wie ein kardiogener Schock oder eine reduzierte linksventrikuläre Auswurfleistung (LVEF) eine Rolle (Ibanez et al., 2017).

Um in der akuten Situation eines ACS in der Notaufnahme das Risiko des Patienten besser einschätzen zu können, gibt es verschiedene Score-Systeme, die dies ermöglichen. Sowohl für STEMI- als auch für NSTEMI- Patienten ist der Global Registry of Acute Coronary Events-(GRACE-)Score aufgrund einer guten diskriminativen Kapazität empfohlen. Er basiert auf acht Parametern (Alter, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Serum-Kreatinin, Auftreten eines Herzstillstandes, erhöhte Biomarker, ST-Strecken-Veränderungen im EKG, Zeichen einer Herzinsuffizienz) und teilt Patienten je nach errechnetem Punktwert in Gruppen mit verschiedenen Mortalitätsrisiken ein. Diese Klassifizierung kann auch die Therapieentscheidung wie z.B. den Zeitpunkt einer Koronarangiographie beim NSTEMI beeinflussen (Collet et al., 2020, Ibanez et al., 2017).

1.2.7 Therapie

Die Therapie des MI umfasst verschiedene Bereiche. Primär geht es in der akuten Situation um die Behandlung der Ursache und um eine bestmögliche supportive Therapie für den Patienten. Zudem spielen eine langfristige Medikation sowie die Modifizierung von Lebensstilfaktoren zur Sekundärprophylaxe eine wichtige Rolle.

Supportive Maßnahmen: Die supportiven Maßnahmen haben das Ziel, die Beschwerden des Patienten zu lindern und die Sympathikusaktivität zu reduzieren. Zur Senkung der Schmerzen kann Morphin eingesetzt werden (Collet et al., 2020). Hier ist allerdings zu bedenken, dass dadurch die Aufnahme und Wirkung einiger Thrombozytenaggregationshemmer verzögert werden kann (Kubica et al., 2016). Die Gabe von Sauerstoff ist bei Patienten mit einer Sauerstoffsättigung $< 90\%$ oder mit respiratorischem Versagen indiziert. Des Weiteren können Nitrate verabreicht werden, um anhaltende pektanginöse Beschwerden zu reduzieren und im Falle eines Hypertonus diesen zu senken. Auch Betablocker sind, wenn keine Kontraindikationen vorliegen, indiziert, um den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu verringern und das langfristige Outcome zu verbessern. Anxiolytisch können bei Bedarf milde Beruhigungsmedikamente wie Benzodiazepine gegeben werden (Collet et al., 2020, Ibanez et al., 2017, Amsterdam et al., 2014).

Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation: Medikamentös ist bei einem MI eine Aufsättigung mit Heparin und Acetylsalicylsäure (ASS) empfohlen. Das Ziel

ist es, damit möglichst früh in das thrombotische Geschehen einzugreifen und die weitere Aktivierung der Thrombozyten und der Gerinnungskaskade zu unterbinden. Die Antikoagulation sollte bis zur Beendigung der invasiven Revaskularisation weitergeführt werden. Eine antithrombotische Therapie ist unabhängig davon, ob ein invasives Verfahren durchgeführt wird, verpflichtend bei Patienten mit MI. Es sollte zusätzlich zu ASS ein P2Y12-Rezeptor-Antagonist gegeben werden. Wichtig ist es hier, mögliche Folgen der Ischämie gegen das Blutungsrisiko abzuwägen (Collet et al., 2020, Ibanez et al., 2017).

Revaskularisation: Methode der ersten Wahl zur Reperfusion des thrombosierten Gefäßes ist die invasive Koronarangiographie mit PCI. Bei einem STEMI mit Symptombeginn innerhalb der letzten 12 Stunden sollte diese möglichst sofort innerhalb der ersten 2 Stunden nach Ankunft im Krankenhaus durchgeführt werden. Besteht hierzu keine Möglichkeit, wird primär eine medikamentöse Fibrinolyse und erst im weiteren Verlauf eine Koronarangiographie empfohlen (Ibanez et al., 2017). Bei einem NSTEMI hängt der zeitliche Ablauf von der Risikokonstellation des Patienten ab. Bei einem sehr hohen Risiko aufgrund hämodynamischer Instabilität, einer lebensbedrohlichen Arrhythmie oder weiteren schweren Komplikationen ist auch hier die sofortige Koronarangiographie innerhalb von 2 Stunden indiziert. Bei Patienten mit hohem Risiko aufgrund einer bestätigten Diagnose des NSTEMI, dynamischer EKG-Veränderungen oder einem ausgeprägten Risikoprofil (GRACE-Score > 140) ist ein früh invasives Vorgehen innerhalb der ersten 24 Stunden angebracht. Liegen keine der genannten Faktoren vor, wird der Patient als niedriges Risiko klassifiziert und eine elektive Koronarangiographie oder eine nicht invasive Untersuchung wie eine Stress-Echokardiographie oder ein Stress-MRT sind empfohlen (Collet et al., 2020). Bei bis zu 12 % der STEMI- und NSTEMI-Patienten ist eine PCI nicht möglich. Häufigster Grund dafür ist eine komplexe koronare Anatomie (Dasari et al., 2016, Gharacholou et al., 2010, Ranasinghe et al., 2011). Hier ist sofern möglich eine CABG die Therapie der Wahl. Wenn ein kardiogener Schock vorliegt oder ein großes Myokardareal in Gefahr ist, wird diese auch notfallmäßig durchgeführt (Collet et al., 2020, Ibanez et al., 2017).

Sekundärprophylaxe: Zur Sekundärprophylaxe nach einem MI wird lebenslang die tägliche Einnahme von ASS 75-100 mg empfohlen. Zusätzlich soll in den ersten 12 Monaten ein P2Y12-Rezeptor-Antagonist wie Prasugrel oder Ticagrelor eingenommen werden. Bei einem hohen Blutungsrisiko kann die duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) eventuell auf 3-6 Monate verkürzt werden. Zusätzlich gilt es, kardiovaskuläre Risikofaktoren zu reduzieren. Entscheidend ist hierbei die Beendigung des Nikotinkonsums, eine Anpassung der Ernährung im Rahmen einer mediterranen Diät, ein

maximaler Alkoholkonsum \leq 100g pro Woche sowie moderate physische Aktivität für 30-60 Minuten fünfmal in der Woche. Hinzu kommt die Einstellung einer Dyslipidämie auf ein Low Density Lipoprotein-(LDL-)Cholesterin $<$ 55 mg/dl sowie eine Reduktion um mindestens 50 % des Ausgangswertes mit Statinen und weiteren lipidsenkenden Medikamenten. Außerdem ist es wichtig, bei einem begleitenden Hypertonus sowie bei Diabetes die Therapie zu optimieren (Collet et al., 2020, Ibanez et al., 2017).

1.3 Myokardverletzung

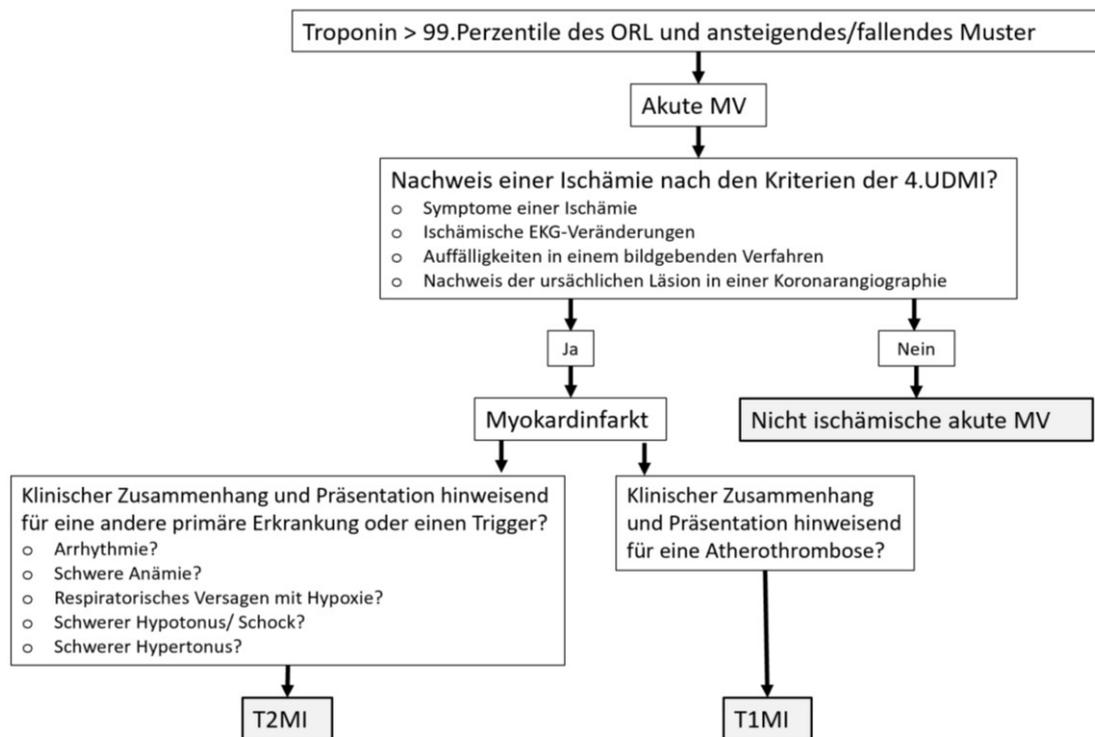
Die Myokardverletzung (MV) ist definiert als eine Erhöhung der cTn-Konzentration mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile des ORL. Somit sind bei jeder Diagnose eines MI auch die Kriterien der MV erfüllt. Wenn die MV aber durch andere pathophysiologische Mechanismen als eine Ischämie ausgelöst wird, stellt sie eine eigenständige Diagnose dar. Unterschieden wird zwischen einer akuten und einer chronischen MV, je nachdem, ob es in der seriellen Messung der cTn-Werte zu einem Anstieg oder Abfall des Wertes um mindestens 20 % kommt oder keine Dynamik nachgewiesen wird (Thygesen et al., 2018). Bei einer akuten MV können verschiedene Mechanismen eine Rolle spielen. Auf kardialer Ebene können eine Peri- oder Myokarditis, eine Herzinsuffizienz oder eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ursächlich sein. Eine weitere mögliche Ursache stellen mechanische Verletzungen durch eine Herzkontusion oder durch invasive Verfahren wie eine Koronarangiographie oder Katheterablation dar. Systemisch bedingt kann es vor allem im Rahmen einer Sepsis oder bei kritisch-kranken Patienten zu einer akuten MV kommen (Thygesen et al., 2018). Ursachen für eine chronische MV sind vor allem strukturelle Herzerkrankungen wie eine Kardiomyopathie, Klappenvitien oder eine Herzinsuffizienz sowie eine Niereninsuffizienz (Chapman et al., 2017). Die Mechanismen der MV sind sehr variabel und es kann sowohl zu Überschneidungen mit einem T2MI als auch zu einer multifaktoriellen Genese kommen (Thygesen et al., 2018). Die Prognose der nicht ischämischen MV ist schlechter als die des T1MI und ähnelt der des T2MI (DeFilippis et al., 2019, Sandoval and Thygesen, 2017). In einigen Studien zeigte sich sogar ein geringeres Langzeitüberleben als beim T2MI und die Mortalität lag bei fast 60 % nach 3 Jahren und über 70% innerhalb von 5 Jahren (Sarkisian et al., 2016, Chapman et al., 2018). Insbesondere das Risiko einer nicht-kardialen Todesursache ist höher als beim T1MI (Chapman et al., 2018).

Im Folgenden bezeichnet der Begriff „Myokardverletzung“ eine MV nicht ischämischer Genese.

1.4 Differenzierung von T1MI, T2MI und Myokardverletzung

Die Differenzierung von T1MI, T2MI und akuter MV ist nicht immer eindeutig und stellt den behandelnden Arzt häufig vor Herausforderungen. Grundsätzlich liegt bei allen eine erhöhte cTn-Konzentration mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile des ORL und dynamischen Veränderungen in der seriellen Messung vor. Primärer Fokus in der Unterscheidung der Krankheitsbilder liegt darauf, mögliche Zeichen einer myokardialen Ischämie zu identifizieren. Wurde eine Ischämie nachgewiesen, gilt es, die verschiedenen Subtypen des MI voneinander zu differenzieren (Chapman and Sandoval, 2020). In Abbildung 2 ist das diagnostische Vorgehen als Flussdiagramm dargestellt. Dies betrifft vor allem die Patientenpopulation mit Verdacht auf einen NSTEMI, da bei einem STEMI durch die eindeutigen EKG-Veränderungen meist eine sofortige Koronarangiographie ohne weitere Differenzierung der Ursachen durchgeführt wird (Ibanez et al., 2017).

Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen zur Differenzierung von T1MI, T2MI und akuter MV



ORL = Oberes Referenzlimit, MV = Myokardverletzung, 4.UDMI = 4. Universelle Definition des Myokardinfarktes, EKG = Elektrokardiogramm, T1MI = Typ 1 Myokardinfarkt, T2MI = Typ 2 Myokardinfarkt

Abbildung modifiziert nach (Chapman and Sandoval, 2020)

Bei 12 % der Patienten mit T1MI und bei 42 % mit T2MI zeigen sich keine Auffälligkeiten im EKG oder TTE, sodass nur anhand der Symptomatik ein MI diagnostiziert wird (Sandoval et al., 2020). Somit ist der Nachweis der Ischämie nicht immer objektivierbar und hängt teilweise stark davon ab, ob der behandelnde Arzt die klinische Präsentation und

Symptomatik als ischämiebedingt wertet. Infolgedessen kommt es bei der Adjudizierung der Diagnosen T1MI, T2MI und MV zu Uneinigkeiten. Bei einer Analyse der Use of Troponin In acute coronary syndromes-(UTROPIA-)Studie stimmten die Diagnosen beim T1MI zwar zu 95 % überein, T2MI und MV wurden aber nur bei 72 % und 71 % der Patienten übereinstimmend diagnostiziert (Sandoval et al., 2020). Besondere Schwierigkeiten treten bei Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen auf. So kann eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz durch einen T1MI ausgelöst werden, gleichzeitig aber auch Auslöser des Missverhältnisses von Sauerstoffangebot und -bedarf beim T2MI sein. Ebenso kann eine Stress-Kardiomyopathie durch einen Koronarspasmus und somit T2MI entstehen oder aber selbst zu einer akuten MV führen. Zudem ist vor allem eine Sepsis mit vielen Arten der Myokardschädigung assoziiert, was eine eindeutige Zuordnung der Diagnosen erschwert. Auch eine Tachykardie, Hypertonie oder Anämie treten häufig begleitend zum T1MI auf und können nicht grundsätzlich als T2MI gewertet werden. Hier spielen die Vorgeschichte des Patienten sowie die Prätestwahrscheinlichkeit einer KHK eine entscheidende Rolle (DeFilippis et al., 2019).

Die Klassifikation der myokardialen Schädigung ist entscheidend für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen. So ist gerade beim T1MI eine zeitnahe leitliniengerechte Versorgung mit Thrombozytenaggregationshemmung, Antikoagulation und einer koronaren Revaskularisation indiziert (Collet et al., 2020). Bei einem T2MI kann ein ähnliches Vorgehen bei einer hohen Prätestwahrscheinlichkeit für eine KHK sowie einem hohen Risiko aufgrund großer Veränderungen in der seriellen Troponinmessung oder signifikanten Auffälligkeiten im EKG oder TTE ebenfalls in Betracht gezogen werden (Chapman and Sandoval, 2020). Allerdings konnte in 45 % der bei einem T2MI durchgeführten Koronarangiographien keine Stenose ≥ 50 % nachgewiesen werden (Saaby et al., 2013). Hier gilt es immer, die Risiken einer Koronarangiographie wie eine Nephropathie durch Kontrastmittel und das Blutungsrisiko durch eine antikoagulative Medikation abzuwägen und eine iatrogene Schädigung des Patienten zu vermeiden (DeFilippis et al., 2019). Es können auch andere Behandlungsstrategien wie eine antihypertensive oder frequenzkontrollierende Medikation, Volumensubstitution oder Bluttransfusionen je nach Ursache des T2MI indiziert sein (Sandoval and Thygesen, 2017). Somit ist für das Outcome des Patienten eine korrekte Adjudizierung der Diagnose von zentraler Bedeutung. Um diese zu vereinfachen und zu verbessern, ist es Ziel der aktuellen Forschung, klinische Prädiktoren und Biomarker zu identifizieren, die die Differenzierung von T1MI, T2MI und akuter MV ermöglichen.

1.4.1 Klinische Charakteristika

Patienten mit einem T2MI sind im Durchschnitt vier Jahre älter (74-75 Jahre) als Patienten mit einem T1MI (70-71 Jahre) (Gupta et al., 2017, Smilowitz et al., 2018, Saaby et al., 2013). In der Gruppe der über 75-Jährigen ist ein T2MI oder eine akute MV sogar häufiger als ein T1MI (Chapman et al., 2017). Zudem ist der Anteil an Frauen in der Patientenpopulation des T2MI größer (46-49 %) als beim T1MI (28-32 %) (Gupta et al., 2017, Neumann et al., 2017, Seo et al., 2020). Patienten mit akuter MV unterscheiden sich hinsichtlich des Alters und Geschlechts kaum von Patienten mit T2MI (McCarthy et al., 2019, Chapman et al., 2020). Im Vergleich zum T1MI präsentieren sich Patienten mit einem T2MI seltener mit typisch ausstrahlenden Brustschmerzen und häufiger mit atypischen Manifestationen (Neumann et al., 2017, Gupta et al., 2017). 25 % der Patienten mit T2MI stellen sich mit Dyspnoe vor, das tritt beim T1MI nur in 2,4 % der Fälle auf (Gupta et al., 2017). Patienten mit T2MI haben mehr Komorbiditäten (Horiuchi et al., 2020, Baron et al., 2015). Typische Begleiterkrankungen, die häufiger mit einem T2MI assoziiert sind, sind Diabetes, chronische Nierenerkrankungen, Hypertonus, Herzinsuffizienz und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (Gupta et al., 2017, Horiuchi et al., 2020, Putot et al., 2019b, Saaby et al., 2013). Auch ein Vorhofflimmern sowie eine grundsätzlich höhere Herzfrequenz liegen bei einem T2MI häufiger vor (Horiuchi et al., 2020, Baron et al., 2015). Andererseits ist bei einem T1MI der Anteil der Raucher größer (Gupta et al., 2017, Putot et al., 2019b). Die Häufigkeit einer begleitenden KHK ist schwer zu erheben, da nur bei 21,5-51,2 % der Patienten mit T2MI eine Koronarangiographie durchgeführt wird. Hier kann bei 88,3-92,6 % der Patienten mit T1MI und bei 54,8-78 % der Patienten mit T2MI eine KHK nachgewiesen werden. (Baron et al., 2015, Javed et al., 2009, Saaby et al., 2013, Stein et al., 2014, Paiva et al., 2015). Wie hoch die Prävalenz in der gesamten Gruppe der Patienten mit T2MI ist, ist bisher wenig bekannt und wird auf 7-50% geschätzt (Sandoval and Thygesen, 2017). Wenn keine KHK bekannt ist, kann dies ein Prädiktor für einen T2MI sein (Neumann et al., 2017, Baron et al., 2015). Liegt allerdings bei einem T2MI eine KHK vor, ist diese häufiger eine schwere Drei-Gefäß-Erkrankung als bei einem T1MI (Ambrose et al., 2012, Saaby et al., 2013). Im Vergleich von T2MI und akuter MV haben Patienten mit T2MI häufiger eine bekannte KHK oder pAVK sowie öfter einen MI in der Vorgeschichte (McCarthy et al., 2019). In der Vormedikation sind beim T2MI häufiger antikoagulative Medikamente, Diuretika und Digoxin zu finden, beim T1MI werden häufiger schon Thrombozytenaggregationshemmer eingenommen (Horiuchi et al., 2020, Putot et al., 2019b). Im EKG ist ein STEMI meistens mit einem T1MI assoziiert, nur in 4,5-9,7 % der Fälle präsentiert sich ein T2MI als STEMI (Baron et al., 2015, Saaby et al., 2013, Horiuchi et al., 2020). Auch grundsätzlich kommt es beim T1MI öfter zu spezifischen Veränderungen im EKG oder im TTE. So basiert die Diagnose des T1MI deutlich häufiger auf mehreren

Kriterien als beim T2MI (Sandoval et al., 2020, Smilowitz et al., 2018). Insgesamt überschneiden sich die klinischen Charakteristika von T1MI, T2MI und akuter MV deutlich und eine verlässliche Differenzierung anhand der klinischen Präsentation ist nicht ausreichend möglich (DeFilippis et al., 2019).

1.4.2 Biomarker

Biomarker werden schon bei Ankunft des Patienten in der Notaufnahme bestimmt und bieten somit einen guten Ansatzpunkt, T1MI, T2MI und MV zu unterscheiden. Im Folgenden sind mit dem hs-cTn, dem N-Terminalen-pro-Brain-Natriuretic-Peptide (NT-proBNP) und dem C-reaktiven Protein (CRP) die drei wichtigsten Biomarker dargestellt. Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen findet man allerdings auch bei vielen weiteren. So liegt bei Patienten mit T2MI beispielsweise häufig ein höheres Kreatinin und ein niedrigeres Hämoglobin (Hb) vor als beim T1MI (Horiuchi et al., 2020, Paiva et al., 2015, Putot et al., 2019b). Dennoch überschneiden sich die Werte stark und die diskriminative Fähigkeit zur Unterscheidung der Ursachen der Myokardschädigung ist gering (Chapman and Sandoval, 2020). Auch multifaktorielle Modelle, die klinische Charakteristika und Biomarker zusammenführen, sind Bestandteil der aktuellen Forschung, um eine bessere Differenzierung von T1MI, T2MI und akuter MV zu ermöglichen (Horiuchi et al., 2020, Neumann et al., 2017).

1.4.2.1 Hochsensitives Troponin

Die cTnT-Konzentration wird seriell bestimmt und dient primär dem Nachweis der Myokardnekrose (Thygesen et al., 2018). Im Vergleich von Patienten mit T1MI und T2MI ist der Spitzentroponinwert in der Patientenpopulation mit T1MI im Durchschnitt 2 bis 8 mal höher als beim T2MI. Dieses ist sowohl bei der Erhebung von cTnT als auch bei cTnI und unabhängig davon, ob ein hochsensitives Assay verwendet wurde, zu beobachten. Lässt man den STEMI, der häufig die stärkste Erhöhung der cTn-Werte verursacht, außer Acht, bleiben diese Ergebnisse auch in reinen NSTEMI-Populationen bestehen (Baron et al., 2015, Saaby et al., 2013, Javed et al., 2009, Bormann et al., 2020, Neumann et al., 2017). Bei der akuten MV ist die cTn-Konzentration meist weniger stark erhöht als bei einem MI (Chapman et al., 2020). Auch das Delta, also die Veränderung zwischen den Werten über die Zeit, ist beim T1MI größer (Greenslade et al., 2018, Neumann et al., 2017, Bormann et al., 2020). Dieser Effekt wird nach drei oder mehr Stunden noch deutlicher als bei einem Abstand von einer Stunde zwischen den Messungen (Neumann et al., 2017). Es kommt allerdings zu starken Überschneidungen im Interquartilsabstand, sodass eine Differenzierung von T1MI und T2MI ausschließlich anhand der Höhe des cTn-Wertes nicht möglich ist (Chapman and Sandoval, 2020). Erstellt man ein Modell, das die cTn-Konzentration mit dem Geschlecht und der Präsentation der Beschwerden vereint, ist die

Kombination aus einem hs-cTnI $\leq 40,8$ ng/L zusammen mit dem weiblichen Geschlecht und ohne typisch ausstrahlende Brustschmerzen ein signifikanter Prädiktor für einen T2MI (Neumann et al., 2017).

1.4.2.2 NT-proBNP

ProBNP ist ein kardialer Marker, der bei einer erhöhten enddiastolischen Wandspannung im linken Ventrikel freigesetzt und vor allem zur Diagnostik und Prognoseabschätzung der Herzinsuffizienz erhoben wird (Khan and Rasool, 2020). Bei Patienten mit T2MI ist das basale NT-proBNP oder proBNP in einigen Studien signifikant höher als bei Patienten mit T1MI (Paiva et al., 2015, Horiuchi et al., 2020, Nowak et al., 2018). Die diskriminative Kapazität eines basal erhöhten proBNP-Wertes ist jedoch nicht ausreichend, um T1MI und T2MI zu unterscheiden (Chapman and Sandoval, 2020). Zudem liegen genauso Daten vor, bei denen keine signifikanten Unterschiede zwischen T1MI und T2MI aufgetreten sind (Seo et al., 2020, Bormann et al., 2020). Ein weiterer Ansatz ist es, das NT-proBNP/cTnT-Ratio zu bestimmen. Hier wurde in einer kleinen Patientenpopulation ein höherer Quotient in der Patientenpopulation mit T2MI nachgewiesen. Die Differenzierung war mit dem NT-proBNP/cTnT-Ratio besser möglich als mit dem NT-proBNP-Wert alleine, doch die deutliche Überschneidung der Werte von T1MI und T2MI blieb bestehen (Nowak et al., 2018). In einer Kohorte von Patienten, die eine Koronarangiographie oder eine periphere Angiographie erhielten, konnte gezeigt werden, dass ein höheres Ausgangs-proBNP ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten eines ersten T2MI im weiteren Verlauf ist. Hier lag jedoch bei einem Großteil der Patienten schon eine mindestens 30%ige Stenose eines koronaren Hauptgefäßes vor. (Gaggin et al., 2017).

1.4.2.3 CRP

CRP ist ein Akute-Phase-Protein und somit Indikator einer inflammatorischen Reaktion (Khan and Rasool, 2020). Ein erhöhtes CRP bei einem MI kann einerseits durch den auslösenden Pathomechanismus des MI wie eine pulmonale Infektion oder Sepsis bedingt sein (Putot et al., 2019a). Genauso kann auch die Nekrose des Myokards als inflammatorischer Stimulus wirken und zu einer CRP-Erhöhung als Folge des MI führen (de Beer et al., 1982). Das durchschnittliche CRP bei Ankunft in der Notaufnahme liegt bei einem Patienten mit T1MI zwischen 3 und 7,2 mg/L. Im Vergleich dazu ist es bei einem T2MI mit Werten zwischen 6-29,5 mg/L häufig signifikant höher (Saaby et al., 2013, Gard et al., 2018, Seo et al., 2020, Bormann et al., 2020). Bei einer multifaktoriellen MV ist das CRP mit 41,5 mg/L nochmal höher (Gard et al., 2018). In einer Kohorte von Patienten mit bereits bekannter KHK war das CRP/cTnI-Ratio am besten als Prädiktor für einen T2MI geeignet (Putot et al., 2019b).

1.5 Zielsetzung und Hypothese der Arbeit

Die Differenzierung von T1MI, T2MI und MV ist für das therapeutische Vorgehen notwendig. Es muss entschieden werden, ob eine Koronarangiographie durchgeführt oder eine andere Ursache therapiert werden soll. Zudem gilt es aufgrund des fortschreitenden Untergangs von Myokardgewebe, Verzögerungen des Therapiebeginns zu verhindern. Allerdings ist diese Unterscheidung nicht immer eindeutig. Sowohl beim T1MI und T2MI als auch bei einer akuten MV zeigt sich eine dynamische Erhöhung der cTn-Konzentrationen. Weitere Untersuchungsbefunde wie das EKG und TTE können bei jeder der Entitäten unauffällig oder unspezifisch verändert sein. Somit basiert die Differenzierung von T1MI, T2MI und akuter MV in diesen Fällen auf der klinischen Einschätzung des behandelnden Arztes. Die aktuelle Studienlage zeigt einige klinische und laborchemische Unterschiede zwischen den Diagnosen auf. Problematisch ist jedoch der große Überschneidungsbereich aufgrund der Heterogenität der zugrundeliegenden Ursachen, was eine eindeutige Zuordnung der korrekten Diagnose anhand objektiver Kriterien erschwert.

Ziel dieser Arbeit ist es, Biomarker zu finden, die in der Akutsituation in der Notaufnahme die Differenzierung von T1MI, T2MI und akuter MV ermöglichen. Hierzu wurde ein Multibiomarkerpanel mit 29 Biomarkern in der Studienpopulation der Biomarkers in acute cardiac care-(BACC-)Studie untersucht. Diese umfasst alle Patienten, die sich mit Verdacht auf einen MI in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) vorstellen. Bei allen Patienten wurde nachträglich die abschließende Diagnose gemäß den aktuellen Kriterien der 4. UDMI adjudiziert. Auf Basis dieses Datensatzes sollen Biomarker identifiziert werden, die eine Diskrimination der jeweiligen Diagnose ermöglichen, um somit das diagnostische Vorgehen in der Notaufnahme zu verbessern.

2 Materialien und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die Analysen dieser Arbeit erfolgten im Rahmen der BACC-Studie (registriert unter www.clinicaltrials.gov; Identifikationsnummer: NCT02355457). Hierbei handelt es sich um eine monozentrische prospektive Kohortenstudie im UKE mit dem Ziel der Untersuchung von Biomarkern und diagnostischen Algorithmen bei Patienten mit Verdacht auf ein ACS. Sie ist eine Substudie der Klinischen Kohortenstudie des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg (UHZ), die eine allgemeine Biobank zur Erforschung kardiovaskulärer Erkrankungen erstellt. Sie erfüllt die Richtlinien der Deklaration von Helsinki und ist von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg mit einem positiven Ethikvotum bewilligt. Von allen Studienteilnehmern liegt eine schriftliche Einwilligungserklärung vor, die auch jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann. Die Studienpopulation der BACC-Studie umfasst alle Patienten, die sich mit akutem Brustschmerz oder anderer Symptomatik, die zum Verdacht eines ACS führt, in der zentralen Notaufnahme des UKE vorstellen. Der Einschluss der Patienten erfolgte von 19. Juli 2013 bis 29. November 2015. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die jünger als 18 Jahre alt waren oder, bei denen aufgrund fehlender Deutschkenntnisse oder anderer Umstände wie fehlendem Bewusstsein oder einer Demenz eine Aufklärung nicht möglich war.

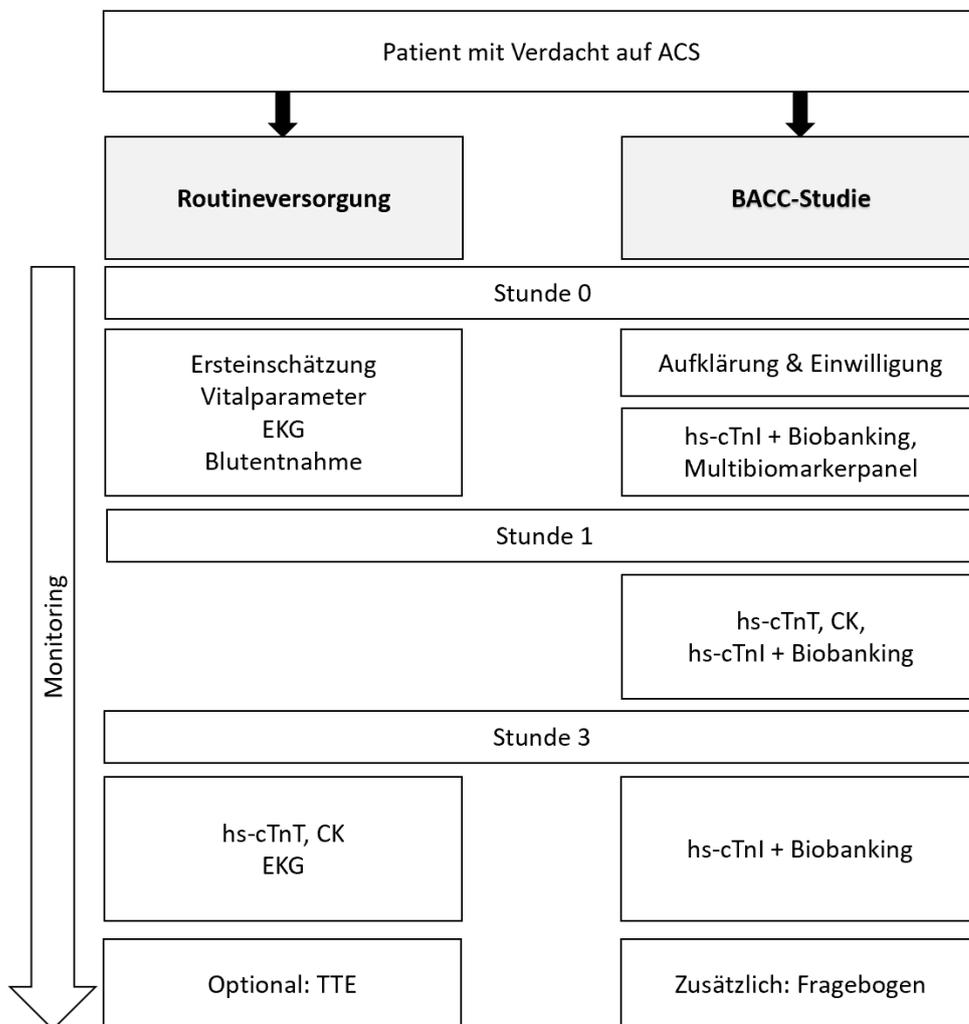
2.2 Studienprotokoll

Die Vorstellung der Patienten in der Notaufnahme erfolgte entweder fußläufig, mit dem Rettungswagen oder mit Begleitung durch den Notarzt über den Schockraum. Nach Beschreibung einer Symptomatik mit akutem Brustschmerz oder einem anders begründeten Verdacht auf ein ACS erfolgte die Zuteilung zur Chest Pain Unit (CPU) der Notaufnahme und im Rahmen dessen eine primär kardiologische Betreuung. Alle Patienten mit Verdacht auf ein ACS haben bei ihrer Ankunft ein standardisiertes Verfahren bestehend aus einer Anamnese, einer Erhebung der Vitalparameter, einer körperlichen Untersuchung, einem EKG und einer Blutentnahme durchlaufen. Zudem wurde für die Zeit des Aufenthaltes in der Notaufnahme ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter durchgeführt. Diagnostik und Behandlung erfolgten anhand der zu dem Zeitpunkt aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (Roffi et al., 2016, Members et al., 2012, Members et al., 2011). Die Ergebnisse wurden in einer elektronischen Patientenakte erfasst.

Zusätzlich wurden die Patienten über die Möglichkeit der Teilnahme an der BACC-Studie aufgeklärt und nach der schriftlichen Einwilligung erfolgten zu verschiedenen Zeitpunkten

weitere Blutentnahmen für die Studie. Auf diese wird unter 2.2.2 näher eingegangen. Abbildung 3 zeigt den Ablauf der BACC-Studie parallel zur Akutversorgung der Patienten in der Notaufnahme. Die Daten aus der elektronischen Patientenakte sowie weitere anamnestisch erhobene Daten wurden für den Aufbau einer Datenbank zur Charakterisierung der Studienteilnehmer verwendet. Ebenfalls hierzu wurde mit dem Studienteilnehmer während seines Aufenthaltes in der Notaufnahme ein standardisierter Fragebogen ausgefüllt, der folgende Aspekte umfasste: Medikation, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorerkrankungen mit kardiovaskulärem Fokus, subjektiver Gesundheitszustand. Die Erfassung in der Studiendatenbank sowie die weitere Verarbeitung der Blutproben im Labor erfolgte nach einer Pseudonymisierung der Patienten.

Abbildung 3: Ablauf der BACC-Studie



ACS = akutes Koronarsyndrom, BACC-Studie = Biomarkers in Acute Cardiac Care-Studie, EKG = Elektrokardiogramm, CK = Creatinkinase, hs-cTnT = hochsensitives kardiales Troponin T, hs-cTnI = hochsensitives kardiales Troponin I, TTE = transthorakale Echokardiographie

2.2.1 Anamnese

Die Anamnese wurde von dem behandelnden Arzt der CPU durchgeführt. Es wurden folgende Informationen erhoben:

- Alter, Geschlecht
- Kreislaufsituation (stabil, instabil)
- Symptomatik:
 - Schmerzprofil der Brustschmerzen: Beginn und zeitlicher Verlauf, Schmerzstärke nach Numerischer Rating Skala, Charakteristika der Schmerzen, Ausstrahlung, Auslöser, Veränderungen der Beschwerden bei bestimmten Maßnahmen, Bewegungs- oder Atmungsabhängigkeit, Auftreten bei Belastung oder in Ruhe
 - Auftreten weiterer Symptome wie Dyspnoe, Ödemen, Übelkeit, Erbrechen, starkem Schwitzen, Synkopen, Palpitationen, Fatigue
- Vorerkrankungen mit besonderem Fokus auf kardiovaskulären Erkrankungen
- Medikamente
- Allergien
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Nikotinkonsum, Hyperlipoproteinämie, Hypertonus, positive Familienanamnese bezüglich einer KHK, Diabetes mellitus

Des Weiteren wurde eine an die Anamnese angepasste zielgerichtete körperliche Untersuchung durchgeführt. In der Studiendatenbank wurden alle oben genannten Faktoren mit Ausnahme der Allergien erfasst. Anhand der Körpergröße und des Gewichts wurde der Body-Mass-Index (BMI) errechnet. Ein Hypertonus oder eine Hyperlipoproteinämie wurden aus der medizinischen Vorgeschichte des Patienten erfasst. Ein Diabetes mellitus wurde bei der Einnahme von antidiabetischen Medikamenten oder Insulin dokumentiert. Beim Rauchen wurde zwischen aktuellen und früheren Rauchern unterschieden. Jegliche Vorgeschichte einer KHK, einer Revaskularisation der Koronararterien (CABG oder PCI) oder eines MI wurde erhoben. Eine LVEF < 35 % wurde als Vorliegen einer Herzinsuffizienz klassifiziert. Zudem wurden aus der Erhebung der Vitalparameter die Herzfrequenz, der systolische und diastolische Blutdruck sowie der mittlere arterielle Blutdruck, die Sauerstoffsättigung und die Atemfrequenz dokumentiert. Für jeden Studienteilnehmer wurde der GRACE-Score mit dem GRACE ACS Risk Model Calculator (verfügbar unter: <https://www.outcomes-umassmed.org/grace/>) berechnet (Eagle et al., 2004).

2.2.2 Elektrokardiographie

Innerhalb der ersten 10 Minuten nach Ankunft der Patienten in der Notaufnahme wurde eine 12-Kanal-EKG aufgezeichnet und vom behandelnden Arzt der CPU beurteilt. Hierbei

wurden standardisiert Rhythmus, Herzfrequenz, Lagetyp, zeitliche Intervalle und Morphologie der EKG-Ableitungen beurteilt. Ein besonderer Fokus lag auf der Erkennung von ST-Streckenveränderungen, Negativierungen der T-Wellen und neu aufgetretenen Schenkelblöcken als Zeichen einer myokardialen Ischämie. Wurde im initialen EKG ein STEMI diagnostiziert, erfolgte meist leitliniengerecht eine zeitnahe Koronarangiographie (Members et al., 2012). Konnte kein STEMI nachgewiesen werden, wurde für den Ausschluss eines MI nach 3 Stunden ein erneutes 12-Kanal-EKG aufgezeichnet und nach denselben Kriterien bewertet (Roffi et al., 2016).

Im Rahmen der Studie wurde das EKG im Nachhinein nochmals analysiert und hinsichtlich der diagnostischen Kriterien der UDMI untersucht (Thygesen et al., 2012a). Das EKG wurde als ischämisch klassifiziert, wenn mindestens eines der folgenden Kennzeichen vorlag:

- Zeichen einer Ischämie (s. 1.2.4.2)
- Ventrikuläre Arrhythmien
- Höhergradiger atrioventrikulärer Block (> Grad I)
- Rechts-, Linksschenkelblock oder bifaszikulärer Block

Zudem wurde in der Studiendatenbank Vorhofflimmern erfasst, wenn es bereits bekannt war oder im ersten EKG bei Ankunft des Patienten in der Notaufnahme diagnostiziert wurde. Des Weiteren wurde eine eventuell durchgeführte Kardioversion oder die Implantation eines Schrittmachers oder implantierbaren Defibrillators dokumentiert.

2.2.3 Labordiagnostik

Routinemäßig erfolgten für die laborchemische Diagnostik eines NSTEMI zwei Blutentnahmen (direkt bei Aufnahme und nach 3 Stunden). Die erste Blutentnahme wurde bei der Ersteinschätzung des Patienten unmittelbar nach seiner Ankunft in der Notaufnahme durchgeführt. Es wurde eine periphere Venenverweilkanüle gelegt, aus der, sofern möglich, das Blut entnommen wurde. Hierbei wurden meist folgende Werte bestimmt:

- Venöse Blutgasanalyse
- Kleines Blutbild
- Harnstoff, Kreatinin, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, CRP, hochsensitives kardiales Troponin T (hs-cTnT), CK, CK-MB
- Quick in % und International Normalized Ratio

Für die Datenauswertung der Studie spielten folgende Parameter eine Rolle:

- Hb
- hs-cTnT
- CK
- Kreatinin

- CRP

Außerdem wurde die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) anhand der Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration berechnet (Levey et al., 2009). Zusätzlich konnten je nach Anamnese weitere Parameter wie beispielsweise Thyreotropin oder D-Dimere bestimmt werden. Gemäß dem 0h/3h-Algorithmus der ESC-Leitlinie erfolgte 3 Stunden nach der Ankunft des Patienten eine erneute Blutentnahme zur seriellen Bestimmung von hs-cTnT, CK und CK-MB (Roffi et al., 2016). Die Messung der Werte erfolgte im Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin im UKE. Das hs-cTnT wurde mit dem Elecsys® Troponin T-high sensitive Assay (Roche Diagnostics, Schweiz) bestimmt.

Für die Studie erfolgte eine weitere Blutentnahme im Abstand von einer Stunde zur ersten Blutentnahme, bei der ebenfalls hs-cTnT, CK und CK-MB im Zentrallabor des UKE bestimmt wurden. Hierfür wurde je eine Sarstedt-Monovette® Serum-Gel á 7,5ml und eine Sarstedt-Monovette® Plasma-Gel á 7,5ml abgenommen. Des Weiteren wurde zu jedem der drei Zeitpunkte das hs-cTnI gemessen. Dies erfolgte ebenfalls aus dem Serum-Blutentnahmeröhrchen mit einem hs-cTnI Immunoassay (ARCHITECT i1000SR, Abbott Diagnostics, USA), dessen Detektionslimit bei 1,9 ng/L (Messbereich 0-50.000 ng/L) lag. Bei einer Konzentration von 5,2 ng/L ergab sich ein Variationskoeffizient von 10 %. Der Intra-Assay-Variationskoeffizient lag bei 4,26 %, der Inter-Assay-Variationskoeffizient bei 6,29% (Zeller et al., 2014). Die 99. Perzentile der Allgemeinbevölkerung wurde auf 27 ng/L festgelegt (Zeller et al., 2015).

Die Erhebung dieser zusätzlichen Werte hatte keinen Einfluss auf den routinemäßigen Ablauf der Diagnose und Therapie des Patienten.

Bei allen drei Blutentnahmen wurde außerdem zusätzliches Blut zum Aufbau der Biobank entnommen:

- Eine EDTA-Monovette: S-Monovette® (Sarstedt) Hämatologie (EDTA K3) 7,5ml
- Eine Serum-Monovette: S-Monovette® (Sarstedt) Serum-Gel (Gerinnungsaktivator) 7,5ml
- Eine-Citrat-Monovette: S-Monovette® (Sarstedt) Gerinnung (Tri-Natrium-Citrat 3,2%, 1:10) 3ml
- Ein PAXgene® Blood Ribonukleinsäure (RNA) Tube 2,5ml (PreAnalytiX, Schweiz)

Die Zeitpunkte sowie die Ergebnisse der Routinemessungen und der zusätzlichen Messung wurden in der elektronischen Patientenakte und in der Studiendatenbank erfasst. Zudem wurde ein Bioprobenbegleitprotokoll für die spätere Verarbeitung der Biobanking-Proben ausgefüllt. Diese wird unter 2.3.1 beschrieben.

2.2.4 Echokardiographie

Während des Aufenthaltes in der Notaufnahme wurde in der Regel vom diensthabenden Kardiologen der CPU eine Echokardiographie durchgeführt. Sie diente der Beurteilung der Pumpfunktion, von Klappenvitien, Myokardhypertrophie, Wandbewegungsstörungen und Rechtsherzbelastungszeichen. Als Nachweis einer Ischämie wurden nach den Kriterien der 3. UDMI regionale Wandbewegungsstörungen sowie eine reduzierte LVEF gewertet (Thygesen et al., 2012a). Je nach Befund konnten auch weitere Untersuchungen wie eine Computertomographie angeschlossen werden.

2.3 Probenverarbeitung

2.3.1 Biobanking

Das für das Biobanking entnommene Blut wurde, nachdem es für mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur stand, für 10 Minuten bei 5300 Umdrehungen zentrifugiert. Danach erfolgte eine Kühlung bei + 4°C. Innerhalb von maximal 72 Stunden, in der Regel aber kürzer, wurde das Blut im Labor der klinischen Kohortenstudie des UHZ weiterverarbeitet. Das Serum oder Plasma (je nach Blutentnahmeröhrchen) wurde nach einem festgelegten Pipettierschema in LVL SAFE® TUBE RACKs (LVL technologies, Deutschland) mit je 96 Tubes á 300 µl aliquotiert. Es wurde stets ein zweites Rack als Backup angelegt. Anschließend wurden die Racks gescannt, sodass die Positionen in der Probenmanagementdatenbank des Labors erfasst werden konnten. Hier wurden ebenfalls die Zeitpunkte der Probenmaterialsammlung und der -verarbeitung dokumentiert. Die abgefüllten Biobanking-Proben wurden anschließend auf unbefristete Zeit bei -80°C in Gefrierschränken des UHZ gelagert. Zudem wurde das EDTA-Blutentnahmeröhrchen nach Entnahme des Plasmas bei -20°C und im weiteren Verlauf bei -80°C aufbewahrt, die Reste der anderen Blutentnahmeröhrchen wurden verworfen.

Bei der Verarbeitung des PaxGene® Blood RNA Tube wurde anders verfahren. Dieses wurde für 2-24 Stunden in aufrechter Lage bei Raumtemperatur inkubiert, bevor es zunächst bei -20°C gekühlt wurde. Am darauffolgenden Tag (bis max. 72 Stunden später) wurde es dann ebenfalls bei -80°C eingefroren.

Die Aufbereitung und Aufbewahrung dient dem Aufbau der Biobank mit dem Ziel späterer biochemischer Analysen. Mit dem PaxGene® Blood RNA Tube besteht die Möglichkeit einer Genexpressionsanalyse und Ganzgenomsequenzierung. Über diese wurden die Patienten ebenfalls aufgeklärt. Hier erfolgte aufgrund der Sensibilität der Daten eine weitere Pseudonymisierung, die Ergebnisse der Genanalysen werden in einer separaten Datenbank getrennt von den klinischen Daten gespeichert.

2.3.2 Biomarkermessungen, Multibiomarkerpanel

Die Messungen für das Multibiomarkerpanel wurden anhand der Blutproben, die bei der Ankunft des Patienten in der Notaufnahme (Stunde 0) abgenommen wurden, durchgeführt. Die Sammlung dieser Proben erfolgte standardisiert wie unter 2.2.3 beschrieben.

Es wurden insgesamt 29 Biomarker analysiert: Adiponektin, Alpha-2-Makroglobulin (A2Makro), Apo A-I, Apo A-II, Apo C-I, Apo C-III, Apo H, Copeptin, CRP, Extracellular Newly identified Receptor for Advanced Glycation End-products binding protein (EN-RAGE), Fatty acid-binding protein (FABP), Ferritin, hs-cTnI, Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Lectin-like oxidized LDL-Rezeptor (LOX-1), Midkine, Myoglobin, NT-proBNP, Osteopontin, Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1), Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine (PARC), Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted Chemokine (RANTES), löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor (suPAR), Tamm-Horsfall-Protein (THP), Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 (TIMP-1), Thrombomodulin (TM), Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-2 (TNFR2), Transthyretin (TTR), Vascular Cell Adhesion-Molecule-1 (VCAM-1).

Für die Messungen der Biomarker wurden verschiedenen Assays verwendet. Das hs-cTnI wurde mit dem unter 2.2.3 beschriebenen hs-cTnI Immunoassay bestimmt. Copeptin wurde mit dem ultrasensitiven immunoluminometrischen BRAHMS™ Copeptin Assay des KRYPTOR Compact Plus Systems (Thermo Fisher Scientific, USA) untersucht. Für die Analyse von suPAR wurde das suPARnostic® Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) (ViroGates, Dänemark) verwendet. Zudem erfolgte die Messung von CRP im Rahmen der klinischen Routine mit dem Siemens Dimension Vista Analyzer (Siemens Healthineers, Deutschland). Die Messungen der anderen 25 Biomarker wurden mit der Luminex xMAP® platform (Luminex Corporation, USA), einem auf Mikropartikeln basierenden Multiplex-Immunoassay, durchgeführt.

2.4 Adjudizierung der Diagnose

Für die Auswertung der Daten wurde bei jedem Patienten die Diagnose adjudiziert. Dies wurde von zwei Ärzten verblindet und unabhängig voneinander durchgeführt. Es wurden alle routinemäßig erhobenen klinischen, bildgebenden und laborchemischen Parameter erneut evaluiert, wobei die ursprünglich von dem behandelnden Arzt der CPU gestellte Diagnose nicht bekannt war. Der Adjudizierungsprozess wurde 2019 durchlaufen, sodass die Diagnose anhand der Kriterien der 4. UDMI gestellt werden konnte (Thygesen et al., 2018). Unterschieden wurde zwischen den Myokardinfarktsubtypen, einer akuten oder chronischen MV und anderen kardialen oder nicht-kardialen Ursachen der Beschwerden ohne Schädigung des Myokards. Ein STEMI wurde als T1MI gewertet. Beim NSTEMI wurde anhand des zugrundeliegenden Mechanismus zwischen T1MI, T2MI und den weiteren

Subtypen unterschieden. Wurde die Diagnose eines T2MI oder einer MV gestellt, wurde auch die Ätiologie der Myokardschädigung dokumentiert. Kam es zu Uneinigkeiten bei der Adjudizierung der Diagnose, wurde die Entscheidung zur endgültigen Diagnose von einem dritten Arzt getroffen.

2.5 Weiterverfolgung der Studienpatienten

Die Zustimmung zur Nachverfolgung wurde im Aufklärungsgespräch zur Studie gegeben und schriftlich in der Einverständniserklärung festgehalten. Eine Teilnahme an der Studie ohne Erlaubnis zur Nachverfolgung war ebenfalls möglich. Die Ergebnisse der Nachverfolgung wurden in einer separaten Datenbank erfasst. Es wurden verschiedene Zeiträume nach dem Indexereignis in der Notaufnahme erhoben: 30 Tage, 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre und 4 Jahre. Hierbei wurden die Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt kontaktiert und die aufgetretenen Ereignisse wurden dann dem entsprechenden Zeitraum zugeordnet. Die Erhebung der Daten wurde mit einem standardisierten Fragebogen durchgeführt. Dieser umfasste folgende Aspekte:

- Rehospitalisierung:
 - kardiale Ursache: MI, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörung, Hypertonus
 - Schlaganfall
- Erneute Herzkatheteruntersuchung mit oder ohne PCI
- CABG
- Symptomatik: Dyspnoe, AP-Beschwerden, Palpitationen, Ödeme
- Aufsuchen eines Kardiologen
- Änderung der Medikation
- Versterben

Im ersten Schritt fand die Kontaktaufnahme telefonisch mit mindestens fünf Versuchen an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Uhrzeiten statt. Blieb dies erfolglos, wurde in der elektronischen Patientenakte nach einer anderen Möglichkeit der telefonischen Kontaktaufnahme mit Angehörigen oder dem Hausarzt gesucht. Konnte diese nicht erfolgen, wurde eine postalische Nachverfolgung, bei der der Fragebogen ausgefüllt und anonymisiert zurückgeschickt werden konnte, angeschlossen. Bei den Studienteilnehmern, die sowohl telefonisch als auch postalisch nicht erreicht werden konnten, erfolgte im letzten Schritt die Abfrage von Todesfällen beim Einwohnermeldeamt. Bei Versterben eines Patienten wurde die Todesursache anhand der Todesbescheinigung oder des Krankenhausbriefes von zwei Ärzten validiert.

2.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Unterstützung von Jessica Weimann. Alle Analysen wurden mit der R Software für Statistik Version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing) durchgeführt.

Basischarakteristika: Die Beschreibung der Basischarakteristika erfolgte entweder als binäre Variable mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten oder als kontinuierliche Variable mit Angabe des Medians sowie der 25. und 75. Perzentile. Gerundet wurde kaufmännisch auf eine Nachkommastelle. Zusätzlich zur Beschreibung der Basischarakteristika für alle Patienten wurden vier Subgruppen untersucht: MI, T1MI, T2MI und MV. Es wurden sowohl MI und MV als auch T1MI und T2MI miteinander verglichen. Die Biomarker wurden ebenfalls als kontinuierliche Variablen beschrieben. Alle Biomarker waren schief verteilt, sodass eine natürliche logarithmische Transformation durchgeführt wurde, um eine annähernde Normalverteilung für die weiteren Analysen zu erreichen.

Netzwerkanalyse und Clustereinteilung der Biomarker: Die folgende Analyse basiert auf dem Programm der Weighted Gene Co-Expression Network Analysis (WGCNA), welches als Softwarepaket der R Software für Statistik verfügbar ist. Mit dem Verfahren der WGCNA wurde eine korrelationsbasierte Netzwerkanalyse der Biomarker durchgeführt, um die Beziehungen der Biomarker untereinander darzustellen und eine Einteilung in Module zu ermöglichen (Langfelder and Horvath, 2008). Erster Schritt hierfür war die Berechnung der paarweisen Pearson-Korrelationen der Biomarker als Maß für ihre Ähnlichkeit. Durch das Hinzufügen einer weichen Schwelle wurde eine gewichtete Nachbarschaftsmatrix erstellt, die die Beziehungen der Knotenpunkte (Biomarker) des Netzwerks kodiert. Die Schwelle wurde durch den Exponenten β definiert, der anhand der Kriterien der skalenfreien Topologie und der durchschnittlichen Konnektivität individuell festgelegt wurde. Um die Vorzeichen der Korrelationen zu erhalten, wurden ausschließlich signierte Maße verwendet.

Mit der Berechnung der topologischen Überlappung durch eine Topological Overlap Matrix (TOM) wurde überprüft, ob bei den paarweise untersuchten Biomarkern ähnliche Verbindungen zu anderen Biomarkern vorlagen, sodass zusätzliche Informationen über die geteilten Beziehungen der verschiedenen Knotenpunkte gewonnen werden konnten. Im Anschluss wurde ausgehend von der Unähnlichkeit der topologischen Überlappung eine hierarchische Clusteranalyse durchgeführt. Die Darstellung erfolgte in einem Dendrogramm, bei dem ähnliche Beobachtungen in einem Ast kombiniert werden und der Abstand zu dem zugeteilten Cluster das Ähnlichkeitsniveau beschreibt. Der Abstand der Cluster zueinander wurde nach dem Average-Linkage Verfahren bestimmt. Durch einen

dynamischen Schnitt des Dendrogramms erfolgte eine Zuteilung der Biomarker zu verschiedenen Modulen. Biomarker in einem Modul weisen zueinander eine höhere Ähnlichkeit auf als zu denen anderer Module.

Darauffolgend wurden die Module in Bezug auf ihre Beziehungen zu anderen Variablen des Datenbestandes analysiert. Hierzu wurde für jedes Modul das Moduleigene (ME), die erste Hauptkomponente, berechnet und mit einer univariablen Regressionsanalyse die Beziehungen zu den Diagnosegruppen und Basischarakteristika erhoben (Modul-Merkmal-Beziehungen). Zudem wurde die Biomarker-Signifikanz für die Variablen MI vs. MV und T1MI vs. T2MI in Relation zur Modul-Verbundenheit gesetzt (Biomarker-Signifikanz vs. Modul-Verbundenheit). Die Biomarker-Signifikanz ist definiert als die Korrelation des Biomarkers mit der untersuchten Variable, die Modulverbundenheit bezeichnet die Konnektivität des Biomarkers innerhalb des Moduls (Langfelder and Horvath, 2008).

Abschließend erfolgte die graphische Darstellung als Netzwerk mit der `ggnet2`-Funktion aus dem `ggnet`-package (Briatte, 2020). Hierbei stellen die Biomarker die Knotenpunkte dar. Je kürzer die Verbindungslinien sind, desto stärker ist die Überlappung. Die Linien sind schwarz dargestellt, wenn die topologische Überlappung $> 0,01$ ist.

Logistische Regressionsanalyse und schrittweise Rückwärtsselektion: Um den Zusammenhang eines Biomarkers zur gestellten Diagnose zu erheben, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Alle im Folgenden dargestellten Berechnungen wurden subgruppenspezifisch mit den logarithmisch transformierten Biomarker-Werten durchgeführt. Im ersten Schritt wurde der Korrelationskoeffizient der Biomarker bestimmt, um Variablen, die aufgrund einer zu starken Korrelation zu Multikollinearität führen würden, auszuschließen. Auch Probanden, bei denen ein hoher Anteil an Biomarkermessungen fehlte, wurden ausgeschlossen. Dann erfolgte die logistische Regressionsanalyse primär univariabel mit dem Biomarker als einzige unabhängige Variable. Im zweiten Schritt wurde die multivariable logistische Regression der Biomarker mit einer Anpassung für Geschlecht und Alter berechnet.

Es wurden zwei verschiedene Modelle untersucht: einerseits die Unterscheidung von MI und MV, andererseits die von T1MI und T2MI. Durch die Kombination aus einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse und einer schrittweisen Rückwärtsselektion wurden ausgehend von einem Modell, das alle Variablen einschließt, die Variablen mit dem geringsten Zusammenhang zum jeweiligen Modell schrittweise entfernt. Um einen zu großen Informationsverlust zu verhindern, wurde das Akaike Informationskriterium (AIC) als Stopp-Regel verwendet (Harrell, 2015b). Die Assoziationen der einzelnen Biomarker zur Diagnose wurden mit ihrem Regressionskoeffizienten Beta angegeben, zur Darstellung der Stärke des Zusammenhanges wurde das Odds Ratio (OR) berechnet. Die Angabe der

Werte erfolgte als Mittelwert mit der Standardabweichung (95% Konfidenzintervall (KI)). Als Maß für die Aussagekraft des erstellten Modells wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Grundsätzlich wurde ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant angenommen.

Interne Validierung: Um eine Überschätzung des Modells zu verhindern, wurde eine interne Validierung nach dem Bootstrapping-Verfahren durchgeführt. Hierfür wurden 1000 Bootstrap-Stichproben erhoben und die AUC des Bootstrap-Datensatzes errechnet. Die Differenz von der AUC der Bootstrap-Probe zur originalen AUC wurde von der originalen AUC abgezogen, sodass final eine auf Überschätzung korrigierte AUC angegeben werden konnte (Harrell, 2015a).

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika

In dem unter 2.1 genannten Zeitraum wurden insgesamt 748 Patienten eingeschlossen. Alle Werte der Basischarakteristika lagen in der Studienpopulation für 97-100 % der Teilnehmer vor. Einzige Ausnahme ist der BMI, der für 88,2 % angegeben werden konnte. Das durchschnittliche Alter in der Gesamtpopulation lag bei 64 Jahren (50,0, 75,0), 63,1 % der Patienten waren männlich. Bei 138 der Patienten wurde ein MI diagnostiziert, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 18,45 %. Davon hatten 107 einen T1MI (14,3 %) und 31 einen T2MI (4,14 %). In der Subpopulation der MI-Patienten manifestierte sich der MI somit bei einem Anteil von 77,54 % als T1MI und bei 22,46 % als T2MI. Andere Subtypen des MI kamen nicht vor. Eine MV wurde bei 221 Patienten (29,55 %) festgestellt. Bei 389 Patienten (52,01 %) wurde eine andere Diagnose vergeben. Eine Übersicht über die Verteilung der Diagnosen in der Studienpopulation bietet Tabelle 1.

Tabelle 1: Diagnosenverteilung der Studienpopulation

	Alle	Gesamt-MI	T1MI	T2MI	MV	Andere
Anzahl	748	138	107	31	221	389
%	100	18,44	14,3	4,14	29,55	52,01

Gesamt-MI = Gesamt-Myokardinfarkt, T1MI = Typ 1 Myokardinfarkt, T2MI = Typ 2 Myokardinfarkt, MV = Myokardverletzung

3.1.1 Merkmale MI vs. Myokardverletzung

Im Vergleich der Subgruppen MI und MV waren die Patienten mit MI mit einem medianen Alter von 65,0 Jahren (53,2, 75,8) signifikant jünger als Patienten mit MV (75,0 Jahre (67,0, 80,0); $p < 0,001$). Zudem war der Anteil männlicher Patienten in der MI-Population mit 66,7 % zu 54,3 % größer ($p = 0,027$). Beim BMI unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (MI-Patienten: 26,1 kg/m² (23,7, 29,4); MV-Patienten: 26,4 kg/m² (23,7, 30,4); $p = 0,95$).

Risikofaktoren: Es wurden in der gesamten Population verschiedene Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen erfasst. Beim Hypertonus (77,4 % vs. 82,3 %; $p = 0,32$), Hyperlipoproteinämie (41,3 % vs. 48,0 %; $p = 0,26$) und Diabetes (16,8 % vs. 20,5 %; $p = 0,47$) unterschieden sich MI- und MV-Patienten nicht signifikant. Der Anteil der aktiven Raucher bei MI-Patienten war mit 32,8 % zu 14,5 % signifikant größer ($p < 0,001$). In der Gruppe der MV-Patienten lag mit einem medianen GRACE-Score von 130,0 (114,0, 151,5) ein wesentlich höherer GRACE-Score als in der Gruppe der MI-Patienten (111,0 (80,0, 135,0)) vor ($p < 0,001$). Dennoch lagen beide Gruppen im Median im intermediären

Risikobereich des GRACE-Scores mit einer Wahrscheinlichkeit von 1-3 %, im Krankenhaus zu versterben.

Vorerkrankungen: In der Vorgeschichte von Patienten mit MV war signifikant häufiger eine KHK bekannt oder bereits eine PCI oder CABG durchgeführt worden (47,1 % vs. 34,1 %; $p = 0,020$). Ein MI in der Vorgeschichte kam jedoch in den beiden Subgruppen mit ähnlicher Häufigkeit vor (MI-Patienten: 18,1 %; MV-Patienten: 22,6 %; $p = 0,37$).

Diagnostik: Im initialen EKG kam es bei Patienten mit MI fast doppelt so häufig zu ischämischen Veränderungen wie bei Patienten mit MV (51,6 % vs. 26,8 %; $p < 0,001$). Eine Koronarangiographie wurde in der MI-Population bei 78,3 % der Patienten durchgeführt, in der MV-Population hingegen nur bei 26,2 % ($p < 0,001$).

Laborwerte: Patienten mit MV hatten bei einem Median der eGFR von 59,1 ml/min/1,73m² (42,9, 75,1) eine schlechtere Nierenfunktion als Patienten mit MI (65,7 ml/min/1,73m² (50,2, 83,4); $p = 0,0052$). Zudem lag bei Patienten mit MV eine signifikant niedrigere Hb-Konzentration vor (MV-Patienten: 13,2 g/dl (12,0, 14,3); MI-Patienten 14,0 g/dl (13,1, 15,2); $p < 0,001$). Sowohl die zum Zeitpunkt 0h, 1h und 3h erhobene CK als auch das zu denselben Zeitpunkten erhobene hs-cTnT waren in der Gruppe der MI-Patienten signifikant höher als bei MV-Patienten (alle $p < 0,001$). Einen Überblick über den Vergleich der Basischarakteristika von MI- und MV-Patienten bietet Tabelle 2.

Tabelle 2: Basischarakteristika aller Patienten, der MI-Patienten und der MV-Patienten

	Alle (N=748)	MI (N=138)	MV (N= 221)	p-Wert MI vs. MV
Alter (Jahre)	64,0 (50,0, 75,0)	65,0 (53,2, 75,8)	75,0 (67,0, 80,0)	< 0,001
Männliches Geschlecht (%)	472 (63,1)	92 (66,7)	120 (54,3)	0,027
BMI (kg/m²)	26,0 (23,4, 29,0)	26,1 (23,7, 29,4)	26,4 (23,7, 30,4)	0,95
Hypertonus (%)	490 (65,9)	106 (77,4)	181 (82,3)	0,32
Hyperlipoproteinämie (%)	277 (37,0)	57 (41,3)	106 (48,0)	0,26
Diabetes (%)	94 (12,7)	23 (16,8)	44 (20,5)	0,47
Aktive Raucher (%)	202 (27,1)	45 (32,8)	32 (14,5)	< 0,001
MI in der Vorgeschichte (%)	124 (16,6)	25 (18,1)	50 (22,6)	0,37
KHK/CABG/PCI in der Vorgeschichte (%)	240 (32,1)	47 (34,1)	104 (47,1)	0,02
Hämoglobin (g/dl)	13,9 (12,9, 14,8)	14,0 (13,1, 15,2)	13,2 (12,0, 14,3)	< 0,001

Koronarangiographie (%)	216 (28,9)	108 (78,3)	58 (26,2)	< 0,001
TTE (%)	559 (74,7)	105 (76,1)	149 (67,4)	0,1
Systolischer Blutdruck (mmHg)	146,0 (130,0, 161,0)	147,0 (126,0, 160,8)	146,0 (124,0, 164,0)	0,95
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	83,0 (74,8, 91,0)	86,0 (76,2, 94,0)	80,0 (71,0, 89,0)	< 0,001
Ischämische Veränderungen im 1. EKG (%)	160 (22,2)	66 (51,6)	57 (26,8)	< 0,001
GRACE-Score	100,0 (68,0, 128,0)	111,0 (80,0, 135,0)	130,0 (114,0, 151,5)	< 0,001
eGFR (ml/min/1,73m²)	74,1 (58,0, 91,3)	65,7 (50,2, 83,4)	59,1 (42,9, 75,1)	0,0052
CK 0h (U/l)	109,0 (75,0, 170,0)	124,5 (86,0, 221,0)	98,5 (62,2, 168,0)	< 0,001
CK 1h (U/l)	102,0 (71,0, 161,0)	126,0 (84,0, 218,0)	90,5 (57,0, 156,8)	< 0,001
CK 3h (U/l)	102,5 (70,0, 166,8)	155,0 (100,8, 341,8)	92,0 (58,0, 147,0)	< 0,001
Hs-cTnT 0h (ng/l)	10,0 (5,0, 24,0)	53,0 (17,0, 196,5)	19,0 (14,0, 53,2)	< 0,001
Hs-cTnT 1h (ng/l)	10,0 (5,0, 28,0)	85,5 (41,0, 234,5)	19,0 (14,0, 34,5)	< 0,001
Hs-cTnT 3h (ng/l)	10,0 (5,0, 31,0)	169,0 (58,0, 462,0)	20,0 (14,0, 35,0)	< 0,001

MI = Myokardinfarkt, MV = Myokardverletzung, BMI = Body-Mass-Index, KHK = koronare Herzerkrankung, CABG = Koronararterien-Bypass-Operation, PCI = perkutane koronare Intervention, TTE = transthorakale Echokardiographie, EKG = Elektrokardiogramm, GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CK = Creatinkinase, hs-cTnT = hochsensitives kardiales Troponin T

3.1.2 Merkmale T1MI vs. T2MI

Patienten mit T1MI hatten im Median ein Alter von 65,0 Jahren (52,2, 75,5) und unterschieden sich somit kaum von Patienten mit T2MI (64,0 Jahre (58,5, 75,5); $p = 0,86$). Ein größerer Anteil der T1MI-Patienten war männlich, der Unterschied jedoch nicht signifikant (71,0 % vs. 51,6 %; $p = 0,071$). Beim BMI traten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf (T1MI-Patienten: 25,9 kg/m² (23,5, 29,3); T2MI-Patienten: 27,9 kg/m² (24,8, 30,9); $p = 0,21$).

Risikofaktoren: Patienten mit T1MI hatten häufiger eine Hyperlipoproteinämie (44,9 % vs. 29,0 %) und waren eher aktive Raucher (36,4 % vs. 20,0 %). Auch Diabetes war bei T1MI-Patienten häufiger bekannt (17,9 % vs. 12,9 %). In der Gruppe der T2MI-Patienten lag häufiger ein Hypertonus (83,9 % vs. 75,5 %) vor. Die Unterschiede waren allerdings mit einem p -Wert $> 0,05$ alle nicht signifikant. Der GRACE-Score der beiden Gruppen unterschied sich kaum. Er betrug in der Gruppe der T1MI-Patienten im Median 111,0 (72,2, 134,0) und lag somit im intermediären Risikobereich, wohingegen er in der T2MI-Population bei 108,0 (93,5, 141,0) und somit noch im Niedrig-Risikobereich lag ($p = 0,24$).

Vorerkrankungen: Bei den kardiovaskulären Vorerkrankungen zeigten sich sowohl bezüglich eines MI in der Vorgeschichte (19,6 % vs. 12,9 %; $p = 0,55$) als auch bezüglich einer bereits bekannten KHK bzw. bereits durchgeführten PCI oder CABG (35,5 % vs. 29,0 %; $p = 0,65$) keine signifikanten Unterschiede.

Diagnostik: Das erste EKG war bei Patienten mit T1MI signifikant häufiger ischämisch verändert (61,9 % vs. 19,4 %; $p < 0,001$). Deutliche Unterschiede der beiden Gruppen zeigten sich ebenfalls bei der Koronarangiographie, diese wurde bei 93,5 % der Patienten mit T1MI und bei 25,8 % der T2MI-Patienten durchgeführt ($p < 0,001$).

Laborwerte: Bezüglich der eGFR unterschieden sich die beiden Subgruppen kaum (T1MI-Patienten: 65,7 ml/min/1,73m² (50,4, 84,4); T2MI-Patienten: 64,0 ml/min/1,73m² (45,2, 80,4); $p = 0,41$). Der Hb-Wert war in der T1MI-Population mit einem Median von 14,2 g/dl (13,2, 15,4) höher als in der T2MI-Population (13,4 g/dl (12,2, 14,4); $p = 0,018$). Die zu den verschiedenen Zeitpunkten (0h, 1h, 3h) erhobenen Werte der CK und hs-cTnT waren alle signifikant höher in der T1MI-Gruppe (s. Tabelle 3). Einen Überblick über den Vergleich der Basischarakteristika der T1MI- und T2MI-Patienten bietet Tabelle 3.

Tabelle 3: Basischarakteristika der T1MI- und T2MI-Patienten

	T1MI (N=107)	T2MI (N=31)	p-Wert T1MI vs. T2MI
Alter (Jahre)	65,0 (52,5, 75,5)	64,0 (58,5, 75,5)	0,86
Männliches Geschlecht (%)	76 (71,0)	16 (51,6)	0,071
BMI (kg/m ²)	25,9 (23,5, 29,3)	27,9 (24,8, 30,9)	0,21
Hypertonus (%)	80 (75,5)	26 (83,9)	0,46
Hyperlipoproteinämie (%)	48 (44,9)	9 (29,0)	0,17
Diabetes (%)	19 (17,9)	4 (12,9)	0,7
Aktive Raucher (%)	39 (36,4)	6 (20,0)	0,14
MI in der Vorgeschichte (%)	21 (19,6)	4 (12,9)	0,55
KHK/CABG/PCI in der Vorgeschichte (%)	38 (35,5)	9 (29,0)	0,65
Hämoglobin (g/dl)	14,2 (13,2, 15,4)	13,4 (12,2, 14,4)	0,018
Koronarangiographie (%)	100 (93,5)	8 (25,8)	< 0,001
TTE (%)	83 (77,6)	22 (71,0)	0,6
Systolischer Blutdruck (mmHg)	147,0 (127,5, 162,0)	141,0 (120,5, 156,0)	0,39
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	85,0 (76,5, 91,5)	88,0 (76,5, 98,5)	0,31
Ischämische Veränderungen im 1. EKG (%)	60 (61,9)	6 (19,4)	< 0,001

GRACE-Score	111,0 (72,2, 134,0)	108,0 (93,5, 141,0)	0,24
eGFR (ml/min/1,73m²)	65,7 (50,4, 84,4)	64,0 (45,2, 80,4)	0,41
CK 0h (U/l)	136,0 (91,0, 229,0)	104,0 (75,0, 139,0)	0,029
CK 1h (U/l)	146,0 (97,0, 262,0)	93,0 (71,5, 122,0)	0,0014
CK 3h (U/l)	189,5 (122,5, 428,0)	94,0 (72,5, 133,2)	< 0,001
Hs-cTnT 0h (ng/l)	76,0 (23,0, 233,5)	23,0 (10,5, 44,0)	< 0,001
Hs-cTnT 1h (ng/l)	132,0 (53,0, 356,0)	29,0 (16,0, 54,0)	< 0,001
Hs-cTnT 3h (ng/l)	269,0 (101,0, 594,0)	37,5 (20,0, 67,5)	< 0,001

T1MI = Typ 1 Myokardinfarkt, T2MI = Typ 2 Myokardinfarkt, BMI = Body-Mass-Index, KHK = koronare Herzerkrankung, CABG = Koronararterien-Bypass-Operation, PCI = perkutane koronare Intervention, TTE = transthorakale Echokardiographie, EKG = Elektrokardiogramm, GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CK = Creatinkinase, hs-cTnT = hochsensitives kardiales Troponin T

3.1.3 Biomarker

Insgesamt wurden für die Multibiomarker-Analyse 29 Biomarker erhoben. Alle Werte lagen für 99,5-100 % der Patienten vor. Eine Ausnahme davon stellen Copeptin und hs-cTnI dar, hier wurden die Werte bei über 97 % der Patienten bestimmt.

Zwischen den im Rahmen der ersten Blutentnahme bestimmten Konzentrationen der Biomarker zeigten sich im Vergleich von MI- und MV-Patienten signifikante Unterschiede bei Adiponektin, A2Makro, KIM-1, Midkine, Myoglobin, NT-proBNP, Osteopontin, PAI-1, PARC, RANTES, THP, TIMP-1, TM, TNFR2, TTR, VCAM-1, Copeptin, suPAR und hs-cTnI. Bei der Subgruppen-Analyse von Patienten mit T1MI und T2MI traten signifikante Unterschiede bei Adiponektin, Apo A-I, Apo A-II, Osteopontin, VCAM-1 und hs-cTnI auf. Eine Übersicht über die medianen Konzentrationen der im Rahmen der ersten Blutentnahme abgenommenen Biomarker sowie über die p-Werte der Subgruppenvergleiche ist in Anhang 1 zu finden.

Um statistische Berechnungen durchführen zu können, wurden die erhobenen medianen Werte aufgrund einer nicht-normalen Verteilung logarithmiert.

Zudem wurden die Pearson-Korrelationskoeffizienten aller Biomarker berechnet, um eine Übersicht über die Zusammenhänge der Biomarker zu erhalten und Verfälschungen der Ergebnisse durch zu starke Korrelationen vermeiden zu können. Die meisten Biomarker waren nicht oder nur moderat korreliert. Stärkere Korrelationen traten zwischen Apo A-II und Apo C-I ($r = 0,77$), Apo C-I und Apo C-III ($r = 0,74$), FABP und Myoglobin ($r = 0,77$) sowie TNFR2 und TIMP-1 ($r = 0,76$), TM ($r = 0,73$) und VCAM-1 ($r = 0,79$) auf. Die Korrelationsmatrix aller Biomarker ist vollständig in Anhang 1 dargestellt.

3.2 Ursachen T2MI und MV

Die häufigsten Ursachen des T2MI waren ein schwerer arterieller Hypertonus (32,3 %) und eine atriale Tachykardie (29 %). Bei der MV lag ebenfalls am häufigsten ein schwerer arterieller Hypertonus zugrunde (24,4 %). Zudem war eine Herzinsuffizienz (20,8 %) häufig ursächlich. Die Verteilung der Ursachen von T2MI und MV sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Ursachenverteilung von T2MI und MV

Ursachen T2MI (N = 31)	Anzahl (%)	Ursachen MV (N = 221)	Anzahl (%)
Schwerer arterieller Hypertonus	10 (32,3)	Schwerer arterieller Hypertonus	54 (24,4)
Atriale Tachykardie	9 (29,0)	Herzinsuffizienz	46 (20,8)
Vorhofflimmern	4 (12,9)	Obstruktive KHK	25 (11,3)
Nicht-obstruktive KHK	2 (6,5)	Nicht-obstruktive KHK	22 (10)
Ventrikuläre Tachykardie	2 (6,5)	Vorhofflimmern	18 (8,1)
Andere	2 (6,5)	Atriale Tachykardie	7 (3,2)
Bradykardie	1 (3,2)	Chronische Nierenerkrankung	7 (3,2)
Koronarspasmus	1 (3,2)	COPD/PH	7 (3,2)
		Andere	6 (2,7)
		Aortenklappenstenose	5 (2,3)
		Tako-Tsubo-Kardiomyopathie	5 (2,3)
		Bradykardie	4 (1,8)
		Myokarditis	4 (1,8)
		Pulmonalarterienembolie	4 (1,8)
		Pulmonale Infektion	2 (0,9)
		Anämie	1 (0,5)
		Aortenerkrankung	1 (0,5)
		Chemotherapeutische Kardiotoxizität	1 (0,5)
		Herzkontusion	1 (0,5)
		Sepsis	1 (0,5)

T2MI = Typ 2 Myokardinfarkt, MV = Myokardverletzung, KHK = koronare Herzkrankheit, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, PH = pulmonale Hypertonie

3.3 Netzwerkanalyse und Cluster-Einteilung der Biomarker

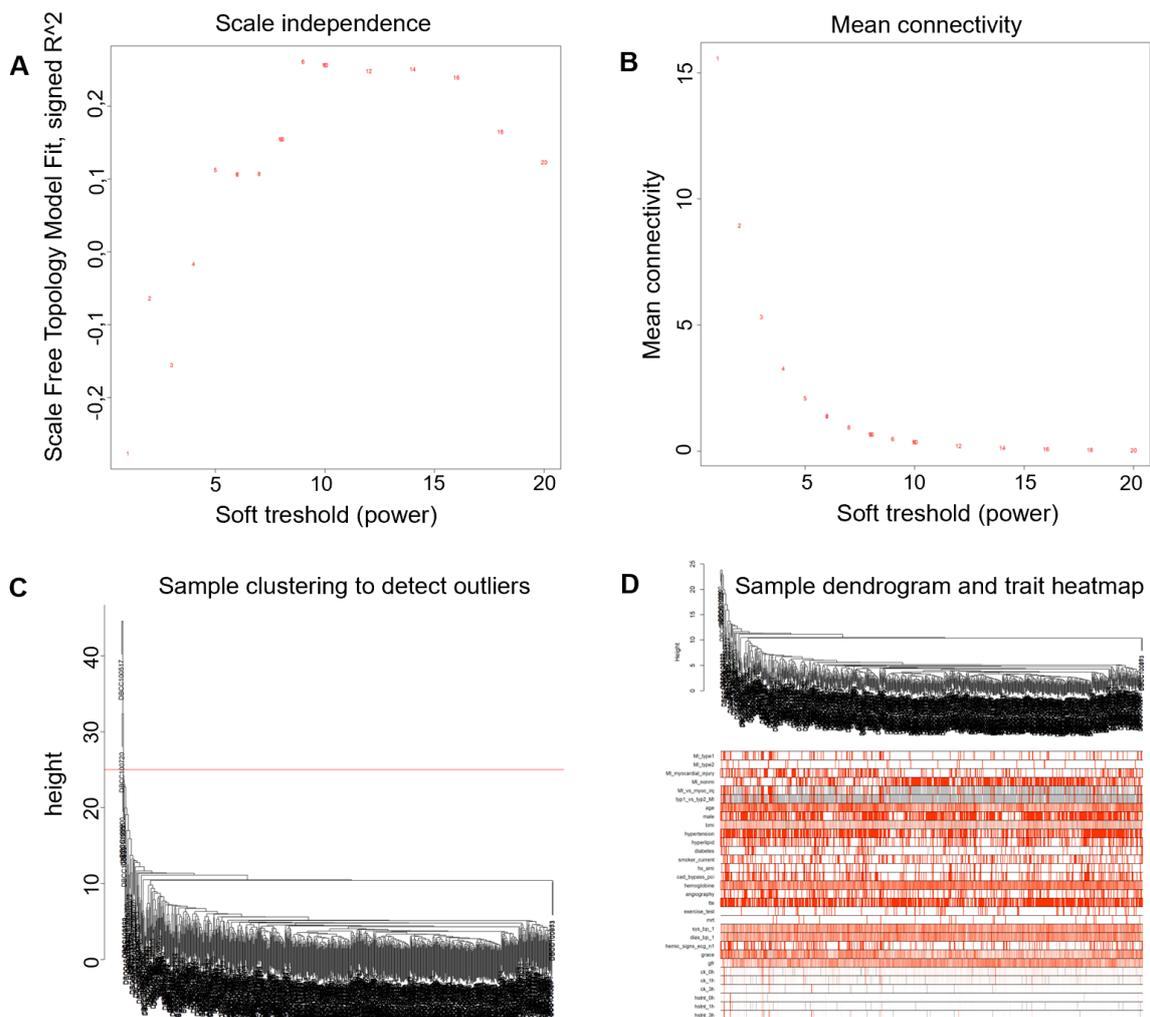
Im Folgenden wurde eine korrelationsbasierte Netzwerkanalyse der Biomarker durchgeführt. Das Verfahren basiert vollständig auf dem Programm der WGCNA. Hiermit lassen sich die Zusammenhänge der Biomarker untereinander darstellen und es können weitere Informationen über die Beziehungen der Biomarker zu anderen Variablen des Datensatzes gewonnen werden.

Analyse des Datensatzes: Im ersten Schritt wurde der Datensatz überprüft. Es wurden die Korrelationen für alle Patienten-Proben berechnet und durch ein Cluster-Verfahren in einem Dendrogramm dargestellt. Hierbei wurden zwei Ausreißer identifiziert und von den weiteren

Analysen ausgeschlossen. Die Schwelle zum Ausschluss wurde auf eine Höhe von 25 festgelegt (*sample clustering to detect outliers*, Abbildung 4C).

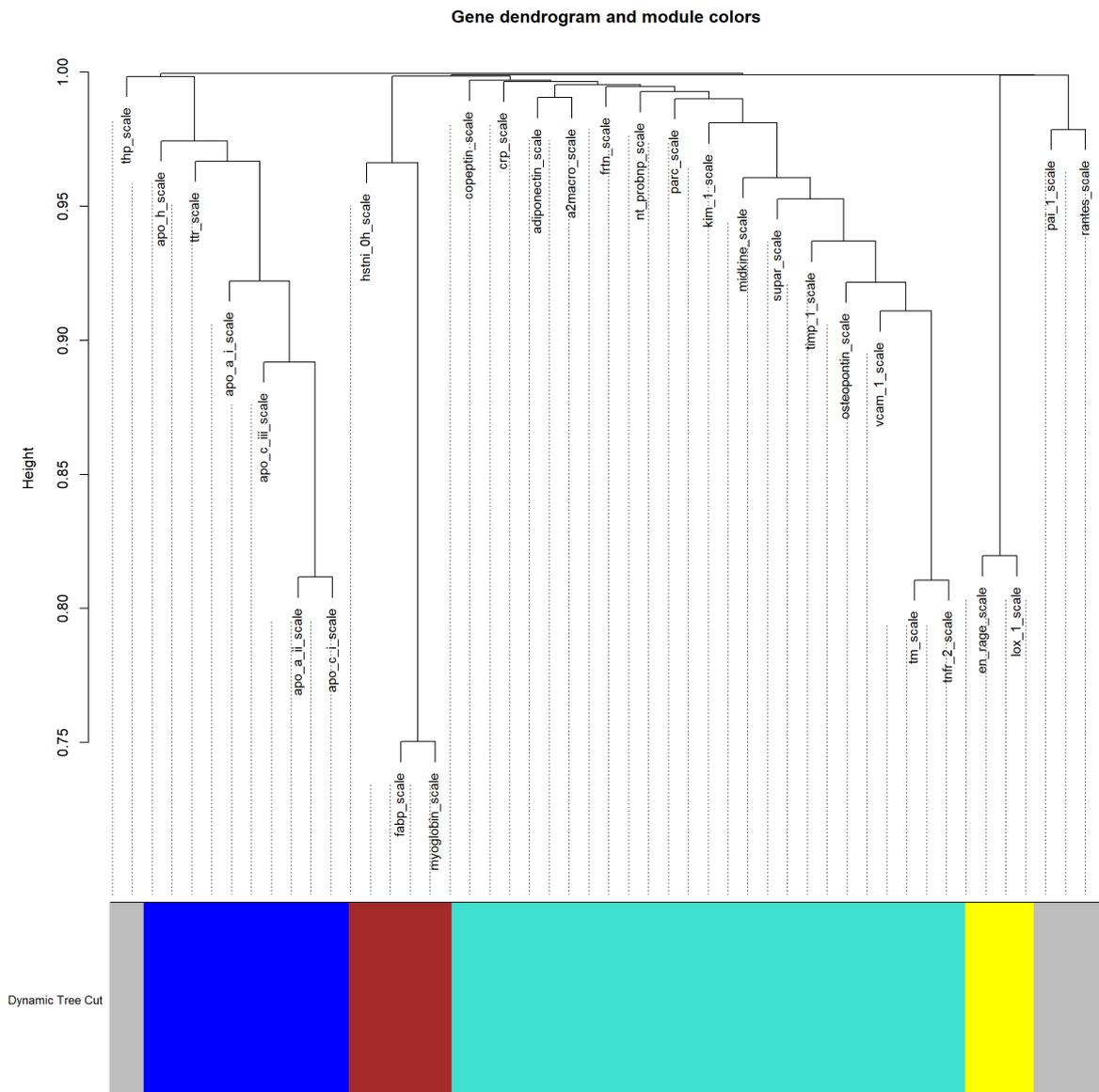
Nachfolgend wurde der Exponent β für die Erstellung der Nachbarschaftsmatrix definiert. Dies geschah anhand von zwei Indikatoren: der skalenfreien Topologie (*scalefree topology*) und der durchschnittlichen Konnektivität (*mean connectivity*). Beide Faktoren wurden für verschiedene weiche Schwellenwerte (*soft threshold*) analysiert, um eine möglichst ausgeglichene Schwelle festzulegen (Abbildung 4A und 4B). Mit keinem der möglichen Schwellenwerte konnte eine skalenfreie Topologie größer als 0,8 erreicht werden. Dies kann bedeuten, dass die Daten durch einen beeinflussenden Faktor verzerrt werden. Um dies auszuschließen oder den verzerrenden Faktor zu identifizieren, wurde der Datensatz zusätzlich mit den Basischarakteristika und Diagnosegruppen geplottet (*sample dendrogram and trait heatmap*, Abbildung 4D). Hierbei konnte eine Probenheterogenität ausgeschlossen werden. Der Exponent β wurde basierend auf den Vorgaben der WGCNA für einen Datensatz mit signierten Maßen und über 40 Proben auf 12 festgelegt.

Abbildung 4: Überprüfung der Daten für die WGCNA



Clusteranalyse und Moduleinteilung: Basierend auf der Berechnung der TOM wurde mit der hierarchischen Clusteranalyse nach dem Average-Linkage Verfahren ein Dendrogramm der Biomarker erstellt. Durch einen dynamischen Schnitt (*dynamic tree cut*) des Dendrogramms konnten vier Module identifiziert werden. Module repräsentieren eine Gruppierung der Biomarker, deren Werte sich ähnlich zueinander verhalten. Dem türkisen Modul wurden folgende Biomarker zugeordnet: Copeptin, CRP, Adiponektin, A2Makro, Ferritin, KIM-1, Midkine, NT-proBNP, Osteopontin, PARC, TIMP-1, TNFR2, VCAM-1, suPAR und TM. Im gelben Modul befanden sich EN-RAGE und LOX-1. Hs-cTnI, FABP und Myoglobin bildeten das braune Modul. TTR, Apo H, Apo A-I, Apo A-II, Apo C-I, Apo C-III wurden dem blauen Modul zugeordnet. Die drei Biomarker THP, PAI-1 und RANTES konnten keinem Modul zugeordnet werden und werden im Folgenden durch die Farbe Grau repräsentiert. Abbildung 5 stellt die sich aus dem Dendrogramm der Biomarker ergebende Moduleinteilung dar (*gene dendrogram and module colors*).

Abbildung 5: Dendrogramm und Moduleinteilung der Biomarker

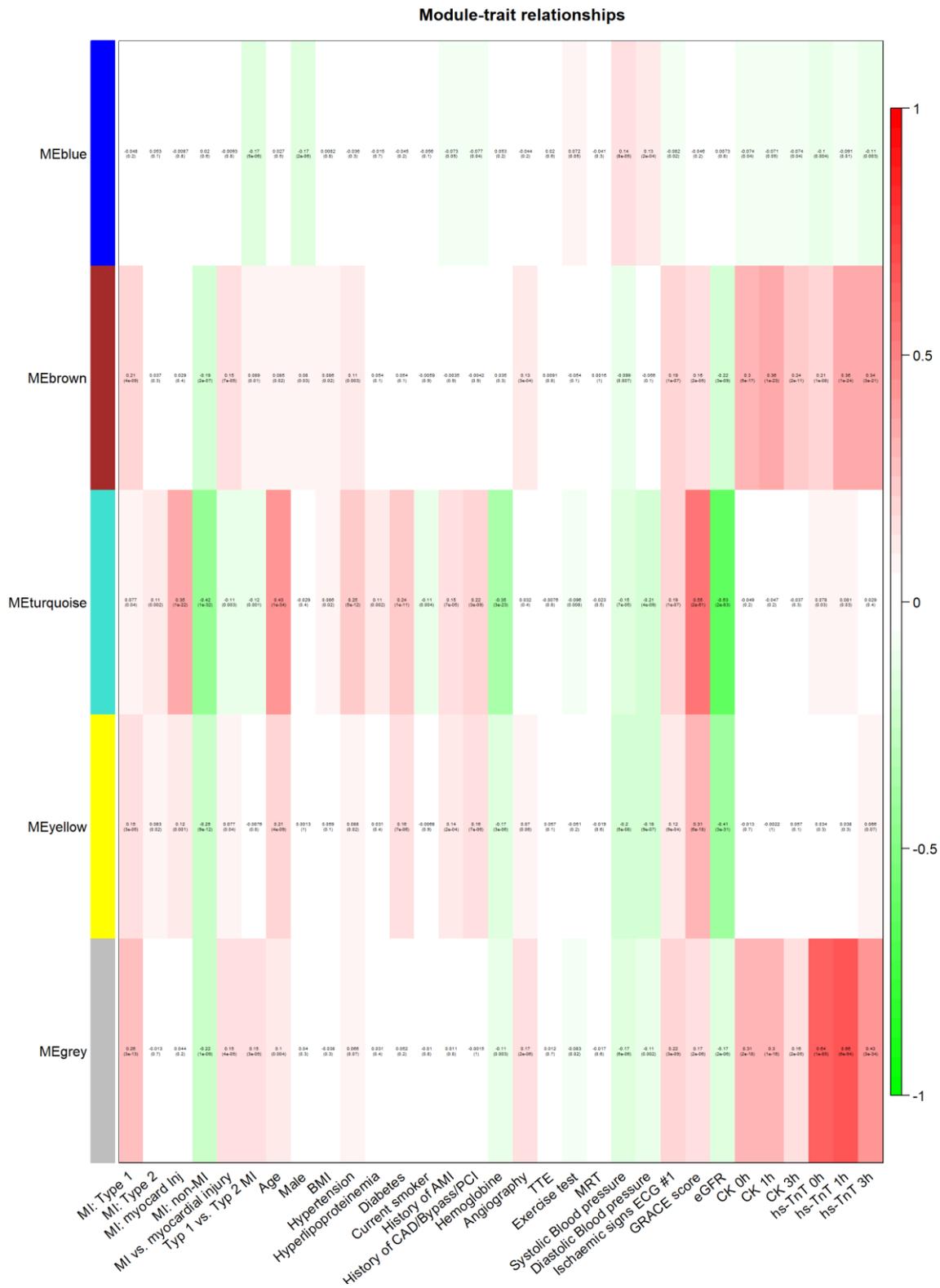


A2Makro = Alpha-2-Makroglobulin, Apo = Apolipoprotein, EN-RAGE = Extracellular Newly identified Receptor for Advanced Glycation End-products binding protein, FABP = Fatty acid-binding protein, KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1, LOX-1 = Lectin-like oxidized LDL-Rezeptor, NT-proBNP = N-Terminales-pro-Brain-Natriuretische-Peptid, PAI-1 = Plasminogen Aktivator Inhibitor 1, PARC = Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine, RANTES = Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted Chemokine, THP = Tamm-Horsfall-Protein, TIMP-1 = Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1, TM = Thrombomodulin, TNFR2 = Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-2, TTR = Transthyretin, VCAM-1 = Vascular Cell Adhesion-Molecul-1, suPAR = löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor, hs-cTnI = hochsensitives kardiales Troponin I, CRP = C-reaktives Protein

Integration weiterer Variablen: Nachfolgend wurden die Beziehungen der Module (repräsentiert durch das jeweilige ME) zu den Diagnosegruppen MI, T1MI, T2MI und MV sowie zu den Basischarakteristika berechnet (*module-trait relationships*). Den stärksten Zusammenhang mit den analysierten Variablen wiesen das braune und das türkise Modul auf. Die dem braunen Modul zugeteilten Biomarker korrelierten positiv mit der CK und hs-

TnT. Im türkisen Modul waren viele verschiedene Biomarker enthalten, sodass sich unterschiedliche sowohl positive als auch negative Korrelationen mit einigen Basischarakteristika ergaben. Auffällig ist hier vor allem die negative Korrelation mit der eGFR, was sich durch die positive Korrelation mit dem Alter und den Zusammenhang einiger Biomarker mit anderen Grunderkrankungen erklären lässt. Zudem korrelierte das türkise Modul deutlich positiv mit dem GRACE-Score. Dies resultiert daraus, dass NT-proBNP, welches ein Parameter des GRACE-Scores ist, diesem Modul zugeordnet ist. Im blauen Modul zeigten sich nur sehr schwache Modul-Merkmal-Beziehungen mit den Diagnosen und Basischarakteristika. Auch im gelben Modul konnten kaum Korrelationen gezeigt werden. Eine Übersicht über die Modul-Merkmal-Beziehungen bietet Abbildung 6. Positive Korrelationen sind rot, negative Korrelationen grün dargestellt. Zudem sind der Korrelationskoeffizient (obere Zahl) und der p-Wert (untere Zahl) vermerkt.

Abbildung 6: Modul-Merkmal-Beziehungen



MI = Myokardinfarkt, Type 1 = Typ 1 Myokardinfarkt, Type 2 = Typ 2 Myokardinfarkt, myocardial inj = Myokardverletzung, non-MI = Nicht-Myokardinfarkt, BMI = Body-Mass-Index, CAD = koronare Herzerkrankung, CABG = Koronararterien-Bypass-Operation, PCI = perkutane koronare Intervention, TTE = transthorakale Echokardiographie, MRT = Magnetresonanztomographie, ECG = Elektrokardiogramm, GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CK = Creatinkinase, hs-cTnT = hochsensitives kardiales Troponin T

Des Weiteren wurde die Biomarker-Signifikanz bezogen auf die beiden Variablen MI vs. MV und T1MI vs. T2MI mit der Verbundenheit des jeweiligen Biomarkers in seinem Modul in Relation gesetzt (*Module membership vs. biomarker significance*). Die Darstellung erfolgte als Streudiagramm für jedes der Module für beide Variablen. Hier zeigten sich durchweg durch die geringe Anzahl und starke Streuung der Biomarker keine signifikanten Korrelationen. Somit konnte kein Modul identifiziert werden, das im Ganzen signifikant mit den untersuchten Variablen MI vs. MV und T1MI vs. T2MI zusammenhing. Tabelle 5 zeigt die Korrelationskoeffizienten und p-Werte der erhobenen Streudiagramme, die zugehörigen Streudiagramme sind in Anhang 2 zu finden.

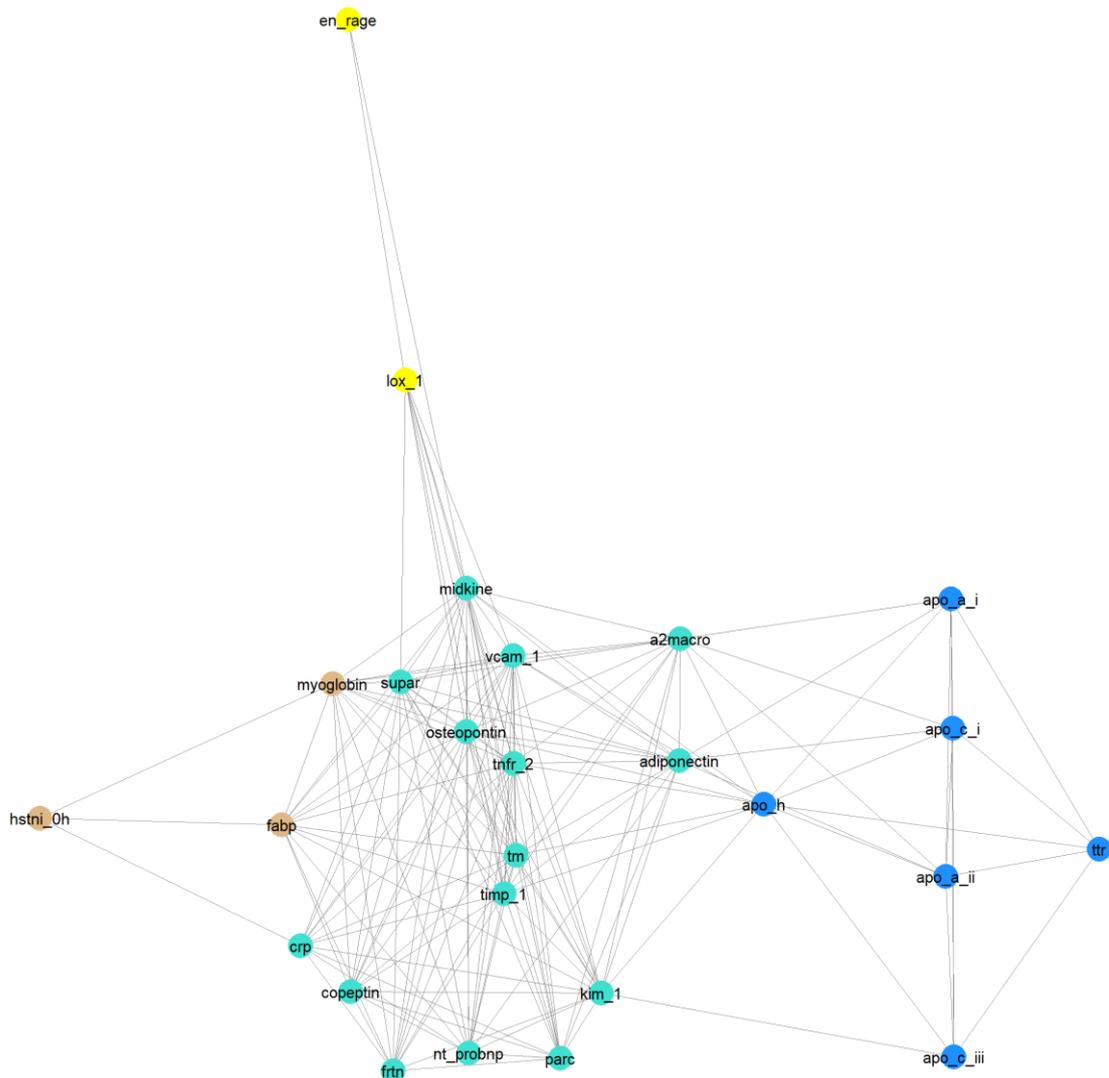
Tabelle 5: Korrelationskoeffizienten der Modul-Verbundenheit vs. Biomarker-Signifikanz

	cor MI vs. MV	p-Wert	cor T1MI vs. T2MI	p-Wert
Türkis	-0,017	0,95	0,28	0,31
Blau	0,48	0,34	0,55	0,26
Braun	0,56	0,62	0,61	0,58
Gelb	1	NaN	1	NaN

Cor = Korrelationskoeffizient; MI = Myokardinfarkt, MV = Myokardverletzung, T1MI = Typ 1 Myokardinfarkt, T2MI = Typ 2 Myokardinfarkt, NaN = „not a number“ = es konnte, da sich nur zwei Biomarker in dem Modul befinden, kein definierter Wert zugewiesen werden

Netzwerk: Abschließend wurden die Ergebnisse durch die Darstellung in einem Netzwerk visualisiert. In diesem wird durch die verschiedenen Abstände der Biomarker die Stärke der topologischen Überlappung erfasst und durch die farbliche Darstellung die Moduleinteilung repräsentiert. Auffällig ist ein großer Abstand von hs-cTnl, was eine geringe topologische Überlappung mit den anderen Biomarkern widerspiegelt. Zudem haben die Biomarker des gelben Moduls wenig Bezug zum Netzwerk. Abbildung 7 zeigt das Netzwerk der Biomarker.

Abbildung 7: Netzwerk der Biomarker



A2Makro = Alpha-2-Makroglobulin, Apo = Apolipoprotein, EN-RAGE = Extracellular Newly identified Receptor for Advanced Glycation End-products binding protein, FABP = Fatty acid-binding protein, KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1, LOX-1 = Lectin-like oxidized LDL-Rezeptor, NT-proBNP = N-Terminales-pro-Brain-Natriuretic-Peptide, PAI-1 = Plasminogen Activator Inhibitor 1, PARC = Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine, RANTES = Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted Chemokine, THP = Tamm-Horsfall-Protein, TIMP-1 = Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1, TM = Thrombomodulin, TNFR2 = Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-2, TTR = Transthyretin, VCAM-1 = Vascular Cell Adhesion-Molecule-1, suPAR = löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor, hs-cTnl = hochsensitives kardiales Troponin I, CRP = C-reaktives Protein

3.4 Unterscheidung von MI und Myokardverletzung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Untersuchung des Zusammenhanges der Biomarker mit den Diagnosen MI und MV dargestellt. Methodisch wurde wie unter 2.6 beschrieben vorgegangen.

Überprüfung der Daten: Insgesamt fehlten 14 Werte zu hs-cTnI 0h (3,9 %), 14 zu Copeptin (3,9 %) und 2 zu CRP (0,56 %). Aufgrund der geringen prozentualen Anteile der fehlenden Werte konnten die Biomarker weiterhin in die Analysen einbezogen werden. Die fehlenden Werte wurden nicht ersetzt. Zusätzlich wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet, um Variablen mit hoher Korrelation zu identifizieren und eine Multikollinearität der unabhängigen Variablen in der multivariablen Regressionsanalyse zu verhindern. Bei hohen Korrelationskoeffizienten über 0,8 kann eine Multikollinearität der untersuchten Variablen vorliegen (Field et al., 2012). Es konnte kein Korrelationskoeffizient größer 0,8 nachgewiesen werden, sodass alle Biomarker für die weiteren Analysen verwendet werden konnten.

Univariate logistische Regression: Mit der univariaten logistischen Regression wurde der Einfluss jedes einzelnen Biomarkers auf die abhängige Variable MI untersucht. Da in diese Subgruppe nur Patienten mit MI und MV eingeschlossen wurden, war eine MV als gegenteiliges Ereignis zum MI anzunehmen. Hier wurde für 18 Biomarker ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen. Mit einem signifikantes OR > 1 waren FABP, Myoglobin, PAI-1, RANTES, THP, TTR, Copeptin und hs-cTnI 0h Prädiktoren für einen MI. Im Gegensatz dazu wiesen Adiponektin, A2Makro, KIM-1, NT-proBNP, Osteopontin, PARC, TIMP-1, TNFR2, VCAM-1 und suPAR ein signifikantes OR < 1 auf und hingen somit mit der MV zusammen. Die vollständigen Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Zusätzlich wurde die Analyse mit einer multivariablen logistischen Regression an die beiden möglichen Einflussvariablen Alter und Geschlecht angepasst. Hier waren mit einem Odds Ratio > 1 FABP, Myoglobin, RANTES, Copeptin und hs-cTnI signifikant mit der Diagnose MI assoziiert. Der Diagnose MV waren mit einem signifikanten Odds Ratio < 1 Adiponektin, A2Makro, KIM-1 und VCAM-1 zuzuordnen. Durch die Anpassung wird eine Population mit ausgeglichener Alters- und Geschlechtsstruktur impliziert. Somit weisen die zuvor genannten Biomarker auch unabhängig vom Alter und Geschlecht des Patienten einen Zusammenhang zu den Diagnosen MI und MV auf. Die Ergebnisse der für die Einflussvariablen Geschlecht und Alter angepassten multivariablen Regression sind in Anhang 3 dargestellt.

Tabelle 6: Univariate logistische Regression der Biomarker für MI vs. MV

	Odds Ratio	95 %KI	p-Wert
Log Adiponektin	0,453	[0,318, 0,633]	< 0,001
Log A2Makro	0,237	[0,103, 0,524]	< 0,001
Log Apo A-I	0,847	[0,435, 1,651]	0,62
Log Apo A-II	1,548	[0,774, 3,158]	0,22
Log Apo C-I	1,188	[0,633, 2,246]	0,59

Log Apo C-III	1,111	[0,675, 1,835]	0,68
Log Apo H	1,038	[0,52, 2,092]	0,92
Log EN-RAGE	1,106	[0,946, 1,295]	0,21
Log FABP	1,589	[1,256, 2,037]	< 0,001
Log Ferritin	1,148	[0,94, 1,407]	0,18
Log KIM-1	0,579	[0,387, 0,844]	0,0059
Log LOX-1	0,856	[0,559, 1,27]	0,45
Log Midkine	0,752	[0,557, 1,002]	0,056
Log Myoglobin	1,433	[1,13, 1,832]	0,0034
Log NT-proBNP	0,765	[0,66, 0,882]	< 0,001
Log Osteopontin	0,487	[0,316, 0,737]	< 0,001
Log PAI-1	1,353	[1,006, 1,835]	0,048
Log PARC	0,527	[0,35, 0,778]	0,0016
Log RANTES	1,581	[1,209, 2,095]	0,0011
Log THP	1,605	[1,09, 2,416]	0,019
Log TIMP-1	0,487	[0,274, 0,826]	0,01
Log TM	0,630	[0,355, 1,085]	0,1
Log TNFR2	0,615	[0,429, 0,86]	0,0059
Log TTR	2,649	[1,347, 5,453]	0,0062
Log VCAM-1	0,285	[0,148, 0,528]	< 0,001
Log Copeptin	1,296	[1,107, 1,523]	0,0014
Log suPAR	0,662	[0,471, 0,906]	0,013
Log hs-cTnI 0h	1,566	[1,392, 1,78]	< 0,001
Log CRP	0,940	[0,741, 1,181]	0,6

KI = Konfidenzintervall, A2Makro = Alpha-2-Makroglobulin, Apo = Apolipoprotein, EN-RAGE = Extracellular Newly identified Receptor for Advanced Glycation End-products binding protein, FABP = Fatty acid-binding protein, KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1, LOX-1 = Lectin-like oxidized LDL-Rezeptor, NT-proBNP = N-Terminales-pro-Brain-Natriuretic-Peptide, PAI-1 = Plasminogen Activator Inhibitor 1, PARC = Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine, RANTES = Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted Chemokine, THP = Tamm-Horsfall-Protein, TIMP-1 = Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1, TM = Thrombomodulin, TNFR2 = Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-2, TTR = Transthyretin, VCAM-1 = Vascular Cell Adhesion-Molecule-1, suPAR = löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor, hs-cTnI = hochsensitives kardiales Troponin I, CRP = C-reaktives Protein

Modellerstellung: Ausgehend von allen Biomarkern wurde anhand einer schrittweisen Rückwärtsselektion ein Modell erstellt, das bestmöglich zwischen MI und MV differenzieren soll. Dies bestand aus sechs Biomarkern: Adiponektin, NT-proBNP, PARC, TTR, Copeptin und hs-cTnI 0h. Davon waren vier Biomarker in der multivariablen logistischen Regression unabhängige, signifikante Diskriminatoren: NT-proBNP (OR 0,66 [95% KI 0,53, 0,83]; $p = 0,001$), PARC (OR 0,47 [95% KI 0,26, 0,82]; $p = 0,02$), Copeptin (OR 1,59 [95% KI 1,30, 1,96]; $p < 0,0001$) und hs-cTnI (OR 1,78 [95% KI 1,54, 2,09]; $p < 0,0001$). In einem vollständigen Modell können grundsätzlich auch nicht signifikante Parameter enthalten sein (Forstmeier and Schielzeth, 2011), wie hier Adiponektin (OR 0,70 [95% KI 0,45, 1,10]; $p = 0,13$) und TTR (OR 2,20 [95% KI 0,89, 5,60]; $p = 0,094$). Kombiniert resultierten diese

sechs Biomarker in einem Modell mit einer AUC von 0,84. Auch nach der internen Validierung mittels Bootstrapping blieb eine korrigierte AUC von 0,84 bestehen. Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der Modellerstellung.

Tabelle 7: Multivariable Analyse und Modellerstellung für MI vs. MV

	Beta [95% KI]	OR [95% KI]	p-Wert	OR [95% KI] nach Bootstrapping	p-Wert nach Bootstrapping
Log Adiponektin	-0,35 [-0,81, 0,09]	0,70 [0,45, 1,10]	0,13	0,7 [0,69, 0,72]	0,14
Log NT-proBNP	-0,41 [-0,64, -0,19]	0,66 [0,53, 0,83]	< 0,001	0,68 [0,67, 0,69]	0,001
Log PARC	-0,75 [-1,33, -0,20]	0,47 [0,26, 0,82]	0,009	0,5 [0,49, 0,52]	0,02
Log TTR	0,79 [-0,12, 1,72]	2,20 [0,89, 5,60]	0,094	2,21 [2,1, 2,33]	0,096
Log Copeptin	0,46 [0,26, 0,68]	1,59 [1,30, 1,96]	< 0,001	1,56 [1,54, 1,58]	< 0,0001
Log hs-cTnl 0h	0,57 [0,43, 0,74]	1,78 [1,54, 2,09]	< 0,001	1,73 [1,71, 1,74]	< 0,0001
AUC korrigiert	0,84			0,84	

KI = Konfidenzintervall, NT-proBNP = N-Terminales-pro-Brain-Natriuretic-Peptide, PARC = Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine, TTR = Transthyretin, hs-cTnl = hochsensitives kardiales Troponin I, AUC = Area under the curve

3.5 Unterscheidung von T1MI und T2MI

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Einfluss der Biomarker auf die Differenzierung von T1MI und T2MI dargestellt. Methodisch wurde wie unter 2.6 beschrieben vorgegangen.

Überprüfung der Daten: Bei 7 Patienten fehlten die Werte für hs-cTnl 0h (5,07 %), bei 5 Patienten für Copeptin (3,62 %). Aufgrund des geringen prozentualen Anteils bezogen auf alle erhobenen Werte der Biomarker, konnten sowohl hs-cTnl als auch Copeptin weiterhin in die Analysen miteinbezogen werden. Eine Ersetzung der fehlenden Werte wurde nicht durchgeführt. Zum Ausschluss von Multikollinearität wurden die Spearman-Korrelationen der Biomarker erhoben. Hier zeigten sich keine starken Korrelationen über 0,8, sodass alle Biomarker in der multivariablen Regression verwendet werden konnten.

Univariate logistische Regression: Mit der univariablen logistischen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang jedes einzelnen Biomarkers zur abhängigen Variable T1MI vs. T2MI untersucht. T2MI ist hierbei mit einer Ablehnung der Zielvariable (T1MI) gleichzusetzen und kann auch als Nicht-T1MI ausgedrückt werden. Hs-cTnl 0h war mit einem signifikanten OR > 1 mit der Diagnose T1MI assoziiert. Als signifikante Prädiktoren für einen T2MI wurden mit einem OR < 1 Adiponektin, Apo A-I und Apo A-II identifiziert. Die

Ergebnisse der univariaten logistischen Regression sind für alle Biomarker in Tabelle 8 dargestellt.

Bei einer Anpassung der Analyse für Geschlecht und Alter zeigten sich keine Veränderungen, dieselben vier Biomarker zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit der Diagnose T1MI vs. T2MI (s. Anhang 3).

Tabelle 8: Univariate logistische Regression der Biomarker für T1MI vs. T2MI

	Odds Ratio	95% KI	p-Wert
Log Adiponektin	0,390	[0,203, 0,714]	0,0031
Log A2Makro	0,900	[0,204, 4,022]	0,89
Log Apo A-I	0,142	[0,026, 0,652]	0,016
Log Apo A-II	0,177	[0,033, 0,793]	0,031
Log Apo C-I	0,252	[0,057, 1,001]	0,059
Log Apo C-III	0,709	[0,255, 1,889]	0,5
Log Apo H	0,680	[0,167, 2,533]	0,58
Log EN-RAGE	1,036	[0,772, 1,423]	0,82
Log FABP	1,336	[0,927, 2,064]	0,15
Log Ferritin	1,016	[0,689, 1,483]	0,94
Log KIM-1	0,985	[0,495, 2,21]	0,97
Log LOX-1	1,195	[0,538, 3,224]	0,69
Log Midkine	0,884	[0,542, 1,473]	0,63
Log Myoglobin	1,234	[0,835, 1,913]	0,32
Log NT-proBNP	0,922	[0,731, 1,157]	0,48
Log Osteopontin	0,446	[0,192, 1,006]	0,054
Log PAI-1	0,641	[0,339, 1,178]	0,16
Log PARC	0,816	[0,377, 1,796]	0,61
Log RANTES	0,926	[0,568, 1,482]	0,75
Log THP	1,103	[0,547, 2,112]	0,77
Log TIMP-1	0,434	[0,157, 1,176]	0,1
Log TM	0,592	[0,246, 1,464]	0,24
Log TNFR2	0,762	[0,435, 1,375]	0,34
Log TTR	0,374	[0,082, 1,52]	0,18
Log VCAM-1	0,400	[0,137, 1,143]	0,087
Log Copeptin	1,215	[0,913, 1,638]	0,19
Log suPAR	0,715	[0,423, 1,187]	0,19
Log hs-cTnl 0h	1,503	[1,225, 1,905]	< 0,001
Log CRP	0,981	[0,66, 1,543]	0,93

KI = Konfidenzintervall, A2Makro = Alpha-2-Makroglobulin, Apo = Apolipoprotein, EN-RAGE = Extracellular Newly identified Receptor for Advanced Glycation End-products binding protein, FABP = Fatty acid-binding protein, KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1, LOX-1 = Lectin-like oxidized LDL-Rezeptor, NT-proBNP = N-Terminales-pro-Brain-Natriuretic-Peptide, PAI-1 = Plasminogen Activator Inhibitor 1, PARC = Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine, RANTES = Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted Chemokine, THP = Tamm-Horsfall-Protein, TIMP-1 = Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1, TM = Thrombomodulin, TNFR2 = Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-2, TTR = Transthyretin, VCAM-1 =

Vascular Cell Adhesion-Molecule-1 , suPAR = löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor, hs-cTnI = hochsensitives kardiales Troponin I, CRP = C-reaktives Protein

Modellerstellung: Bei der multivariablen logistischen Regressionsanalyse mit schrittweiser Rückwärtsselektion wurden vier Biomarker identifiziert, wovon zwei signifikante unabhängige Diskriminatoren waren: NT-proBNP (OR 0,52 [95% KI 0,35, 0,73]; p = 0,019) und hs-cTnI 0h (OR 2,15 [95% KI 1,56, 3,18]; p = 0,01). Die anderen zwei ausgewählten Biomarker Apo A-II (OR 0,09 [95% KI 0,01, 0,72]; p = 0,12) und Copeptin (OR 1,97 [95% KI 1,33, 3,10]; p = 0,052) waren ebenfalls relevant, wenn auch nicht unabhängig. Die Kombination dieser vier Variablen in einem Modell resultierte in einer AUC von 0,82, die auch bei der internen Validierung nach dem Bootstrapping-Verfahren bestätigt wurde. Eine Übersicht über die Ergebnisse bietet Tabelle 9.

Tabelle 9: Multivariable Analyse und Modellerstellung für T1MI vs. T2MI

	Beta [95% KI]	OR [95% KI]	p-Wert	OR [95% KI] nach Bootstrapping	p-Wert nach Bootstrapping
Log Apo A-II	-2,44 [-4,85, -0,33]	0,09 [0,01, 0,72]	0,033	0,13 [0,1, 0,16]	0,12
Log NT-proBNP	-0,65 [-1,04, -0,31]	0,52 [0,35, 0,73]	< 0,001	0,6 [0,58, 0,62]	0,019
Log Copeptin	0,68 [0,28, 1,13]	1,97 [1,33, 3,10]	0,0016	1,66 [1,58, 1,73]	0,052
Log hs-cTnI 0h	0,76 [0,45, 1,16]	2,15 [1,56, 3,18]	< 0,001	1,73 [1,67, 1,8]	0,01
AUC korrigiert	0,82			0,82	

OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, Apo = Apolipoprotein, NT-proBNP = N-Terminales-pro-Brain-Natriuretic-Peptide, hs-cTnI = hochsensitives kardiales Troponin I, AUC = Area under the curve

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit konnten 29 Biomarker auf ihre Beziehungen untereinander sowie auf ihren Zusammenhang mit den Diagnosen MI, MV, T1MI und T2MI und ihre Fähigkeit, diese voneinander abzugrenzen, untersucht werden. Als zentrales Ergebnis wurden zwei Modelle zur Differenzierung der Diagnosen erstellt. So konnten für die Unterscheidung von MI und MV sechs Biomarker identifiziert werden: Adiponektin, NT-proBNP, PARC, TTR, Copeptin und hs-cTnI. Eine Kombination dieser in einem Modell resultierte nach interner Validierung in einer AUC von 0,84. Bei der Differenzierung von T1MI und T2MI waren vier Biomarker relevante Diskriminatoren: Apo A-II, NT-proBNP, Copeptin und hs-cTnI. Kombiniert ergab sich ein Modell mit einer AUC von 0,82.

4.1 Relevanz der Differenzierung von T1MI, T2MI und Myokardverletzung

Die Unterscheidung von T1MI, T2MI und MV ist insbesondere für die Therapieentscheidung und für die Prognose der Patienten von zentraler Bedeutung.

Bei einem Verdacht auf einen MI muss zeitnah entschieden werden, ob eine Reperfusion der Koronararterien mittels Koronarangiographie oder CABG notwendig ist (Collet et al., 2020, Ibanez et al., 2017). Eine länger andauernde Ischämie führt zu einer Vergrößerung des betroffenen Infarktgebietes (Ibáñez et al., 2015). Handelt es sich jedoch um einen T2MI oder eine akute MV, kann teils eine völlig andere Therapie wie eine antihypertensive oder frequenzkontrollierende Medikation, Volumensubstitution, Bluttransfusionen oder Sauerstoffgabe die Ursache der Myokardschädigung behandeln (Sandoval and Thygesen, 2017). So ist nicht bei allen T2MI-Patienten eine Koronarangiographie indiziert und sollte aufgrund ihrer Risiken nicht häufiger als notwendig durchgeführt werden (DeFilippis et al., 2019, Chapman and Sandoval, 2020). Zudem können für den T1MI entwickelte Verfahren nicht immer ohne Weiteres auf den T2MI angewendet werden. So hat beispielsweise der GRACE-Score zur Risikoeinschätzung der Patienten beim T1MI eine gute prädiktive Funktion, wohingegen er bei T2MI-Patienten nur moderat die Prognose vorhersagen kann (Hung et al., 2020). Auch in der medikamentösen Sekundärprävention der Entitäten zeigen sich große Unterschiede. So finden sich bei T2MI-Patienten signifikant seltener ASS, P2Y12-Inhibitoren und Statine in der Entlassmedikation (Hawatmeh et al., 2020, Nestelberger et al., 2017, Smilowitz et al., 2018, Hung et al., 2020). Hierzu fehlen derzeit noch Empfehlungen, wie bei Patienten mit T2MI und MV vorzugehen ist (McCarthy et al., 2018).

Zudem gibt es signifikante Unterschiede in der Prognose der verschiedenen Diagnosen. Patienten mit T2MI und MV haben sowohl eine höhere Mortalität im Krankenhaus als auch im Langzeitverlauf über Jahre, wobei insbesondere die Anzahl nicht kardiovaskulär bedingter Todesfälle erhöht ist (Chapman et al., 2018, Raphael et al., 2020, Sarkisian et

al., 2016, Gupta et al., 2017). Mögliche Ursachen hierfür sind vielfältig. Einerseits handelt es sich bei T2MI- und MV-Patienten häufiger um ältere Patienten mit mehr Komorbiditäten als bei T1MI-Patienten (Chapman et al., 2018, Gupta et al., 2017). Aber auch eine höhere Mortalität aufgrund fehlender Evidenz und hoher Subjektivität der Behandlung kann angenommen werden (DeFilippis et al., 2019, Sandoval et al., 2020). Aufgrund von seltener durchgeführten Koronarangiographien kann eine KHK übersehen werden (Chapman et al., 2018, Horiuchi et al., 2020). Damit einhergehend kann die geringere Rate an sekundärpräventiver Medikation einen Grund für die höhere Mortalität darstellen (McCarthy et al., 2018, Chapman et al., 2018). Zudem hatten in einer Studie von Raphael et al. Patienten mit T2MI signifikant häufiger wieder einen T2MI, was zur Vermutung führt, dass durch Abnormalitäten der koronaren Flussreserve oder mikrovaskulären Funktion eine Steigerung des myokardialen Bedarfs nicht kompensiert werden kann und ein erneuter T2MI dadurch wahrscheinlicher wird (Raphael et al., 2020).

Somit sind eine eindeutigere Diagnostik sowie ein besseres Verständnis von T2MI und MV essentiell, um eine bestmögliche Therapie für die Patienten zu erwirken und die Prognose zu verbessern.

4.2 Vergleich mit anderen Studien

4.2.1 Studienpopulation

Verteilung der Diagnosen: In der Studienpopulation der BACC-Studie wurden verschiedene Diagnosegruppen unterschieden: MI, MV und Andere, wobei die Gruppe der MI-Patienten noch genauer in ihre Subtypen T1MI und T2MI eingeteilt wurde. Der Anteil der MI-Patienten an der Gesamtpopulation betrug 18,44 %. Dieser lag in Studien, deren Studienpopulation ebenfalls Patienten mit Verdacht auf ein ACS in der Notaufnahme waren, mit 18,8 % und 14,8 % in einem ähnlichen Bereich (Nestelberger et al., 2021a, Horiuchi et al., 2020). Davon präsentierten sich in der BACC-Population 77,5 % mit einem T1MI und 22,5 % mit einem T2MI. Die berichteten Inzidenzen des T2MI variieren sehr stark und liegen zwischen 2-72 % (Raphael et al., 2020, Saaby et al., 2013, Chapman et al., 2018, Horiuchi et al., 2020, Greenslade et al., 2018, Seo et al., 2020, Nestelberger et al., 2021a, Sandoval et al., 2020). Die Gründe hierfür sind vielfältig. Einerseits liegen den Studien häufig verschiedene Einschlusskriterien zugrunde, was zu einer sehr unterschiedlichen Verteilung der Diagnosen in der Studienpopulation führen kann. Patienten mit T2MI haben seltener Brustschmerzen und häufiger atypische Symptome sowie mehr Komorbiditäten (Gupta et al., 2017, Sandoval and Jaffe, 2019). Dies führt dazu, dass Patienten mit T2MI häufiger nicht primär kardiologisch betreut werden und Studien, die ausschließlich eine kardiologische Abteilung oder Intensivstation betrachten, geringere Inzidenzen des T2MI berichten (Baron et al., 2015, Stein et al., 2014, Cohen and Visveswaran, 2020). In einer

Studie von Saaby et al. waren 45,1 % der Patienten mit T2MI auf einer nicht-kardiologischen Station zu finden, wohingegen das nur auf 17,4 % der T1MI-Patienten zutraf (Saaby et al., 2013). Zudem wurden für die Adjudizierung der Diagnosen, abhängig davon, wann die Studie durchgeführt wurde, verschiedene Versionen der UDMI verwendet. So wurde teils bei der UDMI von 2007 eine KHK als Voraussetzung für einen T2MI angenommen, was in aktuelleren Studien nicht mehr vorausgesetzt wird. Dies führte dazu, dass 114 % mehr T2MI diagnostiziert wurden (Nestelberger et al., 2017). Die Anwendung der 2018 eingeführten 4.UDMI bewirkt, dass ein Teil der zuvor als T2MI klassifizierten Patienten eher der akuten oder chronischen MV zugeordnet wird (Hartikainen et al., 2020, McCarthy et al., 2019). Des Weiteren kommt es trotz UDMI zu unterschiedlichen Definitionen der zugrundeliegenden Mechanismen. Insbesondere die Sepsis, die nach 4.UDMI eher eine Ursache der MV darstellt, wird in einigen Studien als häufigste Ursache des T2MI angeführt (Thygesen et al., 2018, Gupta et al., 2017, Hawatmeh et al., 2020, Pandey et al., 2020). Auch bei der Sensitivität der verwendeten cTn-Assays und dem Ausmaß der durchgeführten Untersuchungen kann es zu relevanten Abweichungen kommen (DeFilippis et al., 2019).

Ein ähnliches Vorgehen zur BACC-Studie findet sich bei zwei aktuellen Studien. Die Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation-(APACE-)Studie umfasst 5887 Patienten, die sich mit akutem Brustschmerz, dessen Höhepunkt oder Beginn in den vorherigen 12 Stunden lag, in der Notaufnahme vorstellten. Sie berichtet eine Inzidenz des T2MI von 22,2 % der MI-Patienten und somit ein sehr ähnliches Ergebnis (Nestelberger et al., 2021a). Im Gegensatz dazu wurde bei der Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction-(CHOPIN-)Studie, die 2008 Patienten mit Verdacht auf ein ACS und Symptombeginn vor nicht mehr als 6 Stunden in der Notaufnahme eingeschlossen hat, bei 65,19 % der MI-Patienten ein T2MI diagnostiziert (Horiuchi et al., 2020). Eine eindeutige Begründung für diesen Unterschied lässt sich bei ähnlichen Einschlusskriterien, ähnlichem Vorgehen bei der Adjudizierung sowie vergleichbaren Hauptursachen (schwerer Hypertonus und Tacharrhythmie) des T2MI nicht erkennen. Allerdings wird bei Horiuchi et al. eine koronare Sklerose bei 23 % der Patienten als Ursache für den T2MI genannt, was ein deutlich größerer Anteil als in den anderen Studien zum T2MI ist und eventuell auf übersehene Thromben und somit fehlklassifizierte T1MI hinweisen könnte (Horiuchi et al., 2020, Nestelberger et al., 2017, Chapman et al., 2018, Gupta et al., 2017).

Die Gruppe der MV-Patienten lag bei der in dieser Arbeit analysierten Population bei einem Anteil von 29,6 % und somit im Bereich der berichteten Inzidenzen von Chapman et al. (24,6 %), Sarkisian et al. (29 %) und Smilowitz et al. (24,6 %), wobei auch hier die o.g. Aspekte sehr unterschiedliche Voraussetzungen schaffen und die Abgrenzung von akuter

und chronischer MV häufig noch nicht etabliert war (Chapman et al., 2018, Sarkisian et al., 2016, Smilowitz et al., 2018, Hartikainen et al., 2020).

Basischarakteristika: In dieser Analyse der BACC-Studie waren Patienten mit einer MV älter und zu einem größeren Anteil weiblich als MI-Patienten. Zudem lagen in der MV-Population mehr Komorbiditäten vor, was sich in einer schlechteren Nierenfunktion, einem niedrigeren Hb-Wert und einem höheren GRACE-Score manifestierte. Diese Aspekte wurden auch schon in anderen Studien beobachtet (Sarkisian et al., 2016, Chapman et al., 2018, Smilowitz et al., 2018). MI- und MV-Patienten hatten sowohl in der BACC-Population als auch in anderen Studienpopulationen häufig ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil sowie eine koronare Vorgeschichte. Teils sind hier signifikante Unterschiede zu beobachten, die aber sehr heterogen auftreten und keine Rückschlüsse für die Differenzierung der Populationen zulassen (Sarkisian et al., 2016, McCarthy et al., 2019, Kadesjö et al., 2019, Chapman et al., 2018). Beim MI kommt es allerdings zu einer deutlich stärkeren Erhöhung der zum Zeitpunkt der Ankunft, nach einer Stunde und nach drei Stunden gemessenen Werte des hs-cTnT und der CK. Auch bei anderen Vergleichen von MI- und MV-Patienten wurden signifikant höhere cTn-Werte in der MI-Population nachgewiesen (Sarkisian et al., 2016, Chapman et al., 2018).

Im Vergleich von T1MI- und T2MI-Patienten zeigte sich in der BACC-Studienpopulation kein Altersunterschied. Es ist jedoch häufig zu beobachten, dass T2MI-Patienten im Median älter als T1MI-Patienten sind (Baron et al., 2015, Raphael et al., 2020, Chapman et al., 2018, Saaby et al., 2013). Dieser Widerspruch der Ergebnisse lässt sich vermutlich auf die verschiedenen Einschlusskriterien der Studien zurückführen. In Studien, die alle Bereiche des Krankenhauses einschließen, werden eher auch ältere komorbide Patienten mit T2MI eingeschlossen als in Studien, die sich auf den Verdacht eines ACS in der Notaufnahme spezialisieren. So wurden in der APACE- und in der CHOPIN-Studie mit ähnlichen Populationen wie bei der BACC-Studie ebenfalls keine signifikanten Altersunterschiede beobachtet (Nestelberger et al., 2021a, Horiuchi et al., 2020). Der Anteil weiblicher Patienten war in der T2MI-Gruppe einhergehend mit bisherigen Beobachtungen deutlich höher (Nestelberger et al., 2021a, Horiuchi et al., 2020, Baron et al., 2015, Raphael et al., 2020). Auch bezüglich der weiteren erhobenen Basischarakteristika ähneln die Charakteristika der BACC-Studienpopulation denen anderer Studien mit dem Fokus auf T2MI stark. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und eine koronare Vorgeschichte liegen häufig vor, lassen sich aber zwischen T1MI- und T2MI-Patienten kaum unterscheiden (Nestelberger et al., 2021a, Raphael et al., 2020, Baron et al., 2015, Chapman et al., 2018, Saaby et al., 2013, Hawatmeh et al., 2020, Putot et al., 2019b, Hung et al., 2020). In der BACC-Studienpopulation lagen sowohl für das hs-cTnT als auch für die CK zu den

Entnahmezeitpunkten 0h, 1h und 3h deutlich höhere Werte für die T1MI-Subgruppe vor. Dies bestätigt sich in fast allen Studien, die sich mit dem Vergleich von T1MI und T2MI beschäftigen. Hier wurden signifikant höhere Werte des Troponins zum 0h-Zeitpunkt oder des maximalen Troponins in der T1MI-Gruppe gemessen (Chapman et al., 2018, Baron et al., 2015, Gupta et al., 2017, Hawatmeh et al., 2020, Nestelberger et al., 2021a, Horiuchi et al., 2020, Raphael et al., 2020, Pandey et al., 2020).

4.2.2 Biomarker

In dieser Arbeit wurden insgesamt 29 Biomarker hinsichtlich ihrer Beziehungen untereinander und ihrer Kapazität zur Differenzierung von MI und MV sowie von T1MI und T2MI untersucht.

Mit der Anwendung der WGCNA wurde nicht nur eine Analyse der paarweisen Korrelationen der Biomarker, sondern auch der geteilten Nachbarschaftsbeziehungen sowie eine Visualisierung dieser möglich. Die WGCNA dient ursprünglich der Identifikation von Genen mit ähnlichen Expressionsmustern. Eine Anwendung der WGCNA fand bisher hauptsächlich für mittels DNA-Mikroarray oder RNA-Sequenzierung gewonnene Daten zur Genexpression verschiedener Erkrankungen statt (Langfelder and Horvath, 2008). Hierbei handelte es sich meist um deutlich größere Datensätze. Dennoch konnten auch in dieser Analyse verschiedene Module identifiziert werden, die eine bessere Einordnung der Biomarker ermöglichten. So waren im braunen Modul mit hs-cTnI, FABP und Myoglobin sehr spezifisch myokardiale Biomarker zu finden. Das blaue Modul umfasste Biomarker des Lipidstoffwechsels, wohingegen dem türkisen Modul eine Vielzahl an Biomarkern mit geringerer myokardialer Spezifität zugeordnet wurde. Das gelbe Modul spielte bei keiner der weiteren Berechnungen eine signifikante Rolle. Somit ließen sich Ähnlichkeiten der Biomarker durch die Einteilung in Module deutlich hervorheben und es konnte eine bessere Übersicht über den Datensatz geschaffen werden. Allerdings konnten bei der Integration klinischer Variablen in die Analyse keine offensichtlichen Zusammenhänge mit den Modulen festgestellt werden, sodass die Module vermutlich keine Rolle bei der Unterscheidung von MI und MV sowie T1MI und T2MI spielen.

Als finales Ergebnis zur Differenzierung der Diagnosen ergaben sich zwei Modelle, die insgesamt sieben Biomarker beinhalteten: Adiponektin, hs-cTnI, NT-proBNP, Copeptin, PARC und TTR zur Unterscheidung von MI und MV, wobei NT-proBNP, Copeptin, PARC und hs-cTnI signifikante unabhängige Diskriminatoren waren, sowie Apo A-II, hs-cTnI, NT-proBNP und Copeptin zur Unterscheidung von T1MI und T2MI, wobei NT-proBNP und hs-cTnI unabhängig signifikant blieben. Somit waren hs-cTnI, NT-proBNP und Copeptin in beiden Modellen zu finden, was ihre Bedeutung für die Diagnostik des MI verdeutlicht.

Aktuell gibt es zwei Studien, die sich in ähnlicher Art und Weise mit der Identifikation relevanter Biomarker beschäftigen. Hierbei handelt es sich um die APACE-Studie und die CHOPIN-Studie, auf deren Einschlusskriterien bereits im vorangegangenen Teil eingegangen wurde (Nestelberger et al., 2021a, Horiuchi et al., 2020). Bei der APACE-Studie wurden 17 unterschiedliche Biomarker ausgewählt, die stellvertretend für verschiedene pathophysiologische Mechanismen des MI standen. Somit sollte sowohl der Einfluss jedes einzelnen Biomarkers auf die Differenzierung der Diagnosen T1MI und T2MI als auch mögliche Zusammenhänge der pathophysiologischen Vorgänge mit den Diagnosen untersucht werden (Nestelberger et al., 2021a). Unterschiede im Vergleich der Studienpatienten mit T1MI und T2MI ergaben sich bei sämtlichen Biomarkern, die eine Schädigung der Kardiomyozyten repräsentierten: Hs-cTnT, hs-cTnI, FABP, kardiales Myosin-bindendes Protein C und Creatinkinase-Myokardband waren signifikant niedriger bei T2MI-Patienten. Des Weiteren waren C-terminales Pro-Endothelin 1 (CT-proET1), Midregional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM), Midregional Pro-A-Typ natriuretisches Peptid (MR-proANP) und Wachstumsdifferenzierungsfaktor 15, die eine endotheliale oder mikrovaskuläre Dysfunktion sowie hämodynamischen Stress widerspiegeln, signifikant höher bei T2MI-Patienten. Für die diskriminative Kapazität der Biomarker wurde jeweils die AUC bestimmt. Diese lag jedoch für alle Biomarker lediglich im moderaten Bereich und im Vergleich zum hs-cTnI konnte kein Biomarker eine signifikante Verbesserung erreichen. (Nestelberger et al., 2021a). Auch die CHOPIN-Studie hat bei Patienten mit Verdacht auf ein ACS in der Notaufnahme verschiedene Biomarker hinsichtlich ihrer Kapazität zur Unterscheidung von T1MI und T2MI untersucht (Horiuchi et al., 2020). Hier wurden insgesamt sechs Biomarker analysiert: cTnI, Copeptin, MR-proANP, CT-proET1, MR-proADM und Procalcitonin. Bei der Erhebung der AUC zeigten CT-proET1, MR-proADM und MR-proANP eine leicht bessere Abgrenzung des T2MI als cTnI. Zudem wurden ein Modell aus allen sechs Biomarkern erstellt und mit einem Modell aus cTnI und neun klinischen Faktoren (Geschlecht, Rasse, Vorhofflimmern, Einnahme von Warfarin, Schmerzlokalisierung, ST-Hebungen, Herzfrequenz, beidseitigen pulmonalen Rasselgeräuschen und Kreatinin) verglichen, wobei sich eine ähnliche diagnostische Kapazität ergab (Horiuchi et al., 2020).

Beim Vergleich der drei Studien fallen einige Unterschiede auf. Primär wurden größtenteils andere Biomarker untersucht, Überschneidungen gab es nur beim Troponin, NT-proBNP, FABP, CRP und Copeptin.

Copeptin ist ein Peptid, das bei endogenem Stress aus der Neurohypophyse freigesetzt wird und somit bei akuten und schweren Erkrankungen ansteigt. MI-Patienten weisen höhere Copeptin-Werte als Patienten ohne MI auf (Lipinski et al., 2014). Allerdings ist Copeptin auch bei anderen Erkrankungen wie einer Myokarditis, einer akut

dekompensierten Herzinsuffizienz, einer Pneumonie oder Sepsis sowie bei 20% der Patienten mit nicht-kardialen Brustschmerz erhöht (Mueller et al., 2018, Stallone et al., 2014). Im Rahmen der MI-Diagnostik spielt Copeptin eine untergeordnete Rolle und wird lediglich dann in Kombination mit Troponin zum frühen Ausschluss eines MI verwendet, wenn kein hs-cTn-Assay zur Verfügung steht (Mueller et al., 2018). In der Analyse der BACC-Studie trug ein erhöhtes Copeptin signifikant zur Unterscheidung von T1MI und T2MI bei, was in der CHOPIN-Studie nicht bestätigt wurde (Horiuchi et al., 2020). Eine mögliche Ursache hierfür könnte in der Verwendung unterschiedlicher cTn-Assays als Grundlage der Diagnosestellung liegen. So wurde in der BACC-Studie im Gegensatz zur CHOPIN-Studie ein hs-cTn-Assay verwendet, womit in der BACC-Population eventuell ein größerer Anteil kleiner T2MI identifiziert und somit aufgrund des geringeren endogenen Stresslevels vermehrt niedrigere Copeptin-Level bei T2MI-Patienten gemessen werden konnten. Dies könnte zu stärkeren Unterschieden zwischen den Copeptin-Werten von T1MI- und T2MI-Patienten geführt und somit die erhöhte diskriminative Kapazität von Copeptin in der BACC-Studie bewirkt haben. Die Hypothese, dass beim T1MI eine schwerere Schädigung des Myokards zu höheren Copeptin-Werten führt, wird auch von der Beobachtung unterstützt, dass bei STEMI-Patienten im Vergleich zu NSTEMI-Patienten ein erhöhtes Copeptin vorliegt (Reichlin et al., 2009).

Weitere Auffälligkeiten ergaben sich beim CRP. In bisherigen Studien wurden bei Patienten mit T2MI häufig signifikant höhere CRP-Werte als bei Patienten mit T1MI festgestellt (Saaby et al., 2013, Putot et al., 2018, Seo et al., 2020, Bormann et al., 2020). Dies konnte weder in der APACE- noch in der BACC-Studienpopulation bestätigt werden (Nestelberger et al., 2021a). Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der heterogenen Verteilung der Ursachen des T2MI, die sich zwischen den Studien stark unterschieden und das CRP verschieden beeinflussen. So war bei Saaby et al. eine respiratorische Insuffizienz (20,8 %) und bei Putot et al. eine akute Infektion (36,2 %) Hauptursache für den T2MI (Saaby et al., 2013, Putot et al., 2018). Im Gegensatz dazu wurde in der Population dieser Arbeit bei keinem der T2MI-Patienten eine Infektion als Auslöser des T2MI adjudiziert.

Ein Unterschied zu Nestelberger et al. trat jedoch beim NT-proBNP auf, welches in der APACE-Studie nicht signifikant mit dem T2MI assoziiert war (Nestelberger et al., 2021a). Dieses steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der BACC-Studienpopulation, in der NT-proBNP sowohl für MI vs. MV als auch für T1MI vs. T2MI ein signifikanter Prädiktor war. Betrachtet man diesen Unterschied näher, fällt jedoch auf, dass sich NT-proBNP auch in der BACC-Population sowohl in den Basischarakteristika als auch in der univariablen logistischen Regression nicht signifikant zwischen T1MI- und T2MI-Patienten unterschied. Erst in der multivariablen Regressionsanalyse unter Entfernung des Einflusses anderer Biomarker konnte NT-proBNP als signifikanter Prädiktor identifiziert werden. Die

Ergebnisse der APACE-Studie basieren auf einer univariablen Regressionsanalyse und stimmen somit mit denen der BACC-Studie überein. Der Schritt der multivariablen Analyse mehrerer Biomarker wurde in der Analyse der APACE-Studie nicht durchgeführt, weshalb hier kein weiterer Vergleich möglich ist.

Ähnlichkeiten zwischen der BACC-Studie und den beiden anderen Studien zeigten sich in der grundsätzlichen Tendenz der Ergebnisse. Eine zentrale Rolle kommt weiterhin dem cTn zu. Schon in früheren Studien traten signifikante Unterschiede zwischen den Werten von T1MI- und T2MI-Patienten auf (Gupta et al., 2017, Chapman et al., 2018, Hawatmeh et al., 2020, Raphael et al., 2020, Baron et al., 2015, Pandey et al., 2020). Auch in den hier näher betrachteten Populationen hatten Patienten mit T1MI sowohl zu Beginn als auch in den folgenden Stunden höhere cTn-Werte. In der APACE- und in der CHOPIN-Studie wurde die diskriminative Kapazität des Troponins betrachtet und eine AUC von 0,71 sowie 0,631 erhoben. Der Unterschied lässt sich darauf zurückführen, dass bei Nestelberger et al. ein hs-cTn-Assay verwendet wurde und somit eine höhere diskriminative Kapazität erzielt werden konnte. Jedoch kommen auch diese beiden Studien übereinstimmend mit den bisherigen zu dem Ergebnis, dass es einen großen Überschneidungsbereich der Troponin-Werte von T1MI- und T2MI-Patienten gibt, der eine Entscheidung ausschließlich anhand dieses Parameters unmöglich macht. In der BACC-Studie war ein höheres hs-cTnI zudem auch ein signifikanter Prädiktor für einen MI gegenüber einer MV. Dies geht einher mit den bisher beobachteten Unterschieden zwischen den Troponin-Werten von MI- und MV-Patienten, jedoch ist auch hier aufgrund einer starken Überlappung der Werte keine eindeutige Differenzierung anhand der cTn-Konzentrationen möglich (DeFilippis et al., 2019, Sandoval and Thygesen, 2017).

Eine weitere Übereinstimmung der Ergebnisse zeigte sich bei der Betrachtung von FABP. FABP ist ein Protein des Fettsäurestoffwechsels, was als Folge der Ischämie bei einem MI schon frühzeitig im Blut erhöht nachweisbar ist (Lippi et al., 2013). Einhergehend mit den Ergebnissen der BACC-Studie hatten auch bei Nestelberger et al. T1MI-Patienten signifikant höhere Werte als T2MI-Patienten. FABP konnte aber bei beiden Studien die Unterscheidung von T1MI und T2MI nicht verbessern.

Apo A-II, Adiponektin, PARC und TTR spielten ebenfalls eine Rolle in den hier erstellten Modellen, wurden bisher aber in keiner weiteren Studie zur Differenzierung von MI und MV oder T1MI und T2MI untersucht. Apo A-II ist eines der beiden Haupt-Apolipoproteine des High Density Lipoprotein-Cholesterins und moduliert somit verschiedene Schritte des reversen Cholesterintransports. Die Effekte von Apo A-II in der Entstehung von Atherosklerose sind vielfältig und kontrovers diskutiert, ein erhöhtes MI-Risiko bei niedrigeren Apo A-II Leveln wurde nicht festgestellt (Tailleux et al., 2002, Kihara et al.,

2020). Adiponektin ist ein Peptidhormon, das hauptsächlich von weißem Fettgewebe freigesetzt wird und verschiedene Funktionen im Lipid- und Glucose-Stoffwechsel hat (Choi et al., 2020). Adiponektin hat durch eine Reduktion des oxidativen Stresses eine protektive Wirkung aufs Gefäßendothel (Straub and Scherer, 2019). So ist eine Hypoadiponektinämie signifikant mit dem Vorliegen einer KHK assoziiert (Kumada et al., 2003, Otsuka et al., 2007). PARC ist ein Chemokin der CC-Chemokinfamilie, hat eine spezifische chemotaktische Wirkung auf T-Zellen und trägt zur Entstehung von Fibrose bei. Es konnte eine verstärkte Expression von PARC durch eine Makrophagen-Subpopulation bei Patienten mit KHK im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowie eine transiente Erhöhung der PARC-Werte bei einer instabilen AP nachgewiesen werden, jedoch ist der Zusammenhang von PARC und der KHK bisher nicht gut verstanden (Versteyleen et al., 2016, Kraaijeveld et al., 2007). TTR ist ein extrazelluläres Protein, das physiologisch am Transport von Thyroxin und Retinol beteiligt ist. Es wird aber auch mit oxidativem Stress assoziiert und hängt mit verschiedenen Erkrankungen wie Polyneuropathien, Diabetes mellitus und Übergewicht zusammen (Sharma et al., 2019). Ebenso scheint eine Verbindung zwischen TTR und atherosklerotischen Vorgängen zu bestehen, so liegen im Blutserum von Atherosklerose-Patienten und MI-Patienten je nach Isoform veränderte TTR-Werte vor (Stakhneva et al., 2020, Cubedo et al., 2012). Somit werden die vier hier besprochenen Biomarker alle mit pathophysiologischen Mechanismen in der Entstehung der Atherosklerose assoziiert. Trotz ihrer Auswahl für die Modelle dieser Arbeit scheint ihre Bedeutung für die Akutversorgung des MI begrenzt zu sein.

4.3 Biomarker als Entscheidungshilfe in der Notaufnahme

Aktuell werden T1MI, T2MI und MV anhand der Zusammenschau aus anamnestischen und klinischen Befunden, EKG-Auffälligkeiten, laborchemischen Markern und eventuell weiteren Befunden aus diagnostischen Verfahren wie einem TTE oder einer Koronarangiographie diagnostiziert (Thygesen et al., 2018). Ziel ist es, mit der Identifikation relevanter Biomarker die Diagnostik und Therapieentscheidung in der Notaufnahme zu objektivieren und zu vereinfachen.

Die Erhöhung und Dynamik der cTn-Konzentrationen spielen dabei eine zentrale Rolle. Die Werte des Troponins spiegeln jedoch die Ursachen der Erhöhung nicht wider (Thygesen et al., 2018). Obwohl es bei einem T1MI häufig zu stärker erhöhten Troponinwerten sowie zu einer größeren Veränderung über verschiedene Zeitpunkte kommt, wird aufgrund eines großen Überschneidungsbereiches mit dem T2MI und der MV keine Differenzierung der Diagnosen anhand der cTn-Konzentrationen möglich (Chapman and Sandoval, 2020, DeFilippis et al., 2019). Die diskriminative Fähigkeit des Troponins lag in verschiedenen Studien bei einer AUC zwischen 0,51 und 0,71, wobei bei Benutzung eines hochsensitiven

Assays höhere Werte erzielt wurden (Sandoval et al., 2014, Horiuchi et al., 2020, Nestelberger et al., 2021a). Somit gilt es bei der Untersuchung neuer Biomarker, eine bessere diskriminative Kapazität als beim hs-cTn zu erreichen.

In dieser Arbeit konnte bei beiden Modellen mit einer AUC von 0,82 bzw. 0,84 eine gute Differenzierungsfähigkeit gezeigt werden. Somit wiesen die verschiedenen Diagnosegruppen individuelle Profile bezüglich einiger Biomarker auf, die in Kombination eine bessere Unterscheidung erlaubten als einzelne Biomarker. Allerdings war hierfür die Bestimmung von insgesamt vier bzw. sechs Biomarkern notwendig, wovon abgesehen vom hs-cTnI die meisten nicht routinemäßig in der Notaufnahme bestimmt werden. Dies würde zu einem Anstieg der Behandlungskosten führen, weshalb Kosten und Nutzen der Modelle abzuwägen wären. Zudem müssten für eine praktische Anwendung in der Notaufnahme konkrete Schwellenwerte der Biomarker bestimmt werden. Dies geht einher mit den Ergebnissen der zuvor besprochenen Studien von Nestelberger et al. und Horiuchi et al., die ebenfalls keinen einzelnen Biomarker identifizieren konnten, der die diskriminative Kapazität von hs-cTn signifikant übertraf (Nestelberger et al., 2021a, Horiuchi et al., 2020). Bei Horiuchi et al. wurde durch eine Kombination von sechs Biomarkern eine AUC von 0,854 erreicht, was den Ergebnissen dieser Arbeit stark ähnelt (Horiuchi et al., 2020).

Somit können nach aktuellem Stand der Forschung einige Biomarker identifiziert werden, die in Kombination eine bessere Unterscheidung von T1MI, T2MI und MV ermöglichen. Zudem wurde auch für viele weitere Biomarker gezeigt, dass sie keinen Zusammenhang zu den Diagnosen aufweisen. Da in den verschiedenen Studien aber fast vollständig andere Biomarker erhoben wurden, wirft dies die Fragen auf, inwieweit die Biomarker austauschbar sind und ob andere Kombinationen zu anderen Ergebnissen führen könnten. Viele Ergebnisse scheinen auch von der sehr heterogenen Verteilung der Ursachen von T2MI und MV in der jeweiligen Population abzuhängen.

Ein weiterer Ansatz zur Unterscheidung von T1MI, T2MI und MV ist die Kombination von klinischen Variablen und Biomarkern in einem Modell. Schon in einer früheren Analyse der BACC-Kohorte wurden ein hs-cTnI $\leq 40,8$ ng/l, weibliches Geschlecht und nicht vorhandene typische Brustschmerzen als signifikante Prädiktoren des T2MI identifiziert, in einem Modell mit einer AUC von 0,71 kombiniert und als klinischer Score mit Punktwerten untersucht (Neumann et al., 2017). In einer Studie zur externen Validierung des Modells wurde das Modell mit dem Faktor HF > 120 /Min ergänzt. Für diesen Score wurde ein Konkordanzindex von 0,73 erhoben. Der Nutzen der Scores in der klinischen Anwendung ist aufgrund der moderaten Diskriminierungsfähigkeit vermutlich begrenzt (Nestelberger et al., 2021b). Auch bei Horiuchi et al. konnte mit einer Kombination aus Biomarkern (Kreatinin, cTnI, Copeptin, CTproET1, MR-proADM, Procalcitonin) und klinischen Variablen (Rasse, Einnahme von Warfarin, Schmerzcharakteristika, Schmerzlokalisierung, ST-Hebungen, Herzfrequenz) die

AUC des Modells zur Unterscheidung von T1MI und T2MI weiter erhöht werden. Allerdings bestand das Modell aus insgesamt 12 Faktoren, was die Anwendbarkeit in der Praxis deutlich reduziert (Horiuchi et al., 2020). Außerdem widerspricht der Einschluss klinischer Variablen dem ursprünglichen Ziel, durch die Verwendung der Biomarker objektivere Kriterien zu schaffen.

Alternativ wurde die Verwendung von Ratios zur Bestimmung des Verhältnisses zweier Biomarker untersucht. Diese sind in der Praxis einfach zu bestimmen, da nur zwei Biomarker benötigt werden. Für das NT-proBNP/cTnT-Ratio konnte gezeigt werden, dass es sich zwar signifikant zwischen Patienten mit T1MI und T2MI unterschied, die diskriminative Kapazität aber zu verschiedenen Zeitpunkten nur bei einer AUC zwischen 0,745 und 0,777 lag (Nowak et al., 2018). In einer Population von Patienten mit bekannter KHK war das CRP/cTnI-Ratio mit einer AUC von 0,84 der beste Prädiktor für einen T2MI (Putot et al., 2019b). Bei beiden Analysen wurden jedoch nur sehr kleine und spezifische Stichproben untersucht und keine hs-cTn-Assays verwendet, was einen Ansatz für weitere Forschung bietet. Vermutlich kann jedoch mit einem Ratio aus zwei Biomarkern keine ausreichende Allgemeingültigkeit erreicht werden, da die erhobenen Biomarker nur einen Teil der möglichen Ursachen von T2MI und MV widerspiegeln können.

Des Weiteren wird derzeit die Bedeutung von microRNAs (miRNA) als Biomarker der Pathophysiologie und Diagnostik von Atherosklerose, KHK und MI erforscht. MiRNAs sind kleine, nicht kodierende einzelsträngige RNA-Moleküle, die die Genexpression vor allem durch post-transkriptionelles Gen-Silencing regulieren (Mir et al., 2021). Bisher wurden bei einigen miRNAs signifikante Zusammenhänge zu kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen. Beispielsweise liegen miRNA-331 und miRNA-151-3p bei einem STEMI erhöht vor und werden mit der Ruptur eines vulnerablen Plaques assoziiert (Mir et al., 2021). Eine Kombination aus miRNA-19b-3p, miRNA-134-5p und miRNA-186-5p zum Zeitpunkt 0h konnte in einer kleinen Population MI-Patienten mit einer guten diskriminativen Kapazität von Nicht-MI-Patienten unterscheiden (Wang et al., 2016). Auch hier wird sich in Zukunft herausstellen, ob die miRNAs sich zwischen den verschiedenen Subtypen des MI unterscheiden und eine Rolle bei der Differenzierung der Entitäten spielen können.

Somit konnten mit dieser Analyse der BACC-Studie einige wichtige Biomarker zur Differenzierung von T1MI, T2MI und MV identifiziert werden. Ob eine eindeutige Unterscheidung der Diagnosen in der praktischen Anwendung ausschließlich anhand von Biomarkern möglich ist, bleibt weiterhin Gegenstand der Forschung. Zukünftiges Ziel ist einerseits ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen von T2MI und MV, um schon initial bei Diagnosestellung der Grunderkrankung einem T2MI präventiv entgegenwirken zu können. Zudem gilt es, die klinischen und laborchemischen

Unterschiede weiterhin präzise zu analysieren, um eine zeitnahe und objektive Diagnosestellung sowie eine individuell angepasste Therapie zu ermöglichen.

4.4 Stärken und Limitationen dieser Arbeit

Die BACC-Studie ist eine seit 2013 etablierte prospektive Studie, die durch das anamnestische und diagnostische Vorgehen in der Notaufnahme sowie eine aktive Erhebung von weiteren Informationen für die Studie eine große Menge an Daten zur Analyse bietet.

Für diese Arbeit wurden insgesamt 29 Biomarker bestimmt. Hervorzuheben ist, dass die Werte für jeweils nahezu 100 % der Studienpatienten vorlagen. Somit beziehen sich alle Berechnungen auf dieselbe Population, was Verfälschungen, die durch heterogene Subpopulationen entstehen können, verhindert. Die Biomarker repräsentieren eine Vielfalt von pathophysiologischen Mechanismen im Rahmen einer Myokardschädigung und ihr Einfluss auf die Unterscheidung von Myokardinfarktsubtypen und MV konnte zum größten Teil noch gar nicht oder nicht in diesem Umfang untersucht werden. Des Weiteren wurde bisher zwar schon häufiger versucht, Biomarker zur Differenzierung von T1MI und T2MI zu finden, jedoch ist zur Unterscheidung von MI und MV mittels laborchemischer Parameter bisher wenig bekannt. Somit sind sowohl die Menge der untersuchten Biomarker als auch die hier betrachteten Diagnosegruppen ein bisheriges Alleinstellungsmerkmal dieser Arbeit. Des Weiteren wurde mit der Anwendung der WGCNA auf diesen Datensatz eine sehr ausführliche Erhebung der paarweisen Zusammenhänge und der topologischen Beziehungen der Biomarker untereinander sowie der Zusammenhänge von Biomarkern und klinischen Merkmalen möglich. Eine weitere Stärke dieser Arbeit ist die Adjudizierung der Diagnosen nach 4. UDMI. Die Anwendung der 4.UDMI bewirkt wie bereits unter 4.2.3 erläutert durchaus Unterschiede in der Verteilung der Diagnosen, sodass die hier vorgenommene Adjudizierung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht (Hartikainen et al., 2020, Thygesen et al., 2018). Zudem wurde die Adjudizierung verblindet und ohne Kenntnis der Biomarker-Werte vorgenommen, was das Risiko einer Verfälschung deutlich reduziert. Eine Schwierigkeit hierbei lag allerdings beim Troponin, da es Voraussetzung für die Diagnosestellung ist und somit nicht verblindet werden konnte. Dies ist allerdings eine generelle Einschränkung, welche auch in den vergleichbaren Studien auftrat und nicht zu verhindern ist (Nestelberger et al., 2021a, Horiuchi et al., 2020).

Limitierend für die hier erhobenen Ergebnisse ist, dass die Studienpopulationen ausschließlich aus Patienten mit Verdacht auf einen MI in der Notaufnahme besteht. Somit liegt es nahe, dass Patienten, die mit anderen Leitsymptomen in der Notaufnahme vorstellig wurden und dennoch die Diagnose eines MI oder einer MV erhielten, nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Dies betrifft vermehrt Patienten mit T2MI oder MV, da sich diese

seltener mit MI-typischen Symptomen präsentieren, sodass diese Diagnosegruppen in den erhobenen Inzidenzen vermutlich unterrepräsentiert sind (Cohen and Visveswaran, 2020). Zudem ist ungeklärt, ob die Ergebnisse der Biomarker auch auf eine andere Umgebung wie bei einem perioperativen MI zutreffen. Bei der BACC-Studie handelt es sich um eine monozentrische Studie in einem Krankenhaus der Maximalversorgung, weshalb auch eine Validierung in anderen Krankenhäusern und anderen Ländern anzustreben wäre. Zudem sollte insbesondere bei Betrachtung der T2MI-Ergebnisse bedacht werden, dass die Population mit 31 T2MI-Patienten klein war.

Des Weiteren ist bei der Erstellung logistischer Prognosemodelle eine Validierung des Modells notwendig, um eine Überschätzung der Ergebnisse zu vermeiden (Moons et al., 2012b). Eine externe Validierung der Ergebnisse war für die hier erstellten Modelle nicht möglich, da kein zweiter unabhängiger Datensatz zur Verfügung stand. Dem wurde mit dem Verfahren der internen Validierung mittels Bootstrapping entgegengewirkt, was im Vergleich verschiedener interner Validierungsmethoden sowohl Über- als auch Unterschätzung am besten verhindert (Steyerberg et al., 2001). Allerdings kann eine interne Validierung eine externe nicht äquivalent ersetzen (Moons et al., 2012a).

Es sollte beachtet werden, dass der Fokus dieser Arbeit auf der Identifikation von Biomarkern zur Unterscheidung der verschiedenen Diagnosen lag. So konnten einerseits relevante Biomarker identifiziert werden, aber auch für einen großen Teil der Biomarker gezeigt werden, dass sie keine Bedeutung für die Diagnostik haben. Es wurde nicht versucht, einen konkret anwendbaren Score zu erstellen. Somit wurden auch keine Schwellenwerte für die signifikanten Biomarker festgelegt. Dies macht weitere Studien notwendig, die die hier erstellten Modellen hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit in der Praxis untersuchen. Ein Aspekt wird sicherlich auch die Frage sein, ob mit den Biomarkern eine so gute Differenzierung der Diagnosen erreicht werden kann, dass sich die Kosten ihrer Bestimmung rentieren.

4.5 Schlussfolgerung

Die Auswahl und Kombination verschiedener Biomarker in einem Modell kann die Unterscheidung von MI und MV sowie T1MI und T2MI verbessern. So wurden insgesamt sieben Biomarker identifiziert, die in zwei Regressionsmodellen signifikant zur Differenzierung der Diagnosen beitrugen. Für beide Modelle konnte eine gute Diskriminierungsfähigkeit gezeigt werden. Inwieweit diese in der Akutsituation der Notaufnahme in Abwägung zu den entstehenden Kosten sowie zu den Überschneidungsbereichen der Biomarker die Diagnosestellung erleichtern können, gilt es in Zukunft weiter zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

5.1 Deutsch

Zielsetzung: Die Abgrenzung von Typ 1 Myokardinfarkt (T1MI), Typ 2 Myokardinfarkt (T2MI) und Myokardverletzung (MV) ist bei der Diagnosestellung in der Akutsituation der Notaufnahme schwierig. Da die spezifische Therapie der einzelnen Subtypen jedoch unterschiedlich sein kann, ist eine frühe und exakte Differenzierung wichtig. Ziel dieser Arbeit ist es, Biomarker zu identifizieren, die eine Unterscheidung der Diagnosen ermöglichen und die Diagnostik in der Notaufnahme vereinfachen können.

Methodik: Im Rahmen der prospektiven BACC-Studie wurden Patienten, die sich mit Verdacht auf einen Myokardinfarkt in der Notaufnahme vorstellten, untersucht. In Blutproben, welche direkt beim Eintreffen in der Notaufnahme entnommen wurden, wurde ein Multibiomarkerpanel mit insgesamt 29 Biomarkern bestimmt. Die endgültige Diagnose jedes Patienten wurde gemäß den Kriterien der 4. Universellen Definition des MI adjudiziert. Der Einfluss der Biomarker auf die Unterscheidung der Diagnosen MI und MV sowie T1MI und T2MI wurde mit einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse erhoben. Durch eine schrittweise Rückwärtsselektion wurden mehrere Biomarker in einem Modell kombiniert. Im Anschluss wurde eine interne Validierung nach der Bootstrapping-Methode vorgenommen.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 748 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Davon wurde bei 138 Patienten ein MI (107 T1MI und 31 T2MI) und bei 221 eine MV diagnostiziert. Zur Unterscheidung von MI und MV wurde ein Modell erstellt, das sechs Biomarker beinhaltete: Adiponektin, N-Terminales-pro-Brain-Natriuretic-Peptide (NT-proBNP), Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine, Transthyretin, Copeptin und hoch sensitives kardiales Troponin I (hs-cTnI). Nach interner Validierung ergab sich eine AUC von 0,84. Bei der Differenzierung von T1MI und T2MI spielten vier Biomarker eine signifikante Rolle: Apolipoprotein A-II, NT-proBNP, Copeptin, hs-cTnI. Die Kombination dieser Biomarker in einem Modell resultierte in einer AUC von 0,82.

Schlussfolgerung: Von insgesamt 29 untersuchten Biomarkern wurden sieben als relevante Marker identifiziert. Die Kombination mehrerer Biomarker in einem Modell konnte mit einer guten diskriminativen Kapazität zur Differenzierung von Myokardinfarktsubtypen und MV beitragen. Für die Zukunft gilt es, die Anwendbarkeit der Modelle in der Notaufnahme unter Betrachtung der entstehenden Kosten und der Überschneidungsbereiche der Werte zu evaluieren.

5.2 Englisch

Aims: Discrimination of type 1 myocardial infarction (T1MI), type 2 myocardial infarction (T2MI) and myocardial injury in the acute setting of the emergency department is difficult. The specific therapy of these different diagnoses may differ substantially which is why an early and precise distinction remains inevitable. This thesis aims to identify biomarkers for the discrimination of T1MI, T2MI and myocardial injury to improve the diagnostic approach in the emergency department.

Methods: The BACC study recruits patients presenting to the emergency department with symptoms leading to the suspicion of myocardial infarction. In blood samples collected directly at admission a panel of 29 biomarkers was measured. The final diagnosis of each patient was adjudicated following the criteria of the fourth Universal Definition of MI. The value of those biomarkers for the discrimination of MI and myocardial injury as well as for T1MI and T2MI was evaluated using a multivariable logistic regression analysis. Following stepwise backward selection, a model including relevant discriminators was developed. The model was internally validated using bootstrapping.

Results: Overall 748 patients were included in the analysis. Thereof 138 were diagnosed with myocardial infarction (107 T1MI and 31 T2MI) and 221 with myocardial injury. For the discrimination of MI and myocardial injury a multivariable model with six biomarkers was developed including adiponectin, n-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, pulmonary and activation-regulated chemokine, transthyretin, copeptin and high-sensitivity troponin I. Internal validation calculated a for overoptimism calculated area under the curve of 0,84. For the distinction of T1MI and T2MI four significant biomarkers were identified: apolipoprotein A-II, n-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, copeptin and high-sensitivity troponin I. The combination of these biomarkers in a model resulted in an area under the curve of 0,82.

Conclusion: Out of 29 investigated biomarkers seven could be identified as relevant discriminators for the regression models. The combination of these biomarkers in a model allowed a good discrimination of subtypes of MI and myocardial injury. In future it is important to evaluate the application of these models in the emergency department in consideration of the arising costs and the overlap of value ranges.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACS – akutes Koronarsyndrom
AP – Angina Pectoris
APACE – Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation
Apo – Apolipoprotein
ASS – Acetylsalicylsäure
AUC – Fläche unter der Kurve
A2Makro – Alpha-2-Makroglobulin
BACC – Biomarkers in acute cardiac care
BMI – Body-Mass-Index
CABG – Koronararterien-Bypass-Operation
CCS – chronisches Koronarsyndrom
CHOPIN – Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction
CK – Creatinkinase
CK-MB – Muscle-Brain Type Kreatinkinase
COPD – chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPU – Chest Pain Unit
CRP – C-reaktives Protein
cTn – kardiales Troponin
cTnI – kardiales Troponin I
cTnT – kardiales Troponin T
CT-proET1 – C-terminales Pro-Endothelin 1
DAPT – duale antithrombozytäre Therapie
ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EKG – Elektrokardiogramm
ESC – European Society of Cardiology
eGFR – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events
EKG – Elektrokardiogramm
EN-RAGE – Extracellular Newly identified Receptor for Advanced Glycation End-products binding protein
FABP – Fatty acid-binding protein
Hb – Hämoglobin
hs-cTn – hochsensitives kardiales Troponin
hs-cTnI – hochsensitives kardiales Troponin I
hs-cTnT – hochsensitives kardiales Troponin T

KI – Konfidenzintervall
KIM-1 – Kidney Injury Molecule-1
KHK – koronare Herzkrankheit
LDL – Low Density Lipoprotein
LOX-1 – Lectin-like oxidized LDL-Rezeptor
LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion
ME – Moduleigengen
MI – Myokardinfarkt
miRNA – microRNA
MR-proADM – Midregional Pro-Adrenomedullin
MR-proANP – Midregional Pro-A-Typ natriuretisches Peptid
MRT – Magnetresonanztomographie
MV – Myokardverletzung
NSTEMI – Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
NT-proBNP – N-Terminales-pro-Brain-Natriuretic-Peptide
OR – Odds Ratio
ORL – oberes Referenzlimit
PCI – perkutane koronare Intervention
PAI-1 – Plasminogen Activator Inhibitor 1
PARC – Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine
pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit
RANTES – Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted Chemokine
RNA – Ribonukleinsäure
STEMI – ST-Streckenhebungsinfarkt
suPAR – löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor
THP – Tamm-Horsfall-Protein
TIMP-1 – Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1
TM – Thrombomodulin
TNFR2 – Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-2
TOM – Topological Overlap Matrix
TTE – transthorakale Echokardiographie
TTR – Transthyretin
T1MI/ T2MI/ T3MI/ T4MI/ T5MI – Typ 1 /Typ 2/ Typ 3/ Typ 4/ Typ 5 Myokardinfarkt
UDMI – Universelle Definition des Myokardinfarktes
UKE – Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
UHZ – Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg
VCAM-1 – Vascular Cell Adhesion-Molecule-1

WGCNA – Weighted Gene Co-Expression Network Analysis

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Ursachen des T2MI	4
Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen zur Differenzierung von T1MI, T2MI und akuter MV	14
Abbildung 3: Ablauf der BACC-Studie.....	21
Abbildung 4: Überprüfung der Daten für die WGCNA	37
Abbildung 5: Dendrogramm und Moduleinteilung der Biomarker	39
Abbildung 6: Modul-Merkmal-Beziehungen.....	41
Abbildung 7: Netzwerk der Biomarker.....	43

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosenverteilung der Studienpopulation	31
Tabelle 2: Basischarakteristika aller Patienten, der MI-Patienten und der MV-Patienten..	32
Tabelle 3: Basischarakteristika der T1MI- und T2MI-Patienten	34
Tabelle 4: Ursachenverteilung von T2MI und MV.....	36
Tabelle 5: Korrelationskoeffizienten der Modul-Verbundenheit vs. Biomarker-Signifikanz	42
Tabelle 6: Univariate logistische Regression der Biomarker für MI vs. MV	44
Tabelle 7: Multivariable Analyse und Modellerstellung für MI vs. MV	46
Tabelle 8: Univariate logistische Regression der Biomarker für T1MI vs. T2MI	47
Tabelle 9: Multivariable Analyse und Modellerstellung für T1MI vs. T2MI	48

9 Literaturverzeichnis

- AMBROSE, J. A., LOURES-VALE, A., JAVED, U., BUHARI, C. F. & AFTAB, W. 2012. Angiographic correlates in type 1 and 2 MI by the universal definition. *JACC Cardiovasc Imaging*, 5, 463-4.
- AMSTERDAM, E. A., WENGER, N. K., BRINDIS, R. G., CASEY, D. E., JR., GANIATS, T. G., HOLMES, D. R., JR., JAFFE, A. S., JNEID, H., KELLY, R. F., KONTOS, M. C., LEVINE, G. N., LIEBSON, P. R., MUKHERJEE, D., PETERSON, E. D., SABATINE, M. S., SMALLING, R. W. & ZIEMAN, S. J. 2014. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 64, e139-e228.
- BAHIT, M. C., KOCHAR, A. & GRANGER, C. B. 2018. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC Heart Fail*, 6, 179-186.
- BARON, T., HAMBRAEUS, K., SUNDSTRÖM, J., ERLINGE, D., JERNBERG, T. & LINDAHL, B. 2015. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart*, 101, 101-6.
- BENTZON, J. F., OTSUKA, F., VIRMANI, R. & FALK, E. 2014. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*, 114, 1852-66.
- BORMANN, J., PSYRAKIS, D. A., VON JEINSEN, B., GRÜN, D., ELSNER, L. K., WOLTER, J. S., WEFERLING, M., DIOUF, K., KRIECHBAUM, S., TROIDL, C., DÖRR, O., NEF, H., HAMM, C. W., LIEBETRAU, C. & KELLER, T. 2020. Myeloid-related protein 8/14 and high-sensitivity cardiac troponin I to differentiate type 2 myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 304, 144-147.
- BRIATTE, F. 2020. *ggnet: functions to plot networks with ggplot2. R package version 0.1.0* [Online]. Available: <https://rdrr.io/github/briatte/ggnet/> [Accessed June 30 2021].
- BRIEGER, D., EAGLE, K. A., GOODMAN, S. G., STEG, P. G., BUDAJ, A., WHITE, K. & MONTALESCOT, G. 2004. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*, 126, 461-9.
- BUCK, T., BREITHARDT, O. A., FABER, L., FEHSKE, W., FLACHSKAMPF, F. A., FRANKE, A., HAGENDORFF, A., HOFFMANN, R., KRUCK, I., KÜCHERER, H., MENZEL, T., PETHIG, K., TIEMANN, K., VOIGT, J. U., WEIDEMANN, F. & NIXDORFF, U. 2009. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, 4, 3-51.
- BURKE, A. P., FARB, A., MALCOM, G. T., LIANG, Y. H., SMIALEK, J. & VIRMANI, R. 1997. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*, 336, 1276-82.
- CAMPEAU, L. 1976. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*, 54, 522-3.
- CANTO, J. G., SHLIPAK, M. G., ROGERS, W. J., MALMGREN, J. A., FREDERICK, P. D., LAMBREW, C. T., ORNATO, J. P., BARRON, H. V. & KIEFE, C. I. 2000. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *Jama*, 283, 3223-9.
- CHAPMAN, A. R., ADAMSON, P. D. & MILLS, N. L. 2017. Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice. *Heart*, 103, 10-18.
- CHAPMAN, A. R., ADAMSON, P. D., SHAH, A. S. V., ANAND, A., STRACHAN, F. E., FERRY, A. V., KEN LEE, K., BERRY, C., FINDLAY, I., CRUIKSHANK, A., REID, A., GRAY, A., COLLINSON, P. O., APPLE, F., MCALLISTER, D. A., MAGUIRE, D., FOX, K. A. A., VALLEJOS, C. A., KEERIE, C., WEIR, C. J., NEWBY, D. E. & MILLS, N. L. 2020. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*, 141, 161-171.
- CHAPMAN, A. R. & SANDOVAL, Y. 2020. Type 2 Myocardial Infarction: Evolving Approaches to Diagnosis and Risk-Stratification. *Clinical Chemistry*.

- CHAPMAN, A. R., SHAH, A. S. V., LEE, K. K., ANAND, A., FRANCIS, O., ADAMSON, P., MCALLISTER, D. A., STRACHAN, F. E., NEWBY, D. E. & MILLS, N. L. 2018. Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation*, 137, 1236-1245.
- CHOI, H. M., DOSS, H. M. & KIM, K. S. 2020. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci*, 21.
- COHEN, M. & VISVESWARAN, G. 2020. Defining and managing patients with non-ST-elevation myocardial infarction: Sorting through type 1 vs other types. *Clin Cardiol*, 43, 242-250.
- COHN, P. F. 1998. Treatment of chronic myocardial ischemia: rationale and treatment options. *Cardiovasc Drugs Ther*, 12 Suppl 3, 217-23.
- COLLABORATORS, G. M. A. C. O. D. 2015. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 385, 117-171.
- COLLET, J. P., THIELE, H., BARBATO, E., BARTHELEMY, O., BAUERSACHS, J., BHATT, D. L., DENDALE, P., DOROBANTU, M., EDVARDBSEN, T., FOLLIGUET, T., GALE, C. P., GILARD, M., JOBS, A., JUNI, P., LAMBRINOU, E., LEWIS, B. S., MEHILLI, J., MELIGA, E., MERKELY, B., MUELLER, C., ROFFI, M., RUTTEN, F. H., SIBBING, D., SIONTIS, G. C. M. & GROUP, E. S. C. S. D. 2020. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*.
- CUBEDO, J., PADRÓ, T., ALONSO, R., CINCA, J., MATA, P. & BADIMON, L. 2012. Differential proteomic distribution of TTR (pre-albumin) forms in serum and HDL of patients with high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 222, 263-9.
- CULIĆ, V. 2007. Acute risk factors for myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 117, 260-9.
- CURFMAN, G. 2018. Acute Chest Pain in the Emergency Department. *JAMA Intern Med*, 178, 220.
- DAGENAIS, G. R., LEONG, D. P., RANGARAJAN, S., LANAS, F., LOPEZ-JARAMILLO, P., GUPTA, R., DIAZ, R., AVEZUM, A., OLIVEIRA, G. B. F., WIELGOSZ, A., PARAMBATH, S. R., MONY, P., ALHABIB, K. F., TEMIZHAN, A., ISMAIL, N., CHIFAMBA, J., YEATES, K., KHATIB, R., RAHMAN, O., ZATONSKA, K., KAZMI, K., WEI, L., ZHU, J., ROSENGREN, A., VIJAYAKUMAR, K., KAUR, M., MOHAN, V., YUSUFALI, A., KELISHADI, R., TEO, K. K., JOSEPH, P. & YUSUF, S. 2020. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*, 395, 785-794.
- DASARI, T. W., HAMILTON, S., CHEN, A. Y., WANG, T. Y., PETERSON, E. D., DE LEMOS, J. A. & SAUCEDO, J. F. 2016. Non-eligibility for reperfusion therapy in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: Contemporary insights from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *Am Heart J*, 172, 1-8.
- DE BEER, F. C., HIND, C. R., FOX, K. M., ALLAN, R. M., MASERI, A. & PEPYS, M. B. 1982. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J*, 47, 239-43.
- DEFILIPPIS, A. P., CHAPMAN, A. R., MILLS, N. L., DE LEMOS, J. A., ARBAB-ZADEH, A., NEWBY, L. K. & MORROW, D. A. 2019. Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. *Circulation*, 140, 1661-1678.
- DEL CARLO, C. H. 2019. Rule-out myocardial infarction in the high-sensitivity cardiac troponin era. *Int J Cardiol*, 288, 17-18.
- EAGLE, K. A., LIM, M. J., DABBOUS, O. H., PIEPER, K. S., GOLDBERG, R. J., VAN DE WERF, F., GOODMAN, S. G., GRANGER, C. B., STEG, P. G., GORE, J. M., BUDAJ, A., AVEZUM, A., FLATHER, M. D. & FOX, K. A. 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, 2727-33.

- FEIGENBAUM, H. 1990. Role of echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 66, 17h-22h.
- FIELD, A., MILES, J. & FIELD, Z. 2012. *Discovering statistics using R*, Los Angeles, Sage.
- FORSTMEIER, W. & SCHIELZETH, H. 2011. Cryptic multiple hypotheses testing in linear models: overestimated effect sizes and the winner's curse. *Behav Ecol Sociobiol*, 65, 47-55.
- FOX, K. A., CARRUTHERS, K. F., DUNBAR, D. R., GRAHAM, C., MANNING, J. R., DE RAEDT, H., BUYSSCHAERT, I., LAMBRECHTS, D. & VAN DE WERF, F. 2010. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*, 31, 2755-64.
- GAGGIN, H. K., LIU, Y., LYASS, A., VAN KIMMENADE, R. R., MOTIWALA, S. R., KELLY, N. P., MALLICK, A., GANDHI, P. U., IBRAHIM, N. E., SIMON, M. L., BHARDWAJ, A., BELCHER, A. M., HARISIADES, J. E., MASSARO, J. M., D'AGOSTINO, R. B., SR. & JANUZZI, J. L., JR. 2017. Incident Type 2 Myocardial Infarction in a Cohort of Patients Undergoing Coronary or Peripheral Arterial Angiography. *Circulation*, 135, 116-127.
- GARD, A., LINDAHL, B., BATRA, G., HADZIOSMANOVIC, N., HJORT, M., SZUMMER, K. E. & BARON, T. 2018. Interphysician agreement on subclassification of myocardial infarction. *Heart*, 104, 1284-1291.
- GHARACHOULOU, S. M., ALEXANDER, K. P., CHEN, A. Y., WANG, T. Y., MELLONI, C., GIBLER, W. B., POLLACK, C. V., JR., OHMAN, E. M., PETERSON, E. D. & ROE, M. T. 2010. Implications and reasons for the lack of use of reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: findings from the CRUSADE initiative. *Am Heart J*, 159, 757-63.
- GIMBRONE, M. A., JR. & GARCÍA-CARDEÑA, G. 2016. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*, 118, 620-36.
- GÖßWALD, A., SCHIENKIEWITZ, A., NOWOSSADECK, E. & BUSCH, M. A. 2013. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56, 650-655.
- GREENSLADE, J. H., ADIKARI, T., MUELLER, C., SANDOVAL, Y., NESTELBERGER, T., PARSONAGE, W., HAWKINS, T. & CULLEN, L. 2018. Characteristics and occurrence of type 2 myocardial infarction in emergency department patients: a prospective study. *Emerg Med J*, 35, 169-175.
- GUPTA, S., VAIDYA, S. R., ARORA, S., BAHEKAR, A. & DEVARAPALLY, S. R. 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, 348-358.
- HARRELL, F. E. 2015a. Describing, Resampling, Validating, and Simplifying the Model. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. Cham: Springer International Publishing.
- HARRELL, F. E. 2015b. Multivariable Modeling Strategies. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. Cham: Springer International Publishing.
- HARTIKAINEN, T. S., SÖRENSEN, N. A., HALLER, P. M., GOßLING, A., LEHMACHER, J., ZELLER, T., BLANKENBERG, S., WESTERMANN, D. & NEUMANN, J. T. 2020. Clinical application of the 4th Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*, 41, 2209-2216.
- HAWATMEH, A., THAWABI, M., AGGARWAL, R., ABIRAMI, C., VAVILIN, I., WASTY, N., VISVESWARAN, G. & COHEN, M. 2020. Implications of Misclassification of Type 2 Myocardial Infarction on Clinical Outcomes. *Cardiovasc Revasc Med*, 21, 176-179.
- HOOKE, E. A., MALLOW, P. J. & OGLESBY, M. M. 2019. Characteristics and Trends of Emergency Department Visits in the United States (2010-2014). *J Emerg Med*, 56, 344-351.
- HORIUCHI, Y., WETTERSTEN, N., PATEL, M. P., MUELLER, C., NEATH, S. X., CHRISTENSON, R. H., MORGENTHALER, N. G., MCCORD, J., NOWAK, R. M.,

- VILKE, G. M., DANIELS, L. B., HOLLANDER, J. E., APPLE, F. S., CANNON, C. M., NAGURNEY, J. T., SCHREIBER, D., DEFILIPPI, C., HOGAN, C., DIERCKS, D. B., HEADDEN, G., LIMKAKENG, A. T., JR., ANAND, I., WU, A. H. B., EBMAYER, S., JAFFE, A. S., PEACOCK, W. F. & MAISEL, A. 2020. Biomarkers Enhance Discrimination and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. *Circulation*, 142, 1532-1544.
- HUNG, J., ROOS, A., KADESJÖ, E., MCALLISTER, D. A., KIMENAI, D. M., SHAH, A. S. V., ANAND, A., STRACHAN, F. E., FOX, K. A. A., MILLS, N. L., CHAPMAN, A. R. & HOLZMANN, M. J. 2020. Performance of the GRACE 2.0 score in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J*.
- IBÁÑEZ, B., HEUSCH, G., OVIZE, M. & VAN DE WERF, F. 2015. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*, 65, 1454-71.
- IBANEZ, B., JAMES, S., AGEWALL, S., ANTUNES, M. J., BUCCIARELLI-DUCCI, C., BUENO, H., CAFORIO, A. L. P., CREA, F., GOUDEVENOS, J. A., HALVORSEN, S., HINDRICKS, G., KASTRATI, A., LENZEN, M. J., PRESCOTT, E., ROFFI, M., VALGIMIGLI, M., VARENHORST, C., VRANCKX, P., WIDIMSKÝ, P. & GROUP, E. S. D. 2017. 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). *European Heart Journal*, 39, 119-177.
- JAVED, U., AFTAB, W., AMBROSE, J. A., WESSEL, R. J., MOUANOUTOUA, M., HUANG, G., BARUA, R. S., WEILERT, M., SY, F. & THATAI, D. 2009. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 104, 9-13.
- JERNBERG, T., HASVOLD, P., HENRIKSSON, M., HJELM, H., THURESSON, M. & JANZON, M. 2015. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*, 36, 1163-70.
- JOHANSSON, S., ROSENGREN, A., YOUNG, K. & JENNINGS, E. 2017. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*, 17, 53.
- KADESJÖ, E., ROOS, A., SIDDIQUI, A., DESTA, L., LUNDBÄCK, M. & HOLZMANN, M. J. 2019. Acute versus chronic myocardial injury and long-term outcomes. *Heart*, 105, 1905-1912.
- KATRUKHA, I. A. 2013. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc)*, 78, 1447-65.
- KHAN, S. & RASOOL, S. T. 2020. Current use of cardiac biomarkers in various heart conditions. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*.
- KIHARA, T., YAMAGISHI, K., HONDA, K., IKEDA, A., YATSUYA, H., SAITO, I., KOKUBO, Y., YAMAJI, T., SHIMAZU, T., SAWADA, N., IWASAKI, M., ISO, H. & TSUGANE, S. 2020. Apolipoprotein A2 Isoforms in Relation to the Risk of Myocardial Infarction: A Nested Case-Control Analysis in the JPHC Study. *J Atheroscler Thromb*.
- KÖHNLEIN, T. 2017. [Chest pain in the emergency department : Differential diagnosis and diagnostic strategy]. *Internist (Berl)*, 58, 3-7.
- KONTOS, M. C., ROBERTS, B. D., TATUM, J. L., ROBERTS, C. S., JESSE, R. L. & ORNATO, J. P. 2009. Mortality based on the presenting electrocardiogram in patients with myocardial infarction in the troponin era. *Am J Emerg Med*, 27, 146-52.
- KRAAIJEVELD, A. O., DE JAGER, S. C., DE JAGER, W. J., PRAKKEN, B. J., MCCOLL, S. R., HASPELS, I., PUTTER, H., VAN BERKEL, T. J., NAGELKERKEN, L., JUKEMA, J. W. & BIESSEN, E. A. 2007. CC chemokine ligand-5 (CCL5/RANTES) and CC chemokine ligand-18 (CCL18/PARC) are specific markers of refractory unstable angina pectoris and are transiently raised during severe ischemic symptoms. *Circulation*, 116, 1931-41.
- KRISTENSEN, S. D., LAUT, K. G., FAJADET, J., KAIFOSZOVA, Z., KALA, P., DI MARIO, C., WIJNS, W., CLEMMENSEN, P., AGLADZE, V., ANTONIADES, L., ALHABIB, K.

- F., DE BOER, M. J., CLAEYS, M. J., DELEANU, D., DUDEK, D., ERGLIS, A., GILARD, M., GOKTEKIN, O., GUAGLIUMI, G., GUDNASON, T., HANSEN, K. W., HUBER, K., JAMES, S., JANOTA, T., JENNINGS, S., KAJANDER, O., KANAKAKIS, J., KARAMFILOFF, K. K., KEDEV, S., KORNOWSKI, R., LUDMAN, P. F., MERKELY, B., MILICIC, D., NAJAFOV, R., NICOLINI, F. A., NOČ, M., OSTOJIC, M., PEREIRA, H., RADOVANOVIC, D., SABATÉ, M., SOBHY, M., SOKOLOV, M., STUDENCAN, M., TERZIC, I., WAHLER, S. & WIDIMSKY, P. 2014. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*, 35, 1957-70.
- KUBICA, J., ADAMSKI, P., OSTROWSKA, M., SIKORA, J., KUBICA, J. M., SROKA, W. D., STANKOWSKA, K., BUSZKO, K., NAVARESE, E. P., JILMA, B., SILLER-MATULA, J. M., MARSZAŁŁ, M. P., ROŚĆ, D. & KOZIŃSKI, M. 2016. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*, 37, 245-52.
- KUMADA, M., KIHARA, S., SUMITSUJI, S., KAWAMOTO, T., MATSUMOTO, S., OUCHI, N., ARITA, Y., OKAMOTO, Y., SHIMOMURA, I., HIRAOKA, H., NAKAMURA, T., FUNAHASHI, T. & MATSUZAWA, Y. 2003. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23, 85-9.
- LANGFELDER, P. & HORVATH, S. 2008. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. *BMC Bioinformatics*, 9, 559.
- LEVEY, A. S., STEVENS, L. A., SCHMID, C. H., ZHANG, Y. L., CASTRO, A. F., 3RD, FELDMAN, H. I., KUSEK, J. W., EGGERS, P., VAN LENTE, F., GREENE, T. & CORESH, J. 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150, 604-12.
- LIBBY, P., PASTERKAMP, G., CREA, F. & JANG, I. K. 2019. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *Circ Res*, 124, 150-160.
- LIPINSKI, M. J., ESCÁRCEGA, R. O., D'ASCENZO, F., MAGALHÃES, M. A., BAKER, N. C., TORGUSON, R., CHEN, F., EPSTEIN, S. E., MIRÓ, O., LLORENS, P., GIANNITSIS, E., LOTZE, U., LEFEBVRE, S., SEBBANE, M., CRISTOL, J. P., CHENEVIER-GOBEAUX, C., MEUNE, C., EGGERS, K. M., CHARPENTIER, S., TWERENBOLD, R., MUELLER, C., BIONDI-ZOCCAI, G. & WAKSMAN, R. 2014. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 113, 1581-91.
- LIPPI, G., MATTIUZZI, C. & CERVELLIN, G. 2013. Critical review and meta-analysis on the combination of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) and troponin for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Biochem*, 46, 26-30.
- MAIR, J., LINDAHL, B., HAMMARSTEN, O., MÜLLER, C., GIANNITSIS, E., HUBER, K., MÖCKEL, M., PLEBANI, M., THYGESEN, K. & JAFFE, A. S. 2018. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 7, 553-560.
- MANN, J. & DAVIES, M. J. 1999. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart*, 82, 265-8.
- MCCARTHY, C., MURPHY, S., COHEN, J. A., REHMAN, S., JONES-O'CONNOR, M., OLSHAN, D. S., SINGH, A., VADUGANATHAN, M., JANUZZI, J. L., JR. & WASFY, J. H. 2019. Misclassification of Myocardial Injury as Myocardial Infarction: Implications for Assessing Outcomes in Value-Based Programs. *JAMA Cardiol*, 4, 460-464.
- MCCARTHY, C. P., VADUGANATHAN, M. & JANUZZI, J. L., JR. 2018. Type 2 Myocardial Infarction-Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Jama*, 320, 433-434.
- MEMBERS, A. T. F., HAMM, C. W., BASSAND, J.-P., AGEWALL, S., BAX, J., BOERSMA, E., BUENO, H., CASO, P., DUDEK, D., GIELEN, S., HUBER, K., OHMAN, M., PETRIE, M. C., SONNTAG, F., UVA, M. S., STOREY, R. F., WIJNS, W., ZAHGER, D., GUIDELINES, E. C. F. P., BAX, J. J., AURICCHIO, A., BAUMGARTNER, H., CECONI, C., DEAN, V., DEATON, C., FAGARD, R., FUNCK-BRENTANO, C.,

- HASDAI, D., HOES, A., KNUUTI, J., KOLH, P., MCDONAGH, T., MOULIN, C., POLDERMANS, D., POPESCU, B. A., REINER, Ž., SECHTEM, U., SIRNES, P. A., TORBICKI, A., VAHANIAN, A., WINDECKER, S., REVIEWERS, D., WINDECKER, S., ACHENBACH, S., BADIMON, L., BERTRAND, M., BØTKER, H. E., COLLET, J.-P., CREA, F., DANCHIN, N., FALK, E., GOUDEVENOS, J., GULBA, D., HAMBRECHT, R., HERRMANN, J., KASTRATI, A., KJELDSSEN, K., KRISTENSEN, S. D., LANCELLOTTI, P., MEHILLI, J., MERKELY, B., MONTALESCOT, G., NEUMANN, F.-J., NEYSES, L., PERK, J., ROFFI, M., ROMEO, F., RUDA, M., SWAHN, E., VALGIMIGLI, M., VRINTS, C. J. & WIDIMSKY, P. 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). *European Heart Journal*, 32, 2999-3054.
- MEMBERS, A. T. F., STEG, P. G., JAMES, S. K., ATAR, D., BADANO, L. P., LUNDQVIST, C. B., BORGER, M. A., DI MARIO, C., DICKSTEIN, K., DUCROCQ, G., FERNANDEZ-AVILES, F., GERSHLICK, A. H., GIANNUZZI, P., HALVORSEN, S., HUBER, K., JUNI, P., KASTRATI, A., KNUUTI, J., LENZEN, M. J., MAHAFFEY, K. W., VALGIMIGLI, M., VAN'T HOF, A., WIDIMSKY, P., ZAHGER, D., GUIDELINES, E. C. F. P., BAX, J. J., BAUMGARTNER, H., CECONI, C., DEAN, V., DEATON, C., FAGARD, R., FUNCK-BRENTANO, C., HASDAI, D., HOES, A., KIRCHHOF, P., KNUUTI, J., KOLH, P., MCDONAGH, T., MOULIN, C., POPESCU, B. A., REINER, Ž., SECHTEM, U., SIRNES, P. A., TENDERA, M., TORBICKI, A., VAHANIAN, A., WINDECKER, S., REVIEWERS, D., HASDAI, D., ASTIN, F., ÅSTRÖM-OLSSON, K., BUDAJ, A., CLEMMENSEN, P., COLLET, J.-P., FOX, K. A., FUAT, A., GUSTIENE, O., HAMM, C. W., KALA, P., LANCELLOTTI, P., MAGGIONI, A. P., MERKELY, B., NEUMANN, F.-J., PIEPOLI, M. F., VAN DE WERF, F., VERHEUGT, F. & WALLENTIN, L. 2012. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 33, 2569-2619.
- MIR, R., ELFAKI, I., KHULLAR, N., WAZA, A. A., JHA, C., MIR, M. M., NISA, S., MOHAMMAD, B., MIR, T. A., MAQBOOL, M., BARNAWI, J., ALBALAWI, S. O. & ABU-DUHIER, F. M. 2021. Role of Selected miRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Cardiovascular Diseases, Including Coronary Artery Disease, Myocardial Infarction and Atherosclerosis. *J Cardiovasc Dev Dis*, 8.
- MOCKEL, M., SEARLE, J., MULLER, R., SLAGMAN, A., STORCHMANN, H., OESTEREICH, P., WYRWICH, W., ALE-ABAEI, A., VOLLERT, J. O., KOCH, M. & SOMASUNDARAM, R. 2013. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charité Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med*, 20, 103-8.
- MONTALESCOT, G., SECHTEM, U., ACHENBACH, S., ANDREOTTI, F., ARDEN, C., BUDAJ, A., BUGIARDINI, R., CREA, F., CUISSET, T., DI MARIO, C., FERREIRA, J. R., GERSH, B. J., GITT, A. K., HULOT, J. S., MARX, N., OPIE, L. H., PFISTERER, M., PRESCOTT, E., RUSCHITZKA, F., SABATÉ, M., SENIOR, R., TAGGART, D. P., VAN DER WALL, E. E., VRINTS, C. J., ZAMORANO, J. L., ACHENBACH, S., BAUMGARTNER, H., BAX, J. J., BUENO, H., DEAN, V., DEATON, C., EROL, C., FAGARD, R., FERRARI, R., HASDAI, D., HOES, A. W., KIRCHHOF, P., KNUUTI, J., KOLH, P., LANCELLOTTI, P., LINHART, A., NIHOYANNOPOULOS, P., PIEPOLI, M. F., PONIKOWSKI, P., SIRNES, P. A., TAMARGO, J. L., TENDERA, M., TORBICKI, A., WIJNS, W., WINDECKER, S., KNUUTI, J., VALGIMIGLI, M., BUENO, H., CLAEYS, M. J., DONNER-BANZHOF, N., EROL, C., FRANK, H., FUNCK-BRENTANO, C., GAEMPERLI, O., GONZALEZ-JUANATEY, J. R., HAMILOS, M., HASDAI, D., HUSTED, S., JAMES, S. K., KERVINEN, K., KOLH, P., KRISTENSEN, S. D., LANCELLOTTI, P., MAGGIONI, A. P., PIEPOLI, M. F., PRIES, A. R., ROMEO, F., RYDÉN, L., SIMOONS, M. L.,

- SIRNES, P. A., STEG, P. G., TIMMIS, A., WIJNS, W., WINDECKER, S., YILDIRIR, A. & ZAMORANO, J. L. 2013. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34, 2949-3003.
- MOONS, K. G., KENGNE, A. P., GROBBEE, D. E., ROYSTON, P., VERGOUWE, Y., ALTMAN, D. G. & WOODWARD, M. 2012a. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart*, 98, 691-8.
- MOONS, K. G., KENGNE, A. P., WOODWARD, M., ROYSTON, P., VERGOUWE, Y., ALTMAN, D. G. & GROBBEE, D. E. 2012b. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*, 98, 683-90.
- MOY, E., BARRETT, M., COFFEY, R., HINES, A. L. & NEWMAN-TOKER, D. E. 2015. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: variation by patient and facility characteristics. *Diagnosis (Berl)*, 2, 29-40.
- MUELLER, C., MÖCKEL, M., GIANNITSIS, E., HUBER, K., MAIR, J., PLEBANI, M., THYGESEN, K., JAFFE, A. S. & LINDAHL, B. 2018. Use of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 7, 570-576.
- MUNDI, S., MASSARO, M., SCODITTI, E., CARLUCCIO, M. A., VAN HINSBERGH, V. W. M., IRUELA-ARISPE, M. L. & DE CATERINA, R. 2018. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. *Cardiovasc Res*, 114, 35-52.
- NESTELBERGER, T., BOEDDINGHAUS, J., BADERTSCHER, P., TWERENBOLD, R., WILDI, K., BREITENBÜCHER, D., SABTI, Z., PUELACHER, C., RUBINI GIMÉNEZ, M., KOZHUHAROV, N., STREBEL, I., SAZGARY, L., SCHNEIDER, D., JANN, J., DU FAY DE LAVALLAZ, J., MIRÓ, Ò., MARTIN-SANCHEZ, F. J., MORAWIEC, B., KAWECKI, D., MUZYK, P., KELLER, D. I., GEIGY, N., OSSWALD, S., REICHLIN, T. & MUELLER, C. 2017. Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 70, 1558-1568.
- NESTELBERGER, T., BOEDDINGHAUS, J., LOPEZ-AYALA, P., KAIER, T. E., MARBER, M., GYSIN, V., KOEHLIN, L., SANCHEZ, A. Y., GIMÉNEZ, M. R., WUSSLER, D., WALTER, J. E., STREBEL, I., ZIMMERMANN, T., GLARNER, N., MIRÓ, Ò., MARTIN-SANCHEZ, F. J., ZEHNDER, T., TWERENBOLD, R., KELLER, D. I. & MUELLER, C. 2021a. Cardiovascular Biomarkers in the Early Discrimination of Type 2 Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol*.
- NESTELBERGER, T., LOPEZ-AYALA, P., BOEDDINGHAUS, J., STREBEL, I., RUBINI GIMENEZ, M., HUBER, I., WILDI, K., WUSSLER, D., KOEHLIN, L., PREPOUDIS, A., GUALANDRO, D. M., PUELACHER, C., GLARNER, N., HAAF, P., FREY, S., BAKULA, A., WICK, R., MIRÓ, Ò., MARTIN-SANCHEZ, F. J., KAWECKI, D., KELLER, D., TWERENBOLD, R. & MUELLER, C. 2021b. External Validation and Extension of a Clinical Score for the Discrimination of Type 2 Myocardial Infarction. *J Clin Med*, 10.
- NEUMANN, J. T., SÖRENSEN, N. A., RÜBSAMEN, N., OJEDA, F., RENNÉ, T., QADERI, V., TELTROP, E., KRAMER, S., QUANTIUS, L., ZELLER, T., KARAKAS, M., BLANKENBERG, S. & WESTERMANN, D. 2017. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J*, 38, 3514-3520.
- NOWAK, R. M., JACOBSEN, G., CHRISTENSON, R. H., MOYER, M., HUDSON, M. & MCCORD, J. 2018. Differentiating type 1 and 2 acute myocardial infarctions using the N-terminal pro B-type natriuretic peptide/cardiac troponin T ratio. *Am J Emerg Med*, 36, 1849-1854.
- OPOLSKI, M. P. 2020. Mechanisms of myocardial infarction with nonobstructive coronary atherosclerosis: a multifaceted play of different actors with guarded prognosis. *Curr Opin Cardiol*, 35, 697-704.
- OTSUKA, F., SUGIYAMA, S., KOJIMA, S., MARUYOSHI, H., FUNAHASHI, T., SAKAMOTO, T., YOSHIMURA, M., KIMURA, K., UMEMURA, S. & OGAWA, H. 2007. Hypoadiponectinemia is associated with impaired glucose tolerance and coronary artery disease in non-diabetic men. *Circ J*, 71, 1703-9.

- ÖZCAN, C., DELESKOG, A., SCHJERNING OLSEN, A. M., NORDAHL CHRISTENSEN, H., LOCK HANSEN, M. & HILMAR GISLASON, G. 2018. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 4, 25-35.
- PAIVA, L., PROVIDÊNCIA, R., BARRA, S., DINIS, P., FAUSTINO, A. C. & GONÇALVES, L. 2015. Universal definition of myocardial infarction: clinical insights. *Cardiology*, 131, 13-21.
- PANDEY, A. K., DUONG, T., SWIATKIEWICZ, I. & DANIELS, L. B. 2020. A Comparison of Biomarker Rise in Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction. *Am J Med*, 133, 1203-1208.
- POSTMA, S., DAMBRINK, J. H. E., GOSSELINK, A. T. M., OTTERVANGER, J. P., KOLKMAN, E., TEN BERG, J. M., SURYAPRANATA, H. & VAN'T HOF, A. W. J. 2016. The extent of ST elevation and ST deviation as predictors of mortality in ST-segment elevation myocardial patients planned to undergo primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*, 205, 31-36.
- PUTOT, A., CHAGUE, F., MANCKOUNDIA, P., COTTIN, Y. & ZELLER, M. 2019a. Post-Infectious Myocardial Infarction: New Insights for Improved Screening. *J Clin Med*, 8.
- PUTOT, A., DERRIDA, S. B., ZELLER, M., AVONDO, A., RAY, P., MANCKOUNDIA, P. & COTTIN, Y. 2018. Short-Term Prognosis of Myocardial Injury, Type 1, and Type 2 Myocardial Infarction in the Emergency Unit. *Am J Med*, 131, 1209-1219.
- PUTOT, A., JEANMICHEL, M., CHAGUÉ, F., AVONDO, A., RAY, P., MANCKOUNDIA, P., ZELLER, M. & COTTIN, Y. 2019b. Type 1 or Type 2 Myocardial Infarction in Patients with a History of Coronary Artery Disease: Data from the Emergency Department. *J Clin Med*, 8.
- RANASINGHE, I., ALPRANDI-COSTA, B., CHOW, V., ELLIOTT, J. M., WAITES, J., COUNSELL, J. T., LOPÉZ-SENDÓN, J., AVEZUM, A., GOODMAN, S. G., GRANGER, C. B. & BRIEGER, D. 2011. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999-2007. *Am J Cardiol*, 108, 617-24.
- RAPHAEL, C. E., ROGER, V. L., SANDOVAL, Y., SINGH, M., BELL, M., LERMAN, A., RIHAL, C. S., GERSH, B. J., LEWIS, B., LENNON, R. J., JAFFE, A. S. & GULATI, R. 2020. Incidence, Trends, and Outcomes of Type 2 Myocardial Infarction in a Community Cohort. *Circulation*, 141, 454-463.
- REGITZ-ZAGROSEK, V., OERTELT-PRIGIONE, S., PRESCOTT, E., FRANCONI, F., GERDTS, E., FORYST-LUDWIG, A., MAAS, A. H., KAUTZKY-WILLER, A., KNAPPE-WEGNER, D., KINTSCHER, U., LADWIG, K. H., SCHENCK-GUSTAFSSON, K. & STANGL, V. 2016. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*, 37, 24-34.
- REICHLIN, T., HOCHHOLZER, W., STELZIG, C., LAULE, K., FREIDANK, H., MORGENTHALER, N. G., BERGMANN, A., POTOCKI, M., NOVEANU, M., BREIDTHARDT, T., CHRIST, A., BOLDANOVA, T., MERKI, R., SCHAUB, N., BINGISSER, R., CHRIST, M. & MUELLER, C. 2009. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 54, 60-8.
- REITER, R., SWINGEN, C., MOORE, L., HENRY, T. D. & TRAVERSE, J. H. 2012. Circadian dependence of infarct size and left ventricular function after ST elevation myocardial infarction. *Circ Res*, 110, 105-10.
- ROE, M. T., PARSONS, L. S., POLLACK, C. V., JR., CANTO, J. G., BARRON, H. V., EVERY, N. R., ROGERS, W. J. & PETERSON, E. D. 2005. Quality of care by classification of myocardial infarction: treatment patterns for ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 165, 1630-6.
- ROFFI, M., PATRONO, C., COLLET, J.-P., MUELLER, C., VALGIMIGLI, M., ANDREOTTI, F., BAX, J. J., BORGER, M. A., BROTONS, C., CHEW, D. P., GENCER, B., HASENFUSS, G., KJELDSSEN, K., LANCELLOTTI, P., LANDMESSER, U., MEHILLI, J., MUKHERJEE, D., STOREY, R. F., WINDECKER, S. & GROUP, E. S. D. 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). *European Heart Journal*, 37, 267-315.
- SAABY, L., POULSEN, T. S., HOSBOND, S., LARSEN, T. B., PYNDT DIEDERICHSEN, A. C., HALLAS, J., THYGESEN, K. & MICKLEY, H. 2013. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med*, 126, 789-97.
- SANDOVAL, Y. & JAFFE, A. S. 2019. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 73, 1846-1860.
- SANDOVAL, Y., SMITH, S. W., SEXTER, A., SCHULZ, K. & APPLE, F. S. 2020. Use of objective evidence of myocardial ischemia to facilitate the diagnostic and prognostic distinction between type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 9, 62-69.
- SANDOVAL, Y., THORSEN, S. E., SMITH, S. W., SCHULZ, K. M., MURAKAMI, M. M., PEARCE, L. A. & APPLE, F. S. 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, 317-25.
- SANDOVAL, Y. & THYGESEN, K. 2017. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clin Chem*, 63, 101-107.
- SARAFOFF, N., SCHUSTER, T., VOCHER, R., FICHTNER, S., MARTINOFF, S., SCHWAIGER, M., SCHÖMIG, A. & IBRAHIM, T. 2013. Association of ST-elevation and non-ST-elevation presentation on ECG with transmural and size of myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Electrocardiol*, 46, 100-6.
- SARKISIAN, L., SAABY, L., POULSEN, T. S., GERKE, O., JANGAARD, N., HOSBOND, S., DIEDERICHSEN, A. C., THYGESEN, K. & MICKLEY, H. 2016. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med*, 129, 446.e5-446.e21.
- SCANLON, P. J., FAXON, D. P., AUDET, A. M., CARABELLO, B., DEHMER, G. J., EAGLE, K. A., LEGAKO, R. D., LEON, D. F., MURRAY, J. A., NISSEN, S. E., PEPINE, C. J., WATSON, R. M., RITCHIE, J. L., GIBBONS, R. J., CHEITLIN, M. D., GARDNER, T. J., GARSON, A., JR., RUSSELL, R. O., JR., RYAN, T. J. & SMITH, S. C., JR. 1999. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*, 99, 2345-57.
- SCHILDKRAUT, J. M., MYERS, R. H., CUPPLES, L. A., KIELY, D. K. & KANNEL, W. B. 1989. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol*, 64, 555-9.
- SEO, Y., PAIK, J., SHIN, S., KIM, A. & KANG, S. 2020. Differential diagnostic factors of type 1 and type 2 myocardial infarction in patients with elevated cardiac troponin levels. *Clin Exp Emerg Med*, 7, 213-219.
- SGARBOSSA, E. B., BIRNBAUM, Y. & PARRILLO, J. E. 2001. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction: Current concepts for the clinician. *Am Heart J*, 141, 507-17.
- SHARMA, M., KHAN, S., RAHMAN, S. & SINGH, L. R. 2019. The Extracellular Protein, Transthyretin Is an Oxidative Stress Biomarker. *Front Physiol*, 10, 5.
- SMILOWITZ, N. R., SUBRAMANYAM, P., GIANOS, E., REYNOLDS, H. R., SHAH, B. & SEDLIS, S. P. 2018. Treatment and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial injury compared with type 1 myocardial infarction. *Coron Artery Dis*, 29, 46-52.
- STAKHNEVA, E. M., MESHCHERYAKOVA, I. A., DEMIDOV, E. A., STAROSTIN, K. V., PELTEK, S. E., VOEVODA, M. I. & RAGINO, Y. I. 2020. Changes in the proteomic profile of blood serum in coronary atherosclerosis. *J Med Biochem*, 39, 208-214.

- STALLONE, F., TWERENBOLD, R., WILDI, K., REICHLIN, T., RUBINI GIMENEZ, M., HAAF, P., FUECHSLIN, N., HILLINGER, P., JAEGER, C., KREUTZINGER, P., PUELACHER, C., RADOSAVAC, M., MORENO WEIDMANN, Z., MOEHRING, B., HONEGGER, U., SCHUMACHER, C., DENHAERYNCK, K., ARNOLD, C., BINGISSER, R., VOLLERT, J. O., OSSWALD, S. & MUELLER, C. 2014. Prevalence, characteristics and outcome of non-cardiac chest pain and elevated copeptin levels. *Heart*, 100, 1708-14.
- STEIN, G. Y., HERSCOVICI, G., KORENFELD, R., MATETZKY, S., GOTTLIEB, S., ALON, D., GEVRIELOV-YUSIM, N., IAKOBISHVILI, Z. & FUCHS, S. 2014. Type-II myocardial infarction--patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One*, 9, e84285.
- STEPINSKA, J., LETTINO, M., AHRENS, I., BUENO, H., GARCIA-CASTRILLO, L., KHOURY, A., LANCELLOTTI, P., MUELLER, C., MUENZEL, T., OLEKSIK, A., PETRINO, R., GUIMENEZ, M. R., ZAHGER, D., VRINTS, C. J., HALVORSEN, S., DE MARIA, E., LIP, G. Y., ROSSINI, R., CLAEYS, M. & HUBER, K. 2020. Diagnosis and risk stratification of chest pain patients in the emergency department: focus on acute coronary syndromes. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 9, 76-89.
- STEYERBERG, E. W., HARRELL, F. E., JR., BORSBOOM, G. J., EIJKEMANS, M. J., VERGOUWE, Y. & HABBEMA, J. D. 2001. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*, 54, 774-81.
- STRAUB, L. G. & SCHERER, P. E. 2019. Metabolic Messengers: Adiponectin. *Nat Metab*, 1, 334-339.
- SUGIYAMA, T., HASEGAWA, K., KOBAYASHI, Y., TAKAHASHI, O., FUKUI, T. & TSUGAWA, Y. 2015. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *J Am Heart Assoc*, 4, e001445.
- TAILLEUX, A., DURIEZ, P., FRUCHART, J. C. & CLAVEY, V. 2002. Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 164, 1-13.
- THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., CHAITMAN, B. R., BAX, J. J., MORROW, D. A., WHITE, H. D. & GROUP, E. S. D. 2018. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, 40, 237-269.
- THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., SIMOONS, M. L., CHAITMAN, B. R., WHITE, H. D., THYGESEN, K., ALPERT, J. S., WHITE, H. D., JAFFE, A. S., KATUS, H. A., APPLE, F. S., LINDAHL, B., MORROW, D. A., CHAITMAN, B. R., CLEMMENSEN, P. M., JOHANSON, P., HOD, H., UNDERWOOD, R., BAX, J. J., BONOW, J. J., PINTO, F., GIBBONS, R. J., FOX, K. A., ATAR, D., NEWBY, L. K., GALVANI, M., HAMM, C. W., URETSKY, B. F., STEG, P. G., WIJNS, W., BASSAND, J. P., MENASCHE, P., RAVKILDE, J., OHMAN, E. M., ANTMAN, E. M., WALLENTIN, L. C., ARMSTRONG, P. W., SIMOONS, M. L., JANUZZI, J. L., NIEMINEN, M. S., GHEORGHIADE, M., FILIPPATOS, G., LUEPKER, R. V., FORTMANN, S. P., ROSAMOND, W. D., LEVY, D., WOOD, D., SMITH, S. C., HU, D., LOPEZ-SENDON, J. L., ROBERTSON, R. M., WEAVER, D., TENDERA, M., BOVE, A. A., PARKHOMENKO, A. N., VASILIEVA, E. J., MENDIS, S., BAX, J. J., BAUMGARTNER, H., CECONI, C., DEAN, V., DEATON, C., FAGARD, R., FUNCK-BRENTANO, C., HASDAI, D., HOES, A., KIRCHHOF, P., KNUUTI, J., KOLH, P., MCDONAGH, T., MOULIN, C., POPESCU, B. A., REINER, Z., SECHTEM, U., SIRNES, P. A., TENDERA, M., TORBICKI, A., VAHANIAN, A., WINDECKER, S., MORAIS, J., AGUIAR, C., ALMAHMEED, W., ARNAR, D. O., BARILI, F., BLOCH, K. D., BOLGER, A. F., BOTKER, H. E., BOZKURT, B., BUGIARDINI, R., CANNON, C., DE LEMOS, J., EBERLI, F. R., ESCOBAR, E., HLATKY, M., JAMES, S., KERN, K. B., MOLITERNO, D. J., MUELLER, C., NESKOVIC, A. N., et al. 2012a. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1581-98.
- THYGESEN, K., MAIR, J., GIANNITSIS, E., MUELLER, C., LINDAHL, B., BLANKENBERG, S., HUBER, K., PLEBANI, M., BIASUCCI, L. M., TUBARO, M., COLLINSON, P.,

- VENGE, P., HASIN, Y., GALVANI, M., KOENIG, W., HAMM, C., ALPERT, J. S., KATUS, H. & JAFFE, A. S. 2012b. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 33, 2252-7.
- TIBAUT, M., MEKIS, D. & PETROVIC, D. 2017. Pathophysiology of Myocardial Infarction and Acute Management Strategies. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 14, 150-159.
- TOPAL, D. G., ENGSTRØM, T., NEPPER-CHRISTENSEN, L., HOLMVANG, L., KØBER, L., KELBÆK, H. & LØNBORG, J. 2020. Degree of ST-segment elevation in patients with STEMI reflects the acute ischemic burden and the salvage potential. *J Electrocardiol*, 63, 28-34.
- TOWNSEND, N., WILSON, L., BHATNAGAR, P., WICKRAMASINGHE, K., RAYNER, M. & NICHOLS, M. 2016. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*, 37, 3232-3245.
- TWERENBOLD, R., NEUMANN, J. T., SØRENSEN, N. A., OJEDA, F., KARAKAS, M., BOEDDINGHAUS, J., NESTELBERGER, T., BADERTSCHER, P., RUBINI GIMÉNEZ, M., PUELACHER, C., WILDI, K., KOZHUHAROV, N., BREITENBUECHER, D., BISKUP, E., DU FAY DE LAVALLAZ, J., FLORES, D., WUSSLER, D., MIRÓ, Ò., MARTÍN SÁNCHEZ, F. J., MORAWIEC, B., PARENICA, J., GEIGY, N., KELLER, D. I., ZELLER, T., REICHLIN, T., BLANKENBERG, S., WESTERMANN, D. & MUELLER, C. 2018. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 72, 620-632.
- VERSTEYLEN, M. O., MANCA, M., JOOSEN, I. A., SCHMIDT, D. E., DAS, M., HOFSTRA, L., CRIJNS, H. J., BIESSEN, E. A. & KIETSELAER, B. L. 2016. CC chemokine ligands in patients presenting with stable chest pain: association with atherosclerosis and future cardiovascular events. *Neth Heart J*, 24, 722-729.
- WANG, K. J., ZHAO, X., LIU, Y. Z., ZENG, Q. T., MAO, X. B., LI, S. N., ZHANG, M., JIANG, C., ZHOU, Y., QIAN, C., FENG, K. G., GUAN, H. Q., TANG, T. T., CHENG, X. & CHEN, Z. J. 2016. Circulating MiR-19b-3p, MiR-134-5p and MiR-186-5p are Promising Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Cell Physiol Biochem*, 38, 1015-29.
- WELCH, R. D., ZALENSKI, R. J., FREDERICK, P. D., MALMGREN, J. A., COMPTON, S., GRZYBOWSKI, M., THOMAS, S., KOWALENKO, T. & EVERY, N. R. 2001. Prognostic value of a normal or nonspecific initial electrocardiogram in acute myocardial infarction. *Jama*, 286, 1977-84.
- WENTZEL, J. J., CHATZIZISIS, Y. S., GIJSEN, F. J., GIANNOGLOU, G. D., FELDMAN, C. L. & STONE, P. H. 2012. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res*, 96, 234-43.
- WHITE, H. D. 2011. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*, 57, 2406-8.
- WILDI, K., BOEDDINGHAUS, J., NESTELBERGER, T., TWERENBOLD, R., BADERTSCHER, P., WUSSLER, D., GIMÉNEZ, M. R., PUELACHER, C., DU FAY DE LAVALLAZ, J., DIETSCH, S., WALTER, J., KOZHUHAROV, N., MORAWIEC, B., MIRÓ, Ò., JAVIER MARTIN-SANCHEZ, F., SUBRAMANIAM, S., GEIGY, N., KELLER, D. I., REICHLIN, T. & MUELLER, C. 2019. Comparison of fourteen rule-out strategies for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 283, 41-47.
- WORLD HEALTH, O. 2008. The global burden of disease : 2004 update. Geneva: World Health Organization.
- YUSUF, S., HAWKEN, S., OUNPUU, S., DANS, T., AVEZUM, A., LANAS, F., MCQUEEN, M., BUDAJ, A., PAIS, P., VARIGOS, J. & LISHENG, L. 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364, 937-52.
- ZELLER, T., OJEDA, F., BRUNNER, F. J., PEITSMAYER, P., MÜNDEL, T., BINDER, H., PFEIFFER, N., MICHAL, M., WILD, P. S., BLANKENBERG, S. & LACKNER, K. J. 2015. High-sensitivity cardiac troponin I in the general population--defining

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

ZELLER, T., TUNSTALL-PEDOE, H., SAARELA, O., OJEDA, F., SCHNABEL, R. B., TUOVINEN, T., WOODWARD, M., STRUTHERS, A., HUGHES, M., KEE, F., SALOMAA, V., KUULASMAA, K. & BLANKENBERG, S. 2014. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J*, 35, 271-81.

10 Anhang

10.1 Anhang 1: Biomarker

Logarithmierte Werte und Subgruppenvergleiche der Biomarker

	Alle (N=748)	MI (N=138)	MV (N=221)	T1MI (N=107)	T2MI (N=31)	p-Wert MI vs. MV	p-Wert T1MI vs. T2MI
Log Adiponektin	1,7 (1,3, 2,2)	1,6 (1,1, 2,1)	2,0 (1,5, 2,5)	1,4 (1,1, 2,0)	2,0 (1,6, 2,4)	< 0,001	0,0011
Log A2Makro	0,7 (0,5, 1,0)	0,7 (0,5, 1,0)	0,8 (0,7, 1,0)	0,7 (0,5, 1,0)	0,7 (0,6, 1,0)	< 0,001	0,88
Log Apo A-I	1,0 (0,8, 1,2)	1,0 (0,8, 1,2)	1,0 (0,8, 1,2)	1,0 (0,8, 1,2)	1,1 (1,0, 1,3)	0,6	0,018
Log Apo A-II	5,8 (5,6, 6,0)	5,7 (5,6, 5,9)	5,7 (5,5, 5,9)	5,7 (5,6, 5,9)	5,8 (5,7, 6,0)	0,21	0,023
Log Apo C-I	6,0 (5,8, 6,3)	6,0 (5,8, 6,3)	6,0 (5,8, 6,3)	6,0 (5,8, 6,2)	6,2 (5,9, 6,3)	0,54	0,059
Log Apo C-III	6,0 (5,7, 6,2)	6,0 (5,8, 6,3)	6,0 (5,7, 6,3)	6,0 (5,8, 6,3)	6,1 (5,9, 6,3)	0,6	0,47
Log Apo H	6,1 (5,9, 6,3)	6,1 (5,9, 6,3)	6,1 (5,9, 6,3)	6,1 (5,9, 6,3)	6,1 (6,0, 6,3)	0,94	0,65
Log EN-RAGE	4,2 (3,6, 5,1)	4,5 (3,9, 5,2)	4,3 (3,7, 5,1)	4,5 (3,8, 5,2)	4,6 (4,0, 5,3)	0,12	0,89
Log FABP	2,3 (2,3, 2,6)	2,7 (2,3, 3,8)	2,6 (2,3, 3,1)	2,8 (2,3, 3,9)	2,3 (2,3, 3,7)	0,094	0,15
Log Ferritin	5,2 (4,6, 5,9)	5,4 (4,7, 6,0)	5,2 (4,5, 5,9)	5,4 (4,7, 6,0)	5,5 (4,7, 6,0)	0,18	0,79
Log KIM-1	-3,1 (-3,1, -2,7)	-3,1 (-3,1, -2,7)	-2,9 (-3,1, -2,2)	-3,1 (-3,1, -2,7)	-3,0 (-3,1, -2,5)	0,0043	0,65
Log LOX-1	-0,7 (-0,7, -0,3)	-0,5 (-0,7, -0,1)	-0,5 (-0,7, -0,1)	-0,5 (-0,7, -0,1)	-0,5 (-0,7, -0,1)	0,72	0,84
Log Midkine	2,8 (2,3, 3,4)	3,2 (2,6, 3,6)	3,3 (2,8, 3,8)	3,2 (2,6, 3,6)	3,0 (2,6, 3,7)	0,033	0,88
Log Myoglobin	3,7 (3,3, 4,2)	4,2 (3,7, 5,0)	4,0 (3,6, 4,6)	4,2 (3,7, 5,0)	3,9 (3,4, 4,7)	0,031	0,15
Log NT-proBNP	6,8 (5,5, 8,1)	7,5 (6,3, 8,7)	8,1 (7,3, 8,9)	7,5 (6,3, 8,6)	7,4 (6,5, 8,8)	< 0,001	0,81
Log Osteopontin	3,4 (3,1, 3,7)	3,4 (3,2, 3,9)	3,7 (3,4, 4,0)	3,4 (3,2, 3,7)	3,7 (3,3, 4,0)	< 0,001	0,021
Log PAI-1	4,1 (3,7, 4,5)	4,3 (3,9, 4,7)	4,2 (3,7, 4,6)	4,3 (3,9, 4,7)	4,5 (4,1, 4,9)	0,031	0,15
Log PARC	4,9 (4,5, 5,3)	4,9 (4,6, 5,3)	5,2 (4,8, 5,5)	4,9 (4,6, 5,3)	5,0 (4,7, 5,5)	0,0016	0,62
Log RANTES	2,5 (2,0, 2,9)	2,7 (2,2, 3,2)	2,5 (1,9, 2,8)	2,6 (2,2, 3,1)	2,9 (2,4, 3,3)	< 0,001	0,29
Log THP	-3,2 (-3,6, -2,9)	-3,3 (-3,6, -3,0)	-3,5 (-3,8, -3,1)	-3,4 (-3,6, -3,0)	-3,2 (-3,8, -2,8)	0,0032	0,27
Log TIMP-1	4,5 (4,3, 4,8)	4,6 (4,4, 4,9)	4,7 (4,5, 5,0)	4,6 (4,4, 4,8)	4,7 (4,5, 5,0)	0,0088	0,095
Log TM	1,5 (1,3, 1,7)	1,5 (1,3, 1,7)	1,6 (1,4, 1,8)	1,5 (1,3, 1,7)	1,5 (1,4, 1,7)	0,0076	0,3
Log TNFR2	1,9 (1,6, 2,3)	2,0 (1,7, 2,4)	2,3 (1,9, 2,7)	2,0 (1,7, 2,4)	2,0 (1,8, 2,3)	< 0,001	0,38
Log TTR	3,7 (3,5, 3,9)	3,7 (3,6, 3,9)	3,6 (3,4, 3,8)	3,7 (3,6, 3,9)	3,7 (3,5, 4,0)	0,0084	0,27

Log VCAM-1	6,6 (6,4, 6,8)	6,6 (6,4, 6,8)	6,8 (6,6, 7,0)	6,6 (6,4, 6,8)	6,7 (6,5, 7,0)	< 0,001	0,034
Log Copeptin	1,9 (1,2, 3,0)	3,0 (1,9, 4,2)	2,3 (1,6, 3,5)	3,1 (2,0, 4,3)	2,4 (1,6, 4,0)	0,001	0,2
Log suPAR	1,3 (0,9, 1,7)	1,3 (1,0, 1,8)	1,6 (1,2, 2,0)	1,3 (1,0, 1,7)	1,4 (1,1, 2,0)	< 0,001	0,16
Log hs-cTnI 0h	1,9 (1,1, 2,9)	4,5 (2,8, 6,6)	2,5 (1,9, 3,4)	5,2 (3,3, 7,1)	2,9 (2,3, 4,3)	< 0,001	< 0,001
Log CRP	1,6 (1,6, 1,9)	1,6 (1,6, 2,4)	1,6 (1,6, 2,6)	1,6 (1,6, 2,2)	1,6 (1,6, 2,5)	0,3	0,49

MI = Myokardinfarkt, MV = Myokardverletzung, T1MI = Typ 1 Myokardinfarkt, T2MI = Typ 2 Myokardinfarkt, A2Makro = Alpha-2-Makroglobulin, Apo = Apolipoprotein, EN-RAGE = Extracellular Newly identified Receptor for Advanced Glycation End-products binding protein, FABP = Fatty acid-binding protein, KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1, LOX-1 = Lectin-like oxidized LDL-Rezeptor, NT-proBNP = N-Terminales-pro-Brain-Natriuretic-Peptide, PAI-1 = Plasminogen Aktivator Inhibitor 1, PARC = Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine, RANTES = Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted Chemokine, THP = Tamm-Horsfall-Protein, TIMP-1 = Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1, TM = Thrombomodulin, TNFR2 = Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-2, TTR = Transthyretin, VCAM-1 = Vascular Cell Adhesion-Molecul-1, suPAR = löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor, hs-cTnI = hochsensitives kardiales Troponin I, CRP = C-reaktives Protein

Pearson-Korrelationen aller Biomarker

	Log Adiponectin	Log A2-Makro	Log Apo A-I	Log Apo A-II	Log Apo C-I	Log Apo C-III	Log Apo H	Log EN-RAGE	Log FABP	Log Ferritin
Log Adiponectin	1,00	0,38	0,31	0,06	0,15	-0,09	0,05	-0,01	0,16	-0,06
Log A2Makro	0,38	1,00	0,11	0,10	0,08	0,00	0,14	0,02	0,12	0,02
Log Apo A-I	0,31	0,11	1,00	0,69	0,63	0,38	0,35	-0,05	-0,11	-0,08
Log Apo A-II	0,06	0,10	0,69	1,00	0,77	0,59	0,47	-0,08	-0,17	-0,02
Log Apo C-I	0,15	0,08	0,63	0,77	1,00	0,74	0,43	-0,02	-0,09	-0,07
Log Apo C-III	-0,09	0,00	0,38	0,59	0,74	1,00	0,44	-0,01	0,00	0,06
Log Apo H	0,05	0,14	0,35	0,47	0,43	0,44	1,00	-0,03	0,02	0,04
Log EN-RAGE	-0,01	0,02	-0,05	-0,08	-0,02	-0,01	-0,03	1,00	0,13	0,14
Log FABP	0,16	0,12	-0,11	-0,17	-0,09	0,00	0,02	0,13	1,00	0,17
Log Ferritin	-0,06	0,02	-0,08	-0,02	-0,07	0,06	0,04	0,14	0,17	1,00
Log KIM-1	0,20	0,21	-0,06	-0,08	0,01	0,20	0,14	0,05	0,24	0,13
Log LOX-1	0,13	0,15	-0,10	-0,10	-0,04	-0,01	-0,03	0,61	0,36	0,13
Log Midkine	0,29	0,33	-0,02	-0,12	0,00	0,07	0,18	0,10	0,41	0,15
Log Myoglobin	0,14	0,23	-0,10	-0,14	-0,09	0,02	0,09	0,11	0,77	0,21
Log NT-proBNP	0,42	0,31	-0,09	-0,24	-0,16	-0,10	0,06	0,06	0,42	0,05
Log Osteopontin	0,27	0,25	-0,12	-0,21	-0,09	-0,08	0,16	0,14	0,33	0,14
Log PAI-1	0,01	0,07	0,06	0,09	0,11	0,20	0,13	0,16	0,08	0,11
Log PARC	0,12	0,20	-0,16	-0,20	-0,13	0,00	0,13	0,12	0,26	0,17

Log RANTES	0,10	0,07	0,17	0,15	0,16	0,09	0,11	0,04	0,00	0,00
Log THP	-0,08	-0,04	0,19	0,21	0,13	-0,06	-0,11	-0,10	-0,32	-0,08
Log TIMP-1	0,33	0,41	-0,09	-0,20	-0,12	-0,04	0,12	0,17	0,34	0,20
Log TM	0,24	0,17	-0,04	-0,07	0,03	0,11	0,24	0,08	0,39	0,06
Log TNFR2	0,30	0,33	-0,15	-0,20	-0,10	0,03	0,20	0,17	0,47	0,19
Log TTR	-0,18	-0,11	0,43	0,64	0,46	0,50	0,45	-0,05	-0,11	0,02
Log VCAM-1	0,34	0,39	-0,08	-0,20	-0,13	-0,06	0,14	0,08	0,33	0,11
Log Copeptin	0,04	0,10	-0,16	-0,19	-0,13	0,01	0,06	0,10	0,41	0,21
Log suPAR	0,24	0,27	-0,16	-0,23	-0,16	-0,05	0,03	0,07	0,37	0,06
Log hs-Tnl 0h	0,05	0,06	-0,13	-0,20	-0,12	-0,05	-0,02	0,14	0,59	0,11
Log CRP	0,09	0,08	-0,25	-0,33	-0,25	-0,17	-0,09	0,21	0,22	0,25

	Log KIM-1	Log LOX-1	Log Midkine	Log Myoglobin	Log NT-proBNP	Log Osteopontin	Log PAI-1	Log PARC	Log RANTES	Log THP
Log Adiponectin	0,20	0,13	0,29	0,14	0,42	0,27	0,01	0,12	0,10	-0,08
Log A2Makro	0,21	0,15	0,33	0,23	0,31	0,25	0,07	0,20	0,07	-0,04
Log Apo A-I	-0,06	-0,10	-0,02	-0,10	-0,09	-0,12	0,06	-0,16	0,17	0,19
Log Apo A-II	-0,08	-0,10	-0,12	-0,14	-0,24	-0,21	0,09	-0,20	0,15	0,21
Log Apo C-I	0,01	-0,04	0,00	-0,09	-0,16	-0,09	0,11	-0,13	0,16	0,13
Log Apo C-III	0,20	-0,01	0,07	0,02	-0,10	-0,08	0,20	0,00	0,09	-0,06
Log Apo H	0,14	-0,03	0,18	0,09	0,06	0,16	0,13	0,13	0,11	-0,11
Log EN-RAGE	0,05	0,61	0,10	0,11	0,06	0,14	0,16	0,12	0,04	-0,10
Log FABP	0,24	0,36	0,41	0,77	0,42	0,33	0,08	0,26	0,00	-0,32
Log Ferritin	0,13	0,13	0,15	0,21	0,05	0,14	0,11	0,17	0,00	-0,08
Log KIM-1	1,00	0,22	0,32	0,20	0,38	0,35	0,12	0,21	-0,06	-0,27
Log LOX-1	0,22	1,00	0,31	0,27	0,27	0,30	0,17	0,19	0,01	-0,22
Log Midkine	0,32	0,31	1,00	0,44	0,43	0,53	0,20	0,40	0,15	-0,45
Log Myoglobin	0,20	0,27	0,44	1,00	0,31	0,31	0,13	0,31	0,06	-0,25
Log NT-proBNP	0,38	0,27	0,43	0,31	1,00	0,53	0,02	0,41	-0,10	-0,41
Log Osteopontin	0,35	0,30	0,53	0,31	0,53	1,00	0,09	0,44	-0,02	-0,40
Log PAI-1	0,12	0,17	0,20	0,13	0,02	0,09	1,00	0,25	0,63	-0,03
Log PARC	0,21	0,19	0,40	0,31	0,41	0,44	0,25	1,00	0,11	-0,37
Log RANTES	-0,06	0,01	0,15	0,06	-0,10	-0,02	0,63	0,11	1,00	0,05
Log THP	-0,27	-0,22	-0,45	-0,25	-0,41	-0,40	-0,03	-0,37	0,05	1,00

Log TIMP-1	0,44	0,38	0,55	0,39	0,52	0,57	0,42	0,56	0,20	-0,37
Log TM	0,40	0,35	0,46	0,36	0,38	0,57	0,02	0,35	-0,05	-0,40
Log TNFR2	0,48	0,43	0,63	0,47	0,52	0,63	0,21	0,56	0,00	-0,50
Log TTR	-0,10	-0,10	-0,11	-0,04	-0,31	-0,25	0,00	-0,23	0,06	0,11
Log VCAM-1	0,42	0,26	0,46	0,36	0,50	0,54	0,08	0,49	-0,09	-0,36
Log Copeptin	0,25	0,20	0,46	0,43	0,33	0,35	0,12	0,28	0,02	-0,37
Log suPAR	0,38	0,31	0,44	0,31	0,45	0,51	0,07	0,37	-0,11	-0,34
Log hs-Tnl 0h	0,13	0,20	0,24	0,46	0,45	0,20	0,09	0,17	0,03	-0,16
Log CRP	0,25	0,27	0,24	0,12	0,37	0,36	0,14	0,38	-0,03	-0,30

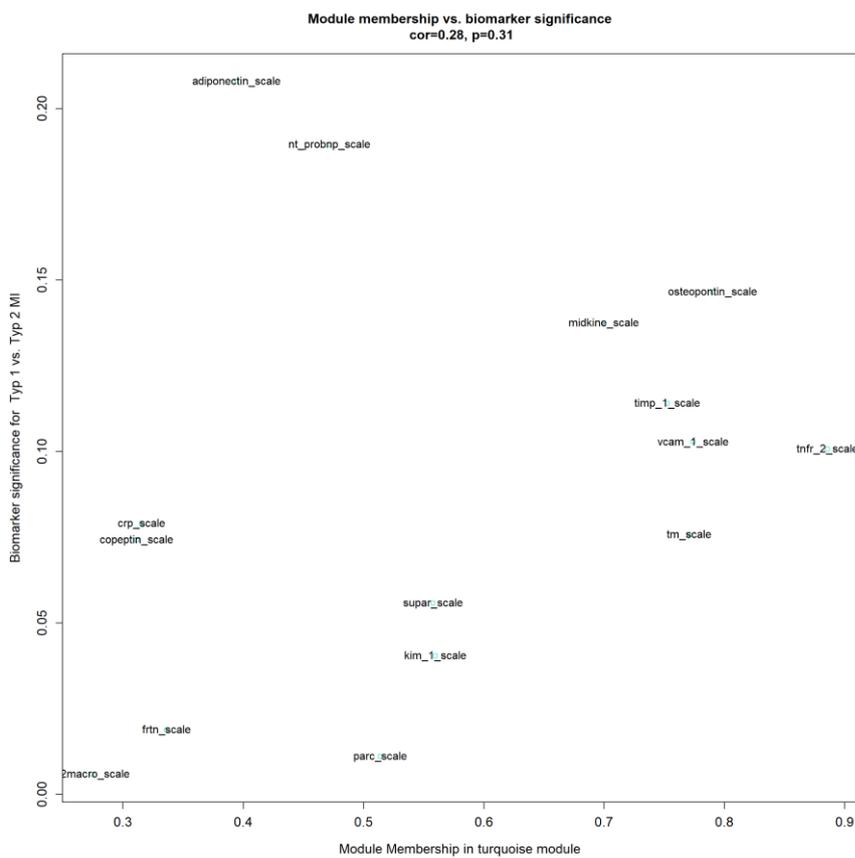
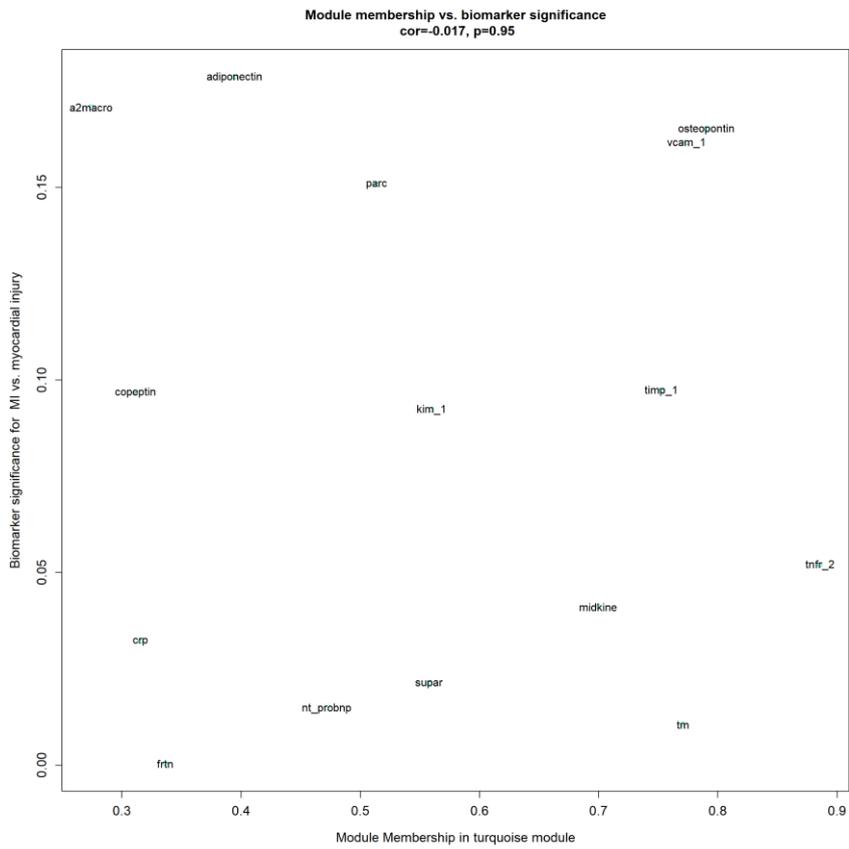
	Log TIMP-1	Log TM	Log TNFR2	Log TTR	Log VCAM-1	Log Copeptin	Log suPAR	Log hs-Tnl 0h	Log CRP
Log Adiponectin	0,33	0,24	0,30	-0,18	0,34	0,04	0,24	0,05	0,09
Log A2Makro	0,41	0,17	0,33	-0,11	0,39	0,10	0,27	0,06	0,08
Log Apo A-I	-0,09	-0,04	-0,15	0,43	-0,08	-0,16	-0,16	-0,13	-0,25
Log Apo A-II	-0,20	-0,07	-0,20	0,64	-0,20	-0,19	-0,23	-0,20	-0,33
Log Apo C-I	-0,12	0,03	-0,10	0,46	-0,13	-0,13	-0,16	-0,12	-0,25
Log Apo C-III	-0,04	0,11	0,03	0,50	-0,06	0,01	-0,05	-0,05	-0,17
Log Apo H	0,12	0,24	0,20	0,45	0,14	0,06	0,03	-0,02	-0,09
Log EN-RAGE	0,17	0,08	0,17	-0,05	0,08	0,10	0,07	0,14	0,21
Log FABP	0,34	0,39	0,47	-0,10	0,33	0,41	0,37	0,59	0,22
Log Ferritin	0,20	0,06	0,19	0,02	0,11	0,21	0,06	0,11	0,25
Log KIM-1	0,44	0,40	0,48	-0,10	0,42	0,25	0,38	0,13	0,25
Log LOX-1	0,38	0,35	0,43	-0,10	0,26	0,20	0,31	0,20	0,27
Log Midkine	0,55	0,46	0,63	-0,11	0,46	0,46	0,44	0,24	0,24
Log Myoglobin	0,39	0,36	0,47	-0,04	0,36	0,43	0,31	0,46	0,12
Log NT-proBNP	0,52	0,38	0,52	-0,31	0,50	0,33	0,45	0,45	0,37
Log Osteopontin	0,57	0,57	0,63	-0,25	0,54	0,35	0,51	0,20	0,36
Log PAI-1	0,42	0,02	0,21	0,00	0,08	0,12	0,07	0,09	0,14
Log PARC	0,56	0,35	0,56	-0,23	0,49	0,28	0,37	0,17	0,38
Log RANTES	0,20	-0,05	0,00	0,06	-0,09	0,02	-0,11	0,03	-0,03
Log THP	-0,37	-0,40	-0,50	0,11	-0,36	-0,37	-0,34	-0,16	-0,30
Log TIMP-1	1,00	0,50	0,76	-0,30	0,69	0,40	0,51	0,21	0,49
Log TM	0,50	1,00	0,73	-0,04	0,59	0,31	0,53	0,11	0,18

Log TNFR2	0,76	0,73	1,00	-0,21	0,79	0,45	0,64	0,19	0,44
Log TTR	-0,30	-0,04	-0,21	1,00	-0,23	-0,13	-0,26	-0,15	-0,45
Log VCAM-1	0,69	0,59	0,79	-0,23	1,00	0,30	0,52	0,12	0,31
Log Copeptin	0,40	0,31	0,45	-0,13	0,30	1,00	0,26	0,26	0,29
Log suPAR	0,51	0,53	0,64	-0,26	0,52	0,26	1,00	0,16	0,29
Log hs-Tnl 0h	0,21	0,11	0,19	-0,15	0,12	0,26	0,16	1,00	0,22
Log CRP	0,49	0,18	0,44	-0,45	0,31	0,29	0,29	0,22	1,00

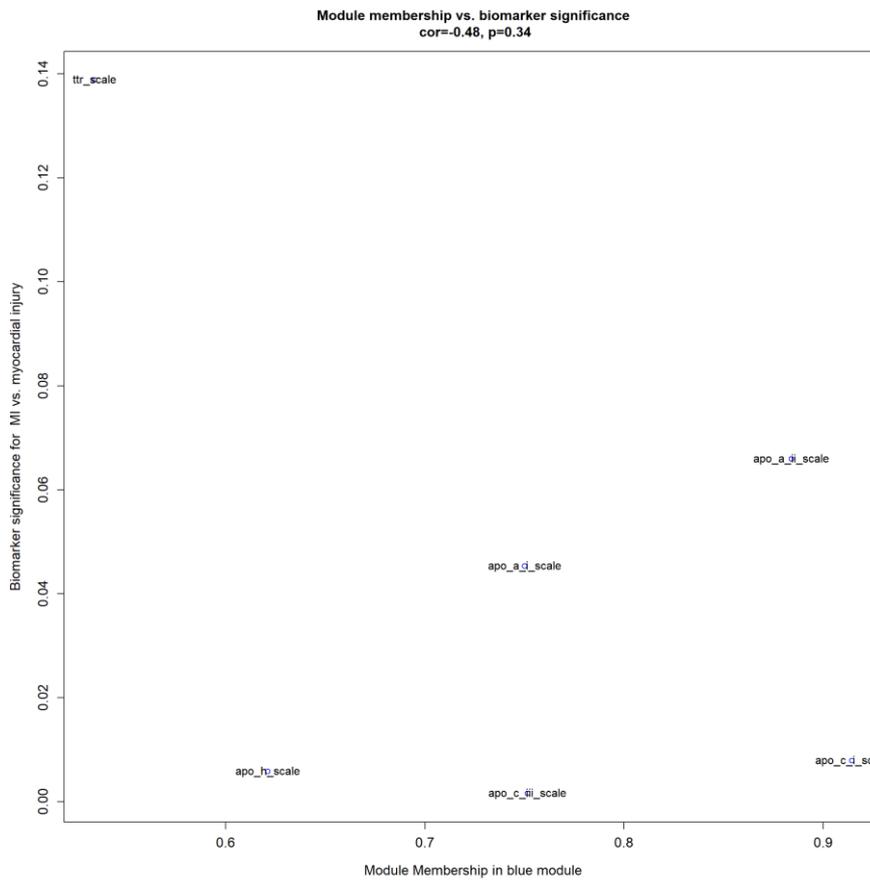
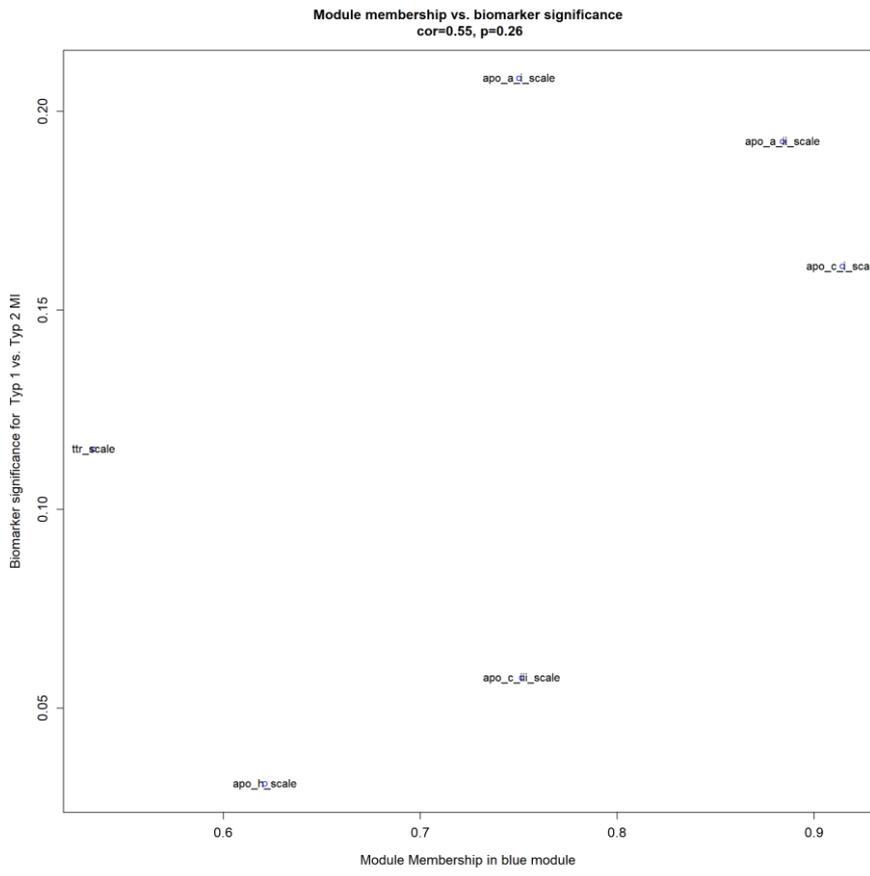
A2Makro = Alpha-2-Makroglobulin, Apo = Apolipoprotein, EN-RAGE = Extracellular Newly identified Receptor for Advanced Glycation End-products binding protein, FABP = Fatty acid-binding protein, KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1, LOX-1 = Lectin-like oxidized LDL-Rezeptor, NT-proBNP = N-Terminales-pro-Brain-Natriuretic-Peptide, PAI-1 = Plasminogen Activator Inhibitor 1, PARC = Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine, RANTES = Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted Chemokine, THP = Tamm-Horsfall-Protein, TIMP-1 = Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1, TM = Thrombomodulin, TNFR2 = Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-2, TTR = Transthyretin, VCAM-1 = Vascular Cell Adhesion-Molecule-1, suPAR = löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor, hs-cTnl = hochsensitives kardiales Troponin I, CRP = C-reaktives Protein

10.2 Anhang 2: Modul-Verbundenheit vs. Biomarker-Signifikanz

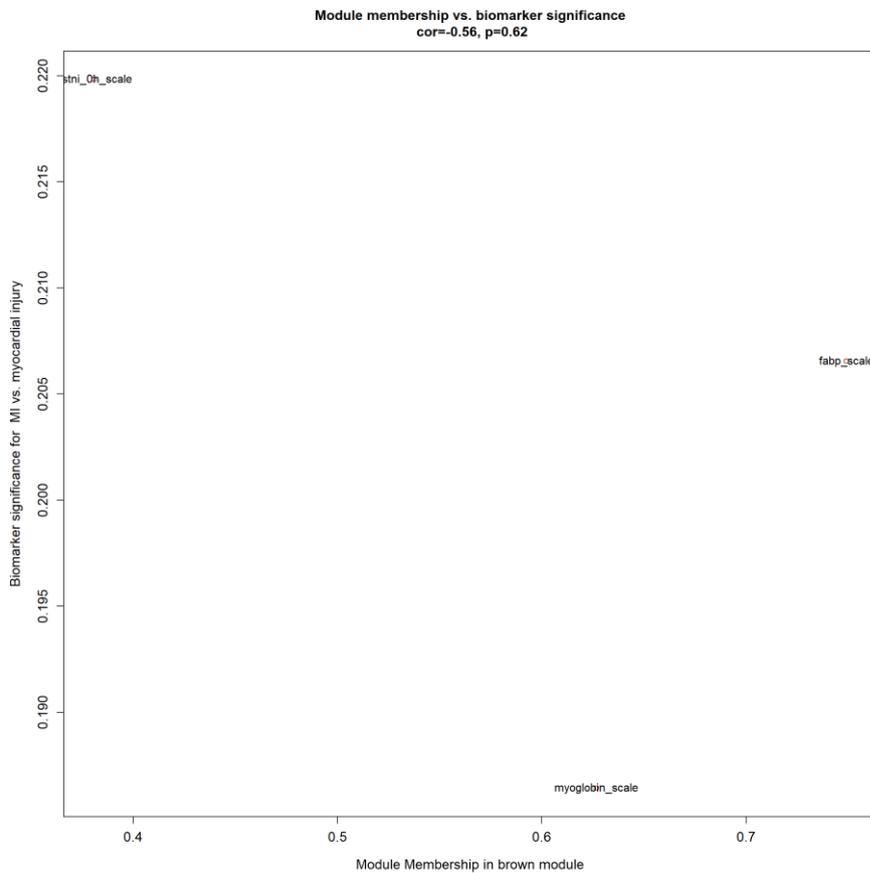
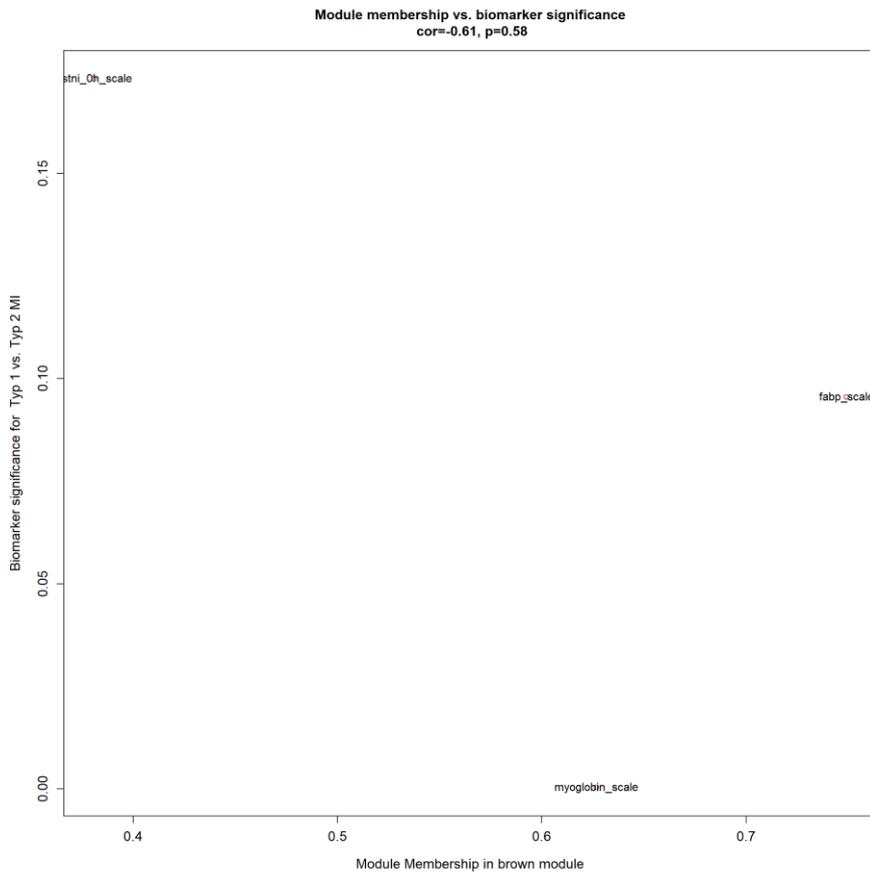
Türkises Modul



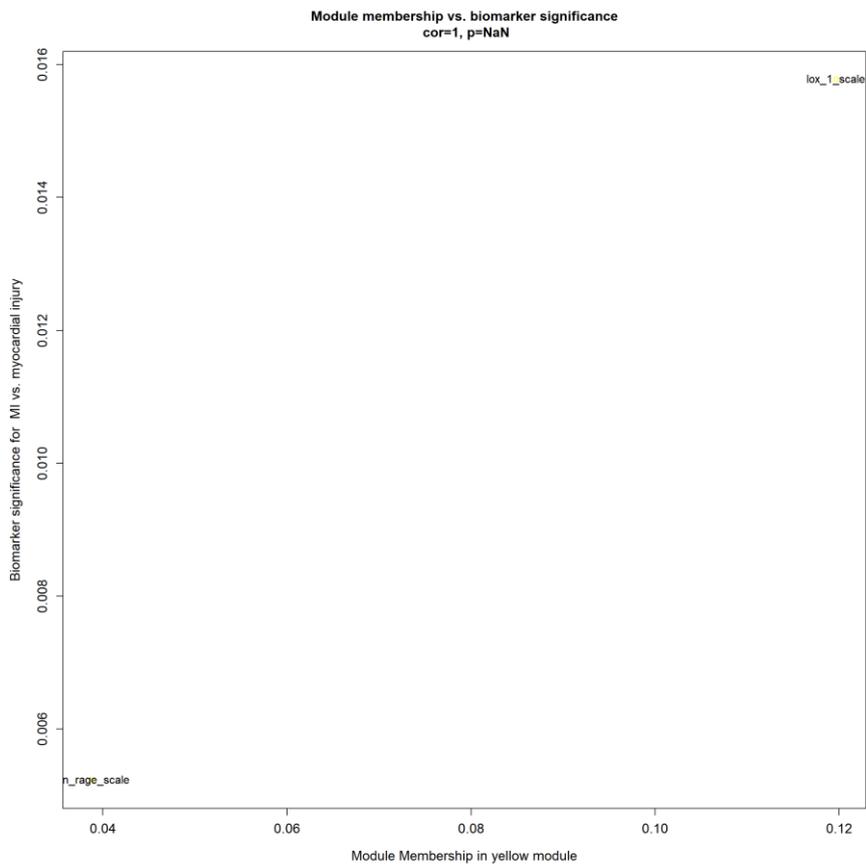
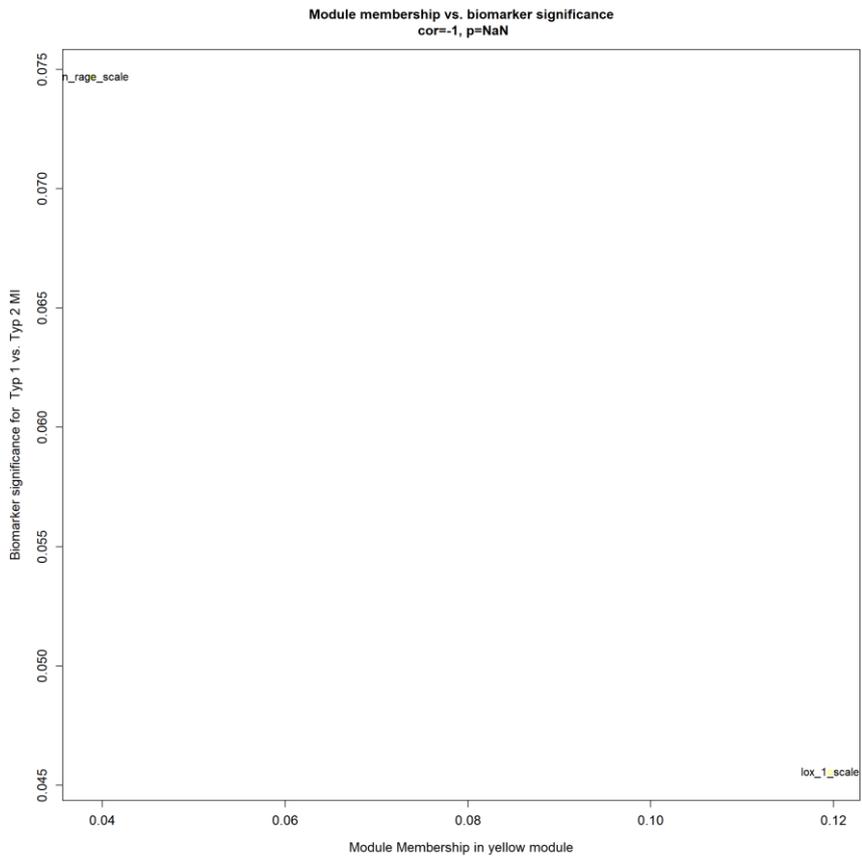
Blaues Modul



Braunes Modul



Gelbes Modul



10.3 Anhang 3: Anpassung der logistischen Regression für Alter und Geschlecht

MI vs. MV

	Odds Ratio	95% KI	p-Wert
Log Adiponektin	0,643	[0,433, 0,946]	0,026
Log A2Makro	0,414	[0,174, 0,962]	0,043
Log Apo A-I	1,115	[0,534, 2,383]	0,77
Log Apo A-II	1,353	[0,64, 2,921]	0,43
Log Apo C-I	1,272	[0,639, 2,563]	0,5
Log Apo C-III	0,991	[0,578, 1,703]	0,97
Log Apo H	1,176	[0,56, 2,502]	0,67
Log EN-RAGE	1,118	[0,947, 1,322]	0,19
Log FABP	1,754	[NA, NA]	< 0,001
Log Ferritin	1,164	[0,938, 1,449]	0,17
Log KIM-1	0,656	[0,435, 0,964]	0,037
Log LOX-1	1,002	[0,649, 1,512]	0,99
Log Midkine	1,032	[0,749, 1,42]	0,85
Log Myoglobin	1,530	[1,173, 2,021]	0,0021
Log NT-proBNP	0,884	[0,752, 1,036]	0,13
Log Osteopontin	0,724	[0,456, 1,14]	0,17
Log PAI-1	1,303	[0,951, 1,798]	0,1
Log PARC	0,658	[0,425, 1,004]	0,055
Log RANTES	1,613	[1,215, 2,175]	0,0012
Log THP	1,220	[NA, NA]	0,35
Log TIMP-1	0,733	[0,401, 1,281]	0,29
Log TM	0,988	[0,549, 1,759]	0,97
Log TNFR2	0,795	[0,549, 1,129]	0,21
Log TTR	2,056	[1,002, 4,37]	0,055
Log VCAM-1	0,438	[0,221, 0,842]	0,016
Log Copeptin	1,452	[1,22, 1,739]	< 0,001
Log suPAR	0,823	[0,587, 1,131]	0,24
Log hs-cTnl 0h	1,544	[1,366, 1,762]	< 0,001
Log CRP	0,965	[0,75, 1,232]	0,77

KI = Konfidenzintervall, A2Makro = Alpha-2-Makroglobulin, Apo = Apolipoprotein, EN-RAGE = Extracellular Newly identified Receptor for Advanced Glycation End-products binding protein, FABP = Fatty acid-binding protein, KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1, LOX-1 = Lectin-like oxidized LDL-Rezeptor, NT-proBNP = N-Terminales-pro-Brain-Natriuretic-Peptide, PAI-1 = Plasminogen Activator Inhibitor 1, PARC = Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine, RANTES = Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted Chemokine, THP = Tamm-Horsfall-Protein, TIMP-1 = Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1, TM = Thrombomodulin, TNFR2 = Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-2, TTR = Transthyretin, VCAM-1 = Vascular Cell Adhesion-Molecule-1, suPAR = löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor, hs-cTnl = hochsensitives kardiales Troponin I, CRP = C-reaktives Protein

T1MI vs. T2MI

	Odds Ratio	95% KI	p-Wert
Log Adiponektin	0,329	[0,148, 0,684]	0,004
Log A2Makro	0,937	[0,195, 4,627]	0,94

Log Apo A-I	0,176	[0,031, 0,861]	0,04
Log Apo A-II	0,169	[0,031, 0,772]	0,03
Log Apo C-I	0,284	[0,063, 1,145]	0,087
Log Apo C-III	0,724	[0,257, 1,965]	0,53
Log Apo H	0,589	[0,149, 2,15]	0,43
Log EN-RAGE	1,087	[0,806, 1,5]	0,6
Log FABP	1,362	[NA, NA]	0,14
Log Ferritin	0,938	[0,624, 1,392]	0,75
Log KIM-1	1,016	[0,497, 2,346]	0,97
Log LOX-1	1,306	[0,585, 3,541]	0,55
Log Midkine	0,937	[0,559, 1,619]	0,81
Log Myoglobin	1,205	[0,815, 1,867]	0,37
Log NT-proBNP	0,905	[0,691, 1,182]	0,46
Log Osteopontin	0,428	[0,164, 1,067]	0,073
Log PAI-1	0,604	[0,317, 1,12]	0,11
Log PARC	0,759	[0,322, 1,821]	0,53
Log RANTES	0,936	[0,578, 1,49]	0,78
Log THP	1,055	[NA, NA]	0,88
Log TIMP-1	0,353	[0,115, 1,048]	0,063
Log TM	0,607	[0,241, 1,551]	0,28
Log TNFR2	0,783	[0,434, 1,452]	0,42
Log TTR	0,359	[0,076, 1,503]	0,17
Log VCAM-1	0,392	[0,127, 1,185]	0,098
Log Copeptin	1,242	[0,922, 1,702]	0,16
Log suPAR	0,767	[0,447, 1,296]	0,32
Log hs-cTnl 0h	1,509	[1,223, 1,928]	< 0,001
Log CRP	0,945	[0,626, 1,508]	0,8

KI = Konfidenzintervall, A2Makro = Alpha-2-Makroglobulin, Apo = Apolipoprotein, EN-RAGE = Extracellular Newly identified Receptor for Advanced Glycation End-products binding protein, FABP = Fatty acid-binding protein, KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1, LOX-1 = Lectin-like oxidized LDL-Rezeptor, NT-proBNP = N-Terminales-pro-Brain-Natriuretic-Peptide, PAI-1 = Plasminogen Activator Inhibitor 1, PARC = Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine, RANTES = Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted Chemokine, THP = Tamm-Horsfall-Protein, TIMP-1 = Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1, TM = Thrombomodulin, TNFR2 = Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-2, TTR = Transthyretin, VCAM-1 = Vascular Cell Adhesion-Molecule-1, suPAR = löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor, hs-cTnl = hochsensitives kardiales Troponin I, CRP = C-reaktives Protein

11 Vorveröffentlichung

NEUMANN, J. T., WEIMANN, J., SÖRENSEN, N. A., HARTIKAINEN, T. S., HALLER, P. M., LEHMACHER, J., BROCKS, C., TENHAEFF, S., KARAKAS, M., RENNÉ, T., BLANKENBERG, S., ZELLER, T. & WESTERMANN, D. 2021. A Biomarker Model to Distinguish Types of Myocardial Infarction and Injury. J Am Coll Cardiol, 78, 781-790.

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei meinem Promotionsvorhaben unterstützt haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei Priv.-Doz. Dr. Johannes T. Neumann für die Möglichkeit zur Promotion sowie für die ausgezeichnete Betreuung und die stetige Unterstützung bedanken.

Auch bin ich den weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe der BACC-Studie unter Leitung von Prof. Dr. Dirk Westermann sehr dankbar für die herzliche Aufnahme und den Rückhalt. Insbesondere möchte ich mich bei Dr. Nils A. Sørensen für die Unterstützung und Anleitung in der Rekrutierungszeit bedanken.

Mein Dank gilt ebenso besonders Jessica Weimann für ihre umfangreiche Hilfe bei der Ausarbeitung der statistischen Auswertung.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Mitdotorandinnen Janine Richter, Lea Scharlemann und Sophia Tenhaeff, den Ärzten der Chest Pain Unit und dem pflegerischen Team der Notaufnahme sowie den Mitarbeitern im Labor bedanken, durch die ich eine sehr angenehme und gut begleitete Rekrutierungszeit in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erleben durfte.

Zudem möchte ich meinen Eltern und Freunden für ihre grenzenlose Unterstützung sowie viele liebevolle Ratschläge und Worte, die mich während des gesamten Studiums und insbesondere während meiner Arbeit an dieser Dissertation begleitet haben, danken.

13 Tabellarischer Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

14 Eidesstaatliche Erklärung

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

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

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