

**Risikostratifizierung von Patienten mit Verdacht auf
ein akutes Koronarsyndrom ohne ST-
Streckenhebung durch hochsensitiv gemessenes
Troponin I und den löslichen Urokinase-
Plasminogen-Aktivator Rezeptor**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Sophia Donata Tenhaeff
aus
Hamburg

Hamburg 2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Nils Arne Sørensen
Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Bastian Cheng

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Bastian Cheng
Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Alexander Schwoerer
Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Raphael Twerenbold

Datum der mündlichen Prüfung: 19.03.2026

1. Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | EINLEITUNG..... | 6 |
| 1.1. | LEITSYMPTOM THORAXSCHMERZ IN DER NOTAUFNAHME..... | 6 |
| 1.2. | DAS AKUTE KORONARSYNDROM..... | 6 |
| 1.2.1. | <i>Definition</i> | 6 |
| 1.2.2. | <i>Diagnostik</i> | 9 |
| 1.2.2.1. | Klinische Symptomatik..... | 9 |
| 1.2.2.2. | Elektrokardiogramm bei kardialer Ischämie..... | 9 |
| 1.2.2.3. | Troponinbestimmung..... | 10 |
| 1.2.2.4. | Echokardiographie..... | 11 |
| 1.2.3. | <i>Therapie</i> | 11 |
| 1.2.4. | <i>Prognose</i> | 12 |
| 1.3. | RISIKOEINSCHÄTZUNG | 13 |
| 1.3.1. | <i>Risiko-Scores</i> | 13 |
| 1.3.2. | <i>Biomarker zur Risikoprädiktion</i> | 13 |
| 1.3.2.1. | Kardiales Troponin | 14 |
| 1.3.2.2. | Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor..... | 15 |
| 1.4. | ZIELE UND HYPOTHESEN DIESER ARBEIT..... | 16 |
| 2. | MATERIAL UND METHODEN..... | 17 |
| 2.1. | BIOMARKERS IN ACUTE CARDIAC CARE STUDIE | 17 |
| 2.1.1. | <i>Studienpopulation</i> | 17 |
| 2.2. | STUDIENPROTOKOLL | 17 |
| 2.2.1. | <i>Anamnese und Befunderhebung</i> | 18 |
| 2.2.2. | <i>EKG und Monitoring</i> | 18 |
| 2.2.3. | <i>Labordiagnostik</i> | 19 |
| 2.2.4. | <i>Transthorakale Echokardiographie</i> | 20 |
| 2.2.5. | <i>Datenbank</i> | 20 |
| 2.3. | STUDIENBEZOGENE PROBENVERARBEITUNG UND BIOBANKING | 21 |
| 2.4. | GOLDSTANDARDDIAGNOSE | 22 |
| 2.5. | NACHVERFOLGUNG UND OUTCOME | 22 |
| 2.6. | STATISTISCHE METHODEN | 23 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 2.6.1. | <i>Basischarakteristika</i> | 23 |
| 2.6.2. | <i>Outcome</i> | 23 |
| 2.6.3. | <i>Vergleich zwischen Biomarker-basierten Risikoprädiktionen und dem GRACE-Score</i> | 24 |
| 2.6.4. | <i>Subgruppenanalysen</i> | 24 |
| 3. | ERGEBNISSE | 25 |
| 3.1. | GRUNDCHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION | 25 |
| 3.1.1. | <i>Charakteristika der gesamten Studienpopulation nach Altersgruppen</i> | 26 |
| 3.1.2. | <i>Grundcharakteristika geschlechtsspezifischer Subgruppen</i> | 27 |
| 3.2. | OUTCOME UND NACHVERFOLGUNG | 30 |
| 3.2.1. | <i>Überlebensanalysen Gesamtpopulation</i> | 31 |
| 3.2.2. | <i>Überlebensanalysen nach hs-TnI- und suPAR-Quartilen: Gesamtpopulation</i> | 32 |
| 3.2.3. | <i>Überlebensanalysen für Patienten mit AMI</i> | 33 |
| 3.2.4. | <i>Überlebensanalysen für Patienten ohne AMI</i> | 34 |
| 3.2.5. | <i>Überlebensanalysen für Frauen ohne AMI</i> | 35 |
| 3.2.6. | <i>Überlebensanalysen für Frauen mit AMI</i> | 36 |
| 3.2.7. | <i>Überlebensanalysen für Männer ohne AMI</i> | 37 |
| 3.2.8. | <i>Überlebensanalysen für Männer mit AMI</i> | 38 |
| 3.3. | COX-REGRESSIONSANALYSEN | 39 |
| 3.3.1. | <i>Mortalität nach hs-TnI- und suPAR-Quartilen: Gesamtpopulation</i> | 39 |
| 3.3.2. | <i>Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate nach hs-TnI- und suPAR-Quartilen: Gesamtpopulation</i> 43 | |
| 3.3.3. | <i>Mortalität nach hs-TnI- und suPAR-Quartilen: AMI</i> | 45 |
| 3.3.4. | <i>Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate nach hs-TnI- und suPAR-Quartilen: AMI</i> | 46 |
| 3.3.5. | <i>Mortalität nach suPAR- und hs-TnI-Quartilen: Nicht-AMI</i> | 47 |
| 3.3.6. | <i>Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate nach suPAR- und hs-TnI-Quartilen: Nicht-AMI</i> | 49 |
| 3.4. | ROC-KURVEN ZUR DISKRIMINIERUNG DER PROGNOSTISCHEN AUSSAGEKRAFT VON SUPAR UND HS-TNI TNI 52 | |
| 3.4.1. | <i>suPAR und hs-TnI im Vergleich zum GRACE-Score: Gesamtpopulation</i> | 52 |
| 3.4.2. | <i>suPAR und hs-TnI im Vergleich zum GRACE-Score: AMI</i> | 53 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.4.3. | <i>suPAR und hs-TnI im Vergleich zum GRACE-Score: Nicht-AMI</i> | 54 |
| 4. | DISKUSSION | 55 |
| 4.1. | PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG VON SUPAR BEI PATIENTEN MIT VERDACHT AUF AMI | 55 |
| 4.1.1. | <i>Patientencharakteristika</i> | 55 |
| 4.1.2. | <i>Prognoseabschätzung</i> | 56 |
| 4.2. | PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG VON HS-TNI BEI PATIENTEN MIT VERDACHT AUF AMI | 59 |
| 4.2.1. | <i>Patientencharakteristika</i> | 59 |
| 4.2.2. | <i>Prognoseabschätzung</i> | 59 |
| 4.3. | PROGNOSTISCHE PERFORMANCE VON SUPAR UND HS-TNI IM VERGLEICH ZUM GRACE-SCORE | 64 |
| 4.4. | LIMITATIONEN & STÄRKEN | 65 |
| 4.5. | SCHLUSSFOLGERUNG | 65 |
| 5. | ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS | 67 |
| 6. | LITERATURVERZEICHNIS | 68 |
| 7. | EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG | 86 |

1. Einleitung

1.1. Leitsymptom Thoraxschmerz in der Notaufnahme

Thoraxschmerzen sind weltweit eine der häufigsten Ursachen für eine Vorstellung in der Notaufnahme (Niska et al., 2010). Patienten mit akutem Brustschmerz stellen eine besondere Herausforderung für das medizinische Personal dar, denn eine Vielzahl an möglichen Differentialdiagnosen kommen infrage. So können einerseits harmlose muskuloskelettale oder gastrointestinale Beschwerden, wie die Refluxkrankheit, andererseits lebensbedrohlichere Zustände, wie das akute Koronarsyndrom (ACS), der Spannungspneumothorax, die Aortendissektion oder die Lungenarterienembolie (LAE) vorliegen (Collet et al., 2021). Auch bei Patienten, bei denen eine akute Ischämie ausgeschlossen wurde, ergibt sich je nach Komorbiditäten eine schlechte Prognose (Sörensen et al., 2018). In diesem Zusammenhang sind eine exakte klinische Evaluation und Risikoeinschätzung von entscheidender Bedeutung, um besonders vulnerable Patienten mit hohem Risiko zu identifizieren und entsprechende diagnostische und therapeutische Schritte einzuleiten. Neben Risiko-Scores, wie dem GRACE-Score, gewinnen Biomarker hier zunehmende Bedeutung (D'Ascenzo et al., 2012).

1.2. Das Akute Koronarsyndrom

1.2.1. Definition

Das ACS ist ein Symptomkomplex, der verschiedene klinische Manifestationen einer myokardialen Ischämie beschreibt. Hierbei kommt es in den Koronararterien zu einem reduzierten Blutfluss und damit einer verminderten Sauerstoffversorgung, sodass es zu einem Untergang von Kardiomyozyten kommt (Amsterdam et al., 2014). Weiterhin lässt sich das ACS auf Basis des Elektrokardiogramms (EKG) und laborchemischem Nachweis der herzspezifischen Biomarker Troponin I oder T (cTn) in die drei Entitäten ST-Hebungsinfarkt (STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und instabile Angina Pectoris (UAP) einteilen (Thygesen et al., 2012a):

- (1) **STEMI:** Im klinischen Kontext von ischämie-typischen Beschwerden können ST-Streckenveränderungen auf einen kompletten oder nahezu kompletten Verschluss der Koronararterien hindeuten. Der STEMI ist definiert durch das Vorliegen länger andauernder (> 20 min) ST-Streckenhebungen (≥ 1 mm) in mindestens zwei

angrenzenden EKG-Ableitungen. Für die Ableitungen V2 und V3 gelten je nach Geschlecht und Alter andere Grenzwerte. Des Weiteren wird ein neu aufgetretener Linksschenkelblock (LBBB) als STEMI-Äquivalent gewertet und auch bei einem Rechtschenkelblock (RBBB) und anhaltenden Beschwerden wird eine rasche Koronarangiographie empfohlen, um eine frühestmögliche Revaskularisierung zu ermöglichen (Ibanez et al., 2018). ST-Streckenhebungen müssen jedoch nicht zwangsläufig auf einen akuten Myokardinfarkt hinweisen. So kommen auch andere Störungsbilder infrage, wie die Perikarditis. Eine genaue klinische und diagnostische Evaluation ist hier unerlässlich (Thygesen et al., 2018).

- (2) **NSTEMI:** Der NSTEMI ist ein Myokardinfarkt mit oder ohne EKG-Veränderungen, die nicht die Kriterien eines STEMI erfüllen (z.B. transiente ST-Streckenhebungen, eine persistierende oder vorübergehende ST-Streckensenkung, eine T-Wellen-Inversion oder keine typischen EKG-Veränderungen) (Roffi et al., 2016). Entscheidend für die Diagnose ist eine Erhöhung der cTn-Konzentration im Blut oberhalb der 99. Perzentile des Referenzwertes (Collet et al., 2021).
- (3) **UAP:** Die UAP stellt neben STEMI und NSTEMI die dritte Entität des ACS dar: Hierbei liegt ebenfalls eine Myokardischämie zugrunde, jedoch ohne akute Nekrose der Kardiomyozyten. Entscheidend sind klinisch neu aufgetretene Beschwerden einer kardialen Ischämie oder Beschwerden in Ruhe, die durch eine KHK verursacht werden. Jedoch fehlen relevante EKG-Veränderungen oder eine signifikante Erhöhung der cTn-Werte und es liegt damit kein akuter Infarkt vor (Thygesen et al., 2018, Roffi et al., 2016).

Die erste Definition des AMI wurde in den 1950er Jahren veröffentlicht, die vor allem EKG-Veränderungen zur Definition des AMI beinhaltete (Thygesen et al., 2018). Im Laufe der Jahre konkretisierte sich die Definition aufgrund zunehmender Forschungserkenntnisse zunehmend. Die vierte aktuelle Definition des AMI wurde von der *Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction* im Jahr 2018 (Thygesen et al., 2018) veröffentlicht und beinhaltete mehrere Änderungen und neue Konzepte des AMI. Wichtige Neuerung war hierbei die konkrete Unterscheidung zwischen dem AMI und einer nicht-ischämischen Myokardschädigung.

Ein Myokardschaden liegt vor, wenn erhöhte cTn-Werte mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile des Normalkollektivs nachgewiesen werden können. Hierbei geht ein akuter

Schaden mit einer dynamischen Entwicklung im Sinne eines Anstiegs und/oder Abfalls der cTn-Werte einher. In Abgrenzung dazu liegt ein AMI vor, wenn eine akute Myokardschädigung zusätzlich mit klinischem Nachweis einer akuten Myokardischämie und mindestens einem der folgenden Aspekte vorliegt:

- (1) neue Ischämiezeichen im EKG
- (2) Vorliegen einer pathologischen Q-Zacke im EKG
- (3) bildgebende Hinweise auf einen Verlust intakten Myokards (z.B. Vorliegen neuer regionaler Wandbewegungsstörungen (WBS))
- (4) mittels Angiographie oder Autopsie detektierter koronarer Thrombus

Zusätzlich zu den genannten Kriterien kann der AMI laut der vierten aktuellen Definition des AMI von 2018 basierend auf pathologischen, klinischen und prognostischen Aspekten weiter kategorisiert werden. Insgesamt wurden fünf Typen definiert, wobei zwei der wichtigen Typen, sowie die Abgrenzung zur Myokardverletzung im Folgenden erläutert werden sollen (Thygesen et al., 2018):

- (1) **Typ 1 Myokardinfarkt:** Häufig liegt hierbei eine Koronare Herzkrankheit (KHK) zugrunde. Kommt es zur Ruptur einer atherosklerotischen Plaque, ist die Ausbildung eines Thrombus in einer oder mehrerer Koronararterien die Folge, was wiederum zu einem Verschluss einer Koronararterie mit konsekutiver kardialer Minderperfusion und letztlich Nekrose der Kardiomyozyten führt.
- (2) **Typ 2 Myokardinfarkt:** Hierbei kommt es wie beim Typ 1 AMI ebenfalls zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf, das durch eine KHK begünstigt, jedoch nicht ausschließlich auf eine akute koronare Atherothrombose zurückzuführen ist. Die Mechanismen hierfür sind vielfältig. Eine Destabilisierung der Perfusion wird allerdings durch zusätzliche Mechanismen verursacht. Hierzu zählen eine Hypertonie oder Hypotonie im Sinne einer hämodynamischen Instabilität, eine Anämie, Tachy- oder Bradyarrhythmien oder eine Dysfunktion des Koronarendothels.
- (3) **Myokardverletzung:** Ein AMI erfordert wie bereits dargelegt ein ansteigendes und/oder abfallendes Muster der cTn-Werte. In Abgrenzung dazu kann eine akute Myokardverletzung ebenfalls ein solches Muster aufweisen, jedoch ohne akute klinische Anzeichen einer Ischämie. Ursächlich kann hier beispielsweise eine Myokarditis vorliegen. Die chronische Myokardverletzung zeigt sich ebenfalls durch einen Anstieg der cTn-Werte über die 99. Perzentile der Referenzbevölkerung, jedoch

mit konstanten Werten, die Ausdruck einer strukturellen Herzerkrankung oder chronischen Nierenerkrankung sein können. Ein Typ 2 AMI kann zum Beispiel gleichzeitig mit einer Myokardverletzung vorliegen und sollte klar unterschieden werden.

1.2.2. Diagnostik

In der Diagnostik des ACS kommen mehrere Instrumente zum Einsatz. Vor der apparativen Diagnostik sollte zunächst eine ausführliche Anamnese der Risikofaktoren und der Symptomatik erfolgen.

1.2.2.1. Klinische Symptomatik

Das Kardinalsymptom der akuten myokardialen Ischämie ist die instabile Angina Pectoris und lässt sich durch folgende Aspekte charakterisieren:

- (1) länger andauernde (> 20 min) Thoraxbeschwerden in Ruhe
- (2) de novo Angina Pectoris (AP) (< 3 Monate) der Klasse II oder III der *Canadian Cardiovascular Society Classification (CCS)* (Campeau, 1976)
- (3) Destabilisierung einer stabilen Angina Pectoris mit Übergang in eine instabile Angina Pectoris mit mindestens CCS III
- (4) Post-AMI-Angina

In der klinischen Realität ist die Symptomatik jedoch vielgestaltig und nicht immer durch typische Beschwerden, wie Ausstrahlung der Schmerzen in den linken Arm oder Kiefer gekennzeichnet. Unspezifische Symptome wie beispielsweise vegetative Symptome, genauer Übelkeit oder epigastrische Beschwerden können auftreten und werden häufiger bei älteren Patienten, bei Frauen und bei Patienten mit Diabetes Mellitus (DM) beobachtet (Roffi et al., 2016, Canto et al., 2002, Rubini Gimenez et al., 2014, Mackay et al., 2011, Thygesen et al., 2018).

1.2.2.2. Elektrokardiogramm bei kardialer Ischämie

Bei Patienten mit Verdacht auf ein ACS sollte gemäß aktuellen Leitlinien innerhalb von 10 Minuten nach Vorstellung ein 12-Kanal-EKG zur Unterscheidung zwischen STEMI und NSTEMI angefertigt und von einem qualifizierten Kardiologen ausgewertet werden (Diercks et al., 2006, Collet et al., 2021, Ibanez et al., 2018). Bestehen Symptome einer Myokardischämie mit signifikanten ST-Streckenhebungen gemessen am J-Punkt in zwei angrenzenden Ableitungen von $\geq 1\text{mm}$ in allen Ableitungen außer V_2 - V_3 oder ein neu aufgetretener LBBB, wird dies als STEMI gewertet (Ibanez et al., 2018, Thygesen et al., 2018). Im Rahmen eines

NSTEMI kann es zu ST-Streckensenkungen, transienten ST-Streckenhebungen oder morphologisch veränderten T-Wellen kommen. In ca. 1/3 der Fälle können pathologische EKG-Veränderungen bei einem ACS fehlen (Chapman et al., 2018, Neumann et al., 2017, Reichlin et al., 2013, Thygesen et al., 2018, Ibanez et al., 2018). Bei unauffälligem Aufnahme-EKG werden serielle EKG-Aufzeichnungen im Intervall von ca. 15-30 Minuten für die ersten 1-2 Stunden empfohlen (Thygesen et al., 2018). Im Rahmen der EKG-Diagnostik ist zu beachten, dass auch andere Differentialdiagnosen, wie eine Perikarditis pathologische EKG-Veränderungen zeigen können (Wang et al., 2003). Erschwerende Faktoren für die Auswertung können ein Schrittmacherrhythmus und vorbestehende Schenkelblockierungen sein. Weiterhin ist ein Vergleich mit vorherigen EKG-Ableitungen insbesondere bei Vorliegen von vorbestehenden Anomalien vorzunehmen (Smith et al., 2012, Nestelberger et al., 2019, Roffi et al., 2016).

1.2.2.3. Troponinbestimmung

Kardiales Troponin ist ein Proteinkomplex und spielt eine zentrale Rolle bei der Kontraktion von Kardiomyozyten. Es besteht aus den drei regulatorischen Einheiten Troponin C (TnC), Troponin I (TnI) und Troponin T (TnT). Wenn ein Aktionspotenzial einen Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration auslöst, bindet Ca^{2+} an TnC. Diese Bindung führt zu einer Konformationsänderung mit Dislokation von TnI, was zur Freigabe der Myosin-Bindungsstelle am Aktinfilament führt. Nach der Bindung von Myosin an Aktin wird die Kontraktion des Muskels eingeleitet (Takeda et al., 2003, Westermann et al., 2017). Eine Störung dieses Systems führt dazu, dass cTn von geschädigten Kardiomyozyten freigesetzt wird. Die frühe zirkulierende Konzentration von cTn kann zum Nachweis einer Nekrose der Kardiomyozyten verwendet werden (Apple et al., 2012). Daher ist die Messung des zirkulierenden cTn ein wichtiges Diagnoseinstrument bei Patienten mit Verdacht auf einen AMI (Westermann et al., 2017). cTnI wird nachweislich ausschließlich im Herzen exprimiert, während die Expression kardialer TnT-Isoformen gelegentlich auch in erkrankten Skelettmuskelzellen festgestellt wurden (Jaffe et al., 2011). Zusätzlich zur klinischen Symptomatik und dem EKG werden von den aktuellen Leitlinien zur Diagnosestellung und Risikostratifizierung serielle Biomarkermessungen, vorzugsweise eines hoch-sensitiven cTn empfohlen. Dies ist insbesondere zur Erkennung eines NSTEMI relevant. Patienten mit einem AMI entwickeln einen raschen Anstieg kardialer Nekrose-Marker (Reichlin et al., 2013, Roffi et al., 2016, Thygesen et al., 2018, Collet et al., 2021, Mueller et al., 2017). Erhöhte cTn-Werte deuten zwar auf eine Schädigung der Kardiomyozyten hin, geben aber keinen Hinweis auf die zugrundeliegenden Pathomechanismen (Siriwardena et al., 2012, Turer et al., 2011, Weil et al., 2018, Keller et al.,

2009, Westermann et al., 2017, Neumann et al., 2019). Im Zuge der Entwicklung hochsensitiver Troponin-Assays konnte das Zeitintervall bis zum Ausschluss eines AMI stark verkürzt werden (Boeddinghaus et al., 2017, Ljung et al., 2019, Stoyanov et al., 2020, Keller et al., 2009, Neumann et al., 2016, Neumann et al., 2017, Sörensen et al., 2017). In den aktuellen Leitlinien wird empfohlen, vorzugsweise den 0 h/1 h-Algorithmus anzuwenden. Dieser wurde in großen multizentrischen Studien validiert und beinhaltet eine Blutentnahme zur Bestimmung eines hoch-sensitiven Troponins bei Aufnahme und nach 1h (Boeddinghaus et al., 2018, Neumann et al., 2019, Twerenbold et al., 2018, Collet et al., 2021). Im Rahmen des 0 h/1 h-Algorithmus können Patienten anhand der cTn-Werte in die drei Kategorien „Rule-Out“, „Rule-In“ und „Observe“ eingeteilt werden. Die Cut-off Konzentrationen sind für jeden Troponin-Assay unterschiedlich (Collet et al., 2021, Neumann et al., 2016, Reichlin et al., 2011). „Rule-Out“ bedeutet, dass ein AMI bei einem cTn-Wert unter dem jeweiligen Grenzwert oder nur einem geringen Anstieg nach 1h ausgeschlossen werden kann. „Rule-in“ bedeutet, dass ein AMI bei einem erhöhten Wert bei Aufnahme oder einer dynamischen Entwicklung wahrscheinlich ist. „Observe“ bedeutet, dass diese Patienten in keine der genannten Kategorien eingeordnet werden können und eine weiterführende Diagnostik, wie zum Beispiel eine hs-cTn-Bestimmung nach 3h, benötigen (Collet et al., 2021).

1.2.2.4. Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) stellt ein bildgebendes diagnostisches Werkzeug dar und sollte routinemäßig von geschulten Ärzten bei allen Patienten mit Verdacht auf AMI durchgeführt werden. Die TTE erlaubt eine Beurteilung von Herzstruktur und -funktion. Regionale Wandbewegungsanomalien als Zeichen einer Myokardischämie können erkannt werden, wenn > 20% der transmuralen Myokardstärke betroffen sind. Des Weiteren können andere mit Thoraxschmerzen assoziierte Pathologien detektiert werden, so zum Beispiel ein Perikarderguss, eine Aortenklappenstenose oder eine rechtsventrikuläre Dilatation als Zeichen einer LAE. (Collet et al., 2021, Scirica, 2010, Kontos et al., 2010, Lewis, 2005).

1.2.3. Therapie

Die Therapie des AMI ist abhängig vom EKG-Befund und der Ätiologie des AMI. (Collet et al., 2021, Ibanez et al., 2018). Im Vordergrund steht die Symptomlinderung, das Ergreifen ursachenbezogener Maßnahmen gegen die fortschreitende Myokardnekrose, und im weiteren Verlauf eine Risikoreduktion für einen Reinfarkt.

Die Koronarangiographie ermöglicht gleichzeitige Diagnostik und Rekanalisierung mittels Stentimplantation und sollte insbesondere bei Vorliegen eines STEMI unverzüglich durchgeführt werden (Ibanez et al., 2018). Der Zeitpunkt der invasiven Diagnostik beim

NSTEMI sollte je nach Risikokonstellation gewählt werden, spätestens jedoch 72h nach Vorstellung. Eine weitere Therapieoption bei komplexer Stenosierung der Koronararterien ist die koronararterielle Bypass-Operation (Collet et al., 2021). Die Sekundärprävention nach AMI ist bedeutsam, um weitere kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Hierzu zählt eine optimale Pharmakotherapie, Modifikation von Risikofaktoren und Lebensstiländerungen (Collet et al., 2021, Chow et al., 2010).

1.2.4. Prognose

Die Prognoseabschätzung des AMI ist komplex und hängt von zahlreichen Variablen ab. Hierzu zählen unter anderem Alter, Risikofaktoren, Ätiologie des AMI, vorbestehende KHK, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Sekundärprävention (Collet et al., 2021, Ibanez et al., 2018, Roffi et al., 2016).

Im Rahmen der Akutphase liegt die Mortalität bei ACS-Patienten bei etwa 3 Prozent. Der STEMI weist je nach nationalem Register mit 6% eine deutlich höhere Mortalität gegenüber dem NSTEMI mit 3% und der UAP mit 1% auf (Fox et al., 2010b). Mehrere aktuelle Studien haben einen Rückgang der akuten und langfristigen Mortalität nach einem STEMI aufgezeigt, der sich mit einem verstärkten Einsatz von Reperfusionstherapie, primärer PCI, antithrombotischer Therapie und Sekundärprävention begründen lässt (Puymirat et al., 2012, Gale et al., 2014). Trotzdem ist die Rate von kardiovaskulären Ereignissen, wie erneuter AMI und Schlaganfall in den nächsten 1-2 Jahren nach Entlassung mit über 10 % relativ hoch (Zeymer et al., 2017, Roffi et al., 2016). Eine groß angelegte nationale schwedische Registerstudie aus dem Jahr 2015 mit über 100.000 Patienten zeigte zum Beispiel, dass bei 18,3 % der Patienten mit AMI im ersten Jahr nach dem ersten AMI-Ereignis ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis, wie AMI oder Schlaganfall auftrat (Jernberg et al., 2015). Darüber hinaus zeigten Analysen der 5-Jahres-Mortalität von Patienten mit einem ACS, dass sich ein großer Anteil der ACS-Todesfälle erst nach der Entlassung aus dem Krankenhaus ereignete. Bei einem STEMI sind es 68% der Sterbefälle, beim NSTEMI 86% und bei der UAP 97%. Insgesamt ist die 5-Jahres-Mortalität beim ACS mit etwa 20 % sehr hoch (Fox et al., 2010b). All diese Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit der langfristigen intensiven Sekundärprävention auf, um die Prognose der Patienten mit AMI langfristig zu verbessern.

Unabhängig von dem Vorliegen eines AMI haben Patienten, die sich mit Verdacht auf einen AMI in einer Notaufnahme vorstellen ein hohes Risiko für unerwünschte Ereignisse im weiteren Verlauf. Dies ist nicht nur auf die gefährlichen Differentialdiagnosen, die bei diesen Patienten zum Teil vorliegen zurückzuführen, sondern liegt insbesondere auch an Prognosebestimmenden Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz oder chronischen Lungenerkrankungen.

Eine individuelle Risikostratifizierung, um das Auftreten von unerwünschten Ereignissen nach Entlassung aus der Notaufnahme zu verhindern, ist daher für alle Patienten mit Verdacht auf einen akuten AMI unabdingbar (Westermann et al., 2017).

1.3. Risikoeinschätzung

1.3.1. Risiko-Scores

In den aktuellen Leitlinien wird die Anwendung von Risiko-Scores empfohlen, um das Management von Patienten, die sich mit Verdacht auf AMI vorstellen zu erleichtern (Collet et al., 2021, Ibanez et al., 2018). Es wurden bereits eine Vielzahl von Risiko-Scores entwickelt, die zur Risikoeinschätzung der Gesamtmortalität oder für das Auftreten eines AMI dienen sollten. Zu den relevantesten Scores zählen der GRACE-Score (Global Register of Acute Coronary Events) und der TIMI-Score (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (Aragam et al., 2009, D'Ascenzo et al., 2012, Gale et al., 2009). Auch in den aktuellen ACS-Leitlinien (Byrne 2023) wird die erste Version des GRACE-Score empfohlen, sodass diese Variante im Rahmen dieser Arbeit verwendet wird. Der GRACE-Score schätzt die stationäre und die Mortalität nach 6 Monaten ein und beinhaltet 9 Variablen: Alter, AMI in der Vorgeschichte, vorbestehende Herzinsuffizienz, Pulsfrequenz, systolischer Blutdruck, Serum-Kreatinin-Wert, myokardiale Nekrose-Marker, ST-Streckensenkung und Fehlen einer stationären PCI (Eagle et al., 2004). Eine auf dem GRACE-Score basierende Risikoeinschätzung hat sich gegenüber der subjektiven ärztlichen Einschätzung hinsichtlich Mortalität oder Auftreten von AMI als überlegen erwiesen und ein GRACE-Score unter 140 wird in den ESC-Leitlinien für den klassischen 0/3h Rule-out empfohlen (Bing et al., 2018, Chew et al., 2013, Collet et al., 2021). Ein alternatives Instrument ist der TIMI-Risiko-Score, der vor allem zur Abschätzung der Mortalität beim NSTEMI valide Ergebnisse liefert. Dieser beinhaltet 7 Variablen: Alter ≥ 65 Jahre, ≥ 3 KHK-Risikofaktoren, bekannte KHK mit signifikanten Stenosen, Aspirin-Einnahme in den letzten 7 Tagen, schwere Angina Pectoris (≥ 2 Episoden innerhalb von 24 h), ST-Streckensenkung $\geq 0,5$ mm und myokardiale Nekrose-Marker. Dabei wird für jede Variable ein Punktwert festgelegt und das Risiko kann prozentual angegeben werden. Der TIMI-Score bleibt jedoch hinsichtlich Genauigkeit dem GRACE-Score unterlegen und wurde daher in dieser Arbeit nicht angewandt. (Antman et al., 2000, Roffi et al., 2016).

1.3.2. Biomarker zur Risikoprädiktion

Biomarker in Hinblick auf Risikoprädiktion sind derzeit Gegenstand aktueller Forschung. Hierzu gehören hs-TnI und suPAR, welche in dieser Arbeit untersucht wurden. In anderen Arbeiten

wurde das NT-proBNP (N-terminal pro b-type natriuretic peptide) untersucht. Eine Studie zeigte, dass bei Patienten mit ACS BNP- und NT-proBNP-Werte aussagekräftige Prognosemarker sein könnten. Die Kombination mit cTn verbesserte die Risikostratifizierung bei nicht-ST-Hebungs-AMI. Niedrigere Werte zeigten dabei ein geringeres Risiko kardialer Ereignisse (Thygesen et al., 2012b). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine andere Studie, die eine unselektierte Population älterer Patienten untersuchte (Rudolf et al., 2020). Andere Biomarker wie das hochempfindliche C-reaktive Protein (hs-CRP) oder Copeptin sind ebenfalls Gegenstand von Studien. Hier konnte ein gewisser prognostischer Nutzen nachgewiesen werden. (Mockel et al., 2015, Sabatine et al., 2002). Ihr Mehrwert neben GRACE-Score und BNP/NT-proBNP bleibt jedoch begrenzt, weshalb sie derzeit nicht routinemäßig empfohlen werden (Collet et al., 2021).

1.3.2.1. Kardiales Troponin

Zur Diagnosestellung eines AMI empfehlen aktuelle internationale Leitlinien die Verwendung hoch-sensitiver Troponin-Assays zum raschen Rule-in bzw. Rule-out eines AMI. Neben der diagnostischen Bedeutung von Troponin erlangt die Nutzung als Risiko-Marker in verschiedenen Populationen eine zunehmende Bedeutung. Hierbei wurde ein nützlicher Effekt für beide Troponin-Untereinheiten, cTnT und cTnI, nachgewiesen (Blankenberg et al., 2016, Biener et al., 2018, Lan et al., 2019).

Außerdem hat sich hs-cTnI selbst bei niedrigen Konzentrationen in zahlreichen Studien (Neumann et al., 2014, Wang et al., 2012) als zuverlässiger Biomarker für die Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse in der Allgemeinbevölkerung erwiesen. Dies zeigte unter anderem die folgende Studie: Im Rahmen des BiomarCaRE-Projekts (Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) wurden Daten aus 10 prospektiven bevölkerungsbezogenen Studien mit 74738 Teilnehmern analysiert. Die Autoren stellten fest, dass das Hinzufügen von cTnI zu den herkömmlichen Risikofaktoren die Risikovorhersage insbesondere für kardiovaskulären Tod sowie für jedes erste kardiovaskuläre Ereignis und die Gesamtmortalität von scheinbar gesunden Personen in der Allgemeinbevölkerung verbesserte. Das obere cTnI-Quintil von 6 ng/L in der Studienpopulation könnte eine klinisch anwendbare Konzentration zur Identifizierung von Personen mit hohem Risiko für kardiovaskulären Tod darstellen und Patienten identifizieren, die am meisten von Präventionsstrategien profitieren würden (Blankenberg et al., 2016).

1.3.2.2. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) ist die lösliche Form des Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor, einem membrangebundenen Drei-Domänen-Rezeptor für uPA, auch bekannt als Urokinase (uPA). uPAR fungiert als Rezeptor der Urokinase, die ihrerseits inaktives Plasminogen in aktives Plasmin spaltet und so die Fibrinolysekaskade zur Auflösung von Blutgefäßthromben initiiert. suPAR entsteht durch die Abspaltung eines GPI (Glykosylphosphatidylinositol)-Ankers, ist stabil und ohne tageszeitliche Schwankungen und lässt sich leicht in verschiedenen Körperflüssigkeiten wie Blut, Plasma oder Urin, aber auch auf immunaktiven Zellen wie T-Lymphozyten und Makrophagen nachweisen. Die lösliche und die membrangebundene Form haben verschiedene Funktionen und sind unter anderem über die Bindung von Integrinen direkt an der Regulation von Zelladhäsion und Migration beteiligt. Untersuchungen zeigten, dass suPAR unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache als Reaktion auf einen Entzündungsstimulus freigesetzt wird und damit als ein unspezifischer Biomarker für Inflammation fungiert. Des Weiteren nimmt man an, dass es eine chemotaktische Funktion besitzt und die Migration von Leukozyten in das Gewebe unterstützt. Außerdem korreliert die suPAR-Konzentration im Plasma mit dem Vorhandensein anderer Entzündungsmarker, z. B. CRP (C-reaktives Protein) oder TNF- α (Tumor-Nekrose-Faktor- α) (Thuno et al., 2009, Andersen et al., 2008). Doch nicht nur bei Inflammationsvorgängen wurden erhöhte suPAR-Blutspiegel beobachtet, sondern typischerweise auch bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes Typ 2 oder Nierenfunktionsstörungen (Cyrille et al., 2016, Hayek et al., 2016, Eugen-Olsen et al., 2010). Letzteres zeigte eine größere prospektive Kohortenstudie mit 3683 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen aus dem Jahr 2016. Ziel der Studie war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen suPAR-Werten und der Nierenfunktion mithilfe der eGFR zu ermitteln. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass höhere suPAR-Werte bei Studienbeginn mit einer verstärkten Abnahme der eGFR während der Nachuntersuchung, sowie mit einem erhöhten Risiko für eine Progression einer chronischen Nierenerkrankung verbunden waren (Hayek et al., 2016). Die Studie war insofern interessant, als dass vielfältige Zusammenhänge in Hinblick auf Risikofaktoren und Pathophysiologie bei kardiovaskulären und renalen Erkrankungen hergestellt werden konnten (Waldeyer et al., 2016). So haben Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Tod (Gansevoort et al., 2013). In der Kardiologie wird bei suPAR üblicherweise ein Cut-off-Wertebereich von 3,5 - 4,5 ng/mL verwendet (Thuno et al., 2009).

1.4. Ziele und Hypothesen dieser Arbeit

Die Risikoprädiktion hat bei Patienten mit vermutetem AMI eine zunehmende klinische Relevanz, da sie zu einer individuellen Therapieoptimierung und dadurch zu einer möglichen Verbesserung der Langzeitprognose beitragen kann. Es existieren verschiedene Herangehensweisen zur Risikostratifizierung. Neben bereits länger etablierter Risiko-Scores, wie dem GRACE-Score, haben Biomarker in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. SuPAR ist ein solcher vielversprechender Biomarker. Dieser wird in einer Vielzahl von Zellen exprimiert und ist mit der Entstehung der Arteriosklerose assoziiert, die wiederum die Grundlage für eine Koronare Herzerkrankung und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes darstellt. Da die laborchemische Bestimmung dieses Biomarkers aufwendig und damit kostenintensiv ist, ergibt sich die Fragestellung, ob der bereits weitreichend etablierte Biomarker hs-TnI, der ohnehin in der Diagnostik eines AMI bestimmt wird, einen mit suPAR vergleichbaren Prognosewert hat und für eine individuelle Risikostratifizierung herangezogen werden kann.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Datenlage zur Risikoprädiktion mithilfe von Biomarkern bei Patienten mit vermutetem Myokardinfarkt zu erweitern. Hierfür sollen folgende Hypothesen bearbeitet werden:

1. SuPAR ist ein unabhängiger Risikoprädiktor bei Patienten mit Verdacht auf AMI
2. Hs-TnI ist ein unabhängiger Risikoprädiktor bei Patienten mit Verdacht auf AMI
3. SuPAR und hs-TnI sind unabhängige Risikoprädiktoren in alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppen
4. SuPAR und hs-TnI sind unabhängige Risikoprädiktoren bei nicht-AMI-Patienten
5. SuPAR ist bei Patienten mit AMI dem hs-TnI als Risikoprädiktor überlegen
6. SuPAR verbessert die Risikoprädiktion von etablierten Risiko-Scores (GRACE Score) bei Patienten mit Verdacht auf AMI
7. Hs-TnI verbessert die Risikoprädiktion von etablierten Risiko-Scores (GRACE Score) bei Patienten mit Verdacht auf AMI

2. Material und Methoden

2.1. Biomarkers in Acute Cardiac Care Studie

Die Biomarkers in Acute Cardiac Care (BACC) Studie ist eine prospektive, monozentrische Kohortenstudie, die Patienten mit vermutetem Myokardinfarkt in der Chest Pain Unit (CPU) des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) zur Etablierung einer Biobank einschließt. Die Studie entspricht der Deklaration von Helsinki (Association, 2013) und die Ethik-Kommission des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf genehmigte das Studienprotokoll. Registriert ist die Studie bei clinicaltrials.gov unter der Nummer NCT02355457.

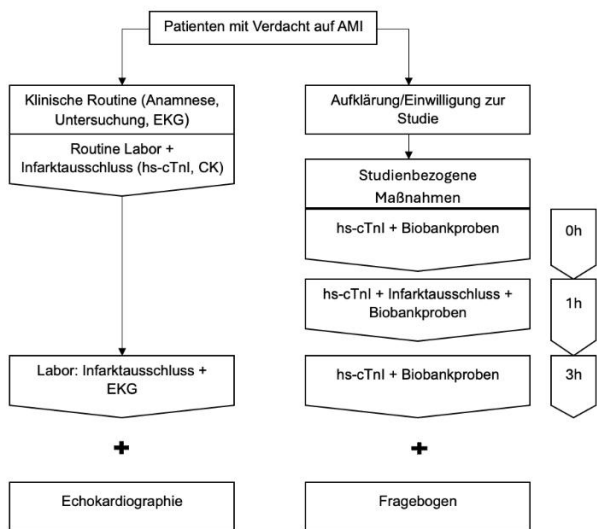
2.1.1. Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst 1641 Patienten, die sich mit Verdacht auf AMI in der Notaufnahme des UKE von Juli 2013 bis April 2016 vorstellten. Die Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie sich mit Symptomen vorstellten, die auf einen AMI hindeuteten, älter als 18 Jahre waren, bereit waren, an der Studie teilzunehmen, und die kognitiv in der Lage waren, eine schriftliche Einverständniserklärung zur Verarbeitung der entnommenen Blutproben zur Erstellung einer Biobank abzugeben.

2.2. Studienprotokoll

Patienten, die sich in der Notaufnahme des UKE mit vermutetem AMI vorstellten, wurden bei Ankunft nach den aktuellen Leitlinien des akuten Koronarsyndroms der ESC behandelt (Collet et al., 2021, Ibanez et al., 2018). Für die Studie geeignete Patienten wurden über die Möglichkeit, an der BACC-Studie teilzunehmen informiert und um eine schriftliche Einverständniserklärung gebeten. Außerdem wurden Patienten gebeten, eine Telefonnummer zum Zwecke der Nachverfolgung anzugeben, sowie einen Fragebogen zur Erhebung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen auszufüllen. Bei Vorliegen des Einverständnisses wurden zusätzlich zu den klinischen Blutproben zum gleichen Zeitpunkt Proben für die Erstellung einer Biobank entnommen. Die Probenentnahme erfolgte zum Aufnahmezeitpunkt, nach Stunde 1 und 3. Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert und in eine Datenbank übertragen.

Abbildung 1: Ablauf der BACC-Studie



AMI = Myokardinfarkt; hs-cTnT = hoch-sensitives kardiales Troponin T; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; CK = Kreatinkinase; EKG = Elektrokardiogramm

2.2.1. Anamnese und Befunderhebung

Bei Vorstellung des Patienten in der Notaufnahme des UKE wurde eine zeitnahe Akutversorgung durch den diensthabenden Kardiologen eingeleitet. Hierzu zählte grundsätzlich die Erfassung von Vitalparametern wie Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur und Sauerstoffsättigung. Außerdem wurde eine symptombezogene Anamnese durchgeführt, wobei vor allem die aktuelle klinische Beschwerdesymptomatik erörtert, aber auch Vorerkrankungen, Familienanamnese, Risikofaktoren, Medikamenteneinnahme und Allergien erfasst wurden. Anschließend erfolgte eine zielgerichtete körperliche Untersuchung. Zur Vervollständigung der Krankengeschichte des Patienten wurde auf die elektronische Patientenakte im UKE-internen Computersystem *Soarian Clinicals* (Siemens Health Services), sowie auf angeforderte Vorbefunde zurückgegriffen.

2.2.2. EKG und Monitoring

Mittel der Wahl im klinischen Routineprozedere ist die Anfertigung eines 12-Kanal-EKG innerhalb der ersten 10 Minuten nach Vorstellung des Patienten, welches zeitnah vom diensthabenden Kardiologen leitliniengerecht (Collet et al., 2021) ausgewertet wurde.

Anschließend wurde der Patient durch ein kontinuierliches Monitoring überwacht und die Vitalparameter Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden erfasst. Nach Stunde 1 und 3 nach Ankunft wurde jeweils ein Verlaufs-12-Kanal-EKG angefertigt und durch den diensthabenden Kardiologen auf Basis der *Vierten aktuellen Definition des AMI* in Zusammenschau der Vorbefunde des Patienten reevaluiert (Thygesen et al., 2018). Zu den untersuchten Kriterien gehörten Abweichungen vorbestehender EKG-Veränderungen oder das Neuauftreten von ST-Streckenhebungen, ST-Streckensenkungen und T-Wellen-Inversionen. Außerdem wurden vorhandene Herzrhythmusveränderungen und Blockbilder erfasst. Dabei war ein EKG mit niedrigem klinischem Risiko durch das Vorliegen aller folgender Aspekte gekennzeichnet:

- (1) Sinusrhythmus
- (2) Keine Ischämiezeichen (keine relevanten ST-Streckenveränderungen)
- (3) Keine Reizleitungsstörungen wie Schenkelblöcke oder AV-Block >1°

In der Studiendatenbank wurden zudem folgende Parameter erfasst:

- Rhythmus
- Herzfrequenz
- Ischämiezeichen
- Reizleitungsstörungen

2.2.3. Labordiagnostik

Alle Patienten erhielten gemäß der aktuellen ESC-Leitlinie (Collet et al., 2021) Blutentnahmen zur Bestimmung des hs-TnI bei Ankunft, nach Stunde 1 und gegebenenfalls nach Stunde 3. Probenentnahme nach Stunde 3 wurde aufgrund der aktuellen Etablierung des 0h / 1h-Algorithmus nur noch zu Studienzwecken durchgeführt. Bei jedem Patienten wurde zunächst eine Venenverweilkanüle gelegt, worüber die folgenden Blutproben abgenommen wurden. Die Blutentnahmen zur Erstellung einer Biobank erfolgten gleichzeitig mit den klinischen Blutentnahmen.

Die erste Blutentnahme bei Aufnahme beinhaltete neben den Studienproben die notwendigen klinischen Parameter für die Routinediagnostik. Die erhobenen Parameter umfassten die Infarktparameter hs-TnI, CK, CK-MB, sowie die Nierenfunktionsparameter Kreatinin und eGFR. Die Verarbeitung erfolgte im Zentrallabor des UKE.

Die eGFR wurde nach der Formel der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* berechnet (Levey et al., 2009).

Zusätzlich wurde eine venöse Blutgasanalyse angefertigt, die unter anderem Elektrolyte und Glukose umfasste.

Studienspezifisch wurden bei Aufnahme und nach einer Stunde folgende Blutproben entnommen:

- (1) 1 braune Serum-Monovette à 7,5 ml (Sarstedt, D, S-Monovette® 7,5 ml, Serum-Gel mit Gerinnungsaktivator)
- (2) 1 EDTA-Monovette à 7,5 ml (Sarstedt, D, S-Monovette® 7,5 ml, K3 EDTA)
- (3) 1 Citrat-Monovette à 3 ml (Sarstedt, D, S-Monovette® 3 ml, Citrat 3,2% (1:10))
- (4) 1 PAXgene-Tube à 2,5 ml (PreAnalytiX, CH, PAXgene® Blood RNA Tube)

Die für die Studie relevanten Laborparameter umfassten hs-TnI, CK und CK-MB, Hämoglobinkonzentration, den Kreatininwert und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Die eGFR wurde nach der Formel der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* berechnet (Levey et al., 2009).

Hs-TnI wurde mit dem *Architect Immunoassay* (Abbott Diagnostics, USA, ARCHITECT i1000SR) bestimmt. Die Nachweisgrenze (LoD) für den Assay betrug laut Hersteller 1,9 ng/L mit einem 10%igen Variationskoeffizienten bei einer Konzentration von 5,2 ng/L. Das 99. Perzentil der Gesamtbevölkerung lag bei diesem Assay bei 27 ng/L (Zeller et al., 2015).

Die Erläuterung der Auswertung der Studienproben erfolgt in Abschnitt 2.3.

2.2.4. Transthorakale Echokardiographie

Bei Ankunft des Patienten wurde durch den diensthabenden Kardiologen der CPU zügig eine TTE zur umfassenderen Beurteilung des kardialen Status durchgeführt. Hierbei war der Befund eher als pathologisch einzustufen, wenn Hinweise auf eine Myokardischämie vorlagen. Hierzu zählten zum Beispiel eine reduzierte linksventrikuläre (LV)-funktion oder Wandbewegungsstörungen (Hypo-/Akinesie). Durch die TTE konnten außerdem weitere klinische Pathologien wie die akute Aortendissektion, die LAE, der Parikarderguss (PE) oder die Aortenklappenstenose abgeklärt werden. Diese Ergebnisse wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht evaluiert.

2.2.5. Datenbank

Die Erstellung einer Datenbank erfolgte mit dem Ziel der Erfassung und Analyse klinischer Patientenparameter. Die Auswertung der Daten wurde mithilfe eines Fragebogens, der Anamnese und der elektronischen Patientenakte *Soarian Clinicals* durchgeführt.

Folgende Aspekte wurden unter anderem erfasst:

- Alter

- Geschlecht
- Thoraxschmerz (mit oder ohne Ausstrahlung)
- Symptombeginn
- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Schlaganfall, AMI, KHK, pAVK, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern)
- Andere Vorerkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht)
- Vorgeschichte einer Angiographie, PCI oder einer koronaren Bypass-Operation
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertonus, Diabetes Mellitus, Nikotinabusus (aktiv/sistiert), Hyperlipoproteinämie, positive Familienanamnese, Body-Mass-Index (BMI))
- Kreislaufsituation (stabil/instabil)

Arterieller Hypertonus wurde dokumentiert, wenn die Erkrankung entweder bekannt war durch vorherige Diagnosen, im Fragebogen angegeben wurde oder bei Einnahme von Antihypertonika. Diabetes Mellitus wurde erfasst bei bekannter Erkrankung, Angabe im Fragebogen oder bei Einnahme von Antidiabetika. Hyperlipoproteinämie wurde dokumentiert bei bekannter Erkrankung, Angabe im Fragebogen oder bei Einnahme von cholesterinsenkenden Medikamenten.

2.3. Studienbezogene Probenverarbeitung und Biobanking

Die Studienproben wurde in der CPU der Notaufnahme im UKE gemäß Herstellerangaben von Sarstedt für etwa 30 Minuten bei Raumtemperatur aufrecht gelagert, anschließend bei 5300 U/min für 10 Minuten zentrifugiert, kurz bei 4°C gekühlt und dann zeitnah ins Forschungslabor zur weiteren Verarbeitung transportiert. Eine Ausnahme bildeten die PAXgene-Tubes. Diese wurden für 2 Stunden bei Raumtemperatur gelagert und nicht zentrifugiert. Gleichzeitig wurden die Daten zur Blutentnahme, wie Entnahmezeitpunkt, ausführlich in standardisierten Laborbögen zur Materialsammlung- bzw. verarbeitung dokumentiert. Im Labor wurden die Proben in 300µL Aliquots eingebracht, anschließend die Tube-Codes und Probendaten in ein Computerprogramm eingespeist und schließlich bei -80°C eingefroren. Die PAXgene-Tubes wurden zunächst bei -20°C eingefroren und 24 Stunden später schließlich in einen -80°C Kühlschrank überführt. Proben wurden unbefristet eingefroren und somit zum Zwecke einer möglichen späteren Bestimmung von Parametern und genetischen Analysen haltbar gemacht. Im Falle genetischer Untersuchungen wurden die gewonnenen Daten ein weiteres Mal pseudonymisiert, um eine eindeutige Zuordnung anhand genetischer Merkmale zu verhindern.

2.4. Goldstandarddiagnose

Die abschließende Diagnose des Patienten erfolgte auf Basis aller vorhandener Befunde und wurde separat und unabhängig von der Diagnose in der CPU gestellt. Die Diagnosestellung wurde hierbei unabhängig von zwei verschiedenen Ärzten durchgeführt und beinhaltete die Zusammenschau verschiedener klinischer und bildgebender Befunde. Hierzu zählten das EKG, Laborparameter (hs-TnI), die TTE, gegebenenfalls Koronarangiographie und Computertomographie. Im Falle einer Unstimmigkeit wurde ein dritter Arzt hinzugezogen.

Zur besseren Analysierbarkeit wurden die Diagnosen kategorial in STEMI, Typ 1 NSTEMI, Typ 2 NSTEMI, UAP, stabile Angina Pectoris (SAP), kardialen nicht-koronaren Brustschmerz (CNCCP) und nicht-kardialen Brustschmerz (NCCP) eingeteilt. Die Einteilung in STEMI, Typ 1 NSTEMI, Typ 2 NSTEMI und UAP erfolgte nach den Kriterien der vierten Version der *Universal Definition of MI* (Thygesen et al., 2018).

2.5. Nachverfolgung und Outcome

Alle Studienteilnehmer, die einer Nachverfolgung eingewilligt haben, wurden in regelmäßigen Abständen erneut kontaktiert. Die Nachverfolgung erfolgte zu festgelegten Zeitpunkten und wurde primär telefonisch durchgeführt. Als Grundlage für die Datenerhebung diente ein standardisierter Fragebogen zu kardiovaskulär relevanten Fragestellungen. Folgende Parameter wurden inklusive Datums des Ereignisses erfasst:

- (1) Neue Beschwerdesymptomatik
- (2) Kardiovaskuläre Ereignisse (AMI, PCI, Tod kardialer, sowie nicht kardialer Ursache, andere kardiovaskuläre Ereignisse)
- (3) erneute Arztkontakte und/oder Hospitalisierungen kardialer/anderer Ursache
- (4) Änderung der Medikation

Bei fehlender Erreichbarkeit der Patienten wurden Informationen der elektronischen Patientenakte hinzugezogen sowie Hausärzte oder Angehörige kontaktiert. Bei vorangegangener erfolgloser Kontaktaufnahme wurde bei Vorhandensein einer Patientenadresse ein standardisierter Fragebogen zugesandt. Schließlich wurden bei negativer postalischer Kontaktaufnahme Patienteninformationen über das entsprechende Sterberegister eingeholt.

Ermittelte Parameter aus dem standardisierten Fragebogen zur Erfassung kardiovaskulär relevanter Fragestellungen wurden pseudonymisiert in einer Datenbank dokumentiert. Für die

Datenauswertung dieser Arbeit wurden die Daten der Nachverfolgungszeiträume bis zu zwei Jahre verwendet.

2.6. Statistische Methoden

Die statistischen Analysen wurden durch Unterstützung von Dr. Francisco M. Ojeda Echevarria und Alina Goßling durchgeführt. Alle Berechnungen wurden mit der R-Statistics Software in der Version 4.0.3. durchgeführt (<http://www.r-project.org/>). Ein P-Wert von < 0.05 wurde als statistisch signifikant bewertet.

Aus dem BACC-Datenset wurden Patienten ohne hs-cTnI-Werte nach 0 Stunden und 1 Stunde (N= 435), ohne suPAR-Werte (N=1395) und Patienten mit NSTEMI Typ 4 (N=3), sowie ohne definierte Diagnose von allen weiteren Analysen ausgeschlossen. Das Datenset umfasste abschließend 1312 Patienten.

2.6.1. Basischarakteristika

In die Analysen wurden alle Patienten aus der BACC-Studie mit verfügbaren suPAR-Werten und hs-TnI-Werten eingeschlossen. Kontinuierliche Variablen wurden als Quartile, Kategoriale Variablen als absolute Zahlen und Prozentwerte beschrieben. Der Wilcoxon-Rangsummen-/Student's t-Test (kontinuierliche Variablen) und der χ^2 -Test (kategoriale Variablen) wurden für Vergleiche zwischen den Gruppen verwendet. Nicht-normalverteilte Variablen wurden vor der Analyse gegebenenfalls logarithmisch transformiert. Die Studienpopulation wurde hinsichtlich verschiedener soziodemographischer und medizinischer Merkmale beschrieben. Baseline-Charakteristika umfassten Alter, Geschlecht, Arterielle Hypertonie, Body-Mass-Index (BMI), Dyslipidämie, Raucherstatus, AMI in der Familienanamnese, KHK in der Vorgeschichte, Diabetes, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, GRACE-Score, Angiographie, PCI, hs-cTnI- und suPAR-Werte und wurden für die Gesamtpopulation, Patienten mit AMI (STEMI und NSTEMI) und Patienten ohne AMI dargestellt.

2.6.2. Outcome

Das Outcome für die jeweiligen Patientengruppen wurde in der Gesamtpopulation und in den Untergruppen ohne AMI, mit AMI und in alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppen mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens erstellt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Kaplan-Meier-Verfahren genutzt, um Überlebenszeitanalysen in verschiedenen Patientengruppen nach jeweiligen suPAR- bzw. hs-TnI-Quartilen darstellen zu können. Hierbei wurden die Endpunkte Tod, kardiovaskulärer Tod, AMI, kardiovaskuläre Rehospitalisierung und ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt Tod oder nicht-tödlicher AMI hinsichtlich

verschiedener suPAR-Quartile und hs-TnI (Abbott)-Quartile über einen Zeitraum von 2 Jahren analysiert. Die Differenzen der Endpunkte der einzelnen Patientengruppen wurden mithilfe des Log-rank-Test bestimmt.

Unadjustierte Hazard Ratios (HR) (Gruppe 1) wurden für alle Endpunkte und den kombinierten Endpunkt (Tod oder AMI) mithilfe der COX-Regression berechnet, wobei suPAR-Quartil 1 mit 2, 3 und 4 verglichen wurde. Außerdem wurde eine Adjustierung für Alter und Geschlecht (Gruppe 2) und Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes Mellitus, Nikotinkonsum, Hyperlipoproteinämie und systolischer Blutdruck (Gruppe 3) vorgenommen. Dies wurde für die Gesamtpopulation und in den Untergruppen AMI, Nicht-AMI und in alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppen durchgeführt. Die gleiche Analyse wurde für hs-TnI (Abbott) durchgeführt. Außerdem wurden die p-Werte zum Vergleich zwischen den jeweiligen suPAR- und hs-TnI-Quartilen, sowie die Patienten unter Risiko (*numbers at risk*) angegeben.

2.6.3. Vergleich zwischen Biomarker-basierten Risikoprädiktionen und dem GRACE-Score

Um eine mögliche verbesserte prognostische Performance der Biomarker suPAR und hs-TnI gegenüber dem GRACE-Score nachzuweisen, wurde ein mittels logistischer Regression ein Modell erstellt und dann dessen prognostische Vorhersagegenauigkeit ermittelt.

Die Vorhersagegenauigkeit der 6-Monats-Mortalität wurde mittels ROC-Analysen (*Receiver Operating Characteristics*) durchgeführt, wobei GRACE-Score, suPAR (kontinuierliche Variable) und hs-TnI (Abbott) für alle Patienten, AMI- und Nicht-AMI-Patienten getrennt verglichen wurden. Die Genauigkeit der suPAR- und hs-TnI-Werte bei der Bewertung der 6-Monatsmortalität wurde anhand der Fläche unter der ROC-Kurve (*Area Under the Curve: AUC*) mit dem GRACE-Score verglichen. Für die ROC-Kurven wurde die „Sensitivität“ gegenüber der „1-Spezifität“ aufgetragen und der mögliche Wertebereich von 0 bis 1 angegeben. Die AUC beschreibt die Fläche unter einer ROC-Kurve und kann Werte von 0,5 bis 1 einnehmen.

2.6.4. Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen bezüglich eines möglichen Zusammenhangs verschiedener suPAR- und hs-TnI-Werte mit den Endpunkten (o.g.) wurden für folgende Subgruppen durchgeführt:

- 1) Geschlecht männlich vs. Weiblich
- 2) Alter \leq 60 Jahre, 60-70 Jahre, \geq 70 Jahre

3. Ergebnisse

3.1. Grundcharakteristika der Studienpopulation

Von insgesamt 1312 Patienten lag bei 305 die Diagnose AMI vor. Bei 1007 Patienten konnte ein AMI ausgeschlossen werden (Tabelle 1). Das mediane Alter aller Patienten lag bei 64,0 Jahren (Interquartilsabstand (IQA) 51,0-75,0). AMI-Patienten waren mit median 68,0 Jahren (IQA 58,0-76,0) signifikant älter als Nicht-AMI-Patienten mit 63,0 Jahren (IQA 49,0-74,0; p-Wert: <0,001). Bei Betrachtung der kardiovaskulären Risikofaktoren wurde deutlich, dass AMI-Patienten mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen, insbesondere signifikant häufiger eine Hyperlipoproteinämie (n=142, 46,6%, p-Wert: <0,001) und Hypertonus (n=234, 77,0%, p-Wert: <0,001). Des Weiteren hatten Patienten mit AMI im Vergleich zu Nicht-AMI-Patienten signifikant häufiger eine KHK und/oder Bypass bzw. PCI (38,7% vs. 32,0%; p-Wert: 0,035) (Tabelle 1). Hinsichtlich der Biomarkerwerte wurde deutlich, dass AMI-Patienten signifikant häufiger erhöhte hs-TnI-Werte aufwiesen (hs-TnI 0h: 87,7 ng/L; IQA: 18,1- 944,5 vs. hs-TnI 1h: 242,1 ng/L; IQA: 39,1-1249,7; p-Wert jeweils: <0,001). Bei Nicht-AMI-Patienten lagen die durchschnittlichen hs-TnI-Werte bei 5,0 ng/L nach 0h und 5,1 ng/L nach 1h. In der Kohorte der Patienten mit AMI konnten erhöhte suPAR-Werte beobachtet werden, die etwas höher waren als bei Patienten ohne AMI, jedoch ohne statistische Signifikanz. Darüber hinaus waren AMI-Patienten signifikant häufiger von einer gestörten Nierenfunktion im Sinne einer reduzierten eGFR betroffen (67,7 mL/min/1,73 m²; IQA: 51,8-83,3; p-Wert: <0,001) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Grundcharakteristika der Studienpopulation

| | Alle Patienten (n=1312) | Nicht-AMI (n=1007) | AMI (n=305) | p-Wert |
|---|-------------------------|--------------------|---------------------|--------|
| Alter (Jahre) | 64,0 (51,0-75,0) | 63,0 (49,0-74,0) | 68,0 (58,0-76,0) | <0,001 |
| Männliches Geschlecht (%) | 844 (64,3) | 639 (63,5) | 205 (67,2) | 0,26 |
| BMI (kg/m ²) | 26,1 (23,6-29,3) | 26,0 (23,6-29,3) | 26,3 (23,6-29,4) | 0,63 |
| Hypertonus (%) | 883 (67,6) | 649 (64,7) | 234 (77,0) | <0,001 |
| Hyperlipoproteinämie (%) | 500 (38,1) | 358 (35,6) | 142 (46,6) | <0,001 |
| Diabetes (%) | 179 (13,8) | 124 (12,5) | 55 (18,3) | 0,014 |
| Ehemalige Raucher (%) | 385 (29,4) | 298 (29,7) | 87 (28,6) | 0,78 |
| Raucher (%) | 330 (25,2) | 241 (24,0) | 89 (29,3) | 0,075 |
| KHK/Bypass/PCI in der Vorgeschichte (%) | 440 (33,5) | 322 (32,0) | 118 (38,7) | 0,035 |
| Niedrig-Risiko-EKG. (%) | 727 (56,9) | 637 (64,6) | 90 (30,8) | <0,001 |
| eGFR (mL/min/1,73 m ²) | 76,8 (59,0-92,5) | 79,7 (61,3-94,2) | 67,7 (51,8-83,3) | <0,001 |
| Brustschmerzbeginn >= 6h (%) | 692 (52,7) | 535 (53,1) | 157 (51,5) | 0,66 |
| hs-Tnl I 0h (ng/L) | 6,8 (3,1-21,8) | 5,0 (2,5-10,3) | 87,7 (18,1-944,5) | <0,001 |
| hs-Tnl 1h (ng/L) | 7,3 (3,2-29,5) | 5,1 (2,5-10,5) | 242,1 (39,1-1249,7) | <0,001 |
| suPAR 0h (ng/mL) | 3,3 (2,3-4,8) | 3,2 (2,3-4,7) | 3,5 (2,4-5,1) | 0,058 |

AMI akuter Myokardinfarkt, BMI Body Mass Index, KHK Koronare Herzkrankheit, PCI percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention), eGFR estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), hs-Tnl hochsensitives Troponin I, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor); binäre Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten, Laborwerte in ng/L, ng/mL und mL/min/1,73 m² mit Interquartilsabständen angegeben

3.1.1. Charakteristika der gesamten Studienpopulation nach Altersgruppen

Mit zunehmendem Alter zeigten sich höhere Biomarkerkonzentrationen für suPAR und hs-Tnl (p-Wert: <0,001; Tabelle 2). Bei Patienten mit AMI ergab sich für den 0h-hs-Tnl-Wert kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen (p-Wert: 0,76; Tabelle 3), während der 1h- hs-Tnl-Wert bei jüngeren Patienten mit AMI signifikant höher war als bei älteren (p-Wert: 0,036). Für suPAR zeigte sich auch bei AMI-Patienten der gleiche Trend, wie in der Gesamtpopulation (Tabelle 3).

Tabelle 2: Grundcharakteristika nach Altersgruppen in der Gesamtpopulation

| | Alle Patienten (N=1312) | ≤ 60 Jahre (N=567) | 60-70 Jahre (N=251) | ≥ 70 Jahre (N=494) | p-Wert |
|---------------------|----------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------|
| Alter (Jahre) | 64,0 (51,0-75,0) | 49,0 (42,0-55,0) | 66,0 (63,0-68,0) | 77,0 (73,9-82,0) | <0,001 |
| Männlich (%) | 844 (64,3) | 400 (70,5) | 161 (64,1) | 283 (57,3) | <0,001 |
| hs-Tnl 0h (ng/L) | 6,8 (3,1-21,8) | 4,1 (2,0-11,4) | 8,6 (3,8-29,7) | 10,6 (5,4-30,5) | <0,001 |
| hs-Tnl 1h (ng/L) | 7,3 (3,2-29,5) | 4,4 (2,2-13,9) | 8,3 (3,5-41,7) | 11,4 (5,5-37,2) | <0,001 |
| suPAR 0h (ng/mL) | 3,3 (2,3-4,8) | 2,7 (2,0-3,8) | 3,0 (2,2-4,5) | 4,3 (3,1-6,3) | <0,001 |

hs-Tnl hochsensitives Troponin I, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor); binäre Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten, Laborwerte in ng/L, ng/mL und mL/min/1,73 m² mit Interquartilsabständen angegeben

Tabelle 3: Grundcharakteristika nach Altersgruppen bei AMI-Patienten

| | Alle Patienten (N=305) | ≤ 60 Jahre (N=98) | 60-70 Jahre (N=71) | ≥ 70 Jahre (N=136) | p-Wert |
|---------------------|---------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Alter (Jahre) | 68,0 (58,0-76,0) | 53,5 (49,0-58,0) | 66,0 (63,0-68,0) | 78,0 (74,0-83,0) | <0,001 |
| Männlich (%) | 205 (67,2) | 78 (79,6) | 48 (67,6) | 79 (58,1) | 0,0025 |
| hs-Tnl 0h (ng/L) | 87,7 (18,1-944,5) | 85,5 (15,7-1790,5) | 148,6 (15,7-566,1) | 74,3 (19,9-835,9) | 0,76 |
| hs-Tnl 1h (ng/L) | 242,1 (39,1-1249,7) | 403,8 (72,1-2227,5) | 250,2 (34,6-726,4) | 135,1 (31,2-990,8) | 0,036 |
| suPAR 0h (ng/mL) | 3,5 (2,4-5,1) | 2,9 (2,1-4,6) | 3,0 (2,2-4,6) | 4,1 (2,9-6,1) | <0,001 |

hs-Tnl hochsensitives Troponin I, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor); binäre Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten, Laborwerte in ng/L, ng/mL und mL/min/1,73 m² mit Interquartilsabständen angegeben

3.1.2. Grundcharakteristika geschlechtsspezifischer Subgruppen

Von 1312 Patienten waren 468 Frauen und 844 Männer. Frauen waren mit einem medianen Alter von 68,0 Jahren (IQA: 53,0-77,0) älter als Männer mit 62,0 Jahren (IQA: 50,0-73,0, p-Wert: <0,001). Unter den 305 AMI-Patienten waren deutlich mehr Männer (n=205) vertreten als Frauen (n=100). Die Gruppe der AMI-Patienten war bei beiden Geschlechtern älter als bei Nicht-AMI-Patienten mit einem medianen Alter bei Frauen von 72,5 Jahren (IQA: 62,4-81,0)

und einem medianen Alter bei Männern mit 67,0 Jahren (IQA 56,0-75,0; p-Wert: <0,001) (Tabelle 4, Tabelle 5). Hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren in der gesamten Studienpopulation fiel auf, dass AMI-Patienten prozentual mehr Risikofaktoren aufwiesen als Nicht-AMI-Patienten (Tabelle 1). Ein ähnliches Bild zeigte sich bei Betrachtung nach Geschlecht (Tabelle 4, Tabelle 5).

Im Vergleich zu allen Männern wiesen Frauen niedrigere hs-TnI-Werte bei Aufnahme und nach 1h auf (6,1 ng/L bzw. 6,2 ng/L bei Frauen und 7,3 ng/L bzw. 8,2 ng/L bei Männern) (Tabelle 4, Tabelle 5). Für suPAR ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (Tabelle 4, Tabelle 5).

Sowohl Frauen (hs-TnI 0h: 135,1 ng/L; IQA: 27,8-845,8; hs-TnI 1h: 330,8 ng/L; IQA: 60,7-1155,6; p-Wert jeweils: <0,001) als auch Männer mit AMI (hs-TnI 0h: 80,9 ng/L; IQA: 14,9-946,8; hs-TnI 1h: 227,6 ng/L; IQA: 34,0-1381,9; p-Wert jeweils: <0,001) zeigten signifikant erhöhte hs-TnI-Werte im Gegensatz zu Frauen und Männern ohne AMI, wobei Frauen insgesamt höhere Werte aufwiesen. Die vorliegenden Daten zeigten außerdem bei Patienten ohne AMI bei beiden Geschlechtern nachweisbare hs-TnI-Spiegel bei Aufnahme und nach 1h, die bei Männern gering höher ausfielen als bei Frauen. Frauen verzeichneten einen medianen hs-TnI-Wert von 4,7 ng/L bei Aufnahme, während Männer hs-TnI-Werte von im Median 5,5 ng/L verzeichneten. (Tabelle 4, Tabelle 5).

Tabelle 4: Grundcharakteristika nach weiblichem Geschlecht

| | Alle Frauen (n=468) | Nicht-MI (n=368) | AMI (n=100) | p-Wert |
|---|----------------------------|-------------------------|---------------------|---------------|
| Alter (Jahre) | 68,0 (53,0-77,0) | 66,0 (51,0-76,0) | 72,5 (62,4-81,0) | <0,001 |
| BMI (kg/m²) | 25,1 (22,3-28,5) | 25,3 (22,3-28,8) | 24,8 (22,4-28,3) | 0,66 |
| Hypertonus (%) | 312 (67,0) | 233 (63,7) | 79 (79,0) | 0,0056 |
| Hyperlipoproteinämie (%) | 159 (34,0) | 114 (31,0) | 45 (45,0) | 0,012 |
| Diabetes (%) | 53 (11,4) | 38 (10,5) | 15 (15,0) | 0,28 |
| Ehemalige Raucher (%) | 111 (23,8) | 84 (22,9) | 27 (27,0) | 0,47 |
| Raucher (%) | 92 (19,7) | 76 (20,7) | 16 (16,0) | 0,36 |
| KHK/Bypass/PCI in Vorgeschichte (%) | 122 (26,1) | 82 (22,3) | 40 (40,0) | <0,001 |
| Niedrig-Risiko-EKG (%) | 280 (61,4) | 248 (68,9) | 32 (33,3) | <0,001 |
| eGFR (mL/min für 1,73 m²) | 72,2 (54,0-90,0) | 75,3 (58,3-91,7) | 59,9 (44,3-80,1) | <0,001 |
| Brustschmerzbeginn >= 6h (%) | 233 (49,8) | 185 (50,3) | 48 (48,0) | 0,77 |
| hs-Tnl 0h (ng/L) | 6,1 (2,7-21,5) | 4,7 (2,1-8,2) | 135,1 (27,8-845,8) | <0,001 |
| hs-Tnl 1h (ng/L) | 6,2 (2,6-25,8) | 4,6 (2,1-8,7) | 330,8 (60,7-1155,6) | <0,001 |
| suPAR 0h (ng/mL) | 3,5 (2,5-5,2) | 3,4 (2,4-5,2) | 3,9 (2,6-5,4) | 0,11 |

AMI akuter Myokardinfarkt, BMI Body Mass Index, KHK Koronare Herzkrankheit, PCI percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention), eGFR estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), hs-Tnl hochsensitives Troponin I, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor); binäre Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten, Laborwerte in ng/L, ng/mL und mL/min/1,73 m² mit Interquartilsabständen angegeben.

Tabelle 5: Grundcharakteristika nach männlichem Geschlecht

| | Alle Männer (n=844) | Nicht-MI (n=639) | AMI (n=205) | p-Wert |
|-------------------------------------|------------------------|------------------|---------------------|--------|
| Alter (Jahre) | 62,0 (50,0-73,0) | 60,0 (48,0-73,0) | 67,0 (56,0-75,0) | <0,001 |
| BMI (kg/m ²) | 26,6 (24,5-29,7) | 26,4 (24,4-29,7) | 26,7 (24,5-29,8) | 0,46 |
| Hypertonus (%) | 571 (67,9) | 416 (65,3) | 155 (76,0) | 0,0059 |
| Hyperlipoproteinämie (%) | 341 (40,4) | 244 (38,2) | 97 (47,3) | 0,025 |
| Diabetes (%) | 126 (15,2) | 86 (13,7) | 40 (19,9) | 0,042 |
| Ehemalige Raucher (%) | 274 (32,6) | 214 (33,6) | 60 (29,4) | 0,31 |
| Raucher (%) | 238 (28,3) | 165 (25,9) | 73 (35,8) | 0,0084 |
| KHK/Bypass/PCI in Vorgeschichte (%) | 318 (37,7) | 240 (37,6) | 78 (38,0) | 0,97 |
| Niedrig-Risiko-EKG (%) | 447 (54,4) | 389 (62,1) | 58 (29,6) | <0,001 |
| eGFR (mL/min/1,73 m ²) | 78,2 (61,0-93,8) | 82,0 (62,9-95,0) | 70,8 (55,6-85,9) | <0,001 |
| Brustschmerzbeginn >= 6h (%) | 459 (54,4) | 350 (54,8) | 109 (53,2) | 0,75 |
| hs-TnI 0h (ng/L) | 7,3 (3,3-21,8) | 5,5 (2,7-11,7) | 80,9 (14,9-946,8) | <0,001 |
| hs-TnI 1h (ng/L) | 8,2 (3,5-33,0) | 5,5 (2,7-11,4) | 227,6 (34,0-1381,9) | <0,001 |
| suPAR 0h (ng/mL) | 3,2 (2,2-4,6) | 3,2 (2,2-4,5) | 3,3 (2,3-5,0) | 0,18 |

AMI akuter Myokardinfarkt, BMI Body Mass Index, KHK Koronare Herzkrankheit, PCI percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention), eGFR estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), hs-TnI hochsensitives Troponin I, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor); binäre Variablen als absolute und relative Häufigkeiten, kontinuierliche Variablen mit Interquartilsabständen (25. und 75. Perzentil) angegeben.

3.2. Outcome und Nachverfolgung

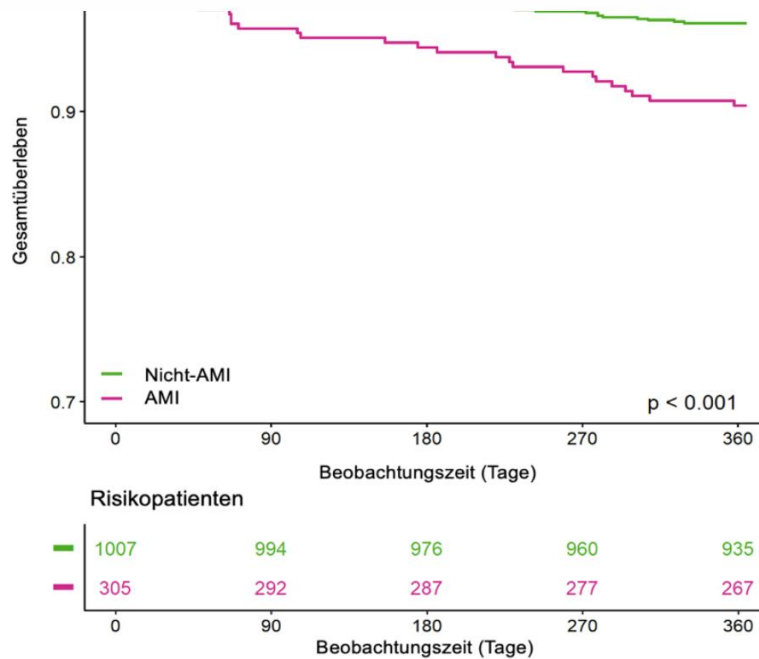
Im Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr traten insgesamt 334 Ereignisse in der Gesamtpopulation auf. 68 Patienten verstarben, was zu einer geschätzten 1-Jahres-Ereignisrate von 5,2% führte. Unter den AMI-Patienten verstarben 29 Patienten und die geschätzte 1-Jahres-Ereignisrate betrug 9,6%. Bei Nicht-AMI-Patienten verstarben 39 Patienten, die geschätzte 1-Jahres-Ereignisrate betrug hierbei 3,9%.

In der Gesamtpopulation war der Endpunkt kardiovaskuläre Rehospitalisierung mit 266 Ereignissen vertreten (geschätzte 1-Jahres-Ereignisrate betrug 20,8%). Bei AMI-Patienten wurden 84 Ereignisse mit einer geschätzten 1-Jahres-Ereignisrate von 28,8% beobachtet. Nicht-AMI-Patienten verzeichneten 182 Ereignisse (geschätzte 1-Jahres-Ereignisrate lag bei 18,5%).

3.2.1. Überlebensanalysen Gesamtpopulation

In den Überlebensanalysen der Gesamtpopulation über eine Nachbeobachtungszeit von einem Jahr zeigten Patienten mit AMI eine höhere Mortalität als Nicht-AMI-Patienten, doch auch bei Patienten ohne AMI wurde ein verringertes Überleben beobachtet (Abbildung 1).

Abbildung 2: Gesamtüberleben nach Diagnose



Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Diagnose AMI und Nicht-AMI sowie Risikopatienten

3.2.2. Überlebensanalysen nach hs-Tnl- und suPAR-Quartilen:

Gesamtpopulation

Nach Einteilung der Patienten der Gesamtpopulation nach suPAR-Quartilen und hs-Tnl-Quartilen ergab sich in den Überlebensanalysen für Patienten in den hohen Biomarkerquartilen ein verringertes Überleben nach einem Jahr. Das vierte suPAR-Quartil war mit einem deutlichen Mortalitätsanstieg gegenüber den niedrigeren Quartilen assoziiert. Für hs-Tnl ergab sich ebenfalls die höchste Mortalität im oberen Quartil, der Unterscheid zu Patienten im dritten Quartil war jedoch nicht signifikant (Abbildung 3, Abbildung 4).

Abbildung 3: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: Gesamtpopulation

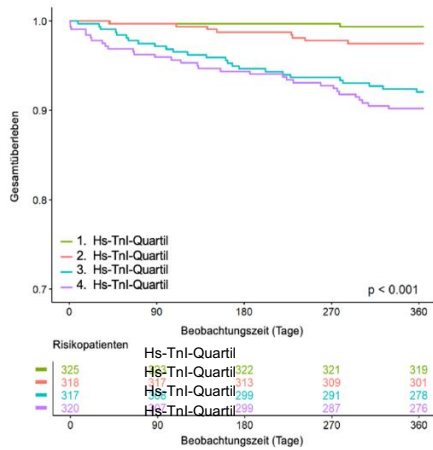
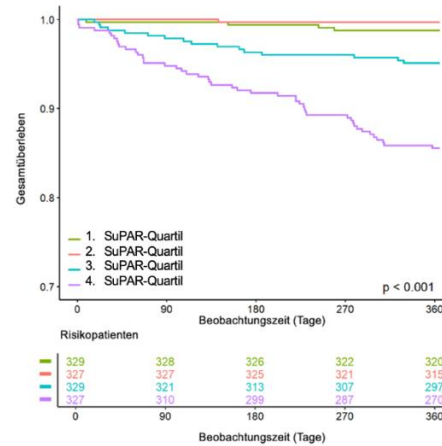


Abbildung 4: Gesamtüberleben nach hs-Tnl-Quartilen: Gesamtpopulation



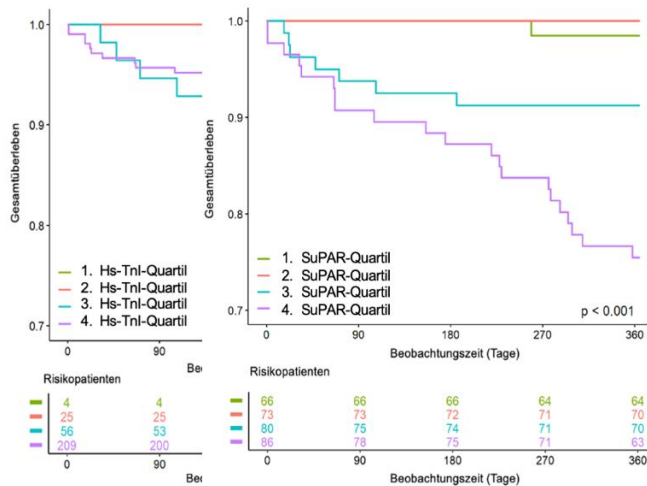
Kaplan-Meier-Kurven für hs-Tnl-Quartil 1-4 (Wertebereiche Abschnitt 3.3.) in Abbildung 3; Kaplan-Meier-Kurven für suPAR-Quartil 1-4 (Wertebereiche siehe Abschnitt 3.3) in Abbildung 4

3.2.3. Überlebensanalysen für Patienten mit AMI

Bei Betrachtung der Kohorte der AMI-Patienten nach suPAR- und hs-TnI-Quartilen im Vergleich wurde deutlich, dass das vierte suPAR-Quartil mit einer deutlich höheren Mortalität verbunden war als in Analysen der hs-TnI-Quartile, wo die Gruppe der Patienten im dritten Quartil mit der höchsten Mortalität assoziiert waren. Insbesondere für Patienten in den niedrigeren Quartilen zeigten sich für beide Biomarker keine Unterschiede hinsichtlich Mortalität (Abbildung 5, Abbildung 6).

Abbildung 5: Gesamtüberleben nach hs-TnI-Quartilen: AMI

Abbildung 6: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: AMI



Kaplan-Meier-Kurven für hs-TnI-Quartile 1-4 sowie Risikopatienten nach Diagnose AMI in Abbildung 5; Kaplan-Meier-Kurven für suPAR-Quartile 1-4 sowie Risikopatienten nach Diagnose AMI in Abbildung 6

3.2.4. Überlebensanalysen für Patienten ohne AMI

Kaplan-Meier-Überlebensanalysen wurden ebenso für Nicht-AMI-Patienten nach Quartilen für suPAR und hs-TnI durchgeführt. Im vierten Quartil zeigte sich für beide Biomarker die höchste Mortalität. Es zeigte sich außerdem, dass niedrigere Quartile der beiden Biomarker kaum mit einem verringerten Überleben assoziiert waren (Abbildung 7, Abbildung 8).

Abbildung 7: Gesamtüberleben nach hs-TnI-Quartilen: Nicht-AMI

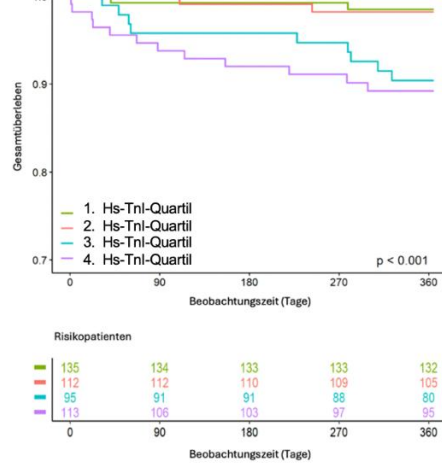
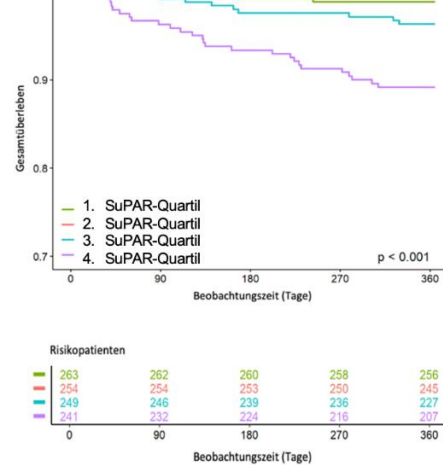


Abbildung 8: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: Nicht-AMI



Kaplan-Meier-Kurven für hs-TnI-Quartil 1-4 sowie Risikopatienten nach Diagnose Nicht-AMI in Abbildung 7; Kaplan-Meier-Kurven für suPAR-Quartil 1-4 sowie Risikopatienten nach Diagnose Nicht-AMI in Abbildung 8

3.2.5. Überlebensanalysen für Frauen ohne AMI

Darüber hinaus wurde die Mortalität in Subgruppen nach Geschlecht über einen Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr berechnet. Die Analysen ergaben für beide Biomarker bei Frauen ohne AMI im vierten Quartil das geringste Überleben, wobei hier das vierte suPAR-Quartil mit einem deutlich verringerten Überleben im Vergleich zum dritten Quartil verbunden war. Aus Berechnungen für hs-TnI-Quartile konnte keine klare Aussage hinsichtlich höherer Mortalität in höheren Quartilen abgeleitet werden (Abbildung 10, Abbildung 9).

Abbildung 9: Gesamtüberleben nach hs-TnI-Quartilen: Frauen ohne AMI

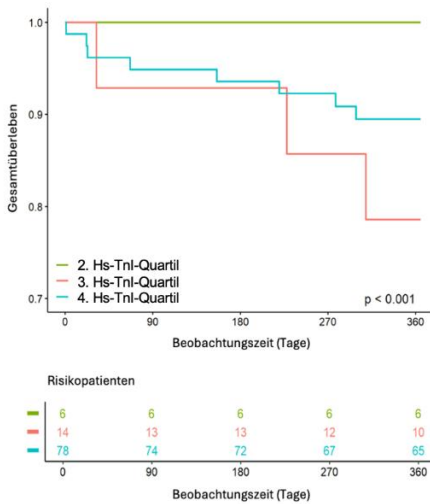
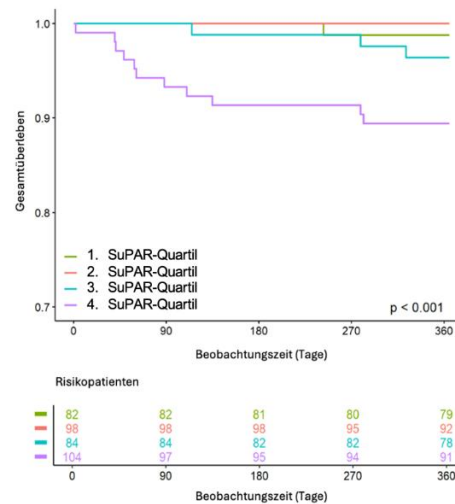


Abbildung 10: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: Frauen ohne AMI



Kaplan-Meier-Kurven für hs-TnI-Quartil 1-4 sowie Risikopatienten nach Diagnose Nicht-AMI bei Frauen in Abbildung 9; Kaplan-Meier-Kurven für suPAR-Quartil 1-4 sowie Risikopatienten nach Diagnose Nicht-AMI bei Frauen in Abbildung 10

3.2.6. Überlebensanalysen für Frauen mit AMI

Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei Frauen mit AMI zeigten für das vierte suPAR-Quartil einen deutlichen Mortalitätsanstieg im Vergleich zum dritten Quartil, der höher ausfiel als in den Analysen bei Frauen ohne AMI. Jedoch war über das erste bis dritte Quartil keine klare Aussage hinsichtlich Mortalität möglich. Im Rahmen der Analysen von hs-TnI-Quartilen bei Frauen mit AMI konnte keine Aussage hinsichtlich eines verringerten Überlebens getroffen werden (Abbildung 11, Abbildung 12).

Abbildung 11: Gesamtüberleben nach hs-TnI-Quartilen: Frauen mit AMI

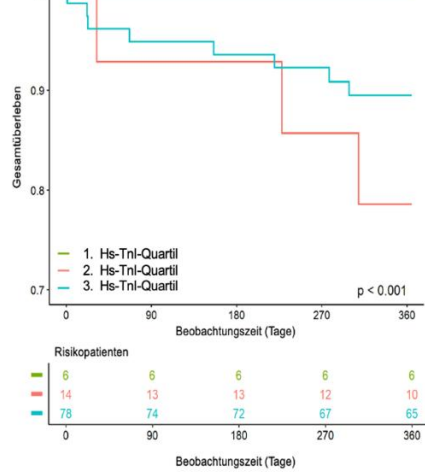
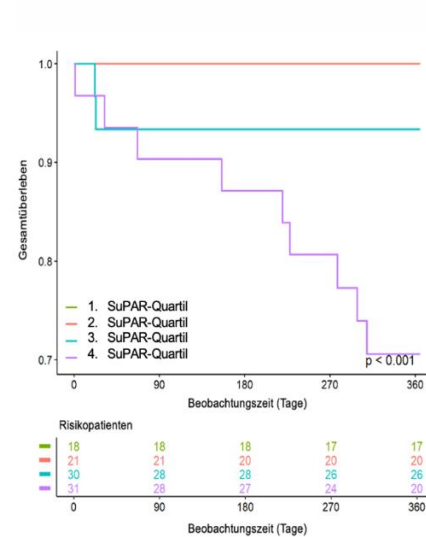


Abbildung 12: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: Frauen mit AMI



Kaplan-Meier-Kurven für hs-TnI-Quartil 1-4 sowie Risikopatienten nach Diagnose AMI bei Frauen in Abbildung 11; Kaplan-Meier-Kurven für suPAR-Quartil 1-4 sowie Risikopatienten nach Diagnose AMI bei Frauen in Abbildung 12

3.2.7. Überlebensanalysen für Männer ohne AMI

Kaplan-Meier-Kurven für suPAR- und hs-Tnl-Quartile bei Männern ohne AMI zeigten im Vergleich zu Frauen ohne AMI eine leicht geringere Mortalität im vierten suPAR-Quartil. Bei Betrachtung der hs-Tnl-Quartile konnte im Gegensatz zu Frauen ohne AMI nicht gezeigt werden, dass das vierte Quartil mit dem geringsten Überleben assoziiert war (Abbildung 13, Abbildung 14).

Abbildung 13: Gesamtüberleben nach hs-Tnl-Quartilen: Männer ohne AMI

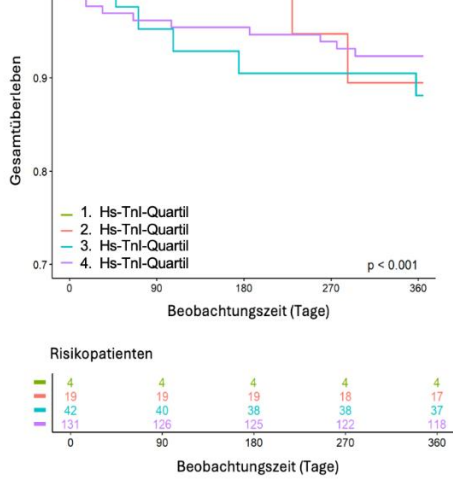
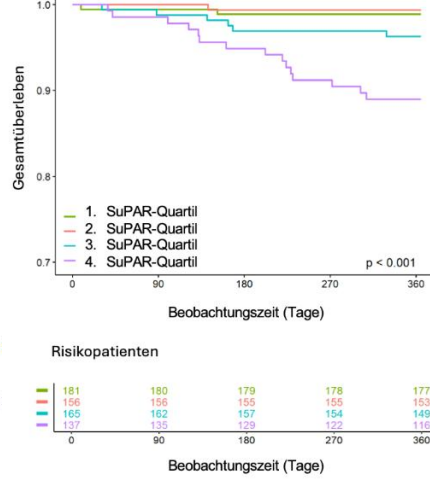


Abbildung 14: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: Männer ohne AMI



Kaplan-Meier-Kurven für hs-Tnl-Quartil 1-4 sowie Risikopatienten nach Diagnose Nicht-AMI bei Männern in Abbildung 13; Kaplan-Meier-Kurven für suPAR-Quartil 1-4 sowie Risikopatienten nach Diagnose Nicht-AMI bei Männern in Abbildung 14

3.2.8. Überlebensanalysen für Männer mit AMI

In den Analysen bei Männern mit AMI zeigte sich bei Betrachtung der suPAR-Quartile im höchsten Quartil auch die höchste Mortalität. Im Vergleich zu Frauen mit AMI fiel die Mortalität jedoch geringer aus. Hinsichtlich der hs-Tnl-Quartile konnte keine Aussage zur Mortalität abgeleitet werden (Abbildung 15, Abbildung 16).

Abbildung 15: Gesamtüberleben nach hs-Tnl-Quartilen: Männer mit AMI

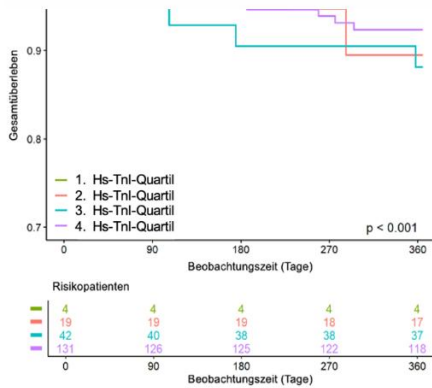
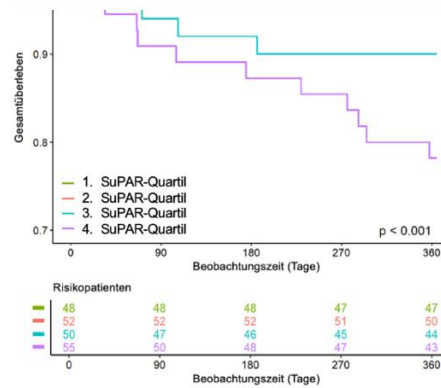


Abbildung 16: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: Männer mit AMI



Kaplan-Meier-Kurven für hs-Tnl-Quartil 1-4 sowie Risikopatienten nach Diagnose AMI bei Männern in Abbildung 15; Kaplan-Meier-Kurven für suPAR-Quartil 1-4 sowie Risikopatienten nach Diagnose AMI bei Männern in Abbildung 16

3.3. Cox-Regressionsanalysen

Hazard ratios (HR) für jedes unerwünschte Ereignis, unadjustiert (Modell 1), adjustiert für Alter und Geschlecht (Modell 2) sowie adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes Mellitus, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, systolischer Blutdruck (Modell 3) wurden mit Hilfe der Cox-Regression errechnet. Unerwünschte Ereignisse wurden als Endpunkte Mortalität sowie kardiovaskuläre Rehospitalisierung nach zwölf Monaten angegeben. Außerdem wurden die p-Werte für Modell 1-3 ermittelt. SuPar- und hs-Tnl-Werte wurden in vier Quartile eingeteilt. Die Wertebereiche der suPAR-Quartile wurden wie folgt aufgeteilt: 1. Quartil (1,1- 2,32), 2. Quartil (2,32- 3,3), 3. Quartil (3,3- 4,82), 4. Quartil (4,82- 20,08). Die Wertebereiche der hs-Tnl-Quartile wurden wie folgt eingeteilt: 1. Quartil (1,8- 3,1), 2. Quartil (3,1- 6,8), 3. Quartil (6,8- 21,73), 4. Quartil (21,73 -50).

3.3.1. Mortalität nach hs-Tnl- und suPAR-Quartilen: Gesamtpopulation

Die Analysen zu logarithmierten supAR-0h-Werten zeigten, dass erhöhte Werte mit einem signifikant erhöhten Risiko für den Endpunkt Tod in Zusammenhang standen (HR 5,96: 4,15- 8,56; p-Wert: <0,001). Dieser Effekt blieb auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht (Modell 2) sowie zusätzlich für kardiovaskuläre Risikofaktoren (Modell 3) bestehen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Cox-Regression für suPAR als kontinuierliche Variable: Mortalität in der Gesamtpopulation

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|----------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| log (suPAR 0h) | 5,96 (4,15-8,56) | <0,001 | 4,95 (3,31-7,40) | <0,001 | 3,99 (2,53-6,29) | <0,001 |

logarithmierte suPAR-Werte als kontinuierliche Variable; Modell 1 keine Adjustierung, Modell 2 adjustiert für Alter, Geschlecht, Modell 3 adjustiert für Alter Geschlecht, BMI, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, systolischer Blutdruck; suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

Analysen logarithmierter hs-TnI-0h-Werte ergaben ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für den Endpunkt Tod, was auch nach Adjustierung bis Modell 2 bestehen blieb (Tabelle 7).

Tabelle 7: Cox-Regression für hs-TnI als kontinuierliche Variable: Mortalität in der Gesamtpopulation

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|--------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| log (TnI 0h) | 1,23 (1,13-1,34) | <0,001 | 1,19 (1,08-1,31) | <0,001 | 1,12 (1,01-1,25) | 0,030 |

logarithmierte hs-TnI-Werte als kontinuierliche Variable, Modell 1 keine Adjustierung, Modell 2 adjustiert für Alter, Geschlecht, Modell 3 adjustiert für Alter Geschlecht, BMI, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, systolischer Blutdruck; hs-TnI hoch-sensitives Troponin I

Außerdem konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für den Endpunkt Tod innerhalb von 12 Monaten für Patienten im vierten suPAR-Quartil verglichen mit Patienten im ersten suPAR Quartil beobachtet werden, was auch nach Adjustierung bestehen blieb (Tabelle 8).

Tabelle 8: Cox-Regression für suPAR-Quartile: Mortalität in der Gesamtpopulation

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|---|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|------------------------|
| 2. suPAR- Quartil vs. 1. suPAR- Quartil | 0,25 (0,03-2,25) | 0,22 | 0,21 (0,02-1,91) | 0,17 | 0,21 (0,02-1,85) | 0,16 |
| 3. suPAR- Quartil vs. 1. suPAR- Quartil | 4,13 (1,38-12,35) | 0,011 | 2,80 (0,92-8,51) | 0,069 | 2,69 (0,88-8,26) | 0,083 |
| 4. suPAR- Quartil vs. 1. suPAR- Quartil | 12,67 (4,56-35,16) | <0,001 | 7,11 (2,48-20,41) | <0,001 | 4,88 (1,66-14,37) | 0,0040 |

Modell 1 keine Adjustierung, Modell 2 adjustiert für Alter, Geschlecht, Modell 3 adjustiert für Alter Geschlecht, BMI, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, systolischer Blutdruck; suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

Hinsichtlich der hs-Tnl-Quartile zeigte sich eine Tendenz zu höherem Risiko für Tod für höhere Quartile mit einem signifikanten Effekt für das dritte und vierte Quartil (Tabelle 9).

Tabelle 9: Cox-Regression für hs-Tnl-Quartile: Mortalität in der Gesamtpopulation

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| 2. hs-Tnl-Quartil | | | | | | |
| vs. | 4,11 (0,87-19,34) | 0,074 | 2,40 (0,50-11,48) | 0,27 | 2,16 (0,44-10,60) | 0,34 |
| 1. hs-Tnl-Quartil | | | | | | |
| 3. hs-Tnl-Quartil | | | | | | |
| vs. | 13,31 (3,15-56,21) | <0,001 | 6,46 (1,49-28,11) | 0,013 | 5,28 (1,20-23,27) | 0,028 |
| 1. hs-Tnl-Quartil | | | | | | |
| 4. hs-Tnl-Quartil | | | | | | |
| vs. | 16,66 (3,99-69,61) | <0,001 | 8,29 (1,94-35,54) | 0,0044 | 5,72 (1,31-25,03) | 0,021 |
| 1. hs-Tnl-Quartil | | | | | | |

Modell 1 keine Adjustierung, Modell 2 adjustiert für Alter, Geschlecht, Modell 3 adjustiert für Alter Geschlecht, BMI, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, systolischer Blutdruck; hs-Tnl hoch-sensitives Troponin I

3.3.2. Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate nach hs-TnI- und suPAR-

Quartilen: Gesamtpopulation

Bei Betrachtung der logarithmierten suPAR-0h-Werte zeigte sich eine Tendenz zu einem höheren Risiko für eine kardiovaskuläre Rehospitalisierung, jedoch ohne statistische Signifikanz nach voller Adjustierung (Tabelle 10). Im Gegensatz dazu konnte bei logarithmierten hs-TnI-0h-Werten ein signifikant erhöhtes Risiko für Rehospitalisierung aufgrund kardialer Erkrankung ermittelt werden, was auch nach Adjustierung bestehen blieb (HR 1,15: 1,10-1,21; p-Wert: <0,001) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Cox-Regression für suPAR als kontinuierliche Variable: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate in der Gesamtpopulation

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|----------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| log (suPAR 0h) | 1,32 (1,07-1,62) | 0,0081 | 1,17 (0,94-1,46) | 0,17 | 1,02 (0,80-1,29) | 0,90 |

logarithmierte suPAR-Werte als kontinuierliche Variable; Modell 1 keine Adjustierung, Modell 2 adjustiert für Alter, Geschlecht, Modell 3 adjustiert für Alter Geschlecht, BMI, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, systolischer Blutdruck, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

Tabelle 11: Cox-Regression für hs-TnI als kontinuierliche Variable: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate in der Gesamtpopulation

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|--------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| log (TnI 0h) | 1,15 (1,10-1,21) | <0,001 | 1,13 (1,08-1,19) | <0,001 | 1,12 (1,06-1,18) | <0,001 |

logarithmierte hs-TnI-Werte als kontinuierliche Variable, Modell 1 keine Adjustierung, Modell 2 adjustiert für Alter, Geschlecht, Modell 3 adjustiert für Alter Geschlecht, BMI, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, systolischer Blutdruck; hs-TnI hoch-sensitives Troponin I

Hs-TnI-Quartile zeigten im Gegensatz zu suPAR-Quartilen ein signifikant erhöhtes Risiko mit steigenden Quartilen für den Endpunkt kardiovaskuläre Rehospitalisierung, dieser Effekt blieb auch nach Adjustierung noch bestehen (Tabelle 12, Tabelle 13).

Tabelle 12: Cox-Regression für suPAR-Quartile: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate in der Gesamtpopulation

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|---|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| 2. suPAR-Quartil vs. 1. suPAR-Quartil | 1,18 (0,83-1,68) | 0,36 | 1,12 (0,78-1,61) | 0,53 | 1,11 (0,75-1,63) | 0,60 |
| 3. suPAR-Quartil vs. 1. suPAR-Quartil | 1,15 (0,81-1,65) | 0,43 | 1,01 (0,70-1,46) | 0,95 | 0,97 (0,65-1,44) | 0,87 |
| 4. suPAR-Quartil vs. 1. suPAR-Quartil | 1,52 (1,08-2,14) | 0,017 | 1,24 (0,86-1,79) | 0,24 | 1,09 (0,73-1,61) | 0,68 |

Modell 1 keine Adjustierung, Modell 2 adjustiert für Alter, Geschlecht, Modell 3 adjustiert für Alter Geschlecht, BMI, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, systolischer Blutdruck, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

Tabelle 13: Cox-Regression für hs-TnI-Quartile: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate in der Gesamtpopulation

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|---|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| 2. hs-TnI-Quartil vs. 1. hs-TnI-Quartil | 1,59 (1,03-2,46) | 0,035 | 1,44 (0,92-2,24) | 0,11 | 1,22 (0,75-1,99) | 0,43 |
| 3. hs-TnI-Quartil vs. 1. hs-TnI-Quartil | 2,46 (1,64-3,70) | <0,001 | 2,11 (1,38-3,25) | <0,001 | 1,92 (1,22-3,02) | 0,0051 |
| 4. hs-TnI-Quartil vs. 1. hs-TnI-Quartil | 3,51 (2,38-5,18) | <0,001 | 3,05 (2,02-4,60) | <0,001 | 2,64 (1,70-4,09) | <0,001 |

Modell 1 keine Adjustierung, Modell 2 adjustiert für Alter, Geschlecht, Modell 3 adjustiert für Alter Geschlecht, BMI, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, systolischer Blutdruck; hs-TnI hoch-sensitives Troponin I

3.3.3. Mortalität nach hs-TnI- und suPAR-Quartilen: AMI

Bei Patienten mit AMI zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen gemessenen suPAR-Konzentrationen und der Mortalität innerhalb von 12 Monaten. Auch nach Adjustierung nach Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren bestätigte sich dieser Zusammenhang. Das HR lag mit 5,37 (95% KI: 2,47-11,70; p-Wert: <0,001) bei Patienten mit AMI deutlich über dem der Gesamtpopulation mit HR von 3,99 (95% KI: 2,53-6,29; p-Wert: <0,001) (Tabelle 6, Tabelle 14). Hinsichtlich der suPAR-Quartile bei Patienten mit AMI zeigte sich im vierten Quartil ein signifikantes und im Vergleich zur Gesamtpopulation deutlich höheres Risiko für Tod. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (Tabelle 15). Die Berechnung konnte für hs-TnI-Werte aufgrund niedriger Ereigniszahlen nicht durchgeführt werden.

Tabelle 14: Cox-Regression für suPAR als kontinuierliche Variable: Mortalität für AMI

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|----------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| log (suPAR 0h) | 5,69 (3,25-9,95) | <0,001 | 5,33 (2,88-9,89) | <0,001 | 5,37 (2,47-11,70) | <0,001 |

logarithmierte suPAR-Werte als kontinuierliche Variable; Modell 1 nicht adjustiert, Modell 2 adjustiert für die Variablen Alter und Geschlecht, Modell 3 adjustiert für die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie und systolischer Blutdruck, HR hazard ratios, KI Konfidenzintervall, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

Tabelle 15: Cox-Regression für suPAR-Quartile: Mortalität für AMI

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|---|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| 2. suPAR-Quartil vs. 1. suPAR-Quartil | Keine Ereignisse | | Keine Ereignisse | | Keine Ereignisse | |
| 3. suPAR-Quartil vs. 1. suPAR-Quartil | 6,14 (0,75-49,87) | 0,090 | 4,07 (0,49-33,55) | 0,19 | 3,19 (0,37-27,36) | 0,29 |
| 4. suPAR-Quartil vs. 1. suPAR-Quartil | 18,02 (2,42-133,96) | 0,0047 | 10,54 (1,38-80,31) | 0,023 | 6,83 (0,87-53,40) | 0,067 |

Modell 1 nicht adjustiert, Modell 2 adjustiert für die Variablen Alter und Geschlecht, Modell 3 adjustiert für die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie und systolischer Blutdruck, HR hazard ratios, KI Konfidenzintervall, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

3.3.4. Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate nach hs-TnI- und suPAR-Quartilen: AMI

Analysen nach logarithmierten suPAR-0h-Werten und nach suPAR-Quartilen zeigten in dieser Kohorte keine signifikanten Effekte und auch für diesen Endpunkt konnten für hs-TnI-Werte aufgrund niedriger Ereigniszahlen keine Berechnungen durchgeführt werden (Tabelle 16, Tabelle 17).

Tabelle 16: Cox-Regression für suPAR als kontinuierliche Variable: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate für AMI

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|----------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| log (suPAR 0h) | 0,98 (0,67-1,43) | 0,92 | 0,99 (0,67-1,46) | 0,96 | 0,90 (0,60-1,37) | 0,63 |

logarithmierte suPAR-Werte als kontinuierliche Variable; Modell 1 nicht adjustiert, Modell 2 adjustiert für die Variablen Alter und Geschlecht, Modell 3 adjustiert für die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie und systolischer Blutdruck, HR hazard ratios, KI Konfidenzintervall, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

Tabelle 17: Cox-Regression für suPAR-Quartile: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate für AMI

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|--|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| 2. suPAR-Quartil vs. 1. suPAR-Quartil | 0,83 (0,45-1,51) | 0,53 | 0,81 (0,44-1,50) | 0,51 | 0,80 (0,42-1,52) | 0,49 |
| 3. suPAR-Quartil vs. 1. suPAR-Quartil | 0,57 (0,30-1,09) | 0,089 | 0,57 (0,30-1,10) | 0,093 | 0,51 (0,25-1,05) | 0,067 |
| 4. suPAR-Quartil vs. 1. suPAR-Quartil | 0,94 (0,53-1,67) | 0,84 | 0,94 (0,52-1,69) | 0,83 | 0,85 (0,45-1,61) | 0,62 |

Modell 1 nicht adjustiert, Modell 2 adjustiert für die Variablen Alter und Geschlecht, Modell 3 adjustiert für die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie und systolischer Blutdruck, HR hazard ratios, KI Konfidenzintervall, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

3.3.5. Mortalität nach suPAR- und hs-Tnl-Quartilen: Nicht-AMI

Bei Patienten ohne AMI zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den gemessenen suPAR-Konzentrationen und dem Versterben innerhalb von 12 Monaten. Auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren bestätigte sich dieser Zusammenhang (HR 3,79: 2,10-6,84; p-Wert: <0,001) (Tabelle 18), wobei der Zusammenhang zwischen Mortalität und gemessenen suPAR-Konzentrationen geringer war als bei Patienten mit AMI.

Tabelle 18: Cox-Regression für suPAR als kontinuierliche Variable: Mortalität für Nicht-AMI

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|---------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| log (suPAR 0h) | 5,85 (3,63-9,43) | <0,001 | 4,99 (2,94-8,48) | <0,001 | 3,79 (2,10-6,84) | <0,001 |

logarithmierte suPAR-Werte als kontinuierliche Variable; Modell 1 nicht adjustiert, Modell 2 adjustiert für die Variablen Alter und Geschlecht, Modell 3 adjustiert für die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie und systolischer Blutdruck, HR hazard ratios, KI Konfidenzintervall, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

Bei Betrachtung der suPAR-Quartile bei Patienten ohne AMI zeigte sich im vierten Quartil ein signifikant erhöhtes Risiko für den Endpunkt Tod. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren blieb das Risiko signifikant erhöht (HR 4,15: 1,13-15,16; p-Wert: 0,032) (Tabelle 19). Analysen nach hs-TnI-Quartilen bei Patienten ohne AMI zeigte nach Adjustierung nach Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das vierte hs-TnI-Quartil für den Endpunkt Tod (HR 7,66: 1,56-37,56; p-Wert: 0,012) (Tabelle 20).

Tabelle 19: Cox-Regression für suPAR-Quartile: Mortalität für Nicht-AMI

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|-------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| 2. suPAR-Quartil | | | | | | |
| vs. | 0,34 (0,04-3,30) | 0,36 | 0,31 (0,03-2,99) | 0,31 | 0,31 (0,03-2,99) | 0,31 |
| 1. suPAR-Quartil | | | | | | |
| 3. suPAR-Quartil | | | | | | |
| vs. | 3,24 (0,88-11,95) | 0,078 | 2,40 (0,63-9,07) | 0,20 | 2,53 (0,67-9,57) | 0,17 |
| 1. suPAR-Quartil | | | | | | |
| 4. suPAR-Quartil | | | | | | |
| vs. | 9,98 (3,02-32,99) | <0,001 | 6,30 (1,79-22,10) | 0,0041 | 4,15 (1,13-15,16) | 0,032 |
| 1. suPAR-Quartil | | | | | | |

Modell 1 nicht adjustiert, Modell 2 adjustiert für die Variablen Alter und Geschlecht, Modell 3 adjustiert für die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie und systolischer Blutdruck, HR hazard ratios, KI Konfidenzintervall, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

Tabelle 20: Cox-Regression für hs-TnI-Quartile: Mortalität für Nicht-AMI

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|--------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| 2. hs-TnI vs. 1 hs-TnI Quartil | 3,30 (0,67-16,35) | 0,14 | 2,30 (0,45-11,63) | 0,32 | 1,96 (0,37-10,41) | 0,43 |
| 3. hs-TnI vs. 1 hs-TnI Quartil | 10,81 (2,50-46,77) | 0,0015 | 6,65 (1,47-30,08) | 0,014 | 5,73 (1,25-26,37) | 0,025 |
| 4. hs-TnI vs. 1 hs-TnI Quartil | 20,00 (4,51-88,65) | <0,001 | 11,99 (2,57-55,89) | 0,0016 | 7,66 (1,56-37,56) | 0,012 |

Modell 1 keine Adjustierung, Modell 2 adjustiert für Alter, Geschlecht, Modell 3 adjustiert für Alter Geschlecht, BMI, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, systolischer Blutdruck; hs-TnI hoch-sensitives Troponin I

3.3.6. Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate nach suPAR- und hs-TnI-Quartilen: Nicht-AMI

Bei Betrachtung der gemessenen suPAR-Konzentrationen bei Patienten ohne AMI zeigte sich eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko für eine kardiovaskuläre Rehospitalisierung, jedoch ohne signifikanten Effekt nach Adjustierung nach Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren (HR 1,06: 0,79-1,42; p-Wert: 0,7) (Tabelle 21). Für hs-TnI konnte aufgrund niedriger Ereigniszahlen keine Berechnungen durchgeführt werden.

Tabelle 21: Cox-Regression für suPAR als kontinuierliche Variable: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate für Nicht-AMI

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|----------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| log (suPAR 0h) | 1,45 (1,14-1,86) | 0,0027 | 1,25 (0,96-1,64) | 0,099 | 1,06 (0,79-1,42) | 0,70 |

logarithmierte suPAR-Werte als kontinuierliche Variable; Modell 1 nicht adjustiert, Modell 2 adjustiert für die Variablen Alter und Geschlecht, Modell 3 adjustiert für die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie und systolischer Blutdruck, HR hazard ratios, KI Konfidenzintervall, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

Ein ähnlicher Effekt ließ sich bei Analysen nach suPAR-Quartilen beobachten. Das vierte suPAR-Quartil war nach Adjustierung nach Modell 3 mit einer gering erhöhten kardiovaskulären Rehospitalisierungsrate verbunden, jedoch ohne statistische Signifikanz (HR 1,19 (0,72-1,95; p-Wert: 0,5, Tabelle 22). Im Gegensatz dazu konnten die Analysen hinsichtlich der hs-TnI-Quartile zeigen, dass auch das vierte und damit höchste hs-TnI-Quartil mit einem erhöhten Risiko für eine kardiovaskuläre Rehospitalisierung verbunden war. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung nach Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant erhöht (HR 2,65: 1,57-4,48; p-Wert: <0,001, Tabelle 23).

Tabelle 22: Cox-Regression für suPAR-Quartile: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate für Nicht-AMI

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|--|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| 2. suPAR-Quartil vs. 1. suPAR-Quartil | 1,35 (0,87-2,10) | 0,18 | 1,30 (0,83-2,02) | 0,25 | 1,29 (0,80-2,08) | 0,30 |
| 3. suPAR-Quartil vs. 1. suPAR-Quartil | 1,50 (0,97-2,32) | 0,068 | 1,28 (0,82-2,00) | 0,28 | 1,27 (0,78-2,05) | 0,33 |
| 4. suPAR-Quartil vs. 1. suPAR-Quartil | 1,79 (1,17-2,75) | 0,0071 | 1,42 (0,90-2,24) | 0,13 | 1,19 (0,72-1,95) | 0,50 |

Modell 1 nicht adjustiert, Modell 2 adjustiert für die Variablen Alter und Geschlecht, Modell 3 adjustiert für die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie und systolischer Blutdruck, HR hazard ratios, KI Konfidenzintervall, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor

Tabelle 23: Cox-Regression für hs-TnI-Quartile: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate für Nicht-AMI

| | Modell 1: HR (95% KI) | Modell 1: p-Wert | Modell 2: HR (95% KI) | Modell 2: p-Wert | Modell 3: HR (95% KI) | Modell 3: p-Wert |
|---|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| 2. hs-TnI vs. 1 hs-TnI Quartil | 1,45 (0,93-2,27) | 0,10 | 1,28 (0,81-2,03) | 0,30 | 1,07 (0,65-1,79) | 0,78 |
| 3. hs-TnI vs. 1 hs-TnI Quartil | 2,51 (1,65-3,81) | <0,001 | 2,09 (1,34-3,26) | 0,0012 | 1,95 (1,22-3,13) | 0,0053 |
| 4. hs-TnI vs. 1 hs-TnI Quartil | 3,80 (2,39-6,05) | <0,001 | 3,15 (1,92-5,14) | <0,001 | 2,65 (1,57-4,48) | <0,001 |

Modell 1 keine Adjustierung, Modell 2 adjustiert für Alter, Geschlecht, Modell 3 adjustiert für Alter Geschlecht, BMI, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, systolischer Blutdruck; hs-TnI hoch-sensitives Troponin I

3.4. ROC-Kurven zur Diskriminierung der prognostischen Aussagekraft von suPAR und hs-TnI

3.4.1. suPAR und hs-TnI im Vergleich zum GRACE-Score: Gesamtpopulation

GRACE-Score und suPAR waren hinsichtlich der Genauigkeit der Vorhersage der 6-Monats-Mortalität in der Gesamtpopulation vergleichbar mit einer Area Under the Curve (AUC) von 0,79 (95% KI: 0,72-0,86) für den GRACE-Score und einer AUC von 0,77 (95% KI: 0,69-0,84) für suPAR (Abbildung 17).

Beim Vergleich zwischen der prognostischen Bedeutung von hs-TnI und dem GRACE Score zeigte sich hs-TnI leicht unterlegen mit einer AUC von 0,71 (95% KI: 0,65-0,78) (Abbildung 18).

Abbildung 17: ROC-Analysen für GRACE-Score und suPAR: Gesamtpopulation

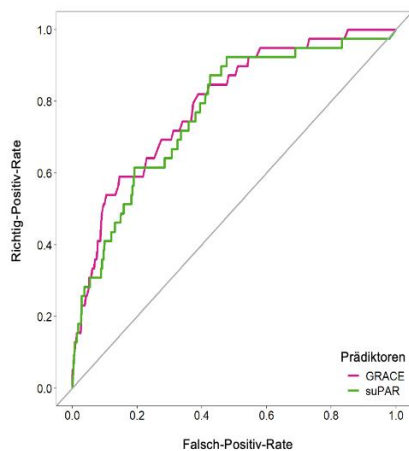
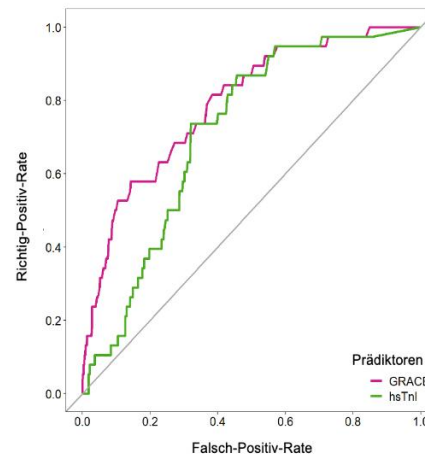


Abbildung 18: ROC-Analysen für GRACE-Score und hs-TnI: Gesamtpopulation



ROC Receiver Operating Characteristic Curve, GRACE Global Registry of Acute Coronary Events, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, hs-TnI hoch-sensitives Troponin I

3.4.2. suPAR und hs-TnI im Vergleich zum GRACE-Score: AMI

Die Analysen in der AMI-Kohorte zeigten eine AUC von 0,80 (95% KI: 0,70-0,90) für den GRACE-Score und eine AUC von 0,78 (95% KI: 0,69-0,87) für suPAR (Abbildung 19).

In der Gruppe der Patienten mit AMI zeigte eine Vergleichsanalyse von GRACE-Score und hs-TnI eine AUC von 0,80 (95% KI: 0,69-0,90) für den GRACE-Score und eine AUC von 0,52 (95% KI: 0,38-0,67) für hs-TnI (Abbildung 20).

Abbildung 19: ROC-Analysen von GRACE-Score und suPAR: AMI

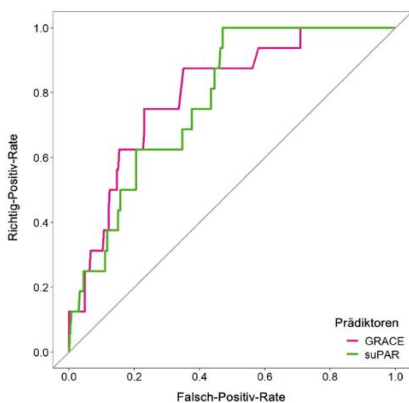
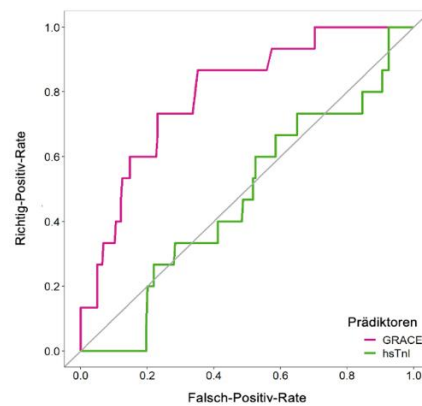


Abbildung 20: ROC-Analysen von GRACE-Score und hs-TnI: AMI



ROC Receiver Operating Characteristic Curve, GRACE Global Registry of Acute Coronary Events, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, hs-TnI hoch-sensitives Troponin I

3.4.3. suPAR und hs-TnI im Vergleich zum GRACE-Score: Nicht-AMI

In der Kohorte der Patienten ohne AMI zeigte sich in Vergleichsanalysen von GRACE-Score und suPAR eine ähnliche diagnostische Testgenauigkeit mit einer AUC von 0,77 für den GRACE-Score (95% KI: 0,67-0,86) und einer AUC von 0,75 (95% KI: 0,64-0,87) für suPAR (Abbildung 21). Die Vergleichsanalysen von GRACE-Score und hs-TnI zeigten ebenfalls eine vergleichbare diagnostische Teststärke mit einer AUC von 0,77 (95% KI: 0,67-0,87) für den GRACE-Score und einer AUC von 0,75 (95% KI: 0,66-0,84) (Abbildung 22).

Abbildung 21: ROC-Analysen von GRACE-Score und suPAR: Nicht-AMI

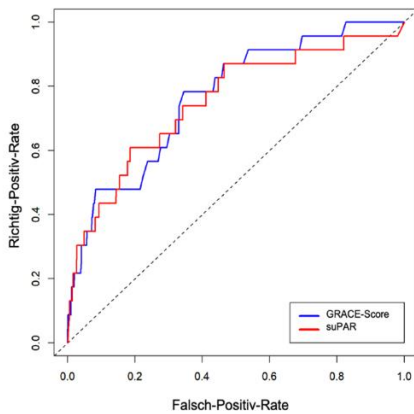
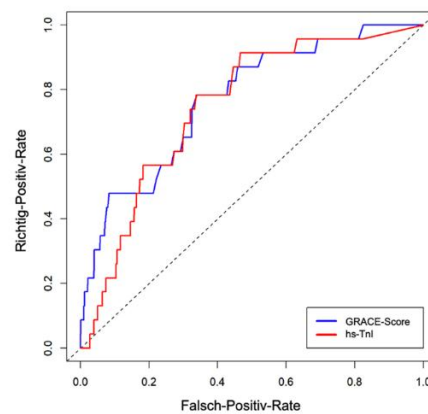


Abbildung 22: ROC-Analysen von GRACE-Score und hs-TnI: Nicht-AMI



ROC-Receiver Operating Characteristic Curve, GRACE Global Registry of Acute Coronary Events, suPAR soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, hs-TnI hoch-sensitives Troponin I

4. Diskussion

Der akute Myokardinfarkt ist ein häufiges und akut gefährliches Krankheitsbild mit hoher Mortalität. Im Zuge der letzten Jahre hat sich die Diagnostik und Therapie durch Einführung hoch-sensitiver Troponin-Assays stark verbessert. Neben der Therapie der akuten Erkrankung ist vor allem eine Risikoabschätzung des weiteren Verlaufs zur Steuerung der Sekundärprophylaxe wichtig. Für diese Risikoprädiktion spielen Biomarker und Risiko-Scores wie der GRACE-Score eine zunehmende Rolle. Ein vielversprechender Biomarker ist suPAR (Lyngbaek et al., 2012), für den in verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungsbildern eine hohe prognostische Aussagekraft nachgewiesen wurde (Sörensen et al., 2019b, Lyngbaek et al., 2013). Eine Bestimmung in der täglichen Routine ist jedoch kostenintensiv. Für hs-TnI, welches ohnehin bei Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt laborchemisch bestimmt wird, konnte ebenfalls ein starker Zusammenhang mit einem schlechten Outcome nachgewiesen werden (Westermann et al., 2017). Ein Vergleich der prognostischen Aussagekraft von suPAR und hs-TnI bei Patienten mit nachgewiesenem AMI und nach Ausschluss eines akuten Infarkts ist bisher nicht erfolgt.

In der vorliegenden Arbeit konnte bei Patienten mit dem Verdacht auf einen akuten Herzinfarkt gezeigt werden, dass 1) suPAR und hs-TnI unabhängige Risikoprädiktoren bei Patienten mit AMI und Nicht-AMI-Patienten sind. 2) suPAR und hs-TnI waren hierbei unabhängige Risikoprädiktoren bei Männern und Frauen. 3) Integration von suPAR verbesserte die Risikoprädiktion des GRACE-Score leicht, während hs-TnI keinen Einfluss auf eine verbesserte Aussagekraft des GRACE-Scores hatte.

4.1. Prognostische Bedeutung von suPAR bei Patienten mit Verdacht auf AMI

4.1.1. Patientencharakteristika

Die BACC-Studie ist eine der größten Kohortenstudien, die suPAR untersucht hat. Die einleitend in Abschnitt 4 beschriebenen Studien mit ähnlicher Fragestellung wie die der vorliegenden Arbeit untersuchten zum Teil sehr unterschiedlich große Kohorten. Außerdem waren Männer überrepräsentiert (Lyngbaek et al., 2012, Lyngbaek et al., 2013, Eapen et al., 2014) mit Ausnahme von zwei Studien (Persson et al., 2012, Wlazel et al., 2019). Nahezu alle o.g. vergleichbaren Studien stellten ebenso wie die BACC-Studie eine positive Korrelation zwischen höheren suPAR-Quartilen und höherem Alter, einem höheren Anteil von Diabetes

bzw. erhöhten Blutglucose-Werten oder einer gestörten Nierenfunktion her. In Hinblick auf einen Zusammenhang von erhöhten suPAR-Werten und geschlechtsspezifischen Unterschieden kamen die Autoren zu unterschiedlichen Aussagen. Während die Mehrheit der Studien höhere suPAR-Werte beim männlichen Geschlecht herausstellten, kamen andere Autoren, inklusive der BACC-Studie zu dem Schluss, dass Frauen höhere Werte aufweisen.

4.1.2. Prognoseabschätzung

In der vorliegenden Arbeit wurde bisher eine der größten Kohorten mit 1312 Patienten hinsichtlich eines prognostischen Nutzens von suPAR bei Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt untersucht. Hierbei zeigte sich suPAR als zuverlässiger unabhängiger prädiktiver Marker für die 1-Jahresmortalität in der gesamten Studienpopulation mit einem 13-fach erhöhten Risiko. Das Risiko war auch nach Adjustierung nach Alter Geschlecht, BMI, Diabetes, Rauchen, Hyperlipoproteinämie und systolischem Blutdruck noch 4,88-fach erhöht. Die Studienlage zu suPAR im Spektrum kardiovaskulärer Erkrankungen ist bislang begrenzt. Eine der ersten Studien zum Nachweis eines prädiktiven Nutzens von suPAR wurde von Lyngbaek et al. 2012 veröffentlicht. Hierbei wurde eine Kohorte von 296 STEMI-Patienten, die sich einer PCI unterzogen, untersucht. Primäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und AMI-Rezidiv. Die Autoren beobachteten eine höhere Gesamtmortalität mit steigenden suPAR-Quartilen. Die Mortalität im niedrigsten Quartil lag bei 4,11% und im höchsten Quartil bei 20,55% nach einem Follow-up von 12 Monaten. Es konnte also gezeigt werden, dass suPAR ein zuverlässiger prädiktiver Faktor für die Mortalität bei STEMI-Patienten, die sich einer PCI unterzogen, sein könnte (Lyngbaek et al., 2012).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich im Rahmen des 1-Jahres-Follow-up ebenfalls eine höhere Mortalität im höchsten Quartil mit 24,53% im Vergleich zum niedrigsten Quartil mit 1,54% in der AMI-Kohorte und 10,84% im höchsten vs. 1,15% im niedrigsten suPAR-Quartil in der Nicht-AMI-Kohorte.

Ähnliche Ergebnisse zeigten Lyngbaek et al. ein Jahr später, wobei hier das Ziel war, die prognostische Aussagekraft von suPAR bei Patienten mit NSTEMI oder instabiler AP zu ermitteln. Hierfür wurden suPAR-Konzentrationen von 449 Patienten mit Thoraxschmerzen bestimmt. Das Follow-Up hinsichtlich Evaluation der Gesamtmortalität umfasste sechs Jahre. Auch hier zeigte sich eine höhere Gesamtmortalität im höchsten suPAR-Quartil gegenüber dem ersten suPAR-Quartil (Lyngbaek et al., 2013). Diese Ergebnisse entsprechen in der Tendenz auch den hier vorgelegten Daten, wobei wir der Fokus auf die 1-Jahres-Mortalität gewählt wurde.

Die vorgenannten Studien von Lyngbaek et al. untersuchten jeweils eine vergleichsweise kleine Kohorte. Eine weitere einschlägige Studie mit 3367 Patienten aus dem Jahr 2014 befasste sich mit der Frage, inwiefern erhöhte suPAR-Spiegel das Vorhandensein und den Schweregrad einer KHK sowie das Auftreten von Tod und AMI bei Patienten mit Verdacht auf KHK vorhersagen können. Das Follow-up umfasste 5 Jahre. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass erhöhte suPAR-Werte mit dem Schweregrad einer KHK assoziiert sind und des Weiteren Werte mit einem Cut-off von 3,5 ng/mL mit einem erhöhten Risiko für AMI und kardiovaskuläre Mortalität verbunden waren (Eapen et al., 2014). In unserer untersuchten Kohorte konnten wir zeigen, dass das höchste Risiko für Sterblichkeit im höchsten Quartil in einem Wertebereich zwischen 4,82-20,08 ng/mL lag. Damit entsprechen die Daten der Tendenz den Erkenntnissen der letztgenannten Studie.

Die prädiktive Wertigkeit von suPAR beschränkt sich nicht nur auf Patienten mit Verdacht oder bestätigtem Myokardinfarkt. In einer Kohorte der *Malmö Diet and Cancer Study (MDCS)* konnte auch für die Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden, dass erhöhte suPAR-Konzentrationen stark mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie ischämischem Schlaganfall oder KHK assoziiert waren (Persson et al., 2012).

Des Weiteren konnten in der Allgemeinbevölkerung bereits geschlechts- und altersspezifische Unterschiede hinsichtlich suPAR aufgezeigt werden. Plasmaspiegel von suPAR stiegen mit dem Lebensalter und waren höher bei Frauen mit 4,26ng/mL im Vergleich zu Männern mit 3,84ng/mL. Außerdem waren auch nach Adjustierung nach dem Framingham-Risiko-Score (u.a. Diabetes, Geschlecht, systolischer Blutdruck) steigende suPAR-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden. (Eugen-Olsen et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit wurden bei Frauen ebenfalls höhere suPAR-Spiegel detektiert mit 3,5ng/mL im Vergleich zu Männern mit 3,2ng/mL. In der Kohorte ohne AMI bestand dieser Geschlechtsunterschied ebenfalls. Insgesamt ergaben die Überlebensanalysen in geschlechtsspezifischen Subgruppen, dass das höchste suPAR-Quartil im Vergleich zum niedrigsten mit einer höheren Mortalität verbunden war. Frauen waren bei gering höheren suPAR-Werten im Vergleich zu Männern einem höheren Sterblichkeitsrisiko ausgesetzt mit einer Mortalitäts-1-Jahres-Ereignisrate von 14,16% für Männer vs. 14,89 % für Frauen im höchsten suPAR-Quartil. Außerdem beobachteten wir ebenfalls, wie Eugen-Olsen et al., dass höhere suPAR-Werte mit höherem Lebensalter verbunden waren. Damit stehen diese Ergebnisse im Einklang mit der im Vorigen dargelegten Studie, obwohl unterschiedliche Kohorten untersucht wurden. Die vorliegenden Daten verdeutlichen, dass bei Frauen höhere suPAR-Werte vorliegen und diese besonders im höchsten Quartil wahrscheinlich einem höheren Risiko für Sterblichkeit ausgesetzt sind als Männer. Gleichzeitig deuten aktuelle

Studien daraufhin, dass bei Frauen im Vergleich zu Männern eine höhere Sterblichkeitsrate nach einem ersten Myokardinfarkt vorliegt (Solola Nussbaum et al., 2022). Insbesondere Frauen mit und ohne Diagnose AMI wiesen ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko auf. Hieraus ergibt sich der Bedarf für ein stationäres und poststationäres Risikomanagement.

Berechnungen hinsichtlich des zweiten Endpunktes kardiovaskuläre Rehospitalisierung und Zusammenhang mit suPAR konnten aufgrund kleiner Stichprobengrößen keine valide Aussagekraft liefern.

Die Erkenntnis darüber, dass erhöhte suPAR-Werte mit einem schlechten Outcome assoziiert sind, lässt sich wahrscheinlich über den Zusammenhang von suPAR mit Atherosklerose, dem zugrundeliegenden Pathomechanismus, vor allem des Myokardinfarktes Typ 1, erklären. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine chronische Entzündung eine Schlüsselrolle bei Atherosklerose spielt (Hansson, 2005). Gleichzeitig ist die Expression und Freisetzung von suPAR durch Immunaktivierung hochreguliert (World Health Organization (2014). *Global Status Report on Noncommunicable Diseases*). Weiterhin wirkt suPAR entzündungsfördernd, ist mit der Menge der zirkulierenden Immunzellen assoziiert und in atherosklerotischen Plaques nachzuweisen (Furman et al., 2019, Yuan et al., 2019, Edsfeldt et al., 2012).

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl bei AMI als auch bei Nicht-AMI-Patienten erhöhte suPAR-Quartile mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren. Wie im Vorigen gezeigt, deuten erhöhte suPAR-Spiegel auf einen chronischen Entzündungsprozess hin, der wahrscheinlich bei diesen Patienten vorliegt und mit einem schlechten Outcome assoziiert ist. Das bedeutet, dass nach Ausschluss eines AMI in der Notaufnahme keineswegs Entwarnung gegeben werden kann. Die Erkenntnis über einen chronischen Entzündungsprozess kann einen interessanten Ansatz für Prävention und Behandlung des zugrundeliegenden Pathomechanismus dieser vulnerablen Patientengruppe der Nicht-AMI-Patienten darstellen. Eine Studie aus dem Jahr 2019 hat sich diesem Thema genähert. Bei Patienten mit einem kürzlich erlittenen Myokardinfarkt führte Colchicin in einer Dosis von 0,5 mg täglich zu einem signifikant niedrigeren Prozentsatz von Patienten mit ischämischen kardiovaskulären Ereignissen. Weiterführende Studien erscheinen hier sinnvoll (Tardif et al., 2019).

Neben der Rolle von suPAR als Marker für Entzündungsprozesse zeigen neuere Studien eine enge Korrelation zwischen suPAR-Spiegeln und eingeschränkter Nierenfunktion, und erhöhte Konzentrationen prädisponieren für einen schnelleren Rückgang der glomerulären Filtrationsrate (Koller et al., 2017). Nierenerkrankungen beeinflussen die Herzfunktion und können die Prognose von ACS-Patienten verschlechtern. Das gleichzeitige Auftreten von ACS und Nierenerkrankungen ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Kuzma et al., 2020).

Wir konnten im Rahmen dieser Arbeit zeigen, dass AMI-Patienten im Median 68 Jahre alt waren und eine reduzierte eGFR von 67,7 mL/min/1,73 m² aufwiesen. Doch auch bei Nicht-AMI-Patienten mit einem medianen Alter von 63 Jahren lag eine reduzierte eGFR von 79,7 mL/min/1,73 m² vor. Frauen, bei denen ein AMI ausgeschlossen wurde, waren im Vergleich zu Männern älter und wiesen eine geringere eGFR auf. Die im Vorigen dargestellten Erkenntnisse zeigen auch die Dringlichkeit auf, das Management der vulnerablen Gruppe der Nicht-AMI-Patienten mit vielen Komorbiditäten wie einer chronischen Nierenerkrankung zu verbessern, um unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und damit die Rehospitalisierungsrate zu reduzieren.

Die Verwendung von suPAR im Rahmen von Standard-Screening-Verfahren könnte unsere derzeitige Fähigkeit zur Vorhersage der Sterblichkeit insbesondere bei Frauen möglicherweise verbessern. Jedoch muss auch die Kostenintensität der Bestimmung von suPAR in den Gesamtkontext integriert werden.

4.2. Prognostische Bedeutung von hs-TnI bei Patienten mit Verdacht auf AMI

4.2.1. Patientencharakteristika

Die prognostische Bedeutung von hs-TnI bei Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt ist mehrfach durch unsere Arbeitsgruppe und auch in vergleichbaren Kohortenstudien untersucht worden (Sörensen et al., 2019a, Blankenberg et al., 2016, Kaess et al., 2017, Chapman et al., 2017, Chapman et al., 2018). Die Grundcharakteristika wie fortgeschrittenes Lebensalter, das Überwiegen des männlichen Geschlechts und Kollektiv einer überwiegend weißen Bevölkerung waren in den Kohorten gut vergleichbar mit der BACC-Studie. Ein Unterschied bestand in etwas geringerem Vorkommen von Diabetes Mellitus, Dyslipidämie und gering höhere Rate für das Vorkommen von arteriellem Hypertonus in vergleichbaren Studien. Viele der oben vorgestellten Arbeiten verwendeten Abbott ARCHITECT STAT high-sensitive cardiac troponin I assay (Abbott Laboratories) zur Risikoprädiktion (Chapman et al., 2017, Shah et al., 2015, Sandoval et al., 2019, Twerenbold et al., 2019).

4.2.2. Prognoseabschätzung

Die prognostische Bedeutung von kardialen Troponinen ist seit Jahren bekannt und insbesondere durch die Einführung hoch-sensitiver Troponin-Assays konnte die

Risikostratifizierung von Patienten deutlich verbessert werden. Mehrere Studien konnten zeigen, dass hs-TnI ein zuverlässiger Biomarker ist, um bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt, bei vorbekannter KHK ohne Infarktverdacht sowie in der Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse abzuschätzen (Keller et al., 2009, Neumann et al., 2014, Kaess et al., 2017, Wong et al., 2019, Sörensen et al., 2017). Obwohl die universelle Definition des Myokardinfarkts die Verwendung der geschlechtsspezifischen 99. Perzentile als diagnostischen Schwellenwert für einen Myokardinfarkt empfiehlt, besteht weniger Einigkeit über den optimalen Troponin-Schwellenwert zur Bewertung des kardiovaskulären Risikos (Collet et al., 2021, Neumann et al., 2019).

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten insgesamt 12 Monate nachbeobachtet. In der gesamten Kohorte lag der durchschnittliche hs-TnI-0h-Wert bei 6,8 ng/L. Bei AMI-Patienten ergab sich ein hs-TnI-0h-Wert von 87,7 ng/L und ein hs-TnI-1h-Wert von 242,1 ng/L. Bei Nicht-AMI-Patienten zeigten sich Werte von 5 ng/L bei Aufnahme und 5,1 ng/L nach 1h. In den geschlechtsspezifischen Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, dass Nicht-AMI-Frauen mit hs-TnI-Werten von 4,7 ng/L bei Aufnahme vs. 4,6 ng/L nach 1h nachweisbare Troponinwerte aufwiesen, die etwas geringer ausfielen als bei Nicht-AMI-Männern mit 5,5 ng/L bei Aufnahme vs. 5,5 ng/L nach 1h.

Bislang gibt es einige aktuelle Studien, die sich der Frage nach dem optimalen Cut-off-Wert für hs-TnI zur Risikostratifizierung nähern. In einer Metaanalyse mit mehr als 22.000 Patienten aus neun Ländern wurde die Performance eines Schwellenwerts von 5 ng/L für hs-TnI bei der Vorstellung als Instrument zur Risikostratifizierung bei Patienten mit Verdacht auf AMI untersucht (Chapman et al., 2017). Der verwendete Troponin-Assay war der gleiche wie in der vorliegenden Arbeit. Die primären Endpunkte waren Myokardinfarkt oder Herztod nach 30 Tagen. Die sekundären Endpunkte waren Myokardinfarkt und kardiovaskulär bedingter Tod nach 1 Jahr. Weiterhin wurde die Performance in Untergruppen und über einen Bereich von cTn-Konzentrationen zwischen 2-16 ng/L anhand individueller Patientendaten bewertet. Die Analysen ergaben insgesamt, dass ein Grenzwert von weniger als 5 ng/L hs-TnI mit einem geringen Risiko für kardiale Ereignisse nach 30 Tagen assoziiert war. Obwohl nach 30 Tagen 81 kardiale Todesfälle beobachtet wurden, trat keiner davon bei den 6956 Patienten mit cTn-Konzentrationen von weniger als 5 ng/L auf. Hinsichtlich des sekundären Endpunktes wurde bei Patienten mit hs-TnI Konzentrationen von weniger als 5 ng/L nach einem Jahr ebenfalls eine wesentlich niedrigere Rate kardialer Ereignisse beobachtet als Patienten mit Konzentrationen zwischen 5 ng/L und dem jeweils 99. Perzentil (Chapman et al., 2017). Eine weitere aktuellere Arbeit aus dem Jahr 2019 untersuchte ebenfalls Patienten mit Verdacht auf

AMI in der Notaufnahme. Die Studie kam zu dem Schluss, dass ein Schwellenwert einer einzigen hs-TnI-Messung von <5 ng/L fast die Hälfte aller Patienten mit einem geringen Risiko für Myokardinfarkt oder Tod nach 30 Tagen identifizierte (Sandoval et al., 2019).

Die Daten in der vorliegenden Arbeit zeigten bereits, dass Nicht-AMI-Patienten ebenfalls persistierend erhöhte Troponinwerte aufwiesen. Außerdem ergaben Kaplan-Meier-Überlebensanalysen für Nicht-AMI-Patienten insgesamt mit dem höchsten hs-TnI-Quartil von 21,73-50 ng/L auch die höchste Mortalität. Des Weiteren war bei Nicht-AMI-Frauen die Mortalität ebenfalls mit dem höchsten hs-TnI-Quartil assoziiert. Für Nicht-AMI-Männer konnte eine Tendenz zu höherer Mortalität mit höherem hs-TnI-Quartil gezeigt werden. In Cox-Regressionsanalysen konnte für Nicht-AMI-Patienten mit dem höchsten hs-TnI-Quartil auch nach Adjustierung ein 7,66-fach erhöhtes Risiko für Sterblichkeit und ein 2,65-fach erhöhtes Risiko aufgrund einer kardialen Ursache rehospitalisiert zu werden, ermittelt werden.

In Übereinstimmung mit diesen Studien unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit den Wert von hs-TnI als starken Prädiktor für unerwünschte Ereignisse. Der Wertebereich mit dem höchsten Risiko für Mortalität lag in der vorliegenden Arbeit bei 21,73-50 ng/L, doch bereits ab einem Wertebereich von 6,8-21,73 ng/L war das Risiko für ungünstige Ereignisse erhöht und steht damit im Einklang zum bereits validierten Cut-off von 5 ng/L.

Vor allem Patienten mit einem fortgeschrittenes Lebensalter und einer Nierenfunktionsstörung sind haben ein deutlich erhöhtes Risiko. Wie für suPAR in Abschnitt 4.1.2. bereits beschrieben, sind erhöhte Troponinkonzentrationen mit ungünstigen Ereignissen bei diesem Patientenkollektiv assoziiert. Eine Studie aus 2018 kam zu dem Schluss, dass Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und erhöhten kardialen Troponinwerten ein 2-fach höheres Risiko für ein schweres kardiales Ereignis aufwiesen als Patienten mit normaler Nierenfunktion und sollten deshalb für weitere Untersuchungen und Behandlungen in Betracht gezogen werden. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen auch andere Autoren (Miller-Hodges et al., 2018, Fox et al., 2010a, Anavekar et al., 2004). In der untersuchten Kohorte der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass AMI-Patienten aber auch Nicht-AMI-Patienten eine reduzierte eGFR aufwiesen. Eine unmittelbare Korrelation zwischen einer reduzierten eGFR und dem Auftreten eines kardialen Ereignisses bzw. einer erhöhten Mortalität konnte nicht gezeigt werden. Dennoch erscheint jedenfalls ein begünstigender Einfluss einer reduzierten eGFR für ein kardiales Ereignis vor dem Hintergrund der letztgenannten Studie plausibel.

In geschlechtsspezifischen Subgruppen der vorliegenden Arbeit wiesen AMI-Patienten insgesamt eine geringere eGFR auf als Nicht-AMI-Patienten. Bei Frauen ohne AMI war dabei die eGFR deutlicher reduziert mit $75,3$ mL/min/ $1,73$ m² im Vergleich zu Männern ohne AMI mit einer eGFR von 82 mL/min/ $1,73$ m². Des Weiteren wiesen Frauen etwas niedrigere hs-TnI-0h-

Werte von 4,7 ng/L auf im Vergleich zu Männern mit 5,5 ng/L. In Zusammenschau der Daten der vorliegenden Arbeit und der im Vorigen diskutierten Studie von Miller-Hodges et al. könnten Frauen ohne AMI mit einer niedrigeren eGFR als Männer und erhöhten hs-TnI-Werten wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse aufweisen. Jedoch ist die Korrelation auch in den Subgruppen nach Geschlecht hier nicht eindeutig nachgewiesen worden. Hierfür sollten weitergehende Arbeiten durchgeführt werden, die die Mortalität bzw. kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate bei beiden Geschlechtern in Abhängigkeit der Nierenfunktion untersuchen.

Bislang wurden Patienten in der Akutpopulation mit Verdacht auf einen AMI jeweils miteinander verglichen. Wie bereits im Vorigen dargelegt, zeigten Patienten, bei denen ein AMI in der Notaufnahme ausgeschlossen wurde, die jedoch persistierend hohe hs-TnI-Werte auswiesen ein deutlich erhöhtes Risiko auf. Ein Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung könnte hier aufschlussreich sein, um zu identifizieren, ob diese mit erhöhten hs-TnI-Werten auch einem vergleichbar erhöhten Risiko ausgesetzt sind.

In einer kürzlich vorgelegten Studie wurden anhand der Daten von mehr als 22 000 Patienten mit Verdacht auf AMI aus 13 Ländern wurde ein Instrument zur Risikobewertung entwickelt. Patienten wurden in Kategorien mit niedrigem oder hohem Risiko für die Diagnose eines Myokardinfarkts und für einen nachfolgenden Myokardinfarkt oder Tod nach 30 Tagen eingeteilt. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass hs-TnI-Konzentrationen von weniger als 6ng/L und eine absolute Veränderung von weniger als 4 ng/L nach 45 bis 120 Minuten zu einem negativ prädiktiven Wert von 99,5 % für einen Myokardinfarkt führten mit einem damit verbundenen 30-Tage-Risiko für Myokardinfarkt oder Tod von 0,2 % (Neumann et al., 2019). Im Gegensatz dazu wurden in der hier vorliegenden Arbeit keine absoluten hs-TnI-Werte analysiert, sondern Quartile. Bei Nicht-AMI-Patienten wurde jeweils das höhere Quartil mit dem ersten Quartil verglichen, beispielsweise das zweite Quartil mit dem ersten. Insbesondere das dritte Quartil mit einem Wertebereich zwischen 3,3-4,82 ng/L zeigte auch nach Adjustierung nach Modell 3 ein 5,73-fach erhöhtes Risiko für Tod im Vergleich zum ersten Quartil mit einem Wertebereich von 1,1-2,32 ng/L. Das zweite Quartil mit einem Wertebereich von 2,32-3,3 ng/L gegenüber dem ersten war nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Die vorliegenden Daten unterstreichen die Aussage der letztgenannten Studie, die eine sehr geringe Mortalität bei hs-TnI-Werten <6 ng/L zeigte.

Die Ergebnisse wurden weiterhin mit der Allgemeinbevölkerung verglichen (Neumann et al., 2019). Hierfür wurden 7682 Patienten aus der Akutpopulation mit Personen aus der Allgemeinbevölkerung verglichen. Sowohl in der akuten Studienpopulation als auch in der

gematchten bevölkerungsbasierten Kohorte waren erhöhte hs-TnI-Konzentrationen deutlich mit einem Myokardinfarkt oder Tod nach 1 Jahr und 2 Jahren assoziiert.

So hatten beispielsweise Patienten, die mit akuten Brustschmerzen in die Notaufnahme kamen, bei denen kein Herzinfarkt festgestellt wurde und die eine hs-TnI-Konzentration von mehr als 10 bis 14 ng/L aufwiesen, ein Risiko von 4,8 % nach einem Jahr und 8,1 % nach zwei Jahren für Tod oder Herzinfarkt, verglichen mit 1,4 % bzw. 3,4 % bei Personen in der Allgemeinbevölkerung.

Das erhöhte Risiko der Patienten in der Notaufnahme mit Ausschluss eines AMI im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung lässt sich wahrscheinlich dadurch begründen, dass sich mehr Patienten mit einem Zustand nach AMI oder vielen Komorbiditäten wie einem Diabetes Mellitus Typ 2 oder einer reduzierten eGFR in der Notaufnahme vorstellen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das vierte hs-TnI-Quartil mit einem Wertebereich von 4,82-20,08 ng/L gegenüber dem ersten Quartil mit einem 7,66-fach erhöhten Risiko für Tod verbunden war. Die Vergleichbarkeit mit der im Vorigen dargelegten Studie ist aufgrund der Verwendung von Quartilen anstatt absoluter Werte nur eingeschränkt möglich. Dennoch verdeutlichen die Daten, dass auch Patienten mit gering erhöhten hs-TnI-Werten unter der 99. Perzentile eine erhöhte Mortalität aufwiesen und diese auch im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht war. Es erscheint hier sinnvoll in zukünftigen Arbeiten absolute hs-TnI-Werte genauer zu analysieren, um genaue Cut-off-Werte zu identifizieren.

Eine weitere große Analyse wurde mit Daten aus 10 prospektiven bevölkerungsbezogenen Studien mit 74738 Teilnehmern im Rahmen des BiomarCaRE-Projekts (*Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe*) durchgeführt. Es konnte im Einklang mit voriger genannter Studie ebenfalls ein Cut-off-Wert von 6 ng/L in der Allgemeinbevölkerung identifiziert werden, der mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskulären Tod verbunden war. Weiterhin zeigte sich in altersgeschichteten Analysen, dass die auf Troponin I basierenden Informationen zur Risikovorhersage besonders hilfreich bei Personen im Alter von über 65 Jahren waren. Unterhalb von 45 Jahren war die Bewertung von Troponin I offenbar nicht geeignet, die Risikovorhersage zu verbessern.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass hs-TnI-Werte mit dem Alter anstiegen und die höchsten in der Altersgruppe >70 Jahre mit 10,6 ng/L vorlagen. Hieraus lässt sich unter Einbezug der Ergebnisse des BiomarCaRE-Projekts wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in dieser Gruppe ableiten, jedoch ist die Korrelation nicht abschließend geklärt worden. Fraglich ist zudem, ob erhöhte hs-TnI-Werte mit dem Alter tatsächlich genauso gefährlich sind oder ob die Gefährdungsgrenzen angepasst werden müssten.

4.3. Prognostische Performance von suPAR und hs-TnI im Vergleich zum GRACE-Score

Der GRACE-Score ist ein etabliertes Instrument zur Einschätzung des Risikos der 6-Monats-Mortalität bei Patienten mit Verdacht auf AMI und besteht aus den acht Parametern Alter, Herzfrequenz bei Aufnahme, systolischer Blutdruck bei Aufnahme, Serumkreatinin, ST-Streckenveränderung bei Aufnahme, Herzstillstand bei Aufnahme, Troponin T oberhalb der 99. Perzentile und Herzinsuffizienz oder AMI in der Vorgeschichte (Eagle et al., 2004, Ramsay et al., 2007). Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Nutzen von hs-TnI und suPAR zur Risikostratifizierung zu beurteilen und diese Biomarker auch dem GRACE-Score im Vergleich gegenüberzustellen.

Es konnten zwei Erkenntnisse gewonnen werden:

- 1) Es konnte eine ähnlich gute prognostische Aussagekraft von suPAR und GRACE-Score sowohl bei AMI als auch bei Nicht-AMI-Patienten abgeleitet werden, wobei der GRACE-Score insgesamt eine etwas bessere Aussagekraft bot. SuPAR als einzelner Biomarker ist potentiell einfacher einsetzbar als ein die Kalkulation eines Scores aus 8 Parametern bei ähnlicher prognostischer Aussagekraft.
- 2) Im Vergleich von hs-TnI und GRACE-Score in der Gesamtpopulation und bei AMI-Patienten konnte hs-TnI allein nicht zu einer verbesserten Risikoprädiktion beitragen, jedoch ergab sich bei Nicht-AMI-Patienten eine annähernd vergleichbare prognostische Aussagekraft.

In den NSTEMI-Leitlinien wird der GRACE-Score als Entscheidungshilfe für die Entlassung nach Ausschluss eines Infarktes erwähnt (Collet et al., 2021). Hierbei wurden Patienten mit einem GRACE-Score >140 einer Hoch-Risiko-Gruppe zugeordnet, während Patienten mit einem GRACE-Score unter 140 eher aus der Notaufnahme entlassen werden können. Weiterhin verdeutlicht die NSTEMI-Leitlinie, dass bislang kein Biomarker allein dem GRACE-Score überlegen war und deshalb der routinemäßige Einsatz zur Risikoprädiktion zu diesem Zeitpunkt nicht empfohlen wird. Diese Arbeit zeigte, dass hs-TnI allein in der untersuchten Kohorte nicht dem GRACE-Score überlegen war. Obwohl weiterhin in dieser Arbeit gezeigt wurde, dass suPAR eine vergleichbare Entscheidungshilfe in Hinblick auf Risikoprädiktion sein könnte, bleibt die Frage zu beantworten, ob der Einsatz im ökonomischen Kontext zu vertreten ist. Bislang ist die Bestimmung von suPAR mit erheblichen Kosten verbunden. Jedoch sind

insbesondere in Industrieländern die Kosten einer Biomarkerbestimmung in den letzten Jahren erheblich gesunken. Darüber hinaus verhindert die Identifikation eines Risikokollektivs ungünstige Ereignisse mit entsprechenden Folgekosten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die Bedeutung des GRACE-Score zur Risikoprädiktion von Patienten, die sich mit Verdacht auf AMI in der Notaufnahme vorstellen. Ein weiterer aufschlussreicher Ansatz für weitergehende Arbeiten könnte sein, Patienten mit Thoraxschmerz und GRACE-Score unter 140 und niedrigen hs-TnI-Werten weiter in Gruppen mit unterschiedlichem Punktwert einzuteilen und das Risiko für unerwünschte Ereignisse zu berechnen. Denn wie im Vorigen in dieser Arbeit gezeigt, weisen auch Patienten, bei denen ein Infarkt ausgeschlossen werden konnte, ein erhöhtes Risiko für Mortalität auf.

4.4. Limitationen & Stärken

Eine Stärke der BACC-Studie ist sowohl der prospektive Einschluss der Patienten, die sich mit Verdacht auf Myokardinfarkt in der Notaufnahme vorstellten als auch die Kohortengröße von 1312 Patienten. Bisherige Studien untersuchten ein kleineres Patientenkollektiv. Durch den langen Nachverfolgungszeitraum von mehr als 1 Jahr konnten sichere Aussagen über das Outcome der Patienten bezüglich kardialer Ereignisse getroffen werden. Eine weitere Stärke war die unabhängige Diagnosestellung von zwei verschiedenen Ärzten. Außerdem wurde bislang in wenigen Studien der Zusammenhang von suPAR, hs-TnI und GRACE-Score untersucht. Zu den Schwächen gehörte die Tatsache, dass es sich um eine monozentrische Studie handelte, sodass ein gewisser Selektionsbias möglich war. Weiterhin waren die Bestimmungen der Troponinkonzentrationen für den hier verwendeten Troponin-Assay spezifisch und somit nicht auf andere Assays übertragbar. Eine weitere Schwäche war die teilweise geringen Ereigniszahlen zur Untersuchung der beiden Endpunkte Mortalität und kardiovaskuläre Rehospitalisierung. Weiterhin waren Frauen insgesamt unterrepräsentiert und es wurde vor allem eine weiße Bevölkerung untersucht.

4.5. Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die prognostische Bedeutung der Biomarker suPAR und hs-TnI bei Patienten mit Verdacht auf AMI. Die Ergebnisse zeigten, dass beide Biomarker unabhängige Risikoprädiktoren für die Mortalität sowohl bei Patienten mit AMI als auch bei solchen mit AMI-Ausschluss waren. SuPAR konnte die Vorhersagekraft des GRACE-Scores geringfügig verbessern, während hs-TnI keinen zusätzlichen Nutzen zu diesem Score hatte.

SuPAR erwies sich als zuverlässiger Marker für die 1-Jahres-Mortalität, unabhängig von Alter und Geschlecht, wobei höhere Werte mit einer höheren Mortalität assoziiert waren. Die geschlechtsspezifische Analyse zeigte, dass Frauen bei erhöhten suPAR-Werten ein höheres Sterblichkeitsrisiko aufwiesen als Männer. Hs-TnI war ein starker Prädiktor für ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse und war bei Nicht-AMI-Patienten mit erhöhter Mortalität und Rehospitalisierung verbunden. Die Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit dieser Biomarker für die Risikostratifizierung und Prognosebewertung bei Verdacht auf AMI und unterstützen die Einführung von suPAR in die Routinediagnostik zur Verbesserung des Managements von Hochrisikopatienten. Zukünftige Studien sollten die langfristigen klinischen Vorteile und gesundheitsökonomische Aspekte der suPAR-Bestimmung weiter untersuchen.

5. Erklärung des Eigenanteils

Hiermit wird darauf hingewiesen, dass einige Ergebnisse dieser Arbeit bereits in einem Paper von PD Dr. med. Nils Arne Sörensen et al. publiziert wurden (DOI: 10.1007/s00392-019-01475-1).

Im Rahmen meiner Arbeit in der BACC-Studie ist ein Paper mit meiner Ko-Autorenschaft entstanden. Ziel dieses Papers war es, die Unterscheidung zwischen Patienten mit einem Typ-1-Myokardinfarkt (T1MI), Typ-2-Myokardinfarkt (T2MI) und einer Myokardschädigung zu erleichtern. Ein Panel aus 29 Biomarkern, unter anderem hs-TnI und suPAR, wurde bestimmt und eine multivariable logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die Zusammenhänge dieser Biomarker mit der Diagnose eines AMI oder einer Myokardschädigung zu bewerten. Unter den 29 Biomarkern wurden 7 als die relevantesten Unterscheidungsmerkmale zwischen den Subtypen des Myokardinfarkts oder einer Myokardschädigung identifiziert (DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.027).

6. Literaturverzeichnis

- 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. & MEMBERS, A. A. T. F. 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. *Circulation*, 130, e344-426.
- ANAWEKAR, N. S., MCMURRAY, J. J., VELAZQUEZ, E. J., SOLOMON, S. D., KOBER, L., ROULEAU, J. L., WHITE, H. D., NORDLANDER, R., MAGGIONI, A., DICKSTEIN, K., ZELENKOFKSKE, S., LEIMBERGER, J. D., CALIFF, R. M. & PFEFFER, M. A. 2004. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 351, 1285-95.
- ANDERSEN, O., EUGEN-OLSEN, J., KOFOED, K., IVERSEN, J. & HAUGAARD, S. B. 2008. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol*, 80, 209-16.
- ANTMAN, E. M., COHEN, M., BERNINK, P. J., MCCABE, C. H., HORACEK, T., PAPUCHIS, G., MAUTNER, B., CORBALAN, R., RADLEY, D. & BRAUNWALD, E. 2000. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*, 284, 835-42.
- APPLE, F. S., COLLINSON, P. O. & BIOMARKERS, I. T. F. O. C. A. O. C. 2012. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*, 58, 54-61.
- ARAGAM, K. G., TAMHANE, U. U., KLINE-ROGERS, E., LI, J., FOX, K. A., GOODMAN, S. G., EAGLE, K. A. & GURM, H. S. 2009. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*, 4, e7947.
- ASSOCIATION, W. M. 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*, 310, 2191-2194.
- BIENER, M., GIANNITSIS, E., KUHNER, M., ZELNIKER, T., MUELLER-HENNESSEN, M., VAFAIE, M., STOYANOV, K. M., NEUMANN, F. J., KATUS, H. A., HOCHHOLZER, W. & VALINA, C. M. 2018. Risk prediction in stable cardiovascular disease using a high-sensitivity cardiac troponin T single biomarker strategy compared to the ESC-SCORE. *Open Heart*, 5, e000710.
- BING, R., GOODMAN, S. G., YAN, A. T., FOX, K., GALE, C. P., HYUN, K., D'SOUZA, M., SHETTY, P., ATHERTON, J., HAMMETT, C., CHEW, D. & BRIEGER, D. 2018. Use of clinical risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: an analysis from the CONCORDANCE registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 4, 309-317.
- BLANKENBERG, S., SALOMAA, V., MAKAROVA, N., OJEDA, F., WILD, P., LACKNER, K. J., JORGENSEN, T., THORAND, B., PETERS, A., NAUCK, M., PETERSMANN, A., VARTIAINEN, E., VERONESI, G., BRAMBILLA, P., COSTANZO, S., IACOVIELLO, L., LINDEN, G., YARNELL, J., PATTERSON, C. C., EVERETT, B. M., RIDKER, P. M., KONTTO, J., SCHNABEL, R. B., KOENIG, W., KEE, F., ZELLER, T., KUULASMAA, K. & BIOMARCA, R. E. I. 2016. Troponin

- I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*, 37, 2428-37.
- BOEDDINGHAUS, J., NESTELBERGER, T., TWERENBOLD, R., NEUMANN, J. T., LINDAHL, B., GIANNITSIS, E., SORENSEN, N. A., BADERTSCHER, P., JANN, J. E., WUSSLER, D., PUELACHER, C., RUBINI GIMENEZ, M., WILDI, K., STREBEL, I., DU FAY DE LAVALLAZ, J., SELMAN, F., SABTI, Z., KOZHUHAROV, N., POTLUKOVA, E., RENTSCH, K., MIRO, O., MARTIN-SANCHEZ, F. J., MORAWIEC, B., PARENICA, J., LOHRMANN, J., KLOOS, W., BUSER, A., GEIGY, N., KELLER, D. I., OSSWALD, S., REICHLIN, T., WESTERMANN, D., BLANKENBERG, S., MUELLER, C., APACE, B. & INVESTIGATORS, T.-A. 2018. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 39, 3780-3794.
- BOEDDINGHAUS, J., NESTELBERGER, T., TWERENBOLD, R., WILDI, K., BADERTSCHER, P., CUPA, J., BURGE, T., MACHLER, P., CORBIERE, S., GRIMM, K., GIMENEZ, M. R., PUELACHER, C., SHRESTHA, S., FLORES WIDMER, D., FUHRMANN, J., HILLINGER, P., SABTI, Z., HONEGGER, U., SCHAEPLI, N., KOZHUHAROV, N., RENTSCH, K., MIRO, O., LOPEZ, B., MARTIN-SANCHEZ, F. J., RODRIGUEZ-ADRADA, E., MORAWIEC, B., KAWECKI, D., GANOVSKA, E., PARENICA, J., LOHRMANN, J., KLOOS, W., BUSER, A., GEIGY, N., KELLER, D. I., OSSWALD, S., REICHLIN, T. & MUELLER, C. 2017. Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Circulation*, 135, 1597-1611.
- CAMPEAU, L. 1976. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*, 54, 522-3.
- CANTO, J. G., FINCHER, C., KIEFE, C. I., ALLISON, J. J., LI, Q., FUNKHOUSER, E., CENTOR, R. M., SELKER, H. P. & WEISSMAN, N. W. 2002. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 90, 248-53.
- CHAPMAN, A. R., LEE, K. K., MCALLISTER, D. A., CULLEN, L., GREENSLADE, J. H., PARSONAGE, W., WORSTER, A., KAVSAK, P. A., BLANKENBERG, S., NEUMANN, J., SORENSEN, N. A., WESTERMANN, D., BUIJS, M. M., VERDEL, G. J. E., PICKERING, J. W., THAN, M. P., TWERENBOLD, R., BADERTSCHER, P., SABTI, Z., MUELLER, C., ANAND, A., ADAMSON, P., STRACHAN, F. E., FERRY, A., SANDEMAN, D., GRAY, A., BODY, R., KEEVIL, B., CARLTON, E., GREAVES, K., KORLEY, F. K., METKUS, T. S., SANDOVAL, Y., APPLE, F. S., NEWBY, D. E., SHAH, A. S. V. & MILLS, N. L. 2017. Association of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Concentration With Cardiac Outcomes in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *JAMA*, 318, 1913-1924.
- 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.
- CHEW, D. P., JUNBO, G., PARSONAGE, W., KERKAR, P., SULIMOV, V. A., HORSFALL, M., MATTCROSS, S., PERCEIVED RISK OF, I. & BLEEDING EVENTS IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS STUDY, I. 2013. Perceived risk of ischemic and bleeding events in acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 6, 299-308.
- CHOW, C. K., JOLLY, S., RAO-MELACINI, P., FOX, K. A., ANAND, S. S. & YUSUF, S. 2010. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*, 121, 750-8.

- COLLET, J. P., THIELE, H., BARBATO, E., BARTHELEMY, O., BAUERSACHS, J., BHATT, D. L., DENDALE, P., DOROBANTU, M., EDVARSDEN, 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. 2021. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 42, 1289-1367.
- CYRILLE, N. B., VILLABLANCA, P. A. & RAMAKRISHNA, H. 2016. Soluble urokinase plasminogen activation receptor--An emerging new biomarker of cardiovascular disease and critical illness. *Ann Card Anaesth*, 19, 214-6.
- D'ASCENZO, F., BIONDI-ZOCCAI, G., MORETTI, C., BOLLATI, M., OMEDE, P., SCIUTO, F., PRESUTTI, D. G., MODENA, M. G., GASPARINI, M., REED, M. J., SHEIBAN, I. & GAITA, F. 2012. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials*, 33, 507-14.
- DIERCKS, D. B., PEACOCK, W. F., HIESTAND, B. C., CHEN, A. Y., POLLACK, C. V., JR., KIRK, J. D., SMITH, S. C., JR., GIBLER, W. B., OHMAN, E. M., BLOMKALNS, A. L., NEWBY, L. K., HOCHMAN, J. S., PETERSON, E. D. & ROE, M. T. 2006. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*, 97, 437-42.
- 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. & INVESTIGATORS, G. 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.
- EAPEN, D. J., MANOCHA, P., GHASEMZADEH, N., PATEL, R. S., AL KASSEM, H., HAMMADAH, M., VELEDAR, E., LE, N. A., PIELAK, T., THORBALL, C. W., VELEGRAKI, A., KREMASTINOS, D. T., LERAKIS, S., SPERLING, L. & QUYYUMI, A. A. 2014. Soluble urokinase plasminogen activator receptor level is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease and of future adverse events. *J Am Heart Assoc*, 3, e001118.
- EDSFELDT, A., NITULESCU, M., GRUFMAN, H., GRONBERG, C., PERSSON, A., NILSSON, M., PERSSON, M., BJORKBACKA, H. & GONCALVES, I. 2012. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque. *Stroke*, 43, 3305-12.
- EUGEN-OLSEN, J., ANDERSEN, O., LINNEBERG, A., LADELUND, S., HANSEN, T. W., LANGKILDE, A., PETERSEN, J., PIELAK, T., MOLLER, L. N., JEPPESEN, J., LYNGBAEK, S., FENGER, M., OLSEN, M. H., HILDEBRANDT, P. R., BORCH-JOHNSEN, K., JORGENSEN, T. & HAUGAARD, S. B. 2010. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J Intern Med*, 268, 296-308.
- FOX, C. S., MUNTNER, P., CHEN, A. Y., ALEXANDER, K. P., ROE, M. T., CANNON, C. P., SAUCEDO, J. F., KONTOS, M. C., WIVIOTT, S. D., ACUTE CORONARY, T. & INTERVENTION OUTCOMES NETWORK, R. 2010a. Use of evidence-based therapies in

- short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*, 121, 357-65.
- 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. 2010b. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*, 31, 2755-64.
- FURMAN, D., CAMPISI, J., VERDIN, E., CARRERA-BASTOS, P., TARG, S., FRANCESCHI, C., FERRUCCI, L., GILROY, D. W., FASANO, A., MILLER, G. W., MILLER, A. H., MANTOVANI, A., WEYAND, C. M., BARZILAI, N., GORONZY, J. J., RANDO, T. A., EFFROS, R. B., LUCIA, A., KLEINSTREUER, N. & SLAVICH, G. M. 2019. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*, 25, 1822-1832.
- GALE, C. P., ALLAN, V., CATTLE, B. A., HALL, A. S., WEST, R. M., TIMMIS, A., GRAY, H. H., DEANFIELD, J., FOX, K. A. & FELTBOWER, R. 2014. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart*, 100, 582-9.
- GALE, C. P., MANDA, S. O., WESTON, C. F., BIRKHEAD, J. S., BATIN, P. D. & HALL, A. S. 2009. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*, 95, 221-7.
- GANSEVOORT, R. T., CORREA-ROTTER, R., HEMMELGARN, B. R., JAFAR, T. H., HEERSPINK, H. J., MANN, J. F., MATSUSHITA, K. & WEN, C. P. 2013. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 382, 339-52.
- HANSSON, G. K. 2005. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 352, 1685-95.
- HAYEK, S. S., QUYYUMI, A. A. & REISER, J. 2016. Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 374, 891.
- 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., WIDIMSKY, P. & GROUP, E. S. C. S. D. 2018. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 39, 119-177.
- JAFFE, A. S., VASILE, V. C., MILONE, M., SAENGER, A. K., OLSON, K. N. & APPLE, F. S. 2011. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*, 58, 1819-24.
- 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.
- KAESS, B. M., DE LAS HERAS GALA, T., ZIERER, A., MEISINGER, C., WAHL, S., PETERS, A., TODD, J., HERDER, C., HUTH, C., THORAND, B. & KOENIG, W. 2017. Ultra-sensitive troponin I

- is an independent predictor of incident coronary heart disease in the general population. *Eur J Epidemiol*, 32, 583-591.
- KELLER, T., ZELLER, T., PEETZ, D., TZIKAS, S., ROTH, A., CZYZ, E., BICKEL, C., BALDUS, S., WARNHOLTZ, A., FROHLICH, M., SINNING, C. R., ELEFThERIADIS, M. S., WILD, P. S., SCHNABEL, R. B., LUBOS, E., JACHMANN, N., GENTH-ZOTZ, S., POST, F., NICAUD, V., TIRET, L., LACKNER, K. J., MUNZEL, T. F. & BLANKENBERG, S. 2009. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 361, 868-77.
- KOLLER, L., STOJKOVIC, S., RICHTER, B., SULZGRUBER, P., POTOLIDIS, C., LIEBHART, F., MORTL, D., BERGER, R., GOLIASCH, G., WOJTA, J., HULSMANN, M. & NIESSNER, A. 2017. Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Improves Risk Prediction in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail*, 5, 268-277.
- KONTOS, M. C., DIERCKS, D. B. & KIRK, J. D. 2010. Emergency department and office-based evaluation of patients with chest pain. *Mayo Clin Proc*, 85, 284-99.
- KUZMA, L., MALYSZKO, J., KURASZ, A., NIWINSKA, M. M., ZALEWSKA-ADAMIEC, M., BACHORZEWSKA-GAJEWSKA, H. & DOBRZYCKI, S. 2020. Impact of renal function on patients with acute coronary syndromes: 15,593 patient-years study. *Ren Fail*, 42, 881-889.
- LAN, N. S. R., BELL, D. A., MCCAUL, K. A., VASIKARAN, S. D., YEAP, B. B., NORMAN, P. E., ALMEIDA, O. P., GOLLEDGE, J., HANKEY, G. J. & FLICKER, L. 2019. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Improves Cardiovascular Risk Prediction in Older Men: HIMS (The Health in Men Study). *J Am Heart Assoc*, 8, e011818.
- 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. & CKD, E. P. I. 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150, 604-12.
- LEWIS, W. R. 2005. Echocardiography in the evaluation of patients in chest pain units. *Cardiol Clin*, 23, 531-9, vii.
- LJUNG, L., LINDAHL, B., EGGERS, K. M., FRICK, M., LINDER, R., LOFMARK, H. B., MARTINSSON, A., MELKI, D., SARKAR, N., SVENSSON, P. & JERNBERG, T. 2019. A Rule-Out Strategy Based on High-Sensitivity Troponin and HEART Score Reduces Hospital Admissions. *Ann Emerg Med*, 73, 491-499.
- LYNGBAEK, S., ANDERSSON, C., MAROTT, J. L., MOLLER, D. V., CHRISTIANSEN, M., IVERSEN, K. K., CLEMMENSEN, P., EUGEN-OLSEN, J., HANSEN, P. R. & JEPPESEN, J. L. 2013. Soluble urokinase plasminogen activator receptor for risk prediction in patients admitted with acute chest pain. *Clin Chem*, 59, 1621-9.
- LYNGBAEK, S., MAROTT, J. L., MOLLER, D. V., CHRISTIANSEN, M., IVERSEN, K. K., CLEMMENSEN, P. M., EUGEN-OLSEN, J., JEPPESEN, J. L. & HANSEN, P. R. 2012. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol*, 110, 1756-63.
- MACKAY, M. H., RATNER, P. A., JOHNSON, J. L., HUMPHRIES, K. H. & BULLER, C. E. 2011. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J*, 32, 3107-14.
- MILLER-HODGES, E., ANAND, A., SHAH, A. S. V., CHAPMAN, A. R., GALLACHER, P., LEE, K. K., FARRAH, T., HALBESMA, N., BLACKMUR, J. P., NEWBY, D. E., MILLS, N. L. & DHAUN, N. 2018. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Risk Stratification of Patients With

- Renal Impairment Presenting With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation*, 137, 425-435.
- MOCKEL, M., SEARLE, J., HAMM, C., SLAGMAN, A., BLANKENBERG, S., HUBER, K., KATUS, H., LIEBETRAU, C., MULLER, C., MULLER, R., PEITSMEYER, P., VON RECUM, J., TAJASIC, M., VOLLERT, J. O. & GIANNITSIS, E. 2015. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J*, 36, 369-76.
- MUELLER, C., GIANNITSIS, E., MOCKEL, M., HUBER, K., MAIR, J., PLEBANI, M., THYGESEN, K., JAFFE, A. S., LINDAHL, B. & BIOMARKER STUDY GROUP OF THE, E. S. C. A. C. C. A. 2017. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker-based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 6, 218-222.
- NESTELBERGER, T., CULLEN, L., LINDAHL, B., REICHLIN, T., GREENSLADE, J. H., GIANNITSIS, E., CHRIST, M., MORAWIEC, B., MIRO, O., MARTIN-SANCHEZ, F. J., WUSSLER, D. N., KOECHLIN, L., TWERENBOLD, R., PARSONAGE, W., BOEDDINGHAUS, J., RUBINI GIMENEZ, M., PUELACHER, C., WILDI, K., BUERGE, T., BADERTSCHER, P., DUFAYDELAVALLAZ, J., STREBEL, I., CROTON, L., BENDIG, G., OSSWALD, S., PICKERING, J. W., THAN, M., MUELLER, C., APACE, A. & INVESTIGATORS, T.-A. 2019. Diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Heart*, 105, 1559-1567.
- NEUMANN, J. T., HAVULINNA, A. S., ZELLER, T., APPELBAUM, S., KUNNAS, T., NIKKARI, S., JOUSILAHTI, P., BLANKENBERG, S., SYDOW, K. & SALOMAA, V. 2014. Comparison of three troponins as predictors of future cardiovascular events--prospective results from the FINRISK and BiomaCaRE studies. *PLoS One*, 9, e90063.
- NEUMANN, J. T., SORENSEN, N. A., RUBSAMEN, N., OJEDA, F., RENNE, T., QADERI, V., TELTROP, E., KRAMER, S., QUANTIUS, L., ZELLER, T., KARAKAS, M., BLANKENBERG, S. & WESTERMANN, D. 2017. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J*, 38, 3514-3520.
- NEUMANN, J. T., SORENSEN, N. A., SCHWEMER, T., OJEDA, F., BOURRY, R., SCIACCA, V., SCHAEFER, S., WALDEYER, C., SINNING, C., RENNE, T., THAN, M., PARSONAGE, W., WILDI, K., MAKAROVA, N., SCHNABEL, R. B., LANDMESSER, U., MUELLER, C., CULLEN, L., GREENSLADE, J., ZELLER, T., BLANKENBERG, S., KARAKAS, M. & WESTERMANN, D. 2016. Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm. *JAMA Cardiol*, 1, 397-404.
- NEUMANN, J. T., TWERENBOLD, R., OJEDA, F., SORENSEN, N. A., CHAPMAN, A. R., SHAH, A. S. V., ANAND, A., BOEDDINGHAUS, J., NESTELBERGER, T., BADERTSCHER, P., MOKHTARI, A., PICKERING, J. W., TROUGHTON, R. W., GREENSLADE, J., PARSONAGE, W., MUELLER-HENNESSEN, M., GORI, T., JERNBERG, T., MORRIS, N., LIEBETRAU, C., HAMM, C., KATUS, H. A., MUNZEL, T., LANDMESSER, U., SALOMAA, V., IACOVIELLO, L., FERRARIO, M. M., GIAMPAOLI, S., KEE, F., THORAND, B., PETERS, A., BORCHINI, R., JORGENSEN, T., SODERBERG, S., SANS, S., TUNSTALL-PEDOE, H., KUULASMAA, K., RENNE, T., LACKNER, K. J., WORSTER, A., BODY, R., EKELUND, U., KAVSAK, P. A., KELLER, T., LINDAHL, B., WILD, P., GIANNITSIS, E., THAN, M., CULLEN, L. A., MILLS, N. L., MUELLER, C., ZELLER, T., WESTERMANN, D. & BLANKENBERG, S. 2019. Application of High-Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 380, 2529-2540.

- NISKA, R., BHUIYA, F. & XU, J. 2010. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 emergency department summary. *Natl Health Stat Report*, 1-31.
- PERSSON, M., ENGSTROM, G., BJORKBACKA, H. & HEDBLAD, B. 2012. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma is associated with incidence of CVD. Results from the Malmo Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis*, 220, 502-5.
- PUYMIRAT, E., SIMON, T., STEG, P. G., SCHIELE, F., GUERET, P., BLANCHARD, D., KHALIFE, K., GOLDSTEIN, P., CATTAN, S., VAUR, L., CAMBOU, J. P., FERRIERES, J., DANCHIN, N., INVESTIGATORS, U. U. & INVESTIGATORS, F. M. 2012. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*, 308, 998-1006.
- RAMSAY, G., PODOGRODZKA, M., MCCLURE, C. & FOX, K. A. 2007. Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. *QJM*, 100, 11-8.
- REICHLIN, T., IRFAN, A., TWERENBOLD, R., REITER, M., HOCHHOLZER, W., BURKHALTER, H., BASSETTI, S., STEUER, S., WINKLER, K., PETER, F., MEISSNER, J., HAAF, P., POTOCKI, M., DREXLER, B., OSSWALD, S. & MUELLER, C. 2011. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*, 124, 136-45.
- REICHLIN, T., TWERENBOLD, R., MAUSHART, C., REITER, M., MOEHRING, B., SCHAUB, N., BALMELLI, C., RUBINI GIMENEZ, M., HOELLER, R., SAKARIKOS, K., DREXLER, B., HAAF, P., OSSWALD, S. & MUELLER, C. 2013. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J*, 165, 371-8 e3.
- ROFFI, M., PATRONO, C., COLLET, J. P., MUELLER, C., VALGIMIGLI, M., ANDREOTTI, F., BAX, J. J., BORGER, M. A., BROTONS, C., CHEW, D. P., GENCER, B., HASENFUSS, G., KJELDSEN, K., LANCELLOTTI, P., LANDMESSER, U., MEHILLI, J., MUKHERJEE, D., STOREY, R. F., WINDECKER, S. & GROUP, E. S. C. 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). *Eur Heart J*, 37, 267-315.
- RUBINI GIMENEZ, M., REITER, M., TWERENBOLD, R., REICHLIN, T., WILDI, K., HAAF, P., WICKI, K., ZELLWEGE, C., HOELLER, R., MOEHRING, B., SOU, S. M., MUELLER, M., DENHAERYNCK, K., MELLER, B., STALLONE, F., HENSELER, S., BASSETTI, S., GEIGY, N., OSSWALD, S. & MUELLER, C. 2014. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*, 174, 241-9.
- RUDOLF, H., MUGGE, A., TRAMPISCH, H. J., SCHARNAGL, H., MARZ, W. & KARA, K. 2020. NT-proBNP for risk prediction of cardiovascular events and all-cause mortality: The getABI-study. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 29, 100553.
- SABATINE, M. S., MORROW, D. A., DE LEMOS, J. A., GIBSON, C. M., MURPHY, S. A., RIFAI, N., MCCABE, C., ANTMAN, E. M., CANNON, C. P. & BRAUNWALD, E. 2002. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*, 105, 1760-3.

- SANDOVAL, Y., NOWAK, R., DEFILIPPI, C. R., CHRISTENSON, R. H., PEACOCK, W. F., MCCORD, J., LIMKAKENG, A. T., SEXTER, A. & APPLE, F. S. 2019. Myocardial Infarction Risk Stratification With a Single Measurement of High-Sensitivity Troponin I. *J Am Coll Cardiol*, 74, 271-282.
- SCIRICA, B. M. 2010. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol*, 55, 1403-15.
- SHAH, A. S., ANAND, A., SANDOVAL, Y., LEE, K. K., SMITH, S. W., ADAMSON, P. D., CHAPMAN, A. R., LANGDON, T., SANDEMAN, D., VASWANI, A., STRACHAN, F. E., FERRY, A., STIRZAKER, A. G., REID, A., GRAY, A. J., COLLINSON, P. O., MCALLISTER, D. A., APPLE, F. S., NEWBY, D. E., MILLS, N. L. & HIGH, S. I. 2015. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet*, 386, 2481-8.
- SIRIWARDENA, M., CAMPBELL, V., RICHARDS, A. M. & PEMBERTON, C. J. 2012. Cardiac biomarker responses to dobutamine stress echocardiography in healthy volunteers and patients with coronary artery disease. *Clin Chem*, 58, 1492-4.
- SMITH, S. W., DODD, K. W., HENRY, T. D., DVORAK, D. M. & PEARCE, L. A. 2012. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med*, 60, 766-76.
- SOLOLA NUSSBAUM, S., HENRY, S., YONG, C. M., DAUGHERTY, S. L., MEHRAN, R. & POPPAS, A. 2022. Sex-Specific Considerations in the Presentation, Diagnosis, and Management of Ischemic Heart Disease: JACC Focus Seminar 2/7. *J Am Coll Cardiol*, 79, 1398-1406.
- SÖRENSEN, N. A., LUDWIG, S., MAKAROVA, N., NEUMANN, J. T., LEHMACHER, J., HARTIKAINEN, T. S., HALLER, P. M., KELLER, T., BLANKENBERG, S., WESTERMANN, D., ZELLER, T. & SCHOFER, N. 2019a. Prognostic Value of a Novel and Established High-Sensitivity Troponin I Assay in Patients Presenting with Suspected Myocardial Infarction. *Biomolecules*, 9.
- SÖRENSEN, N. A., NEUMANN, J. T., OJEDA, F., SCHAFFER, S., MAGNUSSEN, C., KELLER, T., LACKNER, K. J., ZELLER, T., KARAKAS, M., MUNZEL, T., BLANKENBERG, S., WESTERMANN, D. & SCHNABEL, R. B. 2018. Relations of Sex to Diagnosis and Outcomes in Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*, 7.
- SÖRENSEN, N. A., NEUMANN, J. T., OJEDA, F., SCHWEMER, T., RENNE, T., SCHNABEL, R. B., ZELLER, T., KARAKAS, M., BLANKENBERG, S. & WESTERMANN, D. 2017. Challenging the 99th percentile: A lower troponin cutoff leads to low mortality of chest pain patients. *Int J Cardiol*, 232, 289-293.
- SÖRENSEN, N. A., NIKOROWITSCH, J., NEUMANN, J. T., RUBSAMEN, N., GOSSLING, A., HARTIKAINEN, T. S., BLANKENBERG, S., WESTERMANN, D., ZELLER, T. & KARAKAS, M. 2019b. Predictive value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for mortality in patients with suspected myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*, 108, 1386-1393.
- STOYANOV, K. M., HUND, H., BIENER, M., GANDOWITZ, J., RIEDLE, C., LOHR, J., MUELLER-HENNESSEN, M., VAFAIE, M., KATUS, H. A. & GIANNITSIS, E. 2020. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 9, 39-51.

- TAKEDA, S., YAMASHITA, A., MAEDA, K. & MAEDA, Y. 2003. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca(2+)-saturated form. *Nature*, 424, 35-41.
- TARDIF, J. C., KOUZ, S., WATERS, D. D., BERTRAND, O. F., DIAZ, R., MAGGIONI, A. P., PINTO, F. J., IBRAHIM, R., GAMRA, H., KIWAN, G. S., BERRY, C., LOPEZ-SENDON, J., OSTADAL, P., KOENIG, W., ANGOULVANT, D., GREGOIRE, J. C., LAVOIE, M. A., DUBE, M. P., RHAINDS, D., PROVENCHER, M., BLONDEAU, L., ORFANOS, A., L'ALLIER, P. L., GUERTIN, M. C. & ROUBILLE, F. 2019. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 381, 2497-2505.
- THUNO, M., MACHO, B. & EUGEN-OLSEN, J. 2009. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers*, 27, 157-72.
- THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., CHAITMAN, B. R., BAX, J. J., MORROW, D. A., WHITE, H. D. & EXECUTIVE GROUP ON BEHALF OF THE JOINT EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY /AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY /AMERICAN HEART ASSOCIATION /WORLD HEART FEDERATION TASK FORCE FOR THE UNIVERSAL DEFINITION OF MYOCARDIAL, I. 2018. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*, 138, e618-e651.
- THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., SIMOONS, M. L., CHAITMAN, B. R., WHITE, H. D., WRITING GROUP ON THE JOINT, E. S. C. A. A. H. A. W. H. F. T. F. T. U. D. O. M. I., THYGESEN, K., ALPERT, J. S., WHITE, H. D., JAFFE, A. S., KATUS, H. A., APPLE, F. S., LINDAHL, B., MORROW, D. A., CHAITMAN, B. A., CLEMMENSEN, P. M., JOHANSON, P., HOD, H., UNDERWOOD, R., BAX, J. J., BONOW, R. O., 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., GHEORGHIAD, 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. & GUIDELINES, E. S. C. C. F. P. 2012a. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 33, 2551-67.
- THYGESEN, K., MAIR, J., MUELLER, C., HUBER, K., WEBER, M., PLEBANI, M., HASIN, Y., BIASUCCI, L. M., GIANNITSIS, E., LINDAHL, B., KOENIG, W., TUBARO, M., COLLINSON, P., KATUS, H., GALVANI, M., VENGE, P., ALPERT, J. S., HAMM, C., JAFFE, A. S. & STUDY GROUP ON BIOMARKERS IN CARDIOLOGY OF THE, E. S. C. W. G. O. A. C. C. 2012b. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*, 33, 2001-6.
- TURER, A. T., ADDO, T. A., MARTIN, J. L., SABATINE, M. S., LEWIS, G. D., GERSZTEN, R. E., KEELEY, E. C., CIGARROA, J. E., LANGE, R. A., HILLIS, L. D. & DE LEMOS, J. A. 2011. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: insights from a coronary sinus sampling study. *J Am Coll Cardiol*, 57, 2398-405.
- TWERENBOLD, R., BADERTSCHER, P., BOEDDINGHAUS, J., NESTELBERGER, T., WILDI, K., PUELACHER, C., SABTI, Z., RUBINI GIMENEZ, M., TSCHIRKY, S., DU FAY DE LAVALLAZ, J., KOZHUHAROV, N., SAZGARY, L., MUELLER, D., BREIDTHARDT, T., STREBEL, I., FLORES WIDMER, D., SHRESTHA, S., MIRO, O., MARTIN-SANCHEZ, F. J., MORAWIEC,

- B., PARENICA, J., GEIGY, N., KELLER, D. I., RENTSCH, K., VON ECKARDSTEIN, A., OSSWALD, S., REICHLIN, T. & MUELLER, C. 2018. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation*, 137, 436-451.
- TWERENBOLD, R., COSTABEL, J. P., NESTELBERGER, T., CAMPOS, R., WUSSLER, D., ARBUCCI, R., CORTES, M., BOEDDINGHAUS, J., BAUMGARTNER, B., NICKEL, C. H., BINGISSER, R., BADERTSCHER, P., PUELACHER, C., DU FAY DE LAVALLAZ, J., WILDI, K., RUBINI GIMENEZ, M., WALTER, J., MEIER, M., HAFNER, B., LOPEZ AYALA, P., LOHRMANN, J., TROESTER, V., KOECHLIN, L., ZIMMERMANN, T., GUALANDRO, D. M., REICHLIN, T., LAMBARDI, F., RESI, S., ALVES DE LIMA, A., TRIVI, M. & MUELLER, C. 2019. Outcome of Applying the ESC 0/1-hour Algorithm in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 74, 483-494.
- WALDEYER, C., KARAKAS, M., SCHEURLE, C., OJEDA, F., SCHNABEL, R. B., ZELLER, T., ZENGIN, E., WESTERMANN, D., SCHRAGE, B., BICKEL, C., RUPPRECHT, H. J., LACKNER, K. J., BLANKENBERG, S., SEIFFERT, M. & SINNING, C. 2016. The predictive value of different equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with coronary artery disease - Results from the AtheroGene study. *Int J Cardiol*, 221, 908-13.
- WANG, K., ASINGER, R. W. & MARRIOTT, H. J. 2003. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 349, 2128-35.
- WANG, T. J., WOLLERT, K. C., LARSON, M. G., COGLIANESE, E., MCCABE, E. L., CHENG, S., HO, J. E., FRADLEY, M. G., GHORBANI, A., XANTHAKIS, V., KEMPF, T., BENJAMIN, E. J., LEVY, D., VASAN, R. S. & JANUZZI, J. L. 2012. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 126, 1596-604.
- WEIL, B. R., SUZUKI, G., YOUNG, R. F., IYER, V. & CANTY, J. M., JR. 2018. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *J Am Coll Cardiol*, 71, 2906-2916.
- WESTERMANN, D., NEUMANN, J. T., SORENSEN, N. A. & BLANKENBERG, S. 2017. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*, 14, 472-483.
- WLAZEL, R. N., MIGALA, M., ZIELINSKA, M., PAWLICKI, L., ROSNIAK-BAK, K. & SZADKOWSKA, I. 2019. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in one-year prediction of major adverse cardiac events in patients after first myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Arch Med Sci*, 15, 72-77.
- WONG, Y. K., CHEUNG, C. Y. Y., TANG, C. S., HAI, J. S. H., LEE, C. H., LAU, K. K., AU, K. W., CHEUNG, B. M. Y., SHAM, P. C., XU, A., LAM, K. S. L. & TSE, H. F. 2019. High-sensitivity troponin I and B-type natriuretic peptide biomarkers for prediction of cardiovascular events in patients with coronary artery disease with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 18, 171.
- YUAN, N., CHEN, Y., XIA, Y., DAI, J. & LIU, C. 2019. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl Psychiatry*, 9, 233.
- ZELLER, T., OJEDA, F., BRUNNER, F. J., PEITSMEYER, P., MUNZEL, T., BINDER, H., PFEIFFER, N., MICHAL, M., WILD, P. S., BLANKENBERG, S. & LACKNER, K. J. 2015. High-sensitivity cardiac troponin I in the general population--defining reference populations for the determination of the 99th percentile in the Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med*, 53, 699-706.

ZEYMER, U., RIEDEL, K. & HAHN, M. 2017. Medical Therapy and Recurrent Ischemic Events in High Risk Patients Surviving their Myocardial Infarction for at Least 12 Months: Comparison of Patients with ST Elevation Versus Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *Cardiol Ther*, 6, 273-280.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die frühzeitige Risikostratifizierung von Patienten mit Verdacht auf einen AMI stellt in der täglichen klinischen Praxis noch Verbesserungspotential dar. Daten zu suPAR und hs-TnI in Hinblick auf 1-Jahres-Mortalität könnten bei Patienten, die sich mit AMI-Verdacht in der Notaufnahme vorstellen, aber bei denen ein AMI ausgeschlossen wurde, hilfreich sein.

Zielsetzung: Charakterisierung von suPAR und hs-TnI bei Patienten mit vermutetem Myokardinfarkt hinsichtlich Risikoprädiktion inklusive Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und ACS-Status. Zusätzlich wird deren Potenzial zur Verbesserung bestehender Risiko-Scores wie dem GRACE-Score untersucht.

Methodik: Prospektive Beobachtungsstudie an einem norddeutschen Zentrum der Maximalversorgung. Erhebung von Patientencharakteristika, klinischen und Laborparametern bei Einschluss sowie im Follow-up von 1 Jahr. Untersuchung der Biomarker suPAR sowie hs-TnI bezüglich Korrelation mit den Endpunkten Tod und kardiovaskuläre Rehospitalisierung mittels Cox-Regression. Vergleich der Risikoprädiktionen mit dem GRACE-Score durch ROC-Analysen.

Ergebnisse: Von 1312 Patienten konnte bei 1007 ein AMI ausgeschlossen werden. 1-Jahres-Mortalität lag bei 3,9% bei Patienten mit AMI-Ausschluss und 9,6% in der AMI-Gruppe. Median-Spiegel von hs-TnI-0h betragen 5,0 ng/L bei Nicht-AMI-Patienten vs. 87,7 ng/L bei AMI-Patienten (p-Wert: <0,001). Mediane Spiegel von suPAR unterschieden sich nicht wesentlich bei AMI und Nicht-AMI mit 3,5 ng/mL vs. 3,2 ng/mL (p-Wert: <0,058). SuPAR ist ein unabhängiger Prädiktor der 1-Jahresmortalität bei Patienten mit Verdacht auf AMI. Hazard Ratio der 1-Jahresmortalität betrug 4,88 im höchsten suPAR-Quartil gegenüber dem ersten (p-Wert: 0,0040). Hs-TnI ist ein unabhängiger Prädiktor der 1-Jahresmortalität bei Patienten mit Verdacht auf AMI. Hazard Ratio betrug 5,72 beim vierten hs-TnI-Quartil gegenüber dem ersten (p-Wert: 0,021). SuPAR und hs-TnI sind unabhängige Risikoprädiktoren für Mortalität bei nicht-ACS Patienten mit Hazard Ratios von 4,15 (p-Wert: 0,032) vs. 7,66 (p-Wert: 0,012) des vierten gegenüber dem ersten suPAR- bzw. hs-TnI-Quartil. SuPAR und hs-TnI allein verbesserten die prognostische Aussagekraft des GRACE-Score nicht deutlich mit einer AUC von jeweils 0,77 für den GRACE-Score und 0,75 für suPAR bzw. hs-TnI.

Schlussfolgerung: SuPAR und hs-TnI sind unabhängige Risikoprädiktoren für die Mortalität bei Patienten mit Verdacht auf AMI. Auch bei Patienten mit Ausschluss eines AMI konnte ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nachgewiesen werden. SuPAR verbesserte die Vorhersagekraft des GRACE-Scores geringfügig. Hs-TnI bestätigt sich als starker Prädiktor für ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse.

Summary

Background: Early risk stratification of patients suspected of having an acute myocardial infarction (AMI) still shows room for improvement in daily clinical practice. Data on suPAR and hs-Tnl regarding 1-year mortality could be particularly helpful in patients who present to the emergency department with suspected AMI but in whom an AMI is ruled out.

Aims: To characterize suPAR and hs-Tnl in patients with suspected myocardial infarction regarding risk prediction, including subgroup analyses by age, gender, and ACS status. Additionally, their potential to improve existing risk scores such as the GRACE score will be examined.

Methods: Prospective observational study at a northern German university hospital. Collection of patient characteristics, clinical and laboratory parameters at inclusion and in the 1-year follow-up. Examination of the biomarkers suPAR and hs-Tnl regarding correlation with endpoints of death and cardiac-related rehospitalization using Cox regression. Comparison of risk predictions with the GRACE score through ROC analyses.

Results: Out of 1312 patients, AMI was ruled out in 1007. 1-year mortality was 3.9% in patients with AMI exclusion and 9.6% in the AMI group. Median hs-Tnl-0h levels were 5.0 ng/L in non-AMI patients vs. 87.7 ng/L in AMI patients (p-value: <0.001). Median suPAR levels did not differ significantly between AMI and non-AMI, with 3.5 ng/mL vs. 3.2 ng/mL (p-value: <0.058). SuPAR is an independent predictor of 1-year mortality in patients with suspected AMI. The hazard ratio for 1-year mortality was 4.88 in the highest suPAR quartile compared to the first (p-value: 0.0040). Hs-Tnl is an independent predictor of 1-year mortality in patients with suspected AMI. The hazard ratio was 5.72 in the fourth hs-Tnl quartile compared to the first (p-value: 0.021). SuPAR and hs-Tnl are independent risk predictors for mortality in non-ACS patients with hazard ratios of 4.15 (p-value: 0.032) vs. 7.66 (p-value: 0.012) for the fourth compared to the first suPAR and hs-Tnl quartile, respectively. SuPAR and hs-Tnl alone did not significantly improve the predictive power of the GRACE score, with an AUC of 0.77 for the GRACE score and 0.75 for suPAR and hs-Tnl.

Conclusion: SuPAR and hs-Tnl are independent risk predictors for mortality in patients with suspected AMI. Even in patients with AMI exclusion, an increased risk of mortality was demonstrated. SuPAR slightly improved the predictive power of the GRACE score. Hs-Tnl confirms itself as a strong predictor for adverse cardiovascular events.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| ACS | Acute Coronary Syndrome - Akutes Koronarsyndrom |
| LAE | Lungenarterienembolie |
| GRACE-Score | Global Registry of Acute Coronary Events – Score |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| cTn | cardial troponine – kardiales Troponin |
| NSTEMI | Nicht-ST-Hebungsinfarkt |
| STEMI | ST-Streckenhebungsinfarkt |
| UAP | Unstable Angina Pectoris – instabile Angina Pectoris |
| LBBB | Left bundle branch block – Linksschenkelblock |
| RBBB | Right bundle branch block – Rechtsschenkelblock |
| AMI | Akuter Myokardinfarkt |
| WBS | Wandbewegungsstörungen |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| AP | Angina Pectoris |
| CCS | Canadian Cardiovascular Society Classification |
| DM | Diabetes Mellitus |
| Hs-cTn | high sensitivity cardiac troponine |
| TTE | Transthorakale Echokardiographie |
| PCI | Percutaneous coronary intervention – Perkutane Koronarangiographie |
| TIMI-Score | Thrombolysis In Myocardial Infarction |
| TnC | Troponin C |
| TnI | Troponin I |
| TnT | Troponin T |
| Ca ²⁺ | Calcium 2+ |
| ng/L | Nanogramm/Liter |
| suPAR | soluble urokinase-type plasminogen activator receptor |
| GPI | Glykosylphosphatidylinositol |
| CRP | C-reaktives Protein |
| TNF- α | Tumor-Nekrose-Faktor- α |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate |
| BACC | Biomarkers in Acute Cardiac Care |
| CPU | Chest Pain Unit |

| | |
|-----------|---|
| UKE | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf |
| ESC | European Society of Cardiology |
| Hs-TnI | hoch-sensitives Troponin I |
| CK | Creatinkinase |
| CK-MB | Creatinkinase Muscle-Brain-Type |
| LoD | Limit of Detection |
| PE | Perikarderguss |
| pAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| BMI | Body Mass Index |
| SAP | Stabile Angina Pectoris |
| CNCCP | kardialen nicht-koronaren Brustschmerz |
| NCCP | nicht-kardialen Brustschmerz |
| UHZ | Universitäres Herzzentrum |
| HR | Hazard Ratio |
| ROC | Receiver Operating Curve |
| AUC | Area Under the Curve |
| Hs-CRP | hoch-sensitives C-reaktives Protein |
| NT-proBNP | N-terminal pro b-type natriuretic peptide |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Ablauf der BACC-Studie..... | 18 |
| Abbildung 2: Gesamtüberleben nach Diagnose..... | 31 |
| Abbildung 3: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: Gesamtpopulation..... | 32 |
| Abbildung 4: Gesamtüberleben nach hs-Tnl-Quartilen: Gesamtpopulation..... | 32 |
| Abbildung 5: Gesamtüberleben nach hs-Tnl-Quartilen: AMI..... | 33 |
| Abbildung 6: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: AMI..... | 33 |
| Abbildung 7: Gesamtüberleben nach hs-Tnl-Quartilen: Nicht-AMI | 34 |
| Abbildung 8: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: Nicht-AMI | 34 |
| Abbildung 9: Gesamtüberleben nach hs-Tnl-Quartilen: Frauen ohne AMI | 35 |
| Abbildung 10: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: Frauen ohne AMI | 35 |
| Abbildung 11: Gesamtüberleben nach hs-Tnl-Quartilen: Frauen mit AMI..... | 36 |
| Abbildung 12: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: Frauen mit AMI..... | 36 |
| Abbildung 13: Gesamtüberleben nach hs-Tnl-Quartilen: Männer ohne AMI..... | 37 |
| Abbildung 14: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: Männer ohne AMI..... | 37 |
| Abbildung 15: Gesamtüberleben nach hs-Tnl-Quartilen: Männer mit AMI..... | 38 |
| Abbildung 16: Gesamtüberleben nach suPAR-Quartilen: Männer mit AMI..... | 38 |
| Abbildung 17: ROC-Analysen für GRACE-Score und suPAR: Gesamtpopulation..... | 52 |
| Abbildung 18: ROC-Analysen für GRACE-Score und hs-Tnl: Gesamtpopulation..... | 52 |
| Abbildung 19: ROC-Analysen von GRACE-Score und suPAR: AMI..... | 53 |
| Abbildung 20: ROC-Analysen von GRACE-Score und hs-Tnl: AMI..... | 53 |
| Abbildung 21: ROC-Analysen von GRACE-Score und suPAR: Nicht-AMI | 54 |
| Abbildung 22: ROC-Analysen von GRACE-Score und hs-Tnl: Nicht-AMI | 54 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Grundcharakteristika der Studienpopulation..... | 26 |
| Tabelle 2: Grundcharakteristika nach Altersgruppen in der Gesamtpopulation | 27 |
| Tabelle 3: Grundcharakteristika nach Altersgruppen bei AMI-Patienten..... | 27 |
| Tabelle 4: Grundcharakteristika nach weiblichem Geschlecht..... | 29 |
| Tabelle 5: Grundcharakteristika nach männlichem Geschlecht | 30 |
| Tabelle 6: Cox-Regression für suPAR als kontinuierliche Variable: Mortalität in der Gesamtpopulation..... | 39 |
| Tabelle 7: Cox-Regression für hs-Tnl als kontinuierliche Variable: Mortalität in der Gesamtpopulation..... | 40 |
| Tabelle 8: Cox-Regression für suPAR-Quartile: Mortalität in der Gesamtpopulation..... | 41 |
| Tabelle 9: Cox-Regression für hs-Tnl-Quartile: Mortalität in der Gesamtpopulation..... | 42 |
| Tabelle 10: Cox-Regression für suPAR als kontinuierliche Variable: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate in der Gesamtpopulation..... | 43 |
| Tabelle 11: Cox-Regression für hs-Tnl als kontinuierliche Variable: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate in der Gesamtpopulation..... | 43 |
| Tabelle 12: Cox-Regression für suPAR-Quartile: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate in der Gesamtpopulation | 44 |
| Tabelle 13: Cox-Regression für hs-Tnl-Quartile: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate in der Gesamtpopulation | 44 |
| Tabelle 14: Cox-Regression für suPAR als kontinuierliche Variable: Mortalität für AMI | 45 |
| Tabelle 15: Cox-Regression für suPAR-Quartile: Mortalität für AMI | 46 |
| Tabelle 16: Cox-Regression für suPAR als kontinuierliche Variable: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate für AMI..... | 46 |
| Tabelle 17: Cox-Regression für suPAR-Quartile: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate für AMI | 47 |
| Tabelle 18: Cox-Regression für suPAR als kontinuierliche Variable: Mortalität für Nicht-AMI | 47 |
| Tabelle 19: Cox-Regression für suPAR-Quartile: Mortalität für Nicht-AMI..... | 48 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 20: Cox-Regression für hs-Tnl-Quartile: Mortalität für Nicht-AMI..... | 49 |
| Tabelle 21: Cox-Regression für suPAR als kontinuierliche Variable: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate für Nicht-AMI | 49 |
| Tabelle 22: Cox-Regression für suPAR-Quartile: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate für Nicht-AMI..... | 50 |
| Tabelle 23: Cox-Regression für hs-Tnl-Quartile: Kardiovaskuläre Rehospitalisierungsrate für Nicht-AMI..... | 51 |

7. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, 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. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

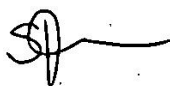
Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

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

Datum: 03.02.2025

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized initial 'S' followed by a horizontal line that tapers to the right.

Danksagung

Zunächst möchte ich meine Dankbarkeit gegenüber Professor Dirk Westermann für die Möglichkeit der Anfertigung dieser klinischen Dissertation ausdrücken.

Weiterhin möchte ich besonders Dr. med. Nils Arne Sörensen und PD Dr. med. Johannes Neumann für ihre freundliche und konstruktive Unterstützung während des gesamten Prozesses danken.

Ich möchte darüber hinaus auch Alina Goßling für ihre umfangreiche Hilfe bei der statistischen Analyse der Daten meinen Dank aussprechen.

Abschließend möchte ich dem gesamten BACC-Studienteam, dem Pflegepersonal der Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und allen Ärzten der Chest Pain Unit für eine angenehme und lehrreiche Rekrutierungszeit danken.