

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herzzentrum
Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie

Leitung: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Die einmalige Bestimmung von hoch-sensitivem Troponin I zum Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes

Dissertation

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

vorgelegt von:

Jonas Lehmacher
aus Siegburg

Hamburg 2019

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 12.11.2019

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dirk Westermann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Samer Hakmi

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Leitsymptom: akuter Brustschmerz	1
1.2. Das akute Koronarsyndrom	1
1.2.1. Definitionen	1
1.2.2. Epidemiologie	3
1.2.3. Pathogenese	4
1.2.4. Diagnostik	5
1.2.4.1. Klinik und Symptome des akuten Koronarsyndroms	5
1.2.4.2. Veränderungen im Elektrokardiogramm bei kardialer Ischämie	6
1.2.4.3. Serielle Troponin-Bestimmung	7
1.2.4.4. Echokardiographie	7
1.2.4.6. Koronarangiographie	8
1.2.5. Differentialdiagnosen	8
1.2.6. Risikoeinschätzung	9
1.2.7. Therapie	10
1.3. Troponin beim akuten Koronarsyndrom	12
1.3.1. Kardiales Troponin	12
1.3.2. Troponin T und I	13
1.3.3. Entwicklung der Troponin Assays	14
1.3.4. Algorithmen zum Ausschluss eines NSTEMI	15
1.3.4.1. 0 h/3 h-Algorithmus	16
1.3.4.2. 0 h/1 h-Algorithmen	18
1.3.4.3. Baseline-Messung	19
1.4. Ziel und Hypothese dieser Arbeit	20
2. MATERIAL UND METHODEN	21
2.1. Die Biomarkers in Acute Cardiac Care Studie	21
2.1.1. Studienpopulation	21
2.2. Studienprotokoll	21
2.2.1. Anamnese und Befunderhebung	23
2.2.2. Labordiagnostik: Serielle Troponin-Bestimmung	24
2.2.3. Elektrokardiographie	25
2.2.4. Echokardiographie	25
2.3. Probenverarbeitung und Biobanking	26
2.4. Goldstandarddiagnose	26
2.5. Nachverfolgung	27
2.6. Bewertung verschiedener hs-cTnI-basierter Rule-Out-Algorithmen	28
2.7. Statistische Methoden	28
3. ERGEBNISSE	31
3.1. Grundmerkmale der Studienpopulation	31

3.1.1. Merkmale nach Diagnosen unterteilt	31
3.1.1.1. Merkmale von NSTEMI-Patienten vs. nicht-Infarkt-Patienten	31
3.1.1.2. Merkmale von Typ 1 NSTEMI Patienten vs. nicht-Infarkt-Patienten	33
3.2. Diagnostische Performance der hs-cTnI-basierten Algorithmen	35
3.2.1. Einmalige hs-cTnI-Bestimmung.....	35
3.2.2. Einmalige hs-cTnI-Bestimmung + EKG.....	38
3.2.3. Einmalige hs-cTnI-Bestimmung + Echokardiographie	40
3.2.4. Einmalige hs-cTnI-Bestimmung + GRACE-Score	41
3.2.5. Zusammenfassung der diagnostischen Performance aller Algorithmen	43
3.3. Subgruppenanalysen.....	44
3.4. Ereignisse während des Nachverfolgungszeitraums	46
3.4.1. Ereignisse innerhalb der gesamten Studienpopulation	46
3.4.2. Ereignisraten der Patientengruppen bei Anwendung des entwickelten Rule-Out Algorithmus	47
4. DISKUSSION.....	50
4.1. Studienpopulation und Patientencharakteristika	50
4.2. Einmalige Troponin-Bestimmung zum Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts.....	50
4.3. Bedeutung zusätzlicher klinischer Parameter.....	53
4.4. Anwendbarkeit und Folgen für die Akutversorgung.....	57
4.5. Troponin I zur Einschätzung des kardialen Risikos.....	58
4.7. Stärken und Limitationen dieser Arbeit	60
4.8. Schlussfolgerungen.....	61
5. ZUSAMMENFASSUNG	63
5.1. Deutsch.....	63
5.2. English.....	64
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	65
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	68
8. TABELLENVERZEICHNIS	69
9. LITERATURVERZEICHNIS	70
10. VORVERÖFFENTLICHUNG.....	87
11. DANKSAGUNG	87
12. TABELLARISCHER LEBENSLAUF.....	88
13. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	89

1. Einleitung

1.1. Leitsymptom: akuter Brustschmerz

Brustschmerz ist einer der häufigsten Gründe für eine Vorstellung in Notaufnahmen und ist somit von hoher Bedeutung. In den USA sind Brustschmerzen, in der Gruppe der Patienten über 15 Jahren, der zweithäufigste Grund für den Besuch einer Notfalleinrichtung (1). Insgesamt werden 5 % bis 20 % aller Patienten dort aufgrund von Brustschmerzen vorstellig (2). Zugleich ist Brustschmerz isoliert betrachtet ein sehr unspezifisches Symptom und kann Ausdruck einer Vielzahl von Erkrankungen sein, welche verschiedenste Fachdisziplinen betreffen (3). Diese reichen von vergleichsweise ungefährlichen Beschwerden (muskuloskeletalem Brustschmerz, Panikattacken) bis hin zu akut lebensbedrohlichen Erkrankungen (akutes Koronarsyndrom [ACS], Aortendissektion, Lungenarterienembolie [LAE] etc.), welche ein schnelles und gezieltes Handeln unumgänglich machen (3, 4). Erst in Zusammenschau mit weiteren Symptomen und klinischen Befunden lässt sich eine korrekte Diagnose stellen. Insofern ist es entscheidend, die möglichen Ursachen des Brustschmerzes abzuklären, um eine gezielte Diagnostik zu initiieren und die Patienten einer adäquaten Therapie zuführen zu können.

1.2. Das akute Koronarsyndrom

1.2.1. Definitionen

Das ACS ist ein Arbeitsbegriff für eine Zahl verschiedener Beschwerden, welche mit einer akuten oder relativen kardialen Ischämie, aufgrund von reduziertem koronararteriellem Blutfluss, vereinbar sind (5). Die Ausprägung der Ischämie und der klinische Verlauf weisen eine große Bandbreite auf. Das ACS lässt sich anhand verschiedener Kriterien in weitere Unterformen differenzieren. 1979 wurde der Myokardinfarkt (MI) von der WHO anhand verschiedener klinischer Befunde, im Rahmen der Erstellung von Kriterien zur Diagnose der ischämischen Herzkrankheit, definiert (6). Die WHO nannte hierzu vor allem drei Faktoren: Die klinische Symptomatik, typische Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) und erhöhte Spiegel von Serumenzymen (6). Die aktuelle Definition des MI wurde 2018 von der *Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction* veröffentlicht, um die Ergebnisse aktueller Studien, in Zeiten hoch-sensitiver Diagnostik, zu berücksichtigen (7).

Die *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* unterscheidet zwei Typen des MI basierend auf dem EKG-Befund:

- **ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI):** Patienten mit neu aufgetretenen und länger andauernden [> 20 Minuten (min)] Hebungen der ST-Strecke in zwei angrenzenden Ableitungen $\geq 0,1$ mV, außer V_2 - V_3 , wo andere Grenzwerte, nach Geschlecht und Patientenalter verwendet werden (7). Die Notwendigkeit hierzu ergibt sich aus den Unterschieden der Amplitude der ST-Strecke zwischen den Geschlechtern und deren Variabilität nach Alter (8). Zudem wird ein neu aufgetretenes Schenkelblockbild als STEMI definiert (7).
- **Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI):** Patienten mit typischen Symptomen kardialer Ischämie und erhöhten Serumentzymen, jedoch ohne die oben genannten ST-Strecken-Veränderungen. EKG-Veränderungen, wie ST-Strecken-Senkung, T-Wellen-Inversion/-Abflachung oder transiente ST-Strecken-Hebungen können vorliegen, sind jedoch diagnostisch nicht aussagekräftig (7).

Für Patienten mit typischen Symptomen, ohne erhöhte Spiegel von Ischämie markern im Blut, wird der Begriff der instabilen Angina pectoris (UAP) verwendet. Die *Fourth Definition of Myocardial Infarction* unterscheidet erstmals konkret zwischen Myokardschaden und MI (7). Ersterer ist definiert als Nachweis einer erhöhten Konzentration kardialen Troponins (cTn) mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation. Bei Vorhandensein einer Dynamik der Troponin-Konzentration im Sinne eines Anstiegs oder Abfalls über Zeit, kann von einem akuten Myokardschaden ausgegangen werden (7).

Die Verwendung des Begriffs MI ist in der aktuellen Definition, neben dem Vorliegen eines akuten Myokardschadens, an weitere Kriterien geknüpft. Hierbei werden drei Kategorien mit insgesamt fünf Subtypen eines MI anhand pathologischer, klinischer und prognostischer Gesichtspunkte unterschieden. Die wichtigsten sollen an dieser Stelle aufgeführt werden. Für die vollständige Definition aller Subtypen wird auf die *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* verwiesen (7).

Typ 1 MI: Myokardinfarkt auf dem Boden einer atherothrombotischen koronaren Herzerkrankung (CAD). Üblicherweise wird dieser durch Plaqueruptur oder -erosion ausgelöst. Neben dem Nachweis eines akuten Myokardschadens (s.o.) muss eines der folgenden Kriterien zutreffen:

- Symptome akuter myokardialer Ischämie
- Neu aufgetretene ischämietypische EKG-Veränderungen
- Ausbildung einer pathologischen Q-Zacke
- Nachweis des Verlusts vitalen Myokards oder neue regionale Wandbewegungsstörungen (WMA) in der Bildgebung
- Nachweis eines koronararteriellen Thrombus mittels Angiographie, intrakoronarer Bildgebung oder Autopsie (7)

Typ 2 MI: Ischämisch bedingter akuter Myokardschaden aufgrund eines Ungleichgewichts zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Auslösende Faktoren können unter anderem eine stabile CAD, Vasospasmen oder mikrovaskuläre Dysfunktion der Koronararterien, eine nicht atherosklerotisch bedingte Koronardissektion, anhaltende Tachyarrhythmien, Atemversagen, schwere Anämie oder ausgeprägte Hypotonie sein. Ein Typ 2 MI wird nach ähnlichen Kriterien wie ein Typ 1 MI definiert. Bei einem Typ 2 MI muss der akute Myokardschaden jedoch aufgrund des o.g. Ungleichgewichts zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf bestehen und nicht aufgrund einer vorliegenden Koronarthrombose. (7)

Weitere Subtypen sind Typ 3 MI (zum Tode führender MI, ohne Vorliegen von Biomarkerkonzentrationen), Typ 4a MI [MI nach perkutaner Koronarintervention (PCI)] Typ 4b (MI durch in-Stent-Thrombose), Typ 4c (MI durch Restenose nach Stentimplantation oder Ballondilatation) und Typ 5 MI [MI nach koronararteriellem Bypass-Graft (CABG)] (7).

1.2.2. Epidemiologie

Das ACS und die zugrundeliegende koronare Herzerkrankung (KHK) sind weltweit einer der führenden Ursachen für Krankheit und Tod, besonders in industrialisierten Ländern (9, 10). Weltweit gibt es deutliche geographische Unterschiede in der Inzidenz des ACS (11). Allein in den USA leiden schätzungsweise 15,5 Millionen Menschen an KHK, wovon bereits 7,6 Millionen einen MI erlitten haben (12). In den vergangenen Jahrzehnten ließ sich aufgrund verbesserter therapeutischer Möglichkeiten ein deutlicher Abfall der Mortalitätsrate beobachten (13). NSTEMI-Patienten weisen tendenziell eine geringere Kurzzeitmortalität als STEMI-Patienten auf, wobei sich dieser Unterschied in der Langzeitmortalität aufgrund des höheren Alters und des

häufigeren Vorliegens von Komorbiditäten bei NSTEMI-Patienten angleicht (14-16). In den letzten Jahren ist die Inzidenz des STEMI deutlich zurückgegangen, während die des NSTEMI geringfügig angestiegen ist (17). In Deutschland beträgt die Inzidenz des MI 404/100 000/Jahr für Männer gegenüber 123/100 000/Jahr für Frauen und ist seit Jahren rückläufig (18). Die Lebenszeitprävalenz in der Altersgruppe der 40 - 79-jährigen beträgt im Schnitt 4,7 %, nimmt jedoch mit zunehmendem Alter deutlich zu (1,5 % bei 40 - 49-jährigen vs. 10,2 % bei 70 - 79-jährigen) (19). Ein MI betrifft deutlich häufiger Männer als Frauen in einem Verhältnis von etwa 2:1 (20, 21).

1.2.3. Pathogenese

Die einem MI zugrundeliegende Erkrankung stellt in der Regel die Atherosklerose dar, welche sich bereits ab dem Kindes- und Jugendalter ausbildet (22, 23). Eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Atherosklerose nimmt die Akkumulation von Cholesterin in der Gefäßintima mit anschließender Invasion von inflammatorischen Zellen (Monozyten und Makrophagen) und vaskulären glatten Muskelzellen (VSMC) ein, welche zum atherosklerotischen Gefäßumbau mit Plaquebildung führen (24). Der Typ 1 MI ist durch die Ruptur oder Erosion einer vulnerablen atherosklerotischen Plaque mit anschließender Thrombusbildung definiert (24). Dies führt, aufgrund von Obstruktion des koronararteriellen Lumens, zu einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -Angebot im betreffenden Gefäß mit nachfolgender Nekrose des Myokards (3, 7). Weitere Ursachen eines MI können eine spontane Dissektion der Koronararterien, Vasospasmen, Koronararteriitis, koronararterielle Embolien oder Lumenkompression durch Myokardbrücken sein (25). Es wurden verschiedene Mechanismen entdeckt, welche eine Plaque anfällig für Rupturen machen. Als wichtigster Mechanismus ist die Entwicklung eines lipidreichen hoch-thrombogenen Kerns zu nennen (24). Weitere Faktoren stellen eine dünne fibrotische Deckkappe mit hoher Entzündungsaktivität, wenig Kollagen und VSMC, sowie Neovaskularisation dar (26, 27). Durch Ruptur einer solchen vulnerablen Plaque kommt deren thrombogener Kern (vor allem Kollagen und Tissue-Factor) mit vorbeiströmenden Blutbestandteilen in Kontakt und bildet die Grundlage für eine anschließende Thrombusbildung, ausgelöst durch die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten (24, 28). Die Mechanismen der oberflächlichen Erosion atherosklerotischer Plaques sind bisher weniger gut verstanden (24, 29). Bei erodierten Plaques wird im Gegensatz zu rupturierten Plaques eine dickere fibröse Deckkappe beobachtet, ebenso wie weniger

inflammatorische Zellen und kleinere Lipidkerne (29). In Studien wurde zudem eine oberflächliche Erosion häufiger bei NSTEMI (61,5 %) als bei STEMI (29,1 %) beobachtet (30). Potentiell beeinflussbare Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sind: Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, arterieller Hypertonus, Rauchen, Übergewicht, psychosoziale Faktoren, geringer Konsum von Obst, Gemüse und Alkohol, sowie geringe körperliche Aktivität (31). Zudem stellt eine positive Familiengeschichte einen unabhängigen Risikofaktor dar (31).

1.2.4. Diagnostik

Da ein ACS einen potentiell lebensbedrohlichen Zustand darstellt, ist eine schnelle und zielführende Diagnostik obligat. Diese wird anhand diverser klinischer Befunde, durchgeführt, welche im Folgenden dargestellt werden, um sicher zwischen einem MI und anderen Diagnosen unterscheiden zu können.

1.2.4.1. Klinik und Symptome des akuten Koronarsyndroms

Klassisches Symptom akuter kardialer Ischämie ist neu auftretender, länger (> 20 min) andauernder Schmerz in Brust, oberer Extremität, Unterkiefer, Epigastrium oder einer Kombination dieser Körperregionen, welcher in Ruhe oder bei Belastung auftritt (32). Typischer Brustschmerz äußert sich in der Regel als retrosternales Druckgefühl und strahlt oft in den linken Arm aus (auch Nacken, Kiefer, rechter-, sowie beide Arme sind möglich). Auch die klinische Verschlechterung einer vorbestehenden Angina pectoris kann Ausdruck eines ACS sein (4). Der Schmerz ist in aller Regel diffus, schlecht lokalisierbar, weder atem-, noch bewegungsabhängig und kann von Übelkeit, Synkope oder Diaphoresis begleitet sein (32). Die Canadian Cardiovascular Society (CCS) hat 1976 eine Klassifikation der Angina pectoris nach Symptomschwere veröffentlicht, um eine einheitliche, vergleichbare Einteilung zu erstellen (33). Allerdings sind diese Symptome nicht spezifisch für einen MI, weshalb eine Diagnose allein aufgrund der klinischen Präsentation nicht möglich ist (32). Atypische Präsentationen wie Oberbauchbeschwerden, Völlegefühl oder isolierte Dyspnoe lassen sich häufiger bei Frauen, älteren Patienten, kritisch Kranken, postoperativen Patienten, Patienten mit Demenz, Diabetes oder chronischer Nierenerkrankung beobachten (34-37). Auch gänzlich asymptomatische Verläufe sind möglich (37). Das Vorliegen von in Kapitel 1.2.3. genannten kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF), Niereninsuffizienz, vorbestehender peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), KHK, oder Carotisstenose, ebenso wie hohes Patientenalter und männliches Geschlecht erhöhen

das Risiko für einen MI (4). Die körperliche Untersuchung ist in den meisten Fällen unauffällig, kann allerdings zur orientierenden Abklärung von Differentialdiagnosen dienen (4).

1.2.4.2. Veränderungen im Elektrokardiogramm bei kardialer Ischämie

Das Anfertigen eines 12-Kanal-EKG ist entscheidend in der Diagnostik eines ACS, es sollte bei allen Patienten schnellstmöglich nach Vorstellung (< 10 min) geschehen und unverzüglich beurteilt werden, um eine optimale Versorgung zu gewährleisten (4, 5, 38). Sollte das initiale EKG unauffällig sein, so werden wiederholte 12-Kanal-EKGs (Intervalle 15-30 min) oder, falls verfügbar, eine kontinuierliche 12-Kanal-EKG-Monitorüberwachung empfohlen, speziell bei symptomatischen Patienten (7). Zudem sollten bei uneindeutigen EKG-Befunden und bestehendem Verdacht auf einen MI weitere Ableitungen einbezogen werden: V_{7-9} bei vermutetem Verschluss der Arteria coronaria circumflexa, sowie V_{3R} und V_{4R} bei vermutetem inferiorem oder rechtsventrikulärem Infarkt (7, 39). Ebenso sollte ein Entlassungs-EKG angefertigt werden, um einen Ausgangsbefund für zukünftige Untersuchungen zu erhalten (32). Mögliche EKG-Zeichen für eine akute myokardiale Ischämie sind:

- Neu aufgetretene ST-Strecken-Hebung am J-Punkt in zwei angrenzenden Ableitungen mit den Grenzwerten: $\geq 0,1$ mV in allen Ableitungen außer V_2 - V_3 mit folgenden gültigen Grenzwerten: $\geq 0,2$ mV bei Männern ≥ 40 Jahren, $\geq 0,25$ mV bei Männern < 40 Jahren oder $\geq 0,15$ mV bei Frauen (7)
- Neu aufgetretene horizontale oder deszendierende ST-Strecken-Senkung $\geq 0,05$ mV in zwei angrenzenden Ableitungen und/oder T-Wellen-Inversion $\geq 0,1$ mV in zwei angrenzenden Ableitungen mit prominenter R-Welle oder R/S-Ratio > 1 (7)

Ein sehr frühes Zeichen für eine sich ausbildende ST-Strecken-Hebung kann eine hyperakute T-Welle (Erstickungs-T) sein (7). Auch die Pseudonormalisierung einer vorbestehenden ST-Strecken-Senkung kann Ausdruck myokardialer Ischämie sein (32). Das Vorliegen eines Blockbildes kann die Detektion von EKG-Veränderungen bei myokardialer Ischämie erschweren (40, 41). Da auch andere Erkrankungen typische ST-Strecken-Veränderungen hervorrufen können, ist ein EKG-Befund für sich genommen oftmals nicht ausreichend für die Diagnosestellung eines MI, doch stellen ein neu aufgetretener LBBB, ebenso wie persistierende Beschwerden bei Vorliegen

eines Rechtsschenkelblocks (RBBB) und signifikante ST-Strecken-Hebungen eine Indikation für ein primär invasives Vorgehen dar (42, 43).

1.2.4.3. Serielle Troponin-Bestimmung

Die Bestimmung kardialer Biomarker stellt einen zentralen Bestandteil in der Diagnostik eines ACS dar. Der sensitivste und spezifischste Marker für die Diagnose eines NSTEMI ist das kardiale Troponin (5). Die Bestimmung von cTn sollte nach den aktuellen Leitlinien bei allen Patienten mit vermutetem ACS durchgeführt werden (4, 5). Bei Patienten mit STEMI sollten jedoch nicht die Ergebnisse abgewartet werden, um eine unverzügliche Reperfusionstherapie nicht zu verzögern (43). Eine signifikante Erhöhung der Troponin-Konzentration wird definiert als Anstieg über die 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation und gilt als diagnostische Grenze für einen MI (44, 45). CTn ist zwar der beste verfügbare Marker für den Nachweis myokardialer Nekrose, jedoch gibt eine erhöhte Serumkonzentration keine Auskunft über den zugrundeliegenden Pathomechanismus (46). Es existieren neben ischämischen Ursachen für myokardiale Nekrose, welche als MI definiert sind, weitere, nicht-ischämische Mechanismen. Beispiele für diese sind kardiovaskuläre Erkrankungen, entzündliche Vorgänge, chirurgische Manipulation, Nierenversagen, Einnahme kardiotoxischer Substanzen, aber auch exzessive körperliche Betätigung, die zu erhöhten cTn-Konzentrationen führen können (7). Aus diesem Grund ist die Dynamik der Troponin-Konzentration von großer Bedeutung, um chronische Ursachen von akuten Vorgängen zu unterscheiden, was serielle Troponin-Bestimmungen erforderlich macht (4, 7). Hierzu werden in den Leitlinien der Fachgesellschaften entsprechende Algorithmen empfohlen, welche sich je nach verwendetem Assay, wie auch zwischen den Leitlinien unterscheiden. (4, 5) Unter 1.3.4. wird genauer auf die aktuell empfohlenen diagnostischen Algorithmen eingegangen.

1.2.4.4. Echokardiographie

Die Echokardiographie stellt neben dem EKG und der Bestimmung kardialer Biomarker einen weiteren wichtigen Bestandteil in der Diagnostik des ACS dar. Diese Technik ist schnell verfügbar und besitzt eine hohe zeitliche, sowie räumliche Auflösung (47). Aktuelle Leitlinien empfehlen die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie (TTE) bei allen Patienten mit vermutetem ACS zur Bestimmung der globalen Pumpfunktion, WMA, sowie der Evaluation möglicher Differentialdiagnosen, auch bei Patienten mit STEMI, solange dies nicht zu einer Verzögerung der

Reperfusionstherapie führt (4, 5, 43, 47, 48). WMA sind zwar nicht spezifisch für einen MI, besitzen jedoch einen hohen negativ prädiktiven Wert und schließen so bei nicht-Vorliegen einen größeren Infarkt praktisch aus (49). Speziell bei Patienten mit akutem Brustschmerz und nicht aussagekräftigem EKG-Befund, sowie kardialen Biomarkern, ist die Durchführung einer TTE angezeigt, ebenso bei vermuteten Komplikationen, wie Mitralklappen-Regurgitation, Ventrikel-Ruptur, akuter Herzinsuffizienz (HF) oder intrakardialer Thrombenbildung (49, 50). Die Aussagekraft echokardiographischer Studien hängt in erheblichem Maße von der Kompetenz des Untersuchers, ebenso wie von Patientencharakteristika (Körperbau, Gewicht, Thoraxform etc.) ab (47). Auch außerhalb der Akutsituation nimmt die Echokardiographie einen hohen Stellenwert ein. Verschiedene Verfahren sind hierbei je nach Ziel der Untersuchung anwendbar:

- **Ruhe-Echokardiographie:** neben dem Einsatz in der Akutsituation ist die TTE auch während des stationären Aufenthalts die Methode der Wahl zur Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Die zusätzliche Verwendung von Kontrastmittel kann die Aussagekraft der Untersuchung erhöhen und lässt prognostische Aussagen zu (49).
- **Stress-Echokardiographie:** Die aktuellen Leitlinien empfehlen, einen Stress-Test bei Patienten mit vermutetem (vor allem bei nicht diagnostisch wegweisenden EKG-Befunden und kardialen Biomarkerkonzentrationen) oder gesichertem ACS, zur Evaluation des kardialen Risikos und der Gewinnung prognostischer Informationen, durchzuführen. Die Bildgebung sollte nach Möglichkeit kurz vor oder kurz nach Entlassung erfolgen (4, 5, 43, 48).

1.2.4.6. Koronarangiographie

Die invasive Koronarangiographie bietet, neben einer minimalinvasiven Option zur Revaskularisation (siehe 1.2.7.), die Möglichkeit der Bestätigung der Diagnose eines MI, Identifikation der genauen Lokalisation, der auslösenden Läsion(en), sowie der Risikostratifizierung des Patienten (4). Es konnten verschiedene Charakteristika einer akuten Plaqueruptur identifiziert werden (intraluminaler Füllungsdefekt, vereinbar mit dem Vorliegen eines Thrombus; Plaque-Ulzeration; Plaque-Irregularitäten; Flusseinschränkungen und/oder Dissektion) (51-53).

1.2.5. Differentialdiagnosen

Für Patienten, welche sich aufgrund akuten Brustschmerzes in einer Notfalleinrichtung vorstellen, ergibt sich schätzungsweise folgendes Prävalenzmuster für die Diagnose

eines ACS: STEMI 5-10 %, NSTEMI 15-20 %, UAP 10 % (54-59). Sowohl kardiale als auch nicht-kardiale Erkrankungen können die Beschwerden eines ACS imitieren und stellen die Mehrheit der Ursachen für akuten Brustschmerz dar.

- **Häufige kardiale Differentialdiagnosen:** Perimyokarditis, Kardiomyopathien, Tachyarrhythmien, akute HF, hypertensive Entgleisungen, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, Aortenklappenstenose, Koronarspasmen, kardiale Traumata (4)
- **Häufige nicht-kardiale Differentialdiagnosen:** LAE, Pneumothorax, Aortendissektion, Oesophagitis, Reflux, Oesophagusspasmen, muskuloskelettale Beschwerden, Angststörungen (4)

Da diese Differentialdiagnosen teilweise eine akute Lebensgefahr darstellen, sind diese ebenfalls abzuklären, vor allem dann, wenn ein MI unwahrscheinlich oder ausgeschlossen ist (4, 49). Bei Hinweis auf Vorliegen einer alternativen Diagnose sollten entsprechende diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden.

1.2.6. Risikoeinschätzung

Die Einschätzung des Ischämierisikos von Patienten wird von den aktuellen Leitlinien sowohl zur Abschätzung der Prognose als auch als Hilfsmittel für Therapieentscheidungen empfohlen (4, 5, 43, 48). Zu diesem Zweck wurden in großangelegten Studien verschiedene Risiko-Scores, wie PURSUIT, PREDICT, GRACE, oder TIMI, zur Abschätzung des Risikos für koronare Ereignisse oder Tod, entwickelt (60-66). Die meisten dieser Scores differenzieren zwischen einzelnen Subtypen des ACS und sind somit nicht pauschal einsetzbar. Der Score des Global Register of Acute Coronary Events (GRACE) lässt sich für alle Varianten des ACS verwenden und liefert gut validierte Aussagen über die stationäre und 6-Monats-, in aktualisierter Form auch für die 1-Jahres- und 3-Jahres-Mortalität, sowie das Risiko für einen Re-Infarkt (60-62, 66, 67). Zudem lässt er die Einteilung der Patienten in hoch-, intermediär-, und niedrig-Risiko Gruppen zu, was Therapieentscheidungen anhand der Risikoklassifizierung ermöglicht (4, 5). Der ursprüngliche GRACE-Score bezieht 9 Faktoren (Alter, systolischer Blutdruck, Serumkreatinin, Ruhepuls, vorbestehende HF, vorangegangener MI, ST-Strecken-Senkung, erhöhte kardiale Biomarkerkonzentrationen, sowie keine stattgefunden PCI) zur Bildung eines Summen-Scores mit ein. Je höher der Wert ausfällt, desto höher ist das Risiko für Tod oder Re-Infarkt in den ersten 6 Monaten (60). Eine aktualisierte Version reduzierte den

Score um stattgefundene PCI und vorangegangenen MI und führte die Killip-Klassifizierung zur Beurteilung der Schwere einer vorliegenden HF, sowie Herzstillstand bei Einlieferung ein und lieferte Prozentwerte für die Wahrscheinlichkeiten eines Ereignisses (61, 68). Der GRACE-Score 2.0 (verfügbar unter: www.outcomes-umassmed.org/grace/) ist eine weitervereinfachte Version, welche die Substitution nicht immer direkt verfügbarer Parameter ermöglicht und zudem das 1-Jahres-Risiko für MI und Tod angibt (62).

1.2.7. Therapie

Ziele der Therapie des MI bestehen in der Linderung der Beschwerden, der Behebung der Ursache, sowie in der Risikoreduktion für einen Re-Infarkt. Im Folgenden werden die verschiedenen Maßnahmen zusammengefasst dargestellt, wobei eine Orientierung anhand der aktuellen Leitlinien der European Association of Cardiology (ESC), sowie der American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) erfolgt.

Unterstützende Maßnahmen: Eine Linderung von Beschwerden wie Angst, Schmerzen oder Atemnot ist beim MI anzustreben, da durch o.g. Beschwerden der Sauerstoffbedarf des Herzens gesteigert wird, was bei kardialer Ischämie kontraproduktiv ist. Zur Schmerztherapie ist Morphin das meistverwendete Analgetikum und sollte nach Bedarf auftitriert werden. Auf nicht-steroidale entzündliche Medikamente [außer Acetylsalicylsäure (ASS)] sollte bei vermutetem ACS verzichtet werden. Die Verabreichung von Sauerstoff wird ausschließlich bei Patienten mit einer Sauerstoffsättigung unter 90 % empfohlen. Bei sehr ängstlichen Patienten sollte der Einsatz von Beruhigungsmitteln erwogen werden (43). Nitrate wirken rein symptomatisch, werden jedoch aus diesem Grund empfohlen (4, 5). Der schnelle Beginn einer Therapie mit Beta-Adrenorezeptorblockern ist für alle Patienten ohne Kontraindikationen indiziert (4, 5). Der Einsatz von Kalzium-Kanal-Blockern ist bei Patienten mit Vasospasmen, oder wenn Beta-Blocker keine Option darstellen, angezeigt (4, 5, 43, 48).

Thrombozytenaggregationshemmung: Die Applikation von ASS wird bei allen Patienten mit vermutetem ACS empfohlen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Die Einnahme eines Adenosindiphosphat- (ADP) Rezeptorantagonisten wird

zusätzlich zu ASS für bis zu zwölf Monaten empfohlen, insbesondere nach stattgefundener PCI. Der Therapiebeginn sollte auch bei diesen Wirkstoffen schnellstmöglich erfolgen (48). Bei Patienten mit dualer Plättchenaggregationshemmungstherapie (DAPT) sollte ein Protonenpumpeninhibitor verabreicht werden, falls ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen besteht (4, 5, 43, 48).

Antikoagulation: Alle Patienten mit gesichertem MI sollten ein parenterales Antikoagulanzen erhalten. Fondaparinux wird als Wirkstoff mit dem besten Risiko-/Sicherheits-Verhältnis empfohlen. Unfraktioniertes Heparin oder Enoxaparin stellen Alternativen zu Fondaparinux dar. Bivalirudin wird bei Patienten mit primärer oder zeitnaher PCI empfohlen (4, 5, 43, 48).

Revaskularisation: Die invasive Koronarangiographie und PCI stellen das zentrale Element der Revaskularisationstherapie beim MI dar. Die Wahl des geeigneten Zeitpunkts der Intervention ist abhängig vom individuellen Patientenrisiko. Generell wird für Patienten, welche einer PCI zugeführt werden, die Verwendung von Drug-Eluting-Stents empfohlen. Eine alternative Revaskularisationstherapie stellt eine koronare Bypass-Operation dar. Notfallmäßig sollte diese, aufgrund größerer Risiken im Vergleich zur PCI, nur in Sonderfällen erfolgen. Die fibrinolytische Therapie wird nur bei Patienten mit STEMI und Fehlen von Kontraindikationen empfohlen, wenn eine PCI nicht innerhalb von 120 min verfügbar ist. Der Stellenwert der Fibrinolyse ist mit den letzten Jahren stark zurückgegangen (4, 5, 43, 48).

Langzeittherapie: Ziele der Langzeittherapie nach MI sind vor allem die Reduktion des Risikos für einen Re-Infarkt, sowie die Wiederherstellung der körperlichen Aktivität. Hierzu gehören, neben der medikamentösen Therapie, auch Lebensstiländerungen. An dieser Stelle soll nur zusammenfassend auf die Therapiemaßnahmen eingegangen werden.

- *Medikamentöse Therapie:* Statintherapie; ACE-Hemmer/ARB; Beta-Blocker; Mineralokortikoid-Rezeptorinhibitoren (bei LVEF ≤ 35 % + HF/Diabetes); lebenslange Einnahme von ASS; Einnehmen der DAPT bis zum angestrebten Zeitpunkt; bei Diabetes adäquate antidiabetische Therapie; adäquate antihypertensive Therapie.

- *Nicht-medikamentöse Therapie:* Aufklärung des Patienten über angemessenes Verhalten in Bezug auf die eigene Gesundheit, den Umgang mit der Medikation, sowie bei Wiederauftreten von Beschwerden; Aufklärung über förderliche Lebensstiländerungen; Patienten sollten, sofern geeignet, einer kardiovaskulären Anschlussheilbehandlung zugeführt werden. (4, 5, 43, 48)

1.3. Troponin beim akuten Koronarsyndrom

Über die letzten Jahrzehnte wurde eine Vielzahl von Biomarkern als diagnostische und prognostische Marker für MI evaluiert (69, 70). An dieser Stelle soll fokussiert auf den Stellenwert des kardialen Troponins eingegangen werden.

1.3.1. Kardiales Troponin

Der Troponin-Komplex spielt eine zentrale Rolle bei der Kontraktion von Muskelzellen im menschlichen Körper. Erstmals wurde der Einfluss von Troponin als Protein auf die Muskelaktion 1965 beschrieben (71). Dieser Proteinkomplex ist einer der Bestandteile des dünnen Filaments von Muskelzellen und besteht aus 3 Untereinheiten: Troponin C, Troponin I (TnI) und Troponin T (TnT) (72, 73). Jede dieser Untereinheiten hat spezielle Funktionen innerhalb der Regulation und Ausführung von Muskelkontraktionen und ermöglicht, ausgelöst durch Calcium-Einstrom infolge eingehender Aktionspotentiale, die Interaktion von Aktin und Myosin (74, 75). Die kardiale Muskelkontraktion basiert auf dieser Interaktion und läuft nach folgendem Schema ab:

- Myosin bindet ein Adenosintriphosphat-Molekül (ATP) und hydrolysiert dieses zu ADP. Der Kopf des Myosins mitsamt dem ADP-Molekül ist zu schwacher Interaktion mit Aktin fähig (76).
- Diese Interaktion stimuliert die Dissoziation des abgespalteten Phosphatrestes aus dem aktiven Zentrum des Myosins mit nachfolgender ADP-Dissoziation. Dies führt zu einer Konformationsänderung im „Hals“ des Myosin-Moleküls, was ein Weiterrücken des Aktins am Myosin zur Folge hat (76).
- Wird nun ein neues ATP-Molekül im aktiven Zentrum gebunden, dissoziiert Myosin von Aktin und der Zyklus kann erneut beginnen (76).

Aktuell werden verschiedene Modelle zur Erklärung der genauen Regulation der kardialen Muskelkontraktion diskutiert; ein 3-Zustands-Modell, das „fly-casting“-Modell, sowie ein 4-Zustands-Modell, welches die beiden vorangegangenen

zusammenfasst (77-80). Im menschlichen Körper existieren verschiedene Isoformen der einzelnen Troponine. Für TnI und TnT existieren jeweils herzspezifische Isoformen, was diesen eine große Bedeutung für die Diagnostik von Myokardschäden zuweist (74). Die Mechanismen der Freisetzung von cTn aus den Kardiomyozyten sind bisher nicht vollständig verstanden. Im Rahmen eines MI gelangt Troponin aus nekrotischen Kardiomyozyten in die Blutbahn und führt zu einem schnellen und starken Anstieg des Troponinspiegels. Zudem scheint es jedoch auch eine kontinuierliche Freisetzung von geringen Troponin-Mengen aus gesunden Kardiomyozyten zu geben, welche als sogenannter „Troponin-leak“ bezeichnet wird. Die genauen Mechanismen sind Gegenstand aktueller Forschung (81).

1.3.2. Troponin T und I

Troponin I: Im menschlichen Körper wird TnI durch drei Gene exprimiert und existiert in drei Isoformen; eine schnelle-, sowie langsame skelettale- und eine kardiale Isoform (82-84). Während der Embryonalentwicklung wird auch die langsame skelettale TnI Isoform im menschlichen Herzen exprimiert, wird jedoch kurz nach Geburt vollständig durch die kardiale Isoform ersetzt (85-87). Diese wird ausschließlich in Herzmuskelgewebe exprimiert (88-90). Das Gen dieser Isoform (TNNI3) liegt auf Chromosom 19 (19q13.4) (91). Das translatierte Protein hat eine Länge von 210 Aminosäureresten, wobei das endgültige Protein, durch die Abspaltung von Methionin, eine Länge von 209 Aminosäureresten mit einem Molekulargewicht von 24 kDa aufweist (92). Kardiales Troponin I (cTnI) besteht aus 5 funktionellen Domänen und spielt eine wichtige Rolle bei der Interaktion von TnI mit den anderen Molekülen des Troponinkomplexes, sowie der Regulation der Muskelkontraktion durch Modulation der ATPase-Aktivität (75, 93).

Troponin T: Auch TnT wird durch drei Gene (TNNT1-3) exprimiert, welche für die einzelnen Isoformen codieren; die schnelle und langsame skelettale- und die kardiale Isoform (94-96). Das entsprechende Gen des kardialen Troponin T (cTnT) (TNNT2) befindet sich auf Chromosom 1 (1q32.1) (95, 97). Während der fetalen Entwicklung wird cTnT auch in der Skelettmuskulatur exprimiert (98). Bei gesunden Erwachsenen wird hauptsächlich die Isoform cTnT₃ (es existieren vier Isoformen im Herzen) exprimiert (98, 99). Das Molekül hat drei funktionelle Domänen (100). Die Funktion des

TnT besteht vor allem in der Fixation des Troponinkomplexes auf dem Aktinfilament, der Organisation der einzelnen Untereinheiten, sowie Bindung an Tropomyosin und nimmt zudem regulatorische Funktionen wahr (100, 101).

1.3.3. Entwicklung der Troponin Assays

Troponin I Assays: Der erste diagnostische cTnI Radioimmunoassay wurde 1987 von Cummins et al. entwickelt (102). Die Methode erforderte einen erheblichen Zeitaufwand von über zwei Tagen. Die Arbeit von Cummins et al. zeigte, dass die Troponin-Konzentration bei gesunden Patienten am Limit of Detection (LoD) lag, also der Nachweisgrenze, bei der eine Troponinkonzentration gerade noch zuverlässig nachgewiesen werden kann. Bei Patienten mit MI stieg die Troponin-Konzentration nach 4-6 Stunden (h) an, mit einer Maximalkonzentration nach 18 h und blieb danach für 6-8 Tage erhöht. 1992 wurden monoklonale Antikörper gegen cTnI von zwei separaten Forschergruppen präsentiert (103, 104). Die Gruppe von Bodor et al. verwendete hierfür einen Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA). Dieser Assay benötigte nur noch 3,5 h für die Durchführung und hatte ein niedrigeres LoD. Dieser Assay wies kaum Kreuzreaktivität mit skelettalem TnI (sTnI) auf, selbst bei Patienten mit chronischen Muskelerkrankungen, chronischem Nierenversagen, akuten Muskelerkrankungen und exzessiver körperlicher Aktivität (103, 105). In den folgenden zwei Jahrzehnten wurde die Genauigkeit der Assays stetig verbessert und kommerzielle Assays sind inzwischen etwa 100 bis 1 000-fach sensitiver als die ersten präsentierten Assays (81). Diese Assays werden nun als hoch-sensitiv bezeichnet und erlauben die Detektion bereits sehr niedriger Konzentrationen. Ein Hauptproblem der aktuell verwendeten cTnI Assays besteht in der mangelnden quantitativen Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund von verschiedenen verwendeten Antikörpern, sowie des Mangels an einheitlichen Referenz- bzw. Kalibrierungsreagenzien (106).

Troponin T Assays: Der erste cTnT Assay wurde 1989 von Katus et al. präsentiert und verwendete ELISA mit zwei Antikörpern als Detektionsmethode. Der Test ließ sich semiautomatisch innerhalb von 90 min durchführen (107). Eine Automatisierung erfolgte im Jahr 1992 durch Boehringer Mannheim (108). Der Assay wies eine hohe Kreuzreaktivität auf, da die Antikörper nicht vollständig kardiospezifisch waren, und konnte so bei Patienten mit massiven Muskelschäden fehlerhafte Ergebnisse produzieren (108). Dieses Problem wurde 1997 durch die Einführung eines cTnT

Assays der zweiten Generation gelöst, welcher einen kardiospezifischen Antikörper nutzte (109). Zudem ließ sich der Test in 45 min und somit deutlich schneller durchführen als der erstgenerations-Test (109). Mit der Einführung der Elecsys® Immunoanalyzer reduzierte sich die Analysedauer auf 18 bzw. 9 min und ermöglichte so auch die Anwendung von cTnT Assays in Notfallsituationen (110). 1999 wurde der erste drittgenerations-Assay eingeführt. Dieser verwendete rekombinantes humanes cTnT zur Kalibrierung und erreichte, aufgrund dessen Eigenschaften, eine verbesserte Testlinearität (111). 2007 wurde ein cTnT Assay der vierten Generation vorgestellt. Dieser verwendete statt des rekombinanten humanen cTnT, zwei fragment-antigen-binding Fragmente aus monoklonalen Maus-Antikörpern gegen cTnT (112, 113). Der aktuell verfügbare Assay der fünften Generation (Elecsys® troponin T high sensitive; Roche Diagnostics) wurde 2010 eingeführt. Er stellt eine Modifikation der viertgenerations-Assays dar und ist bei höherer analytischer Sensitivität unempfindlicher für Interferenzen mit heterophilen Antikörpern. Das LoD beträgt 5 ng/l, der Messbereich 3 - 10 000 ng/l, der Variationskoeffizient (CV) bei der 99. Perzentile (13,5 ng/l) lag bei < 10 % (113). Da es aus patentrechtlichen Gründen zurzeit nur einen kommerziell verfügbaren hoch-sensitiven cTnT (hs-cTnT) Assay gibt, stellt sich das Problem einer mangelnden Vergleichbarkeit nicht. Für eine Analyse der aktuell erhältlichen cTn Assays wird auf eine Arbeit von Jarolim von 2015 verwiesen (81).

1.3.4. Algorithmen zum Ausschluss eines NSTEMI

Es existieren verschiedene, durch die Leitlinien der ESC und der AHA/ACC empfohlene, Diagnostikalgorithmien zur Bestätigung oder zum Ausschluss der Diagnose eines MI mittels wiederholten cTn-Messungen. Im Folgenden wird auf die aktuell von der ESC empfohlenen Diagnostikalgorithmien eingegangen, sowie auf die, aktuell in Studien untersuchte, Aussagekraft von Baseline-Messungen. Hinzuzufügen sei, dass die angeführten Algorithmen hauptsächlich außerhalb der USA Anwendung finden, da die Leitlinie der AHA/ACC andere Messzeitpunkte empfiehlt, auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden soll (5). Im Allgemeinen wird die Verwendung von hoch-sensitiven cTn (hs-cTn) Assays empfohlen, da diese, wie große multizentrische Studien zeigen konnten, zum einen im Vergleich zu konventionellen cTn Assays eine bessere diagnostische Genauigkeit aufweisen, vor allem bei Patienten, welche kurz nach Symptombeginn vorstellig werden. Zum anderen behalten sie diese auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei (70, 114-117).

Bezüglich der diagnostischen Genauigkeit erzielen sowohl hoch-sensitive cTnI- (hs-cTnI), als auch hs-cTnT Assays, vergleichbar gute Ergebnisse, wohingegen in Bezug auf den prognostischen Wert, mithilfe von hs-cTnT Assays präzisere Vorhersagen möglich sind (118, 119). Grundsätzlich sollten bei der Anwendung gleich welchen Algorithmus einige Dinge bedacht werden:

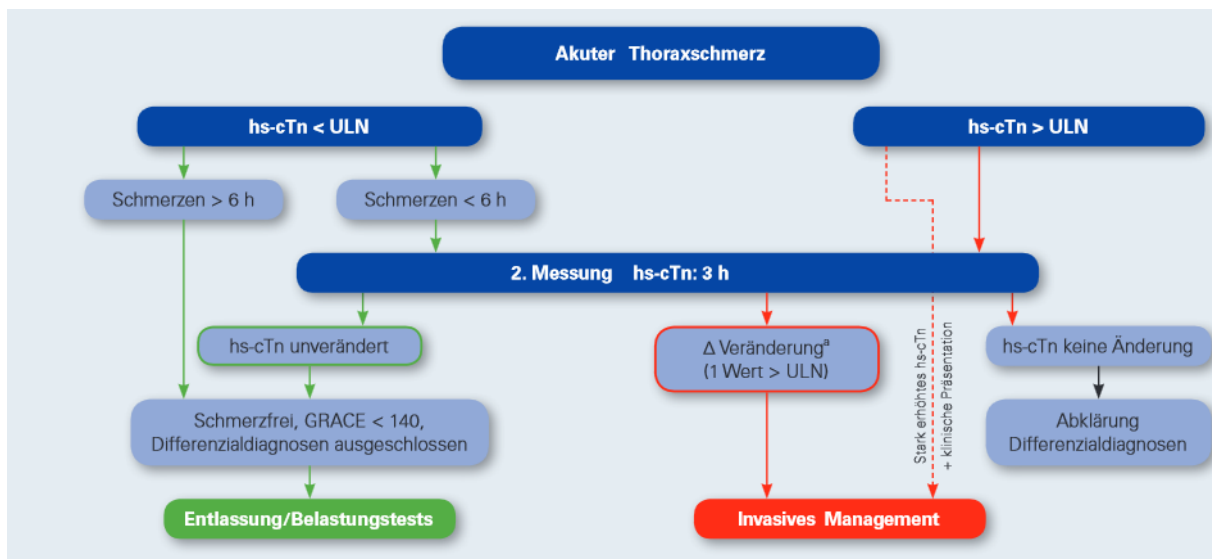
- Es sollten immer alle verfügbaren klinischen Informationen hinzugezogen werden (EKG, klinische Beurteilung, Charakterisierung des Brustschmerzes) (54, 120, 121).
- Bei Patienten, welche sehr früh nach Symptombeginn vorstellig werden, sollte eine zweite Troponin-Messung nach 3 h erfolgen (4, 54, 120).
- Da bei einem geringen Prozentsatz von Patienten eine späte Erhöhung der Troponin-Konzentration beschrieben wurde, sollte eine serielle Troponin-Bestimmung bei Patienten mit weiterbestehendem Verdacht auf MI oder erneut auftretenden Symptomen durchgeführt werden (54, 120).

1.3.4.1. 0 h/3 h-Algorithmus

Die Verwendung des 0 h/3 h-Algorithmus wird generell empfohlen und findet innerhalb Europas breite Anwendung in der klinischen Praxis. Er wurde in dieser Form bereits in der vorangegangenen ESC Leitlinie empfohlen (122). Grundsätzliche Voraussetzung ist die Verwendung eines hs-cTn Assays (4, 122). Vor deren Zulassung fanden diagnostische Algorithmen mit anderen Entnahmezeitpunkten und teils deutlich längeren Zeiten bis zur endgültigen Diagnosestellung Anwendung, da hs-cTn Assays im Vergleich zu konventionellen cTn Assays deutlich geringere Konzentrationen und Veränderungen von cTn registrieren können (123-128). Für eine Übersicht des Algorithmus siehe Abbildung 1. Basierend auf dem Ergebnis einer ersten Troponin-Bestimmung bei Präsentation, wird in den meisten Fällen eine zweite Messung nach 3 h durchgeführt und beide Ergebnisse zusammen beurteilt. Sollte ein Wert über dem oberen Referenzlimit (ULN) liegen oder eine, je nach Assay unterschiedliche, Dynamik vorliegen, so wird ein invasives Management empfohlen. Gleiches gilt für stark erhöhte hs-cTn-Konzentrationen (5-6-faches ULN) mit entsprechender klinischer Symptomatik; hierbei entfällt eine Messung nach 3 h. Generell sollten bei fehlender Dynamik Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Eine Entlassung nach einmaliger Troponin-Bestimmung kann bei Patienten mit hs-cTn < ULN bei Präsentation, Schmerzfreiheit, GRACE < 140 und ausgeschlossenen

Differentialdiagnosen erfolgen (4). Der negativ prädiktive Wert (NPV) für MI liegt bei über 98 %, der positiv prädiktive Wert (PPV) unterscheidet sich je nach verwendetem Assay, ebenso nach dem absoluten Wert der Troponin-Dynamik (125-127, 129). Zur Verwendung dieses Algorithmus ist die Berechnung des GRACE-Scores vonnöten. Ein Problem der Anwendbarkeit besteht darin, dass bei vielen Patienten der exakte Zeitpunkt des Symptombeginns nicht ermittelt werden kann und so bei den meisten Patienten eine zweite Messung notwendig ist (4).

Abbildung 1: 0 h/ 3 h-Algorithmus zum Rule-In/Rule-Out bei hs-cTn Assays für NSTEMI



ULN = Oberes Referenzlimit (99. Perzentile einer gesunden Kontrollgruppe); hs-cTn = hoch-sensitives kardiales Troponin; GRACE = Global Register of Acute Coronary Events; ^aΔ Veränderung; abhängig vom verwendeten Assay; stark erhöht = 5-6-faches ULN.

1.3.4.2. 0 h/1 h-Algorithmen

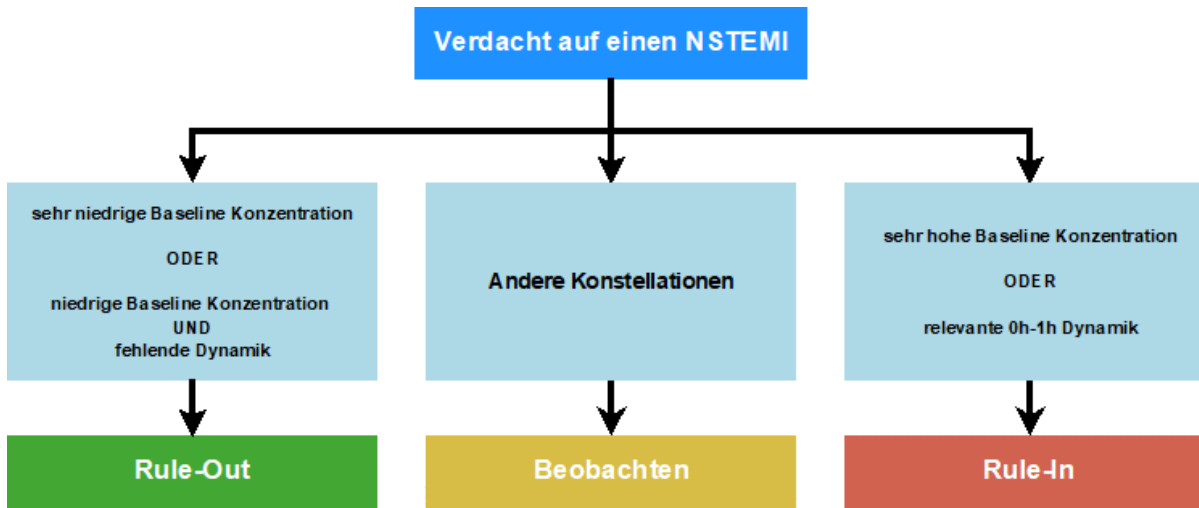
Durch die Verwendung besonders niedriger Grenzwerte, welche durch Anwendung hoch-sensitiver Troponin Assays ermöglicht wurde, konnten zuletzt schnellere diagnostische Algorithmen entwickelt werden. Die Verwendung dieser Algorithmen wird für solche hs-cTn Assays empfohlen, für die diese bereits validiert wurden (4). Kurzgefasst kategorisieren die 0 h/1 h-Algorithmen drei Patientengruppen:

- Rule-Out: Patienten mit initial sehr geringer hs-cTn-Konzentration und/oder sehr geringer Dynamik
- Rule-In: Patienten mit initial sehr hoher hs-cTn-Konzentration und/oder sehr hoher Dynamik
- Beobachtung nötig: alle Patienten welche weder die Kriterien für Rule-Out oder Rule-In erfüllen. Hier sollten weitere Messungen (nach 3- bzw. 6 h) durchgeführt werden.

In diversen Studien konnten die genannten Algorithmen validiert werden und zeigten NPVs von über 98 %, sowie PPVs für MI von über 75 %, je nach verwendetem Assay (120, 121, 130-134). Die jeweiligen diagnostisch relevanten Grenzwerte unterscheiden sich je nach verwendetem Assay, liegen jedoch für Rule-Out konstant unterhalb der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation (120, 121, 130-134).

Der Vorteil dieser verkürzten Algorithmen liegt in der Möglichkeit, schneller klinische Entscheidungen auf Basis der vorliegenden Ergebnisse treffen zu können (4). Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der 0 h/1 h-Algorithmen der aktuellen ESC NSTEMI Leitlinie. Für eine bessere Übersicht wurde auf die Abbildung konkreter Grenzwerte der jeweils validierten Assays verzichtet. Hierfür wird auf die zuvor genannte Leitlinie verwiesen (4).

Abbildung 2: 0 h/1 h-Algorithmen zum Rule-In/Rule-Out bei hs-cTn Assays für NSTEMI



Absolute Grenzwerte und Grenzwerte für relevante/fehlende Dynamik unterscheiden sich je nach verwendetem Assay; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Infarkt Baseline = gemessene initiale Konzentration hochsensitiven kardialen Troponins; 0 h-1 h Dynamik = Konzentrationsänderung zwischen initialer Konzentration hochsensitiven kardialen Troponins und der Konzentration nach einer Stunde.

1.3.4.3. Baseline-Messung

In den vergangenen Jahren wurde auch der Ausschluss eines akuten MI durch eine einmalige Baseline-Messung der Troponin-Konzentration direkt bei Vorstellung in der Notaufnahme vorgeschlagen. Bei Baseline-Messungen, im Rahmen von Studien mit der 99. Perzentile als Grenzwert für Rule-Out, ergaben einen NPV von 96,5-99 % für hs-cTnT (99. Perzentile: 14 ng/l) und 94,3-98,2 % für hs-cTnI (99. Perzentile: 26,2 ng/l), sowie eine Sensitivität von 88-95 % (hs-cTnT) und 77,2-94,1 % (hs-cTnI) je nach Studie und verwendetem Assay (120, 121, 126, 132, 133, 135). Eine Metaanalyse von 17 Studien mit insgesamt 8644 Patienten ergab einen gepoolten NPV von 96,4 % und eine Sensitivität von 88,4 % für MI bei einmaliger Bestimmung der hs-cTn-Konzentration (Grenzwert in 16/17 Studien bei 99. Perzentile) (128). Ein deutlich niedriger angesetzter Grenzwert (LoB bzw. LoD) der jeweiligen Assays lieferte in diversen Studien deutlich bessere Werte für NPV und Sensitivität (54, 55, 134, 136, 137). Für hs-cTnI konnte auch bei Grenzwerten über dem LoD (1,1-1,9ng/l) eine hohe diagnostische Genauigkeit gezeigt werden (138). Inwiefern diese diagnostische Genauigkeit auch in anderen Populationen unterschiedlicher Zusammensetzung und mit unterschiedlichen Prätest-Wahrscheinlichkeiten reproduzieren lässt, ist nicht abschließend geklärt. Der Anteil von Patienten, bei denen durch eine einmalige hs-cTn-Bestimmung ein MI ausgeschlossen werden konnte, betrug je nach Grenzwert und verwendetem Assays 12-46,1 % (55, 137, 138). Somit könnte für einen nicht

unerheblichen Teil der Patienten mit Brustschmerz die Diagnostik maßgeblich verkürzt werden, was sowohl Kapazitäten der Notfalleinrichtungen schonen als auch den Patienten schnell Gewissheit verschaffen könnte. Eine Empfehlung zu Baseline-Messungen erfolgt aktuell nur indirekt im Rahmen der aktuell angewandten Algorithmen, sodass genaue Analysen zum tatsächlichen Effekt auf die Ressourcen von Notfalleinrichtungen nicht verfügbar sind (4).

1.4. Ziel und Hypothese dieser Arbeit

Da die große Zahl von Patienten mit akutem Brustschmerz und anderen Symptomen eines MI eine deutliche Belastung für die ohnehin schon überlasteten Notaufnahmen darstellt und zugleich nur ein kleiner Teil der Patienten letztendlich einen MI vorweisen, ist eine schnelle Ausschlussdiagnostik sowohl im Sinne des Krankenhauses, als auch des Patienten. Jüngere Studien lassen vermuten, dass mit einmaliger Troponin-Messung direkt bei Aufnahme oftmals der sichere Ausschluss eines MI möglich ist.

In dieser Arbeit wird dieses Konzept innerhalb der Biomarkers in Acute Cardiac Care (BACC) Studie untersucht. Hierzu wurden Patienten untersucht, die sich mit dem Verdacht auf einen MI in der Chest Pain Unit (CPU) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) vorstellten. Das Ziel war es dabei, einen Algorithmus zu entwickeln, der durch Verwendung eines niedrigen hs-cTnI-Grenzwertes in Kombination mit klinischen Parametern den sicheren Ausschluss eines MI ermöglicht. Darüber hinaus wurde geprüft, ob durch einmalige hs-cTnI-Bestimmung prognostische Aussagen über das 1-Jahres-Überleben möglich sind. Somit soll diese Arbeit den Stellenwert und die Aussagekraft von Baseline-Messungen der Troponin-Konzentration hervorheben und die bestehende Datenlage verbessern.

2. Material und Methoden

2.1. Die Biomarkers in Acute Cardiac Care Studie

Die BACC-Studie ist eine eigenständige Substudie der klinischen Kohorten Studie des Universitären Herzzentrums (UHZ) des UKE unter der Leitung von Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg. Die Studie wurde als prospektive Beobachtungsstudie entworfen. Sie erfüllt die Anforderungen der Deklaration von Helsinki und wurde von einem lokalen Ethikkomitee genehmigt (Ethikvotum PV4306). (139) Die Studie ist bei clinicaltrials.gov unter der Nummer NCT02355457 registriert.

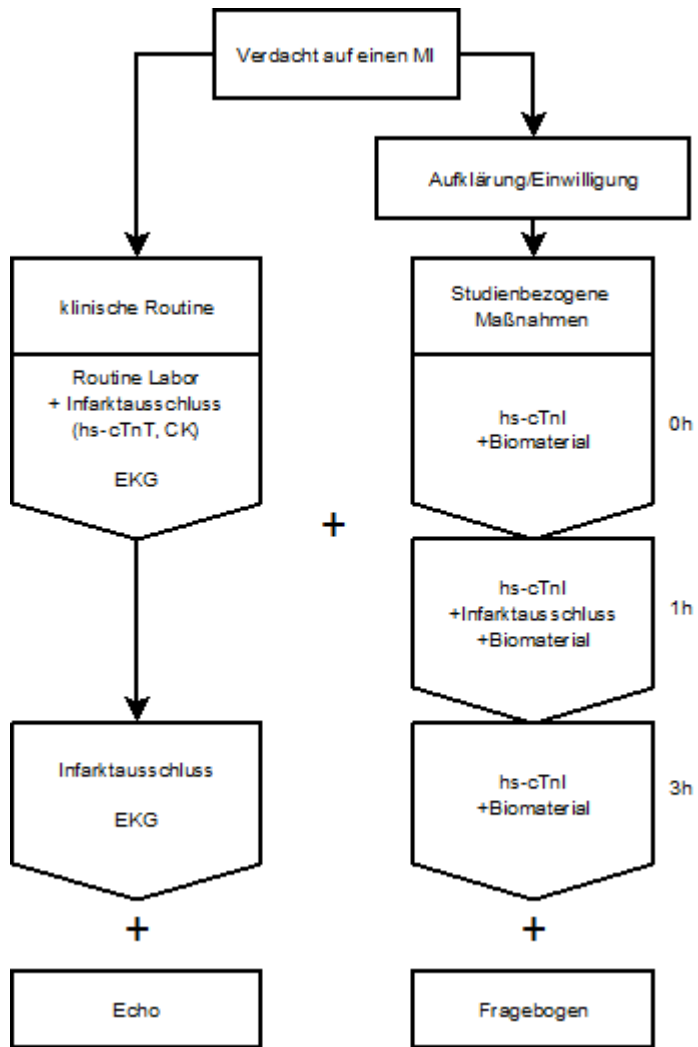
2.1.1. Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst 1 040 Patienten, welche zwischen dem 19.7.2013 und 14.12.2014 prospektiv eingeschlossen wurden. Berücksichtigt wurden Patienten, welche in der CPU des UKE mit akutem Brustschmerz und/oder einem anderen Kardinalsymptom des ACS vorstellig wurden und bei denen eine Diagnostik zum Ausschluss eines MI eingeleitet wurde. Patienten mussten das 18. Lebensjahr vollendet haben und in der Lage sein, nach angemessener Aufklärung, schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme auszudrücken. Patienten, welche der deutschen Sprache nicht mächtig, nicht bei Bewusstsein, oder aus anderen Gründen nicht in der Lage waren ihr Einverständnis zu erteilen, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen.

2.2. Studienprotokoll

In Frage kommende Patienten wurden bei Ankunft über die Studie aufgeklärt und um ihr Einverständnis gebeten. Alle Patienten der BACC Studienpopulation durchliefen im UKE eine reguläre klinische Diagnostik zum Ausschluss eines ACS nach den, zum damaligen Zeitpunkt, aktuellen Leitlinien der ESC (122, 140). Zusätzlich wurden bei Studienpatienten zu bestimmten Zeitpunkten weitere Blutproben für den Aufbau einer Biobank entnommen. Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert und in eine für Analysezwecke erstellte Datenbank übertragen. Die klinischen Parameter wurden der elektronischen Patientenakte entnommen. Patienten wurden zudem gebeten, einen Fragebogen mit Fokus auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen auszufüllen. Auch wurden im weiteren Verlauf des klinischen Aufenthaltes durchgeführte diagnostische und therapeutische Maßnahmen, sowie klinisch erhobene Parameter und Ereignisse erfasst und ausgewertet. Im Folgenden werden der konkrete Studienablauf und die erfassten Parameter ausführlich erläutert. Abbildung 3 gibt einen Überblick über den Ablauf der BACC-Studie in der CPU.

Abbildung 3: Ablauf BACC-Studie



MI = 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 Patienten, welche sich in der CPU des UKE vorstellten, wurde initial im Rahmen der Akutversorgung eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt, sowie Vitalparameter erhoben. Die körperliche Untersuchung wurde schwerpunktmäßig mit Bezug auf die Symptomatik durchgeführt. Anamnestisch erfasste auswertungsrelevante Parameter:

- Alter
- Geschlecht
- Brustschmerz mit typischer Ausstrahlungslokalisation
- Symptombeginn
- kardiovaskuläre Vorerkrankungen [Schlaganfall, MI, KHK, pAVK, HF, Vorhofflimmern (AF)]
- Vorgeschichte einer PCI oder koronaren Bypass-Operation
- CVRF (Hypertonus, Diabetes Mellitus, Raucherstatus, Hyperlipoproteinämie, positive Familienanamnese)
- Body-Mass-Index (BMI)
- Kreislagsituation (stabil/instabil)
- GRACE-Score

Arterieller Hypertonus wurde dokumentiert, wenn entweder ein Hypertonus bekannt war, vom Patienten im Fragebogen angegeben wurde oder bei vorbestehender Einnahme von Antihypertonika. Diabetes Mellitus wurde dokumentiert, wenn dieser entweder bekannt war, vom Patienten im Fragebogen angegeben wurde oder bei vorbestehender Einnahme von Antidiabetika. Hyperlipoproteinämie wurde dokumentiert, wenn diese bekannt war, vom Patienten im Fragebogen angegeben wurde oder cholesterinsenkende Medikamente eingenommen wurden. Die Diagnose AF wurde erfasst, wenn sich im initialen EKG eine solche zeigte oder bereits zuvor diagnostiziert wurde. Der GRACE-Score jedes Probanden wurde anhand des GRACE ACS Risk Model Calculators errechnet (verfügbar unter: www.outcomes-umassmed.org/grace/).

Bei der Krankheitsgeschichte des Patienten wurde auf alle Informationen aus Anamnese, Fragebogen und in der elektronischen Patientenakte zur Verfügung stehenden medizinischen Dokumenten zurückgegriffen.

2.2.2. Labordiagnostik: Serielle Troponin-Bestimmung

Routinemessungen: Im Rahmen der klinischen Diagnostik wurden bei Ankunft und zu weiteren Zeitpunkten Blutproben zur Messung klinischer Parameter entnommen, ebenso wie eine venöse Blutgasanalyse. Für die Datenauswertung wurden folgende relevante Parameter erfasst:

- Hämoglobinkonzentration
- Kreatininwert und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)
- C-reaktives Protein (CRP)
- CK
- hs-cTnT

Serielle Troponin-Messungen (Elecsys® troponin T high sensitive; Roche Diagnostics) wurden bei allen Patienten nach dem von der ESC empfohlenen Algorithmus bei Ankunft und nach drei Stunden durchgeführt (122). Die Bestimmung der CK-Konzentration fanden zu den gleichen Zeitpunkten, wie die hs-cTnT-Bestimmung statt. Die eGFR wurde nach der Gleichung der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration berechnet (141).

Studienspezifische Messungen: Parallel zu den Troponin-Bestimmungen im Rahmen der klinischen Routine, wurde bei den Studienteilnehmern bei Ankunft und nach drei Stunden die hs-cTnI Serumkonzentration gemessen. Zusätzlich fand eine weitere Messung eine Stunde nach Ankunft statt. Hierzu wurde ein hs-cTnI Immunoassay verwendet (Abbott Diagnostics, USA, ARCHITECT i1000SR). Das LoD des Tests lag bei 1,9 ng/l (Messbereich 0-50 000 ng/l) mit einem 10 % CV bei einer Serumkonzentration von 5,2 ng/l. Die inter-Assay und intra-Assay CVs dieses Tests betragen 6,29 % und 4,26 % (142). Die 99. Perzentile wurde in der Allgemeinbevölkerung bei 27 ng/l definiert (143). Auch bei der Blutentnahme nach einer Stunde wurden die hs-cTnT- und CK-Konzentrationen bestimmt. Für die Blutentnahme wurden hierzu 1 braune Serum-Monovette à 7,5 ml, sowie 1 Lithium-Heparin-Monovette à 7,5 ml verwendet. Die gemessenen hs-cTnI-Konzentrationen, sowie alle Parameter der 1 h Blutentnahme hatten keinen Einfluss auf die Diagnosestellung in der CPU. Bei allen Blutentnahmen wurde stets der genaue Zeitpunkt dokumentiert. Alle erhobenen Laborparameter wurden durch das Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des UKE (Leitung Prof. Dr. Dr. Thomas

Renné) bestimmt. Im Rahmen der klinischen Kohorten Studie wurden zu den o.g. Zeitpunkten zudem weitere Blutproben zur Erstellung einer Biobank entnommen. Genaueres hierzu unter 2.3..

2.2.3. Elektrokardiographie

Durch klinisches Personal wurde bei Vorstellung und nach drei Stunden je ein 12-Kanal-EKG angefertigt. Dieses wurde zu Diagnosezwecken vom behandelnden Arzt nach den Kriterien der *Third Universal Definition of Myocardial Infarction* beurteilt (32).

In der Studiendatenbank wurden folgende Parameter erfasst:

- Rhythmus (Sinusrhythmus, AF, Vorhofflattern, atriale Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Asystolie, Bigeminus, AV-Block mit Gradeinteilung)
- Herzfrequenz
- Ischämiezeichen (relevante ST-Strecken-Deviationen)
- ventrikuläre Reizleitungsstörungen (LBBB, linksanteriorer Hemiblock, RBBB, inkompletter RBBB, bifaszikuläre Blöcke)

Es erfolgte zudem eine erneute Evaluation zu Studienzwecken durch einen weiteren Arzt. Wenn Diskrepanzen auftraten, wurde ein dritter Arzt hinzugezogen. Das EKG wurde als niedrig-Risiko-EKG eingestuft, wenn alle folgenden Kriterien zutraten:

- Sinusrhythmus
- Keine Ischämiezeichen (keine relevanten ST-Strecken-Senkungen/-Hebungen)
- Keine intraventrikulären Reizleitungsstörungen oder linksanteriorer Hemiblock oder inkompletter RBBB
- Kein AV-Block > I°

2.2.4. Echokardiographie

Durch den diensthabenden Kardiologen der CPU wurde zeitnah nach Aufnahme eine TTE, zur Beurteilung der kardialen Situation des Patienten, durchgeführt. Bei Vorstellung über den Schockraum wurde zunächst eine orientierende TTE-Studie angefertigt und diese zu einem späteren, möglichen Zeitpunkt komplettiert. Erfasst wurden:

- linksventrikuläre Pumpfunktion (normal, leichtgradig reduziert, mittelgradig reduziert, hochgradig reduziert) (144, 145)

- WMA (Lokalisationseinteilung in: anterior, septal, posterior, inferior, apikal, lateral; jeweils mit Einteilung in hypo- oder akinetisch) (144, 145)
- Herzklappendefekte (mit betroffener Klappe) (144, 145)
- Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion (mit Gradeinteilung I°-III°). (49, 144, 145)

Das TTE wurde als niedrig-Risiko-TTE eingestuft, wenn beide folgenden Kriterien zutrafen:

- Normale LV-Funktion
- Keine WMA

2.3. Probenverarbeitung und Biobanking

Zu den jeweiligen, unter 2.2.2. genannten Zeitpunkten für die Bestimmung der Troponin-Konzentration, wurden im Rahmen der klinischen Kohorten Studie weitere Blutproben entnommen. Zu jedem Entnahmezeitpunkt (0 h, 1 h, 3 h) wurde folgendes Material gewonnen:

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

Die Monovetten wurden in der CPU bei 5300 U/min für zehn min zentrifugiert und ins Labor verbrachtgebracht. Dort wurden die Proben zu je 0,3 ml aliquotiert und bei -80 °C eingefroren. Mit dem Einverständnis der Studienteilnahme erklärten sich die Probanden bereit, dass aus den gewonnenen Proben auch zu späteren Zeitpunkten Parameter bestimmt werden dürfen, einschließlich genetischer Analysen bis hin zur Ganzgenomsequenzierung. Im Falle genetischer Untersuchungen würden die gewonnenen Daten ein weiteres Mal pseudonymisiert, um eine eindeutige Zuordnung anhand genetischer Merkmale zu verhindern.

2.4. Goldstandarddiagnose

Die endgültige Diagnosestellung erfolgte anhand aller verfügbaren Befunde, separat von der in der CPU gestellten Diagnose und wurde von zwei Ärzten unabhängig voneinander durchgeführt. Dies beinhaltete die Betrachtung sämtlicher klinischer und laborchemischer Parameter (inklusive hs-cTnT), Bildgebung (inklusive

Echokardiographie, ggf. Computertomographie oder Koronarangiographie) und EKG. Bei Unstimmigkeiten wurde ein dritter Arzt hinzugezogen. Die gemessenen hs-cTnI-Konzentrationen hatten keinen Einfluss auf die Diagnosestellung. Zur besseren Analysierbarkeit wurden die Diagnosen kategorial in STEMI, Typ 1 NSTEMI, Typ 2 NSTEMI, UAP, stabile Angina pectoris (SAP), kardialen nicht-koronararteriell bedingten Brustschmerz (CNCCP), z.B. Myokarditis, und nicht-kardial bedingten Brustschmerz (NCCP), z.B. Pleuritis, Reflux oder Intercostalneuralgie, eingeteilt. Die Einteilung in STEMI, Typ 1 NSTEMI, Typ 2 NSTEMI und UAP erfolgte nach den Kriterien der *Third Universal Definition of Myocardial Infarction* (32).

2.5. Nachverfolgung

Alle Studienteilnehmer wurden im Rahmen der initialen Aufklärung um ihr Einverständnis für eine Nachverfolgung (FU) gebeten. Der geplante Nachverfolgungszeitraum betrug vier Jahre nach Erteilung der Einwilligung für die Studienteilnahme. Ein Widerruf ohne Angabe von Gründen war jederzeit formlos möglich. Die Nachverfolgung wurde nach dem Zensusverfahren durchgeführt, bei dem alle Teilnehmer zu einem festgelegten Zeitpunkt kontaktiert wurden und in einen kategorisierten Nachverfolgungszeitraum eingeordnet wurden. Die erfassten Zeiträume betragen 30 Tage, 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre und 4 Jahre. Für die Datenauswertung dieser Arbeit wurden die Daten der Nachverfolgungszeiträume bis 1 Jahr verwendet. Die Nachverfolgung erfolgte über ein Telefoninterview anhand eines standardisierten Fragebogens. Bei jedem Teilnehmer wurden mindestens vier Versuche der telefonischen Kontaktaufnahme an unterschiedlichen Tagen unternommen. Waren diese frustan, wurde ein Versuch der Kontaktaufnahme zu Angehörigen oder dem Hausarzt unternommen, falls in der elektronischen Patientenakte eine entsprechende Rufnummer hinterlegt war. Falls dies nicht erfolgreich war, wurde den Patienten ein Nachverfolgungs-Fragebogen postalisch zugesandt, sofern eine gültige Adresse verfügbar war. Für den Fall, dass alle vorangegangenen Kontaktversuche frustan verlaufen waren, wurde über das entsprechende Sterberegister erfragt, ob der Teilnehmer verstorben war. Alle erhobenen Parameter wurden pseudonymisiert in eine separate Datenbank für die Nachverfolgung eingetragen. Folgende auswertungsrelevante Parameter wurden erfragt:

- Tod (mit Todesursache kategorisiert in: Tod jeglicher Ursache, Tod durch kardiale nicht-koronare Ursache, kardial bedingter Tod)
- Rehospitalisierung (mit Grund der stationären Aufnahme kategorisiert in: Rehospitalisierung durch kardiale Ursache, Rehospitalisierung anderer Ursache)
- Stattgefundene PCI
- Erlittener und überlebter MI

Bei allen Parametern wurde zudem das Datum des Ereignisses erfasst.

2.6. Bewertung verschiedener hs-cTnI-basierter Rule-Out-Algorithmen

In dieser Arbeit wurden verschiedene Rule-Out-Algorithmen evaluiert, basierend auf einer einmaligen Bestimmung von hs-cTnI und der Hinzunahme eines oder mehrerer, klinischer Parameter. Das Ziel bestand darin, optimale Algorithmen mit einem NPV von 100 zum sicheren Ausschluss eines MI zu finden. Hierzu wurde die diagnostische Zuverlässigkeit der gemessenen Baseline-hs-cTnI-Konzentrationen zum Ausschluss eines MI, bei verschiedenen Grenzwerten analysiert. Die Grenzwerte wurden wie folgt gesetzt (in ng/l): 1,9 (LoD), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 (99. Perzentile). Anschließend wurde die diagnostische Zuverlässigkeit dieser Grenzwerte in Kombination mit einem der folgenden Parameter untersucht.

- Niedrig-Risiko-EKG nach in 2.4. genannten Kriterien
- Niedrig-Risiko-TTE nach in 2.4. genannten Kriterien
- GRACE-Score < 140

Ein MI wurde ausgeschlossen, wenn die gemessene Troponin-Konzentration unter dem gesetzten Grenzwert lag oder diesem entsprach und zugleich o.g. Kriterien zutrafen.

2.7. Statistische Methoden

Die statistischen Analysen wurden mit Unterstützung von Dr. Francisco M. Ojeda Echevarria durchgeführt. Für die Analysen wurde R-Statistics (R Core Team) in der Version 3.3.3 verwendet. Alle berechneten Parameter wurden mit einer Dezimalstelle angegeben. Für alle weiteren wurde kaufmännisch gerundet.

Basischarakteristika: Bei kontinuierlichen Variablen wurden diese nach Mittelwert, 25., 75. Perzentile und Median beschrieben. Im Fließtext wurden 25.- und 75. Perzentile in Klammern angegeben. Binäre Variablen wurden nach absoluter und relativer Häufigkeit beschrieben. Absolute Zahlen wurden hierbei im Fließtext in Klammern angegeben. Die Parameter wurden für die Überkategorien: alle Teilnehmer, nicht-MI, NSTEMI und Typ 1 NSTEMI berechnet. Es wurden p-Werte für die Basischarakteristika bei nicht-MI vs. NSTEMI bzw. Typ 1 NSTEMI angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurde der Mann-Whitney Test angewandt, für binäre der exakte Fisher Test. Nicht-MI wurde als Zusammenfassung von SAP, UAP, CNCCP und NCCP definiert.

Diagnostische Performance: Alle Patienten mit STEMI wurden von den Analysen ausgeschlossen, da das diagnostische Vorgehen bei diesen Patienten maßgeblich vom EKG-Befund abhängt und die Troponin-Bestimmung einen geringeren Stellenwert aufweist. Es erfolgte eine separate Berechnung für NSTEMI und Typ 1 NSTEMI. Für die in 2.6. genannten Grenzwerte und Algorithmen wurden Sensitivität, Spezifität, PPV (wird der Übersichtlichkeit halber nicht in den Ergebnissen angeführt), NPV, sowie das jeweilige 95 % Konfidenzintervall (CI) bestimmt. Die Grenzen des letztgenannten wurden im Fließtext, sowie in den Tabellen in Klammern angegeben. Zudem wurde die Anzahl falsch negativer (FN), richtig negativer (TN), falsch positiver (FP) und richtig positiver (TP) Ergebnisse, sowie die Gesamtzahl der Teilnehmer angegeben. Die errechneten Parameter werden in den Ergebnissen, zwecks Übersichtlichkeit, für eine Auswahl an relevanten hs-cTnI Konzentrationen dargestellt. Für die Baseline Troponin-Bestimmung wurde zudem eine Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Kurve, inklusive der Fläche unter der Kurve (AUC), für die Diagnosen NSTEMI und Typ 1 NSTEMI erstellt. Für die nachfolgenden Analysen wurde der Algorithmus und der entsprechende hs-cTnI Grenzwert verwendet, für den sich der größte Zusatznutzen gegenüber einer alleinigen Baseline hs-cTnI-

Bestimmung zeigte. Hierbei wurde der Fokus auf den angestrebten NPV von 100 und auf einen möglichst großen Anteil erfasster Patienten gelegt.

Subgruppenanalysen: Subgruppenanalysen bezüglich möglicher Unterschiede des NPV des entsprechenden Algorithmus für den definierten Grenzwert (s.o.) wurden für folgende Subgruppen durchgeführt:

- Geschlecht männlich vs. weiblich
- Alter < 65 Jahre vs. > 65 Jahre
- AF vs. kein AF
- HF vs. kein HF
- < 3 h, ≥ 3 h Zeit zwischen Symptombeginn und Erstkontakt
- eGFR > 45 ml/min/1.73m² vs. eGFR ≤ 45 ml/min/1.73m²

Nachverfolgung: Die mediane und maximale Nachverfolgungsdauer wurde bestimmt. Für folgende Ereignisse während des Nachverfolgungszeitraums wurde die Gesamtzahl der Probanden, für welche die Information vorlag, absolute Zahlen, sowie relative Häufigkeiten angegeben. Letztere wurden mittels Kaplan-Meier Schätzer ermittelt.

- Tod, kardial bedingter Tod, Tod kardialer nicht-koronarer Ursache
- Erlittener, überlebter MI
- PCI während des FU
- Rehospitalisierung und Rehospitalisierung kardialer Ursache
- Summe aller Todesfälle und kardialer Ereignisse definiert als: Tod + MI + PCI während der Nachverfolgung + Rehospitalisierung kardialer Ursache

Diese Berechnungen wurden für die Ereignisraten innerhalb der gesamten Stichprobe berechnet. Weiterhin wurden entsprechende Berechnungen für das Rule-Out mittels des zuvor definierten Algorithmus (s.o.) angestellt, ebenso wie für alle Probanden, bei denen ein MI hierdurch nicht ausgeschlossen werden konnte. Für einen Vergleich der beiden letztgenannten Gruppen wurde eine Signifikanztestung mittels des Logrank-Tests für jeden Endpunkt durchgeführt und eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt.

3. Ergebnisse

3.1. Grundmerkmale der Studienpopulation

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die erhobenen Daten von insgesamt 1 040, im unter 2.1.1. genannten Zeitraum eingeschlossenen, Patienten ausgewertet. Im Folgenden werden die Anteile der einzelnen Diagnosen an der Gesamtpopulation dargestellt.

3.1.1. Merkmale nach Diagnosen unterteilt

23,2 % (241) der Studienteilnehmer erhielten die Diagnose eines MI. Weiter unterteilt wiesen 5,5 % (57) der Teilnehmer einen STEMI-, 11 % (114) einen Typ 1 NSTEMI- und 6,7 % (70) einen Typ 2 NSTEMI auf. Von den übrigen 76,8 % (799) der Patienten, welche keinen MI erlitten, wurden 37,6 % (391) NCCP, 25,6 % (266) als CNCCP, 1,1 % (11) als SAP, sowie 12,6 % (131) als UAP klassifiziert. Tabelle. (Tab.) 1 stellt die Kategorisierung der Patienten zusammengefasst dar. Im Folgenden werden Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Grundmerkmale zwischen Patienten ohne MI und NSTEMI-, bzw. Typ 1 NSTEMI-Patienten besprochen. Wie bereits in den Methoden erläutert werden STEMI-Patientin von den folgenden Analysen ausgeschlossen.

Tabelle 1: Aufteilung der Studienpopulation nach Diagnosen

Diagnose	Anzahl (%)
Alle	1040 (100)
NCCP	391 (37,6)
CNCCP	266 (25,6)
SAP	11 (1,1)
UAP	131 (12,6)
Gesamt MI	241 (23,2)
NSTEMI	184 (17,7)
Typ 1 NSTEMI	114 (11)
Typ 2 NSTEMI	70 (6,7)
STEMI	57 (5,5)

NCCP = Non Cardiac Chest Pain; CNCCP = Kardialer nicht-koronarer Brustschmerz; SAP = stabile Angina pectoris; UAP = instabile Angina pectoris; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; STEMI = ST-Strecken Hebungsinfarkt.

3.1.1.1. Merkmale von NSTEMI-Patienten vs. nicht-Infarkt-Patienten

In der untersuchten Population waren Patienten mit NSTEMI, mit einem mittleren Alter von 70 Jahren, (60,8; 77,0) signifikant älter als Patienten ohne MI ($p < 0,001$). Bezüglich der Geschlechterverteilung ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen (nicht-Infarkt-Patienten; 63,3 % männlich vs. NSTEMI-Patienten; 67,4 % männlich; $p = 0,31$). Gleiches gilt für den medianen BMI (nicht-Infarkt-Patienten; 26,0 vs. NSTEMI-Patienten; 26,2; $p = 0,67$). NSTEMI-Patienten wiesen signifikant häufiger einen arteriellen Hypertonus (79,8 % vs. 68,0 %; $p = 0,0016$), eine Hyperlipoproteinämie (56,0 % vs. 41,7 %; $p < 0,001$), sowie einen Diabetes mellitus (21,3 % vs. 12,8 %; $p = 0,0049$) auf. Bezüglich des Raucherstatus zeigte sich kein Unterschied (22,3 % vs. 21,5 %; $p = 0,84$), ebenso wie bei Betrachtung der

Familienanamnese für CAD (21,1 % vs. 17,9 %; $p = 0,31$). Der mittlere GRACE-Score lag bei NSTEMI-Patienten signifikant höher, als bei Patienten ohne MI (120 vs. 97; $p < 0,001$). NSTEMI-Patienten wiesen somit im Mittel ein intermediäres Risiko für ACS auf, wohingegen nicht-Infarkt-Patienten im Mittel als niedrig-Risiko-Patienten einzustufen waren (4).

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen: Bezüglich kardiovaskulärer Vorerkrankungen litten NSTEMI-Patienten häufiger an HF (21.7 % vs. 13.0 %; $p = 0,0037$), zeigten häufiger eine bekannte CAD bzw. diesbezügliche Eingriffe (43.5 % vs. 32.5 %; $p = 0,0059$) und hatten häufiger bereits einen MI erlitten (22,4 % vs. 14,4 %; $p = 0,0098$). Signifikante Unterschiede im Hinblick auf pAVK; AF, und Zustand nach Apoplex zeigten sich nicht.

Klinik und Labor: NSTEMI-Patienten klagten häufiger über typischen Brustschmerz mit Ausstrahlung (33,5 % vs. 25,4 %; $p = 0,033$) und zeigten deutlich häufiger Ischämiezeichen im Aufnahme-EKG (68,0 % vs. 37,7 %; $p < 0,001$). Bezüglich der, zwischen Symptombeginn und Vorstellung vergangenen Zeit, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, wohl aber bei der Zeit zwischen Vorstellung und erster Probenentnahme (20 min vs. 23 min; $p = 0,014$). Bei Betrachtung der Laborparameter fielen Unterschiede im Hinblick auf den Kreatininspiegel (1,1 mg/dl vs. 1,0 mg/dl; $p < 0,001$), die eGFR (66,9 ml/min/1,73m² vs. 79,9 ml/min/1,73m²; $p < 0,001$), sowie die, bei NSTEMI-Patienten durchgehend höheren, Konzentrationen von hs-cTnT, hs-cTnI und CK jeweils bei Ankunft, nach 1 h und nach 3 h auf (alle $p < 0,001$). Die CRP- und Hämoglobin-Konzentrationen beider Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Tab. 2 fasst die ermittelten Parameter beider Gruppen, sowie der gesamten Studienpopulation nach Ausschluss von STEMI-Patienten, inklusive der berechneten p-Werte zusammen.

Tabelle 2: Patientencharakteristika; NSTEMI vs. Nicht-MI

	Alle (N = 983)	Nicht-MI (N = 799)	NSTEMI (N = 184)	p-Wert
Alter (Jahre)	65,0 (52,0; 75,0)	64,0 (51,0; 74,0)	70,0 (60,8; 77,0)	<0,001
Anzahl männlich (%)	630 (64,1)	506 (63,3)	124 (67,4)	0,31
BMI (kg/m²)	26,0 (23,5; 29,4)	26,0 (23,4; 29,4)	26,2 (23,7; 29,7)	0,67
Arterieller Hypertonus (%)	685 (70,2)	539 (68,0)	146 (79,8)	0,0016
Hyperlipoproteinämie (%)	436 (44,4)	333 (41,7)	103 (56,0)	<0,001
Diabetes (%)	141 (14,4)	102 (12,8)	39 (21,3)	0,0049
Aktive Raucher (%)	213 (21,7)	172 (21,5)	41 (22,3)	0,84
PAVK (%)	60 (6,1)	45 (5,6)	15 (8,2)	0,23
Vorhofflimmern (%)	219 (22,3)	177 (22,2)	42 (22,8)	0,84
Herzinsuffizienz (%)	144 (14,6)	104 (13,0)	40 (21,7)	0,0037
Z.n. Apoplex (%)	62 (6,3)	56 (7,0)	6 (3,3)	0,064
Brustschmerz mit Ausstrahlung (%)	261 (26,9)	200 (25,4)	61 (33,5)	0,033
Z.n. MI (%)	156 (15,9)	115 (14,4)	41 (22,4)	0,0098
CAD (%)	340 (34,6)	260 (32,5)	80 (43,5)	0,0059
Positive Familienanamnese für CAD (%)	173 (18,5)	136 (17,9)	37 (21,1)	0,33
Niedrig-Risiko EKG (%)	548 (56,6)	490 (62,3)	58 (32,0)	<0,001
GRACE-Score	103,0 (74,0; 128,0)	97,0 (70,0; 124,0)	120,0 (100,0; 138,0)	<0,001
Symptombeginn ≥ 3 h Anzahl (%)	647 (71,1)	527 (71,5)	120 (69,4)	0,58
Zeit bis hs-cTnI 0 h Probengewinnung (min)	22,0 (15,0; 37,0)	23,0 (15,0; 38,0)	20,0 (13,0; 33,0)	0,014
Creatinin (mg/dl)	1,0 (0,8; 1,2)	1,0 (0,8; 1,1)	1,1 (0,8; 1,3)	<0,001
EGFR (ml/min/1.73m²)	77,2 (58,5; 93,2)	79,9 (60,0; 94,2)	66,9 (51,1; 83,3)	<0,001
CRP (mg/l)	4,9 (4,9; 7,0)	4,9 (4,9; 7,0)	4,9 (4,9; 9,0)	0,14
Hämoglobin (g/dl)	13,8 (12,8; 14,8)	13,9 (12,8; 14,8)	13,7 (12,6; 14,8)	0,29
hs-cTnI 0 h (ng/l)	5,9 (2,4; 14,9)	4,6 (1,9; 8,8)	59,5 (14,6; 526,5)	<0,001
hs-cTnT 0 h (ng/l)	10,0 (5,0; 23,0)	8,0 (4,0; 15,0)	53,0 (19,0; 175,5)	<0,001
hs-cTnI 1 h (ng/l)	5,9 (2,3; 17,9)	4,4 (2,0; 9,2)	111,3 (32,7; 720,4)	<0,001
hs-cTnT 1 h (ng/l)	10,0 (5,0; 24,0)	8,0 (4,0; 15,0)	64,0 (31,0; 187,0)	<0,001
hs-cTnI 3 h (ng/l)	6,6 (2,7; 20,7)	5,2 (2,2; 10,4)	224,8 (50,4; 1 239,7)	<0,001
hs-cTnT 3 h (ng/l)	10,0 (5,0; 25,8)	8,0 (4,0; 15,0)	93,0 (38,8; 278,5)	<0,001
CK 0 h (U/l)	103,0 (73,0; 156,0)	99,0 (71,0; 144,0)	124,0 (82,0; 212,5)	<0,001
CK 1 h (U/l)	95,0 (68,0; 150,0)	93,0 (65,5; 136,0)	121,5 (78,0; 200,5)	<0,001
CK 3 h (U/l)	95,0 (65,0; 147,2)	91,0 (63,0; 132,0)	137,0 (83,0; 225,5)	<0,001

NCCP = Non Cardiac Chest Pain; CNCCP = Kardialer nicht-koronarer Brustschmerz; UAP = instabile Angina pectoris; SAP = stabile Angina pectoris; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; BMI = Body Mass Index; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; Z.n. = Zustand nach; MI = Myokardinfarkt; CAD = Koronare Herzkrankheit; PCI = Perkutane Koronarintervention; EKG = Elektrokardiographie; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CRP = C-reaktives Protein; hs-cTnI = hochsensitives kardiales Troponin I; hs-cTnT = hochsensitives kardiales Troponin T; CK = Kreatinkinase; 0 h = Baseline-Messung; 1 h = Messung nach einer Stunde; 3 h = Messung nach drei Stunden.

3.1.1.2. Merkmale von Typ 1 NSTEMI Patienten vs. nicht-Infarkt-Patienten

Zusätzlich zur Gesamtheit der NSTEMI-Patienten wurde die Gruppe der Infarkt-Patienten gesondert betrachtet, deren Beschwerden durch eine CAD und deren Komplikationen, resultierend in einem koronararteriellen Thrombus, hervorgerufen

wurden (Typ 1 NSTEMI). Bei dieser Teilgruppe der NSTEMI-Patienten fielen für nahezu alle Merkmale signifikante Unterschiede zu nicht-Infarkt-Patienten auf, bei denen dies auch für die Diagnose NSTEMI der Fall war. Lediglich bezüglich des Vorliegens einer HF gab es, im Gegensatz zu allen NSTEMI-Patienten, keinen signifikanten Unterschied zwischen Typ 1 NSTEMI-Patienten und Patienten ohne MI. Für die jeweils exakten Werte und statistischen Parameter wird auf Tab. 3 verwiesen, welche die beschriebenen Charakteristika beider Gruppen darstellt und die jeweiligen p-Werte angibt.

Tabelle 3: Patientencharakteristika; Typ 1 NSTEMI vs. Nicht-MI

	Nicht-MI (N = 799)	NSTEMI 1 (N = 114)	p-Wert
Alter (Jahre)	64,0 (51,0; 74,0)	69,0 (59,0; 76,0)	<0,001
Anzahl männlich (%)	506 (63,3)	83 (72,8)	0,059
BMI (kg/m²)	26,0 (23,4; 29,4)	26,8 (24,3; 30,0)	0,12
Arterieller Hypertonus (%)	539 (68,0)	95 (84,1)	<0,001
Hyperlipoproteinämie (%)	333 (41,7)	71 (62,3)	<0,001
Diabetes (%)	102 (12,8)	30 (26,5)	<0,001
Aktive Raucher (%)	172 (21,5)	29 (25,4)	0,34
PAVK (%)	45 (5,6)	10 (8,8)	0,20
Vorhofflimmern (%)	177 (22,2)	15 (13,2)	0,027
Herzinsuffizienz (%)	104 (13,0)	21 (18,4)	0,14
Z.n. Apoplex (%)	56 (7,0)	3 (2,6)	0,10
Brustschmerz mit Ausstrahlung (%)	200 (25,4)	51 (45,1)	<0,001
Z.n. MI (%)	115 (14,4)	32 (28,3)	<0,001
CAD (%)	260 (32,5)	59 (51,8)	<0,001
Positive Familienanamnese für CAD (%)	136 (17,9)	26 (24,1)	0,15
Niedrig-Risiko EKG (%)	490 (62,3)	36 (31,9)	<0,001
GRACE-Score	97,0 (70,0; 124,0)	116,5 (96,0; 131,0)	<0,001
Symptombeginn ≥ 3 h Anzahl (%)	527 (71,5)	77 (72,0)	1,00
Zeit bis hs-cTnI 0 h Probengewinnung (min)	23,0 (15,0; 38,0)	20,0 (12,0; 33,0)	0,027
Creatinin (mg/dl)	1,0 (0,8; 1,1)	1,1 (0,9; 1,4)	<0,001
EGFR (ml/min/1.73m²)	79,9 (60,0; 94,2)	70,0 (50,1; 82,4)	<0,001
CRP (mg/l)	4,9 (4,9; 7,0)	4,9 (4,9; 7,5)	0,46
Hämoglobin (g/dl)	13,9 (12,8; 14,8)	14,0 (12,8; 14,8)	0,92
hs-cTnI 0 h (ng/l)	4,6 (1,9; 8,8)	108,8 (25,4; 1006,2)	<0,001
hs-cTnT 0 h (ng/l)	8,0 (4,0; 15,0)	64,0 (23,0; 186,2)	<0,001
hs-cTnI 1 h (ng/l)	4,4 (2,0; 9,2)	214,3 (53,0; 1 337,3)	<0,001
hs-cTnT 1 h (ng/l)	8,0 (4,0; 15,0)	85,0 (39,0; 234,0)	<0,001
hs-cTnI 3 h (ng/l)	5,2 (2,2; 10,4)	366,4 (82,6; 1 905,5)	<0,001
hs-cTnT 3 h (ng/l)	8,0 (4,0; 15,0)	119,0 (50,2; 306,5)	<0,001
CK 0 h (U/l)	99,0 (71,0; 144,0)	132,5 (82,2; 222,0)	<0,001
CK 1 h (U/l)	93,0 (65,5; 136,0)	128,0 (78,0; 216,2)	<0,001
CK 3 h (U/l)	91,0 (63,0; 132,0)	146,0 (87,2; 246,5)	<0,001

NCCP = Non Cardiac Chest Pain; CNCCP = Kardialer nicht-koronarer Brustschmerz; UAP = instabile Angina pectoris; SAP = stabile Angina pectoris; NSTEMI 1 = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt Typ 1; BMI = Body Mass Index; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; Z.n. = Zustand nach; MI = Myokardinfarkt; CAD = Koronare Herzkrankheit; PCI = Perkutane Koronarintervention; EKG = Elektrokardiographie; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CRP = C-reaktives Protein; hs-cTnI = hochsensitives kardiales Troponin I; hs-cTnT = hochsensitives kardiales Troponin T; CK = Kreatinkinase; 0 h = Baseline-Messung; 1 h = Messung nach einer Stunde; 3 h = Messung nach drei Stunden.

3.2. Diagnostische Performance der hs-cTnI-basierten Algorithmen

Im Folgenden wird die diagnostische Performance der verschiedenen unter 2.6. beschriebenen hs-cTnI-basierten Algorithmen zur Diagnostik eines MI dargestellt. Am Ende eines jeden Abschnitts findet sich eine zusammenfassende Ergebnistabelle.

3.2.1. Einmalige hs-cTnI-Bestimmung

Diagnose NSTEMI: Die AUC einer einmaligen hs-cTnI-Bestimmung für die Diagnose NSTEMI betrug 0,892. In Abbildung 4 ist die entsprechende ROC-Kurve dargestellt. Die Bestimmung der hs-cTnI-Konzentration bei Aufnahme erfolgte bei insgesamt 958 Probanden. 179 erhielten die Enddiagnose NSTEMI, bei 779 wurde ein MI ausgeschlossen. Der höchste berechnete NPV lag bei 99,5 % (95 % CI: 97,3 %; 100,0 %) bei einer hs-cTnI-Konzentration von 2 ng/l als Grenzwert für den Ausschluss eines MI. Bei dieser Konzentration wäre der Ausschluss eines NSTEMI bei 207 Patienten erfolgt (206 TN; 1 FN). Dies entspricht 21,5 % der gesamten Stichprobe bzw. 26,4 % aller Probanden ohne MI, bei denen ein MI korrekt ausgeschlossen worden wäre. Bei einem Grenzwert von 1,9 ng/l lag der NPV ebenfalls bei 99,5 % (95 % CI: 97,2 %; 100,0 %). Für diesen Grenzwert, welcher aktuell auch von der ESC empfohlen wird, wäre bei 199 Patienten ein MI ausgeschlossen worden (198 TN, 1 FN) (4). Dies entspricht 20,7 % aller Probanden bzw. 25,4 % der Patienten ohne MI, bei denen ein korrekter Ausschluss erfolgt wäre. Bei steigenden hs-cTnI-Konzentrationen, als Grenzwert für die Diagnose NSTEMI, sanken die Sensitivität und der NPV kontinuierlich. Der NPV bei der höchsten betrachteten hs-cTnI-Konzentration (27 ng/l) betrug 91,3 % (95 % CI: 89,1 %; 93,1 %). Bei dieser Konzentration als Grenzwert hätten mit 92,4 % (720) nahezu alle Patienten ohne MI ausgeschlossen werden können, jedoch wären 38,5 % (69) der Patienten mit MI falsch negativ getestet worden. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnI für NSTEMI vs. Nicht-MI

hs-cTnI 0 h Cutoff; ng/l	Sensitivität	Spezifität	NPV	TP+FN	TN+FP
1,9	99,4 (96,9; 100,0)	25,4 (22,4; 28,6)	99,5 (97,2; 100,0)	178+1=179	198+581=779
2	99,4 (96,9; 100,0)	26,4 (23,4; 29,7)	99,5 (97,3; 100,0)	178+1=179	206+573=779
3	98,9 (96,0; 99,9)	35,4 (32,1; 38,9)	99,3 (97,4; 99,9)	177+2=179	276+503=779
4	96,6 (92,8; 98,8)	45,2 (41,7; 48,8)	98,3 (96,4; 99,4)	173+6=179	352+427=779
5	93,9 (89,3; 96,9)	53,8 (50,2; 57,3)	97,4 (95,5; 98,7)	168+11=179	419+360=779
10	81,6 (75,1; 87,0)	78,3 (75,2; 81,2)	94,9 (92,9; 96,4)	146+33=179	610+169=779
15	74,3 (67,2; 80,5)	87,0 (84,5; 89,3)	93,6 (91,6; 95,3)	133+46=179	678+101=779
20	69,3 (62,0; 75,9)	90,2 (87,9; 92,2)	92,7 (90,7; 94,5)	124+55=179	703+76=779
25	64,2 (56,8; 71,3)	91,8 (89,6; 93,6)	91,8 (89,6; 93,6)	115+64=179	715+64=779
27	61,5 (53,9; 68,6)	92,4 (90,3; 94,2)	91,3 (89,1; 93,1)	110+69=179	720+59=779

0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; NSTEMI =Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; MI = Myokardinfarkt; NPV = negativ prädiktiver Wert; TP = richtig positiv; FN = falsch negativ;TN = richtig negativ; FP = falsch positiv; Angaben für Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV in %, für TP+FN sowie TN+FP in absoluten Zahlen.

Diagnose Typ 1 NSTEMI: Gesondert erfolgte die Untersuchung der diagnostischen Performance für die Diagnose Typ 1 NSTEMI. Für diese Diagnose betrug die AUC einer einmaligen hs-cTnI-Bestimmung 0,918. Abbildung 5 zeigt die entsprechende ROC-Kurve. 112 von 891 Probanden erhielten diese Diagnose, bei den Übrigen konnte ein MI ausgeschlossen werden. Auch bei dieser Untersuchung betrug der höchste berechnete NPV 99,5 % (95 % CI: 97,3 %; 100,0 %) bei einer hs-cTnI-Konzentration von 2 ng/l. Die absolute Zahl, der bei diesem Grenzwert ausgeschlossenen Patienten blieb mit 207 (206 TN; 1 FN) konstant. Dies entspricht 23,4 % der betrachteten Stichprobe und 26,4 % der Patienten ohne MI, für welche der korrekte Ausschluss erfolgt wäre. Allerdings ist der Anteil der ausgeschlossenen Patienten, bezogen auf die analysierte Stichprobe, nur eingeschränkt zu interpretieren, da, wie o.g., Patienten mit anderen NSTEMI-Formen nicht berücksichtigt wurden. Bei einem Grenzwert von 1,9 ng/l lag der NPV für die Diagnose Typ 1 NSTEMI ebenfalls bei 99,5 % (95 % CI: 97,2 %; 100,0 %). Dies hätte zum Ausschluss von 199 Patienten geführt (198 TN; 1 FN), was dem korrekten Ausschluss von 22,2 % der gesamten Stichprobe bzw. 25,4 % aller Patienten ohne MI entspricht. Die Dynamik der diagnostischen Parameter bei steigenden hs-cTnI-Konzentrationen als Grenzwert zur Diagnosestellung verhielt sich analog zur Untersuchung für die Diagnose NSTEMI. Der NPV bei einer hs-cTnI-Konzentration von 27 ng/l betrug 95,7 % (95 % CI: 94,0 %; 97,1 %). Auch hier blieb die Zahl korrekt ausgeschlossener Probanden konstant zur Untersuchung für die Diagnose NSTEMI. Von 112 Typ 1 NSTEMI-Patienten wären bei

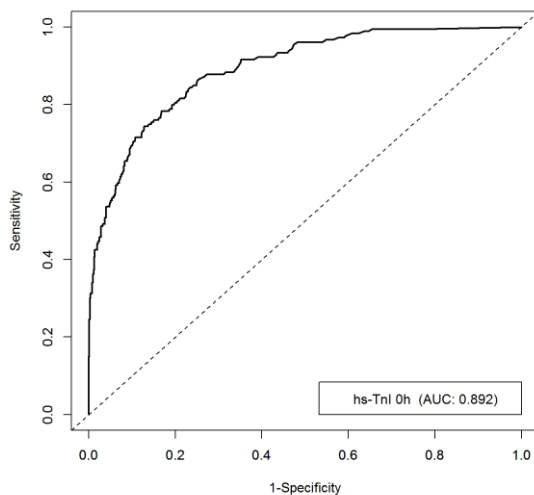
diesem Grenzwert 28,6 % (32) fälschlich ausgeschlossen worden. Tab. 5 fasst die beschriebenen Ergebnisse zusammen.

Tabelle 5: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnI für Typ 1 NSTEMI vs. Nicht-MI

hs-cTnI 0 h Cutoff; ng/l	Sensitivität	Spezifität	NPV	TP+FN	TN+FP
1,9	99,1 (95,1; 100,0)	25,4 (22,4; 28,6)	99,5 (97,2; 100,0)	111+1=112	198+581=779
2	99,1 (95,1; 100,0)	26,4 (23,4; 29,7)	99,5 (97,3; 100,0)	111+1=112	206+573=779
3	98,2 (93,7; 99,8)	35,4 (32,1; 38,9)	99,3 (97,4; 99,9)	110+2=112	276+503=779
4	96,4 (91,1; 99,0)	45,2 (41,7; 48,8)	98,9 (97,1; 99,7)	108+4=112	352+427=779
5	95,5 (89,9; 98,5)	53,8 (50,2; 57,3)	98,8 (97,3; 99,6)	107+5=112	419+360=779
10	87,5 (79,9; 93,0)	78,3 (75,2; 81,2)	97,8 (96,3; 98,8)	98+14=112	610+169=779
15	82,1 (73,8; 88,7)	87,0 (84,5; 89,3)	97,1 (95,6; 98,2)	92+20=112	678+101=779
20	80,4 (71,8; 87,3)	90,2 (87,9; 92,2)	97,0 (95,4; 98,1)	90+22=112	703+76=779
25	75,0 (65,9; 82,7)	91,8 (89,6; 93,6)	96,2 (94,6; 97,5)	84+28=112	715+64=779
27	71,4 (62,1; 79,6)	92,4 (90,3; 94,2)	95,7 (94,0; 97,1)	80+32=112	720+59=779

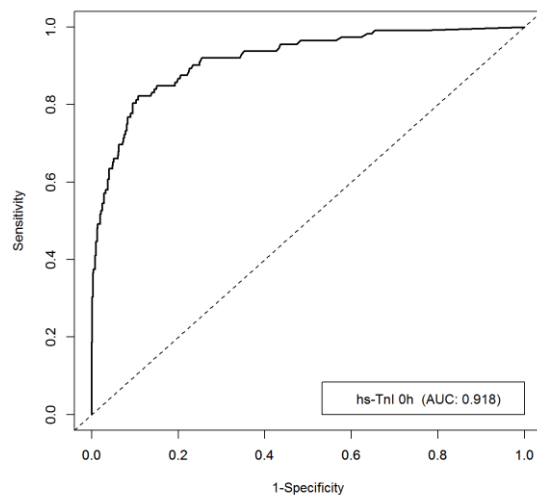
0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; NSTEMI =Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; MI = Myokardinfarkt; NPV = negativ prädiktiver Wert; TP = richtig positiv; FN = falsch negativ; TN = richtig negativ; FP = falsch positiv; Angaben für Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV in %, für TP+FN sowie TN+FP in absoluten Zahlen.

Abbildung 4: ROC-Kurve für 0 h-hs-cTnI für NSTEMI



ROC = Receiver Operator Characteristic; 0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; AUC = Fläche unter der Kurve.

Abbildung 5: ROC-Kurve für 0 h-hs-cTnI für Typ 1 NSTEMI



ROC = Receiver Operator Characteristic; 0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; AUC = Fläche unter der Kurve.

3.2.2. Einmalige hs-cTnI-Bestimmung + EKG

Diagnose NSTEMI: Bei 943 Patienten lagen sowohl eine initiale hs-TnI Bestimmung als auch Informationen über das Aufnahme-EKG vor. 176 dieser Patienten erhielten die Diagnose NSTEMI. Bei Kombination von hs-cTnI-Konzentration und EKG als Kriterien zur Diagnosestellung lag der NPV bis zu einem hs-cTnI-Cutoff von 3 ng/l bei 100,0 % (95 % CI: 97,7 %; 100,0 %) (Tab. 6). Bei dieser Konzentration wäre bei 218 Patienten der korrekte Ausschluss eines MI erfolgt, ohne einen Patienten falsch negativ zu testen. Dies entspricht 23,1 % aller getesteten Probanden und 28,4 % aller Patienten ohne MI. Im Vergleich hierzu lag der NPV einer alleinigen hs-cTnI-Bestimmung bei diesem Grenzwert bei 99,3 % (95 % CI: 97,4 %; 99,9 %), was einen MI bei 35,4 % der nicht-Infarkt-Patienten korrekt ausgeschlossen hätte. Ab einer Konzentration von 4 ng/l lag der NPV mit 99,3 % (95 % CI: 97,4 %; 99,9 %) unter dem höchsten berechneten NPV bei alleiniger hs-cTnI-Bestimmung (s. 3.2.1.), jedoch lag der NPV bei gleichen Konzentrationen im direkten Vergleich stets höher. Bei 27 ng/l als Grenzwert lag der NPV bei 95,1 % (95 % CI: 92,8 %; 96,8 %), was zum korrekten Ausschluss von 60,5 % der Patienten (464) ohne MI, bei 13,6 % (24) falsch negativ getesteten NSTEMI-Patienten geführt hätte. Durch Hinzunahme des EKG-Befundes als diagnostisches Kriterium wird somit ein maximaler NPV für den Ausschluss eines MI erzielt, der auch bei höheren hs-cTnI-Konzentrationen erhalten bleibt, als es bei alleiniger hs-cTnI-Messung der Fall ist. Eine Übersicht der errechneten Parameter findet sich in Tab. 6

Tabelle 6: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnI + EKG für NSTEMI vs. Nicht-MI

hs-cTnI 0 h Cutoff; ng/l	Sensitivität	Spezifität	NPV	TP+FN	TN+FP
1,9	100,0 (97,9; 100,0)	20,6 (17,8; 23,6)	100,0 (97,7; 100,0)	176+0=176	158+609=767
2	100,0 (97,9; 100,0)	21,5 (18,7; 24,6)	100,0 (97,8; 100,0)	176+0=176	165+602=767
3	100,0 (97,9; 100,0)	28,4 (25,3; 31,8)	100,0 (98,3; 100,0)	176+0=176	218+549=767
4	98,9 (96,0; 99,9)	35,7 (32,3; 39,2)	99,3 (97,4; 99,9)	174+2=176	274+493=767
5	97,2 (93,5; 99,1)	41,9 (38,3; 45,4)	98,5 (96,5; 99,5)	171+5=176	321+446=767
10	92,0 (87,0; 95,6)	56,1 (52,5; 59,6)	96,8 (94,8; 98,3)	162+14=176	430+337=767
15	90,3 (85,0; 94,3)	58,4 (54,8; 61,9)	96,3 (94,2; 97,9)	159+17=176	448+319=767
20	88,6 (83,0; 92,9)	59,5 (55,9; 63,0)	95,8 (93,6; 97,4)	156+20=176	456+311=767
25	86,4 (80,4; 91,1)	60,2 (56,7; 63,7)	95,1 (92,7; 96,8)	152+24=176	462+305=767
27	86,4 (80,4; 91,1)	60,5 (56,9; 64,0)	95,1 (92,8; 96,8)	152+24=176	464+303=767

0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; EKG = Elektrokardiogramm; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; MI = Myokardinfarkt; NPV = negativ prädiktiver Wert; TP = richtig positiv; FN = falsch negativ; TN = richtig negativ; FP = falsch positiv; Angaben für Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV in %, für TP+FN sowie TN+FP in absoluten Zahlen.

Diagnose Typ 1 NSTEMI: Bei alleiniger Betrachtung der spezifischeren Diagnose Typ 1 NSTEMI erhielten 111 der 878 betrachteten Teilnehmer die Diagnose Typ 1 NSTEMI. Auch für diese enger gefasste Diagnose lag der NPV bis zu einer hs-cTnI-Konzentration von 3 ng/l bei 100 % (95 % CI: 98,3 %; 100,0 %) und es wären ebenso bei 218 Patienten ein MI korrekt ausgeschlossen worden. Dies entspricht 23,9 % aller betrachteten Teilnehmer bzw. 28,4 % der Patienten ohne MI. Bis zu einer Konzentration von 5 ng/l lag der NPV dieses Algorithmus mit 99,7 % (95 % CI: 98,3 %; 100,0 %) über dem höchsten NPV, welcher für diese Gruppe mit einer einmaligen hs-cTnI-Bestimmung erzielt werden konnte [99,5 % (95 % CI: 97,2 %; 100,0 %)]. Bei dieser Konzentration wäre bei 36,7 % der Patienten ein MI ausgeschlossen worden (321 TN, 1 FN). Für alle untersuchten hs-cTnI-Konzentrationen lag der NPV im direkten Vergleich durchgehend über dem einer alleinigen hs-cTnI-Messung. Bei der höchsten untersuchten hs-cTnI-Konzentration (27 ng/l) lag der NPV bei 97,7 % (95 % CI: 95,9 %; 98,8 %). Dadurch wäre ein MI bei 54,1 % der Patienten ausgeschlossen worden (464 TN, 11 FN), was 60,5 % aller Patienten ohne MI, bei 9,9 % falsch negativ getesteten Typ 1 NSTEMI-Patienten entspricht. Somit lassen sich auch für die Diagnose Typ 1 NSTEMI die Beobachtungen anstellen, welche bereits für die Diagnose NSTEMI beschrieben wurden. Für die weiteren diagnostischen Parameter wird auf Tab. 7 verwiesen, welche diese, ebenso wie die o.g., zusammenfassend darstellt.

Tabelle 7: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnI + EKG für Typ 1 NSTEMI vs. Nicht-MI

hs-cTnI 0 h Cutoff; ng/l	Sensitivität	Spezifität	NPV	TP+FN	TN+FP
1,9	100,0 (96,7; 100,0)	20,6 (17,8; 23,6)	100,0 (97,7; 100,0)	111+0=111	158+609=767
2	100,0 (96,7; 100,0)	21,5 (18,7; 24,6)	100,0 (97,8; 100,0)	111+0=111	165+602=767
3	100,0 (96,7; 100,0)	28,4 (25,3; 31,8)	100,0 (98,3; 100,0)	111+0=111	218+549=767
4	99,1 (95,1; 100,0)	35,7 (32,3; 39,2)	99,6 (98,0; 100,0)	110+1=111	274+493=767
5	99,1 (95,1; 100,0)	41,9 (38,3; 45,4)	99,7 (98,3; 100,0)	110+1=111	321+446=767
10	93,7 (87,4; 97,4)	56,1 (52,5; 59,6)	98,4 (96,7; 99,4)	104+7=111	430+337=767
15	91,0 (84,1; 95,6)	58,4 (54,8; 61,9)	97,8 (96,0; 98,9)	101+10=111	448+319=767
20	91,0 (84,1; 95,6)	59,5 (55,9; 63,0)	97,9 (96,1; 99,0)	101+10=111	456+311=767
25	90,1 (83,0; 94,9)	60,2 (56,7; 63,7)	97,7 (95,9; 98,8)	100+11=111	462+305=767
27	90,1 (83,0; 94,9)	60,5 (56,9; 64,0)	97,7 (95,9; 98,8)	100+11=111	464+303=767

0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; EKG = Elektrokardiogramm; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; MI = Myokardinfarkt; NPV = negativ prädiktiver Wert; TP = richtig positiv; FN = falsch negativ; TN = richtig negativ; FP = falsch positiv.

3.2.3. Einmalige hs-cTnI-Bestimmung + Echokardiographie

Diagnose NSTEMI: Bei 638 Patienten wurde im Verlauf der Diagnostik eine TTE, zusätzlich zur hs-cTnI-Messung, durchgeführt, wovon 138 die Diagnose NSTEMI erhielten. Der höchste bestimmte NPV lag bei 99,4 % (95 % CI: 96,6 %; 100,0 %) bei einer hs-cTnI-Konzentration von 3 ng/l (Tab. 8). Bei dieser Konzentration wäre bei 161 Patienten ein MI ausgeschlossen worden (160 TN, 1 FN). Dieser NPV lag unter dem höchsten berechneten NPV einer alleinigen hs-cTnI-Messung und für keine Konzentration wurde ein, im direkten Vergleich, höherer NPV berechnet. Tab. 8 fasst die berechneten Parameter übersichtsartig zusammen.

Tabelle 8: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnI + TTE für NSTEMI vs. Nicht-MI

hs-cTnI 0 h Cutoff; ng/l	Sensitivität	Spezifität	NPV	TP+FN	TN+FP
1,9	99,3 (96,0; 100,0)	25,0 (21,3; 29,0)	99,2 (95,7; 100,0)	137+1=138	125+375=500
2	99,3 (96,0; 100,0)	26,0 (22,2; 30,1)	99,2 (95,8; 100,0)	137+1=138	130+370=500
3	99,3 (96,0; 100,0)	32,0 (27,9; 36,3)	99,4 (96,6; 100,0)	137+1=138	160+340=500
4	97,8 (93,8; 99,5)	41,8 (37,4; 46,3)	98,6 (95,9; 99,7)	135+3=138	209+291=500
5	94,2 (88,9; 97,5)	49,8 (45,3; 54,3)	96,9 (94,0; 98,6)	130+8=138	249+251=500
10	88,4 (81,9; 93,2)	67,0 (62,7; 71,1)	95,4 (92,7; 97,4)	122+16=138	335+165=500
15	85,5 (78,5; 90,9)	71,8 (67,6; 75,7)	94,7 (92,0; 96,7)	118+20=138	359+141=500
20	81,9 (74,4; 87,9)	73,4 (69,3; 77,2)	93,6 (90,7; 95,8)	113+25=138	367+133=500
25	80,4 (72,8; 86,7)	74,2 (70,1; 78,0)	93,2 (90,3; 95,5)	111+27=138	371+129=500
27	79,0 (71,2; 85,5)	74,4 (70,3; 78,2)	92,8 (89,8; 95,1)	109+29=138	372+128=500

0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; TTE = transthorakale Echokardiographie; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; MI = Myokardinfarkt; NPV = negativ prädiktiver Wert; TP = richtig positiv; FN = falsch negativ; TN = richtig negativ; FP = falsch positiv; Angaben für Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV in %, für TP+FN sowie TN+FP in absoluten Zahlen.

Diagnose Typ 1 NSTEMI: Für die enger gefasste Diagnose Typ 1 NSTEMI reduzierte sich die Anzahl betrachteter Probanden auf 590 für welche bei Aufnahme sowohl eine hs-cTnI-Messung erfolgte als auch eine TTE-Studie angefertigt wurde. 90 Patienten erhielten die Diagnose Typ 1 NSTEMI. Auch hier lag der höchste berechnete NPV mit 99,4 % (95 % CI: 96,6 %; 100,0 %) bei einer hs-cTnI-Konzentration von 3 ng/l unter dem einer alleinigen hs-cTnI-Messung bei 2 ng/l [99,5 % (95 % CI: 97,3 %; 100,0 %)]. Tab. 9 stellt eine Übersicht der berechneten diagnostischen Parameter dar.

Tabelle 9: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnI + TTE für Typ 1 NSTEMI vs. Nicht-MI

hs-cTnI 0 h Cutoff; ng/l	Sensitivität	Spezifität	NPV	TP+FN	TN+FP
1,9	98,9 (94,0; 100,0)	25,0 (21,3; 29,0)	99,2 (95,7; 100,0)	89+1=90	125+375=500
2	98,9 (94,0; 100,0)	26,0 (22,2; 30,1)	99,2 (95,8; 100,0)	89+1=90	130+370=500
3	98,9 (94,0; 100,0)	32,0 (27,9; 36,3)	99,4 (96,6; 100,0)	89+1=90	160+340=500
4	97,8 (92,2; 99,7)	41,8 (37,4; 46,3)	99,1 (96,6; 99,9)	88+2=90	209+291=500
5	96,7 (90,6; 99,3)	49,8 (45,3; 54,3)	98,8 (96,6; 99,8)	87+3=90	249+251=500
10	92,2 (84,6; 96,8)	67,0 (62,7; 71,1)	98,0 (95,8; 99,2)	83+7=90	335+165=500
15	91,1 (83,2; 96,1)	71,8 (67,6; 75,7)	97,8 (95,8; 99,1)	82+8=90	359+141=500
20	90,0 (81,9; 95,3)	73,4 (69,3; 77,2)	97,6 (95,5; 98,9)	81+9=90	367+133=500
25	88,9 (80,5; 94,5)	74,2 (70,1; 78,0)	97,4 (95,2; 98,7)	80+10=90	371+129=500
27	86,7 (77,9; 92,9)	74,4 (70,3; 78,2)	96,9 (94,6; 98,4)	78+12=90	372+128=500

0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; TTE = transthorakale Echokardiographie; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; MI = Myokardinfarkt; NPV = negativ prädiktiver Wert; TP = richtig positiv; FN = falsch negativ; TN = richtig negativ; FP = falsch positiv; Angaben für Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV in %, für TP+FN sowie TN+FP in absoluten Zahlen.

3.2.4. Einmalige hs-cTnI-Bestimmung + GRACE-Score

Diagnose NSTEMI: Bei allen 958 Patienten, für die eine initiale hs-cTnI-Konzentration bei Aufnahme bestimmt wurde, wurde eine Risikostratifizierung mittels des GRACE-Scores vorgenommen, wovon 179 Patienten die Diagnose NSTEMI erhielten. Der höchste berechnete NPV lag bei 99,5 % (95 % CI: 97,3 %; 100,0 %) bei einer hs-cTnI-Konzentration von 2 ng/l. Bei diesem Grenzwert wäre ein MI bei 204 Patienten (203 TN; 1 FN) ausgeschlossen worden. Dies entspricht einem korrekt ausgeschlossenen MI bei 21,2 % der gesamten Stichprobe bzw. 26,1 % der Patienten ohne MI, was einen geringfügig kleineren Anteil im Vergleich zur Diagnostik mittels alleiniger hs-cTnI-Messung darstellt. Ab einem hs-cTnI-Grenzwert von 4 ng/l lag der NPV des Kombinationsalgorithmus über dem einer alleinigen Baseline hs-cTnI-Messung. Für eine übersichtliche Darstellung, sowie weitere berechnete diagnostische Parameter wird auf Tab. 10 verwiesen.

Tabelle 10: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnI + GRACE-Score für NSTEMI vs. Nicht-MI

hs-cTnI 0 h Cutoff; ng/l	Sensitivität	Spezifität	NPV	TP+FN	TN+FP
1,9	99,4 (96,9; 100,0)	25,0 (22,0; 28,2)	99,5 (97,2; 100,0)	178+1=179	195+584=779
2	99,4 (96,9; 100,0)	26,1 (23,0; 29,3)	99,5 (97,3; 100,0)	178+1=179	203+576=779
3	98,9 (96,0; 99,9)	34,8 (31,4; 38,2)	99,3 (97,4; 99,9)	177+2=179	271+508=779
4	96,6 (92,8; 98,8)	44,5 (41,0; 48,1)	98,3 (96,3; 99,4)	173+6=179	347+432=779
5	94,4 (90,0; 97,3)	52,6 (49,1; 56,2)	97,6 (95,7; 98,9)	169+10=179	410+369=779
10	84,9 (78,8; 89,8)	73,7 (70,4; 76,7)	95,5 (93,5; 97,0)	152+27=179	574+205=779
15	79,9 (73,3; 85,5)	79,8 (76,9; 82,6)	94,5 (92,5; 96,1)	143+36=179	622+157=779
20	76,0 (69,0; 82,0)	81,4 (78,5; 84,1)	93,6 (91,5; 95,4)	136+43=179	634+145=779
25	73,2 (66,1; 79,5)	82,4 (79,6; 85,0)	93,0 (90,9; 94,8)	131+48=179	642+137=779
27	71,5 (64,3; 78,0)	82,8 (80,0; 85,4)	92,7 (90,5; 94,5)	128+51=179	645+134=779

0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; NSTEMI =Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; MI = Myokardinfarkt; NPV = negativ prädiktiver Wert; TP = richtig positiv; FN = falsch negativ; TN = richtig negativ; FP = falsch positiv; Angaben für Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV in %, für TP+FN sowie TN+FP in absoluten Zahlen.

Diagnose Typ 1 NSTEMI: Von 891 untersuchten Probanden erhielten 112 die Diagnose Typ 1 NSTEMI. Auch hier lag der höchste errechnete NPV bei 99,5 % (95 % CI: 97,3 %; 100,0 %) bei einer hs-cTnI-Konzentration von 2 ng/l. Bei diesem Cutoff wäre ein Typ 1 NSTEMI bei 22,8 % der untersuchten Stichprobe und 26,1 % der Patienten ohne MI korrekt ausgeschlossen worden. Bezüglich des Vergleichs des Kombinationsalgorithmus und einer alleinigen hs-cTnI-Messung entsprechen die Ergebnisse denen für die Diagnose NSTEMI (Tab. 11).

Tabelle 11: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnI + GRACE-Score für Typ 1 NSTEMI vs. Nicht-MI

hs-cTnI 0 h Cutoff; ng/l	Sensitivität	Spezifität	NPV	TP+FN	TN+FP
1,9	99,1 (95,1; 100,0)	25,0 (22,0; 28,2)	99,5 (97,2; 100,0)	111+1=112	195+584=779
2	99,1 (95,1; 100,0)	26,1 (23,0; 29,3)	99,5 (97,3; 100,0)	111+1=112	203+576=779
3	98,2 (93,7; 99,8)	34,8 (31,4; 38,2)	99,3 (97,4; 99,9)	110+2=112	271+508=779
4	96,4 (91,1; 99,0)	44,5 (41,0; 48,1)	98,9 (97,1; 99,7)	108+4=112	347+432=779
5	96,4 (91,1; 99,0)	52,6 (49,1; 56,2)	99,0 (97,5; 99,7)	108+4=112	410+369=779
10	89,3 (82,0; 94,3)	73,7 (70,4; 76,7)	98,0 (96,5; 98,9)	100+12=112	574+205=779
15	84,8 (76,8; 90,9)	79,8 (76,9; 82,6)	97,3 (95,8; 98,4)	95+17=112	622+157=779
20	83,0 (74,8; 89,5)	81,4 (78,5; 84,1)	97,1 (95,5; 98,2)	93+19=112	634+145=779
25	79,5 (70,8; 86,5)	82,4 (79,6; 85,0)	96,5 (94,9; 97,8)	89+23=112	642+137=779
27	76,8 (67,9; 84,2)	82,8 (80,0; 85,4)	96,1 (94,4; 97,5)	86+26=112	645+134=779

0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; NSTEMI =Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; MI = Myokardinfarkt; NPV = negativ prädiktiver Wert; TP = richtig positiv; FN = falsch negativ; TN = richtig negativ; FP = falsch positiv; Angaben für Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV in %, für TP+FN sowie TN+FP in absoluten Zahlen.

3.2.5. Zusammenfassung der diagnostischen Performance aller Algorithmen

Zusammenfassend lässt sich herausstellen, dass die einmalige hs-cTnI-Bestimmung im Bereich von Konzentrationen um das LoD einen hohen NPV für den Ausschluss eines NSTEMI bzw. Typ 1 NSTEMI aufweist. Dieser lässt sich durch Hinzunahme der Informationen eines 12-Kanal-EKGs steigern. Die Hinzunahme anderer einzelner Parameter (TTE, GRACE-Score) erhöht die diagnostische Sicherheit zum Ausschluss eines MI nicht. Tab. 12 liefert hierzu eine Übersicht über die besprochenen Parameter und deren diagnostische Performance für den Ausschluss eines NSTEMI für alle untersuchten Algorithmen. Tab. 13 liefert die gleichen Informationen für die Diagnose Typ 1 NSTEMI.

Tabelle 12: Übersicht der besprochenen Parameter aller untersuchten Algorithmen für die Diagnose NSTEMI

	hs-cTnI	hs-cTnI + EKG	hs-cTnI + TTE	hs-cTnI + GRACE
NPV max. (95 % CI)	99,5 (97,3; 100,0)	100,0 (98,3; 100,0)	99,4 (96,6; 100,0)	99,5 (97,3; 100,0)
entspr. hs-cTnI (ng/l)	2	3	3	2
TN (% kein MI)	206 (26,4)	218 (28,4)	160 (32,0)	203 (26,1)
FN (% MI)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,6)

NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; EKG = Elektrokardiogramm; TTE = transthorakale Echokardiographie; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; NPV = negativ prädiktiver Wert; max. = maximal; CI = Konfidenzintervall; entspr. = entsprechend; TN = richtig negativ; MI = Myokardinfarkt; FN = falsch negativ; Angaben für NPV max. in %.

Tabelle 13: Übersicht der besprochenen Parameter aller untersuchten Algorithmen für die Diagnose Typ 1 NSTEMI

	hs-cTnI	hs-cTnI + EKG	hs-cTnI + TTE	hs-cTnI + GRACE
NPV max. (95 % CI)	99,5 (97,3; 100,0)	100,0 (98,3; 100,0)	99,4 (96,6; 100,0)	99,5 (97,3; 100,0)
entspr. hs-cTnI (ng/l)	2	3	3	2
TN (% kein MI)	206 (26,4)	218 (28,4)	160 (32,0)	203 (26,1)
FN (% MI)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,9)

NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; EKG = Elektrokardiogramm; TTE = transthorakale Echokardiographie; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; NPV = negativ prädiktiver Wert; max. = maximal; CI = Konfidenzintervall; entspr. = entsprechend; TN = richtig negativ; MI = Myokardinfarkt; FN = falsch negativ; Angaben für NPV max. in %.

3.3. Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen vorgestellt. Diese wurden für folgenden Algorithmus durchgeführt: 0 h-hs-cTnI \leq 3ng/l UND niedrig-Risiko-EKG

Für diesen Algorithmus zeigte sich, wie unter 3.2. bereits dargestellt, der deutlichste Zusatznutzen gegenüber einer alleinigen Bestimmung der hs-cTnI-Konzentration. Auf Subgruppenanalysen für die anderen Algorithmen wurde verzichtet.

Diagnose NSTEMI: Für alle untersuchten Subgruppen lag der berechnete NPV, sowie die Sensitivität bei 100 %. Somit behält der Algorithmus für sämtliche untersuchten Subgruppen seine hohe diagnostische Sicherheit zum Ausschluss eines MI bei. Tab. 14 liefert eine Übersicht der, für die jeweiligen Subgruppen bestimmten, Parameter.

Tabelle 14: Subgruppenanalyse für Rule-Out bei 0 h-hs-cTnI \leq 3ng/l UND niedrig-Risiko-EKG für NSTEMI vs. kein MI

Subgruppe	Sensitivität	Spezifität	NPV	TP+FN	TN+FP	Gesamtzahl
keine AF	100,0 (97,3; 100,0)	34,9 (31,1; 38,9)	100,0 (98,3; 100,0)	136+0=136	210+391=601	737
AF	100,0 (91,2; 100,0)	4,8 (2,1; 9,3)	100,0 (63,1; 100,0)	40+0=40	8+158=166	206
keine HF	100,0 (97,4; 100,0)	31,8 (28,3; 35,5)	100,0 (98,3; 100,0)	139+0=139	213+456=669	808
HF	100,0 (90,5; 100,0)	5,1 (1,7; 11,5)	100,0 (47,8; 100,0)	37+0=37	5+93=98	135
Frauen	100,0 (93,5; 100,0)	35,0 (29,4; 40,9)	100,0 (96,3; 100,0)	55+0=55	99+184=283	338
Männer	100,0 (97,0; 100,0)	24,6 (20,8; 28,7)	100,0 (96,9; 100,0)	121+0=121	119+365=484	605
Zeit seit Symptombeginn < 3 h	100,0 (92,7; 100,0)	31,9 (25,5; 38,7)	100,0 (94,5; 100,0)	49+0=49	65+139=204	253
Zeit seit Symptombeginn \geq 3 h	100,0 (96,9; 100,0)	26,8 (23,0; 30,9)	100,0 (97,3; 100,0)	118+0=118	135+369=504	622
eGFR > 45 ml/min/1,73m ²	100,0 (97,5; 100,0)	31,7 (28,2; 35,3)	100,0 (98,3; 100,0)	144+0=144	214+462=676	820
eGFR \leq 45 ml/min/1,73m ²	100,0 (88,8; 100,0)	3,4 (0,7; 9,6)	100,0 (29,2; 100,0)	31+0=31	3+85=88	119

0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; EKG = Elektrokardiogramm; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; MI = Myokardinfarkt; NPV = negativ prädiktiver Wert; TP = richtig positiv; FN = falsch negativ; TN = richtig negativ; FP = falsch positiv; AF = Vorhofflimmern; HF = Herzinsuffizienz; eGFR =

geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Angaben für Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV in %, für TP+FN sowie TN+FP in absoluten Zahlen.

Diagnose Typ 1 NSTEMI: Auch für die Diagnose Typ 1 NSTEMI lagen die berechneten NPVs und die Sensitivität des Algorithmus für alle untersuchten Subgruppen bei 100 %. Dieser behält für diese Diagnose somit ebenfalls seine Sicherheit beim Ausschluss eines MI bei. Tab. 15 stellt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Diagnose Typ 1 NSTEMI dar.

Tabelle 15: Subgruppenanalyse für Rule-Out bei 0 h-hs-cTnI ≤ 3 ng/l UND niedrig-Risiko-EKG für Typ 1 NSTEMI vs. kein MI

Subgruppe	Sensitivität	Spezifität	NPV	TP+FN	TN+FP	Gesamtzahl
keine AF	100,0 (96,2; 100,0)	34,9 (31,1; 38,9)	100,0 (98,3; 100,0)	96+0=96	210+391=601	697
AF	100,0 (78,2; 100,0)	4,8 (2,1; 9,3)	100,0 (63,1; 100,0)	15+0=15	8+158=166	181
keine HF	100,0 (96,0; 100,0)	31,8 (28,3; 35,5)	100,0 (98,3; 100,0)	91+0=91	213+456=669	760
HF	100,0 (83,2; 100,0)	5,1 (1,7; 11,5)	100,0 (47,8; 100,0)	20+0=20	5+93=98	118
Frauen	100,0 (88,1; 100,0)	35,0 (29,4; 40,9)	100,0 (96,3; 100,0)	29+0=29	99+184=283	312
Männer	100,0 (95,6; 100,0)	24,6 (20,8; 28,7)	100,0 (96,9; 100,0)	82+0=82	119+365=484	566
Zeit seit Symptombeginn < 3 h	100,0 (88,1; 100,0)	31,9 (25,5; 38,7)	100,0 (94,5; 100,0)	29+0=29	65+139=204	233
Zeit seit Symptombeginn \geq 3 h	100,0 (95,3; 100,0)	26,8 (23,0; 30,9)	100,0 (97,3; 100,0)	76+0=76	135+369=504	580
eGFR > 45 ml/min/1,73m ²	100,0 (96,0; 100,0)	31,7 (28,2; 35,3)	100,0 (98,3; 100,0)	90+0=90	214+462=676	766
eGFR \leq 45 ml/min/1,73m ²	100,0 (83,2; 100,0)	3,4 (0,7; 9,6)	100,0 (29,2; 100,0)	20+0=20	3+85=88	108

0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; EKG = Elektrokardiogramm; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; MI = Myokardinfarkt; NPV = negativ prädiktiver Wert; TP = richtig positiv; FN = falsch negativ; TN = richtig negativ; FP = falsch positiv; AF = Vorhofflimmern; HF = Herzinsuffizienz; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Angaben für Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV in %, für TP+FN sowie TN+FP in absoluten Zahlen.

3.4. Ereignisse während des Nachverfolgungszeitraums

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Nachverfolgung der Studienteilnehmer bezüglich stattgefundener Ereignisse besprochen. Die mediane Nachverfolgungs-Zeit betrug 1,5 Jahre, die maximale Zeit 2,8 Jahre. Wie bereits in 2.5. dargelegt, wurden die Ereignisse bis 1 Jahr, nach Vorstellung in der Notaufnahme des UKE untersucht. Für diesen Zeitraum lag eine nahezu vollständige Nachverfolgung der Studienteilnehmer vor (99,9 %; 982/983).

3.4.1. Ereignisse innerhalb der gesamten Studienpopulation

Auf die Gesamtheit der Stichprobe bezogen, traten während des beobachteten Zeitraums 404 Ereignisse auf. Bei insgesamt 235 (23,9 %) Patienten trat der Tod und/oder ein kardiales Ereignis ein (kardial bedingte Rehospitalisierung, MI, PCI). 53 (5,4 %) der Patienten verstarben, wovon 13 Todesfälle auf kardiale Ursachen zurückgeführt werden konnten (24,5 % aller Todesfälle). Für 5 von diesen war eine koronararterielle Problematik ursächlich (9,4 % aller Todesfälle; 38,5 % der kardial bedingten Todesfälle). 7 (0,7 %) Patienten erlitten einen nichttödlichen MI. Insgesamt mussten 313 (33,2 %) Studienteilnehmer während des Nachverfolgungszeitraums stationär behandelt werden. Bei mehr als der Hälfte dieser Patienten (59,3 %) geschah dies aus kardialer Ursache. 32 (3,3 %) Patienten erhielten während des untersuchten Zeitraums eine PCI. Tab. 16 fasst das Beschriebene zusammen.

Tabelle 16: Ereignisraten der Studienpopulation

	Gesamtzahl	Anzahl Ereignisse (1 Jahr)	% Ereignisse (1 Jahr)
Tod	982	53	5,4
Tod aus kardialer Ursache	982	13	1,3
Tod kardialer- nicht-koronarer Ursache	982	8	0,8
Nichttödlicher MI	982	7	0,7
Rehospitalisierung	961	313	33,2
Kardial bedingte Rehospitalisierung	981	189	19,7
PCI während FU	982	32	3,3
Kardial bedingte Rehospitalisierung, Tod, MI oder PCI	982	235	23,9

MI = Myokardinfarkt, PCI = perkutane Koronarintervention; FU = Nachverfolgung.

3.4.2. Ereignisraten der Patientengruppen bei Anwendung des entwickelten Rule-Out Algorithmus

0 h-hs-cTnI \leq 3 ng/l UND niedrig-Risiko-EKG: Unter den 217 Patienten, für welche die o.g. Konstellation zutraf, traten insgesamt 45 Ereignisse auf. 25 Patienten (11,5 %) hatten mindestens ein kardiales Ereignis oder verstarben. In dieser Gruppe von Teilnehmer trat während des beobachteten Zeitraums kein Todesfall auf. Ebenso erlitt keiner diesen Patienten einen MI. 41 Patienten (19,5 %) wurden im Verlauf stationär behandelt, 25 (11,5 %) von diesen aufgrund kardialer Beschwerden. Dies entspricht 59,0 % aller stationär behandelten Teilnehmer. 4 Patienten (1,8 %) erhielten im Nachverfolgungszeitraum eine PCI. In Tab. 17 werden die Beobachtungen noch einmal zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 17: Ereignisraten der Patienten mit 0 h-hs-cTnI \leq 3 ng/l UND niedrig-Risiko-EKG

	Gesamtzahl	Anzahl Ereignisse (1 Jahr)	% Ereignisse (1 Jahr)
Tod	217	0	0,0
Tod aus kardialer Ursache	217	0	0,0
Tod kardialer- nicht-koronarer Ursache	217	0	0,0
Nichttödlicher MI	217	0	0,0
Rehospitalisierung	210	41	19,5
Kardial bedingte Rehospitalisierung	217	25	11,5
PCI während FU	217	4	1,8
Kardial bedingte Rehospitalisierung, Tod, MI oder PCI	217	25	11,5

0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; EKG = Elektrokardiogramm; PCI = perkutane Koronarintervention; FU = Nachverfolgung.

0 h-hs-cTnI > 3 ng/l ODER EKG auffällig: In dieser Gruppe von Probanden traten unter 725 Teilnehmern insgesamt 341 Ereignisse auf. 203 Patienten (28,0 %) verstarben und/oder es trat ein kardiales Ereignis auf. 51 Patienten (7,0 %) verstarben während des untersuchten Zeitraums. 12 dieser Todesfälle (1,7 %) ließen sich auf kardiale Ursachen zurückführen. Dies entspricht 23,5 % aller Todesfälle. Bei 5 dieser Patienten trat der Tod aufgrund einer koronararteriellen Problematik ein (58,8 % aller kardial bedingten Todesfälle). 6 Patienten (0,9 %) überlebten einen MI, während des untersuchten Zeitraums. 256 Patienten (37,0 %) wurden während des Nachverfolgungszeitraums stationär behandelt, 159 (22,6 %) aufgrund kardialer Beschwerden. Dies entspricht 61,1 % aller stationären Behandlungen in dieser Gruppe. Bei 28 Patienten (3,9 %) wurde eine PCI durchgeführt. Tab. 18 fasst die beschriebenen Daten zusammen.

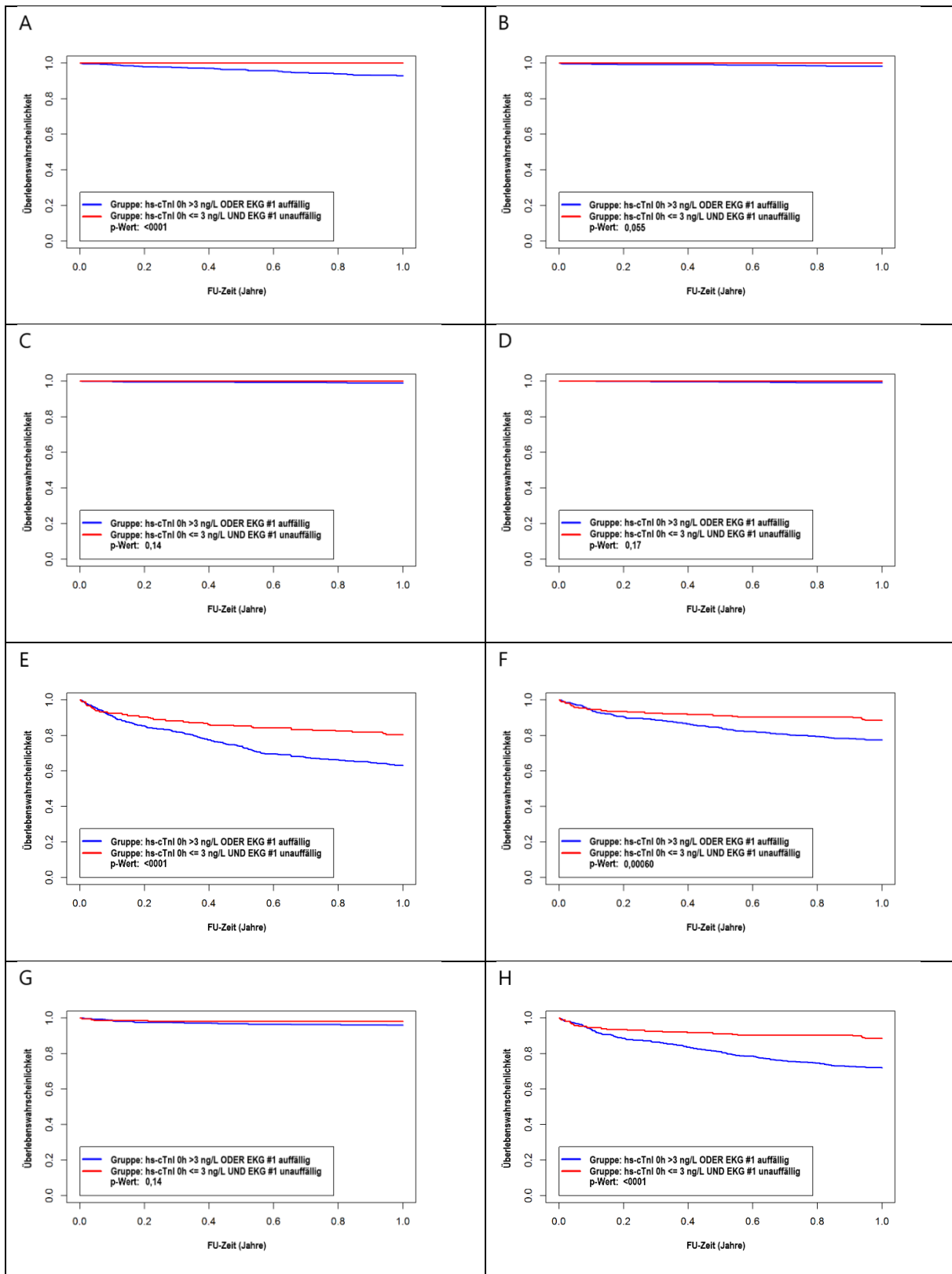
Tabelle 18: Ereignisraten der Patienten mit 0 h-hs-cTnI > 3 ng/l ODER EKG auffällig

	Gesamtzahl	Anzahl Ereignisse (1 Jahr)	% Ereignisse (1 Jahr)
Tod	725	51	7,0
Tod aus kardialer Ursache	725	12	1,7
Tod kardialer- nicht-koronarer Ursache	725	7	1,0
Nichttödlicher MI	725	6	0,9
Rehospitalisierung	711	256	37,0
Kardial bedingte Rehospitalisierung	724	159	22,6
PCI während FU	725	28	3,9
Kardial bedingte Rehospitalisierung, Tod, MI oder PCI	725	203	28,0

0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; EKG = Elektrokardiogramm; PCI = perkutane Koronarintervention; FU = Nachverfolgung.

Im direkten Vergleich der beiden zuvor besprochenen Gruppen fällt eine signifikant niedrigere Rate an Todesfällen bei den Patienten auf, welche eine niedrige hs-cTnI-Konzentration und ein niedrig-Risiko-EKG aufweisen (0,0 % vs. 7 %; $p < 0,0001$). Hinsichtlich des Auftretens eines nicht-tödlichen Myokardinfarktes ließ sich kein signifikanter Unterschied beider Gruppen feststellen (0,0 % vs. 0,9 %; $p = 0,17$). Bezüglich stationärer Behandlungen im Beobachtungszeitraum im Allgemeinen (19,5 % vs. 37,0 %; $p < 0,0001$), sowie für Rehospitalisierungen aufgrund kardialer Beschwerden im Speziellen (11,5 % vs. 22,6 %; $p = 0,0006$), zeigten sich deutliche Unterschiede. Kein signifikanter Unterschied ließ sich bezüglich der Rate durchgeführter PCI's feststellen (1,8 % vs. 3,9 %; $p = 0,14$). In der Gesamtheit aller kardialen Ereignisse (kardiale Rehospitalisierung, MI, PCI) und Todesfälle zeigte sich ein signifikanter Unterschied beider Gruppen (11,5 % vs. 28,0 %; $p < 0,0001$). Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass Patienten mit Verdacht auf MI, für welche die Konstellation; 0 h-hs-cTnI ≤ 3 ng/l und ein niedrig-Risiko-EKG zutraf, in der Folge deutlich seltener verstarben und seltener stationär behandelt werden mussten. Abbildung 6 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die jeweils verglichenen Parameter inklusive Signifikanzbestimmung.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven der untersuchten Ereignisraten beider Gruppen



Endpunkte A-G: A) Tod jeglicher Ursache; B) Tod kardialer Ursache; C) Tod kardialer, nicht-koronararterieller Ursache; D) überlebter Myokardinfarkt (MI); E) Rehospitalisierung; F) kardial bedingte Rehospitalisierung; G) perkutane Koronarintervention (PCI) während der Nachverfolgung; H) kardial bedingte Rehospitalisierung, Tod, PCI und überlebter MI; 0 h = Baseline-Messung; hs-cTnI = hoch-sensitives kardiales Troponin I; EKG = Elektrokardiogramm; FU = Nachverfolgung.

4. Diskussion

Das wesentliche Ergebnis dieser Arbeit ist, dass durch einen Kombinationsalgorithmus bestehend aus einer hs-cTnI-Konzentration von ≤ 3 ng/l direkt bei Aufnahme und einen unauffälligen EKG-Befund ein akuter MI mit einem NPV von 100 % sicher ausgeschlossen werden kann. Bei diesen Patienten traten im Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr keine Todesfälle auf und die Rate an Rehospitalisierungen war, im Vergleich zu Patienten welche die o.g. Kriterien nicht erfüllten, deutlich reduziert.

4.1. Studienpopulation und Patientencharakteristika

Die untersuchte Studienpopulation ist mit über 1 000 Individuen, auch im Vergleich zu anderen Studien, welche sich mit der Troponin-basierten Diagnostik eines MI befassen, umfangreich (146). Die hier zitierte Übersichtsarbeit von Chapman et al. von 2017 spiegelt die Ergebnisse von insgesamt 19 Kohorten mit über 22 000 Probanden, wider und dient somit als solide Vergleichsbasis (146). Bezüglich der Zusammensetzung im Hinblick auf Geschlecht und Alter wurden in dieser Population ein höherer Anteil Männer eingeschlossen (64,7 %), als dies in anderen Kohorten mit ähnlichem Fokus der Fall war (58,5 %) (146). Auch bezüglich der Altersstruktur liegt die betrachtete Population mit 65 Jahren leicht über dem mittleren Alter anderer Kohorten (62 Jahre) (146). Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils der Probanden unterscheidet sich die untersuchte Population teilweise von den in der Übersichtsarbeit ermittelten Zahlen, jedoch existieren auch in den jeweils ausgewerteten Kohorten in diesem Punkt zum Teil beträchtlich Unterschiede (138, 146, 147). Insgesamt spiegelt die Zusammensetzung der Studienpopulation, in Zusammenschau mit den Patientencharakteristika der Übersichtsarbeit, wieder, dass Patienten, welche mit klassischen Beschwerden für Myokardischämie vorstellig werden, häufig ältere Männer mit ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil sind und somit eine typische Risikogruppe für einen MI darstellen (19-21, 31, 146).

4.2. Einmalige Troponin-Bestimmung zum Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts

Im Verlauf der letzten Jahre wurde die Möglichkeit des Ausschlusses eines MI mittels einmaliger Bestimmung von hs-cTn in diversen Studien untersucht (54, 55, 134, 135, 137, 138, 148, 149). Diese Studien evaluierten unterschiedliche Grenzwerte zum Ausschluss eines MI, sowohl für hs-cTnI als auch hs-cTnT Assays (54, 55, 134, 135,

137, 138, 148, 149). Auch die aktuelle ESC-Leitlinie für das Management von NSTEMI-Patienten zeigt im Rahmen der vorgestellten 0 h/1 h-Algorithmen die Möglichkeit des Ausschlusses eines MI bei initial niedrigen hs-cTn-Konzentrationen auf (4).

Hoeller et al. fanden 2013 für den auch in dieser Arbeit verwendeten Assay einen NPV von 94,3 % (95 % CI: 92,8 %; 95,5 %) bei der 99. Perzentile ($\geq 26,2$ ng/l) als Grenzwert (135). Für hs-cTnI-Konzentrationen unterhalb des LoD ($< 1,9$ ng/l) ergab sich ein NPV von 100,0 % (95 % CI: 98,8 %; 100,0 %), was den sicheren Ausschluss von 15,8 % der Patienten ohne MI ermöglicht hätte (134). In der vorliegenden Arbeit hingegen lag der höchste ermittelte NPV des Assays bei gleichem Cutoff bei 99,5 % (95 % CI: 97,2 %; 100,0 %), hätte jedoch zum Ausschluss von 25,4 % aller Patienten ohne MI geführt. Eine 2015 von Shah et al. publizierte Studie untersuchte ebenfalls die diagnostische Sicherheit niedriger hs-cTnI-Konzentration beim Ausschluss eines MI und ermittelte einen NPV von 99,6 % (95 % CI: 99,3 %; 99,8 %) für Konzentrationen < 5 ng/l (138). Der NPV in der vorliegenden Arbeit lag bei gleichem Grenzwert bei 97,4 % (95 % CI: 95,5 %; 98,7 %).

Ein Grund für diesen Unterschied kann der sich unterscheidende primäre Endpunkt sein. In der genannten Studie wurde ein kombinierter Endpunkt aus initialem Typ 1 NSTEMI, Typ 1 MI oder Tod kardialer Ursache innerhalb von 30 Tagen verwendet (138). Somit wurden andere NSTEMI-Formen als Diagnose nicht berücksichtigt. Der beobachtete Unterschied im NPV bei 5 ng/l reduziert sich bei Betrachtung des entsprechenden NPV für die Diagnose Typ 1 NSTEMI in dieser Arbeit [NPV 98,8 % (95 % CI: 97,3 %; 99,6 %)]. Zudem lag der Anteil an Patienten, welche innerhalb von 2 h nach Symptombeginn vorstellig wurden bei 15 %, was, die Zeit bis zur Entnahme der Blutproben (Median 54 min) hinzugerechnet, in den allermeisten Fällen in einer Zeit von > 3 h bis zur hs-cTnI-Bestimmung resultierte (138). Bei Betrachtung dieser Patientengruppe reduzierte sich der ermittelte NPV auf 97,6 % (95 % CI: 95,8 %; 99,2 %) (138). Dieser Wert liegt deutlich näher an dem NPV, welcher in der Studienpopulation der hier vorliegenden Arbeit ermittelt wurde. Ein direkter Vergleich des Anteils der Patienten, welche ≤ 2 h nach Symptombeginn vorstellig wurden und des entsprechenden NPV ist nicht möglich, jedoch lag in dieser Arbeit der Anteil von Patienten, welche < 3 h nach Symptombeginn vorstellig wurden bei 28,9 %. Weiterhin lag die mittlere Zeit zwischen Aufnahme und Entnahme der Blutproben in dieser Arbeit bei lediglich 22 min. Dies und die Tatsache, dass die hs-cTnI-Konzentration im Blut

nach Myokardschäden über die Zeit ansteigt, lässt die Vermutung zu, dass auch die möglichen Unterschiede der Zeit zwischen Symptombeginn und Entnahme der Blutproben zu den Unterschieden im NPV beider Arbeiten beigetragen haben kann (46). Zudem verdeutlicht es den erheblichen Stellenwert, den die Zeit zwischen Symptombeginn und Entnahme der Blutproben für die diagnostische Performance von Troponin-basierten Algorithmen hat.

Goorden et al ermittelten 2016 einen NPV von 99,8 % (95 % CI: 99,5 %; 100,0 %) bei einer hs-cTnI-Konzentration von < 10 ng/l (150). Im Vergleich dazu lag der NPV dieser Arbeit bei gleichem Grenzwert bei 94,9 % (95 % CI: 92,9 %; 96,4 %). Eine Erklärung hierfür kann darin bestehen, dass in der genannten Studie lediglich repräsentative hs-cTnI-Konzentrationen, welche mindestens 3 h nach Symptombeginn bestimmt wurden, analysiert wurden (150). Im Gegensatz dazu wurden in dieser Dissertation sämtliche hs-cTnI-Konzentrationen untersucht, unabhängig vom Symptombeginn. Diverse andere Studien, welche die diagnostische Performance einer einmaligen hs-cTn Bestimmung zum Ausschluss eines MI untersuchten, verwendeten weniger sensitive cTn Assays (136). Diese Studien ermittelten einen NPV von bis zu 100 % und schlossen einen MI bei etwa 25 % der jeweiligen Studienpopulation aus (55, 134, 136).

Die, in der vorliegenden Arbeit, für eine Baseline hs-cTnI-Messung berechneten ROC-Kurven zeigen eine gute kombinierte Testperformance für die Diagnose NSTEMI (AUC = 0,892) ebenso wie für die Subdiagnose Typ 1 NSTEMI (AUC = 0,918). Diese Ergebnisse werden durch eine Arbeit von Goorden et al. gestützt, welche für den gleichen hs-cTnI Assay eine ROC-AUC von 0,923 für die Diagnose NSTEMI ermittelten (150). Dass die berechnete Performance des Assays über der in der hier vorliegenden Arbeit ermittelten lag, lässt sich am ehesten durch die alleinige Verwendung repräsentativer hs-cTnI-Konzentrationen erklären, für die eine Probengewinnung erst frühestens drei Stunden nach Symptombeginn erfolgte (150). Auf den pathophysiologischen Hintergrund hinsichtlich der Dynamik kardialen Troponins über Zeit wurde im vorangegangenen Absatz eingegangen (46).

In dieser Dissertation nicht separat untersucht, aber ebenfalls in der Arbeit von Goorden et al. dargelegt, ist die gute Vergleichbarkeit der Performance des verwendeten hs-cTnI Assays mit der eines hs-cTnT Assays, wo für die untersuchten Tests kein signifikanter Unterschied der AUC's gefunden wurde (150).

Das Ergebnis dieser Arbeit, dass ein MI mittels einmaliger hs-cTnI-Bestimmung mit einer hohen Sicherheit bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten ausgeschlossen werden kann, wird demnach auch durch andere Studien bestätigt. Ein hoher NPV konnte, wie in dieser Arbeit, auch für messbare hs-cTnI-Konzentrationen ermittelt werden. Ein ähnlich hoher NPV beim Ausschluss eines MI mittels eines hs-cTnT Assays zeigt sich ebenfalls, jedoch nur bei Konzentrationen unterhalb des LoD (5 ng/l) (134, 136).

4.3. Bedeutung zusätzlicher klinischer Parameter

EKG: Diese Arbeit konnte für die Kombination einer hs-cTnI-Konzentration von ≤ 3 ng/l mit einem unauffälligen EKG einen NPV von 100,0 % (95 % CI: 98,3 %; 100,0 %) für den Ausschluss eines MI ermitteln. Dieser Algorithmus hätte einen MI bei 28,4 % der Patienten ohne MI korrekt ausgeschlossen (23,1 % der Studienpopulation). Dies stellt sowohl einen höheren NPV, als auch einen größeren Anteil korrekt ausgeschlossener Patienten dar, als es mittels einer einmaligen hs-cTnI-Bestimmung und dem LoD (1,9 ng/l) als Cutoff der Fall wäre (s.3.2.2.). Der genannte Grenzwert wird von der aktuellen NSTEMI Leitlinie der ESC angeführt (4). Konkret würde im Vergleich ein MI bei zusätzlichen 20 Patienten korrekt ausgeschlossen werden (218 vs. 198), ohne einen Patienten falsch negativ zu testen (0 vs. 1). Zudem lag der NPV für alle in dieser Arbeit untersuchten Subgruppen, speziell auch bei Patienten welche kurz nach Symptombeginn vorstellig wurden, konstant bei 100 %.

Für eine alleinige hs-cTnI-Bestimmung zeigte sich im Vergleich, wie o.g. bei Shah et al, eine merkliche Abnahme des NPV bei „early presentern“ (138). Eine 2016 von Carlton et al. publizierte Studie untersuchte ebenfalls die Kombination einer einmaligen hs-cTnI-Bestimmung und einem EKG ohne Ischämiezeichen zum Ausschluss eines MI (137). Die genannte Studie verwendete das untere Referenzlimit von 1,2 ng/l als Grenzwert und erzielte einen NPV von 99,5 % (95 % CI: 98,4 %; 99,9 %), womit ein MI bei 18,8 % der Patienten ausgeschlossen worden wäre (137). Für den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Grenzwert von 3 ng/l lag der NPV bei Carlton et al. bei 99,4 % (95 % CI: 98,9 %; 99,7 %) und hätte, bei 8 falsch negativ getesteten Patienten mit MI (2,7 % aller Infarkt-Patienten), den korrekten Ausschluss bei 44,7 % der Population ermöglicht (49,0 % der Patienten ohne MI) (137). Der deutlich größere Anteil von möglichen Kandidaten für eine frühzeitige Entlassung erklärt sich durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien. Die o.g. Studie untersuchte nur Patienten,

welche ein EKG ohne Ischämiezeichen vorwiesen, wohingegen in der vorliegenden Arbeit Patienten unabhängig vom EKG-Befund eingeschlossen wurden.

In einer großen Registerstudie untersuchten Bandstein et al. die diagnostische Performance der Kombination von unauffälligem EKG und einmaliger hs-cTnT Bestimmung (54). Der verwendete Assay hatte ein LoD von 5 ng/l (113). Auch hier wurde für eine hs-cTnT-Konzentration unterhalb des LoD ein hoher NPV von 99,8 % (95 % CI: 99,7 %; 99,9 %) bestimmt (54). Der Endpunkt wurde in diesem Fall als Auftreten eines MI innerhalb von 30 Tagen nach Vorstellung definiert (54). Von den 15 Patienten, welche trotz einer hs-cTnT-Konzentration von < 5 ng/l und einem unauffälligen EKG innerhalb von 30 Tagen einen MI erlitten, lag bei 86,7 % (13/15) die Zeit bis zur ersten hs-cTnT Bestimmung bei unter 3 h (54). Dies stellt erneut den Einfluss der Zeit zwischen Symptombeginn und Blutentnahme für die diagnostische Sicherheit beim Ausschluss eines MI heraus. Zugleich lässt es die Frage zu, ob ein sensitiverer Assay, welcher weit niedrigere Konzentrationen nachweisen kann, diese Patienten hätte detektieren können, wie bspw. der in dieser Arbeit verwendete hs-cTnI Assay mit einem LoD von 1,9 ng/l (142).

Der in der vorliegenden Arbeit untersuchte Algorithmus ist in der Lage einen MI durch die Kombination eines unauffälligen EKG-Befundes und einer hs-cTnI-Konzentration von deutlich unter dem oberen Referenzlimit (≤ 3 ng/l) mit der höchstmöglichen Sicherheit auszuschließen. Diese Sicherheit bleibt auch bei Patienten bestehen, welche kurz nach Symptombeginn vorstellig werden, und scheint somit einen guten Kompromiss aus diagnostischer Sicherheit und einem möglichst großen Anteil erfasster Patienten darzustellen.

TTE: Diese Arbeit konnte keinen Zuwachs an diagnostischer Sicherheit beim Ausschluss eines MI durch Hinzunahme des TTE-Befundes nachweisen. Das zusätzliche diagnostische Kriterium einer TTE-Studie ohne WMA und normaler LV Funktion konnte für keine untersuchte hs-cTnI-Konzentration als Grenzwert einen höheren NPV erzielen, als eine alleinige hs-cTnI-Bestimmung (s.3.2.3.). Direkt vergleichbare Studien, welche ebenfalls diese Kombination zum Ausschluss eines MI untersuchten, konnten bei der Recherche nicht gefunden werden. Grundsätzlich weist die Echokardiographie einen hohen NPV zumindest für den Ausschluss ausgedehnter Infarkte auf (49). Eine Studie von Tong et al. untersuchte die diagnostische Performance einer Kontrastechokardiographie für die Identifikation von möglichen MI

und konnte für die Betrachtung der regionalen Funktion und der Myokardperfusion einen hohen NPV nachweisen (151). Jedoch wurde die diagnostische Performance einer TTE nur bei Patienten evaluiert, welche bereits ein unauffälliges EKG aufwiesen (151). Die Stärken der Echokardiographie in der Diagnostik eines MI liegen vor allem in der Beurteilung der kardialen Funktion zur Abschätzung der Prognose, dem Aufspüren von Einschränkungen der kardialen Motilität, der Identifikation von Komplikationen eines MI im Verlauf, sowie der Überprüfung alternativer Diagnosen mit ähnlichem Beschwerdebild und offenbar weniger als zusätzliches Kriterium zum schnellen Ausschluss eines MI (4, 49).

GRACE-Score: Auch für die Verwendung des GRACE-Scores als zusätzliches diagnostisches Kriterium in der Diagnostik eines MI konnte, in Kombination mit hs-cTnI kein Zusatznutzen gegenüber einer alleinigen Beurteilung der hs-cTnI-Konzentration gefunden werden. Die ermittelten NPVs für den Ausschluss eines MI lagen für die Kombination von GRACE-Score < 140 und hs-cTnI-Bestimmung für keine untersuchte Konzentration bei 100 % bzw. über dem höchsten NPV einer alleinigen hs-cTnI-Bestimmung (99,5 %). Ebenso lag der Anteil von Patienten, welche mittels dieser Herangehensweise korrekt ausgeschlossen wurden, geringfügig unter dem einer einmaligen hs-cTnI-Bestimmung.

Auch andere Studien setzten sich mit der Fragestellung auseinander, inwiefern bestimmte hs-cTn-Grenzwerte in Kombination mit der Anwendung des GRACE-Scores, welcher lediglich Troponinkonzentrationen über der 99. Perzentile mit einbezieht, einen Zusatznutzen in der Diagnostik eines MI liefern können. Eine 2015 von Schønemann-Lund et al. publizierte Studie untersuchte die diagnostische Performance zweier Algorithmen, von denen einer die Risikostratifizierung mittels GRACE-Score mit einbezog (152). Dieser Algorithmus wandte den GRACE-Score als Kriterium an, wenn eine initial bestimmte hs-cTnT-Konzentration < 14 ng/l (99. Perzentile, bzw. ULN) betrug, der Symptombeginn 6 h oder mehr zurücklag oder, falls letzteres nicht zutraf, eine zweite hs-cTnT-Konzentration nach 3 h ebenfalls < 14 ng/l lag (152). Betrug der GRACE-Score dann < 140 Punkte und bestand Symptommfreiheit, wurde der Patient ausgeschlossen (152). Dies entsprach einer Modifikation des, von der ESC NSTEMI Leitlinie 2011 empfohlenen Algorithmus (122). Für den verwendeten Algorithmus lag der ermittelte NPV bei 87,6 % (95 % CI: 81,9 %; 96,2 %) und somit deutlich unter dem in dieser Arbeit ermittelten. Auch in der genannten Studie konnte

kein Vorteil gegenüber einer alleinigen hs-cTnT-Messung und einer Konzentration ≤ 3 ng/l gefunden werden (152).

Eine weitere 2015 veröffentlichte Studie untersuchte die Performance von niedrigen GRACE-Scores (< 60 bzw. < 80) zum Ausschluss eines MI in insgesamt 1826 Patienten (153). Dies wurde sowohl für hs-cTnI (867 Patienten), als auch hs-cTnT (959 Patienten) untersucht, deren Konzentration in die Berechnung des GRACE-Score einfließen ($> 99.$ Perzentile = 15 Punkte) (60, 153). Der ermittelte NPV betrug für einen GRACE-Score < 60 Punkten 98,9 % (95 % CI: 93,4 %; 99,9 %) unter Betrachtung der hs-cTnI-Konzentration, bzw. 100,0 % (95 % CI: 95,3 %; 100,0 %) bei Einbeziehen der hs-cTnT-Konzentration (153). Dies hätte 10,3 % bzw. 9,8 % der untersuchten Patienten für eine frühzeitige Entlassung qualifiziert (153). Für einen GRACE-Score < 80 lag der NPV für hs-cTnI bei 97,5 % (95 % CI: 95,1 %; 98,9 %) respektive bei 98,0 % (95 % CI: 95,8 %; 99,2 %) für hs-cTnT und hätte 32,5 % bzw. 31,6 % der Patienten für eine Entlassung qualifiziert (153). Im Vergleich dazu lag für einen GRACE-Score von < 140 der NPV bei einer hs-cTnI-Konzentration unter der 99. Perzentile bei lediglich 92,7 % (95 % CI: 90,5 %; 94,5 %), hätte jedoch, bei 51 falsch negativ getesteten Patienten, 72,7 % der Patienten als Kandidaten für frühzeitige Entlassung klassifiziert. Dies erklärt sich durch die sich deutlich unterscheidenden untersuchten Punktwerte des GRACE-Scores für die Diagnostik. Allerdings liegt der NPV des Algorithmus der hier vorliegenden Arbeit bei Konzentrationen < 2 ng/l bei 99,5 % (95 % CI: 97,3 %; 100,0 %) und somit über allen o.g. NPVs bei niedrigen GRACE-Scores mit Ausnahme eines Punktwertes < 60 und Einbeziehen der hs-cTnT-Konzentration. Mit 21,3 % (1 FN) wäre jedoch ein verhältnismäßig großer Anteil der Population für eine schnelle Entlassung qualifiziert.

Eine 2016 von Sanchis et al. veröffentlichte Studie ermittelte ebenfalls NPVs für unterschiedliche GRACE-Score Punktwerte (> 109 bzw. > 140), jedoch in diesem Fall für das Langzeit- und 30-Tage-Risiko einer schweren kardialen Komplikation (MACE). (149). Diese lagen konsequent unter dem NPV einer einmaligen hs-cTnT-Bestimmung bei einer Konzentration von < 5 ng/l (149).

Somit ließ sich auch in keiner der angeführten Studien ein wesentlicher Zusatznutzen für die Verwendung des GRACE-Scores allein oder in Kombination mit der Bestimmung hoch-sensitiven Troponins und anwenden niedriger Grenzwerte finden. Gleichwohl bleibt der GRACE-Score nach wie vor ein adäquates und einfach

anzuwendendes Mittel zur Bestimmung des kardialen Risikos und zur Abschätzung der Prognose bei Patienten mit akutem Brustschmerz (4).

4.4. Anwendbarkeit und Folgen für die Akutversorgung

Die Bestimmung aller untersuchten Parameter (hs-cTn, 12-Kanal EKG, TTE und GRACE) wird für alle Patienten mit akutem Brustschmerz empfohlen (4). Somit besteht der hauptsächlichste Zusatzaufwand bei Anwendung der untersuchten Kombinationsalgorithmen in der Interpretation der Befunde. Zudem bedeutet deren Bestimmung bzw. Berechnung in den meisten Fällen nur einen geringen Zeitaufwand. Ein 12-Kanal-EKG, sowie die Berechnung des GRACE-Score nehmen kaum Zeit in Anspruch. Ersteres muss gemäß Leitlinien ohnehin in den ersten 10 min nach Aufnahme des Patienten erfolgen (4). Von allen untersuchten Kombinationsalgorithmen ist ein Zuwachs an diagnostischer Sicherheit nur bei der Kombination eines niedrig-Risiko-EKGs und einer 0 h-hs-cTnI-Konzentration von ≤ 3 ng/l gefunden worden und qualifiziert diesen für den schnellen und sicheren Ausschluss eines MI bei zugleich unkomplizierter Anwendbarkeit.

Bezüglich der Folgen für die Akutversorgung lassen sich einige Überlegungen anstellen. Die Evaluation und Diagnostik bei Patienten mit Brustschmerz in Notfalleinrichtungen stellt nach wie vor einen erheblichen Kostenpunkt dar (154-156). Zudem ist akuter Brustschmerz ein häufiges Symptom in Notaufnahmen und bindet in erheblichem Maße Kapazitäten (2). Die entsprechende Diagnostik zum Ausschluss eines MI nimmt trotz zunehmend verkürzter Algorithmen nach wie vor teils mehrere Stunden in Anspruch (4). Gleichzeitig liegt bei nur einem geringen Anteil von Patienten mit akutem Brustschmerz tatsächlich ein MI vor. In dieser Arbeit betrug dieser 23,2 % (184 NSTEMI; 57 STEMI). Rechnet man die STEMI-Patienten heraus, da für diese Patienten ohnehin keine diagnostische cTn-Bestimmung erforderlich ist, reduziert sich dieser auf 18,7 %. Im Mittel entsprechen diese Zahlen auch annähernd den Ergebnissen zweier Metaanalysen (20,7 % bzw. 21,4 % bezüglich des Anteils von MI) (128, 136). Die Variabilität der Infarkt-Prävalenz ist jedoch beträchtlich und reicht von 8,0 % bis 56,2 % (157, 158). Weiterhin hat die Belastung von Notaufnahmen, ebenso wie die notfallmäßige stationäre Aufnahme von Patienten, in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen (159, 160). Somit liegt die Vermutung nahe, dass eine schnelle und sichere Entlassung von Patienten mit akuten Brustschmerz aus Notfalleinrichtungen sowohl kostentechnisch als auch im Hinblick auf eine effiziente

Nutzung vorhandener Ressourcen, Vorteile bedeuten könnte. Konkrete Kosten- oder Effektivitätsanalysen für den Effekt von Baseline-Troponin-Messungen liegen zurzeit noch nicht vor. An dieser Stelle besteht weiterhin Forschungsbedarf.

Eine Studie, die den Effekt von Point-of-Care-Messungen (POC) zur schnellen Diagnostik bei Patienten mit Brustschmerz untersuchte, fand Vorteile durch erhöhten Patientendurchsatz, bei gleichbleibender Sicherheit für die Diagnostik (161). Eine direkte Übertragung der Ergebnisse auf den Effekt von Baseline-Troponin-Messungen ist nicht möglich. Die Ergebnisse lassen jedoch den Schluss zu, dass eine Verkürzung der Diagnostik, bei vorausgesetzter gleichbleibender Sicherheit, durchaus Kapazitäten schonen kann und die Behandlung einer größeren Zahl von Patienten in der gleichen Zeit ermöglicht. Für die angeführten POC-Messungen besteht ein erhebliches Potential zur weiteren Beschleunigung der Diagnostik eines MI, grade in Kombination mit verkürzten diagnostischen Algorithmen. In den letzten Jahren konnte für die diagnostische Performance von POC-Testungen eine zunehmende Vergleichbarkeit zu gängigen (hs-)cTn Assays gezeigt werden, jedoch werden sie zurzeit noch nicht zur Routinediagnostik empfohlen, da oftmals eine, im Vergleich, geringere Sensitivität vorliegt (4, 5, 162-165).

4.5. Troponin I zur Einschätzung des kardialen Risikos

Die Gesamtmortalität der untersuchten Studienpopulation betrug 5,4 % innerhalb eines Jahres. Zum Vergleich betrug die 1-Jahres Mortalität der Patienten der GRACE-Population 9,3 % (62). Der Unterschied lässt sich unter Umständen durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien erklären. In den Analysen der GRACE-Population wurden nur Patienten berücksichtigt, welche ACS-typische EKG-Veränderungen, erhöhte Konzentrationen bei serieller Messung kardialer Biomarker und/oder eine vorbekannte CAD aufwiesen (60). Die Rate an stationären Behandlungen im Verlauf eines Jahres lag insgesamt bei 33,2 %, die kardial bedingter Rehospitalisierung bei 19,7 %. Hinsichtlich der beobachteten Ereignisraten zeigte sich für den untersuchten Algorithmus (hs-cTnI ≤ 3 ng/l + niedrig-Risiko-EKG) eine signifikant niedrigere Rate an Todesfällen (7,0 % vs. 0,0 %; $p < 0,0001$), stationärer Behandlungen insgesamt (37,0 % vs. 19,5 %; $p < 0,0001$), sowie Rehospitalisation aus kardialer Ursache im Speziellen (22,6 % vs. 11,5 %; $p = 0,0006$). Auch in der Summe aus Todesfällen und kardialen Ereignissen (nichttödlicher MI + PCI + kardiale Rehospitalisierung) zeigten sich im Vergleich weniger Ereignisse (28,0 % vs. 11,5 %;

$p < 0,0001$). Dies liegt jedoch am ehesten in den bereits erwähnten Zahlen von Todesfällen und kardialer Rehospitalisierung begründet, da diese aufgrund der Anzahl der Ereignisse stärker ins Gewicht fielen. Somit fiel das kardiale Risiko der Patienten, welche mittels des vorgeschlagenen Algorithmus ausgeschlossen worden wären, deutlich geringer aus, als bei den restlichen Studienteilnehmern.

Die prognostische Aussagekraft kardialen Troponins wurde in den vergangenen Jahren in verschiedenen Studien, sowohl für cTnT, als auch cTnI, untersucht. Apple et al. untersuchten 2009 die Möglichkeit der Risikostratifizierung mittels cTnI und konnten bei Betrachtung der Dynamik der cTnI-Konzentration für bestimmte Grenzwerte eine verbesserte Risikoevaluation feststellen (166). Allerdings waren in dieser Studie serielle Troponin-Messungen erforderlich, da es sich nicht um einen hs-cTnI Assay handelte (166). Zudem wurden nur Ereignisse für einen Zeitraum von 60 Tagen erfasst (166). Eine 2014 veröffentlichte Studie konnte bei Patienten mit normalen cTn-Konzentrationen, einem EKG ohne Ischämiezeichen, sowie weiterer Voraussetzungen bezüglich der Patientengeschichte, eine geringere Rate an ACS im Verlauf von 30 Tagen nachweisen (167). Da der Nachverfolgungszeitraum mit 30 Tagen vergleichsweise kurz gewählt wurde und weitere Einschränkungen vorlagen, waren keine Aussagen zur Langzeitprognose möglich und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der vorliegenden Arbeit ist eingeschränkt. Allerdings zeigt die genannte Studie grundsätzlich die Möglichkeit einer prognostischen Abschätzung mittels cTn und einem unauffälligen EKG-Befund.

Ein Vergleich der prognostischen Aussagekraft von hs-cTnT gegenüber einem viertgenerations-cTnT-Assay bei einmaliger Messung, wurde 2011 von Hochholzer et al. angestellt (168). Hier fand sich für Patienten mit einer hs-cTnT-Konzentration oberhalb der 99. Perzentile ($0,014 \mu\text{g/l}$) eine 4-fach erhöhte Mortalität gegenüber Patienten, welche in beiden getesteten Assays Konzentrationen unterhalb der gewählten Grenzwerte aufwiesen (12,9 % vs. 3,2 %; $p < 0,001$) (168). Dies gibt weitere Hinweise darauf, dass niedrigere (hs-)cTn-Konzentrationen mit einem grundsätzlich niedrigeren kardialen Risiko assoziiert sind. Für MI während des untersuchten Nachverfolgungszeitraums von zwei Jahren konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (168). Dies wird von den Herausgebern der Studie auf eine mangelnde Zahl an Ereignissen zurückgeführt (168). Letzteres lässt sich auch in dieser Dissertation beobachten. In der gesamten Stichprobe traten lediglich 6 nichttödliche MI während des Nachverfolgungszeitraums auf. Auch hier konnten, am ehesten durch

niedrige Ereigniszahlen, keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen festgestellt werden (0,9 % vs. 0,0 %; $p = 0,17$). Gleiches gilt für Todesfälle kardialer Ursache, da auch hierfür kein signifikanter Unterschied beider Gruppen festgestellt werden konnte. Insgesamt traten nur 12 Ereignisse auf (1,7 % vs. 0,0 %; $p = 0,055$). Um wahrscheinlich vorhandene Unterschiede diesbezüglich herauszustellen bedarf es größerer Studienpopulationen.

In einer systematischen Übersichtsarbeit mit insgesamt 22457 Patienten konnte 2017 gezeigt werden, dass initiale hs-cTnI-Konzentrationen < 5 ng/l in einer deutlich geringeren Rate an MI oder Tod kardialer Ursache im Verlauf eines Jahres resultieren (146). Dies bestätigt die Annahme, dass sich bei ausreichend großen Populationen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte MI und kardial bedingter Tod nachweisen lassen. Weiterhin bestätigt die Übersichtsarbeit die Ergebnisse dieser Arbeit dahingehend, dass niedrige hs-cTnI-Konzentrationen geeignet sind, Patienten mit niedrigem kardialen Risiko zu identifizieren. Somit ermöglicht der in dieser Arbeit untersuchte Algorithmus nicht nur den sicheren Ausschluss und eine frühe Entlassung von Patienten mit akutem Brustschmerz, sondern zudem die Einordnung dieser als niedrig-Risiko-Patienten.

4.7. Stärken und Limitationen dieser Arbeit

Wie bereits zuvor genannt, besitzt die Stichprobengröße dieser Arbeit mit 1 040 untersuchten Patienten, auch im Verhältnis zu anderen publizierten Studien, einen entsprechend großen Umfang, sodass eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse erreicht werden kann und zudem Subgruppenanalysen möglich sind (128, 136-138, 146, 148). Auch die nahezu vollständige Nachverfolgung ermöglicht in weiten Teilen treffende Aussagen über Ereignisraten und das kardiale Risiko der Teilnehmer. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass es sich bei dieser Arbeit nicht um eine multizentrische- oder gar multinationale Studie handelt. Auch fand kein direkter Vergleich der untersuchten Algorithmen gegenüber dem aktuellen klinischen Standard im Sinne einer randomisiert-kontrollierten Studie statt. Entsprechende Studien sollten in der Zukunft durchgeführt werden, um die tatsächliche Sicherheit der vorgeschlagenen Algorithmen und Grenzwerte zu belegen.

Die Diagnosestellung mittels hs-cTn ist dahingehend positiv zu bewerten, dass durch einen konventionellen Assay die Rate an Infarkt-Patienten möglicherweise falsch niedrig ausgefallen wäre, da Patienten mit gering erhöhten cTn-Konzentrationen nicht

detektiert worden wären. Allerdings liegt die tatsächliche Rate von Patienten mit MI, möglicherweise höher, als es diese Arbeit zeigt, da nur Patienten eingeschlossen wurden, welche einwilligungsfähig waren. Dies trifft auf viele kreislaufinstabile Patienten nicht zu, was sich auch in den Basischarakteristika widerspiegelt.

Eine weitere Limitation besteht in der Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Die Ergebnisse dieser Arbeit treffen nur auf den untersuchten hs-cTnI Assay zu und lassen sich nicht ohne weiteres auf andere hs-cTnI oder gar hs-cTnT Assay(s) übertragen. Dies liegt vor allem in der fehlenden Standardisierung der unterschiedlichen TnI Assays begründet, wodurch ein Vergleich absoluter TnI-Konzentrationen zwischen Assays verschiedener Hersteller oder Generationen nicht möglich ist (106, 169). Dieses Problem betrifft nicht nur diese Arbeit, sondern alle, welche einen einzelnen Troponin Assay untersuchen.

Abschließend wird darauf hingewiesen, dass durch die untersuchten hs-cTnI basierten Algorithmen zwar ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten nach kurzer Zeit sicher ausgeschlossen werden kann. Dennoch bleibt die Notwendigkeit serieller Troponin-Messungen bestehen, um auch die restlichen Patienten, speziell solche mit erhöhten initialen Troponin Konzentrationen ohne ansteigende Dynamik, sicher ausschließen zu können. Eine weitere Gruppe, für die keine eindeutige Aussage über den sicheren, sofortigen Ausschluss eines MI mittels einer einmaligen Messung der Troponinkonzentration möglich ist, wären Frauen, speziell solche, welche bereits kurz nach Symptombeginn vorstellig werden. Diverse Studien konnten zeigen, dass die Serum-Troponinkonzentrationen bei Frauen signifikant niedriger ausfallen, als bei Männern (142, 143, 170, 171). Weiterhin sind Frauen in der vorliegenden, wie auch den meisten anderen Studienkohorten, welche die diagnostische Performance von (hs-)cTn zum Ausschluss eines MI untersuchen, deutlich unterrepräsentiert (128, 134, 136-138, 146). Zusätzlich stellen sich Frauen aufgrund häufig vorliegender atypischer Symptomatik meist erst später ärztlich vor (4, 34, 35, 172, 173). Somit gestalten sich Analysen zu dieser speziellen Subgruppe schwierig und es wären größere Stichproben nötig, um auch für diese die Möglichkeit des sofortigen Ausschlusses eines MI sicher evaluieren zu können.

4.8. Schlussfolgerungen

Die Kombination eines unauffälligen EKG-Befundes und einer initialen hs-cTnI-Konzentration von ≤ 3 ng/l erhöht die diagnostische Sicherheit gegenüber einer

alleinigen hs-cTnI-Bestimmung und ermöglicht, bei unkomplizierter Anwendung, die frühzeitige und sichere Entlassung von Patienten mit Verdacht auf MI aus Notfalleinrichtungen. Zugleich weisen die so ausgeschlossenen Patienten ein niedriges Sterberisiko und niedrige Raten an stationären Behandlungen im weiteren Verlauf auf. Für alle anderen Patienten besteht weiterhin die Notwendigkeit serieller Troponin-Bestimmung sowie weiterer klinischer Diagnostik.

5. Zusammenfassung

5.1. Deutsch

Zielsetzung: Die serielle Bestimmung von hoch-sensitivem kardialen Troponin (hs-cTn) wird von aktuellen Leitlinien zum Ausschluss eines Myokardinfarktes (MI) empfohlen. Als diagnostischer Grenzwert wird hier die 99. Perzentile angesetzt. Diese Arbeit untersucht die diagnostische Genauigkeit einer einmalig bei Vorstellung durchgeführten Messung hoch-sensitiven Troponins zum sicheren Ausschluss eines Myokardinfarktes für unterschiedliche Grenzwerte unter Hinzunahme weiterer klinischer Parameter, wie EKG, TTE und GRACE-Score.

Methodik: Die hs-cTnI-Konzentration wurde bei insgesamt 1 040 prospektiv eingeschlossenen Probanden der BACC-Studie bestimmt, welche unter dem Verdacht eines MI in der Notaufnahme vorstellig wurden. Der negativ prädiktive Wert (NPV) wurde für verschiedene hs-cTnI-Konzentrationen, in Kombination mit einem niedrig-Risiko-EKG, -TTE und einem GRACE-Score < 140, berechnet, um den optimalen Grenzwert für den sicheren Ausschluss eines MI zu ermitteln. Weiterhin wurden in einer Nachverfolgung über ein Jahr Informationen über kardiale Ereignisse gesammelt, und diese im Hinblick auf mögliche Unterschiede im kardialen Risiko der Probanden bei verschiedenen hs-cTnI-Konzentrationen und klinischen Befunden ausgewertet.

Ergebnisse: Insgesamt erhielten 184 Patienten die Diagnose eines NSTEMI. Bei einem hs-cTnI Grenzwert von 3 ng/l lag der NPV bei 99,3 % (95 % CI: 97,4 %; 99,9 %) und hätte zum Ausschluss von 35,4 % der Patienten ohne MI geführt. Die Hinzunahme eines niedrig-Risiko-EKGs führte zu einer Steigerung des NPV auf 100,0 % (95 % CI: 98,3 %; 100,0 %) und hätte bei 28,4 % der Patienten ohne MI zum korrekten Ausschluss geführt. Auch die Mortalität dieser Patienten (0,0 % vs. 7,0 %), sowie die Rate an stationären Krankenhausbehandlungen in der Folge (19,5 % vs. 37,0 %) fielen in der Nachverfolgung, verglichen mit der restlichen Stichprobe, signifikant geringer aus. Für andere untersuchte Parameter konnte kein Zusatznutzen gegenüber einer alleinigen hs-cTnI-Messung gefunden werden.

Schlussfolgerung: Die einmalige hs-cTnI-Bestimmung bei Aufnahme ermöglicht unter Hinzunahme eines niedrig-Risiko-EKGs den sicheren Ausschluss eines MI, ohne Notwendigkeit serieller Troponin-Bestimmungen und weist gleichzeitig so ausgeschlossenen Patienten eine niedrige Mortalität zu.

5.2. English

Aims: Serial measurement of high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) is recommended in recent guidelines to rule out myocardial infarction (MI). The set cutoff is the 99th percentile. This manuscript evaluates the diagnostic performance of a single baseline hs-cTnI measurement at presentation for different cutoffs combined with other clinical parameters like ECG, TTE and GRACE-Score to safely rule out MI.

Methods: Hs-cTnI concentrations were measured in 1 040 prospectively included patients of the BACC-study, who presented at the emergency department with suspected MI. Negative predictive value (NPV) was computed for different hs-cTnI concentrations combined with low-risk ECG, -TTE and GRACE-Score < 140 to find the optimal cutoff to safely rule out MI. In addition, information about cardiac events was collected during one-year follow-up and analyzed focusing on possible differences in participants' cardiac risk for different hs-cTnI concentrations and clinical results.

Results: A total of 184 patients were diagnosed with NSTEMI. An hs-cTnI cutoff of 3 ng/l resulted in an NPV of 99,3 % (95 % CI: 97.4 %, 99.9 %) ruling out 35,4 % of all patients without MI. Combining this cutoff with a low-risk ECG resulted in a higher NPV of 100.0 % (95 % CI 98.3 %, 100.0 %) ruling out 28.4 % of patients without MI correctly. Mortality (0.0 % vs. 7.0 %) as well as rate of rehospitalization (19.5 % vs. 37.0 %) were significantly lower during follow-up in those patients compared to the remaining sample. No additional use was found for other investigated parameters compared to a single hs-cTnI measurement.

Conclusions: Single hs-cTnI measurement at presentation combined with a low risk ECG enables to safely rule out MI without need for serial troponin testing and additionally assigns ruled out patients a low mortality.

6. Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACCF	American Cardiologists College Foundation
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
AF	Vorhofflimmern
AHA	American Heart Association
ARB	Angiotensin-Rezeptor Blocker
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BACC	Biomarkers in Acute Cardiac Care
BMI	Body Mass Index
ca.	circa
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
CNCCP	Cardiac Not Coronary Chest Pain
CPU	Chest Pain Unit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
cTn	kardiales Troponin
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
CV	Variationskoeffizient
CVRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
DAPT	duale Plättchenaggregationshemmungstherapie
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
etc.	et cetera
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
FU	Nachverfolgung
ggf.	gegebenenfalls

GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
GRACE	Global Registry of Acute Cardiac Events
H	Stunde
HF	Herzinsuffizienz
Hs-cTn	hoch-sensitives kardiales Troponin
Hs-cTnI	hoch-sensitives kardiales Troponin I
Hs-cTnT	hoch-sensitives kardiales Troponin T
ICD	implantierbarer Cardioverter Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAE	Lungenarterienembolie
LoB	Limit of Blank
LoD	Limit of Detection
LVEF	linksventrikuläre Eektionsfraktion
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MI	Myokardinfarkt
Min	Minute
NCCP	nicht-kardialer Brustschmerz
NPV	negative prädiktiver Wert
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannt
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
POC	Point-of-Care
PPV	positive prädiktiver Wert
RBBB	Rechtsschenkelblock
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAP	stabile Angina pectoris
STEMI	ST-Strecken Hebungsinfarkt
sTn	skelettales Troponin
sTnI	skelettales Troponin I
sTnT	skelettales Troponin T
Tab.	Tabelle
TN	richtig negativ

TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
TP	richtig positiv
TTE	transthorakale Echokardiographie
UAP	instabile Angina pectoris
UHZ	Universitäres Herzzentrum
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
ULN	oberes Referenzlimit
vs.	versus
VSMC	vaskuläre glatte Muskelzellen
WHO	World Health Organisation
WMA	Wandbewegungsstörungen
z.B.	zum Beispiel

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 0 h/ h-Algorithmus zum Rule-In/Rule-Out bei hs-cTn Assays für NSTEMI.....	17
---	-----------

Abbildung adaptiert nach: Mehilli, J., Hamm, C. W., Landmesser, U. & Massberg, S. 2016. 0 h/3 h „Rule-out“-Algorithmus von akuten Koronarsyndromen ohne ST-Hebung mittels hochsensitivem kardialen Troponin-Test. In: ESC Pocket Guidelines: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS). Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Börm Bruckmeier Verlag GmbH. Grünwald b. München. 12-13.

Abbildung 2: 0 h/1 h-Algorithmen zum Rule-In/Rule-Out bei hs-cTn Assays für NSTEMI.....	19
--	-----------

Abbildung adaptiert nach: Mehilli, J., Hamm, C. W., Landmesser, U. & Massberg, S. 2016. 0 h/1 h „Rule-in“- und „Rule-out“-Algorithmen bei hochsensitiven kardialen Troponin-Tests. In: ESC Pocket Guidelines: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS). Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Börm Bruckmeier Verlag GmbH. Grünwald b. München. 14.

Abbildung 3: Ablauf BACC-Studie.....	22
---	-----------

Abbildung 4: ROC-Kurve für 0 h-hs-cTnI für NSTEMI	37
--	-----------

Abbildung 5: ROC-Kurve für 0 h-hs-cTnI für Typ 1 NSTEMI.....	37
---	-----------

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven der untersuchten Ereignisraten beider Gruppen	49
---	-----------

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aufteilung der Studienpopulation nach Diagnosen	31
Tabelle 2: Patientencharakteristika; NSTEMI vs. Nicht-MI	33
Tabelle 3: Patientencharakteristika; Typ 1 NSTEMI vs. Nicht-MI	34
Tabelle 4: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnl für NSTEMI vs. Nicht-MI	36
Tabelle 5: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnl für Typ 1 NSTEMI vs. Nicht-MI	37
Tabelle 6: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnl + EKG für NSTEMI vs. Nicht-MI	38
Tabelle 7: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnl + EKG für Typ 1 NSTEMI vs. Nicht-MI	39
Tabelle 8: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnl + TTE für NSTEMI vs. Nicht-MI	40
Tabelle 9: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnl + TTE für Typ 1 NSTEMI vs. Nicht-MI	41
Tabelle 10: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnl + GRACE-Score für NSTEMI vs. Nicht-MI	42
Tabelle 11: Diagnostische Performance 0 h-hs-cTnl + GRACE-Score für Typ 1 NSTEMI vs. Nicht-MI	42
Tabelle 12: Übersicht der besprochenen Parameter aller untersuchten Algorithmen für die Diagnose NSTEMI	43
Tabelle 13: Übersicht der besprochenen Parameter aller untersuchten Algorithmen für die Diagnose Typ 1 NSTEMI	43
Tabelle 14: Subgruppenanalyse für Rule-Out bei 0 h-hs-cTnl ≤ 3ng/l UND niedrig-Risiko-EKG für NSTEMI vs. kein MI	44
Tabelle 15: Subgruppenanalyse für Rule-Out bei 0 h-hs-cTnl ≤ 3ng/l UND niedrig-Risiko-EKG für Typ 1 NSTEMI vs. kein MI	45
Tabelle 16: Ereignisraten der Studienpopulation	46
Tabelle 17: Ereignisraten der Patienten mit 0 h-hs-cTnl ≤ 3 ng/l UND niedrig-Risiko-EKG	47
Tabelle 18: Ereignisraten der Patienten mit 0 h-hs-cTnl > 3 ng/l ODER EKG auffällig	48

9. Literaturverzeichnis

- 1 PITTS, S. R., NISKA, R. W., XU, J. & BURT, C. W. 2008. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. *Natl Health Stat Report*, 1-38.
- 2 BAYÓN FERNÁNDEZ, J., ALEGRÍA EZQUERRA, E., BOSCH GENOVER, X., CABADÉS O'CALLAGHAN, A., IGLESIAS GÁRRIZ, I., JIMÉNEZ NÁCHER, J. J., MALPARTIDA DE TORRES, F. & SANZ ROMERO, G. 2002. Chest pain units. Organization and protocol for the diagnosis of acute coronary syndromes. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 55, 143-154.
- 3 BAER, F. M. & ROSENKRANZ, S. 2009. Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom. In: ERDMANN, E. (ed.) *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- 4 ROFFI, M., PATRONO, C., COLLET, J. P., MUELLER, C., VALGIMIGLI, M., ANDREOTTI, F., BAX, J. J., BORGER, M. A., BROTONS, C., CHEW, D. P., GENCER, B., HASENFUSS, G., KJELDSSEN, K., LANCELLOTTI, P., LANDMESSER, U., MEHILLI, J., MUKHERJEE, D., STOREY, R. F., WINDECKER, S., BAUMGARTNER, H., GAEMPERLI, O., ACHENBACH, S., AGEWALL, S., BADIMON, L., BAIGENT, C., BUENO, H., BUGIARDINI, R., CARERJ, S., CASSELMAN, F., CUISSET, T., EROL, C., FITZSIMONS, D., HALLE, M., HAMM, C., HILDICK-SMITH, D., HUBER, K., ILIODROMITIS, E., JAMES, S., LEWIS, B. S., LIP, G. Y., PIEPOLI, M. F., RICHTER, D., ROSEMAN, T., SECHTEM, U., STEG, P. G., VRINTS, C. & LUIS ZAMORANO, J. 2016. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 37, 267-315.
- 5 AMSTERDAM, E. A., WENGER, N. K., BRINDIS, R. G., CASEY, D. E., GANIATS, T. G., HOLMES, D. R., JAFFE, A. S., JNEID, H., KELLY, R. F., KONTOS, M. C., LEVINE, G. N., LIEBSON, P. R., MUKHERJEE, D., PETERSON, E. D., SABATINE, M. S., SMALLING, R. W. & ZIEMAN, S. J. 2014. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*, 130, e344-e426.
- 6 JOINT INTERNATIONAL SOCIETY AND FEDERATION OF CARDIOLOGY/ WORLD HEALTH ORGANISATION TASK FORCE ON STANDARDIZATION OF CLINICAL NOMENCLATURE. 1979. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*, 59, 607-609.
- 7 THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., CHAITMAN, B. R., BAX, J. J., MORROW, D. A., WHITE, H. D. & GROUP, E. S. C. S. D. 2018. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, ehy462-ehy462.
- 8 MACFARLANE, P. W. 2001. Age, sex, and the ST amplitude in health and disease. *J Electrocardiol*, 34 Suppl, 235-41.
- 9 WHO MONICA PROJECT PRINCIPAL INVESTIGATORS. 1988. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in

- cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol*, 41, 105-14.
- 10 TUNSTALL-PEDOE, H., KUULASMAA, K., MAHONEN, M., TOLONEN, H., RUOKOKOSKI, E. & AMOUYEL, P. 1999. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*, 353, 1547-57.
- 11 TUNSTALL-PEDOE, H., KUULASMAA, K., AMOUYEL, P., ARVEILER, D., RAJAKANGAS, A. M. & PAJAK, A. 1994. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*, 90, 583-612.
- 12 MOZAFFARIAN, D., BENJAMIN, E. J., GO, A. S., ARNETT, D. K., BLAHA, M. J., CUSHMAN, M., DAS, S. R., DE FERRANTI, S., DESPRÉS, J.-P., FULLERTON, H. J., HOWARD, V. J., HUFFMAN, M. D., ISASI, C. R., JIMÉNEZ, M. C., JUDD, S. E., KISSELA, B. M., LICHTMAN, J. H., LISABETH, L. D., LIU, S., MACKAY, R. H., MAGID, D. J., MCGUIRE, D. K., MOHLER, E. R., MOY, C. S., MUNTNER, P., MUSSOLINO, M. E., NASIR, K., NEUMAR, R. W., NICHOL, G., PALANIAPPAN, L., PANDEY, D. K., REEVES, M. J., RODRIGUEZ, C. J., ROSAMOND, W., SORLIE, P. D., STEIN, J., TOWFIGHI, A., TURAN, T. N., VIRANI, S. S., WOO, D., YEH, R. W. & TURNER, M. B. 2016. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *A Report From the American Heart Association*, 133, e38-e360.
- 13 KESTELOOT, H., SANS, S. & KROMHOUT, D. 2006. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J*, 27, 107-13.
- 14 MANDELZWEIG, L., BATTLER, A., BOYKO, V., BUENO, H., DANCHIN, N., FILIPPATOS, G., GITT, A., HASDAI, D., HASIN, Y., MARRUGAT, J., VAN DE WERF, F., WALLENTIN, L. & BEHAR, S. 2006. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European Heart Journal*, 27, 2285-2293.
- 15 TERKELSEN, C. J., LASSEN, J. F., NØRGAARD, B. L., GERDES, J. C., JENSEN, T., GØTZSCHE, L. B.-H., NIELSEN, T. T. & ANDERSEN, H. R. 2005. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *European Heart Journal*, 26, 18-26.
- 16 ANDRÉ, R., BONGARD, V., ELOSUA, R., KIRCHBERGER, I., FARMAKIS, D., HÄKKINEN, U., FUSCO, D., TORRE, M., GAREL, P., ARAÚJO, C., MEISINGER, C., LEKAKIS, J., MALMIVAARA, A., DOVALI, M., PEREIRA, M., MARRUGAT, J. & FERRIÈRES, J. 2014. International differences in acute coronary syndrome patients' baseline characteristics, clinical management and outcomes in Western Europe: the EURHOBOP study. *Heart*, 100, 1201-1207.
- 17 MCMANUS, D. D., GORE, J., YARZEBSKI, J., SPENCER, F., LESSARD, D. & GOLDBERG, R. J. 2011. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*, 124, 40-7.
- 18 LOWEL, H., MEISINGER, C., HEIER, M. & HORMANN, A. 2005. The population-based acute myocardial infarction (AMI) registry of the MONICA/KORA study region of Augsburg. *Gesundheitswesen*, 67 Suppl 1, S31-7.

- 19 GOSSWALD, A., SCHIENKIEWITZ, A., NOWOSSADECK, E. & BUSCH, M. A. 2013. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 650-5.
- 20 PETERSON, E. D., ROE, M. T., MULGUND, J. & ET AL. 2006. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA*, 295, 1912-1920.
- 21 FOX, K. A., COKKINOS, D. V., DECKERS, J., KEIL, U., MAGGIONI, A. & STEG, G. 2000. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J*, 21, 1440-9.
- 22 NEMETZ, P. N., ROGER, V. L., RANSOM, J. E., BAILEY, K. R., EDWARDS, W. D. & LEIBSON, C. L. 2008. Recent trends in the prevalence of coronary disease: a population-based autopsy study of nonnatural deaths. *Arch Intern Med*, 168, 264-70.
- 23 ARBAB-ZADEH, A., NAKANO, M., VIRMANI, R. & FUSTER, V. 2012. Acute coronary events. *Circulation*, 125, 1147-56.
- 24 LIBBY, P. 2013. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *New England Journal of Medicine*, 368, 2004-2013.
- 25 DAVIES, M. J. 2000. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*, 83, 361-6.
- 26 FUSTER, V., MORENO, P. R., FAYAD, Z. A., CORTI, R. & BADIMON, J. J. 2005. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*, 46, 937-54.
- 27 STARY, H. C., BLANKENHORN, D. H., CHANDLER, A. B., GLAGOV, S., INSULL, W., JR., RICHARDSON, M., ROSENFELD, M. E., SCHAFFER, S. A., SCHWARTZ, C. J., WAGNER, W. D. & ET AL. 1992. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 85, 391-405.
- 28 BADIMON, L., PADRÓ, T. & VILAHUR, G. 2012. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 1, 60-74.
- 29 LIBBY, P. & PASTERKAMP, G. 2015. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *European Heart Journal*, 36, 2984-2987.
- 30 JIA, H., ABTAHIAN, F., AGUIRRE, A. D., LEE, S., CHIA, S., LOWE, H., KATO, K., YONETSU, T., VERGALLO, R., HU, S., TIAN, J., LEE, H., PARK, S. J., JANG, Y. S., RAFFEL, O. C., MIZUNO, K., UEMURA, S., ITOH, T., KAKUTA, T., CHOI, S. Y., DAUERMAN, H. L., PRASAD, A., TOMA, C., MCNULTY, I., ZHANG, S., YU, B., FUSTER, V., NARULA, J., VIRMANI, R. & JANG, I. K. 2013. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*, 62, 1748-58.
- 31 YUSUF, S., HAWKEN, S., OUNPUU, S., DANS, T., AVEZUM, A., LANAS, F., MCQUEEN, M., BUDAJ, A., PAIS, P., VARIGOS, J. & LISHENG, L. 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364, 937-52.
- 32 THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., SIMOONS, M. L., CHAITMAN, B. R., WHITE, H. D., THYGESEN, K., ALPERT, J. S., WHITE, H. D., JAFFE, A. S., KATUS, H. A., APPLE, F. S., LINDAHL, B., MORROW, D. A., CHAITMAN,

- B. 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., GHEORGHIADE, M., FILIPPATOS, G., LUEPKER, R. V., FORTMANN, S. P., ROSAMOND, W. D., LEVY, D., WOOD, D., SMITH, S. C., HU, D., LOPEZ-SENDON, J. L., ROBERTSON, R. M., WEAVER, D., TENDERA, M., BOVE, A. A., PARKHOMENKO, A. N., VASILIEVA, E. J. & MENDIS, S. 2012. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 33, 2551-67.
- 33 CAMPEAU, L. 1976. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*, 54, 522-3.
- 34 RUBINI GIMENEZ, M., REITER, M., TWERENBOLD, R., REICHLIN, T., WILDI, K., HAAF, P., WICKI, K., ZELLWEGER, 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.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 THYGESEN, K., ALPERT, J. S., WHITE, H. D., JAFFE, A. S., APPLE, F. S., GALVANI, M., KATUS, H. A., NEWBY, L. K., RAVKILDE, J., CHAITMAN, B., CLEMMENSEN, P. M., DELLBORG, M., HOD, H., PORELA, P., UNDERWOOD, R., BAX, J. J., BELLER, G. A., BONOW, R., VAN DER WALL, E. E., BASSAND, J.-P., WIJNS, W., FERGUSON, T. B., STEG, P. G., URETSKY, B. F., WILLIAMS, D. O., ARMSTRONG, P. W., ANTMAN, E. M., FOX, K. A., HAMM, C. W., OHMAN, E. M., SIMOONS, M. L., POOLE-WILSON, P. A., GURFINKEL, E. P., LOPEZ-SENDON, J.-L., PAIS, P., MENDIS, S., ZHU, J.-R., WALLENTIN, L. C., FERNÁNDEZ-AVILÉS, F., FOX, K. M., PARKHOMENKO, A. N., PRIORI, S. G., TENDERA, M., VOIPIO-PULKKI, L.-M., VAHANIAN, A., CAMM, A. J., DE CATERINA, R., DEAN, V., DICKSTEIN, K., FILIPPATOS, G., FUNCK-BRENTANO, C., HELLEMANS, I., KRISTENSEN, S. D., MCGREGOR, K., SECHTEM, U., SILBER, S., TENDERA, M., WIDIMSKY, P., ZAMORANO, J. L., MORAIS, J., BRENER, S., HARRINGTON, R., MORROW, D., SECHTEM, U., LIM, M., MARTINEZ-RIOS, M. A., STEINHUBL, S., LEVINE, G. N., GIBLER, W. B., GOFF, D., TUBARO, M., DUDEK, D. & AL-ATTAR, N. 2007. Universal definition of myocardial infarction. *Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction*, 28, 2525-2538.
- 38 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.
- 39 LOPEZ-SENDON, J., COMA-CANELLA, I., ALCASENA, S., SEOANE, J. & GAMALLO, C. 1985. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol*, 6, 1273-9.
- 40 SGARBOSSA, E. B., PINSKI, S. L., BARBAGELATA, A., UNDERWOOD, D. A., GATES, K. B., TOPOL, E. J., CALIFF, R. M. & WAGNER, G. S. 1996. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med*, 334, 481-7.
- 41 JAIN, S., TING, H. T., BELL, M., BJERKE, C. M., LENNON, R. J., GERSH, B. J., RIHAL, C. S. & PRASAD, A. 2011. Utility of left bundle branch block as a diagnostic criterion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 107, 1111-6.
- 42 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.
- 43 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. 2018. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 39, 119-177.
- 44 APPLE, F. S., JESSE, R. L., NEWBY, L. K., WU, A. H. & CHRISTENSON, R. H. 2007. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation*, 115, e352-5.
- 45 MORROW, D. A., CANNON, C. P., JESSE, R. L., NEWBY, L. K., RAVKILDE, J., STORROW, A. B., WU, A. H. & CHRISTENSON, R. H. 2007. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*, 115, e356-75.
- 46 JAFFE, A. S., BABUIN, L. & APPLE, F. S. 2006. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*, 48, 1-11.
- 47 FLACHSKAMPF, F. A., SCHMID, M., ROST, C., ACHENBACH, S., DEMARIA, A. N. & DANIEL, W. G. 2011. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J*, 32, 272-83.
- 48 O'GARA, P. T., KUSHNER, F. G., ASCHEIM, D. D., CASEY, D. E., CHUNG, M. K., DE LEMOS, J. A., ETTINGER, S. M., FANG, J. C., FESMIRE, F. M., FRANKLIN, B. A., GRANGER, C. B., KRUMHOLZ, H. M., LINDERBAUM, J. A., MORROW, D. A., NEWBY, L. K., ORNATO, J. P., OU, N., RADFORD, M. J., TAMIS-HOLLAND, J. E., TOMMASO, C. L., TRACY, C. M., WOO, Y. J. & ZHAO, D. X. 2012. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*.

- 49 LANCELLOTTI, P., PRICE, S., EDVARDBSEN, T., COSYNS, B., NESKOVIC, A. N., DULGHERU, R., FLACHSKAMPF, F. A., HASSAGER, C., PASQUET, A., GARGANI, L., GALDERISI, M., CARDIM, N., HAUGAA, K. H., ANCIÓN, A., ZAMORANO, J.-L., DONAL, E., BUENO, H. & HABIB, G. 2015. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 16, 119-146.
- 50 DOUGLAS, P. S., GARCIA, M. J., HAINES, D. E., LAI, W. W., MANNING, W. J., PATEL, A. R., PICARD, M. H., POLK, D. M., RAGOSTA, M., WARD, R. P. & WEINER, R. B. 2011. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol*, 57, 1126-66.
- 51 AMBROSE, J. A., WINTERS, S. L., STERN, A., ENG, A., TEICHHOLZ, L. E., GORLIN, R. & FUSTER, V. 1985. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 5, 609-16.
- 52 GOLDSTEIN, J. A., DEMETRIOU, D., GRINES, C. L., PICA, M., SHOUKFEH, M. & O'NEILL, W. W. 2000. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 343, 915-22.
- 53 KERENSKY, R. A., WADE, M., DEEDWANIA, P., BODEN, W. E. & PEPINE, C. J. 2002. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol*, 39, 1456-63.
- 54 BANDSTEIN, N., LJUNG, R., JOHANSSON, M. & HOLZMANN, M. J. 2014. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 63, 2569-78.
- 55 BODY, R., CARLEY, S., MCDOWELL, G., JAFFE, A. S., FRANCE, M., CRUICKSHANK, K., WIBBERLEY, C., NUTTALL, M. & MACKWAY-JONES, K. 2011. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol*, 58, 1332-9.
- 56 CULLEN, L., MUELLER, C., PARSONAGE, W. A., WILDI, K., GREENSLADE, J. H., TWERENBOLD, R., ALDOUS, S., MELLER, B., TATE, J. R., REICHLIN, T., HAMMETT, C. J., ZELLWEGER, C., UNGERER, J. P., RUBINI GIMENEZ, M., TROUGHTON, R., MURRAY, K., BROWN, A. F., MUELLER, M., GEORGE, P., MOSIMANN, T., FLAWS, D. F., REITER, M., LAMANNA, A., HAAF, P., PEMBERTON, C. J., RICHARDS, A. M., CHU, K., REID, C. M., PEACOCK, W. F., JAFFE, A. S., FLORKOWSKI, C., DEELY, J. M. & THAN, M. 2013. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 62, 1242-9.
- 57 MOCKEL, M., SEARLE, J., HAMM, C., SLAGMAN, A., BLANKENBERG, S., HUBER, K., KATUS, H., LIEBETRAU, C., MULLER, C., MULLER, R., PEITSMAYER, P., VON RECUM, J., TAJŠIĆ, 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.
- 58 THAN, M., CULLEN, L., ALDOUS, S., PARSONAGE, W. A., REID, C. M., GREENSLADE, J., FLAWS, D., HAMMETT, C. J., BEAM, D. M., ARDAGH, M. W., TROUGHTON, R., BROWN, A. F., GEORGE, P., FLORKOWSKI, C. M., KLINE, J. A., PEACOCK, W. F., MAISEL, A. S., LIM, S. H., LAMANNA, A. & RICHARDS, A. M. 2012. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol*, 59, 2091-8.
- 59 THAN, M., CULLEN, L., REID, C. M., LIM, S. H., ALDOUS, S., ARDAGH, M. W., PEACOCK, W. F., PARSONAGE, W. A., HO, H. F., KO, H. F., KASLIWAL, R. R., BANSAL, M., SOERIANATA, S., HU, D., DING, R., HUA, Q., SEOK-MIN, K., SRITARA, P., SAE-LEE, R., CHIU, T. F., TSAI, K. C., CHU, F. Y., CHEN, W. K., CHANG, W. H., FLAWS, D. F., GEORGE, P. M. & RICHARDS, A. M. 2011. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet*, 377, 1077-84.
- 60 EAGLE, K. A., LIM, M. J., DABBOUS, O. H., PIEPER, K. S., GOLDBERG, R. J., VAN DE WERF, F., GOODMAN, S. G., GRANGER, C. B., STEG, P. G., GORE, J. M., BUDAJ, A., AVEZUM, A., FLATHER, M. D. & FOX, K. A. 2004. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *Jama*, 291, 2727-33.
- 61 FOX, K. A., DABBOUS, O. H., GOLDBERG, R. J., PIEPER, K. S., EAGLE, K. A., VAN DE WERF, F., AVEZUM, A., GOODMAN, S. G., FLATHER, M. D., ANDERSON, F. A., JR. & GRANGER, C. B. 2006. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*, 333, 1091.
- 62 FOX, K. A., FITZGERALD, G., PUYMIRAT, E., HUANG, W., CARRUTHERS, K., SIMON, T., COSTE, P., MONSEGU, J., GABRIEL STEG, P., DANCHIN, N. & ANDERSON, F. 2014. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*, 4, e004425.
- 63 JACOBS, D. R., JR., KROENKE, C., CROW, R., DESHPANDE, M., GU, D. F., GATEWOOD, L. & BLACKBURN, H. 1999. PREDICT: A simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota heart survey. *Circulation*, 100, 599-607.
- 64 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.
- 65 BOERSMA, E., PIEPER, K. S., STEYERBERG, E. W., WILCOX, R. G., CHANG, W. C., LEE, K. L., AKKERHUIS, K. M., HARRINGTON, R. A., DECKERS, J. W., ARMSTRONG, P. W., LINCOFF, A. M., CALIFF, R. M., TOPOL, E. J. & SIMOONS, M. L. 2000. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results

- from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*, 101, 2557-67.
- 66 DE ARAUJO GONCALVES, P., FERREIRA, J., AGUIAR, C. & SEABRA-GOMES, R. 2005. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*, 26, 865-72.
- 67 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.
- 68 KILLIP, T., 3RD & KIMBALL, J. T. 1967. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*, 20, 457-64.
- 69 DANESE, E. & MONTAGNANA, M. 2016. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*, 4, 194.
- 70 MUELLER, C. 2014. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*, 35, 552-6.
- 71 EBASHI, S. & KODAMA, A. 1965. A new protein factor promoting aggregation of tropomyosin. *J Biochem*, 58, 107-8.
- 72 GREASER, M. L. & GERGELY, J. 1971. Reconstitution of troponin activity from three protein components. *J Biol Chem*, 246, 4226-33.
- 73 GREASER, M. L., YAMAGUCHI, M., BREKKE, C., POTTER, J. & GERGELY, J. 1973. Troponin Subunits and Their Interactions. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 37, 235-244.
- 74 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.
- 75 TAKEDA, S., YAMASHITA, A., MAEDA, K. & MAEDA, Y. 2003. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca²⁺-saturated form. *Nature*, 424, 35-41.
- 76 GEEVES, M. A. & HOLMES, K. C. 2005. The molecular mechanism of muscle contraction. *Adv Protein Chem*, 71, 161-93.
- 77 MCKILLOP, D. F. & GEEVES, M. A. 1993. Regulation of the interaction between actin and myosin subfragment 1: evidence for three states of the thin filament. *Biophys J*, 65, 693-701.
- 78 HOFFMAN, R. M., BLUMENSCHNIG, T. M. & SYKES, B. D. 2006. An interplay between protein disorder and structure confers the Ca²⁺ regulation of striated muscle. *J Mol Biol*, 361, 625-33.
- 79 LEHRER, S. S. 2011. The 3-state model of muscle regulation revisited: is a fourth state involved? *J Muscle Res Cell Motil*, 32, 203-8.
- 80 ZHOU, Z., LI, K. L., RIECK, D., OUYANG, Y., CHANDRA, M. & DONG, W. J. 2012. Structural dynamics of C-domain of cardiac troponin I protein in reconstituted thin filament. *J Biol Chem*, 287, 7661-74.
- 81 JAROLIM, P. 2015. High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med*, 53, 635-52.
- 82 BHAVSAR, P. K., BRAND, N. J., YACOUB, M. H. & BARTON, P. J. 1996. Isolation and characterization of the human cardiac troponin I gene (TNNI3). *Genomics*, 35, 11-23.
- 83 TISO, N., RAMPOLDI, L., PALLAVICINI, A., ZIMBELLO, R., PANDOLFO, D., VALLE, G., LANFRANCHI, G. & DANIELI, G. A. 1997. Fine mapping of five human skeletal muscle genes: alpha-tropomyosin, beta-tropomyosin, troponin-

- I slow-twitch, troponin-I fast-twitch, and troponin-C fast. *Biochem Biophys Res Commun*, 230, 347-50.
- 84 WADE, R., EDDY, R., SHOWS, T. B. & KEDES, L. 1990. cDNA sequence, tissue-specific expression, and chromosomal mapping of the human slow-twitch skeletal muscle isoform of troponin I. *Genomics*, 7, 346-57.
- 85 BHAVSAR, P. K., DHOOT, G. K., CUMMING, D. V., BUTLER-BROWNE, G. S., YACOUB, M. H. & BARTON, P. J. 1991. Developmental expression of troponin I isoforms in fetal human heart. *FEBS Lett*, 292, 5-8.
- 86 HUNKELER, N. M., KULLMAN, J. & MURPHY, A. M. 1991. Troponin I isoform expression in human heart. *Circ Res*, 69, 1409-14.
- 87 SASSE, S., BRAND, N. J., KYPRIANOU, P., DHOOT, G. K., WADE, R., ARAI, M., PERIASAMY, M., YACOUB, M. H. & BARTON, P. J. 1993. Troponin I gene expression during human cardiac development and in end-stage heart failure. *Circ Res*, 72, 932-8.
- 88 BHAVSAR, P. K., DELLOW, K. A., YACOUB, M. H., BRAND, N. J. & BARTON, P. J. 2000. Identification of cis-acting DNA elements required for expression of the human cardiac troponin I gene promoter. *J Mol Cell Cardiol*, 32, 95-108.
- 89 BODOR, G. S., PORTERFIELD, D., VOSS, E. M., SMITH, S. & APPLE, F. S. 1995. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem*, 41, 1710-5.
- 90 DELLOW, K. A., BHAVSAR, P. K., BRAND, N. J. & BARTON, P. J. 2001. Identification of novel, cardiac-restricted transcription factors binding to a CACC-box within the human cardiac troponin I promoter. *Cardiovasc Res*, 50, 24-33.
- 91 MOGENSEN, J., KRUSE, T. A. & BØRGLUM, A. D. 1997. Assignment of the human cardiac troponin I gene (TNNT3) to chromosome 19q13.4 by radiation hybrid mapping. *Cytogenetic and Genome Research*, 79, 272-273.
- 92 ZABROUSKOV, V., GE, Y., SCHWARTZ, J. & WALKER, J. W. 2008. Unraveling molecular complexity of phosphorylated human cardiac troponin I by top down electron capture dissociation/electron transfer dissociation mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics*, 7, 1838-49.
- 93 PARMACEK, M. S. & SOLARO, R. J. 2004. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis*, 47, 159-76.
- 94 SAMSON, F., DE JONG, P. J., TRASK, B. J., KOZA-TAYLOR, P., SPEER, M. C., POTTER, T., ROSES, A. D. & GILBERT, J. R. 1992. Assignment of the human slow skeletal troponin T gene to 19q13.4 using somatic cell hybrids and fluorescence in situ hybridization analysis. *Genomics*, 13, 1374-5.
- 95 TOWNSEND, P. J., FARZA, H., MACGEOCH, C., SPURR, N. K., WADE, R., GAHLMANN, R., YACOUB, M. H. & BARTON, P. J. 1994. Human cardiac troponin T: identification of fetal isoforms and assignment of the TNNT2 locus to chromosome 1q. *Genomics*, 21, 311-6.
- 96 WU, Q. L., JHA, P. K., RAYCHOWDHURY, M. K., DU, Y., LEAVIS, P. C. & SARKAR, S. 1994. Isolation and characterization of human fast skeletal beta troponin T cDNA: comparative sequence analysis of isoforms and insight into the evolution of members of a multigene family. *DNA Cell Biol*, 13, 217-33.
- 97 MESNARD, L., LOGEART, D., TAVIAUX, S., DIRIONG, S., MERCADIER, J. J. & SAMSON, F. 1995. Human cardiac troponin T: cloning and expression of new isoforms in the normal and failing heart. *Circ Res*, 76, 687-92.
- 98 ANDERSON, P. A., MALOUF, N. N., OAKELEY, A. E., PAGANI, E. D. & ALLEN, P. D. 1991. Troponin T isoform expression in humans. A comparison among

- normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. *Circ Res*, 69, 1226-33.
- 99 ANDERSON, P. A., GREIG, A., MARK, T. M., MALOUF, N. N., OAKELEY, A. E., UNGERLEIDER, R. M., ALLEN, P. D. & KAY, B. K. 1995. Molecular basis of human cardiac troponin T isoforms expressed in the developing, adult, and failing heart. *Circ Res*, 76, 681-6.
- 100 PERRY, S. V. 1998. Troponin T: genetics, properties and function. *J Muscle Res Cell Motil*, 19, 575-602.
- 101 TOBACMAN, L. S. 1996. Thin filament-mediated regulation of cardiac contraction. *Annu Rev Physiol*, 58, 447-81.
- 102 CUMMINS, B., AUCLAND, M. L. & CUMMINS, P. 1987. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 113, 1333-44.
- 103 BODOR, G. S., PORTER, S., LANDT, Y. & LADENSON, J. H. 1992. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem*, 38, 2203-14.
- 104 LARUE, C., DEFACQUE-LACQUEMENT, H., CALZOLARI, C., LE NGUYEN, D. & PAU, B. 1992. New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin I: epitopic analysis with synthetic peptides. *Mol Immunol*, 29, 271-8.
- 105 ADAMS, J. E., 3RD, BODOR, G. S., DAVILA-ROMAN, V. G., DELMEZ, J. A., APPLE, F. S., LADENSON, J. H. & JAFFE, A. S. 1993. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*, 88, 101-6.
- 106 APPLE, F. S. 2012. Counterpoint: Standardization of cardiac troponin I assays will not occur in my lifetime. *Clin Chem*, 58, 169-71.
- 107 KATUS, H. A., REMPPIS, A., LOOSER, S., HALLERMEIER, K., SCHEFFOLD, T. & KUBLER, W. 1989. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol*, 21, 1349-53.
- 108 KATUS, H. A., LOOSER, S., HALLERMAYER, K., REMPPIS, A., SCHEFFOLD, T., BORGYA, A., ESSIG, U. & GEUSS, U. 1992. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem*, 38, 386-93.
- 109 MULLER-BARDORFF, M., HALLERMAYER, K., SCHRODER, A., EBERT, C., BORGYA, A., GERHARDT, W., REMPPIS, A., ZEHELEIN, J. & KATUS, H. A. 1997. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem*, 43, 458-66.
- 110 HOYLE, N. R., ECKERT, B. & KRAISS, S. 1996. Electrochemiluminescence: Leading-Edge Technology for Automated Immunoassay Analyte Detection. *Clinical Chemistry*, 42, 1576-1578.
- 111 HALLERMAYER, K., KLENNER, D. & VOGEL, R. 1999. Use of recombinant human cardiac Troponin T for standardization of third generation Troponin T methods. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 230, 128-31.
- 112 HERMSEN, D., APPLE, F., GARCIA-BELTRAN, L., JAFFE, A., KARON, B., LEWANDROWSKI, E., MUHLBACHER, A., MULLER, R., ORDONEZ, J., PAGANI, F., PANTEGHINI, M., PLECKO, T. & JARAUSCH, J. 2007. Results from a multicenter evaluation of the 4th generation Elecsys Troponin T assay. *Clin Lab*, 53, 1-9.
- 113 GIANNITSIS, E., KURZ, K., HALLERMAYER, K., JARAUSCH, J., JAFFE, A. S. & KATUS, H. A. 2010. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*, 56, 254-61.

- 114 TWERENBOLD, R., WILDI, K., JAEGER, C., GIMENEZ, M. R., REITER, M., REICHLIN, T., WALUKIEWICZ, A., GUGALA, M., KRIVOSHEI, L., MARTI, N., MORENO WEIDMANN, Z., HILLINGER, P., PUELACHER, C., RENTSCH, K., HONEGGER, U., SCHUMACHER, C., ZURBRIGGEN, F., FREESE, M., STELZIG, C., CAMPODARVE, I., BASSETTI, S., OSSWALD, S. & MUELLER, C. 2015. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation*, 131, 2041-2050.
- 115 THYGESEN, K., MAIR, J., GIANNITSIS, E., MUELLER, C., LINDAHL, B., BLANKENBERG, S., HUBER, K., PLEBANI, M., BIASUCCI, L. M., TUBARO, M., COLLINSON, P., VENGE, P., HASIN, Y., GALVANI, M., KOENIG, W., HAMM, C., ALPERT, J. S., KATUS, H. & JAFFE, A. S. 2012. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 33, 2252-7.
- 116 HAAF, P., DREXLER, B., REICHLIN, T., TWERENBOLD, R., REITER, M., MEISSNER, J., SCHAUB, N., STELZIG, C., FREESE, M., HEINZELMANN, A., MEUNE, C., BALMELLI, C., FREIDANK, H., WINKLER, K., DENHAERYNCK, K., HOCHHOLZER, W., OSSWALD, S. & MUELLER, C. 2012. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation*, 126, 31-40.
- 117 BALMELLI, C., MEUNE, C., TWERENBOLD, R., REICHLIN, T., RIEDER, S., DREXLER, B., RUBINI, M. G., MOSIMANN, T., REITER, M., HAAF, P., MUELLER, M., ERNST, S., BALLARINO, P., ALAFIFY, A. A., ZELLWEGER, C., WILDI, K., MOEHRING, B., VILAPLANA, C., BERNHARD, D., MERK, S., EBMEYER, S., FREIDANK, H., OSSWALD, S. & MUELLER, C. 2013. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *American Heart Journal*, 166, 30-37.
- 118 HAAF, P., REICHLIN, T., TWERENBOLD, R., HOELLER, R., RUBINI GIMENEZ, M., ZELLWEGER, C., MOEHRING, B., FISCHER, C., MELLER, B., WILDI, K., FREESE, M., STELZIG, C., MOSIMANN, T., REITER, M., MUELLER, M., HOCHGRUBER, T., SOU, S. M., MURRAY, K., MINNERS, J., FREIDANK, H., OSSWALD, S. & MUELLER, C. 2014. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *European Heart Journal*, 35, 365-375.
- 119 RUBINI GIMENEZ, M., TWERENBOLD, R., REICHLIN, T., WILDI, K., HAAF, P., SCHAEFER, M., ZELLWEGER, C., MOEHRING, B., STALLONE, F., SOU, S. M., MUELLER, M., DENHAERYNCK, K., MOSIMANN, T., REITER, M., MELLER, B., FREESE, M., STELZIG, C., KLIMMECK, I., VOEGELE, J., HARTMANN, B., RENTSCH, K., OSSWALD, S. & MUELLER, C. 2014. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 35, 2303-2311.
- 120 REICHLIN, T., TWERENBOLD, R., WILDI, K., RUBINI GIMENEZ, M., BERGSMA, N., HAAF, P., DRUEY, S., PUELACHER, C., MOEHRING, B., FREESE, M., STELZIG, C., KRIVOSHEI, L., HILLINGER, P., JAGER, C., HERRMANN, T., KREUTZINGER, P., RADOSAVAC, M., WEIDMANN, Z. M., PERSHYNA, K., HONEGGER, U., WAGENER, M., VUILLOMENET, T., CAMPODARVE, I., BINGISSER, R., MIRO, O., RENTSCH, K., BASSETTI, S., OSSWALD, S. & MUELLER, C. 2015. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Cmaj*, 187, E243-52.

- 121 JAEGER, C., WILDI, K., TWERENBOLD, R., REICHLIN, T., RUBINI GIMENEZ, M., NEUHAUS, J.-D., GRIMM, K., BOEDDINGHAUS, J., HILLINGER, P., NESTELBERGER, T., SINGEISEN, H., GUGALA, M., PRETRE, G., PUELACHER, C., WAGENER, M., HONEGGER, U., SCHUMACHER, C., MORENO WEIDMANN, Z., KREUTZINGER, P., KRIVOSHEI, L., FREESE, M., STELZIG, C., DIETSCH, S., ERNST, S., RENTSCH, K., OSSWALD, S. & MUELLER, C. 2016. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *American Heart Journal*, 171, 92-102.e5.
- 122 HAMM, C. W., BASSAND, J. P., AGEWALL, S., BAX, J., BOERSMA, E., BUENO, H., CASO, P., DUDEK, D., GIELEN, S., HUBER, K., OHMAN, M., PETRIE, M. C., SONNTAG, F., UVA, M. S., STOREY, R. F., WIJNS, W. & ZAHGER, D. 2011. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 32, 2999-3054.
- 123 ANDERSON, J. L., ADAMS, C. D., ANTMAN, E. M., BRIDGES, C. R., CALIFF, R. M., CASEY, D. E., JR., CHAVEY, W. E., 2ND, FESMIRE, F. M., HOCHMAN, J. S., LEVIN, T. N., LINCOFF, A. M., PETERSON, E. D., THEROUX, P., WENGER, N. K., WRIGHT, R. S., SMITH, S. C., JR., JACOBS, A. K., HALPERIN, J. L., HUNT, S. A., KRUMHOLZ, H. M., KUSHNER, F. G., LYTLE, B. W., NISHIMURA, R., ORNATO, J. P., PAGE, R. L. & RIEGEL, B. 2007. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*, 116, e148-304.
- 124 BASSAND, J. P., HAMM, C. W., ARDISSINO, D., BOERSMA, E., BUDAJ, A., FERNANDEZ-AVILES, F., FOX, K. A., HASDAI, D., OHMAN, E. M., WALLENTIN, L. & WIJNS, W. 2007. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 28, 1598-660.
- 125 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.
- 126 REICHLIN, T., HOCHHOLZER, W., BASSETTI, S., STEUER, S., STELZIG, C., HARTWIGER, S., BIEDERT, S., SCHAUB, N., BUERGE, C., POTOCKI, M., NOVEANU, M., BREIDTHARDT, T., TWERENBOLD, R., WINKLER, K., BINGISSER, R. & MUELLER, C. 2009. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*, 361, 858-67.

- 127 KELLER, T., ZELLER, T., OJEDA, F., TZIKAS, S., LILLPOPP, L., SINNING, C., WILD, P., GENTH-ZOTZ, S., WARNHOLTZ, A., GIANNITSIS, E., MOCKEL, M., BICKEL, C., PEETZ, D., LACKNER, K., BALDUS, S., MUNZEL, T. & BLANKENBERG, S. 2011. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *Jama*, 306, 2684-93.
- 128 LIPINSKI, M. J., BAKER, N. C., ESCARCEGA, R. O., TORGUSON, R., CHEN, F., ALDOUS, S. J., CHRIST, M., COLLINSON, P. O., GOODACRE, S. W., MAIR, J., INOUE, K., LOTZE, U., SEBBANE, M., CRISTOL, J. P., FREUND, Y., CHENEVIER-GOBEAUX, C., MEUNE, C., EGGERS, K. M., PRACON, R., SCHREIBER, D. H., WU, A. H., ORDONEZ-LLANOS, J., JAFFE, A. S., TWERENBOLD, R., MUELLER, C. & WAKSMAN, R. 2015. Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: a collaborative meta-analysis. *Am Heart J*, 169, 6-16.e6.
- 129 GIANNITSIS, E., BECKER, M., KURZ, K., HESS, G., ZDUNEK, D. & KATUS, H. A. 2010. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem*, 56, 642-50.
- 130 NEUMANN, J., SÖRENSEN, N., SCHWEMER, T. & ET AL. 2016. Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin i 1-hour algorithm. *JAMA Cardiology*, 1, 397-404.
- 131 RUBINI GIMENEZ, M., TWERENBOLD, R., JAEGER, C., SCHINDLER, C., PUELACHER, C., WILDI, K., REICHLIN, T., HAAF, P., MERK, S., HONEGGER, U., WAGENER, M., DRUEY, S., SCHUMACHER, C., KRIVOSHEI, L., HILLINGER, P., HERRMANN, T., CAMPODARVE, I., RENTSCH, K., BASSETTI, S., OSSWALD, S. & MUELLER, C. 2015. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med*, 128, 861-870.e4.
- 132 REICHLIN, T., SCHINDLER, C., DREXLER, B. & ET AL. 2012. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin t. *Archives of Internal Medicine*, 172, 1211-1218.
- 133 MUELLER, C., GIANNITSIS, E., CHRIST, M., ORDONEZ-LLANOS, J., DEFILIPPI, C., MCCORD, J., BODY, R., PANTEGHINI, M., JERNBERG, T., PLEBANI, M., VERSCHUREN, F., FRENCH, J., CHRISTENSON, R., WEISER, S., BENDIG, G., DILBA, P. & LINDAHL, B. 2016. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med*.
- 134 RUBINI GIMENEZ, M., HOELLER, R., REICHLIN, T., ZELLWEGER, C., TWERENBOLD, R., REITER, M., MOEHRING, B., WILDI, K., MOSIMANN, T., MUELLER, M., MELLER, B., HOCHGRUBER, T., ZILLER, R., SOU, S. M., MURRAY, K., SAKARIKOS, K., ERNST, S., GEA, J., CAMPODARVE, I., VILAPLANA, C., HAAF, P., STEUER, S., MINNERS, J., OSSWALD, S. & MUELLER, C. 2013. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol*, 168, 3896-901.
- 135 HOELLER, R., RUBINI GIMENEZ, M., REICHLIN, T., TWERENBOLD, R., ZELLWEGER, C., MOEHRING, B., WILDI, K., FREESE, M., STELZIG, C., HARTMANN, B., STOLL, M., MOSIMANN, T., REITER, M., HAAF, P., MUELLER, M., MELLER, B., HOCHGRUBER, T., BALMELLI, C., SOU, S. M., MURRAY, K., FREIDANK, H., STEUER, S., MINNERS, J., OSSWALD, S. &

- MUELLER, C. 2013. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction. *Heart*, 99, 1567-72.
- 136 ZHELEV, Z., HYDE, C., YOUNGMAN, E., ROGERS, M., FLEMING, S., SLADE, T., COELHO, H., JONES-HUGHES, T. & NIKOLAOU, V. 2015. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 350, h15.
- 137 CARLTON, E., GREENSLADE, J., CULLEN, L. & ET AL. 2016. Evaluation of high-sensitivity cardiac troponin i levels in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA Cardiology*, 1, 405-412.
- 138 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. 2015. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet*, 386, 2481-8.
- 139 WORLD MEDICAL ASSOCIATION. 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310, 2191-4.
- 140 STEG, P. G., JAMES, S. K., ATAR, D., BADANO, L. P., LUNDQVIST, C. B., BORGER, M. A., DI MARIO, C., DICKSTEIN, K., DUCROCQ, G., FERNANDEZ-AVILES, F., GERSHLICK, A. H., GIANNUZZI, P., HALVORSEN, S., HUBER, K., JUNI, P., KASTRATI, A., KNUUTI, J., LENZEN, M. J., MAHAFFEY, K. W., VALGIMIGLI, M., VAN'T HOF, A., WIDIMSKY, P., ZAHGER, D., BAX, J. J., BAUMGARTNER, H., CECONI, C., DEAN, V., DEATON, C., FAGARD, R., FUNCK-BRENTANO, C., HASDAI, D., HOES, A., KIRCHHOF, P., KNUUTI, J., KOLH, P., MCDONAGH, T., MOULIN, C., POPESCU, B. A., REINER, Ž., SECHTEM, U., SIRNES, P. A., TENDERA, M., TORBICKI, A., VAHANIAN, A., WINDECKER, S., HASDAI, D., ASTIN, F., ÅSTRÖM-OLSSON, K., BUDAJ, A., CLEMMENSEN, P., COLLET, J.-P., FOX, K. A., FUAT, A., GUSTIENE, O., HAMM, C. W., KALA, P., LANCELLOTTI, P., MAGGIONI, A. P., MERKELY, B., NEUMANN, F.-J., PIEPOLI, M. F., VAN DE WERF, F., VERHEUGT, F. & WALLENTIN, L. 2012. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)*, 33, 2569-2619.
- 141 LEVEY, A. S., STEVENS, L. A., SCHMID, C. H., ZHANG, Y. L., CASTRO, A. F., 3RD, FELDMAN, H. I., KUSEK, J. W., EGGERS, P., VAN LENTE, F., GREENE, T. & CORESH, J. 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150, 604-12.
- 142 ZELLER, T., TUNSTALL-PEDOE, H., SAARELA, O., OJEDA, F., SCHNABEL, R. B., TUOVINEN, T., WOODWARD, M., STRUTHERS, A., HUGHES, M., KEE, F., SALOMAA, V., KUULASMAA, K. & BLANKENBERG, S. 2014. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J*, 35, 271-81.
- 143 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.
- 144 LANG, R. M., BADANO, L. P., MOR-AVI, V., AFILALO, J., ARMSTRONG, A., ERNANDE, L., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., GOLDSTEIN, S. A., KUZNETSOVA, T., LANCELLOTTI, P., MURARU, D., PICARD, M. H., RIETZSCHEL, E. R., RUDSKI, L., SPENCER, K. T., TSANG, W. & VOIGT, J.-U. 2015. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28, 1-39.e14.
- 145 LANG, R. M., BIERIG, M., DEVEREUX, R. B., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., PELLIKKA, P. A., PICARD, M. H., ROMAN, M. J., SEWARD, J., SHANEWISE, J., SOLOMON, S., SPENCER, K. T., ST. JOHN SUTTON, M. & STEWART, W. 2006. Recommendations for chamber quantification. *European Journal of Echocardiography*, 7, 79-108.
- 146 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., SOERENSEN, 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.
- 147 SANDOVAL, Y., SMITH, S. W., LOVE, S. A., SEXTER, A., SCHULZ, K. & APPLE, F. S. 2017. Single High-Sensitivity Cardiac Troponin I to Rule Out Acute Myocardial Infarction. *Am J Med*, 130, 1076-1083.e1.
- 148 MUELLER-HENNESSEN, M., MUELLER, C., GIANNITSIS, E., BIENER, M., VAFAIE, M., DEFILIPPI, C. R., CHRIST, M., ORDONEZ-LLANOS, J., PANTEGHINI, M., PLEBANI, M., VERSCHUREN, F., MELKI, D., FRENCH, J. K., CHRISTENSON, R. H., BODY, R., MCCORD, J., DINKEL, C., KATUS, H. A. & LINDAHL, B. 2016. Serial Sampling of High-Sensitivity Cardiac Troponin T May Not Be Required for Prediction of Acute Myocardial Infarction Diagnosis in Chest Pain Patients with Highly Abnormal Concentrations at Presentation. *Clin Chem*.
- 149 SANCHIS, J., GARCIA-BLAS, S., CARRATALA, A., VALERO, E., MOLLAR, A., MINANA, G., RUIZ, V., BALAGUER, J. V., ROQUE, M., BOSCH, X. & NUNEZ, J. 2016. Clinical Evaluation Versus Undetectable High-Sensitivity Troponin for Assessment of Patients With Acute Chest Pain. *Am J Cardiol*, 118, 1631-1635.
- 150 GOORDEN, S. M., VAN ENGELEN, R. A., WONG, L. S., VAN DER PLOEG, T., VERDEL, G. J. & BUIJS, M. M. 2016. A novel troponin I rule-out value below the upper reference limit for acute myocardial infarction. *Heart*, 102, 1721-1727.
- 151 TONG, K. L., KAUL, S., WANG, X. Q., RINKEVICH, D., KALVAITIS, S., BELCIK, T., LEPPER, W., FOSTER, W. A. & WEI, K. 2005. Myocardial contrast echocardiography versus Thrombolysis In Myocardial Infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*, 46, 920-7.
- 152 SCHONEMANN-LUND, M., SCHOOS, M. M., IVERSEN, K., HANSEN, S. I., THODE, J., CLEMMENSEN, P. & STEFFENSEN, R. 2015. Retrospective

- Evaluation of Two Fast-track Strategies to Rule Out Acute Coronary Syndrome in a Real-life Chest Pain Population. *J Emerg Med*, 49, 833-42.
- 153 CARLTON, E. W., KHATTAB, A. & GREAVES, K. 2015. Identifying Patients Suitable for Discharge After a Single-Presentation High-Sensitivity Troponin Result: A Comparison of Five Established Risk Scores and Two High-Sensitivity Assays. *Ann Emerg Med*, 66, 635-645.e1.
- 154 ROBERTS, R. R., ZALENSKI, R. J., MENSAH, E. K., RYDMAN, R. J., CIAVARELLA, G., GUSSOW, L., DAS, K., KAMPE, L. M., DICKOVER, B., MCDERMOTT, M. F., HART, A., STRAUS, H. E., MURPHY, D. G. & RAO, R. 1997. Costs of an emergency department-based accelerated diagnostic protocol vs hospitalization in patients with chest pain: a randomized controlled trial. *Jama*, 278, 1670-6.
- 155 CULLEN, L., GREENSLADE, J., MEROLLINI, K., GRAVES, N., HAMMETT, C. J., HAWKINS, T., THAN, M. P., BROWN, A. F., HUANG, C. B., PANAH, S. E., DALTON, E. & PARSONAGE, W. A. 2015. Cost and outcomes of assessing patients with chest pain in an Australian emergency department. *Med J Aust*, 202, 427-32.
- 156 ROBERTS, R. & KLEIMAN, N. S. 1994. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a 'new diagnostic mind-set'. *Circulation*, 89, 872-81.
- 157 COLLINSON, P. O., GAZE, D. C., THOKALA, P. & GOODACRE, S. 2013. Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac markers-Contemporary Biomarker Evaluation (RATPAC CBE). *Health Technol Assess*, 17, v-vi, 1-122.
- 158 MEUNE, C., BALMELLI, C., VOGLER, E., TWERENBOLD, R., REITER, M., REICHLIN, T., HAAF, P., DREXLER, B., WILDI, K., HOELLER, R., RUBINI GIMENEZ, M., MOEHRING, B., ZELLWEGE, C., POTOCKI, M. & MUELLER, C. 2013. Consideration of high-sensitivity troponin values below the 99th percentile at presentation: does it improve diagnostic accuracy? *Int J Cardiol*, 168, 3752-7.
- 159 ALBRECHT, M. 2015. Ambulantes Potential in der stationären Notfallversorgung - Studienbericht zur Projektphase I für das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Berlin.
- 160 ALBRECHT, M. & ZICH, K. 2016. Ambulantes Potential in der stationären Notfallversorgung - Ergebnisbericht für das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Berlin.
- 161 BUNCH, A. M., LEASURE, A. R., CARITHERS, C., BURNETTE, R. E., JR. & BERRYMAN, M. S., SR. 2016. Implementation of a rapid chest pain protocol in the emergency department: A quality improvement project. *J Am Assoc Nurse Pract*, 28, 75-83.
- 162 AMUNDSON, B. E. & APPLE, F. S. 2015. Cardiac troponin assays: a review of quantitative point-of-care devices and their efficacy in the diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med*, 53, 665-76.
- 163 SUH, D., KELLER, D. I., HOF, D., VON ECKARDSTEIN, A. & GAWINECKA, J. 2017. Rule-out of non-ST elevation myocardial infarction by five point of care cardiac troponin assays according to the 0 h/3 h algorithm of the European Society of Cardiology. *Clin Chem Lab Med*.
- 164 WILKE, P., MASUCH, A., FAHRON, O., ZYLLA, S., LEIPOLD, T. & PETERSMANN, A. 2017. Diagnostic performance of point-of-care and central laboratory cardiac troponin assays in an emergency department. *PLoS One*, 12, e0188706.

- 165 DUPUY, A. M., BAILLET, S., DUMONT, R., GIRAUD, I., BADIOU, S., BARGNOUX, A. S., KUSTER, N., ROUBILLE, F. & CRISTOL, J. P. 2017. Point of Care Cardiac Troponin Assay Analytical Performances for their Use in Clinical Routine. *Clin Lab*, 63, 851-854.
- 166 APPLE, F. S., PEARCE, L. A., SMITH, S. W., KACZMAREK, J. M. & MURAKAMI, M. M. 2009. Role of Monitoring Changes in Sensitive Cardiac Troponin I Assay Results for Early Diagnosis of Myocardial Infarction and Prediction of Risk of Adverse Events. *Clin Chem*, 55, 930-7.
- 167 SCHEUERMEYER, F. X., WONG, H., YU, E., BOYCHUK, B., INNES, G., GRAFSTEIN, E., GIN, K. & CHRISTENSON, J. 2014. Development and validation of a prediction rule for early discharge of low-risk emergency department patients with potential ischemic chest pain. *Cjem*, 16, 106-19.
- 168 HOCHHOLZER, W., REICHLIN, T., TWERENBOLD, R., STELZIG, C., HOCHHOLZER, K., MEISSNER, J., HAAF, P., SCHAUB, N., STEUER, S., BASSETTI, S., REITER, M., ROOST, K., FREIDANK, H., WINKLER, K. & MUELLER, C. 2011. Incremental value of high-sensitivity cardiac troponin T for risk prediction in patients with suspected acute myocardial infarction. *Clin Chem*, 57, 1318-26.
- 169 WU, A. H., FENG, Y. J., MOORE, R., APPLE, F. S., MCPHERSON, P. H., BUECHLER, K. F. & BODOR, G. 1998. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnl Standardization. *Clin Chem*, 44, 1198-208.
- 170 APPLE, F. S., SIMPSON, P. A. & MURAKAMI, M. M. 2010. Defining the serum 99th percentile in a normal reference population measured by a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clinical Biochemistry*, 43, 1034-1036.
- 171 GORE, M. O., SELIGER, S. L., DEFILIPPI, C. R., NAMBI, V., CHRISTENSON, R. H., HASHIM, I. A., HOOGEVEEN, R. C., AYERS, C. R., SUN, W., MCGUIRE, D. K., BALLANTYNE, C. M. & DE LEMOS, J. A. 2014. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*, 63, 1441-8.
- 172 LADWIG, K.-H., FANG, X., WOLF, K., HOSCHAR, S., ALBARQOUNI, L., RONEL, J., MEINERTZ, T., SPIELER, D., LAUGWITZ, K.-L. & SCHUNKERT, H. 2017. Comparison of Delay Times Between Symptom Onset of an Acute ST-elevation Myocardial Infarction and Hospital Arrival in Men and Women <65 Years Versus ≥65 Years of Age.: Findings From the Multicenter Munich Examination of Delay in Patients Experiencing Acute Myocardial Infarction (MEDEA) Study. *The American Journal of Cardiology*, 120, 2128-2134.
- 173 NGUYEN, H. L., SACZYNSKI, J. S., GORE, J. M. & GOLDBERG, R. J. 2010. Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 3, 82-92.

10. Vorveröffentlichung

NEUMANN, J. T., SORENSEN, N. A., OJEDA, F., SCHWEMER, T., LEHMACHER, J., GONNER, S., JARSETZ, N., KELLER, T., SCHAEFER, S., RENNE, T., LANDMESSER, U., CLEMMENSEN, P., MAKAROVA, N., SCHNABEL, R. B., ZELLER, T., KARAKAS, M., PICKERING, J. W., THAN, M., PARSONAGE, W., GREENSLADE, J., CULLEN, L., WESTERMANN, D. & BLANKENBERG, S. 2017. Immediate Rule-Out of Acute Myocardial Infarction Using Electrocardiogram and Baseline High-Sensitivity Troponin I. *Clin Chem*, 63, 394-402.

11. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Professor Dirk Westermann für die Möglichkeit der Anfertigung dieser klinischen Doktorarbeit bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Johannes Neumann und Nils Arne Sörensen für den stetigen Beistand über die gesamte Zeit der Anfertigung dieser Arbeit, das offene Ohr bei allen aufkommenden Fragen und die angenehme Betreuung bedanken.

Meinen Eltern danke ich für die Begleitung in allen bisherigen Lebensphasen und für die unbeschreibliche Unterstützung, die sie mir zuteilwerden ließen.

Ich möchte mich auch bei Francisco Ojeda für die umfangreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken.

Mein Dank gilt auch Vazhma Qaderi, ohne die ich diese Doktorarbeit wahrscheinlich nicht begonnen hätte.

Zudem möchte ich mich bei Saskia Gönner, Nikolas Jarsetz, dem gesamten Team der BACC-Studie, dem pflegerischen Team der Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und allen Ärzten der Chest Pain Unit für eine schöne Rekrutierungszeit bedanken.

12. Tabellarischer Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

13. Eidesstattliche Erklärung

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

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

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

Unterschrift:

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized initials and a surname, written over a horizontal line.

Hamburg den 28.03.2019