

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Universitäres Herzzentrum  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

## **Prädiktoren für die Diagnose eines Typ-2 Myokardinfarktes**

### **Dissertation**

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

Vorgelegt von:

Laura Isabella Quantius  
aus Mönchengladbach

Hamburg 2021

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.06.2022**

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

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Hans-Helmut König**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Dirk Westermann**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
1.1	Akuter Brustschmerz in der Notaufnahme	6
1.2	Myokardinfarkt	6
1.2.1	Allgemeine Definition	6
1.2.2	Ätiologie	7
1.2.2.1	Typ-1-Myokardinfarkt	7
1.2.2.2	Typ-2-Myokardinfarkt	8
1.2.2.3	Typ 3-5-Myokardinfarkt	10
1.2.3	Epidemiologie	11
1.2.4	Diagnostik	12
1.2.4.1	Symptome	12
1.2.4.2	Elektrokardiogramm	13
1.2.4.3	Troponinbestimmung	14
1.2.4.4	Echokardiographie	15
1.2.4.5	Koronarangiographie	16
1.2.5	Differentialdiagnosen	16
1.2.6	Prognose	16
1.2.7	Therapie	17
1.3	Ziel und Hypothese der Arbeit	20
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>21</b>
2.1	Studienpopulation	21
2.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	21
2.3	Studiendesign	21
2.3.1	Anamnese, Vitalparameter	23
2.3.2	EKG und EKG-Monitoring	23
2.3.3	Labordiagnostik	24
2.3.4	Echokardiographie	25

2.3.5	Datenbank .....	25
2.4	Probenverarbeitung und Biobanking .....	26
2.5	Adjudizierung der Diagnose .....	26
2.6	Outcome und Nachverfolgung .....	27
2.7	Statistik .....	27
2.7.1	Basischarakteristika .....	28
2.7.2	Outcome .....	28
2.7.3	Score-Entwicklung .....	28
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>30</b>
3.1	Studienpopulation .....	30
3.2	Patientencharakteristika .....	30
3.2.1	Alter, Geschlecht, BMI .....	30
3.2.2	Risikofaktoren und Vorerkrankungen .....	30
3.2.3	Klinik und Diagnostik .....	31
3.2.4	Laborwerte .....	31
3.3	Ursache T2MI .....	33
3.4	Outcome und Nachverfolgung .....	34
3.5	Outcome .....	37
3.5.1	Mortalität .....	37
3.5.2	Myokardinfarkt .....	38
3.5.3	Intervention .....	39
3.5.4	Rehospitalisierung .....	40
3.6	Score .....	41
3.6.1	Hochsensitive Troponinkonzentrationen .....	41
3.6.2	Univariable Regression .....	43
3.6.3	Multivariable Regression .....	44
3.6.4	Score .....	46
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>49</b>
4.1	Wieso ist es wichtig zwischen T1MI und T2MI zu unterscheiden? .....	49

4.2	BACC-Studie im Vergleich zu anderen Studien .....	49
4.2.1	Patientencharakteristika und Klinik .....	49
4.2.2	Inzidenz MI .....	50
4.2.3	Prognose T2MI .....	51
4.2.4	Troponinkonzentrationen .....	52
4.2.5	Angiographie und Therapie T2MI.....	52
4.3	Unterschied T2MI und Myokardschädigung.....	53
4.4	Prädiktoren und Score als Entscheidungshilfe in der Notaufnahme .....	54
4.5	Limitationen und Stärken .....	55
4.6	Schlussfolgerung.....	55
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>57</b>
5.1	Deutsch .....	57
5.2	English.....	58
<b>6</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>61</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>62</b>
<b>10</b>	<b>VORVERÖFFENTLICHUNG .....</b>	<b>73</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>73</b>
<b>12</b>	<b>TABELLARISCHER LEBENSLAUF .....</b>	<b>74</b>
<b>13</b>	<b>EIDESSTÄTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>75</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Akuter Brustschmerz in der Notaufnahme

Einer der Hauptgründe für die Vorstellung eines Patienten in der Notaufnahme ist der akute Brustschmerz. Allein in Europa und den USA beträgt die Zahl der Patienten mit dem Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom (ACS) in den Notaufnahmen 15-20 Millionen. Dies entspricht etwa 5-10% aller Fälle (Than *et al.*, 2011; Mueller, 2014).

Herausfordernd bleibt weiterhin die Diagnosestellung aufgrund variabler Symptomatik und der hohen Anzahl verschiedener Differentialdiagnosen des Thoraxschmerzes. Diese können von harmlosen Erkrankungen wie muskuloskelettalen Beschwerden bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen wie dem akuten Myokardinfarkt (MI), der Lungenarterienembolie (LAE) oder dem Pneumothorax reichen. Da diese Erkrankungen mit einer hohen Sterblichkeit einhergehen, müssen sie unverzüglich erkannt und eine adäquate Therapie muss etabliert werden, um einen potenziell tödlichen Ausgang zu verhindern und das Outcome zu verbessern (Leite *et al.*, 2015; Hartley *et al.*, 2016; Roffi *et al.*, 2016; Collet *et al.*, 2020a).

## 1.2 Myokardinfarkt

### 1.2.1 Allgemeine Definition

Der MI ist pathophysiologisch definiert durch das Absterben von Myokardzellen aufgrund von anhaltender Ischämie. Die Zeitspanne bis zum Untergang der Zellen ist unterschiedlich, je nach kollateralem Fluss oder Sauerstoffbedarf (Thygesen *et al.*, 2019). Die Ischämie kann verschiedene Ursachen haben, welche in Kapitel 1.2.2 beschrieben werden.

Ein MI liegt laut der vierten universellen Definition des Myokardinfarkts (*Fourth Definition of Myocardial Infarction*) (Thygesen *et al.*, 2019) vor bei einer akuten Myokardschädigung mit dem klinischen Nachweis einer Myokardischämie und einem Anstieg oder Abfall von kardialen Biomarkern mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile der Referenzbevölkerung und mindestens einem der folgenden Punkte:

- (1) Symptome einer Ischämie
- (2) neue ischämische Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) wie ST-T-Veränderungen oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock (LBBB)
- (3) Ausbildung einer pathologischen Q-Zacke im EKG
- (4) Verlust von vitalem Myokard oder regionale Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung
- (5) während der Angiographie oder Autopsie entdeckter intrakoronarer Thrombus

Anhand des EKG können laut der *Fourth Definition of Myocardial Infarction* zwei Typen des MI unterschieden werden:

- (1) Der ST-Hebungsinfarkt (STEMI) ist definiert durch > 20 Minuten andauernde ST-Streckenhebungen (gemessen am J-Punkt) in mindestens zwei benachbarten Ableitungen von  $\geq 1\text{mm}$  im klinischen Kontext einer Myokardischämie. In den Ableitungen  $V_2$  und  $V_3$  gelten andere Werte, wie auch für Männer unterschiedlichen Alters und Frauen. Außerdem wird ein neu aufgetretenes Blockbild als STEMI-Äquivalent gewertet (Macfarlane, 2001; Thygesen, Alpert, *et al.*, 2012; Ibanez *et al.*, 2018; Thygesen *et al.*, 2019).
- (2) Der Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) tritt ohne persistierende ST-Streckenhebungen auf, kann aber andere EKG-Veränderungen verursachen. Dazu zählen ST-Streckensenkungen, T-Wellenveränderungen oder transiente ST-Streckenhebungen. In einem Drittel der Fälle ist das EKG ohne pathologische Auffälligkeiten, weshalb die Aussagekraft im Rahmen des NSTEMIs eingeschränkt ist (Thygesen, Alpert, *et al.*, 2012; Roffi *et al.*, 2016; Thygesen *et al.*, 2019; Collet *et al.*, 2020a).

Diese beiden Formen des MIs werden gemeinsam mit der instabilen Angina pectoris in die Gruppe des ACS zusammengefasst (Thygesen *et al.*, 2019).

In der *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* wurde erstmals konkret der Begriff der Myokardschädigung definiert und von dem MI abgegrenzt. Eine Myokardschädigung liegt bei Anstieg der kardialen Troponin (cTn) -Konzentration über die 99. Perzentile der Referenzbevölkerung vor. Sie ist chronisch bei stabilen cTn-Konzentrationen und akut bei steigenden oder fallenden Werten. In Abgrenzung dazu wird die Diagnose des Myokardinfarktes gestellt, wenn der Anstieg oder Abfall der cTn-Werte aufgrund einer Myokardischämie besteht (Thygesen, Mair, *et al.*, 2012; Thygesen *et al.*, 2019).

## 1.2.2 Ätiologie

Der MI wird aufgrund der unterschiedlichen Pathologie, klinischen Symptomatik, Prognose und Therapie in fünf verschiedene Gruppen unterteilt.

### 1.2.2.1 Typ-1-Myokardinfarkt

Der Typ-1-Myokardinfarkt (T1MI) entsteht auf Grund einer vorbestehenden koronaren Herzkrankheit (KHK) als Folge einer Atherosklerose. Die Atherosklerose ist eine progressive Erkrankung, die vermehrt an Stellen erhöhten Scherstresses wie Verengungen oder Aufzweigungen von Arterien entsteht (Pan, 2009). Dabei entstehen initiale Läsionen des arteriellen Endothels, die zu erhöhter Permeabilität und der Migration von Molekülen der Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) führen. Die Ausprägung der Akkumulation von LDL

in der Tunica intima ist abhängig von der Höhe des LDL-Spiegels im Blut und von der Permeabilität des Endothels (Lusis, 2000). Durch reaktive Sauerstoffspezies werden die LDL-Moleküle oxidiert und die Expression von Adhäsionsmolekülen (ICAM, VCAM, E-Selektin) induziert, die zu einer Leukozytenrekrutierung führen. Außerdem kommt es zur Chemotaxis der Monozyten, die zu Makrophagen proliferieren und zu der Expression von proinflammatorischen Zytokinen. Durch Ansammlung von Schaumzellen, die durch Konvertierung von lipidgefüllten Makrophagen entstehen, bildet sich ein lipidreicher Kern in der Gefäßwand (Lusis, 2000). Nachfolgend entstehen Plaques, die durch eine fibrinöse Kappe vom Blutstrom getrennt sind. Gleichzeitig werden glatte Muskelzellen stimuliert, in die Tunica media und intima zu migrieren, zu proliferieren und Kollagen zu synthetisieren (Libby, 2002). Durch diese Vorgänge kommt es zu einer Stabilisierung der Plaques. Diese sind vorerst nicht lumenverengend, sondern erst bei Bildung einer fibrinösen Kappe (Kuhlmann and Rimbach, 2013). Der lipidreiche Kern der Plaques wächst durch fortbestehende Inflammation und Dyslipidämie und führt zu einer Instabilität dieser Plaques. Das Risiko einer Plaqueruptur steigt durch Schwächung der fibrinösen Kappenstruktur, hervorgerufen durch die chronische Entzündung. Dadurch kommt es zu einer verminderten Kollagensynthese und gesteigertem Abbau des Kollagens durch Matrix-Metalloproteinasen (Libby, 2002). Neben der Plaqueruptur kann der T1MI durch Ulzeration, Fissur, Erosion oder Dissektion mit der Ausbildung eines intraluminalen Thrombus entstehen (Thygesen, Alpert, *et al.*, 2012). Durch den Kontakt zwischen Blutbestandteilen und dem lipidreichen, thrombogenen Kern der Plaques kommt es zu einer Aktivierung von Thrombozyten und die Thrombusbildung wird gefördert (Bentzon *et al.*, 2014). Aufgrund der Obstruktion des Koronarlumens eines oder mehrerer Gefäße sistiert der Blutfluss und die Myokardzellen können nicht mehr versorgt werden. Der Thrombus kann durch Embolisation auch weiter distal gelegene Gefäßabschnitte oder ein distal gelegenes Gefäß verschließen und zu einer Nekrose von Myozyten führen (Falk *et al.*, 2013; Bentzon *et al.*, 2014; Thygesen *et al.*, 2019). Bei 5 bis 20% der T1MI-Patienten lässt sich angiographisch keine KHK oder eine nicht-obstruktive Atherosklerose feststellen. Dies ist besonders häufig bei Frauen der Fall (Reynolds *et al.*, 2011; Thygesen, Alpert, *et al.*, 2012).

#### 1.2.2.2 Typ-2-Myokardinfarkt

Der Typ-2-Myokardinfarkt (T2MI) ist durch ein Ungleichgewicht zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und myokardialem Sauerstoffbedarf im Kontext einer ischämischen Myokardschädigung mit Nekrose definiert (Thygesen *et al.*, 2019). Der myokardiale Sauerstoffbedarf wird unter anderem von der systolischen Wandspannung, der Kontraktilität und der Herzfrequenz beeinflusst, während das Angebot an Sauerstoff durch den koronaren Blutfluss und der Kapazität des Sauerstofftransports beeinflusst wird

(Braunwald, 2000). Die akute Myokardschädigung entsteht im Gegensatz zu einem T1MI nicht durch ein akutes thrombotisches Ereignis aufgrund einer Plaqueruptur (Thygesen, Alpert, *et al.*, 2012; Sandoval and Thygesen, 2017). Ob es zu einer Ischämie kommt, hängt von dem individuellen Gesundheitszustand des Patienten ab. Beeinflussende Variablen sind nicht-kardiale Komorbiditäten, kardiale Strukturanomalien und die Schwere einer eventuell vorliegenden KHK. Bei Patienten mit bekannten atherosklerotischen Veränderungen kann ein akutes Ereignis, wie zum Beispiel eine gastrointestinale Blutung mit raschem Hämoglobinabfall oder eine tachykarde Herzrhythmusstörung, zu einer Myokardischämie und zu einem T2MI führen. Dieser Effekt beruht auf dem gesteigerten Sauerstoffbedarf und dem gleichzeitig reduzierten Blutfluss zu dem ischämischen Myokard (Thygesen *et al.*, 2019). Der Anteil der Patienten mit einer stabilen KHK als begleitende Grunderkrankung ist in verschiedenen Studienpopulationen unterschiedlich und reicht von 28% bis 78% (Javed *et al.*, 2009; Saaby *et al.*, 2013; Spatz *et al.*, 2015; Baron *et al.*, 2016; Sandoval and Thygesen, 2017). Beachtet werden muss dabei, dass nicht bei allen Patienten mit einem T2MI eine Koronarangiographie durchgeführt wird und die KHK diagnostiziert werden kann (Sandoval and Thygesen, 2017). Besonders bei Frauen tritt ein T2MI häufiger ohne pathologisch veränderte Koronarien auf (Reynolds *et al.*, 2011). Bei MI-Patienten mit nicht-obstruktiven Koronararterien (MINOCA) ( $\leq 50\%$  Stenose) kann sich der T2MI zum Beispiel durch Koronarspasmen oder Koronardissektionen entwickeln (Pasupathy *et al.*, 2015; Ibanez *et al.*, 2018; Thygesen *et al.*, 2019).

Die Gründe für das Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot sind sehr heterogen. Sie können auf koronaren, nicht-koronaren kardialen Ursachen oder nicht-kardialen Ursachen beruhen. Beschwerden wie Brustschmerzen können im Zuge eines T2MI der Hauptgrund für die Vorstellung in der Notaufnahme eines Krankenhauses sein. Dieser kann jedoch auch sekundär aufgrund einer anderen Erkrankung oder einer Operation auftreten (Januzzi and Sandoval, 2017). Bei Operationen beruht der Pathomechanismus auf toxischen Effekten der erhöhten endogenen und exogenen Katecholaminkonzentrationen (Thygesen, Alpert, *et al.*, 2012; López-Cuenca *et al.*, 2016). Zu einem reduzierten Sauerstoffangebot kommt es aufgrund von pathologischen Veränderungen an den Koronarien wie Spasmen, Embolien, Endotheldysfunktionen oder Dissektionen (Thygesen, Alpert, *et al.*, 2012; Januzzi and Sandoval, 2017). Besonders die Dissektionen treten häufiger bei jüngeren Frauen auf und können zu der Ausbildung eines falschen Lumens mit Einengung des wahren Lumens führen (Thygesen *et al.*, 2019). Ein erhöhter Sauerstoffbedarf tritt bei tachykarden Herzrhythmusstörungen oder schwerer arterieller Hypertonie (mit oder ohne Linksherzhypertrophie) auf und bedingt auch eine Unterversorgung des Myokards. Weitere Ursachen für ein reduziertes Sauerstoffangebot

können bradykarde Herzrhythmusstörungen, starke Hypoxie, starke Anämie oder auch starke Hypotension sein (Abbildung 1). Die häufigste Ätiologie eines T2MIs ist nicht-koronarer Genese (Sandoval and Jaffe, 2019).

**Abbildung 1: Zugrunde liegende Ursachen T2MI**

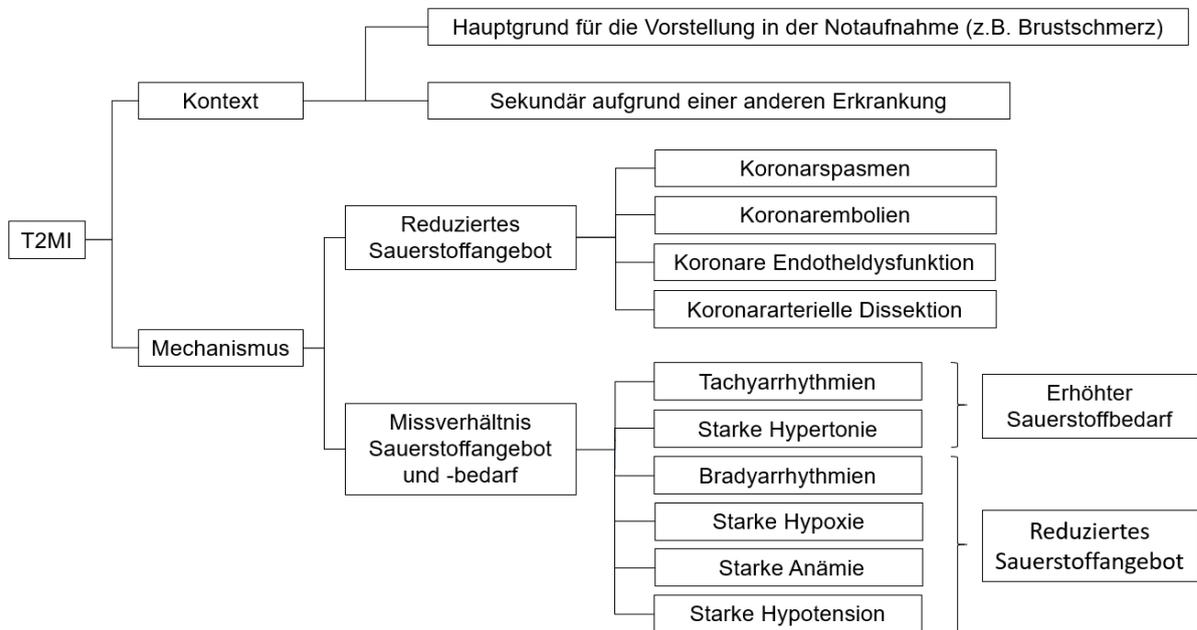


Abbildung verändert nach (Januzzi and Sandoval, 2017)

Aufgrund der vielen verschiedenen Ursachen kann sich ein T2MI im EKG als NSTEMI, sowie als STEMI präsentieren. Die Rate an STEMI wird in verschiedenen Studienpopulationen mit 3-24% angegeben (Saaby *et al.*, 2013; Stein *et al.*, 2014; Szymanski *et al.*, 2014; Spatz *et al.*, 2015; Baron *et al.*, 2016; Sandoval and Thygesen, 2017). Tritt der T2MI aufgrund von Koronarspasmen auf, beträgt die Rate an STEMI sogar 52% (Matsue *et al.*, 2015).

### 1.2.2.3 Typ 3-5-Myokardinfarkt

Patienten, die vor ihrem Tod Symptome einer Myokardischämie mit neuen ischämischen EKG-Veränderungen oder Kammerflimmern aufweisen, aber vor der Bestimmung von Biomarkern oder vor dem Anstieg der Biomarker versterben, zählen zu der Kategorie des Typ-3-MI. Sie sind zu differenzieren von der Gruppe der plötzlichen Tode aufgrund von nicht-ischämischer kardialer oder nicht-kardialer Ursache (Thygesen *et al.*, 2019). Der Anteil der Typ-3-MI beträgt etwa 3-4% aller MI (Jangaard *et al.*, 2017).

Ein Typ-4-MI wird im Rahmen einer Koronarintervention beschrieben und in 3 Subtypen eingeteilt. Typ-4a-MI tritt  $\leq 48$ h nach der Intervention auf und ist definiert durch den Anstieg von hochsensitivem Troponin (hs-cTn) um mehr als das Fünffache der 99. Perzentile der

Referenzbevölkerung bei normalen Ausgangswerten. Bei Patienten mit erhöhten Ausgangswerten (gleichbleibend oder fallend), muss der Wert um  $> 20\%$  und um das Fünffache der 99. Perzentile der Referenzbevölkerung steigen. Angiographisch kann sich eine Flusslimitierung zeigen, ausgelöst zum Beispiel durch eine Koronardissektion, Okklusion eines Gefäßes oder Embolisation. Bei einem Typ-4b-MI kommt es durch eine in-Stent-Thrombose zu einem MI. Der Typ-4c-MI ist definiert durch eine fokale oder diffuse Restenose nach Stentimplantation oder Ballondilatation (Thygesen *et al.*, 2019).

Die Diagnose des Typ-5-MI ist zu stellen bei einem  $> 10$ -fach der 99. Perzentile der Referenzbevölkerung erhöhten cTn-Wert bei normalem Ausgangswert  $\leq 48$ h nach einer Koronararterien-Bypassoperation. Ist der cTn-Wert vor der Operation bereits erhöht, aber stabil oder fallend, muss der Wert nach der Operation  $> 20\%$  gestiegen sein und ebenfalls  $> 10 \times 99.$  Perzentile der Referenzbevölkerung betragen, um die Diagnose zu stellen. Zusätzlich müssen bei einem Typ-5-MI EKG-, angiographische- oder andere bildgebende ischämietypische Veränderungen vorliegen (Wang *et al.*, 2013; Thygesen *et al.*, 2019).

### 1.2.3 Epidemiologie

Das akute Koronarsyndrom und die KHK stellen weltweit eine der häufigsten Todesursachen und Gründe für Erkrankung dar (Roger, 2008). Obwohl die Sterberate aufgrund einer KHK in den letzten Jahren rückläufig ist, ist diese Erkrankung immer noch für ein Drittel der Todesfälle bei über 35-Jährigen in industrialisierten Ländern verantwortlich (Hartley *et al.*, 2016; Sanchis-Gomar *et al.*, 2016). Der Rückgang der Mortalitätsrate lässt sich mit der Reduktion der Risikofaktoren und der verbesserten Akut- und Langzeittherapie des MI erklären. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz des MI in Deutschland von 1,5% in der Gruppe der 40- bis 49-Jährigen auf 10,2% in der Gruppe der 70-79-Jährigen (Gößwald *et al.*, 2013). Die Lebenszeitprävalenz für einen MI beträgt 4,7% in der Gruppe der 40-79-Jährigen (Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2016). Männer weisen im Gegensatz zu Frauen ein lebenslang höheres Risiko auf, einen MI zu erleiden (Albrechtsen *et al.*, 2016). Während ein ACS im Alter unter 60 Jahren drei bis vier Mal häufiger bei Männern auftritt, ist der Großteil jener Patienten im Alter über 75 Jahre weiblich. Die Inzidenz des STEMIs ist in den letzten Jahren deutlich gesunken, wohingegen die Inzidenz des NSTEMIs leicht angestiegen ist (McManus *et al.*, 2011; Sanchis-Gomar *et al.*, 2016).

Im Vergleich zwischen den Gruppen T2MI und T1MI fällt auf, dass die Inzidenz wie auch Mortalität je nach Studienpopulation sehr unterschiedlich ist. Unter hospitalisierten Patienten tritt der T2MI häufiger auf, während der T1MI häufiger in Studien mit dem Haupteinschlusskriterium Brustschmerz diagnostiziert wird (Januzzi and Sandoval, 2017).

Außerdem führen unterschiedliche Diagnosekriterien in den verschiedenen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Im Vergleich einiger retrospektiver Studien reicht der Anteil der T2MI an allen MI von 2% in einer Studie von Szymanski *et al.* bis zu 29,6% in einer Studie von Javed *et al.* (Javed *et al.*, 2009; Szymanski *et al.*, 2014). In der prospektiven CASABLANCA-Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine Angiographie durchgeführt wurde. Anschließend wurde das Auftreten eines MIs während des Follow-ups erfasst. Von diesen MI betrug der Anteil der T2MI 73,8% (Gaggin *et al.*, 2017). Allgemein steigt die Zahl der diagnostizierten T2MI aufgrund von sensitiveren Troponinassays an (Sandoval and Jaffe, 2019). Im Gegensatz zu allen anderen MI-Typen tritt der T2MI häufiger bei Frauen auf (Sandoval and Thygesen, 2017; Thygesen *et al.*, 2019).

#### 1.2.4 Diagnostik

Bei Patienten, die sich mit Brustschmerzen in der Notaufnahme vorstellen, sollte aufgrund des potenziell lebensbedrohlichen Zustandes schnell eine adäquate Diagnostik erfolgen. Dazu gehört neben der Anamnese, der fokussierten klinischen Untersuchung und Erfassung der Vitalparameter das Schreiben eines 12-Kanal-EKG (Collet *et al.*, 2020a). Außerdem wird von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfohlen serielle Troponinwert-Messungen und eine Echokardiographie durchzuführen (Collet *et al.*, 2020a).

##### 1.2.4.1 Symptome

Die Symptome einer kardialen Ischämie sind sehr vielfältig, äußern sich aber oftmals mit pectanginösen Beschwerden. Diese können folgende Punkte umfassen:

- > 20 Minuten bestehende Schmerzen bei Ruhe
- neu aufgetretene (< 3 Monate) Angina der Klasse II oder III der Canadian Cardiovascular Society Classification (CCS) (Campeau, 1976)
- den Übergang von einer stabilen Angina in eine instabile Angina mit CCS III
- Angina nach einem MI (Collet *et al.*, 2020b)

Die Schmerzen können in den linken Arm, den Nacken oder den Kiefer ausstrahlen. Sie können sowohl intermittierend für einige Minuten, dauerhaft, in Ruhe oder bei Belastung bestehen. In der Regel wird der Schmerz als nicht gut lokalisierbar, atem- und bewegungsunabhängig beschrieben. Vegetative Symptome wie Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe oder Synkopen können ebenfalls auftreten. Zu den atypischen Symptomen zählen epigastrische Schmerzen oder isolierte Dyspnoe. Dies ist häufiger bei älteren Patienten, Frauen oder Patienten mit anderen Erkrankungen, wie Diabetes Mellitus, chronischen Nierenerkrankungen oder Demenz zu beobachten (Canto *et al.*, 2002; MacKay *et al.*, 2011; Rubini Gimenez *et al.*, 2014; Collet *et al.*, 2020b). Bei diesen Patientengruppen

kann der MI auch ohne jegliche Symptome auftreten. T2MI Patienten haben häufiger Dyspnoe oder atypische Symptome, wohingegen der Brustschmerz weniger häufig auftritt (Sandoval and Jaffe, 2019). Alle diese Symptome sind jedoch nicht spezifisch für den MI und können fälschlicherweise anderen gastrointestinalen, neurologischen oder orthopädischen Erkrankungen zugeordnet werden (Thygesen, Alpert, *et al.*, 2012). Bestimmte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie höheres Alter, männliches Geschlecht, positive Familienanamnese, Diabetes Mellitus, Hyperlipoproteinämie, Hypertension, Niereninsuffizienz, KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder zerebrovaskuläre Erkrankungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für einen MI (Roffi *et al.*, 2016; Boeddinghaus *et al.*, 2018; Twerenbold *et al.*, 2018). Anämie, Infektionen, Fieber, hypertensive Krisen, emotionaler Stress oder auch metabolische und endokrinologische Erkrankungen können das Auftreten eines MI beschleunigen oder die Symptome verschlimmern (Collet *et al.*, 2020b).

#### 1.2.4.2 Elektrokardiogramm

Das 12-Kanal-EKG ist ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik des ACS. Es sollte bei allen Patienten innerhalb von 10 Minuten angefertigt werden und möglichst schnell von einem Kardiologen befundet werden (Diercks *et al.*, 2006; Collet *et al.*, 2020a). Kann durch das initiale EKG keine Diagnose gestellt werden, wird empfohlen, weitere EKG-Kontrollen alle 15-30 Minuten durchzuführen oder, wenn möglich, ein kontinuierliches Monitoring zu etablieren. Wenn ein vorheriges EKG zu Verfügung steht, sollte dieses mit dem initialen EKG verglichen werden. Zeichen einer Myokardischämie können Rhythmusstörungen oder Reizleitungsstörungen sein. Ausgeprägte ST-Streckenveränderungen oder T-Welleninversionen in mehreren Ableitungen sind mit einer stärkeren Myokardischämie und einer schlechteren Prognose assoziiert (Kaul *et al.*, 2001; Thygesen *et al.*, 2019). Oftmals kann durch ein EKG die Diagnose eines Infarktes nicht sicher gestellt werden, da auch andere Erkrankungen ST-Streckenveränderungen bewirken. Dazu gehören die akute Perikarditis, der LBBB oder eine linksventrikuläre Hypertrophie (Sgarbossa *et al.*, 1996; Wang, Asinger and Marriott, 2003; Smith *et al.*, 2012; Nestelberger *et al.*, 2019). Neu auftretende ST-Streckenveränderungen > 20 Minuten in Kombination mit reziproken ST-Streckensenkungen deuten auf einen Verschluss eines Koronargefäßes mit nachfolgender Nekrose hin. Charakteristische EKG-Veränderungen im Falle einer Myokardischämie sind:

- ST-Streckenhebung: gemessen am J-Punkt in zwei zusammenhängenden Ableitungen von  $\geq 1$ mm in allen Ableitungen außer in  $V_2$ - $V_3$ . Für Männer  $\geq 40$  Jahren gilt  $\geq 2$ mm, unter 40 Jahren  $\geq 2,5$ mm,  $\geq 1,5$ mm bei Frauen in den Ableitungen  $V_2$ - $V_3$  oder  $\geq 1$ mm in allen anderen Ableitungen

- ST-Streckensenkungen  $\geq 0,5\text{mm}$  in zwei zusammenhängenden Ableitungen und/oder T-Welleninversionen  $\geq 1\text{mm}$  in zwei benachbarten Ableitungen (Ibanez *et al.*, 2018; Thygesen *et al.*, 2019)

Sollten die Standardableitungen keine Veränderungen aufweisen, der Patient aber weiterhin Zeichen einer Myokardischämie zeigen, sollten weitere Ableitungen aufgezeichnet werden. Ein Verschluss der linken Koronararterie kann in den Ableitungen  $V_7$ - $V_9$  und ein rechtsventrikulärer Infarkt in den Ableitungen  $V_3R$ ,  $V_4R$  und  $V_5R$  festgestellt werden (Robalino *et al.*, 1989; Thygesen *et al.*, 2019).

#### 1.2.4.3 Troponinbestimmung

Zusätzlich zu der klinischen Untersuchung und der Ableitung eines EKG wird von den Leitlinien der ESC eine serielle laborchemische Bestimmung von Troponin mittels hochsensitiven Assays zur Diagnosestellung empfohlen (Westermann *et al.*, 2017; Thygesen *et al.*, 2019; Collet *et al.*, 2020a). Dies betrifft vor allem NSTEMI Patienten, da bei Feststellung von ST-Hebungen im EKG unverzüglich eine Koronarangiographie durchgeführt werden sollte. Als Komponenten des kardialen kontraktiven Apparats sind sowohl Troponin I (cTnI) wie auch T (cTnT) geeignet, da diese spezifisch für eine Schädigung der Kardiomyozyten sind und eine hohe klinische Sensitivität aufweisen (Thygesen, Mair, *et al.*, 2012). Eine erhöhte Konzentration von cTn ist zwar spezifisch für eine myokardiale Verletzung, nicht aber für den zugrunde liegenden Mechanismus. Außer den bereits genannten Ursachen können im Blut von Personen ohne kardiale Erkrankungen auch cTn-Werte über dem Grenzwert aufgrund vermehrter mechanischer Belastung oder Stress detektiert werden (Siriwardena *et al.*, 2012; De Lemos, 2013; Weil *et al.*, 2019). Aufgrund dessen ist es wichtig, die Troponindynamik zu analysieren, um akute von chronischen Ursachen zu unterscheiden. Für die Diagnose eines MI ist ein Abfall oder Anstieg der cTn-Konzentrationen essenziell (Collet *et al.*, 2020a).

Von der aktuellen Leitlinie der ESC wird eine serielle hs-cTn-Bestimmung direkt bei Aufnahme und nach einer Stunde als beste Option empfohlen. Durch Beurteilung der dynamischen Veränderung kann zwischen einer akuten und einer chronischen hs-cTn Erhöhung unterschieden werden. Dieses Vorgehen wird als 0/1h Algorithmus bezeichnet. Alternativ kann ein 0/2h Algorithmus angewendet werden.

Die Grenzwerte sind Assay-spezifisch und können daher nicht untereinander verglichen werden (Reichlin *et al.*, 2015; Collet *et al.*, 2020a). Die Patienten werden in die drei Gruppen „Rule-Out“, „Rule-In“ und „weitere Beobachtung“ eingeteilt. Bei erstgenannten kann ein MI direkt ausgeschlossen werden bei einem hs-cTn-Wert unter dem jeweiligen Grenzwert oder einem nur geringen Anstieg des Wertes innerhalb von einer Stunde. Sehr wahrscheinlich

ist die Diagnose des MI bei einem erhöhten Wert bei Aufnahme oder einer relevanten Dynamik. Die Patienten, die in keine der beiden Gruppen kategorisiert werden können, benötigen weitere Diagnostik, wie zum Beispiel eine erneute hs-cTn-Bestimmung nach drei Stunden oder ein bildgebendes Verfahren, um eine Diagnose stellen zu können (Roffi *et al.*, 2016; Collet *et al.*, 2020a).

Die Analysen dieser Arbeit basieren auf der ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2016. In dieser wird der 0/3h Algorithmus empfohlen und der 0/1h Algorithmus als Alternative bei zur Verfügung stehenden modernen hs-cTn-Assays genannt. Ausgeschlossen werden kann ein MI laut dem 0/3h Algorithmus bei zweimaligem Vorliegen der hs-cTn-Werte unter der 99. Perzentile der Referenzbevölkerung. Bestehen die Beschwerden > sechs Stunden reicht eine einmalige hs-cTn-Bestimmung bei Beschwerdefreiheit, einem GRACE-Score < 140 und dem Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen, um den Patienten zu entlassen. Bei erhöhten hs-cTn-Werten bei Aufnahme und relevanter Dynamik wird die Diagnose eines MI gestellt und weitere Therapie eingeleitet. Ist der hs-cTn-Wert stark erhöht, in der Regel mehr als das Fünffache des Referenzwertes, und das klinische Beschwerdebild entsprechend, kann direkt eine invasive Therapie eingeleitet werden. Bei unverändert hohen hs-cTn-Werten über der 99. Perzentile der Referenzbevölkerung sollten weitere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden und weitere Diagnostik erfolgen (Nestelberger *et al.*, 2016; Roffi *et al.*, 2016).

Die schnelleren Algorithmen haben den Vorteil, dass die Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme und die Zeit bis zur Diagnose verkürzt werden, ohne die Sicherheit und Wirksamkeit zu vermindern. Dies wurde in verschiedenen, zum Teil randomisiert kontrollierten Studien, gezeigt (Chapman *et al.*, 2019; Chew *et al.*, 2019; Stoyanov *et al.*, 2020). Zudem führt der 0/1h Algorithmus laut der RAPID-TnT Studie gegenüber dem 0/3h Algorithmus zu keinen Veränderungen bezüglich des Outcomes (Chew *et al.*, 2019).

#### 1.2.4.4 Echokardiographie

Die Echokardiographie kann bei Patienten mit dem Verdacht auf ein ACS in der Notaufnahme als ergänzende Bildgebung durchgeführt werden. Dabei wird auf die Struktur, Funktion und pathologische Veränderungen aufgrund der möglichen Ischämie geachtet. Dazu gehören zum Beispiel regionale Wandbewegungsstörungen, die beobachtet werden, wenn > 20% der transmuralen Wandstärke des Myokards betroffen sind. Die Wandbewegungsstörungen lassen Aufschlüsse auf das Infarktareal zu. Bei T2MI Patienten werden seltener regionale Wandbewegungsstörungen beobachtet. Zusätzlich können durch die Echokardiographie andere Differentialdiagnosen, die mit Brustschmerz einhergehen, aufgedeckt werden. Dazu zählen die akute Aortendissektion, die LAE oder auch nicht-koronaren Ursachen wie die Perikarditis oder die Kardiomyopathie. Durch den

Gewebedoppler können die globale und regionale Pumpfunktion quantifiziert werden (Flachskampf *et al.*, 2011; O’Gara *et al.*, 2013; Sandoval and Jaffe, 2019; Thygesen *et al.*, 2019; Collet *et al.*, 2020a).

#### 1.2.4.5 Koronarangiographie

Die invasive Koronarangiographie wird sowohl für die Diagnostik wie auch für die Therapie genutzt. Sie bietet die Möglichkeit die Diagnose eines ACS aufgrund einer KHK zu bestätigen oder auch eine koronare Ursache für bestehende Brustschmerzen auszuschließen. Darüber hinaus können die ursächlichen Gefäße identifiziert werden, die Indikation für weitere Therapie, wie eine perkutane koronare Intervention (PCI) oder Bypass-Operation, gestellt und das Kurz- und Langzeitrisiko des Patienten evaluiert werden (Roffi *et al.*, 2016; Collet *et al.*, 2020a). Bei Patienten mit einem T2MI wird seltener eine Koronarangiographie durchgeführt und seltener eine obstruktive KHK festgestellt als bei T1MI Patienten (Mihatov, Januzzi and Gaggin, 2017).

#### 1.2.5 Differentialdiagnosen

Neben dem ACS können viele andere Erkrankungen der Grund für Brustschmerzen sein und zu einer Vorstellung in der Notaufnahme führen. Von diesen Patienten haben ungefähr 5 bis 10% einen STEMI, 15 bis 20% einen NSTEMI, 10% eine instabile AP, 15% andere kardiale Erkrankungen und 50% nicht-kardiale Erkrankungen (Body *et al.*, 2011; Than *et al.*, 2011, 2012; Cullen *et al.*, 2013; Bandstein *et al.*, 2014; Möckel *et al.*, 2015; Collet *et al.*, 2020a). Weitere Differentialdiagnosen reichen von ungefährlichen Ursachen wie muskuloskelettalen Beschwerden bis hin zu lebensgefährlichen Erkrankungen. Diese sollten bei der Diagnosefindung immer in Betracht gezogen werden, da sie zwar potenziell lebensbedrohlich sind, aber oftmals gut behandelt werden können. Zu diesen Erkrankungen zählen unter anderem die akute Aortendissektion, die LAE und der Pneumothorax. Kardiale Ursachen als Differentialdiagnose umfassen unter anderem eine Myokarditis, tachykarde Herzrhythmusstörungen und eine akute Herzinsuffizienz. Wenn ein NSTEMI unwahrscheinlich ist, sollte weitere Bildgebung angeschlossen werden. Dazu gehört ein Thorax-Röntgen, mit dem Pneumonien, ein Pneumothorax oder Rippenfrakturen diagnostiziert werden können (Collet *et al.*, 2020a). Außerdem sollte schnellstmöglich eine Echokardiographie erfolgen (Lancellotti *et al.*, 2015). Die häufigsten Ursachen für Brustschmerzen sind nicht-kardialer Genese wie zum Beispiel: Muskuloskelettale Beschwerden, Traumata, Ösophagitis oder Angststörungen (Collet *et al.*, 2020a).

#### 1.2.6 Prognose

Die Prognose der MI-Patienten ist individuell sehr unterschiedlich und hängt unter anderem von der zugrunde liegenden Ursache des MI, den Komorbiditäten und Anzahl der

Risikofaktoren ab. Zu den Langzeitriskofaktoren zählen eine systolische linksventrikuläre Dysfunktion, Vorhofflimmern und eine KHK (Batra *et al.*, 2016; Roffi *et al.*, 2016; Collet *et al.*, 2020a).

Bei STEMI-Patienten liegt die intrahospitale Mortalität je nach nationalem Register bei 4 bis 12% und die 1-Jahresmortalität bei 5 bis 10% (Fokkema *et al.*, 2013; Kristensen *et al.*, 2014; Pedersen *et al.*, 2014; Ibanez *et al.*, 2018). Die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres einen Re-Infarkt zu erleiden oder zu Versterben liegt bei > 10%. Während die Mortalität von NSTEMI Patienten direkt nach dem MI geringer ist als die der STEMI Patienten, gleicht sich diese Differenz innerhalb der nächsten Jahre aus. Dies ist unter anderem durch die verschiedenen Patientencharakteristika begründet. Gründe für frühe Komplikationen sind Koronarplaques, während die Atherosklerose eher für langfristige Komplikationen verantwortlich ist (Fox *et al.*, 2008; Roffi *et al.*, 2016; Collet *et al.*, 2020a).

Verschiedene Studien zeigen bei T2MI-Patienten eine schlechte Kurz- und Langzeitprognose auf. Die 30-Tages-Mortalität des T2MI reicht je nach Studie von 5,2% bis 24% und die 1-Jahres-Mortalität des T2MI von 24% bis 44% (Stein *et al.*, 2014; Szymanski *et al.*, 2014; Baron *et al.*, 2016; Sarkisian, Saaby, Tina S Poulsen, *et al.*, 2016; Januzzi and Sandoval, 2017). Die Mortalität nach zwei bis fünf Jahren reicht in einigen Studien bis über 60% (Sarkisian, Saaby, Tina S Poulsen, *et al.*, 2016; Chapman *et al.*, 2018). Im Vergleich zu den geringeren Mortalitätsraten in der Gruppe der T1MI Patienten könnte dies allerdings unter anderem mit häufiger vorkommenden Komorbiditäten und einem höheren Alter der T2MI Patienten begründet sein (Mihatov, Januzzi and Gaggin, 2017). Nach Adjustierung für mögliche Einflussfaktoren zeigte sich die Prognose bei beiden Infarkttypen in einigen Studien vergleichbar, beziehungsweise teilweise besser für T2MI Patienten (Baron *et al.*, 2016; Nestelberger *et al.*, 2017; Chapman *et al.*, 2018; Sandoval and Jaffe, 2019). Die Todesursache ist unter den T2MI Patienten am häufigsten durch nicht-kardiovaskuläre Ursachen bedingt, jedoch beträgt die kardiovaskuläre Mortalität in Langzeitstudien auch 24 bis 43% (Gaggin *et al.*, 2017; Chapman *et al.*, 2018; Lambrecht *et al.*, 2018). Das Outcome der T2MI Patienten ist mit einer bekannten KHK schlechter als bei Patienten ohne eine KHK (Baron *et al.*, 2016; Nestelberger *et al.*, 2017; Chapman *et al.*, 2018).

### 1.2.7 Therapie

Die Therapie des MIs richtet sich nach dem EKG-Befund und Ätiologie des MI. Grundsätzlich ist eine Beschwerdelinderung des Patienten, schnellstmögliche Behebung der zugrunde liegenden Ursache und im weiteren Verlauf eine Minimierung der Risiken anzustreben.

Das Ziel der pharmakologischen Therapie ist die Erhöhung des myokardialen Sauerstoffangebots durch Sauerstoffgabe oder Vasodilatation und die Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs durch Herabsetzen der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der Vorlast und der myokardialen Kontraktilität (Roffi *et al.*, 2016). Die Gabe von Sauerstoff sollte erst ab einer Sauerstoffsättigung < 90% etabliert werden, da sonst eventuell negative Effekte überwiegen (Stub *et al.*, 2015). Zur Symptomkontrolle können Nitrate unter Blutdruckmonitoring genutzt werden, allerdings besteht darüber hinaus keine Indikation (Borzak *et al.*, 1998). Durch den Einsatz von Beta-Blockern wird die Herzfrequenz, der Blutdruck und die myokardiale Kontraktilität gesenkt, wodurch ein verminderter Sauerstoffbedarf erreicht und langfristig das Mortalitätsrisiko gesenkt wird (Yusuf, Wittes and Friedman, 1988; Collet *et al.*, 2020b). Wenn diese beiden Medikamentenklassen keine Symptomverbesserung herbeiführen, können Opiate in Betracht gezogen werden, um die Schmerzen zu lindern. Dabei muss beachtet werden, dass es zu einer Verzögerung der antithrombotischen Wirkung bestimmter Medikamente kommen kann. Im Falle einer vasospastischen Angina können Kalziumkanalblocker verwendet werden, da Beta-Blocker bei diesem Beschwerdebild aufgrund der möglichen Erhöhung des Gefäßtonus kontraindiziert sind (Montalescot *et al.*, 2013; Collet *et al.*, 2020b).

Neben der anti-ischämischen Therapie sollte eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien erfolgen. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, sollte jedem Patienten schnellstmöglich Acetylsalicylsäure verabreicht werden (Collet *et al.*, 2020a). Dazu sollte nach der Diagnose eines MIs unabhängig von der weiteren Therapiestrategie ein P2Y12-Inhibitor verabreicht werden (Bellemain-Appaix *et al.*, 2010; Hamm *et al.*, 2011; Collet *et al.*, 2020a). Eine Kombination der beiden genannten Medikamentenklassen ist bei NSTEMI-Patienten für 1 Jahr empfohlen. Eine Verkürzung oder Verlängerung sollte aufgrund von individuellen Risikoprofilen in Betracht gezogen werden. Bei höherem Risiko einer gastrointestinalen Blutung, z.B. aufgrund einer Therapie mit Antikoagulantien oder chronischer Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika, sollte zusätzlich ein Protoneninhibitor eingenommen werden (Bhatt *et al.*, 2010; Moukarbel and Bhatt, 2012; Agewall *et al.*, 2013). Antikoagulantien sollten zusätzlich in bestimmten Risikokonstellationen oder bei dem Vorliegen anderer Erkrankungen verabreicht werden, da die Gabe von Plättcheninhibitoren oder Antikoagulantien alleine der Kombination unterlegen ist. Es existieren verschiedene Antikoagulantien, die die Gerinnungskaskade an unterschiedlichen Stellen inhibieren und je nach Nierenfunktion und Gewicht adaptiert dosiert werden müssen, beziehungsweise kontraindiziert sind (Eikelboom *et al.*, 2000; Ibanez *et al.*, 2018; Collet *et al.*, 2020a).

Die invasive Koronarangiographie sollte bei allen Patienten mit einem STEMI schnellstmöglich durchgeführt werden. Neben der Diagnostik besteht die Möglichkeit einer Revaskularisation mittels Stentimplantation. Bei NSTEMI Patienten sollte der Zeitpunkt der Intervention je nach Risikoprofil gewählt werden. Als weiteres invasives Vorgehen steht die koronararterielle Bypass-Operation zur Verfügung. Da eine Koronarangiographie für T2MI Patienten durch die potenziellen Risiken sogar schädlich sein kann, sollte zunächst die zugrunde liegende Ursache behandelt werden. Abhängig von der klinischen Situation sollte weitere Diagnostik erfolgen, um die Koronararterien zu beurteilen (Sandoval, Smith, *et al.*, 2014; Roffi *et al.*, 2016; Ibanez *et al.*, 2018; Thygesen *et al.*, 2019). Liegt eine KHK vor, sollte die Therapie anhand der entsprechenden Leitlinien erfolgen und eine Risikoreduzierung angestrebt werden (Sandoval and Jaffe, 2019).

Im Zuge der Langzeittherapie sollte das kardiovaskuläre Risiko medikamentös wie auch durch Lebensstiländerungen gesenkt werden, um weitere MI und das Fortschreiten anderer kardiovaskulärer Erkrankungen zu verhindern. Die Lebensstiländerungen beinhalten unter anderem eine moderate körperliche Aktivität, das Sistieren des Nikotinkonsums und eine gesunde Ernährungsweise. Zu der medikamentösen Therapie zählen Statine mit dem Ziel das LDL-Cholesterin zu senken und Angiotensin-Converting-Enzyme- (ACE-) Hemmer, die Adaptations- und Umbauvorgänge (Remodeling) im Bereich der Myokardschädigung senken sollen. ACE-Hemmer, oder alternativ bei Unverträglichkeit Angiotensin-Rezeptorblocker, sind insbesondere indiziert bei Vorliegen anderer Erkrankungen wie Diabetes oder Hypertonus. Ob diese Therapien auch bei T2MI Patienten mit einer Risikoreduktion einhergehen ist zur Zeit noch ungewiss und Gegenstand aktueller Forschung (Roffi *et al.*, 2016; Ibanez *et al.*, 2018; Thygesen *et al.*, 2019; Collet *et al.*, 2020b; Mach *et al.*, 2020).

### 1.3 Ziel und Hypothese der Arbeit

Da der T1MI und der T2MI auf unterschiedlicher Pathophysiologie beruhen, ist es wichtig beide Typen hinsichtlich der spezifischen Ursache zu behandeln. In beiden Fällen ist eine sofortige Therapie notwendig, weshalb eine schnellstmögliche Unterscheidung in der Notaufnahme wichtig ist. Diese Unterscheidung ist jedoch erschwert, da sowohl ein T1MI als auch ein T2MI durch Zeichen einer Myokardischämie, als auch durch erhöhte Troponinkonzentrationen definiert ist. Zudem bestehen viele verschiedene Ätiologien die zu einem T2MI führen können, sodass die Gruppe der T2MI Patienten sehr heterogen ist. Dennoch muss in der akuten Situation in der Notaufnahme eine Entscheidung über die Durchführung einer invasiven Koronarangiographie getroffen werden. Dies bedarf entsprechend einer individualisierten Entscheidungsfindung. Derzeit existieren jedoch keine Studienergebnisse, welche eine einfache Differenzierung zwischen einem T1MI und einem T2MI ermöglichen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, ein Vorhersagemodell zu entwickeln, welches aufgrund von klinischen und laborchemischen Variablen eine Unterscheidung zwischen den beiden MI-Typen innerhalb der Notaufnahme ermöglicht. Dieser Ansatz bietet die Möglichkeit, eine individualisierte Therapieentscheidung zu erleichtern und möglicherweise unnötige Therapien zu vermeiden.

Hierfür werden in der vorliegenden Arbeit Daten von Patienten analysiert, die sich mit akuten Brustschmerzen in der Notaufnahme vorstellen. Bei diesen Patienten liegt die Information vor, ob es sich um einen T1MI, T2MI oder nicht um einen MI handelte. In dieser Population werden Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika, klinischen Parameter, Laborwerte und Ereignissen in der Nachbeobachtung untersucht, um hieraus die stärksten Prädiktoren für einen T2MI zu identifizieren.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studienpopulation

Die Biomarkers in Acute Cardiac Care (BACC)-Studie ist eine prospektive, monozentrische Kohortenstudie, welche Patienten untersucht, die sich mit vermutetem Myokardinfarkt in der Notaufnahme vorstellen. Alle eingeschlossenen Patienten werden ausführlich charakterisiert und in einer Datenbank erfasst. Zudem werden Blutproben gewonnen und in einer Biobank gelagert. Die BACC-Studie wurde von der unabhängigen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt, ist unter [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02355457) registriert und erfüllt die ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki. Sie ist eine Substudie der klinischen Kohortenstudie mit Etablierung einer allgemeinen Biobank des Universitären Herzzentrums Hamburg (UHZ) unter der Leitung von Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg.

### 2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

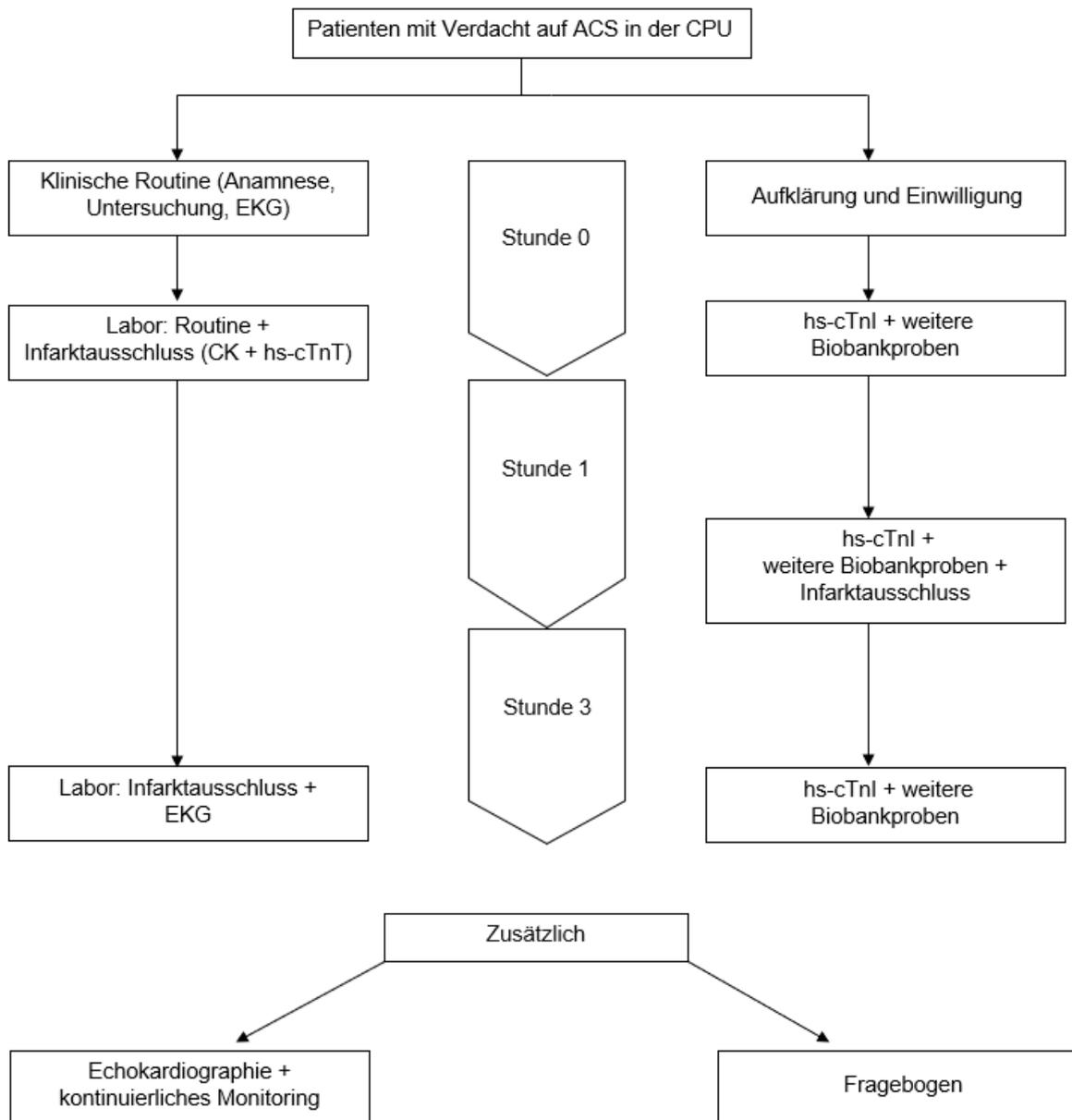
In die aktuelle Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich mit einem vermuteten Myokardinfarkt in der *Chest Pain Unit* (CPU) der zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) vorstellten. Der Patienteneinschluss hat zwischen dem 19.07.2013 und 10.04.2016 stattgefunden und umfasst 1,641 Patienten. Die Patienten wurden über die Möglichkeit der Teilnahme und den Inhalt der Studie schriftlich und mündlich aufgeklärt. Sie mussten physisch und psychisch in der Lage sein, die Aufklärung zu verstehen und ein schriftliches Einverständnis zu geben. Einschlusskriterien waren die Aufnahme in die CPU des Universitären Herzzentrums Hamburg, akute oder subakute Symptome, die den Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom nahelegten und ein Alter über 18 Jahren. Ausschlusskriterien waren die fehlende Kenntnis der deutschen Sprache zum Verständnis der Aufklärung und Befragung, sowie die Ablehnung der Teilnahme der Studie. Der Patient kann jederzeit ohne Angabe von Gründen die Einwilligung zurückziehen.

### 2.3 Studiendesign

Alle Patienten in der CPU wurden nach den aktuellen Leitlinien des akuten Koronarsyndroms der ESC behandelt (Roffi *et al.*, 2016). Die Patientenrekrutierung erfolgte parallel zu diagnostischen und therapeutischen Schritten in der Notaufnahme und im Universitären Herzzentrum Hamburg nach Sicherstellung der Akutversorgung. Nachdem die Patienten aufgeklärt wurden und ihr Einverständnis gegeben haben, wurden zusätzlich zu den klinischen Blutentnahmen Proben für die Biobank entnommen. Außerdem wurden die Patienten gebeten, einen Fragebogen mit dem Schwerpunkt auf kardiovaskuläre Erkrankungen auszufüllen. Im Falle der Zustimmung zur Nachverfolgung wurde die

Telefonnummer der Patienten dokumentiert. Alle erhobenen Daten wurden nach Abschluss des Aufenthaltes im UKE pseudonymisiert in einer Datenbank erfasst. Abbildung 2 zeigt schematisch den Ablauf der klinischen Routine und der BACC-Studie.

**Abbildung 2: Schema BACC-Studie**



BACC-Studie = Biomarkers in Acute Cardiac Care-Studie, ACS = akutes Koronarsyndrom, CPU = Chest Pain Unit, EKG = Elektrokardiogramm, CK = Kreatinkinase, hs-cTnT = hochsensitives kardiales Troponin T, hs-cTnI = hochsensitives kardiales Troponin I

### 2.3.1 Anamnese, Vitalparameter

Bei Aufnahme der Patienten in die CPU wurde zeitnah eine Anamnese und symptombezogene körperliche Untersuchung durch den zuständigen Kardiologen durchgeführt. Dabei wurden klinische Beschwerden, Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahmen und Allergien erfasst. Zudem wurden die Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Temperatur, Atemfrequenz) und die Schmerzstärke anhand der numerischen Schmerzskala bestimmt.

### 2.3.2 EKG und EKG-Monitoring

Im Rahmen der klinischen Diagnostik wurde innerhalb der ersten 10 Minuten nach Vorstellung des Patienten ein 12-Kanal-EKG geschrieben und von einem Kardiologen ausgewertet. Anschließend wurde ein kontinuierliches Monitoring mit Messung der Herzfrequenz, des Blutdruckes und der Sauerstoffsättigung etabliert. Nach drei Stunden wurde erneut ein 12-Kanal-EKG geschrieben und ausgewertet.

Im Nachhinein wurde das EKG erneut von einem weiteren Kardiologen ausgewertet und auf Ischämiekriterien nach der *Third Universal Definition of Myocardial Infarction* untersucht. Dazu gehören ST-Senkungen ( $\geq 0,05$  mV), T-Wellen Umkehr ( $\geq 0,1$  mV) in zwei benachbarten Ableitungen oder ST-Hebungen ( $\geq 0,1$  mV oder  $\geq 0,2$  mV in  $V_2/V_3$ ) (Thygesen, Alpert, *et al.*, 2012). Zudem wurden der Herzrhythmus und Blockbilder wie atrioventrikuläre Blockierungen oder Schenkelblockierungen erfasst. Das EKG wurde als pathologisch eingestuft, wenn mindestens ein Kriterium der Folgenden auftrat:

- ventrikuläre Rhythmusstörungen
- AV-Block 2. oder 3. Grades
- linksventrikuläre, rechtsventrikuläre oder bifaszikuläre Blockbilder
- eines der bereits genannten Kriterien der *Third Universal Definition of Myocardial Infarction*

In der Studiendatenbank wurden folgende Parameter erfasst:

- Rhythmus
- Herzfrequenz
- Ischämiezeichen
- Reizleitungsstörungen
- Vorhofflimmern (bereits in den Vorbefunden beschrieben oder im initialen EKG diagnostiziert)

### 2.3.3 Labordiagnostik

Alle Patienten erhielten gemäß der ESC-Leitlinie serielle hochsensitive Troponinbestimmungen bei Ankunft und nach drei Stunden (Roffi *et al.*, 2016). Die Blutentnahmen für die Biobank erfolgten gemeinsam mit den klinischen Blutentnahmen. Die erste Entnahme bei Aufnahme beinhaltete die notwendigen Parameter für die klinische Routinediagnostik. Die für die Studie relevanten Laborwerte sind:

- Hämoglobinkonzentration
- Kreatininwert und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)
- CK und CK-MB
- hs-cTnT

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

Zusätzlich erfolgte eine venöse Blutgasanalyse mit den für die Datenbank relevanten Parametern:

- Elektrolyte (Natrium, Kalium)
- Glukose

Bei jedem Patienten wurde eine Venenverweilkanüle gelegt, aus der die späteren Blutentnahmen, wenn möglich, erfolgten. Die Troponinmessung wurde mit dem Assay Elecsys® Troponin T high sensitive (Roche Diagnostics, Basel) im Zentrallabor des UKE durchgeführt. Nach drei Stunden erfolgte die erneute Blutentnahme im Rahmen der klinischen Diagnostik mit der Bestimmung von Infarktausschlussparametern (hs-cTnT, CK und CK-MB). Diese wurden im Rahmen der Studie zusätzlich eine Stunde nach der ersten Abnahme im Zentrallabor bestimmt. Dazu wurde jeweils eine Serum-Monovette à 7.5 ml und eine Lithium-Heparin-Monovette à 7.5 ml verwendet.

Zu den Zeitpunkten bei Aufnahme, nach einer Stunde und nach drei Stunden wurden folgende Blutproben für die Biobank entnommen:

- eine Serum-Monovette à 7.5 ml (Sarstedt, S-Monovette® 7.5ml, Serum-Gel mit Gerinnungsaktivator, braun)
- eine EDTA-Monovette à 7.5 ml (Sarstedt, S-Monovette® 7.5ml, K3 EDTA, rot)
- eine Citrat-Monovette à 3 ml (Sarstedt, S-Monovette® 3ml, Citrat 3.2%, 1:10)
- ein Pax-Gene-Tube à 2.5 ml (PreAnalytiX, CH, PAXgene® Blood RNA Tube)

Diese wurden anschließend im Studienlabor verarbeitet, welches im Abschnitt 2.4 beschrieben ist.

### 2.3.4 Echokardiographie

Im Rahmen der klinischen Routine erfolgte regelhaft die Durchführung einer Echokardiographie. Diese wurde als pathologisch eingestuft, wenn Wandbewegungsstörungen (Hypokinesie oder Akinesie), eine reduzierte linksventrikuläre Funktion, Herzklappendefekte oder eine diastolische Dysfunktion dokumentiert wurden (Wei, 2010; Roffi *et al.*, 2016). Durch die Echokardiographie konnten auch Differentialdiagnosen wie eine akute Aortendissektion, hypertrophe Kardiomyopathie oder eine LAE evaluiert werden. Wenn erforderlich, wurde bei den Patienten weitere Bildgebung angeschlossen (Roffi *et al.*, 2016). Bei Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (EF < 35%) wurden die Diagnose einer systolischen Herzinsuffizienz gestellt.

### 2.3.5 Datenbank

Für spätere Analysen wurden die relevanten klinischen Informationen der Patienten in einer Datenbank erfasst. Die Parameter wurden anhand eines Fragebogens, der Anamnese und der elektronischen Patientenakte „Soarian Clinicals“ zusammengefasst. Folgende Werte wurden unter anderem erfasst:

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

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

## 2.4 Probenverarbeitung und Biobanking

Die in 2.3.3 beschriebenen Monovetten wurden in der Notaufnahme in einem Abstand von 30 Minuten nach Entnahme für 10 Minuten bei 5,300 U/min zentrifugiert und bis zu der Verarbeitung im Labor bei 4°C gekühlt. Im Labor wurden die Proben in 0.3 ml Tubes pipettiert und anschließend in Räumen des UHZ in Gefrierschränken bei -80°C unter standardisierten Bedingungen pseudonymisiert eingefroren und unbefristet gelagert.

Die Bestimmung der hs-cTnI Konzentrationen erfolgte in Blutproben, welche direkt bei Aufnahme, nach einer und nach drei Stunden gewonnen wurden und mit dem Architect Immunoassay (Abbott Diagnostics, USA, ARCHITECT i1000SR) gemessen wurden. Die Detektionsgrenze des Assays liegt bei einer Konzentration von 1.9 ng/L und der Variationskoeffizient von 10 % liegt bei einer Konzentration von 5.2 ng/L. Die inter- und intra-Assay Variationskoeffizienten betragen 4.16% und 6.29%. Die 99. Perzentile der Referenzbevölkerung liegt bei 27 ng/L (Zeller *et al.*, 2014, 2015).

## 2.5 Adjudizierung der Diagnose

Die endgültige Diagnose des Patienten wurde von zwei Ärzten separat und unabhängig von der Diagnose in der CPU gestellt. Dazu wurden alle klinischen und bildgebenden Parameter (Echokardiographie, ggf. Koronarangiographie und Computertomographie), EKG und die Laborergebnisse inklusive hs-cTnT und Kreatinin ausgewertet. Bei Uneinigkeit wurde der Fall von einem dritten Arzt bewertet. Die Adjudizierung der Diagnose wurde frühestens 30 Tage nach Vorstellung in der Notaufnahme, basierend auf der *Third Universal Definition of Myocardial Infarction*, vorgenommen (Thygesen, Alpert, *et al.*, 2012). Bei Feststellung einer Myokardnekrose, per Definition eine hs-cTnT Konzentration über der 99. Perzentile in Kombination mit einer signifikanten Veränderung innerhalb von drei Stunden und dem klinischen Bild einer Myokardischämie, wurde die Diagnose eines Myokardinfarktes gestellt. Um zwischen T1MI Patienten und T2MI Patienten zu differenzieren, wurde die Ätiologie der Myokardnekrose untersucht. Patienten mit einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit oder dem angiographischen Nachweis einer akuten Plaqueruptur wurden als T1MI eingestuft. Ein T2MI wurde diagnostiziert, wenn die Myokardverletzung mit einhergehender Nekrose durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot begründet ist. Dazu zählen zum Beispiel endotheliale Dysfunktionen, Koronarspasmen, Embolien, tachykarde oder bradykarde Herzrhythmusstörungen, Anämien oder arterielle Hypertension.

Die Ergebnisse des hs-cTnI Assays waren für die adjudizierenden Kardiologen nicht zugänglich.

## 2.6 Outcome und Nachverfolgung

Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen nach Erstkontakt in der Notaufnahme erneut telefonisch befragt, sofern sie dem zugestimmt haben. Die telefonische Nachverfolgung beinhaltete einen standardisierten Fragebogen mit folgenden Parametern:

- Abfragung der primären und sekundären Studienendpunkte wie Tod (kardiale Ursache, kardiale nicht-koronare Ursache, nicht kardiale Ursache), Myokardinfarkt, perkutane Intervention nach Entlassung, kardiovaskuläre Ereignisse
- erneute Arztkontakte und/oder Hospitalisierungen aufgrund kardialer oder anderer Ursache
- Änderung der Medikation
- neu aufgetretene Symptome

Der Nachverfolgungszeitraum betrug vier Jahre nach Erstkontakt in der Notaufnahme. Die Patienten wurden alle zu einem festgelegten Zeitpunkt kontaktiert. Die Ergebnisse der Befragung wurden in einer separaten Datenbank in die Zeiträume 30 Tage, sechs Monate, ein Jahr, zwei Jahre und vier Jahre nach Einwilligung zur Studienteilnahme kategorisiert. Für die Analysen der Daten wird im Folgenden der Zeitraum von zwei Jahren verwendet.

War eine telefonische Kontaktaufnahme auch nach fünf Versuchen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nicht möglich, wurden der Hausarzt oder Angehörige kontaktiert. Verlieh dies erfolglos, wurden die Patienten postalisch kontaktiert. In Fällen, in denen auch dies nicht möglich war, erfolgte die Nachverfolgung im Sterberegister. Die genaue Todesursache wurde von zwei Kardiologen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Sterbeurkunde oder des Krankenhausbriefs festgelegt. Bei allen verstorbenen Patienten konnte die Todesursache ermittelt werden. Zudem wurde für alle erfassten Ereignisse das Datum notiert.

## 2.7 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit Unterstützung von Nicole Rübsamen und Alina Goßling durchgeführt.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der R Software für Statistik in der Version 3.3.3. P-Werte kleiner 0.05 wurden als signifikant bewertet.

Aus dem BACC-Datenset wurden Patienten ohne hs-cTnI-Werte ( $n = 16$ ) und Patienten mit der Diagnose eines STEMI ( $n = 75$ ) oder eines NSTEMI Typ 4 ( $n = 2$ ) von allen weiteren Analysen ausgeschlossen. Das Datenset betrug abschließend 1,548 Patienten.

### 2.7.1 Basischarakteristika

Kontinuierliche, quantitative Variablen wurden im Interquartilsabstand (25. Perzentile und 75. Perzentile) und dem Medianwert angegeben. Binäre Variablen für absolute und relative Häufigkeiten wurden in absoluten Zahlen und in Prozent beschrieben. Dabei wurde auf eine Nachkommastelle gerundet. Für Vergleiche zwischen den einzelnen Subgruppen wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test für kontinuierliche Variablen und der Chi-Quadrat-Test für binäre Variablen verwendet. Die Patienten wurden in die drei Subgruppen Nicht-MI, T1MI und T2MI eingeteilt. Patienten mit den Diagnosen nicht-kardial bedingter Brustschmerz (NCCP), nicht-koronarer kardial bedingter Brustschmerz (CNCCP), stabile Angina pectoris (SAP) und instabile Angina pectoris (UAP) wurden in die Gruppe des Nicht-MI kategorisiert.

### 2.7.2 Outcome

Das Outcome für die Patientengruppen des T2MI, T1MI und Nicht-MI wurde mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens erstellt. Dabei wurden die Endpunkte Tod, überlebter MI, PCI und erneute Hospitalisation aufgrund einer kardialen Erkrankung über einen Zeitraum von zwei Jahren analysiert. Die Differenzen der Endpunkte der einzelnen Gruppen wurden mit Hilfe des Log-Rank-Test bestimmt. Hazard ratios (HR) für jedes unerwünschte Ereignis, adjustiert an Alter, Geschlecht und Vorkommen einer koronaren Herzerkrankung, wurden mit Hilfe der Cox-Regression abgeschätzt. Außerdem wurden die p-Werte zum Vergleich zwischen T1MI-Patienten, T2MI-Patienten und Nicht-MI Patienten sowie die Patienten unter Risiko (*numbers at risk*) angegeben.

### 2.7.3 Score-Entwicklung

Um zu unterscheiden, ob bei Patienten mit der Diagnose eines MI ein T1MI oder T2MI vorliegt, wurde ein Vorhersagemodell und ein Score erstellt. Dazu wurden zuerst alle Nicht-MI Patienten von den Analysen ausgeschlossen. Um die optimalen hs-cTnI Grenzwerte zu den Zeitpunkten bei Aufnahme, nach einer und nach drei Stunden zu bestimmen, wurden Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven erstellt. Der optimale Wert für jede der drei Messungen wurde als der Wert definiert, der den Abstand zum Punkt (0,1) in der ROC-Kurve minimiert. Dabei wurden falsch positive Befunde gleichwertig mit falsch negativen Befunden bewertet, da Sensitivität und Spezifität gleichermaßen gewichtet wurden. Mit Hilfe eines univariablen logistischen Regressionsmodells konnten die Zusammenhänge zwischen der Diagnose eines T2MI und den folgenden potenziellen Prädiktoren beurteilt werden:

- Alter (< 70 Jahre oder ≥ 70 Jahre)
- Geschlecht
- Hypertonie (ja oder nein)

- systolischer Blutdruck ( $\leq 160$  mmHg oder  $> 160$  mmHg)
- Hyperlipoproteinämie (ja oder nein)
- positive Familienanamnese für KHK (ja oder nein)
- MI in der Vorgeschichte (ja oder nein)
- Diabetes Mellitus (ja oder nein)
- KHK in der Vorgeschichte (ja oder nein)
- Rauchen (ja oder nein)
- Vorhofflimmern (ja oder nein)
- Herzinsuffizienz (ja oder nein)
- Hämoglobinwert ( $< 10$  g/dl oder  $\geq 10$  g/dl)
- GFR ( $\leq 30$  ml/min bei  $1.73$  m<sup>2</sup> oder  $> 30$  ml/min bei  $1.73$  m<sup>2</sup>)
- ausstrahlender Brustschmerz (ja oder nein)
- Pathologische Veränderungen in der Echokardiographie oder im EKG (mindestens eine oder keine)
- optimale hs-cTnI Grenzwerte (wie bereits beschrieben)

Um eine Rückwärtsselektion durchführen zu können, wurde ein Modell mit allen Variablen erstellt, woraufhin in weiteren Schritten die Prädiktoren für einen T2MI mit dem schlechtesten Wert entfernt wurden. Als Stoppregel wurde das Akaike Informationskriterium genutzt (Harrell, 2015). Für das gesamte multivariable Modell, wie auch für jede einzelne Variable wurden ROC-Kurven erstellt und die *Area Under the Curve* (AUC) berechnet. Um eine Überoptimierung zu vermeiden, wurde das Verfahren inklusive der Berechnung der optimalen Grenzwerte von hs-cTnI mit 1,000 *Bootstrap-Samples* wiederholt. Die Kalibrierung des Modells wurde mit Hilfe einer Kalibriergerade mit logistischer Regression dargestellt. Nach der Methode von Sullivan et al. wurde basierend auf den Regressionsparametern ein punktbasierter Score mit Punktwerten von null bis drei erstellt (Sullivan, Massaro and D'Agostino, 2004).

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden Daten von 1,548 in der Studie eingeschlossenen Patienten analysiert. Von diesen wurde bei 287 (18.5%) Patienten die Diagnose eines Myokardinfarktes gestellt. Bei 188 Patienten (12.1%) war die Ursache ein T1MI und bei 99 Patienten (6.4%) ein T2MI. Der Anteil der T2MI an allen Myokardinfarktpatienten betrug 34.5%. Die übrigen 1,261 Nicht-MI Patienten teilen sich in die Subgruppen NCCP, CNCCP, SAP und UAP auf (Tabelle 1). Im Folgenden werden die Charakteristika der drei Gruppen Nicht-MI, T1MI und T2MI verglichen.

**Tabelle 1: Diagnosen der Studienpopulation**

	NSTEMI 1	NSTEMI 2	NCCP	CNCCP	SAP	UAP
Anzahl	188	99	624	424	16	197
%	12.1	6.4	40.3	27.4	1.0	12.7

NSTEMI 1 = Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt 1, NSTEMI 2 = Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt 2, NCCP = Nicht-kardialer Brustschmerz, CNCCP = Nicht-koronarer kardial bedingter Brustschmerz, SAP = Stabile Angina pectoris, UAP = Instabile Angina pectoris

### 3.2 Patientencharakteristika

Alle im Folgenden analysierten Parameter beziehen sich auf Tabelle 2, in der die Patientencharakteristika nach allen Patienten, Nicht-MI, T1MI und T2MI Patienten aufgeteilt sind. Außerdem sind die p-Werte für T1MI im Vergleich zu T2MI dargestellt.

#### 3.2.1 Alter, Geschlecht, BMI

Das mediane Alter aller Patienten in der Studienpopulation betrug 65.0 Jahre (51.0, 75.0). T2MI Patienten waren mit 72.0 (63.2, 78.0) Jahren sowohl älter als Nicht-MI Patienten mit 63.0 Jahren (49.7, 74.0), als auch als T1MI Patienten mit 69.0 (59.4, 76.0) Jahren (Tabelle 2). Ebenfalls waren T2MI Patienten signifikant häufiger weiblich (p-Wert < 0.001) als T1MI Patienten. Bezüglich des BMI wiesen T2MI Patienten mit 26.1 (22.7, 28.7) und Nicht-MI Patienten mit 26.0 (23.6, 29.2) ähnliche Werte auf, während bei T1MI Patienten mit 26.7 (24.2, 30.0) höhere Werte auftraten.

#### 3.2.2 Risikofaktoren und Vorerkrankungen

Bei der Analyse der Risikofaktoren und Vorerkrankungen fällt auf, dass T1MI Patienten im Gegensatz zu T2MI Patienten signifikant häufiger eine Hyperlipoproteinämie (p-Wert 0.0087, 57.4% vs. 40.4%), einen MI in der Vergangenheit (p-Wert 0.0064, 29.4% vs. 14.1%) und einen Diabetes Mellitus (p-Wert 0.049, 22.5% vs. 12.1%) aufwiesen (Tabelle 2). Bei T2MI Patienten wiederum wurde vor dem Einschluss in die Studie signifikant häufiger (p-

Wert < 0.001, 70.7% vs. 48.9%) keine KHK diagnostiziert. Ebenfalls trat in der T2MI Gruppe Vorhofflimmern häufiger auf als in der T1MI Gruppe (p-Wert < 0.001, 34.3% vs. 10.6%).

Im Vergleich der T2MI Patienten und der Nicht-MI Patienten trat in der T2MI Gruppe prozentual häufiger arterieller Hypertonus (77.8% vs. 65.3%), Vorhofflimmern (34.3% vs. 17.2%) und eine Herzinsuffizienz (25.3% vs. 13.5%) auf.

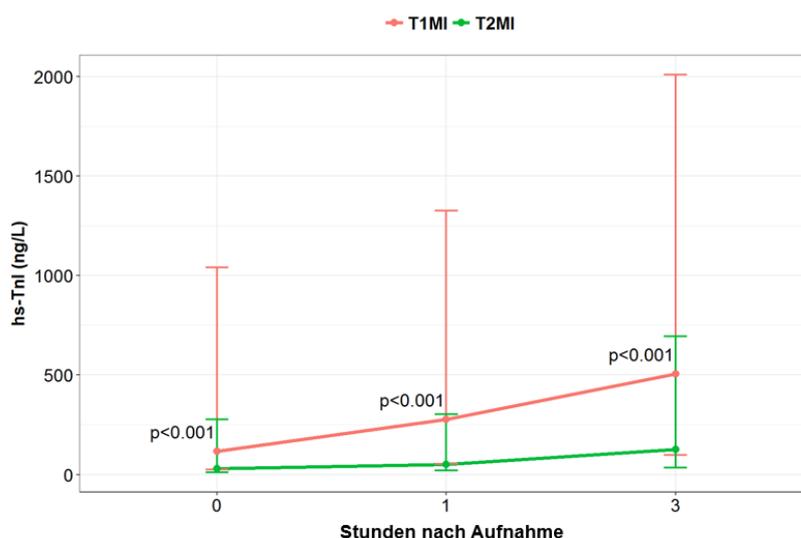
### 3.2.3 Klinik und Diagnostik

Patienten mit der Diagnose eines T2MI hatten signifikant weniger häufig ausstrahlende Brustschmerzen als T1MI Patienten (p-Wert < 0.001, 82.7% vs. 56.1%) und es konnten häufiger keine pathologischen Veränderungen in der Echokardiographie und dem EKG festgestellt werden (p-Wert 0.034, 43.8% vs. 30.3%, Tabelle 2). Bei T1MI Patienten wurde häufiger eine Angiographie (p-Wert < 0.001, 86.7% vs. 38.4%) und eine PCI (p-Wert < 0.001, 67% vs. 0%) durchgeführt als bei T2MI Patienten, bei denen keine einzige PCI durchgeführt wurde.

### 3.2.4 Laborwerte

Im Vergleich waren sowohl die hs-cTnI Konzentrationen wie auch die hs-cTnT Konzentrationen bei T1MI Patienten signifikant höher als bei T2MI Patienten (alle p-Werte < 0.001, Abbildung 3). Bei Aufnahme betrug die hs-cTnI Konzentration bei T1MI Patienten 116.1 ng/L (25.9, 1,040.9), nach einer Stunde 276.3 ng/L (53.0, 1,325.0) und nach drei Stunden 505.3 ng/L (97.8, 2,008.4, Tabelle 2). Bei T2MI Patienten wurden bei Aufnahme im Mittel 24.6 ng/L (10.9, 159.2), nach einer Stunde 49.0 ng/L (19.4, 253.8) und nach drei Stunden 108.4 ng/L (30.3, 602.2) gemessen.

**Abbildung 3: Verlauf der hs-cTnI Konzentrationen 0-3h T1MI vs. T2MI**



hs-cTnI = hochsensitives Troponin I, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt

Der Hämoglobinwert wie auch die eGFR und der Kreatininwert zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Bei Betrachtung der CK-Werte zeigte sich, dass der Unterschied bei Aufnahme und nach einer Stunde nicht signifikant, der Unterschied nach drei Stunden jedoch in der T1MI Gruppe signifikant höher war (p-Wert 0.022). Der Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK war lediglich bei Aufnahme und nach einer Stunde signifikant höher (p-Wert 0.017 und 0.0035) in der T1MI Gruppe. Nach drei Stunden zeigt sich kein relevanter Unterschied bezüglich CK-MB/CK zwischen T1MI- und T2MI Patienten.

**Tabelle 2: Patientencharakteristika sowie p-Werte für T1MI vs. T2MI**

	Alle Patienten (N=1,548)	Nicht-MI (N=1,261)	T1MI (N=188)	T2MI (N=99)	p-Werte für T1MI vs. T2MI
Alter (Jahre)	65.0 (51.0, 75.0)	63.0 (49.7, 74.0)	69.0 (59.4, 76.0)	72.0 (63.2, 78.0)	0.039
Weiblich (%)	561 (36.2)	460 (36.5)	53 (28.2)	48 (48.5)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.1 (23.6, 29.4)	26.0 (23.6, 29.2)	26.7 (24.2, 30.0)	26.1 (22.7, 28.7)	0.042
Arterieller Hypertonus (%)	1.050 (68.1)	819 (65.3)	154 (82.4)	77 (77.8)	0.44
Systolischer Blutdruck (mmHg)	146.0 (130.0, 161.0)	145.0 (130.0, 160.0)	150.0 (132.2, 165.0)	143.0 (119.7, 160.0)	0.059
Hyperlipoproteinämie (%)	609 (39.3)	461 (36.6)	108 (57.4)	40 (40.4)	0.0087
Positive Familienanamnese für KHK (%)	282 (18.9)	225 (18.5)	43 (23.8)	14 (14.6)	0.10
MI in der Vergangenheit (%)	255 (16.5)	186 (14.8)	55 (29.4)	14 (14.1)	0.0064
Diabetes Mellitus (%)	207 (13.5)	153 (12.3)	42 (22.5)	12 (12.1)	0.049
Keine KHK/Bypass-OP/PCI in der Vergangenheit (%)	1.018 (65.8)	856 (67.9)	92 (48.9)	70 (70.7)	<0.001
Ehemalige Raucher (%)	462 (29.9)	373 (29.7)	61 (32.4)	28 (28.3)	0.55
Raucher (%)	357 (23.1)	288 (22.9)	52 (27.7)	17 (17.2)	0.067
Vorhofflimmern (%)	271 (17.5)	217 (17.2)	20 (10.6)	34 (34.3)	<0.001
Herzinsuffizienz (%)	231 (14.9)	170 (13.5)	36 (19.1)	25 (25.3)	0.29
Hämoglobin (g/dl)	13.8 (12.8, 14.8)	13.8 (12.7, 14.8)	13.9 (12.8, 14.8)	13.7 (12.6, 14.7)	0.34
eGFR (mL/min for 1.73 m <sup>2</sup> )	76.9 (58.6, 92.5)	79.6 (60.6, 93.9)	69.5 (50.2, 83.0)	62.8 (49.4, 79.2)	0.23
Keine Angina (ausstrahlender Brustschmerz) (%)	1.109 (72.3)	923 (74.0)	105 (56.1)	81 (82.7)	<0.001
Kein pathologisches Echo und EKG Nr. (%)	982 (64.1)	883 (70.8)	57 (30.3)	42 (43.8)	0.034
Hs-cTnl 0h (ng/L)	6.4 (2.9, 17.1)	5.2 (2.4, 10.3)	116.1 (25.9, 1040.9)	24.6 (10.9, 159.2)	<0.001
Hs-cTnl 1h (ng/L)	6.5 (2.9, 21.0)	5.0 (2.4, 10.5)	276.3 (53.0, 1325.0)	49.0 (19.4, 253.8)	<0.001

Hs-cTnI 3h (ng/L)	7.8 (3.4, 25.9)	5.8 (2.7, 12.1)	505.3 (97.8, 2008.4)	108.4 (30.3, 602.2)	<0.001
Angiographie (%)	377 (24.4)	176 (14.0)	163 (86.7)	38 (38.4)	<0.001
PCI (%)	175 (11.3)	49 (3.9)	126 (67.0)	0 (0)	<0.001
Hs-cTnT 0h (ng/L)	10.0 (5.0, 23.0)	8.0 (4.0, 15.0)	66.0 (23.0, 196.7)	26.0 (14.0, 95.1)	<0.001
Hs-cTnT 1h (ng/L)	10.0 (5.0, 24.0)	8.0 (4.0, 15.0)	85.0 (41.2, 233.0)	38.0 (20.2, 112.3)	<0.001
Hs-cTnT 3h (ng/L)	10.0 (5.0, 26.0)	8.0 (4.0, 15.0)	130.0 (51.2, 297.2)	61.0 (27.7, 148.0)	<0.001
CK 0h (U/l)	104.0 (74.0, 157.3)	101.0 (73.0, 148.0)	131.0 (84.4, 224.0)	116.0 (74.3, 204.7)	0.27
CK 1h (U/l)	99.0 (70.0, 151.3)	95.0 (68.0, 141.0)	130.0 (82.9, 212.0)	105.5 (70.8, 184.5)	0.056
CK 3h (U/l)	97.0 (67.0, 150.0)	92.0 (65.0, 135.0)	142.5 (91.8, 254.6)	114.5 (70.8, 211.0)	0.022
CK-MB/CK 0h (%)	11.1 (8.4, 15.3)	10.1 (8.0, 13.8)	14.6 (11.6, 17.7)	10.3 (8.2, 16.2)	0.017
CK-MB/CK 1h (%)	11.2 (8.1, 15.3)	9.9 (7.7, 13.6)	14.2 (11.5, 18.4)	10.4 (7.2, 16.0)	0.0035
CK-MB/CK 3h (%)	10.9 (8.0, 14.5)	9.5 (7.3, 12.1)	13.6 (11.1, 17.7)	12.6 (8.4, 20.8)	0.65
Kreatinin (mg/dL)	1.0 (0.8, 1.2)	1.0 (0.8, 1.1)	1.1 (0.9, 1.3)	1.1 (0.8, 1.2)	0.65

Nicht-MI = Nicht-Myokardinfarkt, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt, BMI = Body-Mass-Index, Echo = Echokardiographie, KHK = Koronare Herzkrankheit, OP = Operation, MI = Myokardinfarkt, PCI = perkutane koronare Intervention, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, EKG = Elektrokardiogramm, hs-cTnI = hochsensitives Troponin I, hs-cTnT = hochsensitives Troponin T, CK = Kreatinkinase, CK-MB = Muscle-Brain Type Kreatinkinase

### 3.3 Ursache T2MI

In der Gruppe des T2MI war die häufigste zugrunde liegende Ursache die schwere arterielle Hypertonie (Tabelle 3). Diese trat bei 22 Patienten (22,2%) auf und wurde gefolgt von Vorhofflimmern (18,2%), atrialer Tachykardie (14,1%) und akut dekompensierter Herzinsuffizienz (12,1%). Nicht-kardiale Ursachen waren die Pulmonalarterienembolie bei 6 Patienten (6,1%) und die Pneumonie bei einem Patienten (1%).

**Tabelle 3: Ursache T2MI**

Ursache T2MI	Anzahl	%
Schwere arterielle Hypertonie	22	22.2%
Vorhofflimmern	18	18.2%
Atriale Tachykardie	14	14.1%
Akut dekompensierte Herzinsuffizienz	12	12.1%
Tako-Tsubo Kardiomyopathie	7	7.1%

Pulmonarterienembolie	6	6.1%
Ventrikuläre Tachykardie	6	6.1%
Nicht-obstruktive KHK	5	5.1%
Aortenklappenstenose	3	3%
Vasospasmen	3	3%
Bradykardie	1	1%
Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie	1	1%
Pneumonie	1	1%
Total	99	100%

T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt, KHK = koronare Herzkrankheit

### 3.4 Outcome und Nachverfolgung

Die Nachbeobachtung wurde bei insgesamt 1,638 von 1,641 (99.8%) Patienten durchgeführt und am 31. August 2016 abgeschlossen. Die Daten wurden wie in 2.7.2. bereits beschrieben analysiert.

In der Gruppe der Nicht-MI Patienten traten innerhalb des Beobachtungszeitraumes von zwei Jahren insgesamt 377 Ereignisse auf (Tabelle 4). Davon war das häufigste Ereignis in 252 Fällen die Rehospitalisierung aufgrund einer kardialen Ursache. Die 1-Jahres-Ereignisrate betrug nach Kaplan-Meier-Schätzer 18.8%. Insgesamt verstarben 63 Patienten, 23 von ihnen durch eine kardiale Genese und weitere 4 durch eine koronare Ursache. Bei 52 Patienten wurde eine PCI durchgeführt und 10 Patienten erlitten einen Myokardinfarkt (1-Jahres-Rate nach Kaplan-Meier (KM) -Schätzer 3.7% und 0.6%).

**Tabelle 4: Follow-up Nicht-MI**

	Beobachtete Ereignisse	Beobachtete Ereignisse in 1 Jahr	1 Jahres-Ereignisrate nach Kaplan-Meier-Schätzer (%)
Tod	63	46	4.1
Tod kardialer Genese	23	16	1.5
Tod koronarer Genese	4	2	0.2
Überlebter MI	10	7	0.6
PCI während FU	52	44	3.7
Rehospitalisierung aufgrund kardialer Ursache	252	219	18.8

Nicht-MI = Nicht-Myokardinfarkt, MI = Myokardinfarkt, PCI = perkutane koronare Intervention, FU = Follow-up

Unter den Probanden, bei denen ein T1MI diagnostiziert wurde, trat in 111 Fällen ein Ereignis auf (Tabelle 5). Innerhalb eines Jahres verstarben 16 Patienten (Ereignisrate nach KM-Schätzer = 9.4%) und innerhalb des gesamten Zeitraumes 23. Bis auf 3 Patienten verstarben alle aufgrund einer kardialen oder koronaren Ursache. Bei 6 Patienten trat ein

MI auf und bei 21 Patienten wurde eine PCI innerhalb eines Jahres durchgeführt. Das entspricht einer 1-Jahres-Ereignisrate nach KM-Schätzer von 3.9% für den MI und 12% für die PCI. Insgesamt 60 Personen wurden aufgrund einer kardialen Ursache stationär in ein Krankenhaus aufgenommen, 57 davon innerhalb des ersten Jahres (1-Jahres-Ereignisrate nach KM = 33.8%).

**Tabelle 5: Follow-up T1MI Patienten**

	Beobachtete Ereignisse	Beobachtete Ereignisse in 1 Jahr	1 Jahres-Ereignisrate nach Kaplan-Meier-Schätzer (%)
Tod	23	16	9.4
Tod kardialer Genese	12	8	4.5
Tod koronarer Genese	8	7	3.9
Überlebter MI	6	6	3.9
PCI während FU	22	21	12.0
Rehospitalisierung aufgrund kardialer Ursache	60	57	33.8

T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, MI = Myokardinfarkt, PCI = perkutane koronare Intervention, FU = Follow-up

Unter den T2MI Patienten traten 34 Ereignisse auf (Tabelle 6). Am häufigsten kam es, wie in den beiden anderen Gruppen, bei 18 Patienten zu einem stationären Krankenhausaufenthalt. Dies entspricht 16 Patienten (Ereignisrate nach KM-Schätzer = 19.3%) innerhalb eines Jahres. Keiner der Patienten erlitt erneut einen MI und lediglich einer erhielt im Beobachtungszeitraum eine PCI. 15 Patienten verstarben, 12 davon innerhalb des ersten Jahres, was einer 1-Jahres-Ereignisrate nach KM von 13.8% entspricht.

**Tabelle 6: Follow-up T2MI Patienten**

	Beobachtete Ereignisse	Beobachtete Ereignisse in 1 Jahr	1 Jahres-Ereignisrate nach Kaplan-Meier-Schätzer (%)
Tod	15	12	13.8
Tod kardialer Genese	2	1	1.2
Tod koronarer Genese	0	0	0.0
Überlebter MI	0	0	0.0
PCI während FU	1	0	0.0
Rehospitalisierung aufgrund kardialer Ursache	18	16	19.3

T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt, MI= Myokardinfarkt, PCI = perkutane koronare Intervention, FU = Follow-up

Betrachtet man die Todesursachen der T2MI Patienten, lässt sich feststellen, dass nur zwei Patienten aufgrund einer kardialen Genese verstarben (Tabelle 7). Bei beiden Patienten lag eine Herzinsuffizienz vor. Bei keinem Patienten war der Grund des Versterbens durch eine koronare Ursache ausgelöst. Die häufigsten Todesursachen waren eine Pneumonie und Karzinome (Magen-, Pankreas-, Cholangio-, Mammakarzinom). Zudem verstarben zwei Patienten durch eine LAE und je ein Patient aufgrund einer Sepsis, COPD und eines Ileus.

**Tabelle 7: Todesursache T2MI Patienten**

Patient	Todesursache	Tage bis zum Tod
1	Lungenarterienembolie	22
2	Sepsis	23
3	Ileus	32
4	Magenkarzinom	46
5	Pankreaskarzinom	71
6	Cholangiokarzinom	107
7	Lungenarterienembolie	156
8	Herzinsuffizienz	175
9	Pneumonie	190
10	Pneumonie	287
11	Pneumonie	309
12	Pneumonie	358
13	COPD	373
14	Mammakarzinom	428
15	Herzinsuffizienz	530

T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

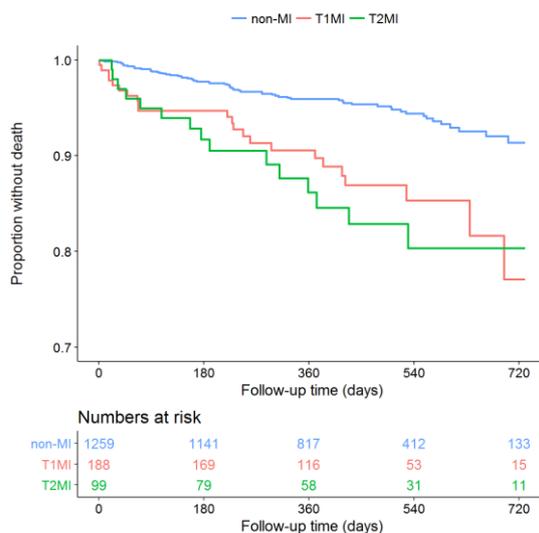
### 3.5 Outcome

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier-Kurven sowie die Tabellen mit der Hazard Ratio und den p-Werten für die einzelnen Endpunkte Mortalität, überlebter MI, PCI im Nachverfolgungszeitraum und Rehospitalisierung aufgrund kardialer Ursache dargestellt. Gezeigt werden jeweils die drei Patientengruppen Nicht-MI, T1MI und T2MI über einen Zeitraum von 2 Jahren.

#### 3.5.1 Mortalität

Die in Abbildung 4 aufgetragenen Überlebenszeitkurven zeigen, dass die 1-Jahresmortalität in der Gruppe der T1MI und T2MI Patienten im Vergleich zu Nicht-MI Patienten deutlich höher war. Dieser Effekt blieb auch nach Anpassung an Alter, Geschlecht und KHK deutlich signifikant (Tabelle 8). Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Mortalität der Nicht-MI Patienten und derer der T2MI Patienten (p-Wert < 0.001, HR 3.24 mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) 1.85, 5.70), sowie der T1MI Patienten (p-Wert < 0.001, HR 2.63 mit einem 95% KI 1.63, 4.23). Auch nach Anpassung an Alter, Geschlecht und KHK zeigt sich ein signifikanter Unterschied.

**Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve Mortalität**



non-MI = Nicht-Myokardinfarkt, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt

**Tabelle 8: Vergleich HR und p-Wert Mortalität**

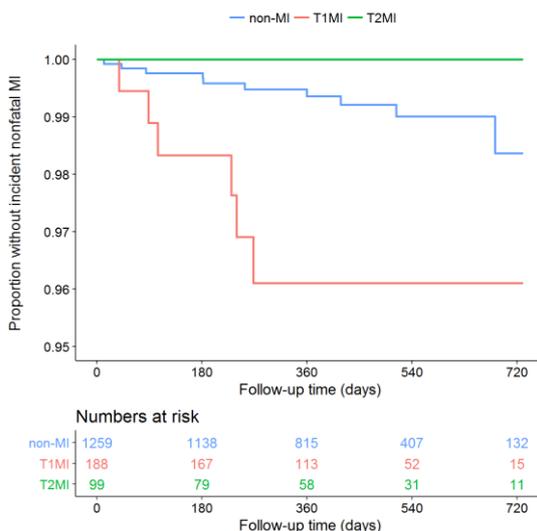
		Mortalität	
		HR (95% KI)	p-Wert
<b>T1MI vs. Nicht-MI</b>	Nicht Adjustiert	2.63 (1.63, 4.23)	<0.001
	Adjustiert an Geschlecht, Alter	2.11 (1.31, 3.40)	0.0023
	Adjustiert an Geschlecht, Alter, KHK	1.99 (1.23, 3.21)	0.0052
<b>T2MI vs. Nicht-MI</b>	Nicht Adjustiert	3.24 (1.85, 5.70)	<0.001
	Adjustiert an Geschlecht, Alter	2.34 (1.33, 4.11)	0.0032
	Adjustiert an Geschlecht, Alter, KHK	2.41 (1.37, 4.23)	0.0023
<b>T1MI vs. T2MI</b>	Nicht Adjustiert	1.22 (0.64, 2.35)	0.54
	Adjustiert an Geschlecht, Alter	1.10 (0.57, 2.13)	0.77
	Adjustiert an Geschlecht, Alter, KHK	1.16 (0.59, 2.26)	0.67

HR = Hazard-Ratio, KI = Konfidenzintervall, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, Nicht-MI = Nicht-Myokardinfarkt, T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt, KHK = koronare Herzkrankheit

### 3.5.2 Myokardinfarkt

In der Gruppe der T2MI Patienten trat im Beobachtungszeitraum kein erneuter Myokardinfarkt auf, weshalb keine Hazard Ratio im Vergleich zu Nicht-MI und T1MI Patienten berechnet wurde. Im Vergleich von Nicht-MI und T1MI Patienten trat ein MI signifikant häufiger in der T1MI Gruppe auf (p-Wert 0.0044, HR 4.35 und 95% KI 1.58, 11.98, Abbildung 5, Tabelle 9). Dieser Unterschied blieb auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und KHK bestehen.

**Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve überlebter MI**



non-MI = Nicht-Myokardinfarkt, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt, MI = Myokardinfarkt

**Tabelle 9: Vergleich HR und p-Wert überlebter MI**

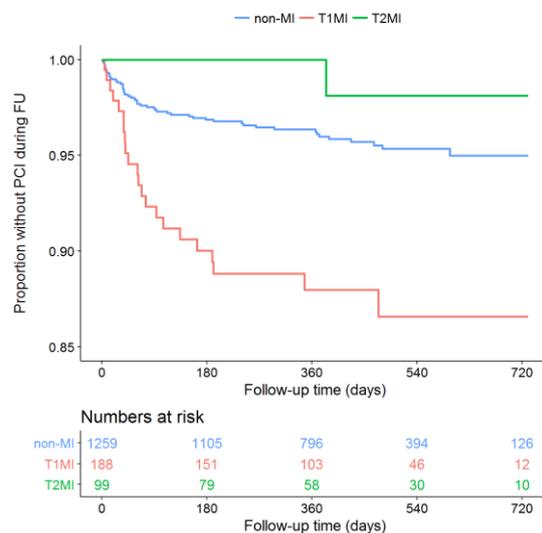
		Überlebter MI	
		HR (95% KI)	p-Wert
<b>T1MI vs. Nicht-MI</b>	Nicht Adjustiert	4.35 (1.58, 11.98)	0.0044
	Adjustiert an Geschlecht, Alter	4.26 (1.51, 11.97)	0.0060
	Adjustiert an Geschlecht, Alter, KHK	3.51 (1.24, 9.91)	0.018

HR = Hazard-Ratio, KI = Konfidenzintervall, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, Nicht-MI = Nicht-Myokardinfarkt, KHK = koronare Herzkrankheit

### 3.5.3 Intervention

Die Ereignisraten bezüglich einer PCI in der Nachbeobachtung sind in Abbildung 6 aufgetragen. Am häufigsten trat das Ereignis bei T1MI Patienten auf, gefolgt von den Nicht-MI Patienten und T2MI Patienten, von denen lediglich ein Patient eine PCI erhielt (Tabelle 10). Zwischen den beiden letztgenannten Patientengruppen bestand kein signifikanter Unterschied (p-Wert 0.17, HR 0.25 und 95% KI 0.03, 1.83). Sowohl zwischen T1MI Patienten und Nicht-MI- (p-Wert < 0.001, HR 3.07 und 95% KI 1.86, 5.05) und T2MI Patienten (p-Wert 0.015, HR 0.08 und 95% KI 0.01, 0.61) zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Dieser Unterschied blieb auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und KHK bestehen.

**Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve PCI**



non-MI = Nicht-Myokardinfarkt, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt, PCI = perkutane koronare Intervention, FU = Follow-Up

**Tabelle 10: Vergleich HR und p-Wert PCI**

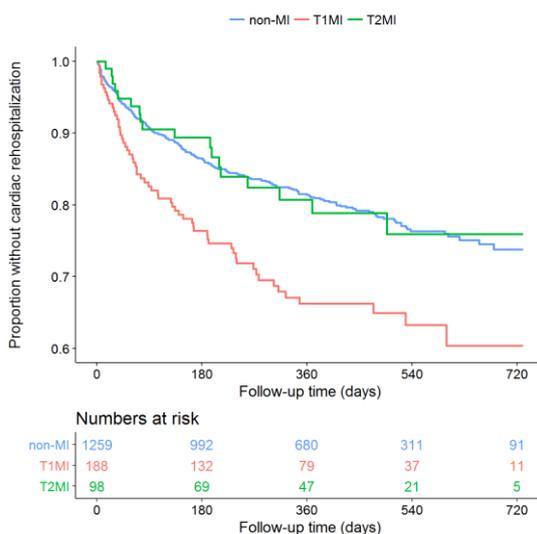
		PCI	
		HR (95% KI)	p-Wert
<b>T1MI vs. Nicht-MI</b>	Nicht Adjustiert	3.07 (1.86, 5.05)	<0.001
	Adjustiert an Geschlecht, Alter	2.50 (1.51, 4.14)	<0.001
	Adjustiert an Geschlecht, Alter, KHK	2.26 (1.37, 3.74)	0.0015
<b>T2MI vs. Nicht-MI</b>	Nicht Adjustiert	0.25 (0.03, 1.83)	0.17
	Adjustiert an Geschlecht, Alter	0.23 (0.03, 1.69)	0.15
	Adjustiert an Geschlecht, Alter, KHK	0.27 (0.04, 1.97)	0.20
<b>T1MI vs. T2MI</b>	Nicht Adjustiert	0.08 (0.01, 0.61)	0.015
	Adjustiert an Geschlecht, Alter	0.09 (0.01, 0.68)	0.019
	Adjustiert an Geschlecht, Alter, KHK	0.10 (0.01, 0.77)	0.027

HR = Hazard-Ratio, KI = Konfidenzintervall, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, Nicht-MI = Nicht-Myokardinfarkt, T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt, KHK = koronare Herzkrankheit

### 3.5.4 Rehospitalisierung

Bezüglich der Rate an Rehospitalisierungen aufgrund einer kardialen Ursache zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nicht-MI Patienten und T2MI Patienten (p-Wert 0.94, HR 0.98 und 95% KI 0.61, 1.58, Abbildung 7, Tabelle 11). T1MI Patienten hingegen wurden signifikant häufiger wegen einer kardialen Erkrankung stationär aufgenommen als Nicht-MI Patienten (p-Wert < 0.001, HR 1.80 und 95% KI 1.36, 2.39) und T2MI Patienten (p-Wert 0.025, HR 0.55 und 95% KI 0.32, 0.93). Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und KHK zeigte sich zwischen den T1MI- und T2MI Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr (p-Wert 0.13, HR 0.65 mit 95% KI 0.38, 1.13).

**Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve Rehospitalisierung**



non-MI = Nicht-Myokardinfarkt, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt

**Tabelle 11: Vergleich HR und p-Wert Rehospitalisierung**

		Rehospitalisierung	
		HR (95% KI)	p-Wert
<b>T1MI vs. Nicht-MI</b>	Nicht Adjustiert	1.80 (1.36, 2.39)	<0.001
	Adjustiert an Geschlecht, Alter	1.60 (1.20, 2.13)	0.0012
	Adjustiert an Geschlecht, Alter, KHK	1.51 (1.14, 2.01)	0.0043
<b>T2MI vs. Nicht-MI</b>	Nicht Adjustiert	0.98 (0.61, 1.58)	0.94
	Adjustiert an Geschlecht, Alter	0.88 (0.54, 1.43)	0.61
	Adjustiert an Geschlecht, Alter, KHK	0.93 (0.58, 1.51)	0.78
<b>T1MI vs. T2MI</b>	Nicht Adjustiert	0.55 (0.32, 0.93)	0.025
	Adjustiert an Geschlecht, Alter	0.58 (0.34, 0.99)	0.047
	Adjustiert an Geschlecht, Alter, KHK	0.65 (0.38, 1.13)	0.13

HR = Hazard-Ratio, KI = Konfidenzintervall, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, Nicht-MI = Nicht-Myokardinfarkt, T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt, KHK = koronare Herzkrankheit

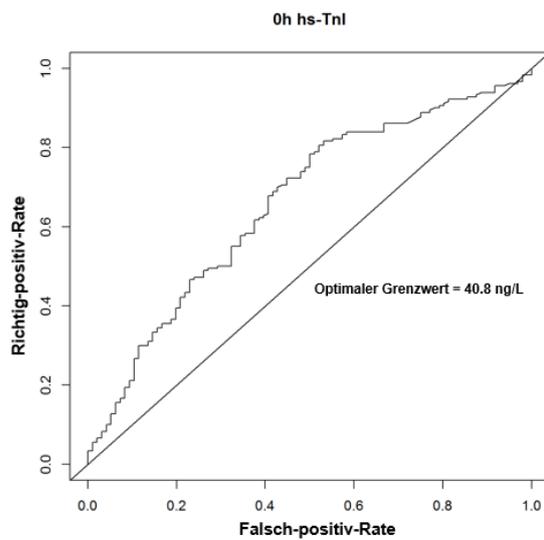
### 3.6 Score

Um zwischen Patienten mit der Diagnose eines T1MI und eines T2MI zu differenzieren, wurde ein binärer Score mit Punktwerten von 0-3 entwickelt. Wie bereits in 2.7.3 beschrieben, wurde hierfür zunächst ein logistisches Regressionsmodell erstellt.

#### 3.6.1 Hochsensitive Troponinkonzentrationen

Der optimale Grenzwert für hs-cTnI betrug direkt bei Aufnahme 40.8 ng/L (Abbildung 8). Die Sensitivität für diesen Grenzwert betrug 59.4% (KI 48.9%, 69.3%) und die Spezifität 67.2% (KI 59.8%, 74.0%). Der positiv prädiktive Wert (PPV) lag bei 49.1% (KI 39.7%, 58.6%) und der negativ prädiktive Wert (NPV) bei 75.6% (KI 68.2%, 82.1%). Von insgesamt 276 Patienten wurden durch diesen Grenzwert 57 korrekt (TP) in die Gruppe des T1MI kategorisiert und 121 korrekt ausgeschlossen (TN). Die Anzahl der falsch positiven (FP) Probanden betrug 59.

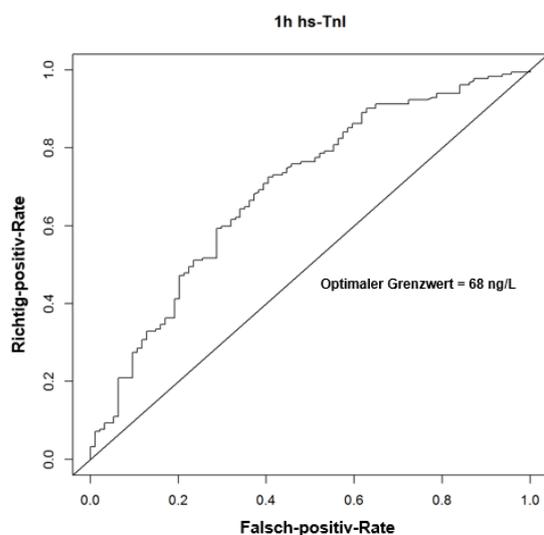
**Abbildung 8: ROC-Kurve 0h hs-cTnI T1MI**



ROC-Kurve = Receiver Operator Characteristic-Kurve, hs-cTnI = hochsensitives Troponin I, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt

Nach einer Stunde wurde der optimale hs-cTnI Grenzwert bei 68 ng/L ermittelt (Abbildung 9). Hier betrug die Sensitivität 59.6% (KI 49.0%, 69.6%) und die Spezifität 72.0% (KI 64.9%, 78.4%). Insgesamt wurden 56 Patienten als richtig positiv (TP) eingestuft und 51 als falsch positiv (FP), der PPV betrug demnach 52.3% (KI 42.5%, 62.1%). Der NPV lag bei 77.5% (KI 70.5%, 83.6%). Es lagen also 131 Patienten, bei denen kein T1MI diagnostiziert wurde, unter dem Grenzwert.

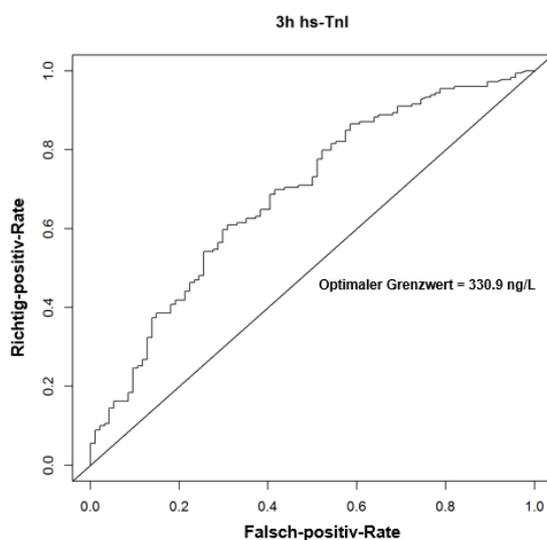
**Abbildung 9: ROC-Kurve 1h hs-cTnI T1MI**



ROC-Kurve = Receiver Operator Characteristic-Kurve, hs-cTnI = hochsensitives Troponin I, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt

Wie in Abbildung 10 dargestellt, betrug der optimale hs-cTnI-Grenzwert, um zwischen T1MI Patienten und T2MI Patienten zu unterscheiden, nach drei Stunden 330.9 ng/L. Die Sensitivität betrug 69.1% (KI 58.8%, 78.3%) und die Spezifität lag bei 60.3% (KI 52.8%, 67.6%). Die Zahl der richtig positiven Patienten (65) war zwar leicht höher als nach einer Stunde (56), allerdings wurden nach drei Stunden auch 71 Patienten als falsch positiv (FP) eingestuft im Gegensatz zu 51 nach einer Stunde. Der PPV lag nach drei Stunden bei 47.8% (KI 39.2%, 56.5%). Die 29 falsch negativ (FN) klassifizierten Patienten und 108 richtig negativ (TN) klassifizierten Patienten führten zu einem NPV von 78.8% (KI 71.0%, 85.3%).

**Abbildung 10: ROC-Kurve 3h hs-cTnI T1MI**



ROC-Kurve = Receiver Operator Characteristic-Kurve, hs-cTnI = hochsensitives Troponin I, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt

### 3.6.2 Univariable Regression

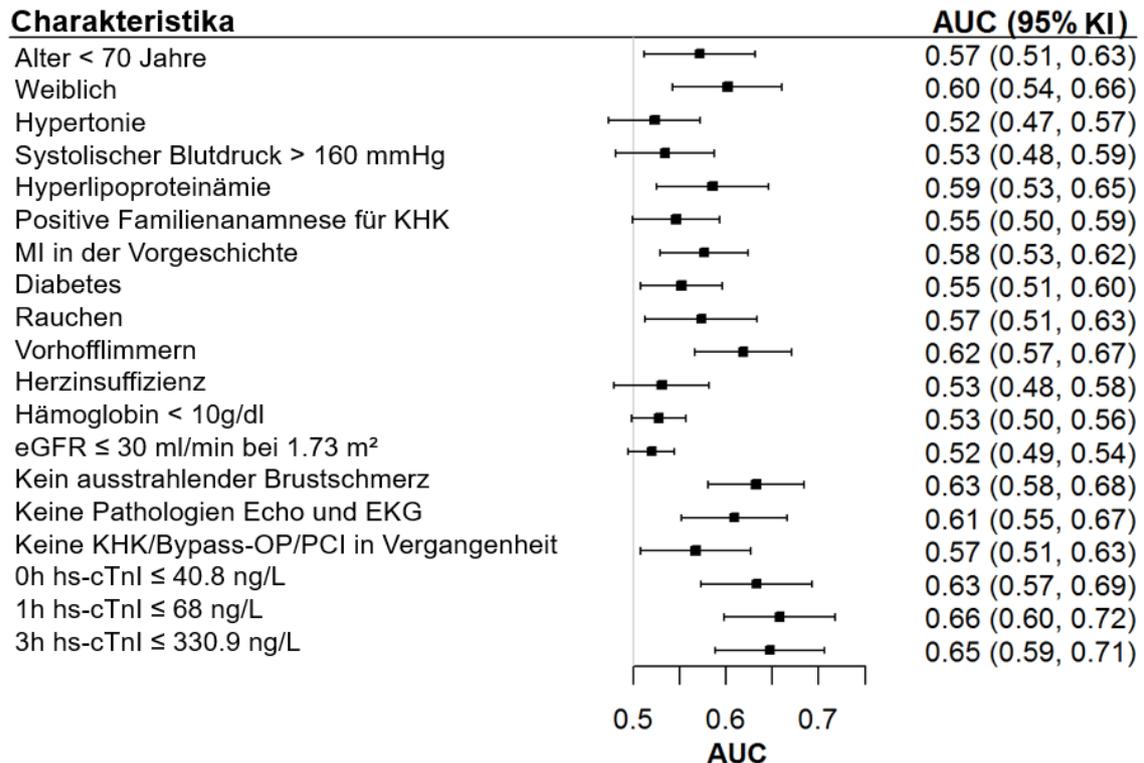
Die in 2.7.3 genannten Prädiktoren für einen T2MI wurden in einer univariablen Regression untersucht. In Abbildung 11 dargestellt sind die AUC-Werte für den jeweiligen Prädiktor mit dem dazugehörigen 95% Konfidenzintervall. Von den insgesamt 19 Prädiktoren betrug die AUC bei 7 Prädiktoren  $\geq 0.60$ . Die somit stärksten Prädiktoren für einen T2MI waren:

- weibliches Geschlecht: AUC 0.60 (KI 0.54, 0.66)
- Vorhofflimmern: AUC 0.62 (KI 0.57, 0.67)
- kein ausstrahlender Brustschmerz: AUC 0.63 (KI 0.58, 0.68)
- keine Pathologien in Echokardiographie und Elektrokardiogramm: AUC 0.61 (KI 0.55, 0.67)
- 0h hs-cTnI Wert  $\leq 40.8$  ng/L: AUC 0.63 (KI 0.57, 0.69)

- 1h hs-cTnI Wert  $\leq$  68 ng/L: AUC 0.66 (KI 0.60, 0.72)
- 3h hs-cTnI Wert  $\leq$  330.9 ng/L: AUC 0.65 (KI 0.59, 0.71)

Weitere Faktoren, die für einen T2MI sprechen sind Hyperlipoproteinämie: AUC 0.59 (KI 0.53, 0.65) und Zustand nach MI: AUC 0.58 (KI 0.53, 0.62).

**Abbildung 11: Logistische Regression zur Identifikation von T2MI-Prädiktoren**



T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt, AUC = Area under the curve, KHK = Koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PCI = perkutane koronare Intervention, Echo = Echokardiographie, EKG = Elektrokardiogramm, hs-cTnI = hochsensitives Troponin I

### 3.6.3 Multivariable Regression

Das multivariable Regressionsmodell, mit dem T2MI als abhängige Variable, wurde wie bereits in 2.7.3 beschrieben erstellt. Als stärkste Prädiktoren wurden das weibliche Geschlecht 1.27 (KI 0.67, 1.90), kein ausstrahlender Brustschmerz 1.62 (KI 0.96, 2.34) und eine Troponinkonzentration bei Aufnahme  $\leq$  40.8 ng/L 1.30 (KI 0.74, 1.89) ausgewählt (Tabelle 12). Bei allen drei Variablen lag der p-Wert  $<$  0.001 und die Odds-Ratio zwischen 3.57 (KI 1.96, 6.67) bei weiblichen Probanden und 5.08 (KI 2.62, 10.43) bei Patienten ohne ausstrahlenden Brustschmerz.

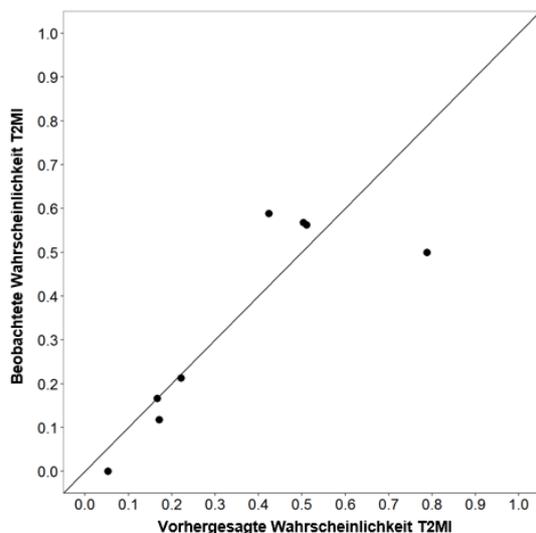
**Tabelle 12: Multivariable Regression T1MI vs. T2MI**

	Beta (95% KI)	OR (95% KI)	p-Wert
Weiblich	1.27 (0.67, 1.90)	3.57 (1.96, 6.67)	<0.001
Kein ausstrahlender Brustschmerz	1.62 (0.96, 2.34)	5.08 (2.62, 10.43)	<0.001
0h hs-cTnI ≤ 40.8 ng/L	1.30 (0.74, 1.89)	3.68 (2.10, 6.61)	<0.001

T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds-Ratio, hs-cTnI = hochsensitives Troponin I

In Abbildung 12 dargestellt ist die Kalibriergerade der multivariablen Regression mit der beobachteten Wahrscheinlichkeit für einen T2MI im Verhältnis zu der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit für einen T2MI.

**Abbildung 12: Kalibriergerade multivariable Regression**



T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt

In diesem Regressionsmodell betrug die AUC bei dem Vergleich von T2MI und T1MI für das weibliche Geschlecht 0.586 (KI 0.526, 0.647), für die Variable kein ausstrahlender Brustschmerz 0.634 (KI 0.581, 0.686) und für die hs-cTnI-Konzentration bei Aufnahme ≤ 40.8 ng/L 0.635 (KI 0.575, 0.696, Tabelle 13). Alle drei Variablen zusammen ergaben eine AUC von 0.751 (KI 0.695, 0.807) und somit einen stärkeren Vorhersagewert als die einzelnen Variablen. Auch nach einem Resampling mit Hilfe des Bootstrapping-Verfahrens mit 1,000 Iterationen war die korrigierte AUC für alle drei Variablen höher (0.709; KI 0.674, 0.786) als für jeweils eine Variable.

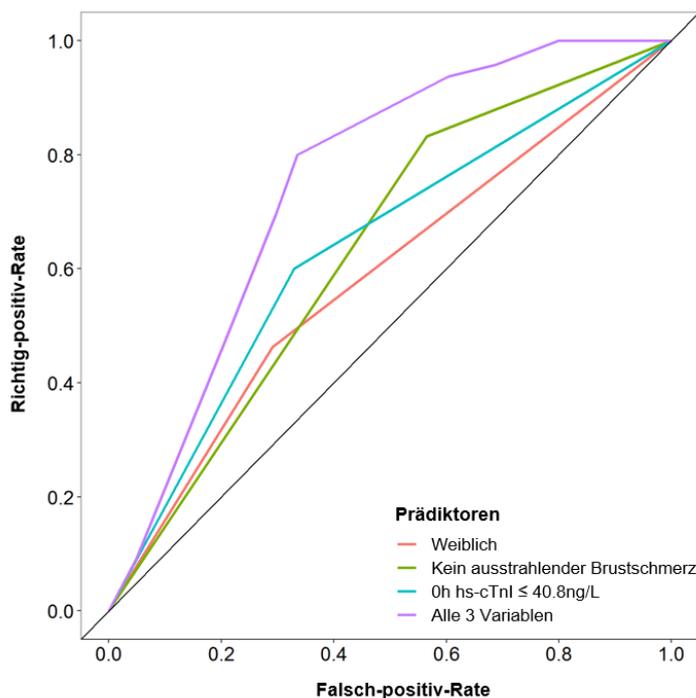
**Tabelle 13: AUC original und korrigiert T1MI vs. T2MI**

	AUC original (95% KI)	AUC korrigiert (95% KI)
Weiblich	0.586 (0.526, 0.647)	0.585 (0.525, 0.646)
Kein ausstrahlender Brustschmerz	0.634 (0.581, 0.686)	0.634 (0.582, 0.687)
0h hs-cTnI ≤ 40.8 ng/L	0.635 (0.575, 0.696)	0.635 (0.575, 0.696)
Alle 3 Variablen	0.751 (0.695, 0.807)	0.709 (0.674, 0.786)

AUC = Area under curve, T1MI = Typ-1-Myokardinfarkt, T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt, KI = Konfidenzintervall, hs-cTnI = hochsensitives Troponin I

In der graphischen Darstellung der ROC-Kurven des Modells ist zu erkennen, dass die Kombination aller 3 Variablen eine höhere Richtig-positiv-Rate zeigt als die einzelnen Prädiktoren (Abbildung 13). Dies trifft bei jedem Verhältnis zwischen Falsch-positiv-Rate und Richtig-positiv-Rate zu, so dass ausschließlich das Modell mit den kombinierten Variablen zur Vorhersage genutzt werden kann.

**Abbildung 13: ROC-Kurve multivariables Modell**



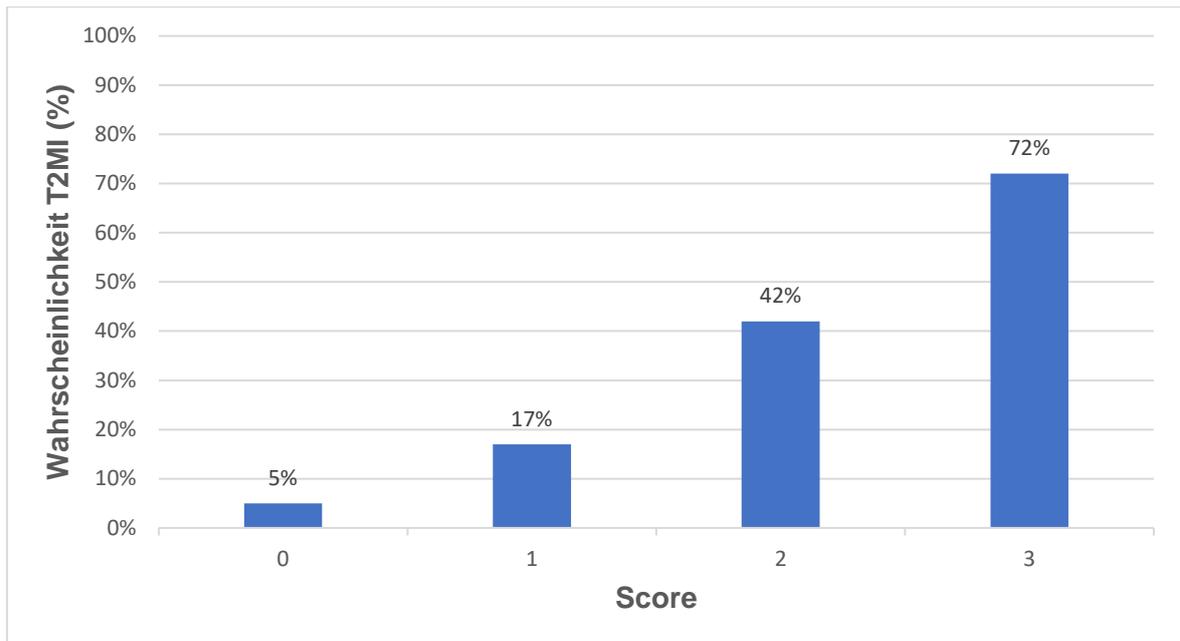
ROC-Kurve = Receiver Operator Characteristic, hs-cTnI = hochsensitives Troponin I

### 3.6.4 Score

Um die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines T2MI anzugeben, wurde ein Score mit den Werten 0 bis 3 erstellt (Tabelle 14). Dabei wurde jedem Patienten bei Vorliegen eines der in 3.6.3 beschriebenen drei Prädiktoren (weiblich, kein ausstrahlender Brustschmerz,

hs-cTnI  $\leq$  40.8ng/L) je Prädiktor der Wert 1 zugeordnet. Der Score jedes Patienten wurde aus der Summe dieser Einzelwerte zusammengesetzt. Lagen alle drei Prädiktoren vor, erhielt der Patient einen Score von 3 und damit die höchste Wahrscheinlichkeit für einen T2MI von 72%. Bei einem Punktwert von 2 lag die Wahrscheinlichkeit bei 42%, bei einem Punktwert von 1 bei 17% und bei einem Punktwert von 0 lediglich bei 5% (Abbildung 14).

**Abbildung 14: Diagramm Wahrscheinlichkeit T2MI**



T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt

Bei der Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit des Modells wurden 274 Patienten untersucht, darunter 95 T2MI Patienten und 179 T1MI Patienten. Für 11 Patienten lagen keine Informationen über bestehende Angina vor und für zwei Patienten wurden keine Troponinwerte ermittelt, sodass diese Patienten von den Analysen ausgeschlossen wurden. Es ergaben sich vier mögliche Score-Werte. Bei einem Wert von 0 lag die Sensitivität bei 100% (KI 96.2%, 100.0%). Es wurden alle 95 T2MI Patienten als richtig positiv erkannt. Alle T1MI Patienten wurden allerdings als falsch positiv eingestuft, also als T2MI. Dieselbe Sensitivität wurde bei einem Score von 1 erreicht. Genau wie bei dem Punktwert von 0 wurden die 95 T2MI Patienten richtig positiv eingestuft, aber nur 143 T1MI Patienten als falsch positiv. Demnach wurden 36 T1MI Patienten richtig als T1MI erkannt. Bei einem Punktwert von 2 betrug die Sensitivität 80.0% (KI 70.5%, 87.5%), der positiv prädiktive Wert 55.9% (KI 47.1%, 64.4%) und der negativ prädiktive Wert 86.2% (KI 79.3%, 91.5%). Es wurden 76 T2MI Patienten richtig erkannt und bei 119 T1MI Patienten wurde

ein T2MI korrekt ausgeschlossen. Bei einem Score von 3 lag die Spezifität bei 95.0% (KI 90.7%, 97.7%), die Sensitivität bei 9.5% (KI 4.4%, 17.2%) und es wurden jeweils 9 Patienten als TP und als FP klassifiziert. Somit wurde bei 9 T2MI Patienten der T2MI als richtig erkannt und bei 170 T1MI Patienten der T1MI. 86 T2MI Patienten wurden fälschlicherweise als T1MI erkannt und 9 T1MI Patienten fälschlicherweise als T2MI.

**Tabelle 14: Performance diagnostisches Modell T2MI**

Score	Wahrscheinlichkeit T2MI (%)	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Anzahl T2MI	TP	FP
0	5	100.0 (96.2, 100.0)	0 (0, 2.0)	34.7 (29.0, 40.6)	NaN (0, 100.0)	95	95	179
1	17	100.0 (96.2, 100.0)	20.1 (14.5, 26.7)	39.9 (33.6, 46.4)	100.0 (90.3, 100.0)	95	95	143
2	42	80.0 (70.5, 87.5)	66.5 (59.1, 73.3)	55.9 (47.1, 64.4)	86.2 (79.3, 91.5)	95	76	60
3	72	9.5 (4.4, 17.2)	95.0 (90.7, 97.7)	50.0 (26.0, 74.0)	66.4 (60.3, 72.2)	95	9	9

T2MI = Typ-2-Myokardinfarkt, PPV = positiv prädiktiver Wert, NPV = negativ prädiktiver Wert, TP = richtig positiv, FP = falsch positiv; Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV in Prozent angegeben; Anzahl, TP und FP in absoluten Zahlen angegeben

## 4 DISKUSSION

Der MI stellt eine der häufigsten akuten kardiovaskulären Erkrankungen dar und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Die schnelle und zielgerichtete Therapie ist von hoher Bedeutung, um das Outcome dieser Patienten zu verbessern. Die Subgruppe von Patienten mit einem T2MI wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. Zudem ist die Unterscheidung der Subtypen in der klinischen Routine häufig schwierig.

In der vorliegenden Arbeit konnte in einer Kohortenstudie gezeigt werden, dass die Population der T2MI Patienten sehr heterogen ist und eine hohe Mortalität aufweist. Es konnten Prädiktoren für das Auftreten eines T2MI identifiziert werden und in einem einfach anwendbaren Vorhersagemodell kombiniert werden. Dies könnte zukünftig die wichtige Unterscheidung zwischen T1MI und T2MI im klinischen Alltag erleichtern.

### 4.1 Wieso ist es wichtig zwischen T1MI und T2MI zu unterscheiden?

Durch Verwendung von hs-cTn Assays kann ein MI in vielen Fällen bereits in einem kurzen Zeitintervall von einer Stunde sicher ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit erhöhten Troponinwerten und einer Dynamik kann die Diagnose des MIs gestellt werden, wenn zusätzlich ischämietypische Symptome vorliegen. Nachdem die Diagnose gestellt wurde, stellt sich die wichtige Frage, welche Art von MI-Subtyp vorliegt und welche Therapieoption die beste darstellt. Die Versorgung von T2MI Patienten stellt für den behandelnden Arzt weiterhin eine Herausforderung dar, da es aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie des Krankheitsbildes keine einheitlichen Therapieempfehlungen gibt. Bei T1MI Patienten wird aufgrund des Risikos leitliniengerecht eine zügige Koronarangiographie angestrebt (Collet *et al.*, 2020a). Für T2MI Patienten ist die Koronarangiographie, auch aufgrund potenzieller Risiken, nicht das primäre Ziel. Deshalb sollte, auch in Bezug auf die mit T1MI Patienten vergleichbar schlechte Prognose, eine individualisierte Therapie für T2MI Patienten erfolgen, um das Outcome zu verbessern.

### 4.2 BACC-Studie im Vergleich zu anderen Studien

#### 4.2.1 Patientencharakteristika und Klinik

Bezüglich der Patientencharakteristika weist diese Studienpopulation große Ähnlichkeiten mit anderen Studien mit dem Fokus auf T2MI auf. Sowohl in der APACE-Studie mit über 4,000 Patienten wie auch in dem 60,000 Patienten umfassenden SWEDEHEART-Register waren T2MI Patienten wie auch in der BACC-Kohorte älter als T1MI Patienten und häufiger weiblich (Baron *et al.*, 2016; Nestelberger *et al.*, 2017). Zudem konnten bei T2MI Patienten in anderen Studien auch häufiger Vorhofflimmern, weniger Brustschmerzen und mehr

Komorbiditäten als bei T1MI Patienten diagnostiziert werden (Saaby *et al.*, 2014; Baron *et al.*, 2015; Shah, McAllister, *et al.*, 2015; Sarkisian, Saaby, Tina S Poulsen, *et al.*, 2016).

#### 4.2.2 Inzidenz MI

Von den 1,548 Patienten in der BACC-Population wurde bei 18.5% ein MI diagnostiziert. Der Anteil der T1MI war mit 65.5% deutlich höher als der T2MI Anteil mit 34.5%. Im Vergleich zu anderen Studien weichen diese Zahlen zum Teil erheblich ab. Wie bereits beschrieben reicht der Anteil der T2MI Patienten an der Gesamtzahl der MI von ungefähr 2-74% in verschiedenen Studien (Melberg, Burman and Dickstein, 2010; El-Haddad *et al.*, 2012; Saaby *et al.*, 2013; Shah, Anand, *et al.*, 2015; Baron *et al.*, 2016; López-Cuenca *et al.*, 2016; Gaggin *et al.*, 2017; Chapman *et al.*, 2018; Greenslade *et al.*, 2018; Sandoval and Jaffe, 2019). Die Häufigkeit wird durch verschiedene Faktoren wie den Einschlusskriterien der jeweiligen Studie, den Komorbiditäten, der Definition des T2MI, den Klassifikationskriterien und den verwendeten cTn-Assays beeinflusst (Shah, McAllister, *et al.*, 2015; Sandoval and Jaffe, 2019). In einer prospektiven multizentrischen Studie (Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation (APACE) Study) von Nestelberger *et al.* wurde bei 20% der Patienten ein MI diagnostiziert, mit einem T1MI Anteil von 69% und einem T2MI Anteil von 31%. Dies entspricht einer ähnlichen Inzidenz wie in der untersuchten BACC-Population und deutet darauf hin, dass das Symptom Thoraxschmerz in der Notaufnahme als Einschlusskriterium zu ähnlichen Ergebnissen führt (Nestelberger *et al.*, 2018). In der APACE-Kohorte wurde die Inzidenz des T2MI sowohl nach der *Universal Definition of Myocardial Infarction* aus dem Jahr 2007 wie auch aus dem Jahr 2012 ermittelt. Laut der Definition aus dem Jahr 2007 konnte die Diagnose des T2MI gestellt werden, wenn zusätzlich zu der Imbalance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch eine KHK vorliegt. Das Vorliegen einer KHK gehörte ab 2012 nicht mehr zu den Diagnosekriterien, was zu einem Anstieg von T2MI um 114% (von 2.8% auf 6%) führte (Thygesen *et al.*, 2007; Thygesen, Alpert, *et al.*, 2012; Nestelberger *et al.*, 2017).

Eine höhere Rate an T2MI wurde in verschiedenen Studien festgestellt, die Troponinkonzentrationen unter hospitalisierten Patienten oder unselektierten Patienten in der Notaufnahme ermittelten. Dies spiegelt auch die hohe Rate an T2MI von 57-75% in US-Amerikanischen Studien wider, welche cTn häufig wenig spezifisch als diagnostisches Instrument verwenden (Meigher *et al.*, 2016; Shah *et al.*, 2017; Sandoval and Jaffe, 2019). Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Fallzahlen ist die Klassifikation von Patienten mit Sepsis oder Infektion als T2MI. In dem SWEDEHEART-Register beispielsweise war die Infektion sogar die dritthäufigste Ursache für einen T2MI (Baron *et al.*, 2015). Obwohl diese Patienten auch häufig erhöhte cTn-Werte aufweisen, sollten bei ihnen laut der *Fourth Definition of Myocardial Infarction* eher eine Myokardschädigung diagnostiziert werden

(Sandoval and Thygesen, 2017; Thygesen *et al.*, 2019). Ein Grund für einen geringeren Anteil an T2MI Patienten in verschiedenen Studien könnte sein, dass sie aufgrund ihres Alters und ihrer Komorbiditäten in anderen Fachbereichen als der Kardiologie behandelt und somit seltener in kardiologische Studien eingeschlossen werden (Saaby *et al.*, 2013). Aus diesen verschiedenen Gründen lassen sich die Beobachtungen dieser Arbeit nur auf vergleichbare Rahmenbedingungen mit ähnlichen Definitionen und Inzidenzen des MI anwenden.

#### 4.2.3 Prognose T2MI

Die Kurz- und Langzeitmortalität ist bei T2MI Patienten in vielen-, aber nicht allen Studien, höher als bei T1MI Patienten. Dies kann auf das vermehrte Vorliegen von Komorbiditäten und auf das höhere Alter zurückzuführen sein (Saaby *et al.*, 2014; Baron *et al.*, 2015; Shah, McAllister, *et al.*, 2015; Cediél *et al.*, 2017; Gupta *et al.*, 2017; Sandoval and Thygesen, 2017; Arora *et al.*, 2018; Chapman *et al.*, 2018; Lambrecht *et al.*, 2018; Raphael *et al.*, 2020). Die in dieser Dissertation untersuchte T2MI Population hatte ein mit der T1MI Population vergleichbar hohes Risiko zu Versterben und spiegelt damit die Daten der anderen Studien nicht wider. Ein Grund dafür kann die Selektion von Patienten mit Verdacht auf eine kardiale Ischämie in der Notaufnahme sein, die in der Regel seltener Hochrisikopatienten oder schwerkranke Patienten sind. In der APACE-Studie betrug die 120-Tages Mortalität der T2MI Patienten aufgrund kardialer Todesursachen nur 1.7% und aufgrund aller Todesursachen 4.6% und ähnelt somit den Ergebnissen der BACC-Studienpopulation (Nestelberger *et al.*, 2017).

Bisherige Studien konnten unterschiedliche Prognosen für T2MI Patienten abhängig von dem Vorliegen einer KHK zeigen. Eine schlechtere Prognose haben T2MI Patienten, bei denen gleichzeitig eine obstruktive KHK vorliegt (Baron *et al.*, 2016; Nestelberger *et al.*, 2017; Chapman *et al.*, 2018; Thygesen *et al.*, 2019). In der CASABLANCA-Studie wurde sowohl eine sehr hohe Inzidenz wie auch eine sehr hohe Mortalität von 56% für T2MI Patienten während des 4-Jahres-Nachbeobachtungszeitraumes angegeben (Gaggin *et al.*, 2017). Dabei muss beachtet werden, dass in dieser Studie Patienten eingeschlossen wurden, bei denen eine Angiographie durchgeführt wurde und somit die Wahrscheinlichkeit einer KHK und damit verbunden einer höheren Mortalität größer ist. Neben der vorliegenden KHK könnte die hohe Mortalitätsrate auch durch den längeren Nachverfolgungszeitraum erklärt sein.

87% der T2MI Patienten in der BACC-Kohorte verstarben nicht aufgrund kardialer Ursachen, sondern meist aufgrund von Karzinomen und pneumologischen Ursachen. Dies entspricht den Beobachtungen anderer Studien, in denen der Anteil der an kardialen Ursachen verstorbenen T2MI Patienten zwar häufig nicht so niedrig ist, aber dennoch

weniger als 40% beträgt (Dhesi, Shanks and Tymchak, 2015; Nestelberger *et al.*, 2017; Arora *et al.*, 2018; Chapman *et al.*, 2018).

#### 4.2.4 Troponinkonzentrationen

Die Differenzierung zwischen T1MI und T2MI ist im klinischen Alltag weiterhin sehr schwierig, da alle MI-Patienten definitionsgemäß erhöhte cTn-Werte aufweisen. Obwohl bisherige Studien bei T1MI Patienten sowohl höhere absolute cTn-Konzentration, als auch eine größere cTn-Dynamik als bei T2MI Patienten gezeigt haben, kann alleine durch diesen Biomarker keine Unterscheidung vorgenommen werden (Sandoval, Thordsen, *et al.*, 2014; Nestelberger *et al.*, 2017, 2018; Greenslade *et al.*, 2018; Sandoval and Jaffe, 2019). Auch in dieser Population konnten durch die Verwendung eines hs-cTnI Assays deutliche Unterschiede in den Troponinkonzentrationen gemessen werden. T2MI Patienten hatten in allen drei Messungen niedrigere hs-cTnI Werte als T1MI Patienten. Trotzdem führte ein einzelner Wert bei Aufnahme nur zu einer AUC von 0.635 (95% KI 0.575, 0.696), weshalb nur durch diesen Wert keine Differenzierung zwischen den beiden Patientengruppen vorgenommen werden kann.

#### 4.2.5 Angiographie und Therapie T2MI

Die Koronarangiographie mit interventioneller Therapieoption gehört zu der Routinediagnostik des T1MI. Für T2MI Patienten ist weiterhin nicht eindeutig geklärt, ob und wann eine Koronarangiographie sinnvoll ist. In der BACC-Kohorte wurde bei nur 38% der T2MI Patienten eine Koronarangiographie durchgeführt und bei keinem Patienten wurde während des initialen Krankenhausaufenthaltes eine Revaskularisation durchgeführt. Während des Nachverfolgungszeitraumes wurde lediglich eine PCI durchgeführt. Die Rate an durchgeführten Angiographien ist in verschiedenen Studien unterschiedlich, abhängig von der untersuchten Population und lässt deshalb nicht immer Rückschlüsse auf den Anteil der Patienten mit einer KHK zu (Sandoval and Jaffe, 2019). Unter den koronarangiographierten T2MI Patienten ist eine KHK mit höhergradigen ( $\geq 50\%$ ) Stenosen mit bis zu 60% häufig (Gaggin *et al.*, 2017). Auch in der Studie von Saaby *et al.*, in der nicht bei allen Patienten eine Koronarangiographie durchgeführt wurde, war die obstruktive KHK bei fast 50% der T2MI Patienten zu finden (Saaby *et al.*, 2013). Bei dieser Patientengruppe scheint eine Therapie entsprechend der Leitlinien angemessen zu sein, wobei der Nutzen der Revaskularisation weiterhin unklar bleibt (Sandoval and Jaffe, 2019). In der prospektiven ACT-2 Studie wird momentan die frühe invasive Strategie mit der konservativen Strategie im Hinblick auf die 2-Jahresmortalität verglichen, um neue Empfehlungen bezüglich der Therapie geben zu können (Lambrakis *et al.*, 2019).

Arterielle Hypertonie und atriale Arrhythmien waren die häufigsten Gründe für einen T2MI in der BACC-Population. Bei diesen Patienten sollte die Therapie der Ursache im Vordergrund stehen, wie zum Beispiel das Herabsetzen der Herzfrequenz und eine antihypertensive Therapie. Allgemein wird in der akuten Situation empfohlen, das Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot auszugleichen (Thygesen *et al.*, 2019).

Abhängig von der klinischen Situation und der Wahrscheinlichkeit einer zugrunde liegenden KHK kann eine Angiographie im Anschluss an die initiale Therapie nach Risiko-Nutzen-Abwägung sinnvoll sein (Alpert *et al.*, 2014; Sandoval and Thygesen, 2017).

### 4.3 Unterschied T2MI und Myokardschädigung

Für den Arzt ist nicht nur die Unterscheidung zwischen T1MI und T2MI schwierig, sondern auch die Unterscheidung zwischen T2MI und Myokardschädigung. In einer auf der *Third Universal Definition of Myocardial Infarction* basierten Studie von Gard *et al.* wurde die Übereinstimmungsrate von Ärzten in Bezug auf die Diagnosestellung der drei Entitäten untersucht. Obwohl die Übereinstimmung für den T1MI noch am höchsten war, zeigten sich bei allen drei Erkrankungen nur moderate Übereinstimmungsraten (Gard *et al.*, 2018).

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurde die Myokardschädigung erstmals in der *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* konkret definiert. Laut dieser existieren viele verschiedene Gründe für eine Myokardschädigung. Diese umfassen unter anderem kardiale Ursachen wie die Herzinsuffizienz, Myokarditis, Kardiomyopathie oder auch die Katheterablation, sowie systemische Ursachen wie Sepsis, chronisches Nierenversagen, Schlaganfall oder auch Chemotherapeutika. Neben diesen Gründen gibt es noch eine Vielzahl anderer Auslöser, die zu einer Erhöhung der cTn-Konzentrationen führen können. Um eine Unterscheidung zwischen einem T2MI und einer Myokardschädigung vornehmen zu können, wird zuerst geprüft, ob die cTn-Konzentrationen stabil oder steigend beziehungsweise fallend sind. Im Falle von stabilen cTn-Konzentrationen wird von einer chronischen Myokardschädigung gesprochen, zum Beispiel bei einer strukturellen Herzerkrankung oder einer chronischen Nierenerkrankung. Bei sich verändernden cTn-Konzentrationen müssen für die Diagnose eines MI zusätzlich Zeichen oder Symptome einer akuten kardialen Ischämie vorliegen. Ohne die akute Ischämie wird die Diagnose der akuten Myokardschädigung, zum Beispiel durch eine akute Herzinsuffizienz oder eine Myokarditis, gestellt.

Zum Teil ist es im klinischen Kontext schwierig eine exakte Diagnose zu stellen, weil ein T2MI und eine Myokardschädigung auch gleichzeitig auftreten können, wie im Falle der akuten Herzinsuffizienz. Eine Unterscheidung durch das initiale EKG vorzunehmen ist auch

nicht immer möglich, da Myokardschädigungen wie die Myokarditis oder die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie auch mit EKG-Anomalien einhergehen. Passt die klinische Symptomatik zu sich schnell entwickelnden EKG-Veränderungen kann dies ein Hinweis für einen akuten MI sein (Guerra *et al.*, 2013; Frangieh *et al.*, 2016; Thygesen *et al.*, 2019).

Viele Studien, die Unterschiede zwischen T2MI und Myokardschädigung untersucht haben, sind vor Einführung der *Fourth Definition of Myocardial Infarction* durchgeführt worden. Besonders in Studien mit einem hohen Anteil an T2MI war die Ursache häufig eine Infektion oder Niereninsuffizienz, sodass bei diesen Patienten nach der neuen Definition eher eine Myokardschädigung diagnostiziert werden sollte. Ebenso wurde häufig keine Unterscheidung zwischen Myokardschädigung und T2MI vorgenommen. (Sandoval, Thorsen, *et al.*, 2014; Baron *et al.*, 2015).

Bei den Analysen vieler Kohorten konnte allerdings übereinstimmend gezeigt werden, dass Patienten mit der Diagnose einer Myokardschädigung ähnliche Patientencharakteristika, Risikoprofile und Prognosen wie T2MI Patienten aufweisen (Shah, McAllister, *et al.*, 2015; Sarkisian, Saaby, Tina S Poulsen, *et al.*, 2016; Sarkisian, Saaby, Tina S. Poulsen, *et al.*, 2016; Cediél *et al.*, 2017; Chapman *et al.*, 2018). Auch die in dieser Arbeit untersuchte Studienpopulation wurde auf Basis der *Third Definition of Myocardial Infarction* analysiert, weshalb manche T2MI Patienten möglicherweise vorrangig eine akute oder chronische Myokardschädigung aufweisen. Dies betrifft vor allem die Patienten mit einer Herzinsuffizienz, einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie oder einer LAE. Aus diesen Gründen ist es sinnvoll in zukünftigen Analysen die Abgrenzung des T2MI von der Myokardschädigung auf Basis der *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* durchzuführen.

#### 4.4 Prädiktoren und Score als Entscheidungshilfe in der Notaufnahme

Um eine bessere Vorhersage für das Vorliegen eines T2MI treffen zu können, wurden zusätzlich zu dem bereits beschriebenen Prädiktor hs-cTnI bei Aufnahme  $\leq 40.8$  ng/L weitere Prädiktoren ausgewählt. Die Parameter sollten ebenfalls schnell und einfach zu ermitteln sein. Die weiteren stärksten Prädiktoren waren nach multivariabler Selektion das weibliche Geschlecht mit einer AUC von 0.586 (95% KI 0.526, 0.647) und das Fehlen von ausstrahlenden Brustschmerzen mit einer AUC von 0.634 (95% KI 0.581, 0.686). Durch die Kombination dieser drei Prädiktoren wurde eine korrigierte AUC von 0.709 (95% KI 0.674, 0.786) und somit ein stärkerer Vorhersagewert erreicht als durch einen einzelnen Prädiktor. Auf Basis dieser Selektion wurde ein Punktscore-basiertes Vorhersagemodell erstellt.

Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein T2MI vorliegt, reicht von 5% bei einem Score von 0 bis 72% bei einem Score von 3. Der Vorteil des Scores ist, dass die beiden Prädiktoren

Brustschmerz und Geschlecht sehr schnell in der Notaufnahme erfasst werden können und der weitere Prädiktor hs-cTn routinemäßig bei Verdacht auf eine Myokardschädigung bestimmt wird. Da die Sensitivität des Modells bei einem Score von 0 bei 100% liegt, kann ein T2MI relativ sicher ausgeschlossen werden. Bei einem Score von 3 mit einer in diesem Modell untersuchten Spezifität von 95% kann ein T2MI wiederum relativ sicher diagnostiziert werden. Die Werte und Wahrscheinlichkeiten stellen allerdings lediglich eine Hilfestellung dar und sollten stets im klinischen Kontext betrachtet werden. Die Ergebnisse zeigen, dass die Unterscheidung zwischen T1MI und T2MI auch nach Ermittlung der stärksten Prädiktoren für den T2MI schwierig ist.

Letztlich erscheint die Integration aller klinisch und diagnostisch relevanten Informationen unter Zuhilfenahme des Scores eine geeignete Methode, um einen T2MI zu diagnostizieren. Um eine Aussage über die Genauigkeit des Scores zu treffen, müsste dieser in weiteren Studien prospektiv untersucht werden. Außerdem könnte eine Reevaluation mit Verwendung der *Fourth Definition of Myocardial Infarction* hilfreich sein, um Fehlentscheidungen zu vermeiden.

#### 4.5 Limitationen und Stärken

Eine Stärke der BACC-Studie ist der prospektive Einschluss der Patienten mit Verdacht auf einen MI in der Notaufnahme. Frühere Studien mit dem Fokus auf T2MI sind oftmals Registerstudien mit unselektierter Bestimmung von Troponin. Durch die fast vollständige Nachverfolgung über 2 Jahre können sichere Aussagen über das Outcome der Patienten bezüglich kardialer Ereignisse getätigt werden. Zudem sind die Todesursachen aller verstorbenen Patienten bekannt. Eine weitere Stärke ist die unabhängige Diagnosestellung von zwei verschiedenen Ärzten. Jedoch ist auch bei dieser Vorgehensweise nicht ausgeschlossen, dass einige Patienten falsch diagnostiziert wurden. Um die Sicherheit zu erhöhen wäre eine weitere Bildgebung notwendig gewesen. Zudem handelt es sich um eine monozentrische Studie, sodass ein gewisser Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Weiterhin sind die Bestimmungen der Troponinkonzentrationen für das hier verwendete hs-cTnI Assay spezifisch und somit nicht auf andere Assays übertragbar.

#### 4.6 Schlussfolgerung

Die Selektion bestimmter klinischer und laborchemischer Parameter ermöglicht die Erstellung eines Scores, mit dem die frühzeitige Unterscheidung zwischen T1MI Patienten und T2MI Patienten in der Notaufnahme erleichtert werden kann. Mit dieser Differenzierung soll eine individualisierte Entscheidungsfindung bezüglich der Therapie ermöglicht werden, damit unnötige und eventuell schädliche invasive Verfahren und Therapien bei T2MI

Patienten vermieden werden können. Um die Sicherheit des Scores zu überprüfen, sollte dieser in weiteren Studien bei unterschiedlichen Populationen untersucht werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

### 5.1 Deutsch

Zielsetzung: Die schnelle Unterscheidung zwischen Myokardinfarkt Typ 1 (T1MI) und Myokardinfarkt Typ 2 (T2MI) in der Notaufnahme ist aufgrund unterschiedlicher Pathophysiologie und Therapieoptionen wichtig. Bei beiden Infarkttypen ist eine sofortige Therapie notwendig, aber die Unterscheidung ist wegen ähnlicher Symptomatik und Laborergebnissen erschwert. Das Ziel dieser Arbeit ist es, ein Vorhersagemodell zu entwickeln, um eine schnelle Unterscheidung zwischen beiden Infarkttypen vornehmen zu können und eine Entscheidungshilfe bezüglich der individualisierten Therapie zu bieten.

Methoden: In die BACC-Studie wurden prospektiv 1,548 Patienten eingeschlossen, die sich mit dem Verdacht auf einen Myokardinfarkt in der Notaufnahme vorstellten. Alle Patienten wurden über zwei Jahre nachverfolgt. Um die wichtigsten Prädiktoren für einen T2MI zu ermitteln, wurden Patientencharakteristika, klinische Parameter, Laborwerte und Ereignisse während der Nachbeobachtung analysiert. Aus diesen Daten wurde ein logistisches Regressionsmodell erstellt und eine Rückwärtsselektion durchgeführt. Basierend auf diesen Regressionskoeffizienten wurde ein Vorhersagemodell mit einem Score entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines T2MI anzugeben.

Ergebnisse: Insgesamt wurde bei 99 Patienten ein T2MI diagnostiziert. Unter diesen Patienten betrug die 1-Jahres-Mortalität 13.8%, vergleichbar mit der hohen Mortalität der T1MI Patienten von 9.4%. Weibliches Geschlecht (Beta 1.27 (95% KI 0.67-1.9)), kein ausstrahlender Brustschmerz (Beta 1.62 (95% KI 0.96-2.34)) und eine hs-cTnI Konzentration von  $\leq 40.8$  ng/L bei Aufnahme (Beta 1.30 (95% KI 0.74-1.89)) waren die stärksten Prädiktoren für einen T2MI. Die Kombination aller drei Prädiktoren führte zu einer *Area under the Curve* von 0.71. Jedem der drei Prädiktoren wurde in dem Score ein Wert von null oder eins zugeordnet. Bei dem höchsten Wert von drei betrug die Wahrscheinlichkeit für einen T2MI 72%. Wurde ein Wert von zwei ermittelt betrug die Wahrscheinlichkeit 42%, bei einem Wert von eins 17% und bei Vorliegen keines der Prädiktoren 5%.

Fazit: T2MI Patienten sind eine heterogene Population mit einem hohen kardiovaskulären Risiko. Ein Score, basierend auf laborchemischen und klinischen Parametern, könnte bei der Diagnosestellung und der individualisierten Therapieentscheidung der T1MI und T2MI Patienten helfen. Um den Nutzen und die Sicherheit des Scores zu testen, sollte dieser prospektiv untersucht werden.

## 5.2 English

Aims: A rapid differentiation between myocardial infarction type 1 (T1MI) and myocardial infarction type 2 (T2MI) in the emergency department is important, as each pathophysiological variation necessitates a specialized and immediate therapy. The differentiation between the two diagnoses is difficult, as both cause similar symptoms and laboratory constellations. This thesis aims to develop a predictive model to quickly differentiate between the two infarction types and to provide a decision-making tool for an individualized therapy.

Methods: The prospective BACC-study included 1,548 patients who presented to the emergency department with a suspected myocardial infarction. Patients follow-up occurred over a two-year period. To determine the most important predictors of T2MI, patient characteristics, clinical parameters, laboratory results and events during the follow-up period were analyzed. The collected data was used to create a logistic regression model and a backward selection was performed. Based on these regression coefficients, a predictive model with a score was developed to indicate the probability of the presence of a T2MI.

Results: In total, 99 patients were diagnosed with T2MI. Among these patients, the 1-year-mortality was 13.8%, comparable with the high mortality of T1MI patients (9.4%). Female sex (beta 1.27 (95% CI 0.67-1.9)), no radiating chest pain (beta 1.62 (95% CI 0.96-2.34)) and a hs-cTnI concentration of  $\leq 40.8$  ng/L at admission (beta 1.30 (95% CI 0.74-1.89)) were the strongest predictors for a T2MI. The combination of all three predictors resulted in an area under the curve of 0.71. Each of the three predictors was assigned a value of zero (predictor not applicable) or one (predictor applicable) in the score. For the highest total value (three), the probability of having a T2MI was 72%. If a value of two was determined, the probability was 42%, with a value of one 17% and if none of the predictors were present 5%.

Conclusion: The heterogeneous group of T2MI have a high cardiovascular risk. A score based on laboratory and clinical parameters could aid in the diagnosis and individualized therapy of T1MI and T2MI. To test the benefit and safety of the score, it should be investigated prospectively.

## 6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
AUC	Area under curve
BACC	Biomarkers in Acute Cardiac Care
BMI	Body-Mass-Index
CCS-Score	Klassifikation der Angina pectoris (von der Canadian Cardiovascular Society)
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Muscle-Brain Type Kreatinkinase
CNCCP	nicht-koronarer kardial bedingter Brustschmerz
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPU	Chest Pain Unit
CRP	C-reaktives Protein
Echo	Echokardiographie
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
hs-cTnI	hochsensitives kardiales Troponin I
hs-cTnT	hochsensitives kardiales Troponin T
HR	Hazard Ratio
ICAM	interzelluläres Adhäsionsmolekül
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit

KM	Kaplan-Meier
LAE	Lungenarterienembolie
LBBB	Linksschenkelblock
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte
MI	Myokardinfarkt
MINOCA	MI mit nichtobstruktiven Koronararterien
NCCP	nicht-kardialer Brustschmerz
NPV	negativ prädiktiver Wert
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
NYHA	Schema der New York Heart Association zur Einteilung von Herzinsuffizienzen
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane koronare Intervention
PPV	positiv prädiktiver Wert
ROC	Receiver Operating Characteristic
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
T1MI	Typ-1-Myokardinfarkt
T2MI	Typ-2-Myokardinfarkt
TN	richtig negativ
TP	richtig positiv
UAP	instabile Angina pectoris
UHZ	Universitäres Herzzentrum Hamburg
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VCAM	vaskuläres Zelladhäsionsmolekül
VES	ventrikuläre Extrasystolen
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

## 7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Zugrunde liegende Ursachen T2MI .....	10
Abbildung 2: Schema BACC-Studie .....	22
Abbildung 3: Verlauf der hs-cTnI Konzentrationen 0-3h T1MI vs. T2MI.....	31
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve Mortalität.....	37
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve überlebter MI .....	38
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve PCI.....	39
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve Rehospitalisierung.....	40
Abbildung 8: ROC-Kurve 0h hs-cTnI T1MI .....	42
Abbildung 9: ROC-Kurve 1h hs-cTnI T1MI .....	42
Abbildung 10: ROC-Kurve 3h hs-cTnI T1MI .....	43
Abbildung 11: Logistische Regression zur Identifikation von T2MI-Prädiktoren.....	44
Abbildung 12: Kalibriergerade multivariable Regression .....	45
Abbildung 13: ROC-Kurve multivariablen Modell .....	46
Abbildung 14: Diagramm Wahrscheinlichkeit T2MI .....	47

## 8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Diagnosen der Studienpopulation.....	30
Tabelle 2: Patientencharakteristika sowie p-Werte für T1MI vs. T2MI.....	32
Tabelle 3: Ursache T2MI .....	33
Tabelle 4: Follow-up Nicht-MI .....	34
Tabelle 5: Follow-up T1MI Patienten .....	35
Tabelle 6: Follow-up T2MI Patienten .....	35
Tabelle 7: Todesursache T2MI Patienten .....	36
Tabelle 8: Vergleich HR und p-Wert Mortalität.....	38
Tabelle 9: Vergleich HR und p-Wert überlebter MI .....	39
Tabelle 10: Vergleich HR und p-Wert PCI.....	40
Tabelle 11: Vergleich HR und p-Wert Rehospitalisierung.....	41
Tabelle 12: Multivariable Regression T1MI vs. T2MI .....	45
Tabelle 13: AUC original und korrigiert T1MI vs. T2MI.....	46
Tabelle 14: Performance diagnostisches Modell T2MI.....	48

## 9 LITERATURVERZEICHNIS

Agewall, S. *et al.* (2013) 'Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy', *European Heart Journal*, 34(23), pp. 1708–1715. doi: 10.1093/eurheartj/eh042.

Albrektsen, G. *et al.* (2016) 'Lifelong Gender Gap in Risk of Incident Myocardial Infarction', *JAMA Internal Medicine*, 176(11), p. 1673. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5451.

Alpert, J. S. *et al.* (2014) 'Diagnostic and therapeutic implications of type 2 myocardial infarction: Review and commentary', *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc, 127(2), pp. 105–108. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.031.

Arora, S. *et al.* (2018) 'Impact of type 2 myocardial infarction (MI) on hospital-level MI outcomes: Implications for quality and public reporting', *Journal of the American Heart Association*, 7(7), pp. 1–11. doi: 10.1161/JAHA.117.008661.

Bandstein, N. *et al.* (2014) 'Undetectable High-Sensitivity Cardiac Troponin T Level in the Emergency Department and Risk of Myocardial Infarction', *Journal of the American College of Cardiology*, 63(23), pp. 2569–2578. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.017.

Baron, T. *et al.* (2015) 'Type 2 myocardial infarction in clinical practice', *Heart*, 101(2), pp. 101–106. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306093.

Baron, T. *et al.* (2016) 'Impact on Long-Term Mortality of Presence of Obstructive Coronary Artery Disease and Classification of Myocardial Infarction', *The American Journal of Medicine*. Elsevier Inc, 129, pp. 398–406. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.035.

Batra, G. *et al.* (2016) 'All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome', *Heart*, 102(12), pp. 926–933. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308678.

Bellemain-Appaix, A. *et al.* (2010) 'New P2Y<sub>12</sub> Inhibitors Versus Clopidogrel in Percutaneous Coronary Intervention', *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc., 56(19), pp. 1542–1551. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.012.

Bentzon, J. F. *et al.* (2014) 'Mechanisms of plaque formation and rupture', *Circulation Research*, 114(12), pp. 1852–1866. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.

Bhatt, D. *et al.* (2010) 'Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease', *New England Journal of Medicine*, 363, pp. 1909–1917.

Body, R. *et al.* (2011) 'Rapid Exclusion of Acute Myocardial Infarction in Patients With Undetectable Troponin Using a High-Sensitivity Assay', *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc., 58(13), pp. 1332–1339. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.026.

- Boeddinghaus, J. *et al.* (2018) 'Impact of age on the performance of the ESC 0 / 1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction', *European Heart Journal*, 39, pp. 3780–3794. doi: 10.1093/eurheartj/ehy514.
- Borzak, S. *et al.* (1998) 'Effects of Prior Aspirin and Anti-Ischemic Therapy on Outcome of Patients With Unstable Angina', *American Journal of Cardiology*, 81, pp. 678–681.
- Braunwald, E. (2000) 'Myocardial Oxygen Consumption: The Quest for its Determinants and Some Clinical Fallout', *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Masson SAS, 35(5), pp. 45–48. doi: 10.1016/S0735-1097(00)80050-9.
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2016) *Versorgungsleitlinie: Chronische KHK (Langfassung), Nationale Versorgungsleitlinie*.
- Campeau, L. (1976) 'Letter: Grading of angina pectoris', *Circulation*, 54, pp. 522–523. doi: <https://doi.org/10.1161/circ.54.3.947585>.
- Canto, J. G. *et al.* (2002) 'Atypical presentations among medicare beneficiaries with unstable angina pectoris', *The American Journal of Cardiology*, 90(03), pp. 248–253. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02463-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02463-3).
- Cediel, G. *et al.* (2017) 'Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury', *Heart*, 103(8), pp. 616–622. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310243.
- Chapman, A. *et al.* (2018) 'Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury', *Circulation*, 137, pp. 1236–1245. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031806.
- Chapman, A. R. *et al.* (2019) 'Novel high-sensitivity cardiac troponin i assay in patients with suspected acute coronary syndrome', *Heart*, 105(8), pp. 616–622. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314093.
- Chew, D. P. *et al.* (2019) 'A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes : The Rapid Assessment of Possible ACS In the Emergency Department with High Sensitivity Troponin T Study', *Circulation*. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042891>.
- Collet, J.-P. *et al.* (2020a) '2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation', *European Heart Journal*, pp. 1–79. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Collet, J.-P. *et al.* (2020b) '2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary

syndromes in patients presenting without persistent ST elevation : supplementary data  
The Task Force for the management of acute coronary syndromes -segment elevation of',  
*European Heart Journal*, pp. 1–35. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.

Cullen, L. *et al.* (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', *Journal of the American College of Cardiology*, 62(14), pp. 1242–1249. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.078.

Dhesi, S., Shanks, M. and Tymchak, W. J. (2015) 'Troponin Rise in Hospitalized Patients With Nonacute Coronary Syndrome: Retrospective Assessment of Outcomes and Predictors', *Canadian Journal of Cardiology*. Canadian Cardiovascular Society, 31(3), pp. 296–301. doi: 10.1016/j.cjca.2014.11.032.

Diercks, D. B. *et al.* (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)', *The American Journal of Cardiology*, 97(4), pp. 437–442. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.073.

Eikelboom, J. W. *et al.* (2000) 'Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis', *Lancet*, 355(9219), pp. 1936–1942.

El-Haddad, H. *et al.* (2012) 'Prognostic implications of type 2 myocardial infarctions', *World Journal of Cardiovascular Diseases*, 2, pp. 237–241.

Falk, E. *et al.* (2013) 'Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view', *European Heart Journal*, 34(10), pp. 719–728. doi: 10.1093/eurheartj/ehs411.

Flachskampf, F. A. *et al.* (2011) 'Cardiac imaging after myocardial infarction', *European Heart Journal*, 32(3), pp. 272–283. doi: 10.1093/eurheartj/ehq446.

Fokkema, M. L. *et al.* (2013) 'Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-Year Results: From the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry)', *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc., 61(12), pp. 1222–1230. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.007.

Fox, K. A. A. *et al.* (2008) 'Time course of events in acute coronary syndromes: Implications for clinical practice from the GRACE registry', *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 5(9), pp. 580–589. doi: 10.1038/ncpcardio1302.

Frangieh, A. *et al.* (2016) 'ECG Criteria to Differentiate Between Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy and Myocardial Infarction', *Journal of the American Heart Association*, 5. doi: 10.1161/JAHA.116.003418.

- Gaggin, H. K. *et al.* (2017) 'Incident Type 2 Myocardial Infarction in a Cohort of Patients Undergoing Coronary or Peripheral Arterial Angiography', *Circulation*, 135, pp. 116–127. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023052.
- Gard, A. *et al.* (2018) 'Interphysician agreement on subclassification of myocardial infarction', *Heart*, 104, pp. 1284–1291. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312409.
- Gößwald, A. *et al.* (2013) 'Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)', *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5–6), pp. 650–655. doi: 10.1007/s00103-013-1666-9.
- Greenslade, J. H. *et al.* (2018) 'Characteristics and occurrence of type 2 myocardial infarction in emergency department patients: A prospective study', *Emergency Medicine Journal*, 35(3), pp. 169–175. doi: 10.1136/emered-2017-206869.
- Guerra, F. *et al.* (2013) 'Differences and similarities of repolarization patterns during hospitalization for takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome', *American Journal of Cardiology*, 112, pp. 1720–1724.
- Gupta, S. *et al.* (2017) 'Type 2 versus type 1 myocardial infarction: A comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies', *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 7(4), pp. 348–358. doi: 10.21037/cdt.2017.03.21.
- Hamm, C. W. *et al.* (2011) 'ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation', *European Heart Journal*, 32, pp. 2999–3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236.
- Harrell, F. E. J. (2015) *Regression Modeling Strategies*. New York: Springer Series in Statistics. doi: 10.1007/978-3-319-19425-7.
- Hartley, A. *et al.* (2016) 'Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009', *Circulation*, 133(20), pp. 1916–1926. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018931.
- Ibanez, B. *et al.* (2018) '2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation', *European Heart Journal*, 39(2), pp. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Jangaard, N. *et al.* (2017) 'Incidence, Frequency, and Clinical Characteristics of Type 3 Myocardial Infarction in Clinical Practice', *American Journal of Medicine*. Elsevier, 130(7), pp. 862.e9-862.e14. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.114.011201.

- Januzzi, J. L. and Sandoval, Y. (2017) 'The Many Faces of Type 2 Myocardial Infarction', *Journal of the American College of Cardiology*, 70(13), pp. 1569–1572. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.784.
- Javed, U. *et al.* (2009) 'Frequency of Elevated Troponin I and Diagnosis of Acute Myocardial Infarction', *AJC*. Elsevier Inc., 104(1), pp. 9–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.03.003>.
- Kaul, P. *et al.* (2001) 'Prognostic Value of ST Segment Depression in Acute Coronary Syndromes: Insights From PARAGON-A Applied to GUSTO-IIb'. Elsevier Masson SAS, 38(1), pp. 64–71. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01307-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01307-9).
- Kristensen, S. D. *et al.* (2014) 'Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries', *European Heart Journal*, 35(29), pp. 1957–1970. doi: 10.1093/eurheartj/eh529.
- Kuhlmann, I. and Rimbach, G. (2013) 'Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und Atherosklerose', in, pp. 85–107. doi: 10.1007/978-3-642-29374-0\_7.
- Lambrakis, K. *et al.* (2019) 'The appropriateness of coronary investigation in myocardial injury and type 2 myocardial infarction (ACT-2): A randomized trial design', *American Heart Journal*. Elsevier Inc, 208, pp. 11–20. doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.016.
- Lambrecht, S. *et al.* (2018) 'Different Causes of Death in Patients with Myocardial Infarction Type 1, Type 2, and Myocardial Injury', *The American Journal of Medicine*, 131(5), pp. 548–554. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.043.
- Lancellotti, P. *et al.* (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. Acute cardiovascular care*, 4(1), pp. 3–5. doi: 10.1177/2048872614568073.
- Leite, L. *et al.* (2015) 'Chest pain in the emergency department: Risk stratification with Manchester triage system and HEART score', *BMC Cardiovascular Disorders*. BMC Cardiovascular Disorders, 15(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/s12872-015-0049-6.
- De Lemos, J. A. (2013) 'Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: A review', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, pp. 2262–2269. doi: 10.1001/jama.2013.5809.
- Levey, A. S. *et al.* (2009) 'A new equation to estimate glomerular filtration rate.', *Annals of internal medicine*, 150(9), pp. 604–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040337.Wnt.
- Libby, P. (2002) 'Inflammation in atherosclerosis', *Nature*, 420(6917), pp. 868–874. doi:

10.1038/nature01323.

López-Cuenca, A. *et al.* (2016) 'Comparison between type-2 and type-1 myocardial infarction: Clinical features, treatment strategies and outcomes', *Journal of Geriatric Cardiology*, 13(1), pp. 15–22. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.014.

Lusis, A. J. (2000) 'Atherosclerosis', *Nature*, 407(6801), pp. 233–241. doi: 10.1038/35025203.

Macfarlane, P. W. (2001) 'Age, sex, and the ST amplitude in health and disease', *Journal of Electrocardiology*, 34(4 SUPPL.), pp. 235–241. doi: 10.1054/jelc.2001.28906.

Mach, F. *et al.* (2020) '2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk', *European Heart Journal*, 41(1), pp. 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

MacKay, M. H. *et al.* (2011) 'Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia', *European Heart Journal*, 32(24), pp. 3107–3114. doi: 10.1093/eurheartj/ehr358.

Matsue, Y. *et al.* (2015) 'Clinical Features and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction in Vasospastic Angina', *The American Journal of Medicine*, 128(4), pp. 389–395. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.055>.

McManus, D. D. *et al.* (2011) 'Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with ST and Non-ST-Segment Acute Myocardial Infarction', *American Journal of Medicine*, 124(1), pp. 40–47. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.07.023.

Meigher, S. *et al.* (2016) 'Causes of Elevated Cardiac Troponins in the Emergency Department and Their Associated Mortality', *Academic Emergency Medicine*. Edited by B. C. Hiestand, 23(11), pp. 1267–1273. doi: 10.1111/acem.13033.

Melberg, T., Burman, R. and Dickstein, K. (2010) 'The impact of the 2007 ESC-ACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: A retrospective cohort study', *International Journal of Cardiology*. Elsevier Ireland Ltd, 139(3), pp. 228–233. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.10.021.

Mihatov, N., Januzzi, J. L. and Gaggin, H. K. (2017) 'Type 2 myocardial infarction due to supply – demand mismatch', *Trends in Cardiovascular Medicine*. Elsevier, 27(6), pp. 408–417. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.03.002>.

Möckel, M. *et al.* (2015) 'Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study', *European Heart Journal*, 36(6), pp. 369–376. doi: 10.1093/eurheartj/ehu178.

- Montalescot, G. *et al.* (2013) '2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease', *European Heart Journal*, 34, pp. 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296.
- Moukarbel, G. and Bhatt, D. (2012) 'Antiplatelet Therapy and Proton Pump Inhibition', *Circulation*, 125, pp. 375–380. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019745.
- Mueller, C. (2014) 'Biomarkers and acute coronary syndromes: An update', *European Heart Journal*, pp. 552–556. doi: 10.1093/eurheartj/eh2530.
- Nestelberger, T. *et al.* (2016) 'Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0 h/1 h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction', *International Journal of Cardiology*. Elsevier B.V., 207, pp. 238–245. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.112.
- Nestelberger, T. *et al.* (2017) 'Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction', *Journal of the American College of Cardiology*, 70(13), pp. 1558–1568. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.774.
- Nestelberger, T. *et al.* (2018) 'Early Differentiation of Type 1 versus Type 2 Myocardial Infarction', *European Heart Journal*, 39.
- Nestelberger, T. *et al.* (2019) 'Diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block', *Heart*, 105(20), pp. 1559–1567. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314673.
- O'Gara, P. T. *et al.* (2013) 'ACCF / AHA Guideline 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', *Circulation*, 127(4), pp. 362–425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
- Pan, S. (2009) 'Molecular Mechanisms Responsible for the Atheroprotective Effects of Laminar Shear Stress', *Antioxidants & Redox Signaling*, 11(7), pp. 1669–1682. doi: 10.1089/ars.2009.2487.
- Pasupathy, S. *et al.* (2015) 'Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries', *Circulation*, 131, pp. 861–870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
- Pedersen, F. *et al.* (2014) 'Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI', *Journal of the American College of Cardiology*, 64(20), pp. 2101–2108. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.037.
- Raphael, C. E. *et al.* (2020) 'Incidence, Trends, and Outcomes of Type 2 Myocardial

Infarction in a Community Cohort', *Circulation*, pp. 454–463. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043100.

Reichlin, T. *et al.* (2015) 'Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay', *CMAJ*, 187(8), pp. 243–252. doi: 10.1503/cmaj.141349.

Reynolds, H. R. *et al.* (2011) 'Mechanisms of Myocardial Infarction in Women Without Angiographically Obstructive Coronary Artery Disease', *Circulation*, 124(13), pp. 1414–1425. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542.

Robalino, B. D. *et al.* (1989) 'Electrocardiographic manifestations of right ventricular infarction', *American Heart Journal*, 118(1), pp. 138–144. doi: 10.1016/0002-8703(89)90084-7.

Roffi, M. *et al.* (2016) '2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation', *European Heart Journal*, 37(3), pp. 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.

Roger, V. L. (2008) 'Epidemiology of myocardial infarction', *Med. Clin. North Am.*, 91(4). doi: 10.1016/j.mcna.2007.03.007.

Rubini Gimenez, M. *et al.* (2014) 'Sex-Specific Chest Pain Characteristics in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction', *JAMA Internal Medicine*, 174(2), p. 241. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12199.

Saaby, L. *et al.* (2013) 'Classification of Myocardial Infarction : Frequency and Features of Type 2 Myocardial Infarction', *The American Journal of Medicine*. Elsevier Inc, 126(9), pp. 789–797. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.029.

Saaby, L. *et al.* (2014) 'Mortality Rate in Type 2 Myocardial Infarction : Observations from an Unselected Hospital Cohort', *The American Journal of Medicine*. Elsevier Inc, 127(4), pp. 295–302. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.020.

Sanchis-Gomar, F. *et al.* (2016) 'Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome', *Annals of internal medicine*, 4(13), pp. 1–12. doi: 10.21037/atm.2016.06.33.

Sandoval, Y., Thordsen, S. E., *et al.* (2014) 'Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk', *European heart journal. Acute cardiovascular care*, 3, pp. 317–25. doi: 10.1177/2048872614538411.

Sandoval, Y., Smith, S. W., *et al.* (2014) 'Supply/demand type 2 myocardial infarction: Should we be paying more attention?', *Journal of the American College of Cardiology*.

Elsevier Ltd, 127, pp. 105–108. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.541.

Sandoval, Y. and Jaffe, A. S. (2019) 'Type 2 Myocardial Infarction - JACC Review Topic of the Week', *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier, 73(14). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.018>.

Sandoval, Y. and Thygesen, K. (2017) 'Myocardial infarction type 2 and myocardial injury', *Clinical Chemistry*, 63(1), pp. 101–107. doi: 10.1373/clinchem.2016.255521.

Sarkisian, L., Saaby, L., Poulsen, Tina S, *et al.* (2016) 'Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins', *The American Journal of Medicine*. Elsevier Inc, 129(4), p. 446. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.006.

Sarkisian, L., Saaby, L., Poulsen, Tina S., *et al.* (2016) 'Prognostic Impact of Myocardial Injury Related to Various Cardiac and Noncardiac Conditions', *American Journal of Medicine*. Elsevier, 129(5), pp. 506-514.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.12.009.

Sgarbossa, E. B. *et al.* (1996) 'Electrocardiographic Diagnosis of Evolving Acute Myocardial Infarction in the Presence of Left Bundle-Branch Block', *New England Journal of Medicine*, 334(8), pp. 481–487. doi: 10.1056/NEJM199602223340801.

Shah, A. S. V., Anand, A., *et al.* (2015) 'High-sensitivity cardiac troponin i at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: A cohort study', *The Lancet*. Shah *et al.* Open Access article distributed under the terms of CC BY-NC-ND, 386(10012), pp. 2481–2488. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00391-8.

Shah, A. S. V., McAllister, D. A., *et al.* (2015) 'Sensitive Troponin Assay and the Classification of Myocardial Infarction', *The American Journal of Medicine*, 128(5), pp. 493-501.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.056.

Shah, A. S. V. *et al.* (2017) 'Patient selection for high sensitivity cardiac troponin testing and diagnosis of myocardial infarction: prospective cohort study', *BMJ (Clinical research ed.)*, 359, p. j4788. doi: 10.1136/bmj.j4788.

Siriwardena, M. *et al.* (2012) 'Cardiac biomarker responses to dobutamine stress echocardiography in healthy volunteers and patients with coronary artery disease', *Clinical Chemistry*, 58, pp. 1492–1494. doi: 10.1373/clinchem.2012.189696.

Smith, S. W. *et al.* (2012) 'Diagnosis of ST-Elevation Myocardial Infarction in the Presence of Left Bundle Branch Block With the ST-Elevation to S-Wave Ratio in a Modified Sgarbossa Rule', *Ann Emerg Med*. Elsevier Inc., 60(6), pp. 766–776. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.07.119.

- Spatz, E. S. *et al.* (2015) 'The variation in recovery: Role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) classification system: A taxonomy for young women with acute myocardial infarction', *Circulation*, 132(18), pp. 1710–1718. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016502.
- Stein, G. Y. *et al.* (2014) 'Type-II Myocardial Infarction – Patient Characteristics , Management and Outcomes', *Plos One*, 9(1), pp. 1–6. doi: 10.1371/journal.pone.0084285.
- Stoyanov, K. M. *et al.* (2020) 'RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction', *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 9(1), pp. 39–51. doi: 10.1177/2048872619861911.
- Stub, D. *et al.* (2015) 'Air Versus Oxygen in ST-Segment – Elevation Myocardial Infarction', *Circulation*, 131, pp. 2143–2150. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494.
- Sullivan, L. M., Massaro, J. M. and D'Agostino, R. B. S. (2004) 'Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions', *Statistics in Medicine*, 23(10), pp. 1631–1660. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.1742>.
- Szymanski, F. *et al.* (2014) 'Clinical characteristics, aetiology and occurrence of type 2 acute myocardial infarction', *Kardiol Pol*, 72, pp. 339–344.
- Than, M. *et al.* (2011) 'A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): A prospective observational validation study', *The Lancet*. Elsevier Ltd, 377(9771), pp. 1077–1084. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60310-3.
- Than, M. *et al.* (2012) '2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: The ADAPT trial', *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc., 59(23), pp. 2091–2098. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.035.
- Thygesen, K. *et al.* (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', *European Heart Journal*, 28(20), pp. 2525–2538. doi: 10.1093/eurheartj/ehm355.
- Thygesen, K., Mair, J., *et al.* (2012) 'How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care', *European Heart Journal*, 33(18), pp. 2252–2257. doi: 10.1093/eurheartj/ehs154.

- Thygesen, K., Alpert, J. S., *et al.* (2012) 'Third universal definition of myocardial infarction', *European Heart Journal*, 33(20), pp. 2551–2567. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.
- Thygesen, K. *et al.* (2019) 'Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)', *European Heart Journal*, 40(3), pp. 237–269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- Twerenbold, R. *et al.* (2018) '0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction', *Circulation*, 137(5), pp. 436–451. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028901.
- Wang, K., Asinger, R. W. and Marriott, H. J. L. (2003) 'ST-Segment Elevation in Conditions Other Than Acute Myocardial Infarction', *New England Journal of Medicine*, 349(22), pp. 2128–2135. doi: 10.1056/NEJMra022580.
- Wang, T. K. *et al.* (2013) 'Diagnosis of MI after CABG with high-sensitivity troponin T and new ECG or echocardiogram changes: relationship with mortality and validation of the universal definition of MI.', *European heart journal. Acute cardiovascular care*, 2(4), pp. 323–33. doi: 10.1177/2048872613496941.
- Wei, K. (2010) 'Utility Contrast Echocardiography in the Emergency Department', *JACC: Cardiovascular Imaging*. Elsevier Inc., 3(2), pp. 197–203. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.09.019.
- Weil, B. R. *et al.* (2019) 'Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload', *Journal of the American College of Cardiology*, 71(25), pp. 2906–2916. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.029.Troponin.
- Westermann, D. *et al.* (2017) 'High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease', *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group, 14(8), pp. 472–483. doi: 10.1038/nrcardio.2017.48.
- Yusuf, S., Wittes, J. and Friedman, L. (1988) 'Overview of Results of Randomized Clinical Trials in Heart Disease', *JAMA*, 260(14), pp. 2088–2093. doi: 10.1001/jama.1988.03410140100032.
- Zeller, T. *et al.* (2014) 'High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort', *European Heart Journal*, 35(5), pp. 271–281. doi: 10.1093/eurheartj/ehs406.
- Zeller, T. *et al.* (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', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(5), pp. 699–706. doi: 10.1515/cclm-2014-0619.

## 10 VORVERÖFFENTLICHUNG

Neumann, J. T. *et al.* (2017) 'Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction', *European Heart Journal*, 38(47), pp. 3514–3520. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx457>.

## 11 DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei Professor Dr. med. Dirk Westermann für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Anfertigung dieser Dissertation bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Johannes Neumann und Dr. med. Nils Sörensen für die unermüdliche Unterstützung und sehr gute Betreuung während der praktischen Arbeit und der Anfertigung dieser Dissertation. Sie hatten stets ein offenes Ohr für alle Fragen.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung, die sie mir auf meinem gesamten Lebensweg zuteilwerden lassen.

Ich möchte mich auch bei Alina Goßling für ihre Antworten auf meine Statistikfragen bedanken.

Mein Dank gilt auch Elena Teltrop für die lustigen Stunden im Labor, in der Notaufnahme, und am Telefon. Ohne dich wäre der Schritt diese Dissertation zu beginnen nicht so leicht gewesen.

Danken möchte ich auch Sarah Bryan für die ständige Motivation.

Zudem möchte ich mich bei dem ganzen Team der CPU und der Notaufnahme bedanken, namentlich zu nennen Dr. med. Filip Berisha, Dr. med. Julian Brätz und Dr. med. Benedict Schulte-Steinberg, für die angenehme Zeit in der Notaufnahme.

Ein großes Dankeschön gilt Levente Schoenherr, der mich ohne Wenn und Aber in allen Lebenslagen unterstützt und mit dem ich durch alle Höhen und Tiefen gehen kann.

## 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: .....