

**Myeloid-related Protein 8/14, Copeptin und hochsensitives Troponin I zur Differenzierung des Typ 1 und Typ 2 Myokardinfarkts in NSTEMI Patienten**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Johanna Bormann  
aus Bielefeld

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus–Liebig–Universität Gießen

Medizinische Klinik I – Kardiologie und Angiologie  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Till Keller

Gutachter: Prof. Dr. med. Hans Hölschermann

Tag der Disputation: 28.10.2024

# Inhalt

<b>1</b>	<b><i>Einleitung</i></b> .....	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Das akute Koronarsyndrom</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Definition des Myokardinfarkts</b> .....	<b>2</b>
1.2.1	Typ 1 Myokardinfarkt .....	4
1.2.2	Typ 2 Myokardinfarkt .....	5
1.2.3	Epidemiologie des Typ 1 Myokardinfarkt.....	6
1.2.4	Epidemiologie des Typ 2 Myokardinfarkt.....	6
<b>1.3</b>	<b>Diagnostik</b> .....	<b>7</b>
1.3.1	Symptome und klinische Präsentation der Patienten.....	8
1.3.2	Elektrokardiogram (EKG) .....	8
<b>1.4</b>	<b>Biomarker</b> .....	<b>9</b>
1.4.1	Troponin ..	10
1.4.2	Myeloid-related protein 8/14 (MRP-8/14) .....	13
1.4.3	Copeptin .....	15
<b>1.5</b>	<b>Risikostratifizierung</b> .....	<b>16</b>
1.5.1	TIMI Risk Score .....	17
1.5.2	GRACE Risk Score .....	17
<b>1.6</b>	<b>Therapie</b> .....	<b>18</b>
1.6.1	Medikamentöse Therapie .....	18
1.6.2	Invasive Therapie .....	20
<b>1.7</b>	<b>Fragestellung der Arbeit</b> .....	<b>21</b>
<b>2</b>	<b><i>Material und Methodik</i></b> .....	<b>22</b>
<b>2.1</b>	<b>Studiendesign und Patientenkollektiv</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2</b>	<b>Diagnosen</b> .....	<b>22</b>
<b>2.3</b>	<b>Basisdaten</b> .....	<b>23</b>
2.3.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	24
2.3.2	Follow-up .....	24
<b>2.4</b>	<b>Probengewinnung- und -verarbeitung</b> .....	<b>26</b>
2.4.1	Troponin Messung .....	26
2.4.2	MRP-8/14 Messung .....	27
2.4.3	Copeptin Messung .....	28
<b>2.5</b>	<b>Statistische Analysen</b> .....	<b>29</b>
<b>3</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b> .....	<b>31</b>
<b>3.1</b>	<b>Baselinecharakteristika</b> .....	<b>31</b>
3.1.1	NSTEMI-Patienten mit Diagnose Typ 2 MI .....	33
<b>3.2</b>	<b>Biomarkerkonzentrationen in Patienten mit T1- und T2MI</b> .....	<b>34</b>

3.2.1	Hs-cTnI Konzentrationen in Patienten mit T1- und T2MI.....	34
3.2.2	MRP-8/14 Konzentrationen in Patienten mit T1- und T2MI .....	35
3.2.3	Copeptin Konzentrationen in Patienten mit T1- und T2MI .....	36
<b>3.3</b>	<b>Einflussfaktoren auf die Biomarkerspiegel von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin .</b>	<b>37</b>
3.3.1	Kontinuierlichen Baseline-Variablen als Einflussfaktoren auf die Biomarker hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin.....	37
3.3.2	Beeinflussung der Biomarkerspiegel durch Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Patienten...	38
3.3.3	Biomarkerspiegel und klinischer Verlauf.....	42
<b>3.4</b>	<b>Differenzierung zwischen Patienten mit T1- und T2MI mittels MRP-8/14, Copeptin und hs-cTnI .....</b>	<b>43</b>
3.4.1	MRP-8/14, Copeptin und Troponin zur Unterscheidung des T2- und T1MI.....	43
3.4.2	Differenzierung zwischen T2- und T1MI mittels Kombination der Biomarker .....	44
<b>3.5</b>	<b>Diagnostik mittels hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin .....</b>	<b>45</b>
3.5.1	Cut-off-Werte zur Differenzierung zwischen T2- und T1MI.....	45
3.5.2	Diagnostische Aussagekraft der Biomarker zur Differenzierung zwischen T2- und T1 MI.....	48
<b>3.6</b>	<b>Zusammenhang der Biomarkerlevel von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin mit dem Infarkttyp .....</b>	<b>49</b>
3.6.1	Zusammenhang zwischen der hs-cTnI-Konzentration und des MI-Typs .....	49
3.6.2	Zusammenhang zwischen der MRP-8/14-Konzentration und des MI-Typs .....	50
3.6.3	Zusammenhang zwischen der Copeptin-Konzentration und des MI-Typs .....	51
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i> .....</b>	<b>53</b>
<b>4.1</b>	<b>Entwicklung der Fragestellung und Eckpunkte der Studienergebnisse aus dem BioACS-Register .....</b>	<b>53</b>
<b>4.2</b>	<b>Diskussion der Studienergebnisse im Kontext anderer Studien .....</b>	<b>54</b>
4.2.1	Studienkohorte.....	54
4.2.2	Risikofaktoren, Komorbiditäten und Risiko-Scores des T2MI .....	55
4.2.3	Outcome und prognostische Aussagekraft der Biomarker bei Patienten mit AMI .....	56
4.2.4	Hs-cTnI .....	58
4.2.5	MRP-8/14 .....	59
4.2.6	Copeptin .....	61
4.2.7	Multimarker Strategie.....	64
<b>4.3</b>	<b>Limitationen .....</b>	<b>64</b>
<b>5</b>	<b><i>Schlussfolgerung</i>.....</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b><i>Zusammenfassung</i> .....</b>	<b>67</b>
<b>6.1</b>	<b>Summary .....</b>	<b>69</b>
<b>7</b>	<b><i>Abkürzungsverzeichnis</i> .....</b>	<b>70</b>
<b>8</b>	<b><i>Abbildungsverzeichnis</i> .....</b>	<b>73</b>

<b>9</b>	<b><i>Tabellenverzeichnis</i></b> .....	<b>75</b>
<b>10</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>76</b>
<b>11</b>	<b><i>Publikationsverzeichnis</i></b> .....	<b>95</b>
<b>11.1</b>	<b>Paper</b> .....	<b>95</b>
11.1.1	International Journal of Cardiology.....	95
<b>11.2</b>	<b>Kongressbeiträge</b> .....	<b>95</b>
11.2.1	DGK Jahrestagung 24.-27. April 2019, Mannheim.....	95
11.2.2	ESC Kongress 31. August – 04. September 2019, Paris (Fr).....	96
11.2.3	DGK Herztage 10.-12. Oktober 2019, Berlin.....	96
11.2.4	DGK Jahrestagung 15.-18. April 2020.....	97
11.2.5	ESC Congress 29. August – 01. September 2020 (Digital).....	97
<b>12</b>	<b><i>Ehrenwörtliche Erklärung</i></b> .....	<b>98</b>
<b>13</b>	<b><i>Danksagung</i></b> .....	<b>99</b>

# 1 Einleitung

Herz-Kreislaufkrankungen sind nach wie vor eine der führenden Todesursachen der Industrienationen.<sup>23,130</sup> So starben laut statistischem Bundesamt 2019 in Deutschland 44.282 Menschen (4,71%) an einem akuten Myokardinfarkt (AMI).<sup>1</sup> Die Lebenszeitprävalenz des AMI beträgt ca. 4,7 % und steigt wie die Mortalität mit zunehmendem Alter.<sup>46,47,53</sup> Auch aus gesundheitsökonomischer Sicht machen die Herz-Kreislaufkrankungen mit mehr als 46 Milliarden Euro (2015) den größten Anteil der Krankheitskosten in Deutschland aus. Davon entfallen allein 2,34 Milliarden Euro bei mehr als 212.000 stationären Hospitalisierungen auf den AMI.<sup>44,146</sup>

Eine besondere Relevanz hat dies, da mit der Einführung der universellen Definition des Myokardinfarkts 2007<sup>160</sup> der AMI nicht nur aufgrund einer Plaqueruptur mit Obstruktion der Koronargefäße (Typ 1 Myokardinfarkt – T1MI) definiert ist, sondern auch durch andere Ursachen wie einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf (Typ 2 Myokardinfarkt – T2MI) entstehen kann.<sup>31,94,155,158</sup> Dieses Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf der T2MI-Patienten kann durch unterschiedliche Ätiologie und Trigger-Faktoren bedingt sein, weshalb die Differenzierung dieser heterogenen Gruppe eine große Herausforderung im klinischen Alltag sein kann.<sup>138</sup> Zudem existieren bisher nur wenige Daten zum optimalen Management des T2MI.<sup>138</sup> Eine schnelle Differenzierung des T1MI und T2MI ist daher im klinischen Alltag von großer Relevanz.

## 1.1 Das akute Koronarsyndrom

Die Arbeitsdiagnose Akutes Koronarsyndrom (ACS) umfasst die Untergruppen instabile Angina Pectoris (UAP), nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) und ST-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI). Die Einteilung erfolgt basierend auf eventuellen EKG-Veränderungen und den Troponinwerten (siehe Abbildung 3).<sup>94</sup>

Das Leitsymptom des ACS sind Thoraxschmerzen, auch Angina pectoris genannt. Diese sind durch eine Minderperfusion im koronaren Endstromgebiet bedingt. Durch den Sauerstoffmangel (Hypoxie), sowohl im betroffenen Gebiet als auch in dem an dem Infarkt angrenzenden Gebiet (border zone), kommt es nach einiger Zeit zu einem Zelluntergang der Myozyten und damit zu einer Myokardnekrose. Die Hypoxie im ischämischen Gebiet führt zu einer verminderten Barrierefunktion mit erhöhter Gefäßpermeabilität, wodurch

eine Infiltration von Leukozyten erleichtert wird.<sup>42,119</sup> Es kommt zur Aktivierung von Toll-like Rezeptor (TLR)-Signalwegen und Aktivierung von Proteinkinasen und dem nukleären Faktor (NF)- $\kappa$ B. Hierdurch werden wiederum proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor (TNF)  $\alpha$ , Interleukin (IL)-1 $\beta$  oder IL-6 und Chemokine exprimiert.<sup>119</sup> Durch die Freisetzung von verschiedenen Danger-associated molecular patterns (DAMP's), wozu auch MRP-8/14 oder S100 A1 zählt, werden Apoptose und Autophagiemechanismen, die zu einer Verdauung der nekrotischen Zellen führen, gefördert.<sup>42,119</sup> Das Ausmaß der Zellschädigung ist abhängig von der Dauer der Minderperfusion, des Verschlussgrades, der Anpassungsfähigkeit des betroffenen Areals und der eventuell vorhandenen Kollaterale.<sup>87,94,130,158-160</sup> Im Tierexperiment zeigte sich ein beginnender Zelluntergang bereits nach ca. 20 Minuten Ischämie.<sup>71,160</sup> Zu einem nahezu vollständigen Untergang aller kardialen Myozyten im betroffenen Gebiet kommt es nach ungefähr zwei bis vier Stunden Ischämie.<sup>71,158,160</sup> Nach der initialen inflammatorischen Phase schließt sich die Verdauung und der Abbau des nekrotischen Gewebes an. Gekennzeichnet ist diese Phase durch Monozyten- und Makrophagen-Infiltration, sowie der Freisetzung verschiedenster Proteinasen.<sup>119</sup> Bei Ausheilung des ehemaligen Infarktareals bildet sich durch Fibroblastenproliferation ein Narbengewebe ohne zelluläre Infiltration.<sup>119,160</sup> Das Infarktareal gilt pathologisch nach ca. 5-6 Wochen als ausgeheilt.<sup>160</sup>

## 1.2 Definition des Myokardinfarkts

Der AMI ist definiert als Myokardschädigung mit klinischem Nachweis einer akuten Myokardischämie.<sup>94,157,158</sup>

Hierfür müssen nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) folgende Kriterien erfüllt sein:<sup>31,94</sup>

- Nachweis eines Anstiegs und/oder Abfalls des kardialen Troponins (cTn) mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation

sowie mindestens eines der nachfolgenden Kriterien:<sup>31,94,157,158</sup>

- Symptome einer Myokardischämie
- Neue ischämische Veränderungen im EKG
- Entstehung pathologischer Q-Zacken

- Nachweis eines neu aufgetretenen Verlustes von vitalem Myokard oder neu aufgetretener regionaler Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung, die mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar sind
- Nachweis eines koronaren Thrombus durch Angiographie oder Autopsie (nicht bei Typ 2 und 3)

Es wird, basierend auf einem 12-Kanal-Echokardiogramm (EKG), zwischen einem ST-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI) und Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) unterschieden (siehe auch Abbildung 3). Bei einem STEMI zeigen sich im EKG neu aufgetretene, über mehr als 20 Minuten persistierende ST-Strecken-Hebungen in mindestens zwei zusammenhängenden Ableitungen oder ein neu aufgetretener Schenkelblock mit ischämischer Repolarisation.<sup>94,155,158</sup>

Zudem können anhand der Ätiologie, der Klinik und vorheriger Behandlungsstrategien fünf Typen von MI differenziert werden (siehe Tabelle 1).<sup>94,155</sup> Da sich diese Arbeit vor allem auf Patienten mit akutem Myokardinfarkt entsprechend Typ 1 und Typ 2 Myokardinfarkt bezieht, wird auf diese beiden in Abschnitt 1.2.1 und 1.2.2 ausführlicher eingegangen.

Typ	Ursache
1	Atherosklerotische koronare Herzerkrankung mit Plaqueruptur oder -erosion
2	Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf
3	Plötzlicher Herztod (der Anstieg von kardialen Biomarkern kann noch fehlen)
4a	Mit perkutaner Koronarintervention (PCI) assoziiert (< 48 Stunden nach Intervention)
4b	PCI assoziierte Stent/Scaffold-Thrombose
4c	PCI assoziierte Restenose
5	Koronararterien-Bypass (CABG) assoziiert

Tabelle 1 Verschiedene Typen des Myokardinfarkts (nach Thygesen et al.<sup>158</sup>)

In der Tabelle werden die einzelnen MI-Typen (linke Spalte) entsprechend ihrer Ursache (rechte Spalte) aufgelistet.

### 1.2.1 Typ 1 Myokardinfarkt

Unter dem Typ 1 MI versteht man einen Infarkt aufgrund einer chronischen koronaren Herzerkrankung (KHK) mit akuter Plaqueruptur oder -erosion, wodurch es zur Bildung eines intraluminalen Thrombus in einer oder mehreren Koronararterien kommt (siehe Abbildung 1).<sup>94,155</sup> In der auslösenden Läsion, die im englischen auch als „culprit lesion“ bezeichnet wird (wörtlich „Täterläsion“<sup>36</sup>), kann die Ausprägung der atherosklerotischen Veränderungen, sowie der Thrombose stark variieren.<sup>155</sup>

Während Erosionen und Blutungen innerhalb der Plaques nur einen kleinen Prozentsatz des T1MI ausmachen, kommt die akute Plaqueruptur deutlich häufiger vor.<sup>87</sup> Diese Plaques haben oft eine dünne fibröse Kappe (50 bis 65  $\mu\text{m}$ ) und bestehen aus großen Lipidkernen mit vielen Entzündungszellen.<sup>87</sup> Kommt es durch entzündliche Prozesse oder steigenden Widerstand zu einem Einriss der fibrösen Kappe, führt dies zu einer Aktivierung von Thrombozyten und damit zu einer Initiierung der Gerinnungskaskade. Durch diese Aktivierung der Gerinnungskaskade kommt es zur Bildung eines intramuralen Thrombus sowie zu Embolisation von atherosklerotischen Trümmern und damit zu einem kompletten oder inkompletten Verschluss der Koronararterie (siehe Abbildung 1).<sup>130,155,156</sup> Der verminderte Fluss und die damit einhergehende verminderte Sauerstoffversorgung des vom betroffenen Gefäß versorgten Herzmuskelzellareals führt nach einigen Minuten zu einer Myokardnekrose mit einem irreversiblen Untergang von Myokardzellen.

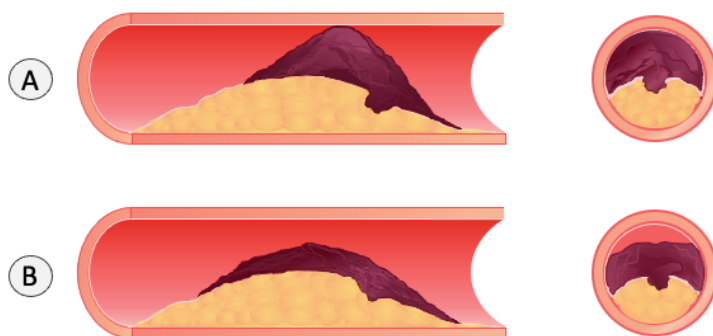


Abbildung 1 Myokardinfarkt Typ 1 (In Anlehnung an ESC/ACC/AHA/ WHF 2018<sup>157</sup>)

Ⓐ: Plaqueruptur/-erosion mit okkludierendem Thrombus

Ⓑ: Plaqueruptur/-erosion mit nicht-okkludierendem Thrombus

## 1.2.2 Typ 2 Myokardinfarkt

Der Typ 2 Myokardinfarkt ist definiert als Myokardischämie aufgrund eines Missverhältnisses zwischen myokardialen Sauerstoffangebot und -bedarf. Dies kann multiple Ursachen haben. So kann es einerseits durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf z.B. durch anhaltende Tachyarrhythmien oder schwere arterielle Hypertonie (mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie) zu so einem Sauerstoff-Missverhältnis kommen. Zum anderen kommen auch Ursachen, die zu einem verminderten Sauerstoffangebot führen wie z.B. durch koronare Spasmen, Embolien oder Dissektionen mit Thrombosierung des falschen Lumens, anhaltende Bradyarrhythmien, arterielle Hypertonie, Schock, schwere Anämie, respiratorisches Versagen oder stabile koronare Arteriosklerose, hierfür infrage. <sup>94,138,157</sup>

Die Myokardnekrose des Typ 2 MI ist im Gegensatz zum T1MI oft multifaktoriell bedingt und hat andere Ursachen als eine koronare Plaqueinstabilität. So kann der T2MI auch ohne Arteriosklerose der Koronargefäße auftreten. Andererseits schließt eine KHK einen T2MI nicht aus. <sup>27,31,94,138,158</sup>

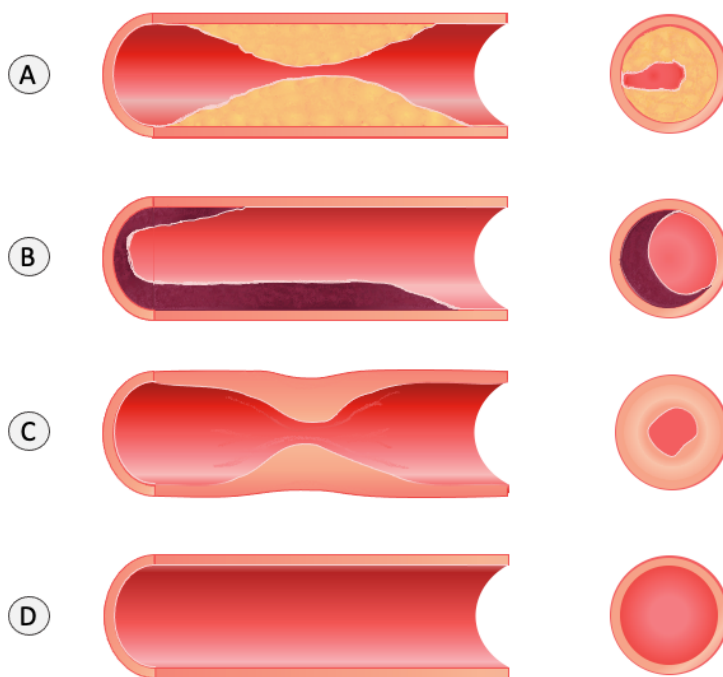


Abbildung 2 Myokardinfarkt Typ 2 (In Anlehnung an ESC/ACC/AHA/ WHF 2018<sup>157</sup>)

Ⓐ: Arteriosklerose (ohne Plaqueruptur/-erosion) mit Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf

Ⓑ: Koronare Dissektion mit intramuralem Hämatom

©: Vasospasmus oder koronare mikrovaskuläre Dysfunktion

⊙: Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf z.B. durch Tachy-/Bradyarrhythmie, Anämie, Schock, respiratorisches Versagen oder schwere Hypertonie mit oder ohne linksventrikuläres Versagen

### 1.2.3 Epidemiologie des Typ 1 Myokardinfarkt

Der Typ 1 Myokardinfarkt (T1MI) ist in den meisten Studien der häufigste Infarkttyp. Sein Anteil liegt hierbei zwischen 65,5 und 89,2 %. Dabei haben ca. 31,7 - 53,0 % im EKG einen STEMI, deutlich mehr als bei den T2MI-Patienten.<sup>14,30,110,113,125,137</sup> Des Weiteren sind die meisten T1MI-Patienten in diesen Studien männlich (62,7 - 74,7 %), wobei der Anteil der Frauen mit einem T1MI in den letzten Jahren deutlich zunehmend ist.<sup>30</sup> Das häufigste Symptom der Patienten mit diesem Infarkttyp sind AP-Beschwerden, diese treten bei ca. 84 – 87 % der Patienten auf, währenddessen Symptome wie Dyspnoe oder andere Beschwerden eher selten vorkommen (jeweils ca. 4 – 8 %).<sup>91</sup> Die meisten Patienten mit einem T1MI werden entsprechend der Leitlinien mit einer PCI oder CABG versorgt.<sup>168</sup> Auch wenn die Mortalität der Patienten mit einem T1MI in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen ist, ist insgesamt die kurzzeitige und langfristige Mortalität mit ca. 12,5 und 28,5 % nicht zu unterschätzen.<sup>30,168</sup>

### 1.2.4 Epidemiologie des Typ 2 Myokardinfarkt

Bei den T2MI Patienten handelt es sich um eine deutlich heterogene Gruppe. Dies spiegelt sich auch in der Prävalenz des T2MI, die je nach Studie zwischen 1,6 und 73,8 % liegt, wider.<sup>27,45,96,103,137–139</sup> Zudem sind die T2MI-Patienten, im Vergleich zu Patienten mit T1MI, älter, öfter weiblich und haben mehr Komorbiditäten, wie z.B. eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Niereninsuffizienz oder Anämie.<sup>14,27,38,113,138,139</sup> Patienten mit einem T1MI haben deutlich häufiger AP-Beschwerden als Patienten mit einem T2MI. Dafür zeigen Patienten mit T2MI häufiger atypische Beschwerden wie Dyspnoe.<sup>40</sup> Diagnostisch kommt erschwerend hinzu, dass der klassische MI-Biomarker cTnI bzw. cTnT signifikant niedriger ist als beim T1MI.<sup>90</sup> Studien haben bereits vielfach gezeigt, dass der T2MI mit einer hohen Mortalität assoziiert ist.<sup>90</sup> Diese ist zu dem vergleichbar oder sogar höher als beim T1MI.<sup>14,90</sup> Gaggin et al. konnte außerdem zeigen, dass auch die Rate schwerwiegender kardiovaskulärer

Komplikationen (MACE - Major Adverse Cardiac Event) inklusive Tod (ohne Angaben genauer Ursachen), kardiovaskulärer Tod, Herzinsuffizienz, Arrhythmie oder Schlaganfall bzw. TIA beim T2MI signifikant höher ist als beim T1MI. <sup>45</sup>

### 1.3 Diagnostik

Die Diagnostik des AMI umfasst initial eine gezielte Anamnese mit körperlicher Untersuchung, das Schreiben eines 12-Kanal-EKG und eine Labordiagnostik inklusive der Bestimmung eines Biomarkers (vgl. auch Abbildung 3) sowie eine Echokardiographie. Im weiteren Verlauf können auch weitere diagnostische Mittel wie eine Computertomographie ergänzt werden.

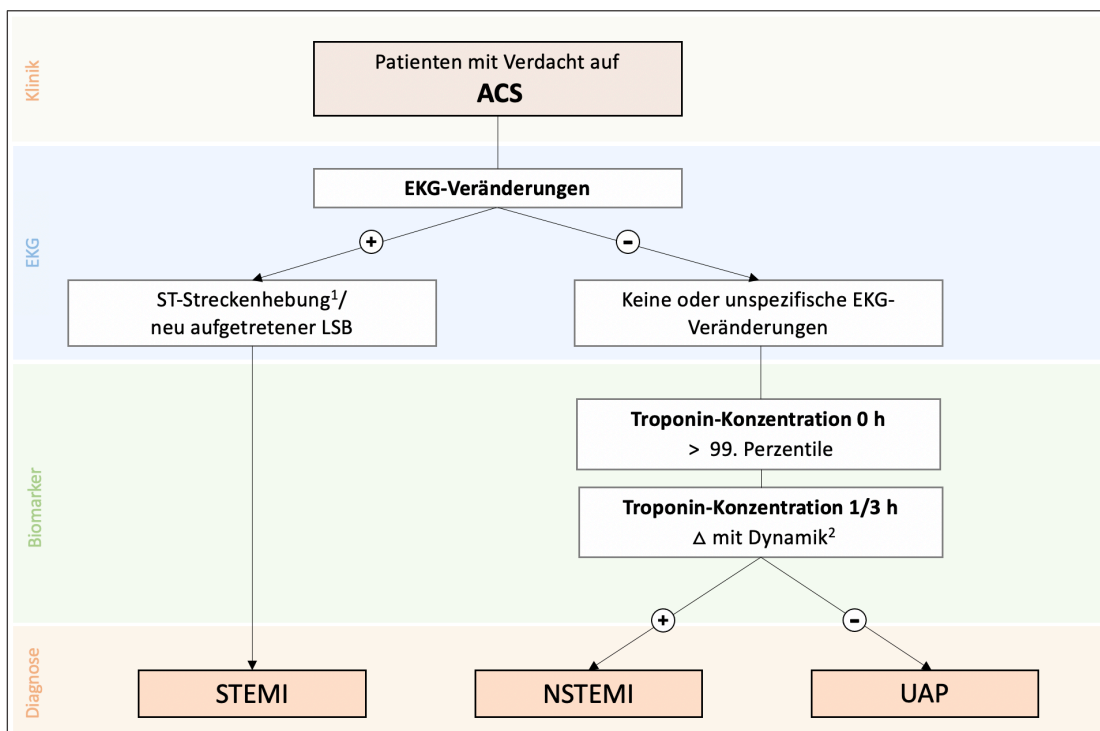


Abbildung 3 Einteilung des akuten Koronarsyndroms (ACS) in STEMI (ST-Hebungsmyokardinfarkt), NSTEMI (nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt) oder UAP (Instabile Angina Pectoris) anhand von Troponin-Konzentrationen und EKG-Veränderungen (in Anlehnung an den ESC-Guidelines<sup>32,58,94</sup>).

<sup>1</sup> persistierende (>20 min anhaltende) ST-Streckenhebungen über 0,1 mV (in Ableitung V2/V3 bei Männern  $\geq 0,2$  mV und bei Frauen  $\geq 0,15$  mV) in mindestens zwei zusammenhängenden Ableitungen; <sup>2</sup> Dynamik von mindestens 20%

### 1.3.1 Symptome und klinische Präsentation der Patienten

Eine klassische Infarktsymptomatik mit über mehrere Minuten anhaltenden (>20 min), drückenden oder stechenden Brustschmerzen (Angina pectoris; AP), die entweder neu aufgetreten sind oder sich destabilisieren, zeigt sich wie oben bereits erwähnt je nach Studie nur bei ca. 64-96% der MI-Patienten.<sup>6,10,25,31,82,83,94</sup> Die AP tritt vor allem retrosternal auf und kann in den linken Arm, selten auch in den rechten oder beide Arme, den Unterkiefer, die Schulter oder den Hals ausstrahlen und ist im Gegensatz zur stabilen AP durch Ruhe oder Nitroglycerin kaum beeinflussbar. Vor allem ältere Patienten, Frauen, Diabetiker, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder Demenz zeigen häufiger mildere oder atypische Beschwerden, wie Oberbauchbeschwerden, vegetative Symptome (Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen), Angst, Schwächegefühl, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall, Synkopen oder Luftnot (Dyspnoe).<sup>10,25,31,82,91,94</sup> Zudem haben Patienten mit einem T1MI häufiger AP-Beschwerden als Patienten mit einem T2MI.<sup>38</sup>

Vor allem bei den hämodynamisch stabilen Patienten mit Verdacht auf NSTEMI ist die körperliche Untersuchung oft unauffällig.<sup>24,94</sup> Eine symptomorientierte Anamnese und körperliche Untersuchung des Patienten ist jedoch zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen wie einer Lungenembolie, eines akuten Aortensyndroms, eines Pneumothorax, einer Ösophagusruptur oder einer Myo-/Perikarditis und zum Identifizieren von Hochrisikopatienten von großer Bedeutung.<sup>24,31,72,94</sup>

### 1.3.2 Elektrokardiogramm (EKG)

Das Schreiben eines 12-Kanal-EKG's ist bei jedem Patienten mit Verdacht auf einen Herzinfarkt frühzeitig erforderlich. Nach den ESC-Leitlinien sollte das EKG innerhalb der ersten zehn Minuten nach Kontakt mit medizinischem Personal geschrieben und von einem qualifizierten Arzt ausgewertet werden.<sup>31,94,155</sup> Für die Detektion von dynamischen Veränderungen sollen nach Möglichkeit weitere EKG's im Abstand von 15-30 Minuten innerhalb der ersten ein bis zwei Stunden nach Vorstellung geschrieben werden. Alternativ ist auch eine computerunterstützte, kontinuierliche Aufzeichnung des 12-Kanal-EKG's bzw. kontinuierliches ST-Streckenmonitoring möglich, falls diese vorhanden ist.<sup>24,72,156,157</sup> Es kann hilfreich sein, zusätzliche Ableitungen wie V<sub>7-9</sub> bei Verdacht auf einen Verschluss des Ramus circumflexus (RCX) der linken Koronararterie oder die rechtspräkordialen Ableitungen V<sub>3R</sub> und V<sub>4R</sub> bei Verdacht auf einen rechtsventrikulären

MI zusätzlich abzuleiten, da diese im klassischen 12-Kanal-EKG ggf. übersehen werden können.<sup>157</sup>

Anhand des EKG's kann zwischen einem STEMI, einem Infarkt mit ST-Hebungen, bzw. neu aufgetretenem Linksschenkelblock (LSB), und einem nicht ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) unterschieden werden. Typische EKG-Veränderungen bei einem STEMI sind neue ST-Streckenhebungen im J-Punkt, dem Übergang von QRS-Komplex in die ST-Strecke (dabei gilt der Beginn des QRS-Komplexes als Bezugspunkt), in zwei zusammenhängenden Ableitungen von  $> 1\text{mm}$ . In den Ableitungen  $V_2$  und  $V_3$  liegen die Grenzwerte für eine ST-Hebung etwas höher:  $\geq 2,5\text{ mm}$  für Männern  $< 40$  Jahren,  $\geq 2,0\text{ mm}$  für Männer  $\geq 40$  Jahre und  $\geq 1,5\text{ mm}$  für Frauen jeden Alters.<sup>155</sup> In den erweiterten Ableitungen ( $V_{7-9}$ ,  $V_{3-4R}$ ) reichen bereits ST-Streckenhebungen von  $\geq 0,5\text{ mm}$  aus (Ausnahme Männer  $< 40$  Jahren:  $1\text{ mm}$ ). Auch Patienten mit einem neu aufgetretenen LSB im EKG (sowie einem hochgradigen klinischen Verdacht) werden in der Regel wie Patienten mit einem STEMI behandelt.<sup>24,32,156</sup>

Nicht nur Patienten mit einem STEMI, sondern auch mit einem NSTEMI können EKG-Veränderungen, wie ST-Strecken-Senkungen, T-Negativierungen, transiente ST-Streckenhebungen oder low voltage QRS-Komplexe aufweisen. Patienten mit diesen Veränderungen im EKG haben eine schlechtere Prognose als NSTEMI-Patienten ohne EKG-Veränderungen.<sup>155</sup> Zudem kann sich bei Patienten mit einem alten oder stummen Infarkt ein pathologische Q-Zacke im EKG zeigen.<sup>155</sup>

## 1.4 Biomarker

Bei einem Biomarker handelt es sich laut der Definition der „Biomarkers Definitions Working Group“ um „ein Merkmal, das objektiv gemessen und als Indikator für normale biologische Prozesse, pathogenetische Prozesse oder pharmakologische Reaktionen auf eine therapeutische Intervention bewertet wird“.<sup>13</sup>

Biomarker spielen in der Diagnostik des ACS eine zentrale Rolle. So ist nach den aktuellen Leitlinien der ESC der Nachweis eines Anstiegs und/oder Abfalls von cTn, vorzugsweise hochsensitives (hs)-cTn, mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation notwendig, um die Diagnose AMI stellen zu können.<sup>31</sup> Sollten keine hs-cTn- bzw. cTn-Tests zur Verfügung stehen ist auch eine Messung der

Creatinkinase (CK) mit dem Isoenzym CK-MB oder von Myoglobin möglich. Allerdings zeigten sowohl CK-MB als auch Myoglobin deutlich niedrigere Sensitivität und Spezifität für Myokardischämien als die Troponinmessung.<sup>31,79,158</sup>

Zusätzlich zu den Biomarkern für Myokardnekrosen, konnten einige Studien bereits zeigen, dass es zur schnellen Differenzierung hilfreich sein kann, auch Biomarker für andere pathologische Achsen, wie Inflammation (z.B. CRP, Procalcitonin, MRP-8/14) oder myokardialen Stress (BNP, NT-proBNP, Copeptin) zu betrachten.<sup>26,64,89</sup>

Des Weiteren können Biomarker bei Patienten mit AMI nicht nur zur Diagnostik, sondern auch zur Risiko- und damit Prognoseabschätzung des Patienten herangezogen werden.<sup>26</sup>

In den folgenden Abschnitten 1.4.1, 1.4.2 und 1.4.3 wird auf die drei in dieser Studie verwendeten Biomarker spezifisch eingegangen.

### **1.4.1 Troponin**

Der kardiale Troponin (cTn)-Komplex, bestehend aus Troponin C (TnC), kardialem Troponin I (cTnI) und kardialem Troponin T (cTnT), ist Teil des kontraktiven Apparats der Herzmuskelzellen (siehe Abbildung 4).<sup>34,57,116,151,161</sup> Die Kontraktion der Untereinheiten in den Myozyten, den Sarkomeren, wird durch den Tn-Komplex in Abhängigkeit von der zytosolischen Kalzium ( $\text{Ca}^{2+}$ )-Konzentration und der Phosphorylierung reguliert.<sup>57,60,69,116,148,161</sup> Entsprechend seines Namens bindet das 18 kDa schwere cTnC an  $\text{Ca}^{2+}$ , wodurch es zu einer Änderung der Konformation kommt. cTnI, das eine Molekularmasse von 23 kDa hat, hemmt die Aktomyosin-ATPase in Abhängigkeit von der Kalziumbindung des cTnC und verhindert bzw. inhibiert so die Kontraktion. Die dritte Untereinheit des Tn-Komplexes cTnT (35 kDa) vermittelt die Bindung des Tn-Komplexes an Tropomyosin.<sup>69,116,161</sup>

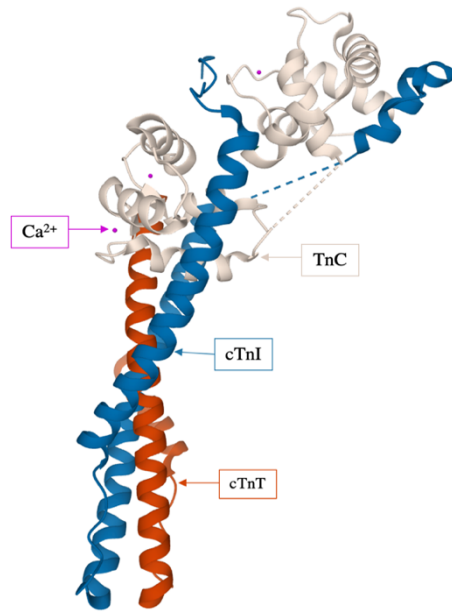


Abbildung 4 Struktur des kardialen Troponin-Komplexes (in Anlehnung an Takeda et al.<sup>151</sup> und RCSB PDB-4Y99<sup>128</sup>)

In blau die Struktur von kardialem Troponin I (cTnI), in rot die von kardialem Troponin T (cTnT), in beige die von Troponin C (cTnC) und in pink die  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ), die an Troponin C binden. TnI, TnT und TnC bilden den Tn Komplex im Verhältnis 1:1:1

Im Gegensatz zum TnC, gibt es für TnI und TnT herzmuskelspezifische Isoformen.<sup>4,31,80,86,116,160,161</sup> Die Tatsache, dass es für cTnI und cTnT gewebespezifische Isoformen gibt, die beim Gesunden fast ausschließlich in gebundener Form innerhalb des Kontraktilen-Apparats der Kardiomyozyten vorkommen, machen cTnI und cTnT zu einem geeigneten Biomarker für myokardiale Zellschädigung und Nekrose.<sup>31,94,155</sup> So zählen cTnI und cTnT heute als Goldstandard in der Diagnose des akuten Myokardinfarkts (AMI).<sup>31,69,94,131</sup> Zudem kann sich eine erhöhte Tn-Konzentration bei Patienten mit Myokarditis, Tachyarrhythmie, Sepsis, Lungenembolie, Herzinsuffizienz, Aortendissektion, Niereninsuffizienz, Anämie, Bluthochdruck, Schlaganfall, Amyloidose, Hämochromatose oder koronarer Herzkrankung (KHK) zeigen.<sup>17,19,69,86,143</sup> Die Tn-Konzentration ist zudem auch ein prognostischer Marker für kardiovaskulären Tod bzw. „all-cause“ Tod oder Reinfarkt.<sup>77</sup>

Der erste Test für cTnT wurde 1989 von Hugo A. Katus (Universität Heidelberg) in Kooperation mit dem Pharmakonzern Boehringer Ingelheim präsentiert.<sup>77</sup> Bei dem Test

handelt es sich um einen einschrittigen Sandwich-Immunoassay.<sup>77</sup> Ein Immunoassay für TnI wurde erstmals 1992 von Bodor, Porter, Landt und Ladenson vorgestellt.<sup>18</sup> Während die ursprünglichen bzw. konventionellen Tn-Tests noch eine relativ hohe Nachweisgrenze (Limit of Detection; LoD) hatten, können mit den neueren hochsensitiven Tn (hsTn)-Tests bereits geringe Tn-Konzentrationen nachgewiesen werden.<sup>9,31,69,77</sup> HsTn-Tests sind in Europa seit 2010 bzw. 2013 für TnI und TnT klinisch verfügbar.<sup>50,69</sup> Sowohl hs-cTnI als auch hs-cTnT zeigten in verschiedenen Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität mit einer hohen diagnostischen und prognostischen Genauigkeit in der Differenzierung zwischen einem AMI und Ausschluss eines AMI.<sup>50,69,78,79,114,117,132,143</sup> Zudem sind hohe TnI- und TnT-Konzentration sowohl mit einer höheren Mortalität im Allgemeinen als auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod assoziiert.<sup>84,86,143</sup>

Mit Einführung der hs-cTn-Tests reichen bereits geringe Konzentrationen zum Nachweis, sodass auch bei gesunden Patienten bereits geringe Konzentrationen nachgewiesen werden können.<sup>4,69,78,92</sup> Die Tn-Konzentration steigt mit zunehmender Myokardnekrose kontinuierlich an und erreicht nach ca. 12-48 Stunden bei einem AMI seine maximale Konzentration.<sup>50,78</sup>

Die kommerziell verfügbaren Tests für hs-cTnI und hs-cTnT zeigen nur geringe Unterschiede in der klinischen Anwendung: So zeigt Gimenez et al., dass hs-cTnI (Abott) eine etwas bessere diagnostische Performance bei den Patienten, die sich innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn vorstellten, hat und hs-cTnT (Roche) in der prognostischen Performance.<sup>50</sup> Zudem präsentierte sich bei Patienten mit Skelettmuskelerkrankung ebenfalls ein Anstieg von cTnT, nicht aber von cTnI. Grund für die Detektion im kommerziellen hs-cTnT-Assay ist am ehesten eine Kreuzreaktion mit reexprimiertem cTnT im erkrankten Skelettmuskel.<sup>68,133</sup>

Die cTnI-Konzentrationen unterschiedlicher hs-cTnI-Tests sind aufgrund ihrer verschiedenen Messmethoden und Antikörper-Bindungsstellen am TnI untereinander nur schlecht vergleichbar.<sup>69</sup> Für die in dieser Studie verwendeten Assays sind die entsprechenden Bindungsstellen in Abbildung 8 schematisch dargestellt.

Die Tn-Konzentration hängt neben einem möglichen Ischämieereignis von verschiedenen Faktoren ab. So sind sowohl cTnI als auch cTnT in älteren Patienten signifikant höher als bei jüngeren.<sup>22,70</sup> Des Weiteren ist die Höhe des Tn-Werts bei zum Teil renaler Elimination abhängig von der renalen Funktion. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

zeigten höhere Tn-Konzentrationen (53% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, aber ohne akuten MI, haben ein cTnT-Konzentration > 99. Perzentile und 17% ein cTnI > 99. Perzentile)<sup>31,74,84,97</sup> und haben zugleich ein höheres Risiko innerhalb eines Jahres ein kardiales Ereignis zu haben.<sup>74,84,97</sup> Auch zeigten Studien, dass die Tn-Konzentration abhängig vom jeweiligen Geschlecht ist. Männer weisen durchschnittlich eine höhere Tn-Konzentration auf.<sup>2,9,49</sup>

#### **1.4.2 Myeloid-related protein 8/14 (MRP-8/14)**

MRP-8/14 ist ein Heterodimer, welches auch als S100 A8/A9, Calgranulin A/B oder Calprotectin bekannt ist.<sup>85,98</sup> MRP-8 (mit einem Molekulargewicht von ca. 8 kDa) und MRP-14 (ca. 14 kDa) können sowohl als Homo- als auch als Heterodimer vorkommen.<sup>67,85,115</sup> Sie können dabei Tri- und Tetramere bilden,<sup>152</sup> wobei Heterooligomere bevorzugt entstehen.<sup>121</sup> Durch die Helix-loop-Helix-Struktur (siehe auch Abbildung 5) zählt MRP-8/14, wie viele andere Proteine der S100-Familie, zu den EF-Hand-Proteinen. Diese können durch Kalziumbindung ihre Konformation ändern.<sup>67,85</sup> Als Heterotetramer besitzt (MRP-8/14)<sub>2</sub> zudem auch Zinkbindungsstellen.<sup>85</sup> MRP-8 und MRP-14 werden, wie der Name schon sagt, von Zellenreihen mit myeloischem Ursprung wie neutrophilen Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen, Thrombozyten oder Megakaryozyten exprimiert; dabei werden MRP-8 und MRP-14 häufig co-exprimiert.<sup>67,98,115,152</sup>

Die genaue Funktionsweise von MRP-8/14 ist noch unklar, allerdings haben vorherige Studien gezeigt, dass MRP-8/14 eine wichtige Rolle bei entzündlichen Prozessen, bei der Immunantwort, beim Leukozytentransport oder bei der Apoptose spielt.<sup>98</sup> So zählt MRP-8/14 auch zu den Akutephaseproteinen<sup>165</sup> und wird bei zahlreichen inflammatorischen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis oder Sepsis, hochreguliert.<sup>21,115</sup> Zudem ist MRP-8/14 womöglich auch ein Marker für Gewebsschäden bei inflammatorischen Ereignissen, wie einer Ischämie bei einem MI oder einer Transplantationsreaktion.<sup>59</sup> Dabei kommt es durch MRP-8/14 zu einer endogenen Aktivierung des Toll-like Rezeptor 4 (TLR4)-Signalwegs und des Transkriptionsfaktors NFκB mit Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF-α.<sup>59,165</sup> Diese werden auch von Kardiomyozyten als Reaktion auf entzündliche Prozesse produziert und verringern deren Kontraktilität. Dabei gibt es quantitative Unterschiede in Patienten mit chronischer KHK und AMI,<sup>5,101</sup> sowie AMI und UAP.<sup>76</sup>

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass MRP 14, ähnlich wie CRP, ein Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse in Gesunden ist.<sup>5,17,59</sup> Auch steigen MRP-8/14-Konzentrationen bei AMI Patienten schon vor den klassischen Infarktmarkern TnT, CK-MB und Myoglobin an, sodass MRP-8/14 womöglich eine wichtige Rolle in der schnellen klinischen Diagnostik des ACS spielen könnte.<sup>5</sup> Der schnelle Anstieg der MRP-8/14-Konzentration kann mit an der Tatsache liegen, dass neutrophile Granulozyten, die mit als erstes das myokardiale Infarktareal infiltrieren, unter anderem MRP-8/14 produzieren.<sup>52</sup> Hierbei fungiert MRP-8/14 als so genannter DAMP, also schadensassoziiertes Biomarker, der das körpereigene Immunsystem aktiviert.<sup>119,136</sup>

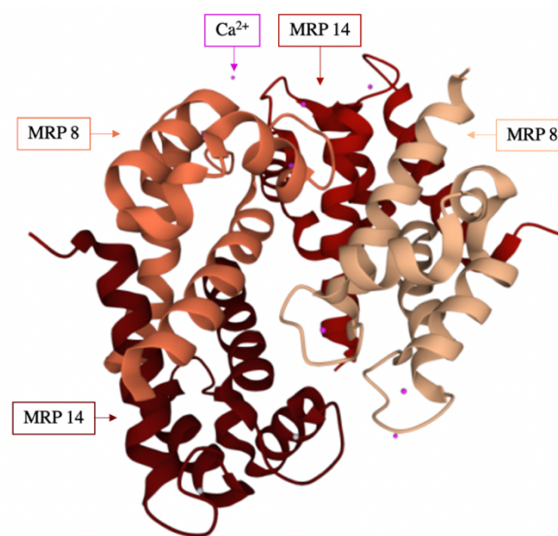


Abbildung 5 Heterotetramer MRP-8/14 (in Anlehnung an Korndörfer et al.<sup>85</sup> und RCSB RDB-1XK4<sup>127</sup>)  
In orange und beige die Struktur von MRP-8, in dunkelrot und leuchtendrot die Struktur vom MRP-14, die  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen sind in pink dargestellt.

### 1.4.3 Copeptin

Copeptin, auch C-terminales pro Arginin-Vasopressin (CT-proAVP) genannt, ist ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon. Es wurde 1972 erstmals von Dirk A. Holwerda in einer neurochirurgischen Forschungsarbeit beschrieben.<sup>63</sup> Das Vorläuferprotein des CT-pro-AVP's Präprovasopressin besteht aus vier Teilen mit insgesamt 164 Aminosäuren: Der Signalsequenz, Argininvasopressin (AVP), Neurophysin II und Copeptin (siehe Abbildung 6). Es wird in den magnozellulären Neuronen des Hypothalamus produziert und gelangt durch axonalen Transport in die Eminentia media und den Hypophysenhinterlappen (HHL).<sup>134</sup> Die Freisetzung erfolgt bei hämodynamischen und osmotischen Stimuli<sup>100,101,106</sup> wie Hyperosmolalität, Hypovolämie oder Hypotonie.<sup>101</sup>

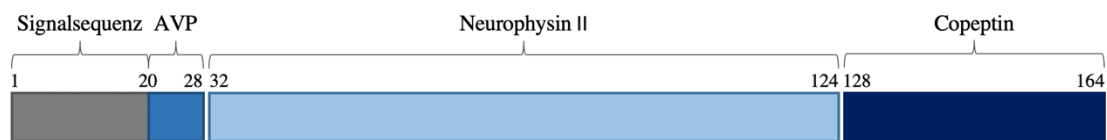


Abbildung 6 Schematische Darstellung Präprovasopressin (in Anlehnung an Morgenthaler et al.<sup>99</sup>)

Die Zahlen geben die Position der Aminosäuren im menschlichen Präprovasopressin an. Es besteht aus insgesamt 164 Aminosäuren und teilt sich in die vier farblich markierten Untereinheiten.

AVP reguliert über verschiedene Mechanismen die Wasser-Homöostase. Zum einen bewirkt es über die Bindung an den  $V_{1a}$ -Rezeptor an den glatten Muskelzellen der Gefäße eine Vasokonstriktion, zum anderen kommt es durch Bindung von AVP an den  $V_2$ -Rezeptor der Hauptzellen im distalen Tubulus der Niere durch Einbau von Aquaporin 2 zu einer vermehrten Wasserretention.<sup>16,51</sup>

Da das bioaktive AVP nur eine geringe Halbwertszeit hat und zudem an Thrombozyten bindet,<sup>120</sup> ist die Messbarkeit von AVP limitiert. Dahingegen gilt Copeptin als stabiler und sensitiver Stellvertreter für AVP, da Copeptin und Vasopressin in äquimolaren Mengen in der Neurohypophyse freigesetzt werden.<sup>100,101</sup> Zudem bleibt die Copeptin-Konzentration bei Raumtemperatur ca. 7 Tage und bei 4°C ca. 14 Tage stabil.<sup>134</sup>

Copeptin ist ein nicht-organspezifischer Biomarker, der allerdings ein guter Marker für akute Erkrankung und deren Schwere ist.<sup>81,101,106</sup> Er spiegelt zudem das individuelle Stresslevel des Patienten wider.<sup>75</sup> So konnte Katan et al. zeigen, dass die Konzentration bei chirurgischen Patienten bei Extubation anstieg.<sup>75</sup>

Auch zeigten sich erhöhte Copeptin-Level in Patienten mit Sepsis, Pneumonie oder AMI.<sup>81,100,107</sup> Studien konnten zudem zeigen, dass Copeptin als prognostischer Biomarker für das Outcome bei Patienten mit AMI, Herzinsuffizienz und Schlaganfall genutzt werden könnte.<sup>7,81,147</sup>

Bei Patienten mit AMI steigt die Copeptin-Konzentration rasch an; so sind die Konzentrationen direkt bei Aufnahme am höchsten und fallen im weiteren Verlauf ab.<sup>78,106</sup> Im AMI-Modell zeigte sich bei Patienten mit transkoronarer Ablation septaler Hypertrophie (TASH), bei dem in Patienten mit einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) mittels Alkohol-Injektion gezielt ein MI im Bereich des obstruktiven Septums ausgelöst wird, bereits ein signifikanter Konzentrationsanstieg von Copeptin nach 30 Minute. Das Maximum wurde hier nach 90 Minuten erreicht.<sup>88</sup> Während der klassische Biomarker cTn, als Marker für myokardiale Nekrose, sein Maximum erst nach zwölf Stunden hat, sodass eine Kombination der beiden Biomarker zum schnellen rule-out/rule-in bei Patienten mit ACS von Vorteil sein könnte.<sup>78</sup> Auch weil Copeptin bei Patienten mit AMI deutlich höhere Konzentrationen als bei Patienten mit UAP oder NCCP zeigt.<sup>106</sup> In gesunden Patienten beträgt die mediane Copeptin-Konzentration 4,2 pmol/L (95%CI 1,7-11,25 pmol/L).<sup>101</sup> Männer zeigen signifikant höhere Konzentrationen als Frauen,<sup>100</sup> währenddessen sich die Copeptin-Konzentrationen in verschiedenen Altersgruppen nicht signifikant unterscheiden.<sup>100</sup>

## 1.5 Risikostratifizierung

Zur Risikostratifizierung von Patienten mit AMI existieren eine Vielzahl von primär klinischen Scores, die die unterschiedlichen Risikofaktoren mit einbeziehen. Sie sollen helfen, das Risiko für Mortalität und weitere kardiovaskuläre Ereignisse einzuschätzen. Zudem können die Scores unterstützen, Patienten mit niedrigem oder hohem Risiko zu diskriminieren und die individuelle Therapie entsprechend zu planen.<sup>24,33</sup>

Zu den am besten evaluierten Scores zählen der etwas einfacher anzuwendende TIMI Risk Score und der etwas umfassendere GRACE Risk Score, der auch in den aktuellen ESC-Guidelines präferiert wird.<sup>55,56,94,118,163</sup>

### 1.5.1 TIMI Risk Score

Im Jahr 1984 gründete das U.S. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) die Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. Diese untersuchte in mehr als 50 Ländern Interventionen wie z.B. fibrinolytische, antithrombotische, thrombozytäre, antiischämische Medikationen oder Verfahren wie die perkutane Koronarintervention (PCI).<sup>3</sup>

Der TIMI Risk Score für Patienten mit UAP oder NSTEMI verwendet sieben Variablen in einem additiven Scoring-System, wobei es für jede der sieben Variablen einen Punkt gibt (siehe Tabelle 2). Es ergibt sich ein Score zwischen 0 und 7 Punkten, der das Risiko innerhalb von 14 Tagen zu versterben, neue oder rezidivierende MI oder schwere rezidivierende Ischämie mit erforderlicher Revaskularisation zu bekommen, abschätzt.<sup>8,163</sup>

NSTEMI / UAP	Punkte
Alter $\geq$ 65 Jahre	1
> 3 Risikofaktoren für eine KHK (familiäre Vorgeschichte, Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes und Raucher),	1
bereits bekannte KHK mit einer Stenose $\geq$ 50%	1
Aspirineinnahme in den letzten sieben Tagen	1
schwere Angina ( $\geq$ 2 Episoden innerhalb von 24 Stunden)	1
ST-Strecken-Veränderungen $\geq$ 0,5 mm	1
positive kardiale Biomarker	1

Tabelle 2 TIMI Risk Score für Patienten mit NSTEMI und UAP<sup>163</sup>

In der Tabelle werden links die Einzelnen Einflussfaktoren, die in den TIMI Risk Score eingehen, mit der entsprechenden Punktzahl rechts dargestellt.

Für Patienten mit einem STEMI werden zusätzlich Informationen wie der systolische Blutdruck, die Herzfrequenz, die Killip-Klassifikation (ein Risikoklassifizierung für AMI Patienten, die sich auf die klinischen Symptome einer Linksherzinsuffizienz bezieht; von „Killip I – keine Symptome“ bis „Killip IV Kardiogener Schock“)<sup>61</sup>, sowie Gewicht und Zeit bis zur Intervention herangezogen.<sup>162</sup>

### 1.5.2 GRACE Risk Score

Beim Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) handelt es sich um eine internationale Datenbank, an der 247 Kliniken aus 30 verschiedenen Ländern mit insgesamt

mehr als 100.000 Patienten beteiligt sind. Sie dient zur Abschätzung des kurz- und langfristigen Mortalitäts- und MI -Risikos bei Patienten nach initialem ACS.<sup>167</sup>

Der GRACE 2.0 Risk Score enthält acht unabhängige Variablen: Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Killip-Klassifikation, Serum-Kreatinin, ST-Strecken-Veränderungen, Herzstillstand bei Aufnahme und erhöhte kardiale Biomarker-Konzentrationen. Alternativ kann auch die Diurese oder renales Versagen anstelle der Killip-Klassifikation herangezogen werden.<sup>55</sup> Insgesamt können bis zu 372 Punkte vergeben werden.<sup>31</sup> Liegt das Ergebnis bei Patienten mit NSTEMI unter 108 Punkten, haben sie ein niedriges Risiko von unter 1% im Krankenhaus zu versterben. Bei 109-140 Punkten besteht ein mittleres Risiko von 1-3 % und bei über 140 Punkten mit mehr als 3% ein hohes Risiko im Krankenhaus zu versterben.<sup>54</sup> Der GRACE Risk Score 2.0 gibt zusätzlich zum Risiko im Krankenhaus zu versterben, noch Wahrscheinlichkeiten für Mortalität innerhalb von sechs Monaten, einem Jahr oder drei Jahren, sowie für Tod oder Re-MI innerhalb eines Jahres an.<sup>55</sup> Entsprechend des höheren Mortalitätsrisikos wird in den aktuellen Leitlinien bei Patienten mit einem GRACE-Risk-Score >140 Punkten ein frühinvasives Procedere innerhalb der ersten 24 Stunden empfohlen.<sup>24</sup>

## **1.6 Therapie**

In der Therapie des akuten Myokardinfarkts gibt es vor allem zwei zentrale Bausteine: Die medikamentöse Therapie (siehe Abschnitt 1.6.1) und die invasive Therapie (siehe Abschnitt 1.6.2). Während bei den Patienten mit STEMI initial vor allem eine zeitnahe invasive Diagnostik im Vordergrund steht, ist eine entsprechende optimale medikamentöse Therapie sowohl bei NSTEMI, als auch im weiteren Verlauf bei STEMI Patienten, in den verschiedenen Phasen (prä-, intra- und posthospital, sowie zur weiteren Sekundärprävention) entscheidend.<sup>24</sup>

### **1.6.1 Medikamentöse Therapie**

Bei Patienten, die sich mit einem AMI in der Notaufnahme vorstellen, ist eine antithrombotische Therapie von großer Bedeutung. Dabei hängt die Wahl der Therapeutika von dem individuellen Ischämie- und Blutungsrisiko des Patienten ab. Die ESC Guidelines unterscheiden dabei zwischen intrinsischen Risikofaktoren, wie z.B. Alter, Geschlecht, Blutungs- oder Ischämieereignissen in der Vergangenheit, klinischer Präsentation,

Niereninsuffizienz, Diabetes, Herzinsuffizienz oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit und extrinsischen Risikofaktoren, wie Vormedikation oder geplante Therapie.<sup>31</sup> Zur besseren Abschätzung des Blutungsrisikos kann z.B. der PRECISE-DAPT Score, der die Faktoren Alter, Kreatinin-Clearance, Hb, Leukozyten-Zahl und vorherige spontane Blutungen umfasst, mit heran gezogen werden.<sup>32,35</sup>

Unabhängig von dem gewählten Therapieansatz (PCI, CABG oder konservativ) sollte bei allen MI-Patienten eine duale Plättchenaggregationshemmung (DAPT) mittels Acetylsalicylsäure (ASS) und einem P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorinhibitor wie Prasugrel oder Ticagrelor, bzw. je nach Vorgeschichte und Blutungsrisiko des Patienten auch Clopidogrel, in der Regel für 12 Monate, erwogen werden.<sup>31,164</sup> Sollten Patienten ein hohes oder sogar sehr hohes Risiko (PRECISE-DAPT Score > 25 Punkte) für Blutungen haben kann die DAPT ggf. auch auf drei bzw. einen Monat verkürzt werden.<sup>32,35,37</sup> Auch sollte bei einem erhöhten Ischämierisiko die Gabe der DAPT nach individueller Risikoabwägung länger verabreicht werden.<sup>164</sup> Es konnte gezeigt werden, dass die DAPT nach über einem Jahr das Risiko für einen spontanen MI und damit auch die Mortalität reduzieren kann.<sup>164</sup>

Präklinisch sollte bei einer Sauerstoffsättigung von < 90% und Dyspnoe die Gabe von O<sub>2</sub> über eine Nasensonde erwogen und der Oberkörper ca. 30° hochgelagert werden. Zur Anxiolyse kann ggf. ein milder Tranquilizer, wie z.B. ein Benzodiazepin, gegeben werden. Bei der Gabe von Morphin zur Schmerzreduktion ist zu beachten, dass es zu einer Resorptionshemmung von oral verabreichten P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorinhibitoren kommen kann.<sup>31,61</sup> Zusätzlich können bei starken Brustschmerzen oder anderen anhaltenden Ischämiesymptomen und fehlenden Kontraindikationen Nitrate und  $\beta$ -Blocker verabreicht werden. Diese senken den myokardialen Sauerstoffverbrauch.<sup>31</sup>

Periinterventionell ist eine Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) oder alternativ auch mit Enoxaparin oder in ausgewählten Fällen mit Bivalirudi empfohlen.<sup>164</sup> Zusätzlich sollte zur Sekundärprävention bei Patienten nach MI die Gabe eines Betablockers und eines ACE-Hemmers (bzw. bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit eines AT<sub>1</sub>-Antagonisten) erwogen werden, besonders bei zusätzlicher linksventrikulärer Dysfunktion und reduzierter Ejektionsfraktion. Auch sollten regelmäßige Lipidkontrollen erfolgen. Bei Patienten mit einer KHK liegt der Zielbereich für das Low density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin bei < 55 mg/dL. Zur Cholesterinsenkung kann eine Therapie mittels eines Statins, Ezetimib und ggf. Bempedoinsäure oder eines PCSK9-Inhibitors erfolgen.<sup>31</sup> Zudem zeigte sich bei Lebensstiländerungen wie Nikotinkarenz, pflanzlicher Ernährung und moderater körperlicher Aktivität eine Verringerung der Mortalität.<sup>31,104</sup>

## 1.6.2 Invasive Therapie

Die Koronarangiographie ist ein invasives Verfahren, bei dem die Koronararterien mittels Kontrastmittel dargestellt werden können. Durch die Koronarangiographie kann eine KHK sowie eine culprit lesion (eine verursachende Läsion) diagnostiziert und die Koronar Anatomie für eine spätere perkutane Koronarintervention (PCI) oder einen koronaren Bypass (CABG) ermittelt werden.<sup>32,112</sup> Dabei kann die Revaskularisation mittels PCI mit Ballondilatation und Implantation eines Drug eluting Stents (DES) im Bereich der culprit lesion im selben Eingriff erfolgen. Bei Patienten mit Diabetes, komplexer Mehrgefäßerkrankung oder stark eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion sollte eine Versorgung mittels Bypässen bevorzugt werden. Wohingegen eine koronare Eingefäßerkrankung oder ein klinisch instabiler Patient eher für eine PCI sprechen.<sup>32</sup>

Bei bis zu 20% der Patienten im NSTEMI kann in der Koronarangiographie keine obstruktive Läsion gefunden werden.<sup>31</sup> Hierbei sollte weitere Diagnostik zur Ursachenklärung der Myokardischämie erfolgen.<sup>32</sup>

Wichtig für das Timing der Koronarangiographie ist das individuelle Risikoprofil des Patienten. Patienten mit einem sehr hohen Risiko, wie z.B. einer hämodynamischen Instabilität, einem Schock, lebensbedrohlichen Arrhythmien, einer akuten Herzinsuffizienz oder trotz medikamentöser Behandlung bestehender AP, sollten sofort invasiv (< 2 Stunden) behandelt werden, wohingegen Patienten mit einem hohen Risiko (rule-in, typischen EKG-Veränderungen oder einem GRACE-Risk-Score > 140 Punkte) früh invasiv (innerhalb der ersten 24 Stunden) eine Koronarangiographie mit ggf. anschließender PCI bekommen sollten.<sup>31</sup>

Aufgrund der möglichen verfahrensbedingten Komplikationen wie einem akuten Nierenversagen oder relevanten Blutungen sollte bei Patienten mit einem niedrigen Risiko, also beim Fehlen von hohen oder sehr hohen Risikomerkmale, das Risiko-Nutzen-Verhältnis abgewogen und nur bei ausgewählten Patienten invasiv vorgegangen werden.<sup>31,32</sup>

Bei Patienten mit einem STEMI sollte eine sofortige Revaskularisation mittels primärer PCI innerhalb von 120 min nach Patientenerstkontakt erfolgen. Sollte dies nicht innerhalb dieses Intervalls möglich sein sollte eine medikamentöse Fibrinolyse erwogen werden.<sup>112</sup>

## 1.7 Fragestellung der Arbeit

Die Bestimmung von kardialen Biomarkern und deren Kombination zur Differenzierung zwischen Patienten mit AMI und non-AMI wurde bereits vielfach beschrieben und ist fester Bestandteil in der Diagnose des AMI.<sup>31,48,78,94,105,126,153,156,158,159</sup> Der Biomarker hs-cTnT bzw. hs-cTnI gilt hierbei als Goldstandard.<sup>31,94,155</sup> Allerdings zeigt die sehr heterogene Gruppe der Patienten mit T2MI deutlich seltener typische Symptome eines AMI und hat zudem niedrigere Troponin-Konzentrationen als Patienten mit dem „klassischem“ T1MI.<sup>14,28,38,90,113,125,138,139</sup> Klinisch relevant ist die schnelle und präzise Differenzierung zwischen Patienten mit T1- und T2MI vor allem weil Patienten mit einem T2MI ein gleich hohes bis höheres Risiko für Tod oder weitere kardiovaskuläre Ereignisse haben<sup>38,138</sup>, es allerdings weiterhin unklar ist, ob diese Patienten von einer invasiven Diagnostik wie einem Herzkatheter profitieren oder behandlungsassoziierte Komplikationen (wie z.B. Blutungen, Niereninsuffizienz, Embolien/Schlaganfälle oder Gefäßverletzungen) und Kosten überwiegen.<sup>27,112,138</sup> Erste Studien haben bereits gezeigt, dass verschiedene Biomarker durch ihre unterschiedlichen pathophysiologischen Achsen auch eine entscheidende Rolle in der Differenzierung zwischen T1- und T2MI spielen könnten.<sup>64,90</sup> In der vorliegenden Arbeit sollen die Biomarker hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin in NSTEMI-Patienten mit T1- und T2MI untersucht werden. Dabei soll auf folgende Fragestellungen eingegangen werden:

- Wie verhalten sich MRP-8/14 und Copeptin im Vergleich zum etablierten hs-cTnI nach 0 und 3 Stunden in Patienten mit T1 und T2 NSTEMI?
- Haben andere Routinelaborparameter, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen oder das Outcome der Patienten Einfluss auf die Biomarkerkonzentrationen von MRP-8/14, Copeptin und hs-cTnI?
- In wie weit ist eine Differenzierung zwischen Patienten mit T1 und T2 MI mit den Biomarkern MRP-8/14, Copeptin und Troponin möglich? Welche diagnostische Fähigkeit haben die einzelnen Biomarker hier und kann diese über eine Kombination der einzelnen Biomarker gesteigert werden?

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie (BioACS) als Teil des Biomarkerregister BioReg. Die Patienten der BioACS-Studie wurden in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim, sowie im Universitätsklinikum Gießen zwischen August 2011 und Oktober 2016 eingeschlossen.

In das BioACS-Biomarkerregister wurden Patienten, die sich mit Angina pectoris (AP) oder ähnlicher Symptomatik bei Verdacht auf Akutes Koronarsyndrom (ACS) vorstellten, eingeschlossen. Weitere Kriterien waren schriftliche Einwilligung, Alter über 18 Jahre, sowie die Indikation zur primären Perkutane Koronarintervention (PCI) bei STEMI, bzw. frühinvasiven Diagnostik bei NSTEMI. Als Ausschlusskriterien galten eine fehlende oder zurückgezogene Aufklärung und fehlende klinische Daten. Des Weiteren wurden alle Patienten, die sich primär zu einem elektiven Eingriff vorstellten, ausgeschlossen. Hierzu zählten unter anderem elektrophysiologische Untersuchungen (EPU), Pulmonalvenenisolationen (PVI), Implantation eines Herzschrittmachers sowie elektive perkutane Koronarinterventionen (PCI).

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (AZ 145/11) und entspricht der Deklaration von Helsinki.<sup>169</sup> Alle Patienten haben nach Aufklärung freiwillig vor Studieneinschluss in die pseudonymisierte Speicherung ihrer Daten sowie zur Blutentnahme und -testung auf Biomarker schriftlich eingewilligt.

### **2.2 Diagnosen**

Die endgültige Studiendiagnose wurde von zwei erfahrenen Kardiologen unabhängig voneinander, anhand der Kriterien der dritten Universellen Definition des MI<sup>158</sup> gestellt. Diese endgültige Studiendiagnosestellung erfolgte dabei unabhängig von der initialen Diagnosestellung in der jeweiligen Chest Pain Unit (CPU). Zur Stellung der Diagnose wurden alle verfügbaren klinischen Daten inklusive Labor- und Bildgebungsdaten verwendet. In der Regel wurde zur Beurteilung der Koronararterien und ggf. zum Thrombusnachweis eine Koronarangiographie genutzt. Bei klinischer Indikation wurde eine weitere

Bildgebung, z.B. eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) oder kardiale Computertomographie (CT) durchgeführt. Basierend auf der Koronarangiographie, wurde bei Nachweis einer culprit lesion mit intrakoronarem Thrombus zwischen Typ 1 und Typ 2 MI differenziert. Patienten mit Symptomen einer akuten Myokardischämie, einem hs-cTnT über der 99. Perzentile mit Dynamik und Nachweis einer Myokardnekrose (ohne Nachweis eines intrakoronaren Thrombus aufgrund einer Plaqueruptur/-erosion) sowie wahrscheinlichen Ursachen für einen vermindertes Sauerstoffangebot oder einen erhöhten Sauerstoffbedarf, wie z.B. anhaltende Brady-/ Tachyarrhythmien, arterielle Hypertonie, schwere Anämie oder Vasospasmen, wurden als T2MI klassifiziert. Bei einer culprit lesion mit intrakoronarem Thrombus sowie Symptomen einer Myokardischämie und hs-Tn >99.Perzentile mit Dynamik wurde ein T1MI klassifiziert. Für die Differenzierung zwischen T1- und T2MI wurden, zur besseren Vergleichbarkeit, nur Patienten mit finaler Diagnose NSTEMI betrachtet. Hierfür wurden für die weiteren Analysen Registerpatienten mit der Diagnose STEMI, UAP und nicht koronare/kardiale Brustschmerzen (NCCP) ausgeschlossen (siehe Abbildung 7). Die Unterteilung in STEMI und NSTEMI erfolgte anhand des in der CPU bzw. vom Notarzt geschriebenen EKG's. Eine UAP wurde diagnostiziert, wenn eine Myokardischämie mit AP-Beschwerden, aber ohne Tn-Anstieg vorlag. Die AP-Beschwerden waren entweder erstmalig, in Ruhe bzw. bei geringster Belastung aufgetreten oder nahmen an Intensität, Dauer oder Häufigkeit zu. Wurde laborchemisch und echokardiographisch ein ACS ausgeschlossen und war eine nicht kardiale oder nicht koronare Ursache (z.B. muskuloskelettal oder pulmonal) wahrscheinlicher für die Symptomatik, wurden diese Patienten als NCCP eingestuft.

## **2.3 Basisdaten**

Die Basisdaten der Studienteilnehmer wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Body Mass Index (BMI), kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Blutdruck wurden aus der in der elektronischen Patientenakte dokumentierten Aufnahmeanamnese und -untersuchung entnommen, ebenso wie die Symptome bei Aufnahme des Patienten. Dabei wurde die Ausprägung der Brustschmerzen und der Dyspnoe anhand der Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikation und der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation bestimmt.

### **2.3.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Die Klassifizierung kardiovaskulärer Risikofaktoren erfolgte basierend auf der Fallgeschichte des Patienten. Eine arterielle Hypertension, Dyslipidämie und Diabetes mellitus wurden im Rahmen der Erhebung klassifiziert, wenn diese vor Studieneinschluss diagnostiziert worden waren. Bei einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> bei Aufnahme wurde eine vorliegende Adipositas dokumentiert. Eine familiäre Veranlagung für ein kardiovaskuläres Risiko bestand, wenn ein Familienangehöriger ersten Grades unter 65 Jahren (männlich), bzw. unter 55 Jahren (weiblich) einen MI oder Schlaganfall hatte. Darüber hinaus wurden die Patienten als Nichtraucher kategorisiert, wenn sie nie geraucht haben oder wenn das Rauchen vor mehr als sechs Monaten eingestellt wurde.

### **2.3.2 Follow-up**

Zur Erfassung der Mortalität und Morbidität wurde ein strukturiertes Follow-up durchgeführt. Die Erfassung der Daten erfolgte zwischen Dezember 2017 und Juni 2019 mittels Telefon-Interview oder postalischer Befragung des Patienten bzw. des Hausarztes. Erfragt wurden hierbei Tod, weitere Myokardinfarkte, Schlaganfälle oder weitere Krankenhausaufenthalte wegen kardiovaskulärer Beschwerden. Basierend auf den hier erhobenen Informationen wurden alle Endpunkte der Patienten anschließend von zwei erfahrenen Kardiologen unabhängig voneinander beurteilt und klassifiziert.

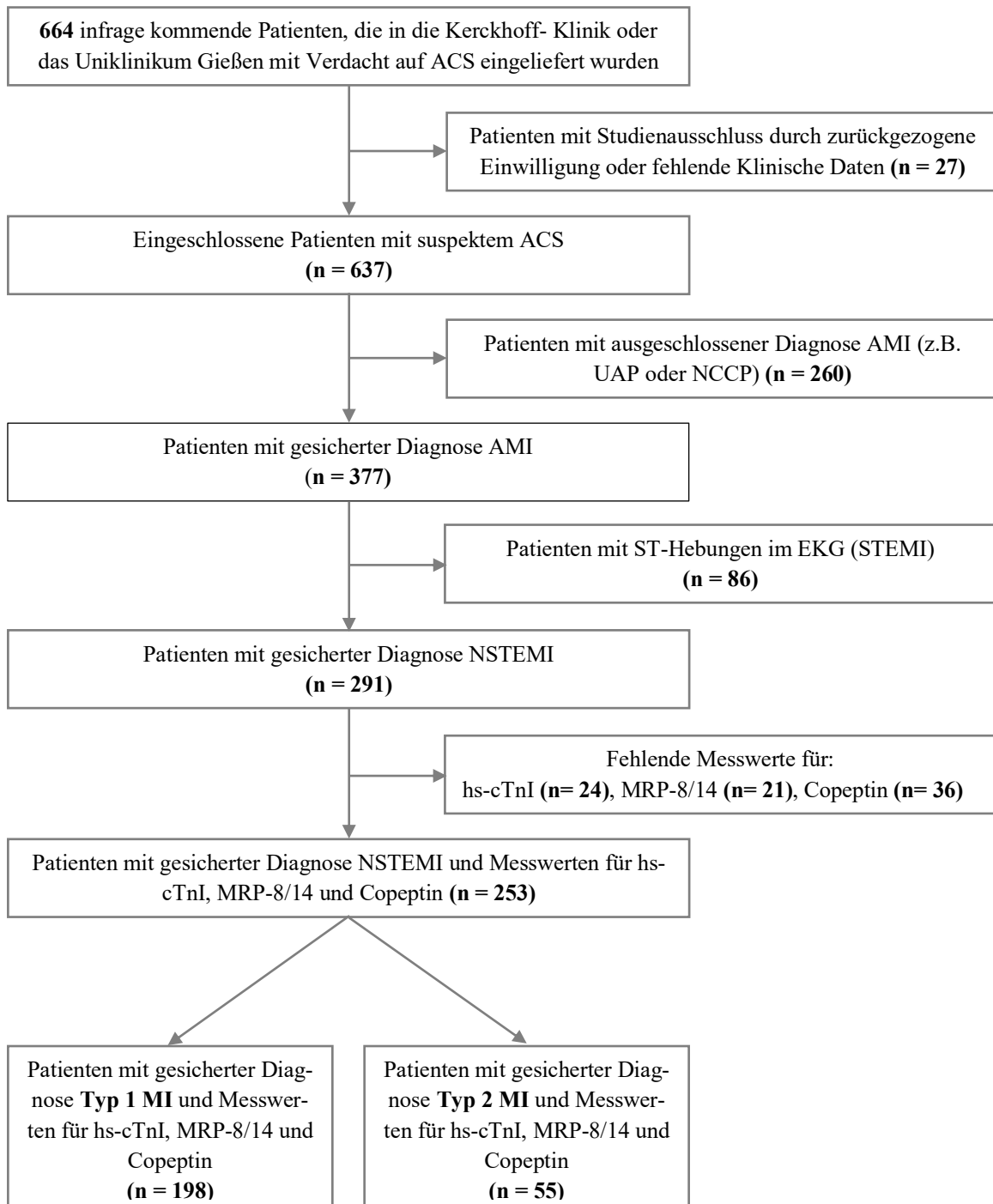


Abbildung 7 Zusammensetzung der Studienkohorte

Die Flowchart zeigt wie es zur Zusammensetzung der verwendeten Studienkohorte kommt. In den nach rechts abgehenden Boxen sind die einzelnen Faktoren mit entsprechender absoluter Anzahl (n) der Patienten angegeben. Die Aufspaltung unten beschreibt die beiden verwendeten Subgruppen (T1 und T2).

## 2.4 Probengewinnung- und -verarbeitung

Bei Aufnahme sowie nach drei Stunden wurden jedem Patienten im Rahmen der klinischen Routine peripher venöses Blut abgenommen und in Serum und EDTA-Monovetten überführt. Routinelaborparameter wie ein kleines Blutbild (inklusive Hämoglobin und Hämatokrit), Nierenretentionsparameter, cTn, CK, CK-MB, Gerinnungsparameter und CRP wurden direkt nach der Blutentnahme vom jeweiligen Zentrallabor gemessen. Weitere Serum- und EDTA-Proben für die Messung von Biomarkern wurden zentrifugiert, in Mikroreaktionsgefäße pipettiert und bei -80 °C für spätere Messungen tiefgefroren. Zur Kennzeichnung der Proben wurden pseudonymisierte, elektronisch generierte Zahlen-codes verwendet. Die Gewinnung, die Verarbeitung sowie die Lagerung der Proben erfolgte anhand standardisierter Arbeitsanweisungen (SOP) des Biomarkerregisters Bio-Reg. Die Biomarker MRP-8/14, Copeptin und hs-cTnI wurden chargenweise nach Gewinnung und Einlagerung aller Proben gemessen. Hierfür wurden die Proben vor Durchführung der Analysen nach dem Auftauen nochmals gemixt und zentrifugiert.

### 2.4.1 Troponin Messung

Zur Stellung der endgültigen Diagnose wurde der hauseigene hs-cTnT-Test (Roche Diagnostics COBAS Elecsys® Troponin T high sensitive, Mannheim) aus dem Zentrallabor verwendet.<sup>135</sup> Bei diesem handelt es sich um einen Chemilumineszenz-Immunoassay mit einem einstufigen Sandwich-Prinzip. Hierbei werden 50 µL der Patientenprobe mit biotinylierten und ruthenylierten monoklonalen Antikörpern (detektor antibody) inkubiert. Anschließend werden zu den Komplexen mit hs-cTnT Streptavidin-beschichtete Mikropartikel (capture antibody) hinzugefügt, wodurch sich Sandwich-Komplexe bilden. Das Gemisch wird in die Messkammer überführt. Durch das Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenz induziert, welche von einem Photomultiplier gemessen wird. Anhand der mit definierten Werten kalibrierten Messkurve, wird die hs-cTnT Konzentration der Probe bestimmt. Dabei beträgt der Messbereich des Tests 3-10000 pg/mL und besitzt eine Nachweisgrenze (LoD) von 5 pg/mL, eine Bestimmungsgrenze von 13 pg/mL und einen Referenzwert über der 99. Perzentile einer gesunden Kontrollgruppe von 14 pg/mL entsprechend den Vorgaben der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC).<sup>62</sup>

Unabhängig vom hauseigenen hs-cTnT wurde für die weiteren Analysen hs-cTnI gemessen. Die quantitative Bestimmung von hs-cTnI erfolgte in einem Durchgang nach Gewinnung aller Proben aus Serum mittels automatisierten Immunoassay (ARCHITECT STAT high-sensitive troponin-I, Abbott Diagnostics, AbbottPark, IL, USA).<sup>2</sup> Der hs-cTnI-Test ist ein zweischrittiger Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay. Im ersten Schritt werden, nach Mixen und Zentrifugation, zu der Probe Anti-TnI-Antikörper-beschichtete paramagnetische Mikropartikel (capture antibody) hinzugefügt. Nach Inkubation und Waschen der Mixtur werden im zweiten Schritt acridinylierte Antikörper (detection antibody) hinzugefügt. Anschließend folgte ein weiterer Inkubations- und Waschvorgang. Durch Hinzufügen einer Trigger-Substanz können die Chemilumineszenz-Reaktion in Form von relativen Lichteinheiten gemessen werden. Anhand der kalibrierten Messkurve kann die hs-cTnI-Konzentration bestimmt werden. Das Messintervall des Tests reicht von 3,2 – 50000 ng/L mit einer Nachweisgrenze von 1,1 – 1,9 ng/L, einer Bestimmungsgrenze von 4,7 ng/L bei einem 10% Variationskoeffizienten (CV) und einem geschlechtsunabhängigen Referenzwert über der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation von 26,2 ng/L.<sup>2</sup>

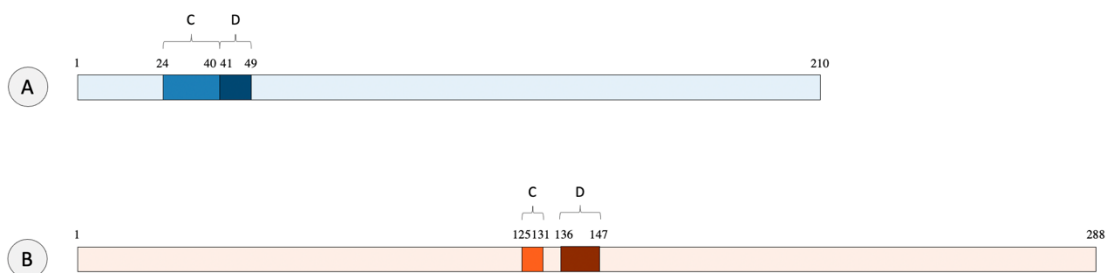


Abbildung 8 Struktur und Antikörperbindungsstellen der hier verwendeten Assays von cTnI (A) und cTnT (B) (In Anlehnung an Jarolim<sup>69</sup>)

Die Zahlen geben die Position der Aminosäuren im menschlichen cTnI (A) und cTnT (B) an. C: Bindungsstelle des Capture Antibody. D: Bindungsstelle des Detection Antibody. C und D geben dabei die Bereiche von TnI (blau) und TnT (orange) an, an die die Antikörper der verwendeten hs-cTn-Tests binden.

#### 2.4.2 MRP-8/14 Messung

Die MRP-8/14 Messung erfolgte durch einen manuellen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Quantikine ELISA A100A8/S100A9 heterodimer, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).<sup>129</sup> Hierzu wurden Serum-Proben in zwei Durchgängen gemessen.

Dabei wurde eine 200-fache Verdünnung verwendet (20 µL Probe + 180 µL Kalibratorverdünnungsmittel RD5-10). Der Standard wurde mittels MRP-8/14-Standards (40ng/mL) und Kalibratorverdünnungsmittel RD5-10, welches als Nullstandard (0 ng/mL) diente, erstellt. Zunächst wurden in jedes Well 50 µL Assayverdünnungsmittel RD1-34 sowie 50 µL der zuvor verdünnten Probe, bzw. des Standards oder der Kontrolle, hinzugefügt. Anschließend inkubieren die Proben für zwei Stunden bei Raumtemperatur auf einem horizontalen, orbitalen Mikroplate-Shaker bei ca. 500 U/min. Im Anschluss folgen vier Waschschrte mit je 400 µL Waschpuffer (20 mL Waschpufferkonzentrat + 480 ml destilliertes Wasser). In einem nächsten Schritt wurden in jedes Well 200 µL menschliches MRP-8/14 Heterodimer Konjugat hinzugefügt und anschließend nochmals für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Danach folgen fünf weitere Waschschrte. In einem weiteren Schritt wurden 200 µL Substratlösung in jedes Well gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur auf der Arbeitsfläche lichtgeschützt inkubiert. Im letzten Schritt wurden 50µL Stopp-Lösung hinzugefügt, dabei kam es zum Farbumschlag von blau auf gelb. Die optische Messung erfolgte bei 450 nm mit einem 540 nm Referenzfilter, zur Korrektur der optischen Unregelmäßigkeiten der Wellplatte. Der Assay hat eine LoD von 0,086 ng/mL und einen Messbereich von 0,125-8 µg/mL.<sup>129</sup>

### **2.4.3 Copeptin Messung**

Copeptin wurde in Serum-Proben mittels automatisiertem Sandwich-Immunofluoreszenzassay (B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP KRYPTOR compact PLUS, Hennigsdorf, Deutschland) basierend auf der TRACE™ Technology (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) gemessen.<sup>154</sup> Hierbei wird das vom Immunkomplex gemessene Signal mit einer Zeitverzögerung gemessen. Für den Assay wird ein mit Lumi4®-Terbium konjugierter polyklonaler Schafsantikörper (Kryptor-Konjugat), sowie ein mit Cyclohexyl konjugierter monoklonaler Mausantikörper (XL-Konjugat) verwendet. Die Inkubationszeit beträgt 14 Minuten. Das Kryptat (Donator) hat ein langlebiges Fluoreszenzsignal im Millisekundenbereich bei 620 nm. Währenddessen das XL-Protein (Akzeptor) ein kurzlebige Signal im Nanosekundenbereich bei 707 nm aufweist. Nach Anregen mittels Stickstofflaser mit 337 nm kommt es bei Immunkomplexbildung durch die räumliche Nähe des Kryptats und des XL-Proteins zu einer Signalverstärkung und Verlängerung der Lebensdauer der Akzeptorsignals bei 707 nm. Das in µ-Sekunden gemessene Signal des

Immunkomplexes ist proportional zur Copeptin Konzentration. Zur Qualitätssicherung werden 2 Kontrollen aus Pferdeserum mit bestimmter Konzentration ( $6,12 \text{ pmol/L} \pm 1,53 \text{ pmol/L}$  (2 SD) und  $110 \text{ pmol/L} \pm 22 \text{ pmol/L}$ ) in gleicher Weise wie die Proben nach jeder Kalibrierung mitgemessen. Die Anpassung der Standardkurve erfolgt ebenfalls mittels einer Probe aus Pferdeserum. Der Messbereich des Assays liegt mit automatischer Verdünnung bei  $0,7\text{-}2000 \text{ pmol/L}$  ( $2,814\text{-}8040 \text{ pg/mL}$ ) und hat eine funktionale Assaysensitivität von  $1,08 \text{ pmol/L}$  bei einer Inter-Assay-Präzision von 20 % gemäß der Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)-Richtlinie EP17-A2.<sup>29</sup> Die LoD liegt bei  $0,69 \text{ pmol/L}$ . Für Copeptin wurden die Grenzwerte einer gesunden Referenzpopulation basierend auf der Guttenberger Herzstudie mit  $18,9 \text{ pmol/L}$  für die 99. Perzentile,  $13 \text{ pmol/L}$  für die 97,5. Perzentile und  $9,8 \text{ pmol/L}$  für die 95. Perzentile Konzentration festgelegt.<sup>78</sup>

## 2.5 Statistische Analysen

Normalverteilte, kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder bei schiefer Verteilung als Median mit Interquantilbereich (IQR) dargestellt. Die Darstellung binärer, kategorischer Variablen erfolgt als absolute Anzahl mit Angabe des Prozentsatzes. Zur vorherigen Testung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet.<sup>142</sup> Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden mithilfe des Mann-Whitney U-Test<sup>93</sup>, des Student's T-Test<sup>149</sup> oder des exakten Tests nach Fisher<sup>43</sup> durchgeführt. Korrelationen zwischen den einzelnen Biomarkern (hs-cTnI, MRP-8/14, Copeptin) und kontinuierlichen, zum Teil nicht-parametrisch verteilten Variablen wurden mittels Spearman-Korrelationskoeffizienten dargestellt. Zur Darstellung der Verteilung von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin bei den verschiedenen Herzinfarkttypen wurden Boxplots verwendet. Hierbei wurden alle Werte, die außerhalb des Intervalls  $[Q_1 - 1.5 \text{ IQR}, Q_3 + 1.5 \text{ IQR}]$  (bei dem  $Q_1$  der 25. Perzentile und  $Q_3$  der 75. Perzentile entspricht) lagen, als Ausreißer definiert. Die Vorhersagegenauigkeit wurde als Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) mit Flächen unter der Receiver-Operating-Characteristic (AUROCs) und Konfidenzintervallen nach DeLong et al.<sup>39</sup> berechnet, basierend auf der Differenzierung zwischen binären Diagnosen nach kontinuierlichen Biomarkerniveaus. Basierend auf einer 2x2-Tabelle wurden Sensitivität, Spezifität, negativ prädikativer Wert (NPV) und positiv prädikativer Wert (PPV) der Biomarker MRP-8/14 Copeptin und hs-cTnI bestimmt. Um die Stärke der Assoziation zwischen Biomarker und Typ des MI zu

quantifizieren, wurden Odds Ratios (OR) berechnet. Dabei wurden Youden-optimierte Cut-offs für hs-cTnI MRP-8/14 und Copeptin verwendet.<sup>170</sup> Zudem wurde zusätzlich zur einfachen Regression multiple Regressionen mit weiteren Variablen wie dem TIMI-Risiko-Score und anderen kardialen Biomarkern durchgeführt, um eine Verzerrung der Effektstärke durch weitere Einflussfaktoren zu reduzieren. Die Visualisierung der OR's erfolgte mittels Forest-Plots. Die statistischen Tests waren zweiseitig, und p-Werte von  $<0,05$  wurden als signifikant angesehen. Alle Analysen wurden unter Verwendung des Softwarepakets R 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Baselinecharakteristika

In das BioACS-Register wurden 637 Patienten mit Verdacht auf ACS eingeschlossen. Von diesen Patienten wurde bei 377 Patienten (59,18 %) ein AMI diagnostiziert (n=86 STEMI, n=291 NSTEMI). Für die weiteren Analysen wurden nur die Patienten mit der finalen Diagnose NSTEMI betrachtet. Dies entspricht 77,19 % aller Infarktpatienten. Bei 253 Patienten lagen Null-Stunden-Werte für die Biomarker hs-cTnI, MRP-8/14 und Co-peptin vor (siehe Abbildung 7). Insgesamt wurde von diesen betrachteten Patienten bei 198 ein Typ 1 MI (T1MI) und bei 55 Patienten ein Typ 2 MI (T2MI) diagnostiziert. Die Baselinecharakteristika der NSTEMI Patienten mit T1- und T2MI werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Im Durchschnitt waren die Patienten 72,68 Jahre (IQR 62,37-79,81 Jahre) alt und in 66,8 % der Fälle männlich, dabei unterschieden sich die Subkohorten der Patienten mit T1- und T2MI nicht signifikant. Ebenso zeigten sich auch bei den kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Adipositas, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen und familiärer Disposition, bei der klinischen Präsentation bei Aufnahme und dem Outcome, wie Tod, MI oder Schlaganfall, keine signifikanten Unterschiede. Bei den kardiovaskulären Vorerkrankungen unterschieden sich die Kohorten lediglich bei der Vorgeschichte eines Vorhofflimmerns (VHF). So bestand bei 24 T1MI-Patienten (13,04%) und 19 T2MI-Patienten (36,54%;  $p < 0,001$ ) ein VHF.

Der T2MI ist assoziiert mit einer schlechteren Nierenfunktion (GFR T1MI: 84,83 (57,11-102,93) ml/min/1,73m<sup>2</sup> versus GFR T2MI: 67,08 (43,5-93,94) ml/min/1,73m<sup>2</sup>; Kreatinin T1MI 0,9 (0,73-1,2) mg/dl versus Kreatinin T2MI 1,01 (0,78-1,46) mg/dl), höhere CRP-Konzentrationen (T1MI 0,3 (0,2-1) mg/dl versus T2MI 0,6 (0,3-1,5) mg/dl), sowie ebenfalls höheren NT-proBNP-Konzentrationen (T1MI 854,1 (246,4-2506) pg/ml versus T2MI 1976 (512,6-5189) pg/ml). Währenddessen der T1MI mit einer höheren CK-MB (T1MI 32 (22,25-63,75) U/l versus T2MI 24 (16,5-30,5) U/l) und hs-cTnT-Konzentration (T1MI 101,25 (32,73-311,1) pg/ml versus T2MI 44,9 (22,1-131,05) pg/ml) assoziiert ist.

		NSTEMI		NSTEMI-Typ 1	NSTEMI-Typ 2	
	Typ [Einheit]	Datenverfügbarkeit	n = 253	n = 198	n = 55	p-Wert
Alter	Med (IQR), [a] <sup>1</sup>	253 / 253	72,68 (62,37-79,81)	72,31 (60,67-78,85)	74,59 (66,36-80,26)	0,154
männlich	n (%), [n]	253 / 253	169 (66,80)	135 (68,18)	34 (61,82)	0,419
Zeit – Symptombeginn	Med (IQR), [h] <sup>2</sup>	142 / 253	14,2 (4,97-38,65)	16,9 (7-55,8)	8 (3,6-15,1)	0,004
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>						
Adipositas	n (%), [n]	240 / 253	70 (29,17)	51 (27,27)	19 (35,85)	0,233
AH <sup>3</sup>	n (%), [n]	245 / 253	221 (92,08)	172 (91,49)	49 (94,23)	0,820
Dyslipidämie	n (%), [n]	245 / 253	163 (70,56)	128 (71,11)	35 (68,63)	0,875
Diabetes Mellitus	n (%), [n]	245 / 253	93 (39,41)	72 (39,34)	21 (39,62)	0,875
Rauchen	n (%), [n]	245 / 253	65 (40,37)	54 (43,20)	11 (30,56)	0,301
Fam. Disposition	n (%), [n]	245 / 253	59 (30,73)	48 (31,79)	11 (26,83)	0,591
<b>Kardiovaskuläre Vorerkrankungen</b>						
KHK <sup>4</sup>	n (%), [n]	245 / 253	119 (56,4)	95 (59,75)	24 (46,15)	0,647
Herzinsuffizienz	n (%), [n]	245 / 253	13 (5,68)	8 (4,49)	5 (9,80)	0,164
VHF <sup>5</sup>	n (%), [n]	245 / 253	43 (18,22)	24 (13,04)	19 (36,54)	p<0,001
<b>Laborparameter</b>						
eGFR <sup>6</sup>	Med (IQR), [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	253 / 253	81,12 (53,72-101,14)	84,83 (57,11-102,93)	67,08 (43,5-93,94)	0,016
Kreatinin	Med (IQR), [mg/dl]	253 / 253	0,93 (0,74-1,25)	0,9 (0,73-1,20)	1,01 (0,78-1,46)	0,070
hs-cTnT	Med (IQR), [pg/mL]	252 / 253	71 (29,48-269,5)	101,25 (32,73-311,10)	44,9 (22,1-131,05)	0,001
Cholesterin	MW± SD, [mg/dl]	204 / 253	198 ± 45,13	201,17 ± 43,94	187,43 ± 47,88	0,083
LDL <sup>7</sup>	Med (IQR), [mg/dl]	196 / 253	112,5 (89-146,25)	117,5 (92,75-148)	103 (75,5-129,75)	0,059
HDL <sup>8</sup>	Med (IQR), [mg/dl]	204 / 253	51 (39-65)	51 (40-65)	50 (38,50-64,50)	0,574
CRP <sup>9</sup>	Med (IQR), [mg/dl]	250 / 253	0,40 (0,20-1,20)	0,30 (0,20-10)	0,60 (0,30-1,50)	0,016
NT-proBNP <sup>10</sup>	Med (IQR), [pg/mL]	184 / 253	931,80 (288,50-3120)	854,10 (246,40-2506)	1976 (512,60-5189)	0,03
CK-MB <sup>11</sup>	Med (IQR), [U/L]	125 / 253	32 (21,00-58,00)	32 (22,25-63,75)	24 (16,50-30,50)	0,016
<b>Präsentation bei Aufnahme</b>						
AP (CCS > 1) <sup>12</sup>	n (%), [n]	163 / 253	29 (17,79)	22 (17,05)	7 (20,59)	0,811
Dyspnoe (NYHA > 2)	n (%), [n]	166 / 253	53 (31,93)	38 (29,01)	15 (42,86)	0,195
Synkope	n (%), [n]	164 / 253	15 (9,15)	10 (7,94)	5 (13,16)	0,329
Vertigo	n (%), [n]	150 / 253	28 (18,67)	20 (17,09)	8 (24,24)	0,34
<b>Follow-up</b>						
Tod	n (%), [n]	219 / 253	58 (26,48)	44 (25,58)	14 (29,79)	0,592
Schlaganfall	n (%), [n]	205 / 253	9 (4,39)	7 (4,27)	2 (4,88)	1
MI	n (%), [n]	205 / 253	18 (8,82)	15 (9,20)	3 (7,32)	0,771

Tabelle 3 Basisdaten NSTEMI-BioACS: Klinische Daten von 253 NSTEMI-Patienten aus dem BioACS-Register mit den Subkohorten Typ 1 MI und Typ 2 MI.

Kontinuierliche Variablen werden als Median (Med) mit Interquantilrange (IQR) oder als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) angegeben; Binäre Variablen werden als absolute Zahlen (n) mit prozentualem Anteil (%) angegeben. Die p-Werte beziehen sich auf die Kohorten der T1- und T2MI-Patienten. Abkürzungen: <sup>1</sup>a, Jahr; <sup>2</sup>h, Stunde; <sup>3</sup>AH, Arterielle Hypertonie; <sup>4</sup>KHK, Koronarer Herzerkrankung; <sup>5</sup>VHF,

Vorhofflimmern; <sup>6</sup> eGFR, geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate; <sup>7</sup> LDL, Low Density Lipoprotein; <sup>8</sup> HDL, High Density Lipoprotein; <sup>9</sup> CRP, C-reaktives Protein; <sup>10</sup> NT-proBNP, N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; CK-MB, <sup>11</sup> Kreatinkinase-MB; <sup>12</sup> AP, Angina Pectoris.

### 3.1.1 NSTEMI-Patienten mit Diagnose Typ 2 MI

Bei den 55 NSTEMI-Patienten mit T2MI konnten mittels Koronarangiographie und weiteren Untersuchungen folgende Ursachen für die Entstehung des T2MI detektiert werden:

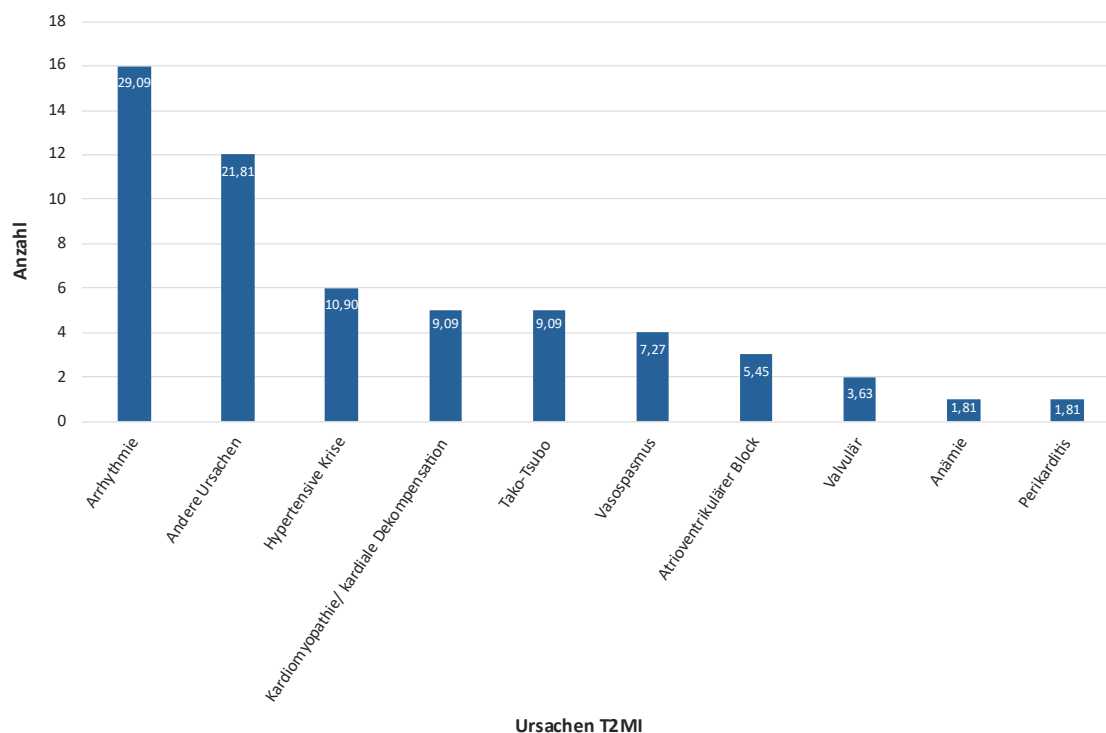


Abbildung 9 Ursachen des Typ 2 Myokardinfarkts

Das Balkendiagramm zeigt die Ursachen (x-Achse) für den T2MI bei den 55 NSTEMI-T2MI-Patienten des BioACS-Registers. Links angefangen mit der häufigsten Ursache, absteigend in der Häufigkeit nach rechts. Auf der y-Achse sind die Absoluten Anzahlen (n) angegeben. Die weißen Zahlen in den Balken geben den entsprechenden prozentualen Anteil an.

Die häufigsten Ursachen für den T2MI in dieser Kohorte waren Arrhythmien (29,09 %), eine Hypertensive Krise (10,90 %) oder Kardiomyopathien und kardiale Dekompensation (9,09 %). Bei ca. einem Fünftel der T2MI-Patienten (21,81 %) konnte keine genaue Ursache ermittelt werden.

## 3.2 Biomarkerkonzentrationen in Patienten mit T1- und T2MI

### 3.2.1 Hs-cTnI Konzentrationen in Patienten mit T1- und T2MI

Die hs-cTnI-Konzentrationen in 198 T1-NSTEMI-Patienten im Vergleich zu 55 T2-NSTEMI-Patienten sind in Abbildung 10 dargestellt. Die hs-cTnI-Konzentrationen zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten, im weiteren Verlauf als 0 Stunden (0 h) Werte bezeichnet, unterscheiden sich in Patienten mit NSTEMI T1 und T2 signifikant ( $p < 0,001$ ). So zeigen die Patienten mit T1MI eine mediane hs-cTnI-Konzentration von 447,2 (IQR 60,7 – 1999,5) ng/l, während der Median bei Patienten mit T2MI nur bei 48,4 (IQR 11,65 – 305,85) ng/l liegt.

Die Veränderungen der hs-cTnI Werte im Verlauf des Myokardinfarkts zeigten 3 Stunden (3 h) nach Studieneinfluss einen weiteren Anstieg mit weiterhin signifikant höheren hs-cTnI-Konzentrationen bei Patienten mit T1MI (515,55 [IQR 73,53 – 2568,1] ng/l) im Vergleich zu Patienten mit T2MI (81,6 [IQR 22,22 – 340,35] ng/l;  $p < 0,001$ ). Auch das absolute Delta ( $\Delta_{0-3\text{ h}}$ ), also die Veränderung der Konzentrationen über die Zeit, war bei den Patienten mit T1MI signifikant größer als bei Patienten mit T2MI (93,25 [IQR 13,45-786,02] ng/l vs. 20,4 [IQR 2,5-106,47] ng/L),  $p < 0,001$ ).

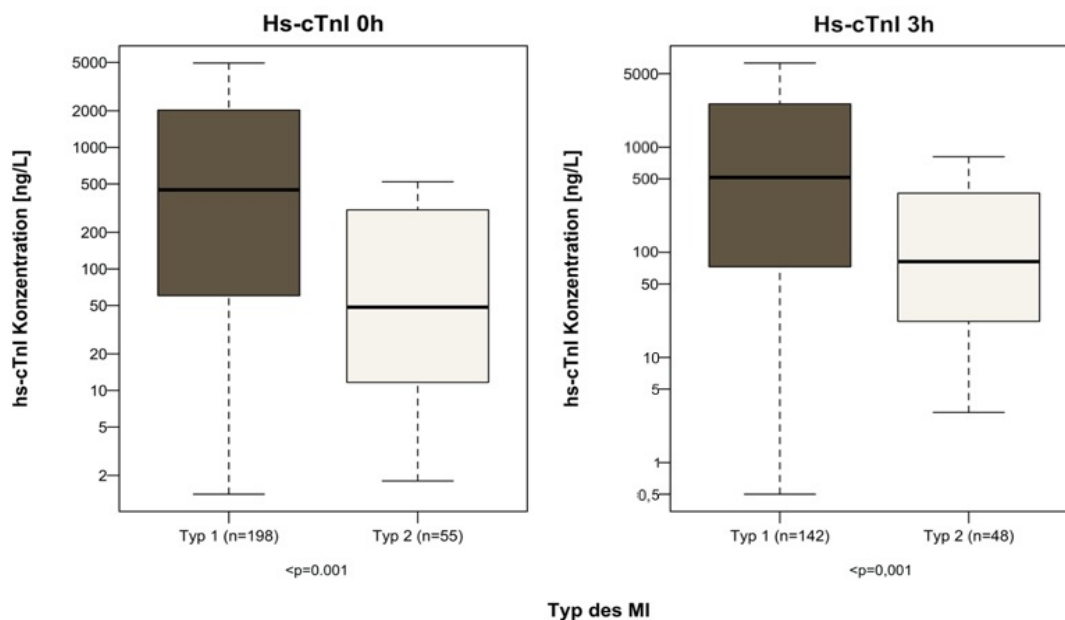


Abbildung 10 Verteilung von hs-cTnI in NSTEMI-Patienten mit T1- und T2MI

Die x-Achse mit den hs-cTnI-Konzentrationen in ng/L ist logarithmiert skaliert. Auf der y-Achse wird zwischen NSTEMI-Patienten mit Typ 1 Myokardinfarkt und Typ 2 Myokardinfarkt differenziert, dabei geben die Zahlen in Klammern die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten an. Die linke Seite zeigt

die hs-cTnI-Konzentrationen direkt bei Aufnahme in der CPU (0h); die rechte Seite die hs-cTnI-Konzentrationen nach drei Stunden (3h). Ausreißer wurden in allen Plots bei der Darstellung ausgeschlossen.

### 3.2.2 MRP-8/14 Konzentrationen in Patienten mit T1- und T2MI

Im Gegensatz zu den hs-cTnI-Konzentrationen sind die MRP-8/14-Konzentrationen bei den Patienten mit T2MI höher als bei Patienten mit T1MI (siehe Abbildung 11). So liegt die mediane MRP-8/14-Konzentration bei 3,53 (IQR 1,92 – 6,48)  $\mu\text{g/ml}$  bei Patienten mit T2MI, wohingegen Patienten mit einem T1MI nur eine mediane Konzentration von 2,4 (IQR 1,4 – 3,79;  $p = 0,007$ ) zeigen.

Im Verlauf des AMI drei Stunden nach Vorstellung zeigt sich bereits ein deutlicher Abfall der MRP-8/14 Konzentrationen. Betrachtet man dabei die absolute Konzentrationsänderung in beiden Gruppen ist diese bei den Patienten mit T2MI signifikant größer (0,43 [IQR 0,24-1,02]  $\mu\text{g/ml}$  beim T1MI vs. 1,13 [IQR 0,78-1,51]  $\mu\text{g/ml}$  beim T2MI;  $p = 0,01$ ). Trotz dessen sind die MRP-8/14 Werte nach 3h bei Patienten mit T2MI signifikant höher ( $p = 0,022$ ) als beim T1MI (3,14 [IQR 1,56 - 3,62]  $\mu\text{g/ml}$  versus 1,52 [IQR 0,95 – 2,41]  $\mu\text{g/ml}$ ).

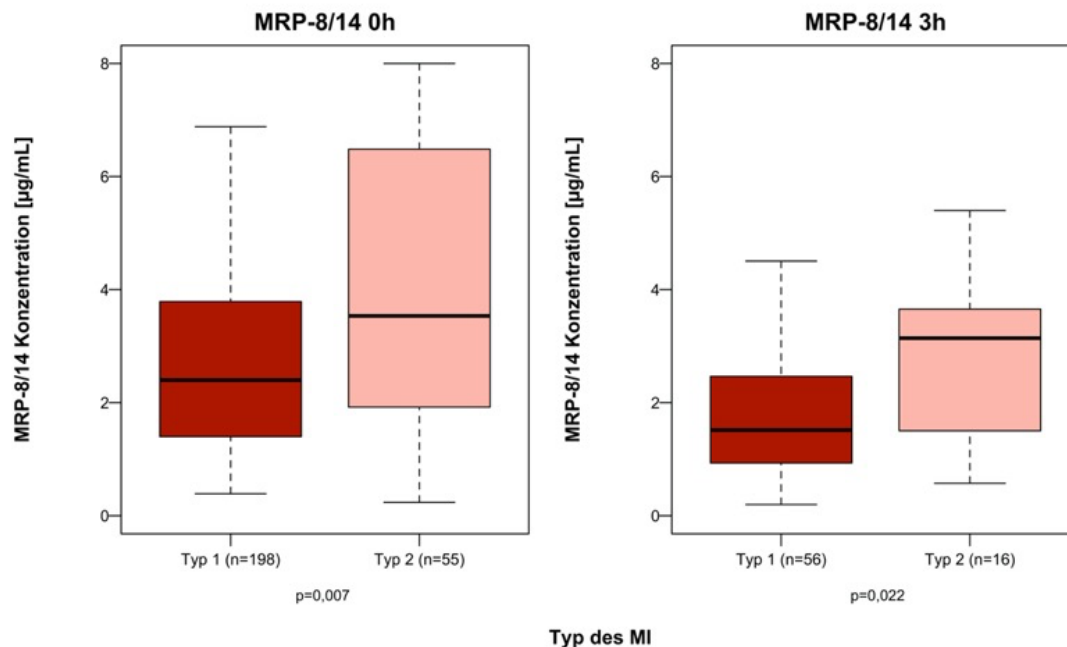


Abbildung 11 Verteilung von MRP-8/14 in NSTEMI-Patienten mit T1- und T2MI

Auf der x-Achse sind die MRP-8/14 Konzentrationen in  $\mu\text{g/mL}$  dargestellt und auf der y-Achse wird zwischen NSTEMI-Patienten mit Typ 1 Myokardinfarkt und Typ 2 Myokardinfarkt differenziert. Die Zahlen in Klammern geben dabei die Anzahl der verfügbaren Daten an. Die linke Seite zeigt die MRP-8/14-

Konzentrationen direkt bei Aufnahme in der CPU (0h); die rechte Seite die MRP-8/14-Konzentrationen nach drei Stunden (3h). Ausreißer wurden in der Darstellung der Boxplots ausgeschlossen.

### 3.2.3 Copeptin Konzentrationen in Patienten mit T1- und T2MI

Ähnlich wie bei MRP-8/14 sind auch die Copeptin Werte bei Patienten mit T2MI signifikant höher als bei T1MI-Patienten (siehe Abbildung 12). Der Median der T2MI-Patienten beträgt 15,15 (IQR 6,90 – 45,69) pmol/l, wohingegen die Copeptin-Konzentration beim T1MI nur bei 9,05 (IQR 4,86 – 26,04;  $p = 0,012$ ) pmol/l liegt.

Die Veränderung der Copeptinwerte bei den T2MI-Patienten zeigt sich im Verlauf des MI einen Anstieg auf 19,31 (IQR 7,33 – 38,22) pmol/l. Währenddessen der mediane 3h-Copeptinwert auf 6,22 (IQR 3,83 – 11,57;  $p = 0,11$ ) pmol/l fällt. Betrachtet man die absoluten Konzentrationsunterschiede  $\Delta_{0-3\text{ h}}$  zeigen, die Patienten mit T2MI eine größere Dynamik mit einem  $\Delta_{0-3\text{ h}}$  mit 5,15 (IQR 1,11-11,97) pmol/l beim T2MI und lediglich 1,47 (IQR 0,46-3,97) pmol/l beim T1MI ( $p = 0,035$ ).

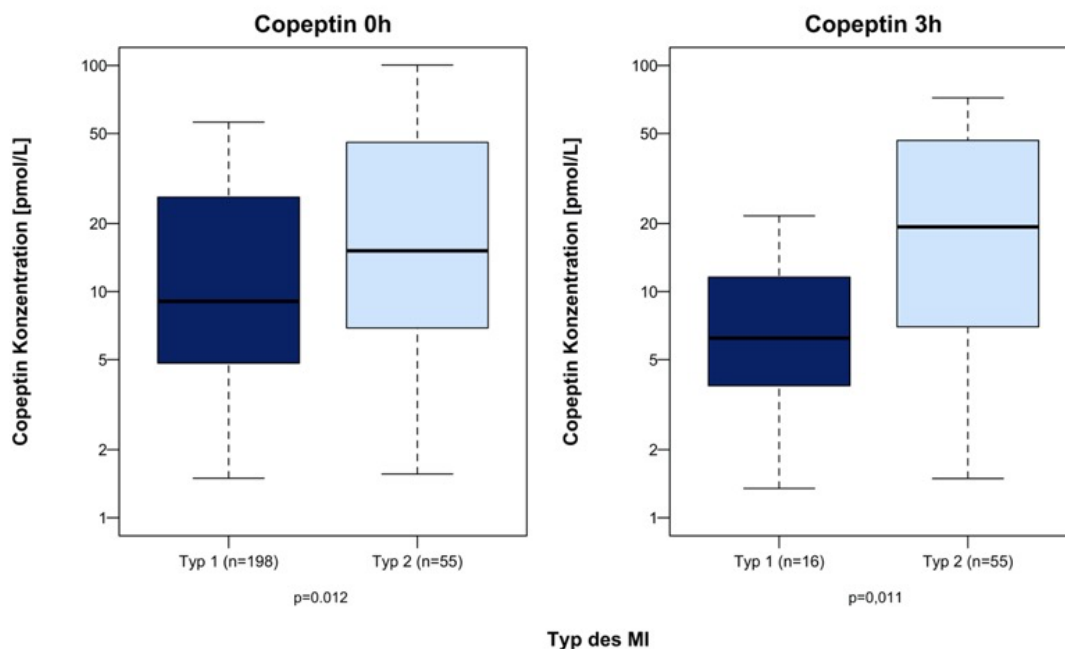


Abbildung 12 Verteilung von Copeptin in NSTEMI-Patienten mit T1- und T2MI

Die x-Achse mit den Copeptin Konzentrationen in pmol/L ist logarithmiert skaliert. Auf der y-Achse wird zwischen NSTEMI-Patienten mit Typ 1 Myokardinfarkt und Typ 2 Myokardinfarkt differenziert, dabei geben die Zahlen in Klammern die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten an. Die linke Seite zeigt

die Copeptin-Konzentrationen direkt bei Aufnahme in der CPU (0h); die rechte Seite die Copeptin-Konzentrationen nach drei Stunden (3h). Ausreißer wurden in allen Plots bei der Darstellung ausgeschlossen.

### 3.3 Einflussfaktoren auf die Biomarkerspiegel von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin

#### 3.3.1 Kontinuierlichen Baseline-Variablen als Einflussfaktoren auf die Biomarker hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin

Die Spearman-Korrelationen von verschiedenen kontinuierlichen Variablen, wie z.B. diverse Routinelaborparameter, mit den Biomarkern hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin sind in Abbildung 13 dargestellt. Da lediglich die Cholesterin-Konzentrationen in den 253 NSTEMI-Patienten normalverteilt ist, wurde sich für die nicht-parametrische Korrelation nach Spearman entschieden.

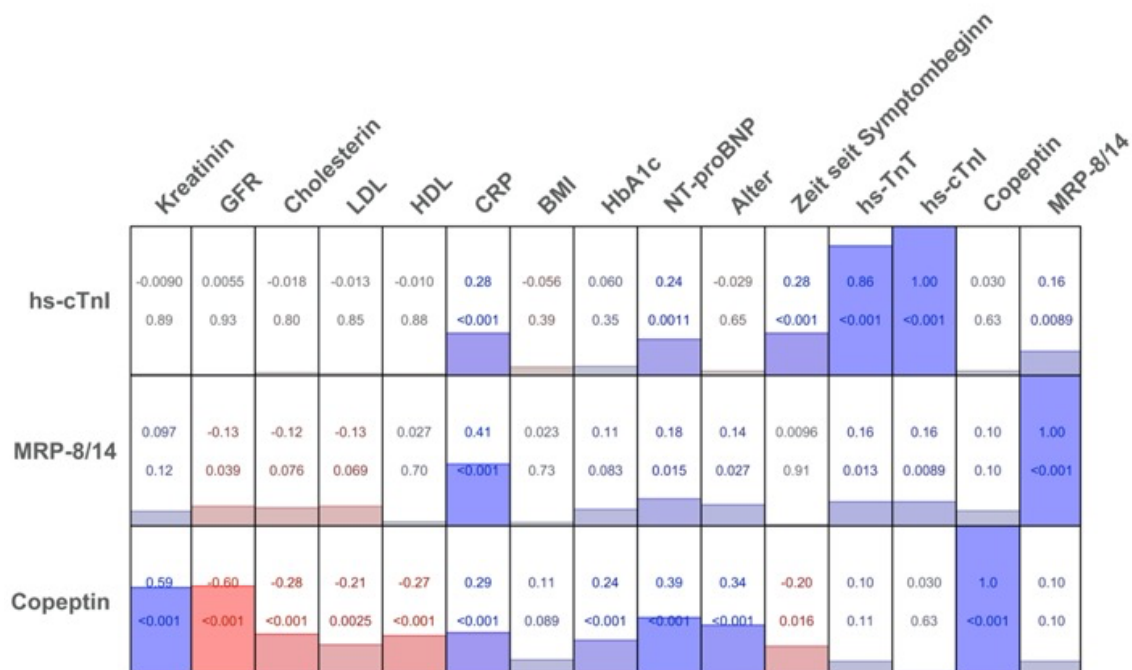


Abbildung 13 Kontinuierliche Baseline-Parameter als mögliche Einflussfaktoren auf hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin

In der Abbildung werden nicht-parametrische Korrelationen nach Spearman von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin mit verschiedenen kontinuierlichen Variablen in 253 NSTEMI-Patienten dargestellt. Die obere Zahl gibt den Spearman-Korrelationskoeffizienten an, die untere den entsprechenden p-Wert.

Hs-cTnI korreliert stark positiv mit hs-cTnT und zeigt einen Spearman-Korrelationskoeffizienten von 0,86 ( $p < 0,001$ ). Zudem korreliert hs-cTnI leicht mit den Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) (0,28;  $p < 0,001$ ), mit NT-proBNP (0,24;  $p = 0,0011$ ) und mit der Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Aufnahme im Krankenhaus (0,28;  $p < 0,001$ ).

Die MRP-8/14-Konzentration korreliert hingegen nur mit der CRP-Konzentration. Hier wird ein Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,48 ( $p < 0,001$ ) erreicht.

Der dritte Biomarker Copeptin ist mit einer schlechteren Nierenfunktion assoziiert. So zeigt sich eine positive Korrelation mit Kreatinin (0,59;  $p < 0,001$ ) und eine negative Korrelation mit der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (-0,60;  $p < 0,001$ ). Des Weiteren korreliert Copeptin leicht negativ mit den Lipidwerten (Cholesterin, LDL und HDL) sowie mit der Zeit seit Symptombeginn und leicht positiv mit CRP, dem HbA1c-Wert, NT-proBNP und dem Alter der Patienten.

### **3.3.2 Beeinflussung der Biomarkerspiegel durch Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Patienten**

In einem weiteren Schritt wurde untersucht ob das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren oder bestimmten Herz-Kreislaufenerkrankungen einen Einfluss auf die Biomarkerkonzentrationen von hs-cTnI (Tabelle 4), MRP-8/14 (Tabelle 5) und Copeptin (Tabelle 6) haben.

#### **3.3.2.1 Konzentrationsunterschiede von hs-cTnI bei binären Baselineparametern**

Bei den hs-cTnI-Konzentrationen fällt auf, dass diese bei Patienten ohne vorbekannte Hypercholesterinämie mit 482,75 (IQR 87 – 2283,75) ng/l signifikant höher sind als bei Patienten mit einer vorbekannten Hypercholesterinämie (230,4 [IQR 31,9 – 890,45] ng/l;  $p = 0,038$ ), dabei unterscheiden sich die Medianen Cholesterinkonzentrationen derjenigen mit und ohne vorbekannte Hypercholesterinämie bei Aufnahme nicht signifikant (Ja: 192 [IQR 168 – 229,0] mg/dl und Nein: 194 [IQR 169 - 225] mg/dl). Ähnlich Ergebnisse wie das Cholesterin in diesen beiden Gruppen erzielten auch die LDL- und HDL-Konzentration. Auch sie unterscheiden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant.

Patienten mit dem kardiovaskulären Risikofaktor Rauchen zeigten mit 473,30 (IQR 75,90 – 1505,80) ng/l höhere hs-cTnI-Konzentrationen als Nichtraucher bzw. ehemalige Raucher (203,25 [IQR 26,88 – 822,50] ng/l;  $p = 0,058$ ). Bei den hs-cTnI-Konzentrationen nach drei Stunden zeigte sich dieser Unterschied sogar signifikant (Raucher: hs-cTnI<sub>3h</sub> von 832,90 [IQR 103,40 – 3814,00] ng/l versus nicht-Raucher: hs-cTnI<sub>3h</sub> von 234,40 [IQR 35,70 – 944,00] ng/l;  $p = 0,018$ ).

Bei den Endpunkten Tod, MI und Schlaganfall im Follow-up konnten weder bei den 0-Stunden-Werten noch bei den 3-Stunden-Werten signifikante Unterschiede in der hs-cTnI-Konzentration festgestellt werden.

	Ja	Nein	p-Wert
weibliches Geschlecht	n = 84 342,90 (29,40-1508,90)	n = 169 242,70 (37,60-1309,70)	0,781
<b>Risikofaktoren</b>			
Arterielle Hypertension	n = 221 267,00 (32,10-1309,70)	n = 19 370,90 (114,55-915,95)	0,643
Hypercholesterinämie	n = 163 230,40 (31,90-890,45)	n = 68 482,75 (87,00-2283,75)	0,038
Diabetes mellitus	n = 93 338,20 (52,00-1466,30)	n = 143 241,70 (27,55-1119,30)	0,212
Rauchen	n = 65 473,30 (75,90-1505,80)	n = 152 203,25 (26,88-822,50)	0,058
familiäre Disposition	n = 59 336,40 (28,10-1244,60)	n = 133 238,70 (34,30-1099,80)	0,649
<b>Vorerkrankungen</b>			
bekannte KHK	n = 119 203,60 (28,80-817,35)	n = 92 342,90 (30,88-1346,15)	0,252
bekannte Herzinsuffizienz	n = 13 52,00 (27,90-2616,70)	n = 216 287,60 (32,00-1313,95)	0,635
bekanntes VHF	n = 43 110,5 (20,80-767,06)	n = 193 305,30 (37,60-1522,10)	0,156

Tabelle 4 Konzentrationsunterschiede von hs-cTnI mit binären Variablen

Die Daten zeigen die Biomarkerkonzentrationen von hs-cTnI mit verschiedenen binären Variablen in 253 NSTEMI-Patienten mit T1- und T2MI. Hierbei wird das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren/kardialen Vorerkrankungen als Ja und das nicht-Vorhandensein als Nein klassifiziert. Angegeben ist die mediane hs-cTnI-Konzentration in ng/l sowie die 25. und 75. Perzentile mit der absoluten Anzahl (n) an Patienten, auf die das jeweilige Merkmal zutrifft.

### 3.3.2.2 Konzentrationsunterschiede von MRP-8/14 bei binären Baseline-merkmalen

Ähnlich wie beim hs-cTnI konnten auch beim MRP-8/14 keine signifikanten Geschlechtsspezifischen Konzentrationsunterschiede ausgemacht werden. Dafür zeigte sich bei Patienten mit arterieller Hypertonie und einem Diabetes mellitus signifikant höhere MRP-8/14-Level als bei NSTEMI Patienten ohne diese Erkrankungen (siehe Tabelle 5). Bei allen anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie kardialen Vorerkrankungen konnten keine signifikanten Unterschiede in den MRP-8/14-Konzentrationen gefunden werden.

	Ja	Nein	p-Wert
weibliches Geschlecht	n = 84 2,76 (1,68-4,28)	n = 169 2,45 (1,40-4,10)	0,400
<b>Risikofaktoren</b>			
arterielle Hypertension	n = 221 2,62 (1,60-4,38)	n = 19 1,31 (0,99-2,66)	0,010
Hypercholesterinämie	n = 163 2,45 (1,41-4,41)	n = 68 3,06 (1,53-4,13)	0,669
Diabetes mellitus	n = 93 2,81 (1,84-4,43)	n = 143 2,30 (1,33-4,06)	0,028
Rauchen	n = 65 2,98 (1,41-4,38)	n = 152 2,42 (1,49-4,13)	0,537
familiäre Disposition	n = 59 2,15 (1,28-4,17)	n = 133 2,62 (1,60-4,73)	0,202
<b>Vorerkrankungen</b>			
bekannte KHK	n = 119 2,17 (1,33-4,56)	n = 92 2,90 (1,71-4,54)	0,131
bekannte Herzinsuffizienz	n = 13 3,21 (1,80-4,24)	n = 216 2,52 (1,48-4,32)	0,359
bekanntes VHF	n = 43 3,37 (1,61-5,58)	n = 193 2,5 (1,46-4,11)	0,261

Tabelle 5 Konzentrationsunterschiede von MRP-8/14 in binären Variablen

Die Daten zeigen Korrelationen von MRP-8/14 mit verschiedenen binären Variablen in 253 NSTEMI-Patienten mit T1- und T2MI. Angegeben ist die mediane MRP-8/14-Konzentration in µg/ml sowie die 25. und 75. Perzentile mit der absoluten Anzahl (n) an Patienten, auf die das jeweilige Merkmal zutrifft.

### 3.3.2.3 Konzentrationsunterschiede von Copeptin bei binären Baseline- und Follow up-Merkmalen

Höhere Konzentrationen des Biomarkers Copeptin waren in NSTEMI assoziiert mit einer vorbekannten Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz 47,40 [IQR 25,29 – 70,31] pmol/l versus keine Herzinsuffizienz 9,31 [IQR 4,77 – 25,79] pmol/l;  $p = 0,001$ ) sowie mit einem bereits bestehendem VHF (VHF 27,62 [IQR 10,00 – 49,23] pmol/l versus kein-VHF 8,93 [IQR 4,64-24,29] pmol/l;  $p < 0,001$ ). NSTEMI-Patienten mit Diabetes mellitus zeigten höhere Copeptin-Werte. Hier lag die mediane Konzentration bei 18,47 (IQR 7,08 – 19,73) pmol/l, während NSTEMI-Patienten ohne Diabetes nur einen Median von 7,81 (IQR 4,75 – 19,73;  $p = 0,001$ ) pmol/l aufwiesen.

	Ja	Nein	p-Wert
weibliches Geschlecht	n = 84 9,31 (4,19-26,53)	n = 169 10,50 (5,61-28,25)	0,397
<b>Risikofaktoren</b>			
arterielle Hypertension	n = 221 10,50 (5,23-30,39)	n = 19 6,60 (4,67-9,43)	0,051
Hypercholesterinämie	n = 163 9,46 (4,65-27,87)	n = 68 13,80 (6,35-28,37)	0,162
Diabetes mellitus	n = 93 18,47 (7,08-39,17)	n = 143 7,81 (4,75-19,73)	0,001
Rauchen	n = 65 9,85 (5,15-22,46)	n = 152 10,48 (5,22-27,34)	0,472
familiäre Disposition	n = 59 7,09 (4,30-16,59)	n = 133 11,59 (5,36-30,39)	0,018
<b>Vorerkrankungen</b>			
bekannte KHK	n = 119 10,60 (5,39-34,36)	n = 92 10,48 (5,09-27,08)	0,644
bekannte Herzinsuffizienz	n = 13 47,40 (25,29-70,31)	n = 216 9,31 (4,77-25,79)	0,001
bekanntes VHF	n = 43 27,62 (10,00-49,23)	n = 193 8,93 (4,64-24,29)	$p < 0,001$

Tabelle 6 Konzentrationsunterschiede von Copeptin mit binären Variablen

Die Daten zeigen Korrelationen von Copeptin mit verschiedenen binären Variablen in 253 NSTEMI-Patienten mit T1- und T2MI. Angegeben ist die mediane Copeptin-Konzentration in pmol/l sowie die 25. und 75. Perzentile mit der absoluten Anzahl (n) an Patienten, auf die das jeweilige Merkmal zutrifft.

### 3.3.3 Biomarkerspiegel und klinischer Verlauf

In einem weiteren Schritt wurde geschaut, ob die initialen Baseline-Biomarkerkonzentrationen von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin sich bezüglich der Follow-up Endpunkte Tod, MI und Schlaganfall unterschieden (Tabelle 7).

Bei allen Endpunkten (Tod, MI und Schlaganfall) konnten weder bei den 0-Stunden-Werten noch bei den 3-Stunden-Werten signifikante Unterschiede in der hs-cTnI-Konzentration festgestellt werden. Ebenso konnten bei den Endpunkten Schlaganfall und MI keine signifikanten Unterschiede der Baseline MRP-8/14- und Copeptin-Konzentration ausgemacht werden.

Anders sah es beim Endpunkt Tod aus, hier waren die Baseline-MRP-8/14-Werte bei Patienten, die im weiteren Verlauf verstarben mit 3,23 (IQR 1,75 – 5,72) µg/ml deutlich höher als bei Patienten, die zum Follow-up-Zeitpunkt nicht verstorben waren (2,2 [IQR 1,33 – 4,06] µg/ml; p = 0,04). Auch die Baseline-Konzentration von Copeptin waren signifikant höher bei Patienten, die im Verlauf verstorben sind (25,17 [IQR 9,88 – 55,19] pmol/l) im Vergleich zu denen, die überlebten (7,96 [IQR 4,8 – 20,3] pmol/l; p < 0,001). Dies zeigte sich bei Copeptin auch bei den drei Stunden Werten. So wiesen Patienten, die verstarben, signifikant höhere 3h Copeptin-Werte (20,00 [IQR 8,82 – 36,92] pmol/l) im Vergleich zu den überlebenden (6,38 [IQR 3,74 – 11,52] pmol/l; p = 0,008) auf.

Follow-up	Ja	Nein	p-Wert
<b>hs-cTnI [ng/l]</b>			
Tod	n = 58 301,40 (49,05-2033,67)	n = 161 275,10 (28,20-1169,70)	0,328
Schlaganfall	n = 9 639,90 (93010-238,40)	n = 196 254,85 (32,00-1229,12)	0,512
MI	n = 18 202,90 (20,95-457,70)	n = 186 272,55 (33,55-1463,6)	0,199
<b>MRP-8/14 [µg/ml]</b>			
Tod	n = 58 3,23 (1,75-5,72)	n = 161 2,4 (1,35-4,10)	0,040
Schlaganfall	n = 9 3,44 (1,20-8,00)	n = 196 2,58 (1,42-4,14)	0,384
MI	n = 18 2,69 (1,19-4,27)	n = 186 2,61 (1,43-4,25)	0,884

Copeptin [pmol/l]			
Tod	n = 58 25,17 (9,88-55,19)	n = 161 7,96 (4,80-20,30)	p < 0,001
Schlaganfall	n = 9 10,47 (3,24-16,52)	n = 196 10,20 (5,35-25,79)	0,529
MI	n = 18 9,16 (5,65-12,28)	n = 186 10,40 (5,20-26,52)	0,513

Tabelle 7 Konzentrationsunterschiede der Baseline-Biomarkerlevel bei den Follow-up Endpunkten Tod, MI und Schlaganfall

Die Daten zeigen Konzentrationen von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin bei verschiedenen binären Follow-up Variablen (Tod, MI und Schlaganfall) in 253 NSTEMI-Patienten mit T1- und T2MI. Angegeben sind die medianen Konzentrationen (hs-cTnI in ng/l; MRP-8/14 in µg/ml; Copeptin in pmol/l) sowie die 25. und 75. Perzentile mit der absoluten Anzahl (n) an Patienten, auf die das jeweilige Merkmal zutrifft.

### 3.4 Differenzierung zwischen Patienten mit T1- und T2MI mittels MRP-8/14, Copeptin und hs-cTnI

#### 3.4.1 MRP-8/14, Copeptin und Troponin zur Unterscheidung des T2- und T1MI

Die diskriminierende Fähigkeit der Biomarker hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin zur Unterscheidung zwischen T2- und T1MI wurde mittels Receiver Operating Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) und den dazugehörigen Flächen unter den Kurven (AUROC) untersucht (siehe Abbildung 14).

Die diskriminierende Fähigkeit von hs-cTnI als einzelner Biomarker erreichte eine AUROC von 0,707 mit einem 95% Konfidenzintervall (95 CI) von 0,632 bis 0,783 zur Detektion des T2MI. Währenddessen erzielten Copeptin und MRP-8/24 als individuelle Biomarker nur moderate AUC's von 0,611 (95 CI 0,524 - 0,698) bzw. 0,616 (95 CI 0,536 - 0,702) um zwischen NSTEMI-Patienten mit T2- und T1MI zu differenzieren.

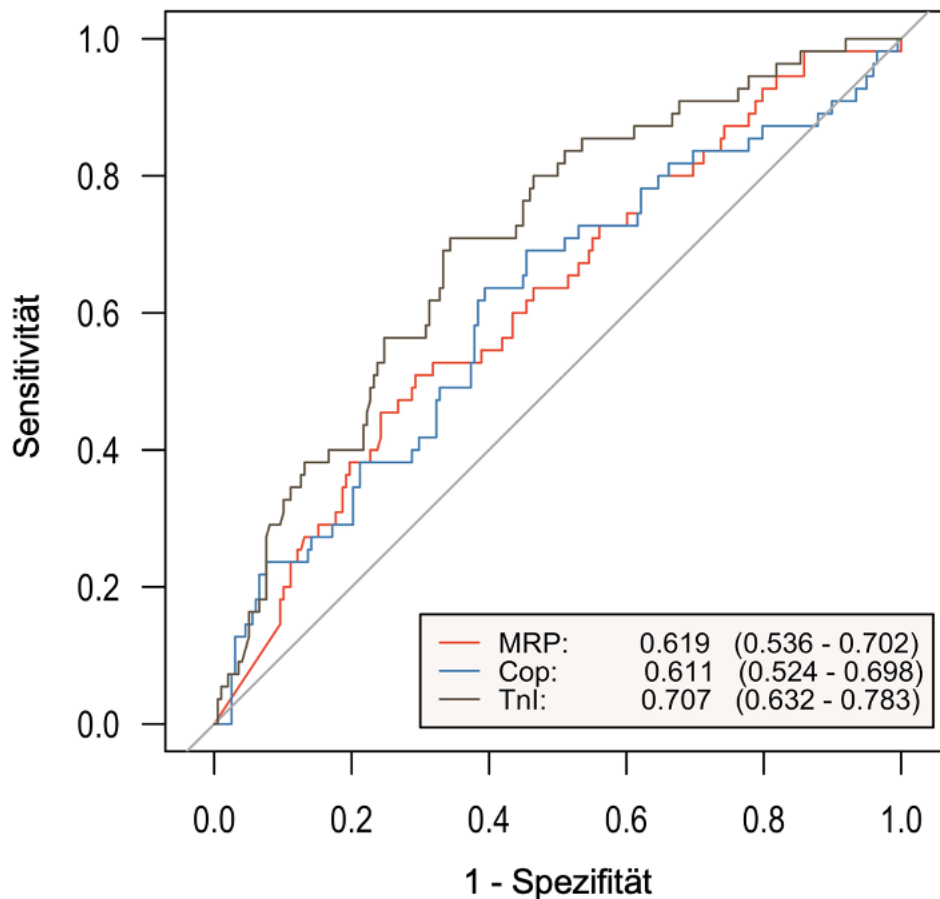


Abbildung 14 Differenzierung des T1- und T2MI in NSTEMI-Patienten mit Hilfe der Biomarker hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin

Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve mit korrespondierender Fläche unter der Kurve (AUC) und 95. Perzentile. Dargestellt sind die ROC-Kurven von hs-cTnI (TnI), MRP-8/14 (MRP) und Copeptin (Cop) in 55 T2MI versus 198 T1MI Patienten.

### 3.4.2 Differenzierung zwischen T2- und T1MI mittels Kombination der Biomarker

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, in wie weit sich die Performance durch eine Kombination der einzelnen Biomarker steigern lässt. Mit der Kombination der einzelnen Biomarker konnten höhere AUROC's erreicht werden. So erzielte die Kombination von MRP-8/14 und hs-cTnI eine AUROC von 0,728 (95 CI 0,659 – 0,797;  $p_{\text{MRP vs. MRP} + \text{TnI}} < 0,0001$ ) und die Kombination von Copeptin und hs-cTnI eine AUROC von 0,734 (95 CI 0,657 – 0,811;  $p_{\text{Cop vs. Cop} + \text{TnI}} = 0,0052$ ). Die Kombination von allen drei Biomarkern (hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin) ergab mit 0,739 (95 CI 0,67 – 0,809) die höchste

AUROC. Insgesamt konnte durch die Dreierkombination der Biomarker eine gering höhere AUROC als die der Zweierkombinationen erzielt werden.

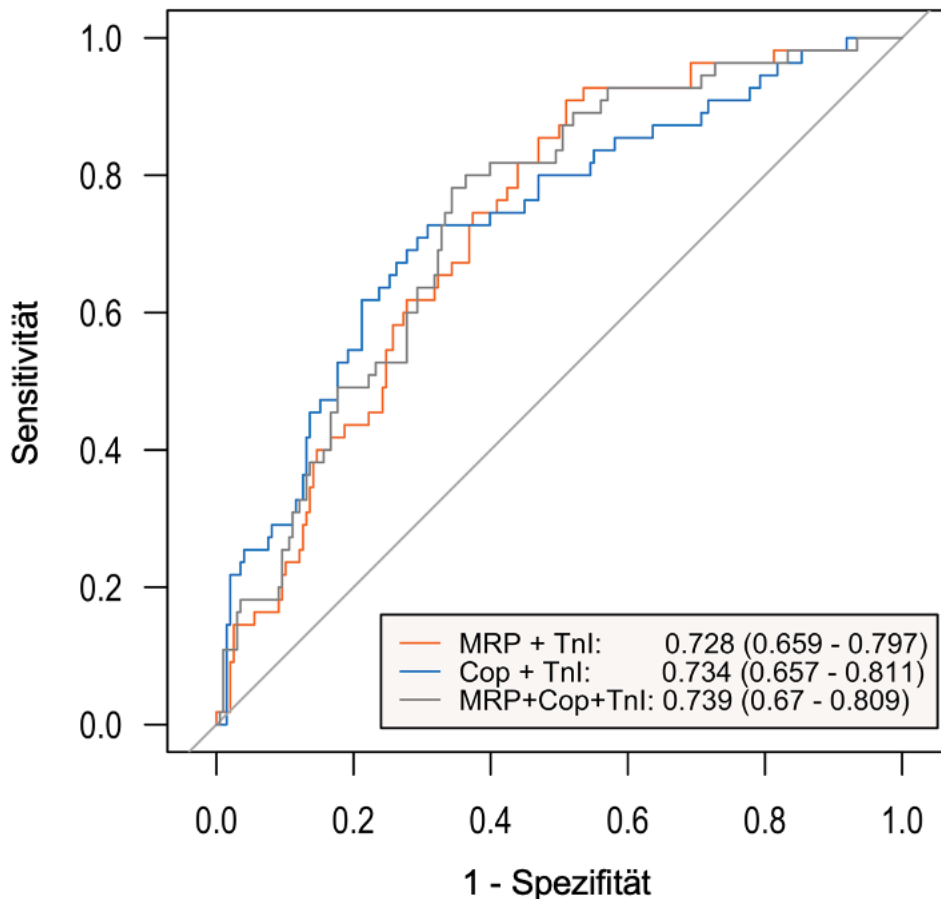


Abbildung 15 Differenzierung des T1- und T2MI in NSTEMI-Patienten mittels Kombination der Biomarker hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin

Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve mit korrespondierender Fläche unter der Kurve (AUC) und 95. Perzentile. Dargestellt sind die ROC-Kurven von hs-cTnI (TnI), MRP-8/14 (MRP) und Copeptin (Cop) in 55 T2MI versus 198 T1MI Patienten.

### 3.5 Diagnostik mittels hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin

#### 3.5.1 Cut-off-Werte zur Differenzierung zwischen T2- und T1MI

Zur Diagnosestellung bzw. Differenzierung könnten als Entscheidungshilfe Cut-off-Werte herangezogen werden. Als Trennkriterium für die hier verwendeten kontinuierlichen Biomarker-Konzentrationen von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin wurden mittels

Youden-Index optimierte Cut-off-Werte für die Biomarker berechnet (siehe Abbildung 16-18). Der Youden Index ist dabei wie folgt definiert:

$$J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Mit dem optimalen Cut-off als Maximum der Funktion:

$$J_{opt} = J_{max} = \max_t \{ \text{Sensitivität}(t) + \text{Spezifität}(t) - 1 \}$$

Diese optimierten Cut-off-Werte werden im Anschluss auch für die Sensitivitäten und Spezifitäten, die positiv und negativ prädikativen Werte (PPV, NPV) sowie für die Odd ratios (OR) verwendet. Der berechnete optimierte Youden-Cut-off-Wert, um zwischen Patienten mit T2- (positiv) und T1MI (negativ) zu differenzieren, liegt für hs-cTnI bei 173,80 ng/l (< positiver Test und  $\geq$  negativer Test). Für MRP-8/14 beträgt der Youden-optimierte Cut-off 3,53  $\mu\text{g/ml}$  (> positiver Test und  $\leq$  negativer Test) und für Copeptin 11,81 pmol/l (> positiver Test und  $\leq$  negativer Test).

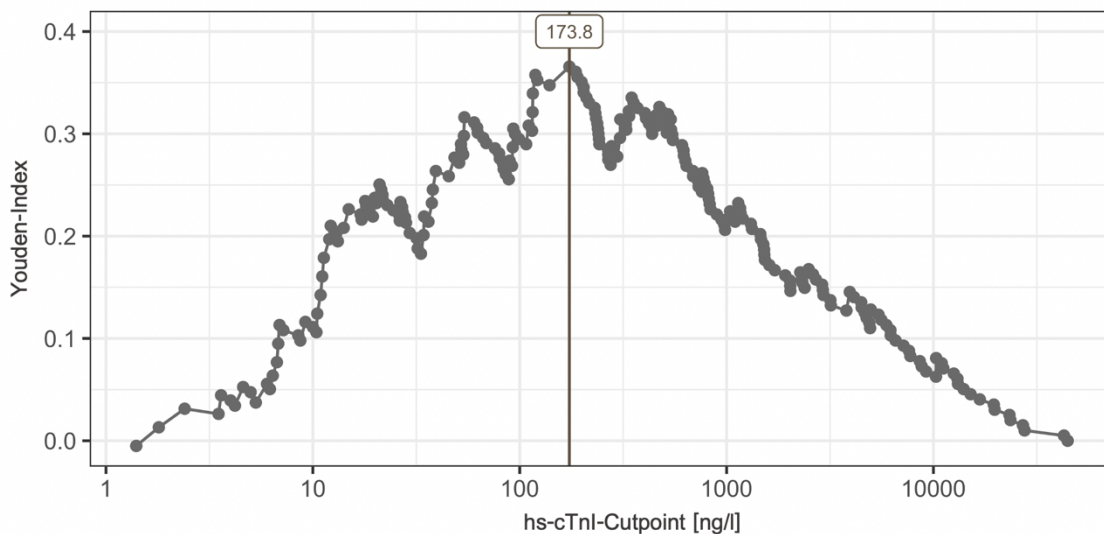


Abbildung 16 Bestimmung eines optimalen hs-cTnI Cut-off-Wert

Auf der x-Achse sind die hs-cTnI-Konzentrationen in ng/l (Cutpoint) und auf der y-Achse die Youden-Index-Werte (Youden) von 253 NSTEMI Patienten mit T2- und T1MI dargestellt. Die x-Achse ist logarithmiert skaliert. Das Maximum des Youden-Index entspricht dem optimalen Cutpoint für hs-cTnI (braune Vertikale).

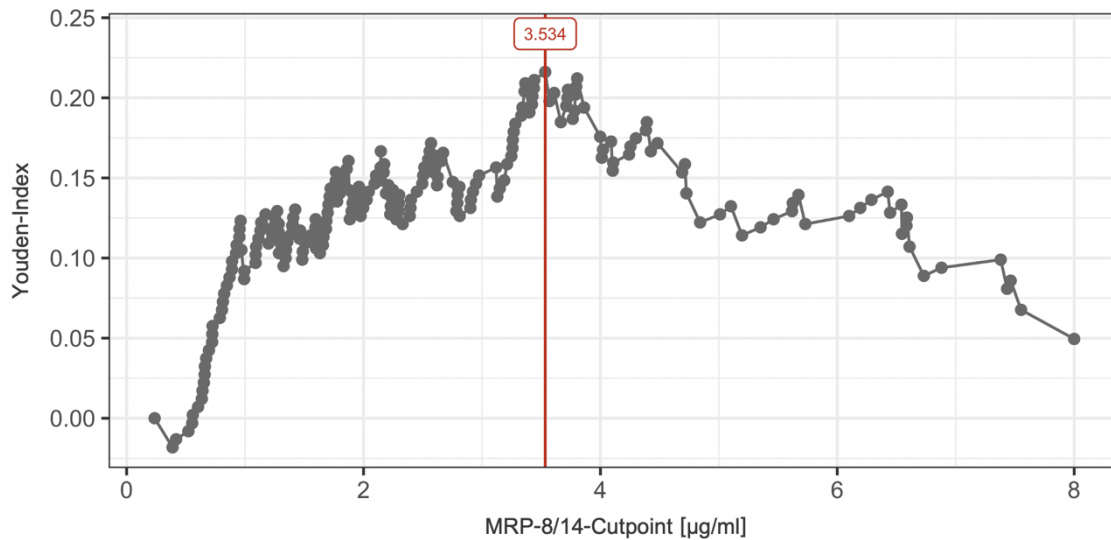


Abbildung 17 Bestimmung eines optimalen MRP-8/14 Cut-off-Wert

Auf der x-Achse sind die MRP-8/14-Konzentrationen in µg/mL (Cutpoint) und auf der y-Achse die Youden-Index-Werte (Youden) von 253 NSTEMI Patienten mit T2- und T1MI dargestellt. Das Maximum des Youden-Index entspricht dem optimalen Cutpoint für MRP-8/14. Das Maximum des Youden-Index entspricht dem optimalen Cutpoint für MRP-8/14 (rote Vertikale).

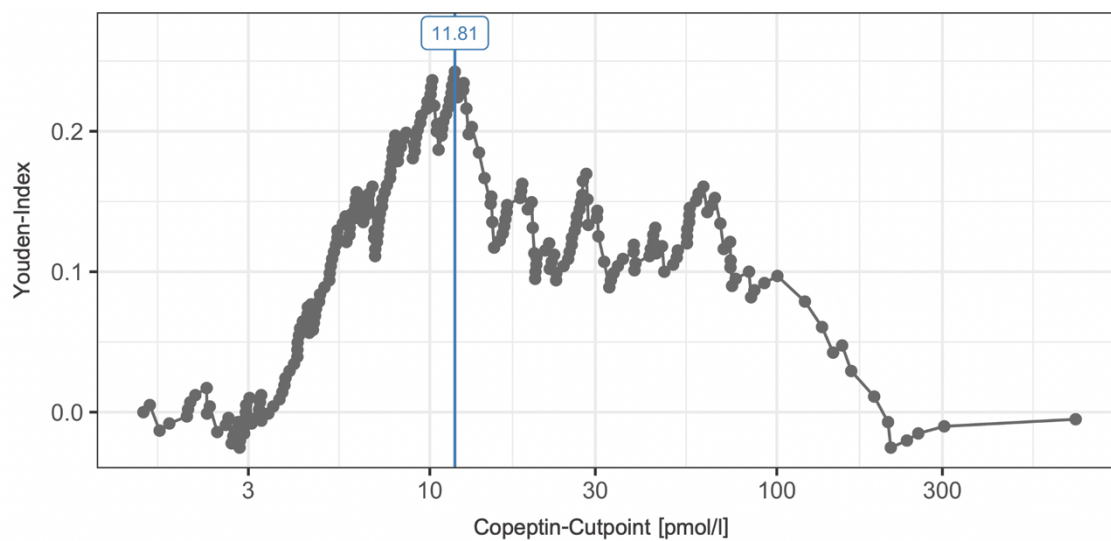


Abbildung 18 Bestimmung eines optimalen Copeptin Cut-off-Wert

Auf der x-Achse sind die Copeptin-Konzentrationen in pmol/l (Cutpoint) und auf der y-Achse die Youden-Index-Werte (Youden) von 253 NSTEMI Patienten mit T2- und T1MI dargestellt. Die x-Achse ist logarithmiert skaliert. Das Maximum des Youden-Index entspricht dem optimalen Cutpoint für Copeptin. Das Maximum des Youden-Index entspricht dem optimalen Cutpoint für Copeptin (blaue Vertikale).

### 3.5.2 Diagnostische Aussagekraft der Biomarker zur Differenzierung zwischen T2- und T1 MI

Zur Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft der Baseline-Biomarkerspiegel von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin zur Differenzierung zwischen NSTEMI Patienten mit T2 und T1 wurden mit Hilfe der Youden-optimierten Cut-offs aus Kapitel 3.5.1 die Sensitivitäten, Spezifitäten, NPV und PPV berechnet (siehe Tabelle 7). Hierfür wurden sowohl einzelner Biomarker als auch eine Kombination betrachtet.

Biomarker	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV
<b>einzel</b>					
hs-cTnI	< 173,80 ng/L	0,69 (0,55 – 0,81)	0,66 (0,59 - 0,72)	0,88 (0,82 - 0,93)	0,36 (0,27 - 0,46)
MRP-8/14	> 3,53 µg/mL	0,49 (0,35 – 0,63)	0,71 (0,64 – 0,77)	0,83 (0,77 – 0,89)	0,32 (0,22 – 0,43)
Copeptin	> 11,81 pmol/L	0,62 (0,48 – 0,75)	0,61 (0,53 – 0,67)	0,85 (0,78 – 0,91)	0,30 (0,22 – 0,40)
<b>kombiniert</b>					
MRP-8/14 und hs-cTnI	> 3,53 µg/mL und < 173,80 ng/L	0,74 (0,52 – 0,90)	0,85 (0,76 – 0,91)	0,94 (0,87 – 0,98)	0,52 (0,34 – 0,69)
Copeptin und hs-cTnI	> 11,81 pmol/L und < 173,80 ng/L	0,76 (0,58 – 0,89)	0,76 (0,66 – 0,84)	0,90 (0,82 – 0,96)	0,51 (0,36 – 0,66)
Copeptin und hs-cTnI und MRP-8/14	> 11,81 pmol/L und < 173,80 ng/L und > 3,53 µg/mL	0,73 (0,45 – 0,92)	0,91 (0,80 – 0,97)	0,93 (0,82 – 0,98)	0,69 (0,41 – 0,89)

Tabelle 8 Diagnostische Aussagekraft von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin

Sensitivitäten, Spezifitäten, positive prädikative Werte (PPV) und negative prädikative Werte (NPV) mit dem 95% Konfidenzintervall von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin (einzel und in Kombination) in 253 NSTEMI-Patienten um T2- (pos. Merkmal) und T1MI (neg. Merkmal) zu unterscheiden. Für die Cut-offs von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin wurden jeweils Youden-optimierte Cut-offs verwendet.

Als einzelne Biomarker konnten für hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin lediglich moderate Sensitivitäten und Spezifitäten zur Identifizierung des T2MI erreicht werden (siehe Tabelle 7). Mit einem Cut-off-Wert von <173,8 ng/l lag der NPV von hs-cTnI bei 0,88 (95 CI 0,82 – 0,93). MRP-8/14 und Copeptin erzielten nur leicht niedrigere NPV mit 0,83 (95 CI 0,77 – 0,89) und 0,85 (95 CI 0,78 – 0,91).

Durch die Kombination der einzelnen Biomarker konnten alle vier Parameter (Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV) gesteigert werden. Mit Kombination von MRP-8/14 (Cut-

off > 3,534 µg/ml) und hs-cTnI (Cut-off < 173,80) konnte ein maximaler NPV von 0,94 (95 CI 0,87 – 0,98) erreicht werden. Die Kombination von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin erzielte eine hohe Spezifität von 0,91 (95 CI 0,80 – 0,97) bei einer moderaten Sensitivität von 0,73 (95 CI 0,45 – 0,92) mit einem NPV von 0,93 (95 CI 0,82 – 0,98) und einen PPV von 0,69 (95 CI 0,41 – 0,89) zur Differenzierung zwischen T2- und T1MI.

### **3.6 Zusammenhang der Biomarkerlevel von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin mit dem Infarkttyp**

Zur Darstellung der Effektstärke der hs-cTnI-, MRP-8/14 und Copeptin-Konzentrationen mit den entsprechenden Cut-off-Werten zur Differenzierung des MI-Typs (T2 und T1 MI) wurden Odds Ratios (OR) berechnet (siehe Abbildung 19- 21).

#### **3.6.1 Zusammenhang zwischen der hs-cTnI-Konzentration und des MI-Typs**

Bei einem Cut-off des hs-cTnI > 173,80 ng/l ist ein T1MI 4,66-mal wahrscheinlicher als ein T2MI (95 CI 2,43 – 8,94). Diese Information ist unabhängig von den Biomarkern Copeptin und MRP-8/14, sowie vom TIMI-Risk-Score. So erzielte hs-cTnI adjustierte OR's von 4,8 (95 CI 2,48 – 9,27), 5,7 (95 CI 2,86 – 11,39) und 4,63 (95 CI 2,39 – 8,96). Umgekehrt erreichte hs-cTnI eine OR von 0,21 (95 CI 0,11 – 0,41) um einen T2MI im Vergleich zum T1MI zu detektieren. Auch diese Information war unabhängig von der Copeptin-, MRP-8/14-Konzentration und vom TIMI-Risk-Score (siehe Abbildung 19).

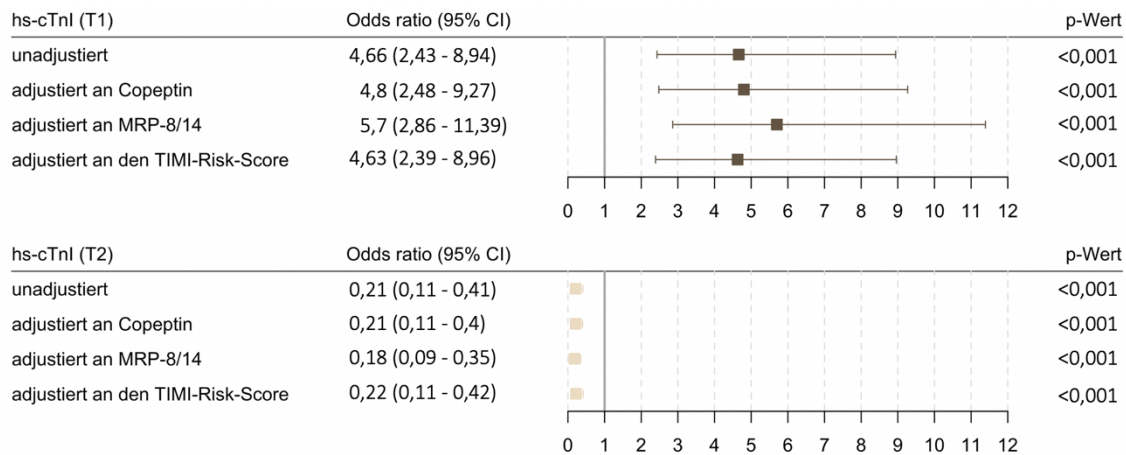


Abbildung 19 Stärke des Zusammenhangs zwischen hs-cTnI und dem Infarkttyp

Adjustierte und unadjustierte Odds Ratios (OR) mit 95 % Konfidenzintervall (95% CI) und dazugehörigem Forrest-Plot von hs-cTnI zur Diagnostik des T1MI (oberer Teil (T1); 1: T1MI) und des T2MI (unterer Teil (T2); 1: T2MI). Als Cut-off-Wert (CO) für hs-cTnI wurde eine Konzentration von 173,8 ng/l verwendet (1: hs-cTnI-Konzentration > CO, 0: hs-cTnI-Konzentration ≤ CO).

### 3.6.2 Zusammenhang zwischen der MRP-8/14-Konzentration und des MI-Typs

Bei dem verwendeten Youden-optimierten Cut-off vom 3,534 µg/ml, erreicht MRP-8/14 eine OR zur Identifizierung bzw. Differenzierung zwischen des T1- und T2MI von 0,4 (95 CI 0,22 – 0,74). Ähnliche OR's können auch bei Adjustierung an Copeptin, hs-cTnI und den TIMI-Risk-Score erzielt werden (vergleiche Abbildung 20 MRP-8/14-T1). Zur Detektion des T2MI erreicht MRP-8/14 unadjustiert eine OR von 2,5 (95 CI 1,36 – 4,61). Auch diese Information ist unabhängig von den anderen beiden Biomarkern und dem TIMI-Risk-Score. So erreicht MRP-8/14 hier OR's zwischen 2,66 und 2,51.

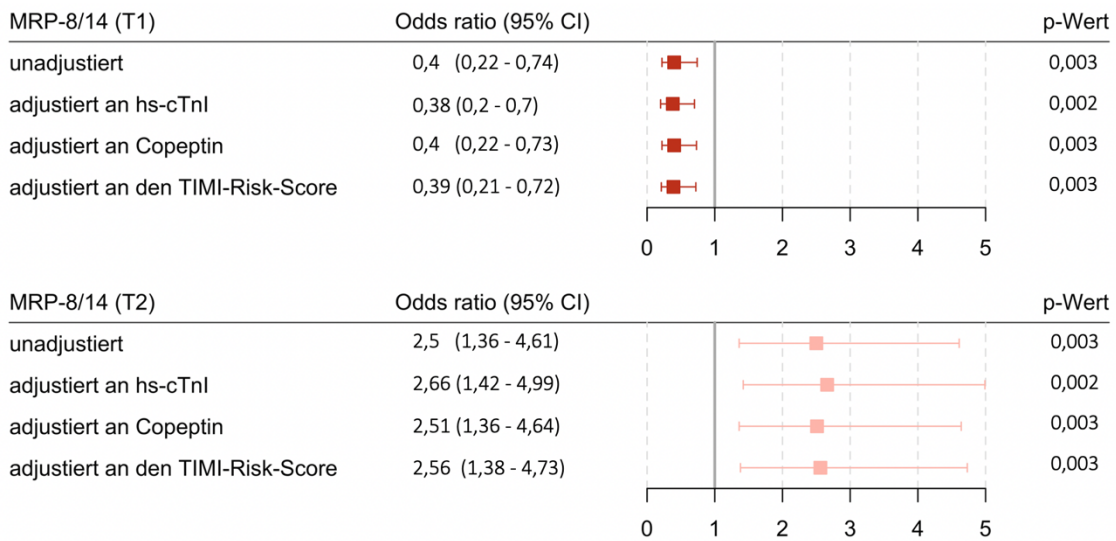


Abbildung 20 Stärke des Zusammenhangs zwischen MRP-8/14 und dem Infarkttyp

Adjustierte und unadjustierte Odds Ratios (OR) mit 95 % Konfidenzintervall (95% CI) und dazugehörigem Forrest-Plot von MRP-8/14 zur Diagnostik des T1MI (oberer Teil (T1); 1: T1MI) und des T2MI (unterer Teil (T2); 1: T2MI). Als Cut-off-Wert (CO) für MRP-8/14 wurde eine Konzentration von 3,534 µg/ml verwendet (1: MRP-8/14-Konzentration  $\geq$  CO, 0: MRP-8/14-Konzentration  $<$  CO).

### 3.6.3 Zusammenhang zwischen der Copeptin-Konzentration und des MI-Typs

Ebenso wie MRP-8/14 ist Copeptin bei Konzentrationen oberhalb des Cut-offs von 11,81 mmol/l mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen T2MI (im Vergleich zum T1MI) assoziiert. Copeptin erzielt dabei unadjustiert eine OR von 2,69 (95 CI 1,45 – 5). Ähnlich wie bei hs-cTnI und MRP-8/14 ergeben die Adjustierungen der OR an die anderen Biomarker und den TIMI-Risk-Score ähnliche OR's (siehe Abbildung 21).

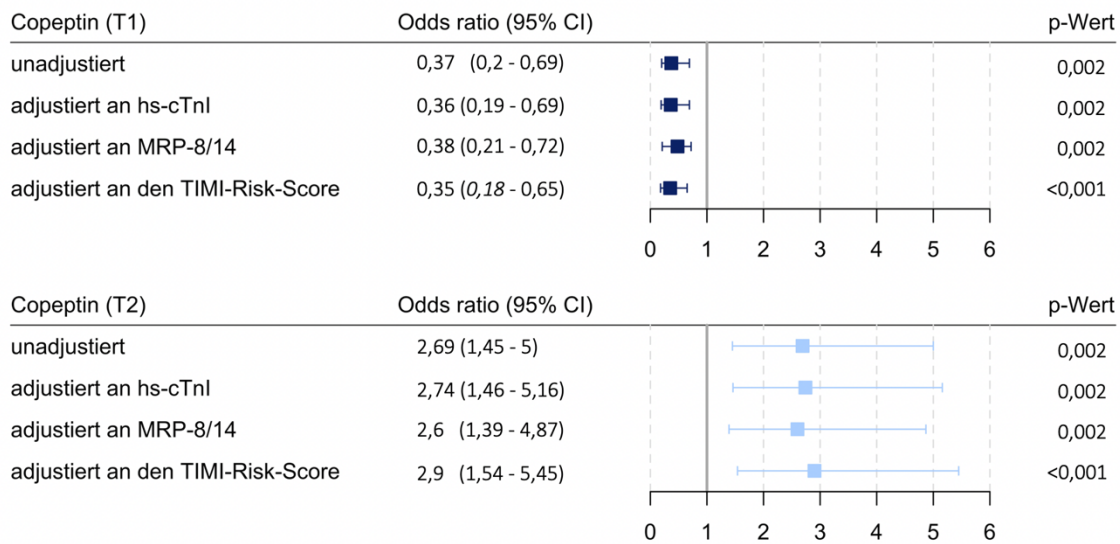


Abbildung 21 Stärke des Zusammenhangs zwischen Copeptin und dem Infarkttyp

Adjustierte und unadjustierte Odds Ratios (OR) mit 95 % Konfidenzintervall (95% CI) und dazugehörigem Forrest-Plot von Copeptin zur Diagnostik des T1MI (oberer Teil (T1); 1: T1MI) und des T2MI (unterer Teil (T2); 1: T2MI). Als Cut-off-Wert (CO) für Copeptin wurde eine Konzentration von 11,81 pmol/l verwendet (1: Copeptin-Konzentration  $\geq$  CO, 0: Copeptin-Konzentration  $<$  CO).

## 4 Diskussion

### 4.1 Entwicklung der Fragestellung und Eckpunkte der Studienergebnisse aus dem BioACS-Register

Auch wenn der T2MI bereits 2007 mit der universellen Definition des MI<sup>159</sup> eingeführt wurde, ist die Studienlage zur Diagnostik, Therapie und Prognose des T2MI weiterhin nicht eindeutig. So schwanken die Literaturangaben zum Anteil des T2MI an allen MI deutlich mit Angaben zwischen 1,6 und 73,8 %.<sup>14,27,45,138</sup> Dies mag unter anderem daran liegen, dass es bisher keine einheitlichen Kriterien zur Diagnostik des T2MI gibt.<sup>27,38,138,139</sup>

Schaut man sich alle Patienten an, die sich mit ACS in einer Notaufnahme vorstellen, sind die Patienten mit STEMI durch die Veränderungen im EKG relativ gut zu identifizieren, sodass in diesen Fällen häufig keine weitere Abklärung nötig ist und laut Leitlinien eine schnelle und spezifische Behandlung mittels Revaskularisation durch ein Katheterlabor einer CPU im Vordergrund steht.<sup>112</sup> Bei den übrigen Patienten ist eine schnelle Risikostratifizierung komplexer.<sup>38,98,109</sup> Zumal vor allem die Patienten mit T2MI eine sehr heterogene Gruppe darstellen, die deutlich seltener typische Symptome eines MI haben und zudem signifikant niedrigere Tn-Konzentrationen zeigen.<sup>14,28,38,90,113,125,138,139</sup> Trotzdem haben Patienten mit einem T2MI ein gleich hohes bis höheres Risiko als T1MI-Patienten zu versterben oder weitere kardiovaskuläre Ereignisse zu entwickeln.<sup>27,38,45,138</sup> Bisher fehlen allerdings spezifische Kriterien zu Diagnostik, sowie zur Risikostratifizierung und Therapie des T2MI. Klar ist aber, dass der T2MI, der sowohl mit als ohne KHK auftreten kann, nicht unbedingt von einer invasiven Diagnostik wie einer Herzkatheteruntersuchung profitiert.<sup>27,38,45,112,138,139</sup> Zumal diese auch zu weiteren Komplikationen und unnötigen Behandlungskosten führen kann.<sup>87,112</sup> Für eine optimale Therapie und Verringerung der Langzeitkomplikationen ist eine präzise und schnelle Differenzierung zwischen T1- und T2MI, direkt nach Aufnahme im Krankenhaus, von großer klinischer Bedeutung. Für diese Einteilung in T2- und T1MI direkt bei Aufnahme des Patienten könnten Biomarker eine entscheidende Rolle spielen. Hierfür wurden in dieser Studie die Biomarker hs-cTnI, als Marker für myokardiale Nekrose, MRP-8/14, als inflammatorischer Biomarker, und Copeptin, als ein Marker für akute Stressereignisse, in 253 Patienten mit NSTEMI T2 (n = 55) und NSTEMI T1 (n = 198) genauer untersucht.

Zusammenfassend zeigen die Studienergebnisse, dass MRP-8/14 und Copeptin, anders als der etablierte AMI-Marker hs-cTnI, signifikant höhere Konzentrationen in Patienten mit T2MI zeigen. Dies mag mit darin begründet sein, dass die beiden Biomarker nicht kardiospezifisch sind, sondern andere Achsen wie Inflammation oder Stress mitberücksichtigen. Sowohl Copeptin als auch MRP-8/14 erzielten höhere Konzentrationen in NSTEMI Patienten mit dem Endpunkt Tod im Follow-up. Einzeln betrachtet erbrachten alle drei Biomarker lediglich eine moderate diagnostische Performance zur Differenzierung zwischen NSTEMI-Patienten mit T2- und T1MI, die allerdings durch eine Kombination der einzelnen Marker signifikant gesteigert werden konnte.

## **4.2 Diskussion der Studienergebnisse im Kontext anderer Studien**

### **4.2.1 Studienkohorte**

Mit einem Anteil von 59,18 % ist die Infarktrate der Patienten, die sich mit Verdacht auf ein ACS in der Notaufnahme vorstellten, in der betrachteten Studienkohorte relativ hoch. Dies mag vor allem daran liegen, dass ein Großteil der Patienten in einem hoch spezialisierten Herz- und Thoraxzentrum mit einem vorselektionierten Patientengut handelt. Währenddessen können in All-Comer-Studien wie bei Biener et al.<sup>15</sup> oder Keller et al.<sup>80</sup> nur bei 20-25% der Patienten, die sich mit dem Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt vorstellen, auch ein AMI diagnostiziert werden.

Der Anteil der Patienten mit T2MI liegt hingegen in der vorliegenden Studie mit 21,73 % aller MI eher im Mittelfeld.<sup>138</sup> So zeigen auch die Untersuchung von Arora et al.<sup>11</sup>, Saaby et al.<sup>137</sup>, Neumann et al.<sup>113</sup> und Nestelberger et al.<sup>110</sup> Anteile zwischen 15 und 35 % aller AMI. In All-Comer-Studien kommt nach Sandoval und Jaffe der T2MI häufiger vor als in reinen Brustschmerz-Kohorten verglichen mit dem T1MI.<sup>138</sup> Der Anteil der Patienten mit T2MI ist dabei auch von der Selektion der Patienten und wie häufig, bzw. wie breit Troponin abgenommen wird, abhängig.<sup>141</sup> Die Selektion der Patienten bzw. die Diagnosekriterien des T2MI unterscheiden sich je nach Studie. Einige Studien nehmen die Angiographie als alleiniges Kriterium, andere orientieren sich an der universellen Definition des Myokardinfarkts, wie diese Studie, und wieder andere nutzen zusätzlich zur universellen Definition des Myokardinfarkts weitere spezifischere Kriterien.<sup>90</sup> Dadurch ist die Vergleichbarkeit unter den Studien nur bedingt möglich. Durch die im Vergleich

zum T1MI häufiger atypische Präsentation ist die Identifizierung eines T2MI eine große Herausforderung im klinischen Alltag, die auch dazu führen könnte, dass der T2MI ohne klassische AP-Symptomatik deutlich häufiger nicht erkannt wird. Gerade wenn diese Patienten sich in einem nicht spezialisierten Zentrum vorstellen, wo eine Vorstellung bei atypischer Symptomatik häufiger ist. Für eine schnelle und gleichzeitig präzise Unterscheidung zwischen Patienten mit T2- und T1MI fehlten bisher einheitliche, klar definierte Kriterien, die einen diagnostischen Algorithmus zur Differenzierung ermöglichen würden.<sup>27,38,138,139</sup>

Die Heterogenität des T2MI spiegelt sich auch in den vielfältigen Ursachen wider. Dabei kann das Sauerstoffdefizit bzw. die Hypoxämie, sowohl durch einen erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf als auch durch einen erhöhten Verbrauch entstehen.<sup>156,158</sup> Vergleicht man die Ursachen der 55 T2MI-Patienten dieser Studie mit anderen Kohorten, zeigen auch die Patienten in Horiuchi et al. und Nestelberger et al., dass Arrhythmien zu den häufigsten Ursachen zählen. Es konnten allerdings in den Referenzpopulationen häufiger hypertensive Entgleisungen als Ursache ausgemacht werden. Vergleichbar seltenere Ursachen (< 5%) waren in diesen Studien Anämie, Vasospasmen oder Embolien.<sup>65,110</sup> Singh et al. konnte bei jüngeren Patienten mit einem medianen Alter von 44 Jahren als häufigere Ursache auch eine Ätiologie wie Sepsis oder respiratorisches Versagen bzw. eine hierdurch entstandene Hypoxämie ausmachen. Diese seien in dieser Kohorte bei Patienten mit Myocardial Injury sogar noch etwas häufiger vorzufinden als bei den Patienten mit T2MI.<sup>144</sup>

#### **4.2.2 Risikofaktoren, Komorbiditäten und Risiko-Scores des T2MI**

Bei den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten handelt es sich um ein hochrisiko Patientenklientel, das ähnlich zu den NSTEMI-Patienten in Biener et al. einen hohen Anteil an Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie, aufweist.<sup>15</sup> Der im Vergleich zu den meisten Studien etwas höhere Anteil an kardiovaskulären Risikofaktoren kann durch das vom Notarzt vorselektierte Patientenklientel eines hoch spezialisierten, überregionalem Herz- und Thoraxzentrum und eines Universitätsklinikums bedingt sein, wodurch die Patienten vermehrt zur Hochrisikogruppe gehören, insbesondere im direkten Vergleich mit All-Comer-Studien. Dabei weisen in der BioACS-Kohorte sowohl T1-, als auch T2MI-Patienten ein nahezu gleichhohes

kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Im Vergleich zu den Patienten des CHOPIN-Registers in Nestelberger et al. konnten hier zwar leicht höheres Cholesterin und LDL-Cholesterinwerte bei den T1MI-Patienten detektiert werden, allerdings war hier der Unterschied nicht signifikant.<sup>111</sup>

Lediglich bei den erfassten Vorerkrankungen konnte bei den T2MI Patienten tendenziell häufiger eine bereits bestehende Herzinsuffizienz und signifikant häufiger VHF detektiert werden (siehe Tabelle 3). Ebenso wie in Gaggin et al. und Nestelberger et al. zeigten auch hier die Patienten mit T2MI signifikant schlechtere Nierenretentionsparameter<sup>45,111</sup> und höhere NT-proBNP-Werte<sup>45,64</sup>. Von den Patienten, die in der CHOPIN-Studie als T2MI eingestuft wurden, wurden 8 % aufgrund eines erhöhten transmuralen Drucks mit einer vorhandenen Herzinsuffizienz als ischämisch eingestuft. Horiuchi et al. nennt für die häufige Koexistenz der T2MI und einer Herzinsuffizienz ähnliche Ursachen für die Entstehung der jeweiligen Erkrankung wie z. B. eine koronare Herzkrankheit, Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie und Anämie sowie hämodynamische Störungen im akuten Zustand, wie z. B. Tachykardie, Bradykardie, schwerer Bluthochdruck, Hypotonie, Schock und Atemversagen. Zudem sei die Herzinsuffizienz eine der wichtigsten auslösenden Mechanismen für T2MI, und Patienten mit T2MI wurden häufiger wegen erneuten Herzinsuffizienz-Ereignissen wiedereingewiesen.<sup>64</sup>

Auch klassische Risikoscores wie der TIMI- oder GRACE-Risk-Score verwenden mit Punkten wie Angina, kardiales Troponin und Risikofaktoren für eine KHK, die vor allem für Patienten mit T1MI konzipiert sind und daher in der Risikoabschätzung bei Patienten mit T2MI mit einer C-Statistik zwischen 0,43 und 0,75 nur bedingt einsetzbar sind.<sup>27,108</sup> Dabei performt der TIMI-Score in der C-Statistik etwas besser beim MACE (0,61 vs. 0,52) und kardiovaskulärem Tod (0,75 vs. 0,69), währenddessen beim Tod ohne nähere Ursache der GRACE-Risk-Score etwas bessere Ergebnisse liefert (0,66 vs. 0,55).<sup>108</sup>

#### **4.2.3 Outcome und prognostische Aussagekraft der Biomarker bei Patienten mit AMI**

Bei Patienten mit einem Alter > 66 Jahren liegt die durchschnittliche 5-Jahres-Mortalität bei ca. 15%.<sup>124</sup> Bei Patienten, die sich ungeplant wegen eines akuten Ereignisses wie einem AMI in einer Notaufnahme vorstellten liegt die Mortalität deutlich höher.<sup>124</sup> Entsprechend zu anderen Studien ergibt sich in dieser Studie mit einer relativ langen Follow-

up-Zeit eine Mortalität von 26,48 %. Dabei zeigen T1- und T2MI einen vergleichbar hohen Anteil. Betrachtet man die unterschiedlichen Studien zum Outcome von Patienten mit einem AMI, fällt auf, dass Patienten mit T2MI gleich hohe bis höhere Gesamtmortalität als Patienten mit einem T1MI aufweisen. Nach Sandoval et al. Ist dies zum Teil damit zu begründen, dass viele Studien gerade bei den T2MI-Patienten auch schwerkranke Patienten mit Begleiterkrankungen einschließen.<sup>138</sup> Auch sind diese wie bei Chapman et al. zum Teil signifikant älter, sodass auch hierdurch ein höherer Anteil an Verstorbenen erklärt werden könnte.<sup>28</sup> Der Anteil der Patienten mit T1MI, die innerhalb des 5-Jahres-Follow up-Zeitraums verstarben, lag mit ca. 20 % ähnlich hoch wie in der hier durchgeführten Studie.<sup>28</sup>

Dass die Mortalität der T2MI-Patienten so hoch ist, mag auch mit an der Tatsache liegen, dass Patienten mit einem AMI, die sich ohne Brustschmerzen vorstellen, eine schlechtere Prognose als diejenigen haben, die sich mit Brustschmerzen vorstellen, selbst wenn man die Verzögerung der Vorstellung und andere klinische Merkmale berücksichtigt.<sup>47</sup> Eine deutlich seltenere Symptomatik mit typischen AP-Beschwerden bei den T2MI-Patienten mag dazu führen, dass sowohl der Patient selbst, als auch der aufnehmende Arzt den MI nicht oder erst verzögert erkennt. Daher wird gerade bei der morbid Population der T2MI-Patienten eine multidisziplinäre Betreuung benötigt um das erhebliche kardiovaskuläre und medizinische Risiko zu verringern. Es werden zudem prospektive randomisierte Studien benötigt, die die Wirksamkeit von Behandlungsstrategien für T2MI vergleichen.<sup>45</sup> Aktuell gibt es für die heterogene Gruppe der Patienten mit T2MI keine einheitliche Behandlungsstrategie. Die meisten Autoren empfehlen eine individualisierte, risiko- und ursachenadaptierte Behandlungsstrategie.<sup>38,138,145</sup> Einzelne Studien zeigen hier große Unterschiede in der Häufigkeit einer Thrombozytenaggregationshemmung sowie in der Revaskularisierung mittels PCI oder CABG.<sup>138,145</sup>

Biomarker spielen nicht nur in der Diagnostik einer Erkrankung, sondern auch in der Abschätzung der Prognose eine entscheidende Rolle. Aus den Daten des BioACS-Registers ergeben sich Hinweise, dass höherer Biomarker-Konzentrationen von Copeptin und MRP-8/14, im Gegensatz zum hs-cTnI, mit dem Endpunkt Tod assoziiert sind. Ähnliches ergab auch die Untersuchung von sechs verschiedenen Biomarkern (TnI, Copeptin, MRpro-ANP, CT-proET1, MR-proADM und Procalcitonin) in der CHOPIN-Studie.<sup>64</sup> Auch hier zeigte sich die prognostische Fähigkeit der Biomarker Copeptin, MRpro-ANP, CT-proET1, MR-proADM und Procalcitonin mit Ausnahme von cTnI bezüglich der

Mortalität nach 180 Tagen. Ebenso wie im BioACS-Register sind auch die Outcome-Daten des CHOPIN-Registers unabhängig von MI Typ.<sup>64</sup> Auch wenn für die genaue Prognoseabschätzung von T1- und T2MI Patienten mittels Biomarkern weitere multizentrische Studien benötigt werden, zeigt sich, dass auch andere pathophysiologische Achsen als die myokardialen Nekrosemarker hier entscheidende Bedeutung haben könnten, da diese möglicherweise die Komorbiditäten und Komplikationen mehr mit einbeziehen.

#### **4.2.4 Hs-cTnI**

Troponin ist eines der Diagnosekriterien in den ESC-Guidelines zur Identifizierung von Patienten mit AMI sowie zum Ausschluss eines AMI. Zur Differenzierung zwischen diesen beiden Gruppen konnte in zahlreichen Studien die hohe diagnostische Fähigkeit sowohl von hs-cTnI als auch von hs-cTnT nachgewiesen werden. Die Sensitivitäten und Spezifitäten sowie AUROC-Kurven liegen hier über 0,9. In der Differenzierung zwischen verschiedenen MI-Subpopulationen, wie in Patienten mit T2- und T1MI, zeigt hs-cTnI zwar signifikant höhere Werte in Patienten mit T1MI, allerdings ist die diagnostische Fähigkeit hier deutlich geringer, so konnten in dieser Studie eine Sensitivität von 0,69 (95 CI 0,55, 0,81) und eine Spezifität von 0,66 (95 CI 0,59, 0,72) mit einer AUC von 0,707 (95 CI 0,632 – 0,783) erzielt werden. Ähnlich Ergebnisse konnten auch im CHOPIN-<sup>64</sup> und BACC-Register<sup>113</sup> erzielt werden. Hier erreichte TnI zur Differenzierung zwischen T2- und T1MI jeweils eine AUC von 0,63. Diese verbesserte sich in der CHOPIN-Studie in Kombination mit den Prädiktoren Alter und ausstrahlenden Brustschmerzen auf 0,71.<sup>64</sup> Die AUC der 0 h hs-cTnI-Werte der APACE-Studie<sup>111</sup> entspricht mit einer AUC von 0,71 zur Differenzierung zwischen T2- und T1MI fast genau der in dieser Studie erhobenen AUC von 0,707. Eine Kombination mit den beiden anderen Biomarkern MRP-8/14 und Copeptin erbrachte in unserer Studie sogar eine leichte Steigerung der AUC auf 0,739.

Die niedrigeren AUC's und damit auch Sensitivitäten und Spezifitäten des hs-cTnI lassen sich damit erklären, dass die Sensitivitäten und Spezifitäten in einer Kohorte zwar nicht wie die positiven und negativen prädikativen Werte von der Prävalenz einer Erkrankung abhängen, sie allerdings im Zusammenhang mit dem Erkrankungsmuster stehen.<sup>66</sup> Das heißt in diesem konkreten Fall: Alle Patienten in dieser Kohorte haben Tn-Wert mit einer Dynamik oberhalb der 99. Perzentile. Die Biomarkerkonzentrationen differieren hier

somit weniger, als in Patienten mit Werten unterhalb der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation bzw. Patienten mit Ausschluss-AMI und Patienten mit AMI.

Die niedrigeren Werte zur Differenzierung zwischen Patienten mit T2- und T1MI mögen auch ein Ausdruck dessen sein, dass die zugrundeliegenden Ursachen für T2MI heterogen sind. Womöglich spielen hier auch andere pathophysiologische Achsen eine entscheidende Rolle, sodass eine Kombination mit anderen Biomarkern, die z.B. Stress oder Inflammation widerspiegeln, eine wichtige Rolle spielen könnte.

Die hs-cTnI Werte sind durch die verschiedenen Assays, die untereinander nur sehr eingeschränkt vergleichbar sind, nur bedingt beurteilbar. Allerdings sind die in der vorliegenden Studie erhobenen hs-cTnI-Werte sind etwas höher als die Werte in Nestelberger et al.<sup>111</sup> mit 23 (IQR 10-83) ng/L bei T1MI und 115 (IQR 28-576) ng/l ( $p < 0.001$ ) beim T2MI und entsprechen in etwa den 1 h und 3 h-Werten der BACC-Studie in Neumann et al.<sup>113</sup> (0 h: 276,3 [IQR 53,0 -1325,0] ng/l vs. 49,0 [IQR 19,4 – 253,8 ng/l;  $p < 0.001$  und 3 h: 505,3 [IQR 97,8 – 2008,4] ng/l vs. 108,4 [IQR 30,3 - 602.2] ng/l;  $p < 0,001$ ). Der optimale Cut-off liegt in der BACC-Studie bei 68 ng/l bei den 1 h hs-cTnI-Werten und bei 330,9 ng/l bei den 3 h-Werten.<sup>113</sup> Die Kurve mit den Youden-optimierten Cut-off-Werten von hs-cTnI 0 h zeigt in der BioACS-Kohorte hier zwar ebenfalls Peaks, allerdings liegt der optimale Cut-off mit dem höchsten Youden-Index hier bei 173,8 ng/l. Der Cut-off liegt damit genau zwischen dem 1 h und 3 h-Cut-off in Neumann et al.. Die Ursache mag zum Teil durch die relativ langen Symptom-onset-times der BioACS Patienten, mitbedingt sein, da diese auch durch die Zuweisungen aus anderen kleineren Krankenhäusern in ein spezialisiertes Zentrum mit Herzkatheterlabor bedingt sein können, sodass es zu dieser leichten Verschiebung kommt. Zusammengefasst zeigt diese Studie ebenso wie die oben genannten Studien, dass zur schnellen und präzisen Differenzierung zusätzlich zum Troponin weitere Parameter wie andere Biomarker notwendig sind.

#### **4.2.5 MRP-8/14**

In dieser Studie konnten wir zum ersten Mal einen unabhängigen Zusammenhang zwischen MRP-8/14-Konzentrationen und der Art des AMI (T1 bzw. T2-NSTEMI) zeigen.<sup>20</sup> Ähnlich wie bei Copeptin konnten auch bei MRP-8/14 signifikant höhere Konzentrationen in Patienten mit T2MI im Vergleich zu T1MI-Patienten nachgewiesen werden mit

einer OR von 2,5 (95 CI 1,36 – 4,61), die auch nach Adjustierung an die anderen Biomarker und an den TIMI-Risk-Score vergleichbare Ergebnisse zeigte.

MRP-8/14 ist ein heterodimerer Proteinkomplex, der von Neutrophilen, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen, Thrombozyten oder Megakaryozyten exprimiert wird.<sup>98,152,166</sup> Es konnte bisher gezeigt werden, dass MRP-8/14 als Akutephaseprotein vor allem eine Rolle bei entzündlichen Prozessen oder bei der Apoptose spielt.<sup>98,165</sup> So wundert es nicht, dass MRP-8/14 auch bei Patienten mit AMI einen deutlichen Anstieg zeigt.<sup>59,102</sup> Auch, wenn die genauen pathologischen Vorgänge noch nicht in Gänze geklärt sind, ist klar, dass Neutrophile, die mit als erstes bei einer Ischämie das entsprechende Myokard-Areal infiltrieren unter anderem MRP-8/14 produzieren.<sup>52</sup> Ebenso überrascht es angesichts dieser Tatsache nicht, dass der T2MI häufig das Endergebnis sekundärer Ursachen ist, die mit einer zusätzlichen Entzündungsreaktion einhergehen, dass in dieser Studie höheren MRP-8/14-Konzentrationen in Patienten mit T2MI im Vergleich zum T1MI gemessen werden konnten.

Als Entzündungsmarker passt es auch, dass hier eine leicht positive Spearman-Korrelations-Koeffizient von MRP-8/14 mit CRP detektiert werden konnte (0,41;  $p < 0,001$ ), ähnlich zu den AMI Patienten in Katashima et al.<sup>76</sup> (Pearson-Korrelationskoeffizient MRP und max. CRP-Level 0,37;  $p = 0,011$ ). In der ACS-Kohorte von Altwegg et al.<sup>5</sup> konnte hingegen keine Korrelation mit CRP festgestellt werden, allerdings ist in dieser Kohorte der Anteil der Patienten mit T2MI, die höhere Entzündungsparameter zeigen, unklar. Auch CRP zeigt in der BioACS-Kohorte höhere Konzentrationen in Patienten mit T2MI (0,3 [IQR 0,2 – 1] mg/dl beim T1MI vs. 0,6 [IQR 0,3-1,5] mg/dl beim T2MI;  $p = 0,016$ ). Die diskriminierende Fähigkeit von MRP-8/14 zur Differenzierung zwischen T2- und T1MI erwies sich in der gezeigten BioACS-Kohorte zudem unabhängig vom CRP mit einer adjustierten OR von 1,96 (95%-CI 1,51-5,81).<sup>20</sup> Andererseits scheinen nicht allen Entzündungsparametern, wie z.B. der Veränderungen in der Anzahl der Monozyten-Subpopulationen zwischen den einzelnen Infarkttypen unterscheiden zu können. Vielmehr konnte Askari et al. zeigen, dass diese vor allem mit dem Ausmaß des geschädigten Myokards zusammenhängt als mit dem Typ des Myokardinfarkts.<sup>12</sup>

Unseres Wissens sind wir die ersten, die MRP-8/14 nicht lediglich zur Unterscheidung zwischen AMI/non-AMI eingesetzt haben, sondern zur Differenzierung zwischen zwei verschiedenen Infarkttypen, sodass es aktuell zur Differenzierung dieser keine validierten Cut-off-Werte vorliegen. Die gemessenen MRP-8/14 Konzentrationen entsprechen

allerdings den Serum Konzentrationen der MI-Patienten in Vora et al.<sup>166</sup> Hier konnte eine mediane MRP-8/14 Konzentration von 3,44 µg/ml detektiert werden, wohingegen bei den Patienten ohne kardiale Genese (NCCP) lediglich Konzentrationen von 2,00 µg/ml gemessen wurden ( $p < 0,001$ ). Vora et al. konnte zudem zeigen, dass die gemessenen Konzentrationen im Serum signifikant höher als im Plasma sind.<sup>166</sup> Bei den etwas jüngeren Patienten mit nicht ganz so ausgeprägtem kardiovaskulären Risikoprofil in Katashima et al.<sup>76</sup> waren die MRP-8/14-Konzentrationen der AMI Patienten mit  $1,69 \pm 0,144$  µg/ml etwas niedriger. Auch über den Zeitpunkt der maximalen Konzentration nach einem AMI lassen sich verschiedene Angaben in der Literatur finden. Diese reichen von 4 - 6 h nach Symptombeginn bei Vora et al.<sup>166</sup> bis hin zu 3 - 5 Tagen bei Katashima et al.<sup>76</sup>. Für die genauen pathophysiologischen Prozesse, die zur MRP-8/14 Freisetzung in den unterschiedlichen MI-Typen führen sind weitere Studien nötig.

Insgesamt zeigten die Studien, in denen MRP-8/14 als diagnostischer Biomarker in Patienten mit AMI untersucht wurde, nur eine mäßige diagnostische Aussagekraft für MRP-8/14, was zeigt, dass es wie Copeptin im Vergleich zu den Troponinen ein eher unspezifischer Biomarker ist. Angesichts der Tatsache, dass der T2MI eine inhomogene Krankheitsätiologie hat, die häufig das Endergebnis sekundärer Ursachen ist, die mit Entzündungen einhergehen, macht MRP-8/14 für die Differenzierung zwischen T2- und T1MI zum nützlichen Parameter für künftige Algorithmen. MRP-8/14 zeigt in dieser Auswertung als einzelner Biomarker sogar eine vergleichbare Spezifität mit 0,71 und NPV mit 0,83 im Vergleich zu hs-cTnI. In Kombination mit hs-cTnI konnte hier sogar der höchste NPV mit 0,94 (95% CI 0,87 – 0,98) erzielt werden.

#### **4.2.6 Copeptin**

Der C-terminale Teil von Pro-Arginin-Vasopressin, auch Copeptin genannt, welches in äquimolaren Mengen wie Vasopressin im Hypophysenhinterlappen freigesetzt wird, ist ein nicht-organspezifischer Biomarker für Kreislaufstress bzw. verschiedene akute Erkrankungen und deren schwere.<sup>100,101,106,107,150</sup> Initial konnte gezeigt werden, dass Copeptin bei Erkrankungen wie dem Polydipsie-Polyurie-Syndrom, Diabetes insipidus, Hyponatriämie, Syndrom der unangemessenen antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH), Sepsis oder Lungenentzündung erhöht ist.<sup>73,107,150</sup> Mehrere Studien haben zudem gezeigt, dass die Copeptin Konzentration bei Patienten direkt zu Infarktbeginn deutlich erhöht ist.

Es kommt zu einem direkten Anstieg zu Beginn des AMI mit einem Maximum im TASH-Modell nach 90 Minuten und einem Abfall in den ersten 12 Stunden nach MI.<sup>78,88</sup> Bei Patienten mit den Differenzialdiagnosen UAP und NCCP ist diese Dynamik nicht zu finden.<sup>106</sup> Copeptin könnte daher als ergänzender Biomarker zum rule-out eines AMI genutzt werden.<sup>78</sup> Allerdings ist bisher wenig über die Freisetzungskinetik von Copeptin in den unterschiedlichen Infarkttypen bekannt. Die Studie hat gezeigt, dass hier vor allem signifikant höhere Copeptin-Konzentrationen nicht in Patienten mit dem „klassischem“-KHK-assoziierten T1MI, sondern in Patienten mit T2MI zu finden sind (9.05 [IQR 4.86-26.04] pmol/l vs. 15.15 [IQR 6.9-45.69] pmol/l). Diese steigen in unserer Kohorte bei den T2MI Patienten in den ersten drei Stunden nach Vorstellung in der Notaufnahme im Mittel sogar leicht an mit einem medianen  $\Delta_{0-3\text{ h}}$  von 5,15 pmol/l.

Der hier berechnete optimale Youden-Cut off von 11,81 pmol/l liegt zwischen der 95. (9,8 pmol/l) und 97,5. Perzentile (13 pmol/L) der 5000 Patienten der Gutenberger Herzstudie<sup>78</sup> und entspricht in etwa der 97,5. Perzentile (11,25 pmol/l) von 264 gesunden Patienten der Studie in Morgenthaler et al.<sup>100</sup> Im Gegensatz zu der gesunden Referenzpopulation in Morgenthaler et al. zeigten sich bei den NSTEMI Patienten hier im Akutereignis mit deutlich erhöhten Copeptinwerten keine signifikanten Geschlechtsunterschiede mehr (9.31 [IQR 4.19-26.53] pmol/l bei Frauen vs. 10.5 [IQR 5.61-28.25] pmol/l bei Männern;  $p=0.397$ ).

Höhere Copeptin-Werte waren in dieser Studie sowohl mit VHF, als auch Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte assoziiert. Dabei ist die Copeptin-Konzentration bei VHF abhängig von der Vorhofflimmerlast.<sup>41</sup> Insgesamt ist das Copeptinlevel bei Akutereignissen wie einem Herzinfarkt allerdings höher (VHF 5,29 pmol/l vs. AMI 10,31 pmol/l).<sup>41,78,123</sup> Auch bei MI-Patienten mit einer Herzinsuffizienz, welche mittels NT-proBNP als Indikator quantifiziert werden kann, konnten höhere Copeptin-Konzentrationen nachgewiesen werden. Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch in der AMI-Kohorte der LAMP-Studie finden (11.6 [0.9-224] vs. 6.8 [0.3-441] pmol/L).<sup>81</sup> Der genaue Pathomechanismus dahinter ist bisher nicht bekannt. Genauso unklar ist, ob Copeptin in kausalem Zusammenhang mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz steht. Allerdings wird vermutet, dass Vasopressin durch die V1AR-vermittelte Wirkungen auf die Kardiomyozyten zum pathologischen Myokardumbau beiträgt und so bei chronischer Herzinsuffizienz zum Fortschreiten der linksventrikulären Dysfunktion und zu einer Stimulation der Ventrikelhypertrophie und der myokardialen Remodelings führt.<sup>101,140</sup>

T2MI-Patienten zeigten höhere Raten an VHF und höhere NT-BNP Konzentrationen bzw. Herzinsuffizienz.<sup>137,145</sup> Auch bei Horiuch et al. war der Anteil an Patienten mit Herzinsuffizienz und VHF bei T2MI Patienten signifikant höher, auch da sie mit zu den häufigsten Ursachen des T2MI zählen.<sup>65</sup> Dies kann zu einem gewissen Maß zu den höheren Copeptin Konzentrationen in Patienten mit T2MI im Vergleich zum T1MI beitragen und mitbedingen, dass auch die 3h-Konzentrationen im Median leicht steigend bei den T2MI Patienten sind (0 h: 15,15 [IQR 6,9 – 45,69] pmol/l vs. 3 h: 19,31 [IQR 7,33 – 38,22] pmol/l). Auch lassen die Ergebnisse des BioACS-Registers vermuten, dass sowohl Copeptin als auch NT-proBNP unabhängig voneinander mit einem schlechteren Outcome von MI-Patienten assoziiert sind.<sup>122</sup>

Bei den NSTEMI Patienten in dieser Arbeit war Copeptin mit einer schlechteren Nierenfunktion also erhöhten Nierenretentionsparametern und einer eingeschränkteren GFR assoziiert. Dieses Phänomen ist in der Literatur bereits beschrieben, allerdings sind die genauen pathophysiologischen Prozesse auch hierfür noch unklar.<sup>95,99</sup> Die Freisetzung von AVP und dem äquimolaren Copeptin erfolgt durch verschiedenste osmotische Stimuli wie Hyperosmolalität, Hypovolämie oder Hypotonie unter anderem mittels Bindung an den V2-Rezeptor in der Niere.<sup>16,101</sup> Meijer et al. stellt zudem die These auf, dass eine verminderte renale Clearance von AVP und Copeptin hierfür mitverantwortlich sein könnte.<sup>95</sup> Da es sich bei den T2MI Patienten um ein multimorbides Patientenkontinuum mit einer im Vergleich zum T1MI deutlich eingeschränkteren Nierenfunktion handelt, kann wie die vermehrte Herzinsuffizienz oder Arrhythmien auch eine Niereninsuffizienz die höheren Copeptinlevel der T2MI Patienten mitbedingen. Gerade weil Copeptin als Biomarker der Stressachse, im Gegensatz zu Troponin, auch andere Ätiologien, die zu einem höheren individuellen Stresslevel führen erfasst, kann Copeptin möglicherweise dazu beitragen eine sehr heterogene Gruppe, wie die oftmals sehr multimorbiden T2MI Patienten, besser zu erfassen. Auch weil die Patienten mit MI deutlich höherer Copeptinwerte aufweisen als Patienten mit UAP oder NCCP.<sup>106</sup> Ebenso wie in dieser Studie konnte auch bei Khan et al. gezeigt werden, dass Copeptin bei Patienten nicht nur zur Diagnostik genutzt werden kann, sondern erhöhte Werte auch mit einem erhöhtem Risiko für Tod einher gehen. Zudem konnte Khan et. al. zeigen, dass erhöhte Copeptin-Level mit einer höheren Herzinsuffizienzrate nach einem Myokardinfarkt assoziiert sind.<sup>81</sup>

#### **4.2.7 Multimarker Strategie**

Das Biomarkerprofil von Patienten mit T2- und T1 Myokardinfarkt unterschied sich in dieser Studie signifikant voneinander. Horiuchi et al.<sup>64</sup> verglich ebenfalls das Biomarkerprofil von 270 AMI-Patienten. Allerdings wurden für die Analysen STEMI und NSTEMI Patienten eingeschlossen, die sich innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn in der Notaufnahme vorstellten. Untersucht wurden insgesamt sechs verschiedene Biomarker unter anderem auch hs-cTnI und Copeptin. Auch der bei Horiuchi et. al. verwendete Biomarker der Inflammation Procalcitonin zeigte eine höhere Assoziation mit dem T2MI ähnlich wie das in dieser Studie untersuchte MRP-8/14,<sup>64</sup> was darauf hindeutet, dass für die Entstehung des T2MI, Entzündungsprozesse bzw. Inflammation eine entscheidende pathophysiologische Achse darstellen könnte. So sind auch die CRP-Konzentrationen in Patienten mit T2MI signifikant höher als im T1MI.<sup>20</sup> Die diagnostische Fähigkeit der einzelnen Biomarker für die Diagnose des T2MI konnte, wie hier, auch durch eine Kombination der einzelnen Biomarker erreicht werden und erzielte durch die Kombination aller verwendeten Biomarker eine signifikante Steigerung der AUROC.<sup>64</sup>

In dieser Studie konnte die beste Differenzierung mit der höchsten Spezifität mit 0.91 (95% CI 0.8 - 0.97) durch eine Kombination aller drei Biomarker, die jeweils eine andere pathophysiologische Achse des AMI widerspiegeln und unabhängig voneinander zu sein scheinen, erzielt werden. Die Sensitivität lag hier bei 0.73 (95% CI 0.45 - 0.92) mit einem NPV von 0.93 (0.82, 0.98). Insgesamt sind für die Entwicklung eines optimalen Biomarker-Panels bzw. eines Biomarker-Algorithmus, dass die heterogene Gruppe der T2MI Patienten bestmöglich erfasst, weitere multizentrische Studien mit größeren Datensätzen nötig. Allerdings erscheint ein Multimarker-Ansatz hier durchaus vielversprechend. Hierzu könnte die Entwicklung bzw. Hinzunahme eines auf künstlicher Intelligenz (KI) basierten Algorithmus von Vorteil sein, da so auch bei einer Vielzahl an Faktoren eine schnelle und präzise Differenzierung im klinischen Alltag ermöglicht werden könnte.

#### **4.3 Limitationen**

Ein Großteil der Studienpatienten wurde wie oben beschrieben in einem hochspezialisierten Herzzentrum aufgenommen, das im Vergleich zu anderen Studien zu einer Hochrisikopopulation von MI-Patienten führte. Dies spiegelt sich auch in der Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Patientenanamnese wider. Damit könnte die

Übertragbarkeit auf Populationen mit einem geringeren Risiko einschränken. Die beobachteten Effekte könnten durch eine relativ kleine Kohorte von 55 T2MI-Patienten über- oder unterschätzt werden. Da Troponin bereits ein integraler Bestandteil der Definition des AMI ist,<sup>157</sup> könnte die diagnostische Information im Vergleich zu MRP-8/14 und Copeptin überschätzt werden. Zudem ist die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Vorstellung in einer der CPU mit durchschnittlich 14,2 Stunden relativ lang, sodass es bei den Biomarkern mit einem raschen Anstieg der Konzentration nach Symptombeginn zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen kann. Dies ist vor allem bei Copeptin mit einem Maximum nach 90 Minuten im TASH-Model<sup>188</sup> der Fall. Auch wenn eine gesonderte Untersuchung der Studiendaten nur bei Patienten mit einer Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Vorstellung < 10 Stunden ähnliche Ergebnisse erbrachte. Da diese Untergruppe nur eine sehr geringe Patientenanzahl betraf (n = 51), kann es bei den Auswertungen zu einer Verzerrung der Effekte kommen. Ergänzend ist anzumerken, dass die Definition des T2MI sich im Laufe der Zeit verändert hat, so dass zukünftige Kohorten mit T2MI möglicherweise eine leicht veränderte Zusammensetzung aufweisen könnten mit entsprechender Einschränkung der Vergleichbarkeit. In Bezug auf die prognostische Aussagekraft der einzelnen Biomarker ist auf die leicht erhöhte Lost-to-follow-up-Quote von ca. 14,5 % bei der Untergruppe der NSTEMI-Patienten bei den relativ langen Follow-up-Zeiten hinzuweisen. Limitierend mag bei der Adjustierung der OR hinzukommen, dass der TIMI-Risk-Score ebenso wie andere Risikoscores vor allem für Patienten mit T1MI konzipiert sind. Entsprechende Scores explizit für Patienten mit T2MI sind aktuell noch nicht vorhanden.

Als weitere Limitation dieser Studie lässt sich aufführen, dass MRP-8/14 bisher nur mittels manuellem ELSA gemessen werden kann, was aktuell eine schnelle Differenzierung sowie eine routinemäßige Bestimmung im klinischen Alltag erschweren kann. Auch sind ein Großteil der Ursachen des T2MI im EKG oder mittels Echokardiographie nachweisbar. Diese sind in fast jeder Klinik frei verfügbar, sodass bei aktuell eingeschränkter Verfügbarkeit von neuen Biomarkern eine Hinzunahme von EKG- und Echokriterien in einem Differenzierungsalgorithmus zwischen Patienten mit T1- und T2MI Myokardinfarkt eine Hinzunahme dieser Kriterien in weiteren Studien zu Reevaluieren ist.

## 5 Schlussfolgerung

Eine frühe Differenzierung zwischen T1- und T2MI ist klinisch von großer Bedeutung, da sich die beiden Typen in ihrer Ätiologie und ihren Behandlungsstrategien unterscheiden. Sowohl der T1- als auch der T2MI weisen dabei ein hohes Mortalitätsrisiko auf und es fehlen spezifische diagnostische Kriterien für den T2MI. Die vorliegende Studie evaluiert mögliche Biomarker unterschiedlicher pathophysiologischer Achsen, die bei der Differenzierung zwischen den beiden Typen hilfreich sein könnten.

Unsere Daten deuten darauf hin, dass sowohl die MRP-8/14- als auch die Copeptin-Messung ergänzende Informationen zum etablierten hs-cTnI liefern, auch wenn beide Biomarker nicht spezifisch für eine myokardiale Ischämie sind und somit auch bei anderen Erkrankungen erhöht sein können. Sowohl bei MRP-8/14 als auch Copeptin konnten höhere Konzentrationen bei Patienten einem T2MI gezeigt werden. Während das etablierte hs-cTnI eher mit dem T1MI assoziiert ist. Die Informationen der einzelnen Biomarker scheinen unabhängig voneinander und vom TIMI-Risk-Score zu sein. Auch waren in dieser Studie höhere Biomarkerkonzentrationen von MRP-8/14 und Copeptin bei NSTEMI-Patienten mit dem Endpunkt Tod im Follow-up zu finden.

Zur klinischen Etablierung einer Multimarkerstrategie unter Einbeziehung der hier untersuchten Biomarker MRP-8/1, Copeptin und hs-cTnI, ggf. auch mit KI-basierten Algorithmen, sind weitere prospektive, multizentrische Studien mit größeren Datensätzen erforderlich.

## 6 Zusammenfassung

**Hintergrund und Ziel:** Entsprechend der universellen Definition des akuten Myokardinfarkts ist dieser nicht nur als akute Plaqueruptur/-erosion mit Bildung eines intrakoronaren Thrombus wie beim Typ 1 Infarkt (T1MI) definiert, sondern er umfasst mit dem T2MI auch die myokardiale Nekrose aufgrund eines Ungleichgewichts des myokardialen Sauerstoffangebot und -bedarf. Beide Typen sind mit einer hohen Mortalität und Morbidität assoziiert. Allerdings profitiert insbesondere der T1MI von einem frühen invasiven Management. Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, in wie weit eine Differenzierung der beiden Myokardinfarkttypen mittels Biomarker verschiedener pathophysiologischer Achsen möglich ist. Hierfür wurde das etablierte hs-TnI im Vergleich zum inflammatorischen Biomarker MRP-8/14 und zum Stress-Marker Copeptin betrachtet.

**Methodik:** Für die Studie wurden Patienten analysiert, die mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom zwischen 08/2011 und 10/2016 ins BioACS-Register aufgenommen wurden. Für die vorliegende Auswertung wurden nur Patienten mit der Diagnose NSTEMI T1 (n=198) und T2 (n=55) sowie vorhandenen Messwerten für MRP-8/14, Copeptin und hs-cTnI betrachtet (n=253).

**Ergebnisse:** Die 0 und 3 Stunden Werte von MRP-8/14 und Copeptin sind signifikant höher in Patienten mit T2MI im Vergleich zu Patienten mit T1MI (MRP-8/14: 3,53/3,14<sub>[0h/3h]</sub> vs. 2,4/1,92 µg/ml; Copeptin: 15,15/19,3<sub>[0h/3h]</sub> vs. 9,05/6,22 pmol/l). Umgekehrt ist der etablierte Marker hs-cTnI wie erwartet mit höheren Konzentrationen in Patienten mit T1MI assoziiert (447,2 /515,55<sub>[0h/3h]</sub> vs. 48,4/81,6 ng/l). Die AUCs der einzelnen Biomarker lagen bei 0,707 für hs-cTnI und bei 0,619 für MRP-8/14 sowie 0,611 für Copeptin. Durch die Kombination ließ sich diese auf 0,739 steigern. Um die Stärke des Zusammenhangs zu ermitteln, wurden mithilfe von Youden-optimierten Cut-off-Werten ORs berechnet. Wobei MRP-8/14 eine OR von 2,5<sub>[T2]</sub> und von 0,4<sub>[T1]</sub> erreichte und Copeptin 2,6 vs. 0,37. Umgekehrt erzielte hs-cTnI eine OR vom 4,66 für den T1- und 0,21 für den T2MI. Ähnliche ORs konnten auch nach Adjustierung an andere Biomarker und den TIMI-Risk-Score erzielt werden.

**Schlussfolgerung:** Die Daten dieser Dissertation deuten darauf hin, dass sowohl MRP-8/14 als auch Copeptin - als Biomarker anderer pathologischer Achsen des AMI - in Ergänzung zu hs-cTnI brauchbare, unabhängige, diskriminierende Informationen in einem diagnostischen Algorithmus zur Differenzierung des T2 und T1MI in NSTEMI Patienten

liefern könnten. Zur Erstellung eines solchen Algorithmus sind weitere multizentrische Studien mit größeren Kohorten von Nöten.

## 6.1 Summary

**Background and Aim:** According to the universal definition of acute myocardial infarction, it is not only defined as acute plaque rupture/erosion with formation of an intracoronary thrombus, as in type 1 infarction (T1MI), but also includes myocardial necrosis due to an imbalance of myocardial oxygen supply and demand with T2MI. Both types are associated with high mortality and morbidity. However, primarily T1MI benefits from early invasive management. The aim of this work is to investigate to what extent a differentiation of the two myocardial infarction types using biomarkers of different pathophysiological axes is possible. For this purpose, the established hs-TnI was compared to the inflammatory biomarker MRP-8/14 and the stress marker copeptin.

**Methods:** For the study, patients were analyzed that were enrolled with suspected acute coronary syndrome were enrolled in the BioACS registry between 08/2011 and 10/2016. For the present analysis, only patients with final diagnosis NSTEMI T1 (n=198) and T2 (n=55) and existing measurements of MRP-8/14, copeptin, and hs-cTnI were considered (n=253).

**Results:** The 0- and 3-hour levels of MRP-8/14 and copeptin are significantly higher in patients with T2MI compared to patients with T1MI (MRP-8/14: 3.53/3.14<sub>[0h/3h]</sub> vs. 2.4/1.92 µg/ml; copeptin: 15.15/19.3<sub>[0h/3h]</sub> vs. 9.05/6.22 pmol/l). Conversely, as expected, the established marker hs-cTnI is associated with higher concentrations in patients with T1MI (447.2/515.55 [0h/3h] vs. 48.4/81.6 ng/l). The AUCs of the single biomarkers were 0.707 for hs-cTnI, 0.619 for MRP-8/14 and 0.611 for copeptin. With the combination, this could be increased to 0.739. To determine the strength of the correlation, ORs were calculated using Youden-optimized cut-off values. Where MRP-8/14 achieved an OR of 2.5<sub>[T2]</sub> and of 0.4<sub>[T1]</sub>, and copeptin 2.6 vs. 0.37. Conversely, hs-cTnI achieved an OR of 4.66 for T1- and 0.21 for T2MI. Similar ORs were also obtained after adjustment of the other biomarkers and the TIMI risk score.

**Conclusion:** The data of this dissertation suggest that both MRP-8/14 and copeptin -as biomarkers of other pathological axes of AMI-may provide useful, independent, discriminatory information for differentiating T2 and T1MI in NSTEMI patients, in addition to hs-cTnI. Further multicentric studies with larger datasets are needed to establish a biomarker-algorithm.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina Pectoris
AUROC	Flächen unter der Receiver-Operating-Characteristic
BMI	Bodymaßindex
CABG	Koronararterien-Bypass (coronary artery bypass graft)
CIMA	Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CPU	Chest pain Unit
CI	Konfidenzintervall
CV	Variationskoeffizient
CT	Computertomographie
CT-proAVP	C-terminales pro Arginin-Vasopressin (auch Copeptin)
DAMP	Danger-associated molecular patterns
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung (Dual antiplatelet therapy)
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HDL	High density Lipoprotein
hs-cTnI	Hoch sensitives cardiales Troponin I
hs-cTnT	Hoch sensitives cardiales Troponin T
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IL	Interleukin
IQR	Interquantilbereich
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Künstliche Intelligenz
LDL	Low density Lipoprotein
LoD	Nachweisgrenze (Limit of Detection)
LSB	Linksschenkelblock
MACE	Schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen (Major adverse cardiovascular events)
MI	Myokardinfarkt
MRP-8	Myeloid-related protein 8
MRP-8/14	Myeloid-related protein 8/14
MRP-14	Myeloid-related protein 14
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCP	Nicht koronare Brustschmerzen
NPV	Negativ prädikativer Wert
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt
NT-proBNP	N-terminales pro-B Typ natriuretisches Peptid
OR	Odds ratio
PCI	Perkutane Koronarintervention (Percutaneous Coronary Intervention)
PPV	Positiv prädikativer Wert
PVI	Pulmonalvenenisolationen
RCX	Ramus circumflexus
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
SD	Standardabweichung
SOP	Standardarbeitsanweisung (Standard Operating Procedure)
STEMI	ST-Hebungsmyokardinfarkt
T1	Typ 1
T1MI	Typ 1 Myokardinfarkt

T2	Typ 2
T2MI	Typ 2 Myokardinfarkt
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor $\alpha$
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
UAP	Instabile Angina pectoris (Unstable Angina pectoris)
VHF	Vorhofflimmern

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Myokardinfarkt Typ 1 (In Anlehnung an ESC/ACC/AHA/ WHF 2018 <sup>153</sup> )	4
Abbildung 2 Myokardinfarkt Typ 2 (In Anlehnung an ESC/ACC/AHA/ WHF 2018 <sup>153</sup> )	5
Abbildung 3 Einteilung des akuten Koronarsyndroms (ACS) in STEMI (ST- Hebungsmyokardinfarkt), NSTEMI (nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt) oder UAP (Instabile Angina Pectoris) anhand von Troponin- Konzentrationen und EKG-Veränderungen (in Anlehnung an den ESC- Guidelines <sup>31,56,91</sup> ).....	7
Abbildung 4 Struktur des kardialen Troponin-Kompelxes (in Anlehnung an Takeda et al. <sup>147</sup> und RCSB PDB-4Y99 <sup>125</sup> ) .....	11
Abbildung 5 Herterotetramer MRP-8/14 (in Anlehnung an Korndörfer et al. <sup>82</sup> und RCSB RDB-1XK4 <sup>124</sup> ).....	14
Abbildung 6 Schematische Darstellung Präprovasopressin (in Anlehnung an Morgenthaler et al. <sup>96</sup> ) .....	15
Abbildung 7 Zusammensetzung der Studienkohorte .....	25
Abbildung 8 Struktur und Antikörperbindungsstellen der hier verwendeten Assays von cTnI (A) und cTnT (B) (In Anlehnung an Jarolim <sup>67</sup> ) .....	27
Abbildung 9 Ursachen des Typ 2 Myokardinfarkts .....	33
Abbildung 10 Verteilung von hs-cTnI in NSTEMI-Patienten mit T1- und T2MI.....	34
Abbildung 11 Verteilung von MRP-8/14 in NSTEMI-Patienten mit T1- und T2MI .....	35
Abbildung 12 Verteilung von Copeptin in NSTEMI-Patienten mit T1- und T2MI .....	36
Abbildung 13 Kontinuierliche Baseline-Parameter als mögliche Einflussfaktoren auf hs- cTnI, MRP-8/14 und Copeptin.....	37
Abbildung 14 Differenzierung des T1- und T2MI in NSTEMI-Patienten mit Hilfe der Biomarker hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin.....	44
Abbildung 15 Differenzierung des T1- und T2MI in NSTEMI-Patienten mittels Kombination der Biomarker hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin .....	45
Abbildung 16 Bestimmung eines optimalen hs-cTnI Cut-off-Wert.....	46

Abbildung 17 Bestimmung eines optimalen MRP-8/14 Cut-off-Wert .....	47
Abbildung 18 Bestimmung eines optimalen Copeptin Cut-off-Wert .....	47
Abbildung 19 Stärke des Zusammenhangs zwischen hs-cTnI und dem Infarkttyp .....	50
Abbildung 20 Stärke des Zusammenhangs zwischen MRP-8/14 und dem Infarkttyp ...	51
Abbildung 21 Stärke des Zusammenhangs zwischen Copeptin und dem Infarkttyp.....	52

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Verschiedene Typen des Myokardinfarkts (nach Thygesen et al. <sup>158</sup> ) .....	3
Tabelle 2 TIMI Risk Score für Patienten mit NSTEMI und UAP <sup>163</sup> .....	17
Tabelle 3 Basisdaten NSTEMI-BioACS: Klinische Daten von 253 NSTEMI-Patienten aus dem BioACS-Register mit den Subkohorten Typ 1 MI und Typ 2 MI....	32
Tabelle 4 Konzentrationsunterschiede von hs-cTnI mit binären Variablen.....	39
Tabelle 5 Konzentrationsunterschiede von MRP-8/14 in binären Variablen .....	40
Tabelle 6 Konzentrationsunterschiede von Copeptin mit binären Variablen .....	41
Tabelle 7 Konzentrationsunterschiede der Baseline-Biomarkerlevel bei den Follow-up Endpunkten Tod, MI und Schlaganfall.....	43
Tabelle 8 Diagnostische Aussagekraft von hs-cTnI, MRP-8/14 und Copeptin .....	48

## 10 Literaturverzeichnis

1. © Statistisches Bundesamt (Destatis). Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online: Ergebnis 23211-0001 (Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen). Published 2021. Accessed July 12, 2021. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=3&step=2&titel=Ergebnis&levelid=1626078526066&levelid=1626078177886#abreadcrumb>
2. Abbott Laboratories. *STAT High Sensitive Troponin I*; 2015.
3. About TIMI – TIMI STUDY GROUP. Accessed July 15, 2021. <https://timi.org/about-timi/>
4. Alpert JS, Antman E, Apple F, et al. Myocardial infarction redefined—A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502-1513. doi:10.1053/euhj.2000.2305
5. Altwegg LA, Neidhart M, Hersberger M, et al. Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28(8):941-948. doi:10.1093/eurheartj/ehm078
6. Ängerud KH, Sederholm Lawesson S, Isaksson RM, Thylén I, Swahn E. Differences in symptoms, first medical contact and pre-hospital delay times between patients with ST- and non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(3):201-207. doi:10.1177/2048872617741734
7. Annborn M, Dankiewicz J, Nielsen N, et al. CT-proAVP (copeptin), MR-proANP and Peroxiredoxin 4 after cardiac arrest: Release profiles and correlation to outcome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(4):428-436. doi:10.1111/aas.12282
8. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI: A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *JAMA*. 2000;284(7):835-842. doi:10.1001/JAMA.284.7.835
9. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 Cardiac Troponin I and T Assay 99th Percentile Values from a Common Presumably Healthy Population. Published online 2012. doi:10.1373/clinchem.2012.192716

10. Arora G, Bittner V. Chest Pain Characteristics and Gender in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(2):1-5. doi:10.1007/s11886-014-0557-5
11. Arora S, Strassle PD, Qamar A, et al. Impact of Type 2 Myocardial Infarction (MI) on Hospital-Level MI Outcomes: Implications for Quality and Public Reporting. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(7). doi:10.1161/JAHA.118.008661/FORMAT/EPUB
12. Askari N, Lipps C, Voss S, et al. Circulating Monocyte Subsets Are Associated With Extent of Myocardial Injury but Not With Type of Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med.* 2021;0:1558. doi:10.3389/FCVM.2021.741890
13. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95. doi:10.1067/MCP.2001.113989
14. Baron T, Hambraeus K, Sundström J. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart.* 2015;101:101-106. doi:10.1136/heartjnl-2014-306093
15. Biener M, Mueller M, Vafaie M, et al. Comparison of a 3-hour versus a 6-hour sampling-protocol using high-sensitivity cardiac troponin T for rule-out and rule-in of non-STEMI in an unselected emergency department population. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1134-1140. doi:10.1016/J.IJCARD.2012.09.122
16. Birnbaumer M. Vasopressin Receptors. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2000;11(10):406-410. doi:10.1016/S1043-2760(00)00304-0
17. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: The MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation.* 2010;121(22):2388-2397. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901413
18. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem.* 1992;38(11):2203-2214. doi:10.1093/clinchem/38.11.2203
19. Bohula May EA, Bonaca MP, Jarolim P, et al. Prognostic Performance of a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay in Patients with Non-ST-Elevation Acute

- Coronary Syndrome. *Clin Chem.* 2014;60(1):158-164. doi:10.1373/clinchem.2013.206441
20. Bormann J, Psyrakis DA, von Jeinsen B, et al. Myeloid-related protein 8/14 and high-sensitivity cardiac troponin I to differentiate type 2 myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2020;304. doi:10.1016/j.ijcard.2020.01.043
  21. Boyd JH, Kan B, Roberts H, Wang Y, Walley KR. S100A8 and S100A9 mediate endotoxin-induced cardiomyocyte dysfunction via the receptor for advanced glycation end products. *Circ Res.* 2008;102(10):1239-1246. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.167544
  22. Brandebüßemeyer S, von Jeinsen B, Bormann J, et al. V206 - The impact of age on the diagnostic specificity of high-sensitivity troponin I and T to identify acute myocardial infarction - 86. Jahrestagung und Herztage 2020 der DGK Vom 14.-17. Oktober 2020 in Berlin. *Clinical Research in Cardiology.* 2020;109(1):1-1. doi:10.1007/s00392-020-01621-0
  23. Bundesministerium für Gesundheit. *Daten Des Gesundheitswesens 2019.*; 2019. Accessed November 29, 2020. www.bundesgesundheitsministerium.de
  24. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* Published online August 25, 2023. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAD191
  25. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2012;307(8):813-822. doi:10.1001/jama.2012.199
  26. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med.* 2010;8(1):1-11. doi:10.1186/1741-7015-8-34/FIGURES/2
  27. Chapman AR, Sandoval Y. Type 2 Myocardial Infarction: Evolving Approaches to Diagnosis and Risk-Stratification. *Clin Chem.* 2021;67(1):61-69. doi:10.1093/clinchem/hvaa189

28. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation*. 2018;137(12):1236-1245. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031806
29. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline-Second Edition.*; 2012. Accessed June 13, 2020. www.clsi.org.
30. Cohen M, Visveswaran G. Defining and managing patients with non-ST-elevation myocardial infarction: Sorting through type 1 vs other types. *Clin Cardiol*. 2020;43(3):242-250. doi:10.1002/CLC.23308
31. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. Published online August 29, 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
32. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAA575)
33. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
34. Cordina NM, Liew CK, Potluri PR, et al. Ca<sup>2+</sup>-induced PRE-NMR changes in the troponin complex reveal the possessive nature of the cardiac isoform for its regulatory switch. *PLoS One*. 2014;9(11):e112976. doi:10.1371/journal.pone.0112976
35. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *The Lancet*. 2017;389(10073):1025-1034. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5
36. culprit - Englisch-Deutsch Übersetzung | PONS. Accessed August 13, 2020. <https://de.pons.com/%C3%BCbersetzung/englisch-deutsch/culprit>

37. Dannenberg L, Afzal S, Czychy N, et al. Risk prediction of bleeding and MACCE by PRECISE-DAPT score post-PCI. *IJC Heart and Vasculature*. 2021;33. doi:10.1016/J.IJCHA.2021.100750
38. DeFilippis AP, Chapman AR, Mills NL, et al. Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. *Circulation*. 2019;140(20):1661-1678. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040631
39. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-845. Accessed January 11, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3203132>
40. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. Pocket-Leitlinie: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS) (Version 2015). Published online 2015. Accessed January 29, 2021. <https://leitlinien.dgk.org/2016/pocket-leitlinie-akutes-koronarsyndrom-ohne-st-hebung-nste-acsversion-2015/>
41. Elsner LK, Wolter JS, Diouf K, et al. P608 - Impact of atrial fibrillation burden on copeptin levels in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Clinical Research in Cardiology*. 2019;108(Suppl 1).
42. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nature Medicine* 2011 17:11. 2011;17(11):1391-1401. doi:10.1038/nm.2507
43. Fisher RA. On the Interpretation of  $\chi^2$  from Contingency Tables, and the Calculation of. *Source: Journal of the Royal Statistical Society*. 1922;85(1):87-94. doi:10.2307/2340521
44. Fleck E, Heinemann M, Meinertz T, Pott A, Rohjans M. 31. *Deutscher Herzbericht*.; 2019. Accessed November 29, 2020. [https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/DHB19\\_Herzbericht\\_2019.pdf](https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/DHB19_Herzbericht_2019.pdf)
45. Gaggin HK, Liu Y, Lyass A, et al. Incident Type 2 Myocardial Infarction in a Cohort of Patients Undergoing Coronary or Peripheral Arterial Angiography. *Circulation*. 2017;135(2):116-127. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023052

46. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Herzinfarkt Mortalität Morbidität und Letalität. Accessed July 31, 2020. [http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_tab?fid=6770&suchstring=&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=TAB&methode=&vt=&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=1&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_lfd\\_nr=1&p\\_news=N&p\\_aid=63083652&hlp\\_nr=1&p\\_janein=J#m17](http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=6770&suchstring=&query_id=&sprache=D&fund_typ=TAB&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_lfd_nr=1&p_news=N&p_aid=63083652&hlp_nr=1&p_janein=J#m17)
47. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle Sterbeziffern. Accessed August 1, 2020. [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\\_XWD\\_PROC?\\_XWD\\_2/6/XWD\\_CUBE.DRI LL/\\_XWD\\_30/D.946/14358](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_2/6/XWD_CUBE.DRI LL/_XWD_30/D.946/14358)
48. Giannitsis E, Clifford P, Slagman A, et al. Multicentre cross-sectional observational registry to monitor the safety of early discharge after rule-out of acute myocardial infarction by copeptin and troponin: the Pro-Core registry. doi:10.1136/bmjopen-2018-028311
49. Giannitsis E, Mueller-Hennessen M, Zeller T, et al. Gender-specific reference values for high-sensitivity cardiac troponin T and I in well-phenotyped healthy individuals and validity of high-sensitivity assay designation. *Clin Biochem.* 2020;78:18-24. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.11.013
50. Gimenez MR, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin i vs. T for the early diagnosis of acutemyocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014;35(34):2303-2311. doi:10.1093/eurheartj/ehu188
51. Goldsmith SR. Vasopressin as vasopressor. *Am J Med.* 1987;82(6):1213-1219. doi:10.1016/0002-9343(87)90228-2
52. Gopalkrishna Sreejit; Sunil Kiran Nooti, Baskaran Athmanathan PRN. Chapter 46 S100A8/A9 in Myocardial Infarction. In: Heinzmann CW, ed. *Calcium-Binding Proteins of the EF-Hand Superfamily: From Basics to Medical Applications, Methods in Molecular Biology.* Vol 1929. ; 2017:93-193.
53. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. 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.* 2013;56(5-6):650-655. doi:10.1007/s00103-013-1666-9

54. GRACE Risk Table. Accessed July 15, 2021. [https://www.outcomes-umass-med.org/grace/grace\\_risk\\_table.aspx](https://www.outcomes-umass-med.org/grace/grace_risk_table.aspx)
55. GraceScore. Accessed July 14, 2021. [https://www.outcomes-umass-med.org/grace/acs\\_risk2/index.html](https://www.outcomes-umass-med.org/grace/acs_risk2/index.html)
56. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345-2353. doi:10.1001/archinte.163.19.2345
57. Greaser ML, Gergely J. Reconstitution of Troponin Activity from Three Protein Components. *J Biol Chem.* 1971;246(13):4226-4233. Accessed October 30, 2020. <http://www.jbc.org/>
58. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(23):2999-3054. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHR236
59. Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, et al. Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events. *Circulation.* 2006;113(19):2278-2284. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.607333
60. Heinrich PC, Müller M, Graeve L, eds. *Löffler/Petrides Biochemie Und Pathobiochemie.* Springer Berlin Heidelberg; 2014. doi:10.1007/978-3-642-17972-3
61. Herold G. *Innere Medizin 2021.* De Gruyter; 2021. doi:10.1515/9783110738896/HTML
62. *High-Sensitivity\* Cardiac Troponin I and T Assay Analytical Characteristics Designated by Manufacturer IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers (C-CB) V122019.* Accessed May 14, 2020. <https://www.ifcc.org/media/478231/high-sensitivity-cardiac-troponin-i-and-t-assay-analytical-characteristics-designated-by-manufacturer-v122019.pdf>
63. Holwerda DA. A Glycopeptide from the Posterior Lobe of Pig Pituitaries. *Eur J Biochem.* 1972;28(3):334-339. doi:10.1111/J.1432-1033.1972.TB01918.X

64. Horiuchi Y, Wettersten N, Patel MP, et al. Biomarkers enhance discrimination and prognosis of type 2 myocardial infarction. *Circulation*. 2020;142(16):1532-1544. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046682
65. Horiuchi Y, Wettersten N, Patel MP, et al. Biomarkers Enhance Discrimination and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction - SUPPLEMENTAL MATERIAL . *Circulation*. Published online October 20, 2020. Accessed August 10, 2021. [https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIRCULATIONAHA.120.046682&file=CIRC\\_CIRCULATIONAHA-2020-046682\\_suppl.pdf](https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIRCULATIONAHA.120.046682&file=CIRC_CIRCULATIONAHA-2020-046682_suppl.pdf)
66. Hoyer A, Zapf A. Studies for the evaluation of diagnostic tests - part 28 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(33-34):550-560. doi:10.3238/ARZTEBL.M2021.0224
67. Ishikawa K, Nakagawa A, Tanaka I, Suzuki M, Nishihira J. The structure of human MRP8, a member of the S100 calcium-binding protein family, by MAD phasing at 1.9 Å resolution. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2000;56(5):559-566. doi:10.1107/S0907444900002833
68. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: A noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1819-1824. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.026
69. Jarolim P. High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(5):635-652. doi:10.1515/cclm-2014-0565
70. von Jeinsen B, Liebetau C, Palapies L, et al. Identification of acute myocardial infarction in elderly patients using optimized highly sensitive troponin I thresholds. *Biomarkers*. 2019;24(6):549-555. doi:10.1080/1354750X.2019.1606276
71. Jennings RB, Ganote CE. Structural Changes in Myocardium During Acute Ischemia. *Circ Res*. 1974;35(3 Supplement):156-172. Accessed December 14, 2020. [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/res.35.3\\_supplement.iii-156](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/res.35.3_supplement.iii-156)
72. Jung C, Boeken U, Schulze PC, et al. Monitoring of emergency cardiovascular patients in the emergency department: Consensus paper of the DGK, DGINA and

- DGIIN. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. Published online September 15, 2023:1-12. doi:10.1007/S00063-023-01069-W/FIGURES/6
73. Kanbay M, Yilmaz S, Dincer N, et al. Antidiuretic hormone and serum osmolarity physiology and related outcomes: What is old, what is new and what is unknown? Published online 2019. doi:10.1210/jc.2019-01049/5540925
  74. Kanderian AS, Francis GS. Cardiac troponins and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69(7):1112-1114. doi:10.1038/sj.ki.5000174
  75. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, et al. *Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Vasopressin Precursor, Correlates with the Individual Stress Level*. Vol 29.; 2008. Accessed September 27, 2020. www.nel.edu
  76. Katashima T, Naruko T, Terasaki F, et al. Enhanced Expression of the S100A8/A9 Complex in Acute Myocardial Infarction Patients. *Circulation Journal*. 2010;74(4):741-748. doi:10.1253/CIRCJ.CJ-09-0564
  77. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kübler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol*. 1989;21(12):1349-1353. doi:10.1016/0022-2828(89)90680-9
  78. Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *JAC*. 2010;55:2096-2106. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.029
  79. Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2011;306(24):2684-2693. doi:10.1001/jama.2011.1896
  80. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(9):868-877. doi:10.1056/NEJMoa0903515
  81. Khan SQ, Dhillon OS, O'brien RJ, et al. C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study. Published online 2007. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685503
  82. Kirchberger I, Heier M, Golüke H, et al. Mismatch of presenting symptoms at first and recurrent acute myocardial infarction. from the MONICA/KORA Myocardial

- Infarction Registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(4):377-384. doi:10.1177/2047487315588071
83. Kirchberger I, Heier M, Kuch B, von Scheidt W, Meisinger C. Presenting symptoms of myocardial infarction predict short- and long-term mortality: The MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *Am Heart J.* 2012;164(6):856-861. doi:10.1016/j.ahj.2012.06.026
84. Kontos MC, Garg R, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, Jesse RL. Outcomes in patients admitted for chest pain with renal failure and troponin I elevations. *Am Heart J.* 2005;150(4):674-680. doi:10.1016/j.ahj.2004.11.008
85. Korndörfer IP, Brueckner F, Skerra A. The Crystal Structure of the Human (S100A8/S100A9)<sub>2</sub> Heterotetramer, Calprotectin, Illustrates how Conformational Changes of Interacting  $\alpha$ -Helices Can Determine Specific Association of Two EF-hand Proteins. *J Mol Biol.* 2007;370(5):887-898. doi:10.1016/j.jmb.2007.04.065
86. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2010;304(22):2503-2512. doi:10.1001/jama.2010.1768
87. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *New England Journal of Medicine.* 2013;368(21):2004-2013. doi:10.1056/nejmra1216063
88. Liebetrau C, Nef H, Szardien S, et al. Release Kinetics of Copeptin in Patients Undergoing Transcatheter Ablation of Septal Hypertrophy. *Clin Chem.* 2013;59(3):566-569. doi:10.1373/CLINCHEM.2012.194001
89. Lindahl B. Acute coronary syndrome - The present and future role of biomarkers<sup>1</sup>). *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(9):1699-1706. doi:10.1515/CCLM-2013-0074/PDF
90. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Cardiac troponins and mortality in type 1 and 2 myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(2):181-188. doi:10.1515/cclm-2016-0324
91. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Chest pain, dyspnea and other symptoms in patients with type 1 and 2 myocardial infarction. A literature review. *Int J Cardiol.* 2016;215:20-22. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.045

92. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1995;41(9):1266-1272. doi:10.1093/clinchem/41.9.1266
93. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Annals of Mathematical Statistics*. 1947;18(1):50-60. doi:10.1214/AOMS/1177730491
94. Marco Roffi\* (Chairperson) (Switzerland), Carlo Patrono\* (Co-Chairperson) (Italy) JPC (France), Christian Mueller† (Switzerland) MV (The N, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
95. Meijer E, Bakker SJL, de Jong PE, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with accelerated renal function decline in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009;88(4):561-567. doi:10.1097/TP.0B013E3181B11AE4
96. Melberg T, Burman R, Dickstein K. The impact of the 2007 ESC-ACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: A retrospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2010;139(3):228-233. doi:10.1016/j.ijcard.2008.10.021
97. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Risk Stratification of Patients with Renal Impairment Presenting with Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2018;137(5):425-435. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030320
98. Montagnana M, Danese E, Lippi G. *Calprotectin and Cardiovascular Events. A Narrative Review*. Vol 47.; 2014:996-1001. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.02.021
99. Morgenthaler NG. Copeptin: A Biomarker of Cardiovascular and Renal Function. *Congestive Heart Failure*. 2010;16(SUPPL. 1):S37-S44. doi:10.1111/J.1751-7133.2010.00177.X

100. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52(1):112-119. doi:10.1373/clinchem.2005.060038
101. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Published online 2008. doi:10.1016/j.tem.2007.11.001
102. Morrow DA, Wang Y, Croce K, et al. Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am Heart J*. 2008;155(1):49-55. doi:10.1016/j.ahj.2007.08.018
103. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38: An application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119(21):2758-2764. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.833665
104. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*. 2016;133(4):447-454. doi:10.1161/CIR.0000000000000366
105. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: An update. *Eur Heart J*. 2014;35(9):552-556. doi:10.1093/eurheartj/eh530
106. Mueller C, Möckel M, Giannitsis E, et al. Use of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(6):570-576. doi:10.1177/2048872617710791
107. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(2):145-152. doi:10.1111/j.1365-2362.2007.01762.x

108. Murphy SP, McCarthy CP, Cohen JA, et al. Application of the GRACE, TIMI, and TARRACO Risk Scores in Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(3):344-345. doi:10.1016/J.JACC.2019.11.004
109. Naess-Andresen CF, Egelanddsdal B, Fagerhol MK. Calcium binding and concomitant changes in the structure and heat stability of calprotectin (LI protein). *MJ Clin Pathol: Mol Pathol.* 1995;48:278-284. doi:10.1136/mp.48.5.M278
110. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, et al. Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(13):1558-1568. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.774
111. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Lopez-Ayala P, et al. Cardiovascular Biomarkers in the Early Discrimination of Type 2 Myocardial Infarction Supplemental content. *JAMA Cardiol.* 2021;6(7):771-780. doi:10.1001/jamacardio.2021.0669
112. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHY394
113. Neumann JT, Sørensen NA, Rübsem N, et al. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2017;38(47):3514-3520. doi:10.1093/eurheartj/ehx457
114. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, et al. Application of High-Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(26):2529-2540. doi:10.1056/nejmoa1803377
115. Odink K, Cerletti N, Brügggen J, et al. Two calcium-binding proteins in infiltrate macrophages of rheumatoid arthritis. *Nature.* 1987;330(6143):80-82. doi:10.1038/330080a0
116. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004;47(3):159-176. doi:10.1016/j.pcad.2004.07.003
117. Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L, et al. Validation of presentation and 3 h high-sensitivity troponin to rule-in and rule-out acute myocardial infarction. *Heart.* 2016;102(16):1270-1278. doi:10.1136/heartjnl-2015-308505
118. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain

- patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2017;227:656-661. doi:10.1016/J.IJCARD.2016.10.080
119. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction. *Circ Res.* 2016;119(1):91-112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303577
  120. Preibisz JJ, Sealey JE, Laragh JH, Cody RJ, Weksler BB. Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension.* 1983;5(2):I-129-I-138. doi:10.1161/01.HYP.5.2\_PT\_2.I129
  121. Pröpper C, Huang X, Roth J, Sorg C, Nacken W. Analysis of the MRP8-MRP14 protein-protein interaction by the two-hybrid system suggests a prominent role of the C-terminal domain of S100 proteins in dimer formation. *Journal of Biological Chemistry.* 1999;274(1):183-188. doi:10.1074/jbc.274.1.183
  122. Psyraakis DA, Bormann J, von Jeinsen B, et al. P629 - Copeptin and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict and long-term mortality in patients suffering an acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2019;108:1. doi:10.1007/s00392-019-01534-7
  123. Psyraakis DA, Bormann J, von Jeinsen B, et al. P1948-Use of high-sensitivity cardiac troponin I and copeptin to differentiate type 2 from type 1 myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2019;108. doi:10.1007/s00392-019-01435-9
  124. Quinn KL, Stall NM, Yao Z, et al. The risk of death within 5 years of first hospital admission in older adults. *CMAJ.* 2019;191:1369-1377. doi:10.1503/cmaj.190770
  125. Radovanovic D, Pilgrim T, Seifert B, Urban P, Pedrazzini G, Erne P. Type 2 myocardial infarction: incidence, presentation, treatment and outcome in routine clinical practice. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017;18(5):341-347. doi:10.2459/JCM.0000000000000504
  126. Ray P, Charpentier S, Chenevier-Gobeaux Pharmd C, et al. Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease. *American Journal of Emergency Medicine.* 2012;30:440-448. doi:10.1016/j.ajem.2011.12.008
  127. RCSB PDB - 1XK4: Crystal structure of human calprotectin(S100A8/S100A9). Accessed June 30, 2021. <https://www.rcsb.org/structure/1XK4>

128. RCSB PDB - 4Y99: Core domain of human cardiac troponin. Accessed October 30, 2020. <https://www.rcsb.org/structure/4Y99>
129. R&D Systems. *Human S100A8/S100A9 Heterodimer Immunoassay Quantikine® ELISA*.; 2015. [www.RnDSystems.com](http://www.RnDSystems.com)
130. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *The Lancet*. 2017;389(10065):197-210. doi:10.1016/S0140-6736(16)30677-8
131. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124(2):136-145. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023937
132. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. 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*. 2015;187(8):E243-E252. doi:10.1503/cmaj.141349
133. Rittoo D, Jones A, Lecky B, Neithercut D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2411-2420. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.027
134. Robertson GL, Athar S. The Interaction of Blood Osmolality and Blood Volume in Regulating Plasma Vasopressin in Man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42(4):613-620. doi:10.1210/jcem-42-4-613
135. Roche Diagnostics GmbH SS 116, D 68305 Mannheim. Elecsys T Troponin T high sensitive. Published online 2012. Accessed May 14, 2020. [www.roche.at](http://www.roche.at)
136. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw*. 2018;18(4). doi:10.4110/IN.2018.18.E27
137. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Classification of myocardial infarction: Frequency and features of type 2 myocardial infarction. *American Journal of Medicine*. 2013;126(9):789-797. doi:10.1016/j.amjmed.2013.02.029
138. Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(14):1846-1860. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.018

139. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clin Chem*. 2017;63(1):101-107. doi:10.1373/clinchem.2016.255521
140. Schill F, Timpka S, Nilsson PM, Melander O, Enhörning S. Copeptin as a predictive marker of incident heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8(4):3180-3188. doi:10.1002/EHF2.13439
141. Shah AS v, Sandoval Y, Noaman A, et al. Patient selection for high sensitivity cardiac troponin testing and diagnosis of myocardial infarction: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;359:j4788. doi:10.1136/BMJ.J4788
142. Shapiro SS, Wilk AMB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*. 1965;52(3-4):591-611. doi:10.1093/biomet/52.3-4.591
143. Sherwood MW, Kristin Newby L. High-sensitivity troponin assays: evidence, indications, and reasonable use. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1). doi:10.1161/JAHA.113.000403
144. Singh A, Gupta A, DeFilippis EM, et al. Cardiovascular Mortality After Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction in Young Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(9):1003-1013. doi:10.1016/J.JACC.2019.12.052
145. Smilowitz NR, Subramanyam P, Gianos E, Reynolds HR, Shah B, Sedlis SP. Treatment and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial injury compared with type 1 myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2018;29(1):46-52. doi:10.1097/MCA.0000000000000545
146. Statistisches Bundesamt (Destatis). Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online: Ergebnis 23631-0001 (Krankheitskosten: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen ICD-10). Accessed November 29, 2020. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=2&levelid=1606659568767&levelid=1606659563360&step=1#abreadcrumb>
147. Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(11):771-778. doi:10.1111/j.1365-2362.2006.01724.x
148. Streng AS, de Boer D, van der Velden J, van Dieijen-Visser MP, Wodzig WKWH. Posttranslational modifications of cardiac troponin T: An overview. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;63:47-56. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.07.004

149. Student. The Probable Error of a Mean. *Biometrika*. 1908;6(1):1-25. doi:10.2307/2331554
150. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, et al. Changes in plasma copeptin, the C-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(10):3973-3978. doi:10.1210/jc.2007-0232
151. Takeda S, Yamashita A, Maeda K, Maéda Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca<sup>2+</sup>-saturated form. *Nature*. 2003;424(6944):35-41. doi:10.1038/nature01780
152. Teigelkamp S, Bhardwaj RS, Roth J, Meinardus-Hager G, Karass M, Sorgq C. Calcium-dependent Complex Assembly of the Myeloic Differentiation Proteins MRP-8 and MRP-14". *Journal of Biological Chemistry*. 1991;266(20):13462-13467. doi:10.1016/S0021-9258(18)98862-9
153. Thelin J, Borna C, Erlinge D, Öhlin B. The combination of high sensitivity troponin T and copeptin facilitates early rule-out of ACS: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:42. doi:10.1186/1471-2261-13-42
154. Thermo Scientific B·R·A·H·M·S GmbH. *B·R·A·H·M·S Copeptin ProAVP KRYPTOR Compact PLUS*.
155. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. ESC Pocket Guidelines Vierte Definition des Myokardinfarktes\* 2018 ESC Guidelines Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction\* Co-Chairpersons Für die Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin. doi:10.1093/eurheartj/ehy462
156. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617
157. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269. doi:10.1093/eurheartj/ehy462
158. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-2035. doi:10.1161/CIR.0b013e31826e1058

159. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-2538. doi:10.1093/eurheartj/ehm355
160. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. 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. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-2538. doi:10.1093/eurheartj/ehm355
161. Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2197-2204. doi:10.1093/eurheartj/ehq251
162. TIMI Risk Score Calculator for STEMI – TIMI STUDY GROUP. Accessed July 15, 2021. <https://timi.org/timi-risk-score-calculator-for-stemi/>
163. TIMI Risk Score Calculator for UA/NSTEMI – TIMI STUDY GROUP. Accessed July 14, 2021. <https://timi.org/calculators/timi-risk-score-calculator-for-ua-nstemi/>
164. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX419
165. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med*. 2007;13(9):1042-1049. doi:10.1038/nm1638
166. Vora AN, Bonaca MP, Ruff CT, et al. Diagnostic evaluation of the MRP-8/14 for the emergency assessment of chest pain. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(2):229-234. doi:10.1007/s11239-012-0705-y
167. Welcome to GRACE. Accessed July 15, 2021. <https://www.outcomes-umass-med.org/GRACE/default.aspx>
168. White K, Kinarivala M, Scott I. Original research: Diagnostic features, management and prognosis of type 2 myocardial infarction compared to type 1 myocardial

- infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(2):55755. doi:10.1136/BMJOPEN-2021-055755
169. World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
170. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-35. doi:10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3

# 11 Publikationsverzeichnis

## 11.1 Paper

### 11.1.1 International Journal of Cardiology

Johanna Bormann, Dimitrios A. Psyrakis, Beatrice von Jeinsen, Dimitri Grün, Laura K. Elsner, Jan S. Wolter, Maren Weferling, Katharina Diouf, Steffen Kriechbaum, Christian Troidl, Oliver Dörr, Holger Nef, Christian W. Hamm, Christoph Liebetrau, Till Keller. **Myeloid-related protein 8/14 and high-sensitivity cardiac troponin I to differentiate type 2 myocardial infarction.** *International Journal of Cardiology*. 2020;304. doi:10.1016/j.ijcard.2020.01.043

## 11.2 Kongressbeiträge

### 11.2.1 DGK Jahrestagung 24.-27. April 2019, Mannheim

J. Bormann, D. A. Psyrakis, B. von Jeinsen, J. S. Wolter, C. Lipps, M. Weferling, K. Diouf, S. Kriechbaum, C. Troidl, O. Dörr, H. Nef, C. W. Hamm, C. Liebetrau, T. Keller. **Myeloid-related protein 8/14 in the context of high-sensitivity cardiac troponin I to rule-out type 2 myocardial infarction.** *Clin Res Cardiol* 108, Suppl 1, April 2019 - Beitrag P1970. doi: 10.1007/s00392-019-01435-9

D. A. Psyrakis, J. Bormann, B. von Jeinsen, J. S. Wolter, M. Weferling, K. Diouf, L. K. Elsner, S. Kriechbaum, C. Troidl, O. Dörr, H. Nef, C. W. Hamm, C. Liebetrau, T. Keller. **Use of high-sensitivity cardiac troponin I and copeptin to differentiate type 2 from type 1 myocardial infarction.** *Clin Res Cardiol* 108, Suppl 1, April 2019 - Beitrag P1948. doi: 10.1007/s00392-019-01435-9

L. K. Elsner, J. S. Wolter, K. Diouf, S. Kriechbaum, C. Troidl, J. Bormann, O. Dörr, H. Nef, M. Kuniss, C. W. Hamm, T. Neumann, C. Liebetrau, T. Keller. **Impact of atrial fibrillation burden on copeptin levels in patients undergoing pulmonary vein isolation.** *Clin Res Cardiol* 108, Suppl 1, April 2019 - Beitrag P608. doi:10.1007/s00392-019-01435-9

### 11.2.2 ESC Kongress 31. August – 04. September 2019, Paris (Fr)

D. A. Psyraakis, J. Bormann, B. Von Jeinsen, J. S. Wolter, M. Weferling, K. Diouf, S. Kriechbaum, C. Troidl, O. Dörr, H. Nef, C. Liebetrau, T. Keller. **Serial highsensitivity troponin I measurements to discriminate type 2 from type 1 myocardial infarction.** ESC Congress 2010 in Paris, Frankreich – Beitrag: P1730. <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2019/Poster-Session-2-High-sensitivity-troponin/198509-serial-high-sensitivity-troponin-i-measurements-to-discriminate-type-2-from-type-1-myocardial-infarction> (Stand: 20:34, 05.05.2020)

### 11.2.3 DGK Herztage 10.-12. Oktober 2019, Berlin

J. Bormann, D. A. Psyraakis, B. von Jeinsen, J. S. Wolter, M. Weferling, L. K. Elsner, K. Diouf, S. Kriechbaum, C. Troidl, O. Dörr, H. Nef, C. W. Hamm, C. Liebetrau, T. Keller. **Myeloid-related protein 8/14 and C-reactive protein as predictors of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction.** Clin Res Cardiol 108 Suppl 2, October 2019 - Beitrag P626. doi: 10.1007/s00392-019-01534-7

D. A. Psyraakis, J. Bormann, B. von Jeinsen, J. S. Wolter, M. Weferling, K. Diouf, S. Kriechbaum, C. Troidl, O. Dörr<sup>3</sup>, H. Nef, C. W. Hamm<sup>3</sup>, C. Liebetrau, T. Keller. **Copeptin and N-terminal pro B-type natriuretic peptide predict and long-term mortality in patients suffering an acute myocardial infarction.** Clin Res Cardiol 108 Suppl 2, October 2019 - Beitrag P629. doi: 0.1007/s00392-019-01534-7

L. K. Elsner, J. S. Wolter, K. Diouf, S. Kriechbaum, J. Bormann, C. Troidl, O. Dörr, H. Nef, M. Kuniss, C. W. Hamm, T. Neumann, C. Liebetrau, T. Keller. **Atrial natriuretic peptide levels are associated with burden of atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation.** Clin Res Cardiol 108 Suppl 2, October 2019 - Beitrag P185. doi: 10.1007/s00392-019-01534-7

L. Kisner, J. S. Wolter, L. K. Elsner, J. Bormann, S. Kriechbaum, B. von Jeinsen, D. A. Psyraakis, O. Dörr, H. Nef, C. W. Hamm, C. Liebetrau, T. Keller. **Anaemia and hemoglobin levels are associated with extent of disease and prognosis in stable patients with coronary artery disease.** Clin Res Cardiol 108 Suppl 2, October 2019 - Beitrag P628. doi: 10.1007/s00392-019-01534-7

#### 11.2.4 DGK Jahrestagung 15.-18. April 2020

D. A. Psyrakis, J. Bormann, B. von Jeinsen, J. S. Wolter, M. Weferling, K. Diouf, S. Kriechbaum, C. Troidl, O. Dörr, H. Nef, C. W. Hamm, C. Liebetrau, T. Keller. **Clinical relevance of elevated copeptin levels in patients with suspected acute coronary syndrome.** Clin Res Cardiol 109, Suppl 1, April 2020 - Beitrag V207. doi: 10.1007/s00392-020-01621-0

S. Brandebüßemeyer, B. von Jeinsen, J. Bormann, D. Grün, D. A. Psyrakis, J. S. Wolter, S. Kriechbaum, C. Troidl, O. Dörr, H. Nef, C. W. Hamm, C. Liebetrau, T. Keller. **The impact of age on the diagnostic specificity of high-sensitivity troponin I and T to identify acute myocardial infarction.** Clin Res Cardiol 109, Suppl 1, April 2020 - Beitrag V206. doi: 10.1007/s00392-020-01621-0

D. Grün, L. K. Elsner, B. von Jeinsen, J. S. Wolter, M. Weferling, K. Diouf, S. Kriechbaum, J. Bormann, C. Troidl, O. Dörr, H. Nef, C. W. Hamm, C. Liebetrau, T. Keller. **Risk estimation in older patients in primary and secondary prevention using the general ESC SCORE or the specific ESC SCORE O.P.** Clin Res Cardiol 109, Suppl 1, April 2020 - Beitrag P1846. doi: 10.1007/s00392-020-01621-0

R. Klingenberg, L. Hupach, D. Gruen, L. Elsner, J. Bormann, J.-M. Vietheer, C. Unbehaun, C. Troidl, C. Liebetrau, C. W. Hamm, A. Rolf, T. Keller. **Cysteine-rich angiogenic inducer 61 (Cyr61, CCN1) in serum is associated with left ventricular remodeling.** Clin Res Cardiol 109, Suppl 1, April 2020 - Beitrag P1228. doi: 10.1007/s00392-020-01621-0

#### 11.2.5 ESC Congress 29. August – 01. September 2020 (Digital)

B. Von Jeinsen, S. Brandebüßemeyer, D. Gruen, J. Bormann, D. Psyrakis, J.S. Wolter, S. Kriechbaum, O. Doerr, C. Troidl, H. Nef, C.W. Hamm, C. Liebetrau, T. Keller. **Evaluation of the effect of older age on the diagnostic specificity of high-sensitivity troponin I and high-sensitivity troponin T in patients with suspected acute myocardial infarction.** European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement\_2, November 2020, ehaa946.1692, <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1692>

## 12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **13 Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Till Keller für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und die Möglichkeit im Rahmen meiner Promotion Teil des Biomarkerregisters der Justus-Liebig-Universität Gießen zu sein.

Ebenfalls möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des KHFI für die Unterstützung bei der Arbeit bedanken, ohne die die Durchführung einer solchen Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Mein Dank gilt hier besonders Nora Staubach, Sigrun Sass, Claudia Brüderle, Anett Kirchhof, Monika Rieschel, sowie Elizabeth Martinson und Sandra Voss.

Ich bedanke mich bei Dimitri Grün, der mir bei technischen und statistischen Fragen jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Ebenso bedanke ich mich bei meinen Mitdoktoranden Laura Elsner und Felix Rudolph.

Und bei meinem Freund Moritz Zaiser, der mich durch alle Höhen und Tiefen begleitet hat. Vielen Danke für deine Unterstützung in jeder Lebenslage. Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für den Rückhalt bedanken.

