

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen

und ihres Fachbereichs Medizin

Abteilung Kardiologie

Leiter: Prof. Dr. Christian W. Hamm

Einsatzmöglichkeiten kardialer Biomarker in speziellen Patientenkollektiven

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

für das Fach Innere Medizin

vorgelegt von

Dr. med. Beatrice Karin Jutta Gabriele von Jeinsen

Gießen 2021

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	7
2. ERSTER TEIL: KARDIALE TROPONINE IN SPEZIELLEN PATIENTENKOLLEKTIVEN UND KLINISCHEN SITUATIONEN - PUBLIKATIONEN 1 - 5	9
2.1. Einleitung	9
2.1.1. Bestimmung kardialer Troponine zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts	9
2.1.2. Weiterentwicklung zu hochsensitiven Assays	10
2.1.3. Definition akuter Myokardinfarkt	10
2.1.4. Entscheidung zur Koronarangiographie	12
2.2. Kardiale Troponine bei chronischer Niereninsuffizienz – Publikation 1	16
2.2.1. Studienrationale und -design	16
2.2.2. Ergebnisse	17
2.2.3. Schlussfolgerung	21
2.3. Kardiale Troponine bei älteren Patienten – Publikation 2	22
2.3.1. Studienrationale und -design	22
2.3.2. Ergebnisse	23
2.3.3. Schlussfolgerung	25
2.4. Kardiale Troponine angepasst an Geschlecht, Alter und Nierenfunktion – Publikation 3	26
2.4.1. Studienrationale und -design	26
2.4.2. Ergebnisse	28
2.4.3. Schlussfolgerung	29
2.5. Kardiale Troponine bei Patienten mit verbreiterterem QRS Komplex – Publikation 4	29
2.5.1. Studienrationale und -design	29

2.5.2.	Ergebnisse	31
2.5.3.	Schlussfolgerung	33
2.6.	Kardiale Troponinwerte und Myeloid-related protein 8/14 in der Diagnose eines Typ 2-Myokardinfarkts – Publikation 5	34
2.6.1.	Studienrationale und -design	34
2.6.2.	Ergebnisse	35
2.6.3.	Schlussfolgerung	36
2.7.	Diskussion	37
2.7.1.	Zusammenfassung der Publikationen 1-5	37
2.7.2.	Einordnung der Forschungsergebnisse	38
2.7.3.	Zusammenfassung	46
3.	ZWEITER TEIL: INNOVATIVE BIOMARKER IN DER RISIKOSTRATIFIZIERUNG KARDIALER PATIENTEN – PUBLIKATIONEN 6 BIS 9	48
3.1.	Einleitung	48
3.2.	FGF-23 als Risikomarker bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – Publikation 6	51
3.2.1.	Studienrationale – und design	51
3.2.2.	Ergebnisse	52
3.2.3.	Schlussfolgerung	54
3.3.	Biomarker zur Messung der Nierenfunktion in der Risikostratifizierung bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt – Publikation 7	54
3.3.1.	Studienrationale – und design	54
3.3.2.	Ergebnisse	55
3.3.3.	Schlussfolgerung	58
3.4.	Fettstoffwechsel-Biomarker und kardiales Remodeling – Publikation 8	58

3.4.1.	Studienrationale – und design	58
3.4.2.	Ergebnisse	60
3.4.3.	Schlussfolgerung	62
3.5.	Fatty Acid Binding Protein 4 und linksventrikuläre Hypertrophie - Publikation 9	62
3.5.1.	Studienrationale – und design	62
3.5.2.	Ergebnisse	64
3.5.3.	Schlussfolgerung	65
3.6.	Diskussion	66
3.6.1.	Zusammenfassung der Publikationen 6-9	66
3.6.2.	Einordnung der Forschungsergebnisse	67
3.6.3.	Zusammenfassung	73
4.	ZUSAMMENFASSUNG	74
5.	ENGLISH SUMMARY	77
6.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	81
7.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	83
8.	LITERATURVERZEICHNIS	85
8.1.	Zitierte Literatur	85
8.2.	Verzeichnis der Publikationen der Verfasserin	100
9.	DANKSAGUNG	103

Diese kumulative Habilitationsschrift basiert auf den folgenden Publikationen:

1. Kraus D*, **von Jeinsen B***, Tzikas S, Palapies L, Zeller T, Bickel C, Fette G, Lackner KJ, Drechsler C, Neumann JT, Baldus S, Blankenberg S, Münzel T, Wanner C, Zeiher AM, Keller T. Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease. J Am Heart Assoc. 2018 Oct 2;7(19):e008032.

* Geteilte Erstautorenschaft

2. **von Jeinsen B**, Liebetrau C, Palapies L, Tzikas S, Zeller T, Bickel C, Schmidt A, Tubaro M, Lackner KJ, Sar F, Baldus S, Zeiher AM, Blankenberg S, Gori T, Münzel T, Hamm CW, Wild PS, Keller T. Identification of Acute Myocardial Infarction in Elderly Patients Using Optimized Highly Sensitive Troponin I Thresholds. Biomarkers 2019. Sep;24(6):549-555.

3. Boeckel JN, Palapies L, Klotsche J, Zeller T, **von Jeinsen B**, Perret MF, Kleinhaus SL, Pieper L, Tzikas S, Leistner D, Bickel C, Stalla GK, Lehnert H, Lindahl B, Wittchen HU, Silber S, Baldus S, Maerz W, Dimmeler S, Blankenberg S, Münzel T, Zeiher AM, Keller T. Adjusted Troponin I for Improved Evaluation of Patients with Chest Pain. Sci Rep. 2018 May 24;8(1):8087.

4. **Von Jeinsen B**, Tzikas S, Pioro G, Palapies L, Zeller T, Bickel C, Lackner KJ, Baldus S, Blankenberg S, Münzel T, Zeiher AM, Keller T. Troponin I Assay for Identification of a Significant Coronary Stenosis in Patients with Suspected Acute Myocardial Infarction and Wide QRS Complex. PLoS One. 2016; May 5;11(5):e0154724.

5. Bormann J, Psyrikis DA, **von Jeinsen B**, Grün D, Elsner LK, Wolter JS, Weferling M, Diouf K, Kriechbaum S, Troidl C, Dörr O, Nef H, Hamm CW, Liebetrau C, Keller T. Myeloid-related

protein 8/14 and High-Sensitivity Cardiac Troponin I to Differentiate Type 2 Myocardial Infarction. *Int J Cardiol.* 2020 Apr 1;304:144-147.

6. **von Jeinsen B**, Sopova K, Palapies L, Leistner DM, Fichtlscherer S, Seeger FH, Honold J, Dimmeler S, Aßmus B, Zeiher AM, Keller T. Bone Marrow and Plasma FGF-23 in Heart Failure Patients: Novel Insights into the Heart-Bone Axis. *ESC Heart Fail.* 2019 Jun; 6(3):536-544.

7. **von Jeinsen B***, Kraus D*, Palapies L, Tzikas S, Zeller T, Schauer A, Drechsler C, Bickel C, Baldus S, Lackner KJ, Münzel T, Blankenberg S, Zeiher AM, Keller T. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Compared to the Estimated Glomerular Filtration Rate to Predict Risk in Patients with Suspected Acute Myocardial Infarction. *Int J Cardiol.* 2017 Oct 15;245:6-12.

* Geteilte Erstautorenschaft

8. **von Jeinsen B**, Short MI, Xanthakis V, Carneiro H, Cheng S, Mitchel GF, Vasan RS. Association of Circulating Adipokines with Echocardiographic Measures of Cardiac Structure and Function in a Community-Based Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 21;7(13).

9. **von Jeinsen B**, Ritzen L, Vietheer J, Unbehaun C, Weferling M, Liebetrau C, Hamm CW, Rolf A, Keller T. The Adipokine Fatty-Acid Binding Protein 4 and Cardiac Remodeling. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Jul 29;19(1):117. doi: 10.1186/s12933-020-01080-x.

1. Einleitung

Die laborchemische Bestimmung und nachfolgende klinische Interpretation von Biomarkern ist ein wichtiges Instrument in Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle von Krankheiten sowie der Risikostratifizierung von Patienten.

In der klinischen Anwendung von Biomarkern zeigt sich aber zum einen häufig, dass diese durch Komorbiditäten und klinische Charakteristika wie Alter oder Geschlecht beeinflusst werden. Dies kann deren klinische Interpretation erschweren: So kann zum Beispiel durch die alleinige Bestimmung des Kreatininwerts im Serum die Nierenfunktion nicht endgültig bewertet werden. Denn der Kreatininwert wird auch durch Alter, Gewicht und Muskelmasse sowie Geschlecht beeinflusst. Erst nach Anwendung z.B. der „*Modification of Diet in Renal Disease*“ (MDRD)-Formel oder der „*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*“ (CKD-EPI)-Formel kann jeweils unter Einbeziehung von Alter, Gewicht und Geschlecht, aus dem Serumkreatininwert die Kreatinin-Clearance berechnet und die Nierenfunktion daraufhin bewertet werden.^{1,2}

Zum anderen kann sich bei Biomarkern in der klinischen Anwendung herausstellen, dass die Bestimmung von Biomarkern auch bei Erkrankungen sinnvoll sein kann, für deren Diagnostik oder Verlauf der Biomarker initial nicht beschrieben wurde: So kann zum Beispiel Procalcitonin, ein Biomarker, der im klinischen Alltag meist für die Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von bakteriellen Infektionen verwendet wird, zur Risikostratifizierung bei Patienten mit Lungenkarzinomen eingesetzt werden.³

Bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt ist das Elektrokardiogramm (EKG) sowie bei Fehlen akuter Veränderung im EKG die Bestimmung kardialer Troponine als Biomarker heutzutage der Goldstandard in der Diagnostik. Patienten mit einem hierdurch diagnostizierten Myokardinfarkt können zeitnah einer Koronarangiographie zugeführt werden.⁴ Ältere Menschen oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben auch ohne einen akuten Myokardinfarkt

erhöhte kardiale Troponinwerte, was die Diagnostik eines akuten Myokardinfarkts erschwert.⁵⁻⁷

Die Interpretation von kardialen Troponinwerten muss also immer vor dem Hintergrund der jeweiligen klinischen Situation und der Patientencharakteristika erfolgen.

Der erste Teil dieser Habilitationsschrift beschäftigt sich mit der Frage, ob in bestimmten klinischen Situationen und Patientenkollektiven angepasste kardiale Troponinwerte bei der Diagnose eines akuten Myokardinfarkts hilfreich sein können und damit bei der nachfolgenden Entscheidung, ob eine Koronarangiographie durchzuführen ist.

Zudem ist es wichtig zu untersuchen, ob auf einem bestimmten Feld bereits etablierte Biomarker auch bei anderen Erkrankungen in der Diagnostik und Risikostratifizierung nützlich sein können. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) und urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) sind zum Beispiel im Bereich der Nephrologie etablierte Biomarker zur Diagnose und Risikostratifizierung bei chronischer und akuter Niereninsuffizienz. Über einen möglichen Nutzen dieser Biomarker bei kardiologischen Patienten ist allerdings weniger bekannt.^{8,9} Vom Fettgewebe produzierte Fettstoffwechsel-Biomarker, sogenannte Adipokine, sind mit verschiedenen Krankheiten wie Adipositas, arterieller Hypertonie sowie Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert.¹⁰ Es gibt jedoch erste Hinweise, dass Adipokine auch mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sein können.¹¹

Der zweite Teil dieser Habilitationsschrift beschäftigt sich daher mit der Frage, inwieweit auf einem anderen klinischen Gebiet etablierte Biomarker bei kardiologischen Patienten eingesetzt werden können: dies gilt zum Beispiel für FGF-23 bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder uNGAL bei solchen mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt sowie die Assoziation von Adipokinen mit kardialem Remodeling.

2. Erster Teil: Kardiale Troponine in speziellen Patientenkollektiven und klinischen Situationen - Publikationen 1 - 5

2.1. Einleitung

2.1.1. Bestimmung kardialer Troponine zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts

Die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts kann bei Vorliegen von akuten EKG-Veränderungen im Sinne von ST-Strecken-Hebungen (ST-Streckenhebungsinfarkt, „*ST-segment elevation myocardial infarction*“, STEMI) zeitnah gestellt und der Patient umgehend einer weiterführenden Therapie mittels Koronarangiographie zugeführt werden.¹²

In Ermangelung typischer EKG-Veränderungen beruht die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts (nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, „*non-ST-segment elevation myocardial infarction*“, NSTEMI) auf der Bestimmung und Interpretation von Biomarkern, wobei kardiale Troponine heutzutage der Goldstandard sind.

Troponin T, Troponin C und Troponin S sind 1963 als Bestandteile des „*Tropomyosin-Komplexes*“ als Teil der Muskelkontraktion und Muskelrelaxation beschrieben worden.^{13,14} Im Skelettmuskel und im Myokard kommen unterschiedliche Isoformen vor.¹⁵ Die myokardspezifischen Isoformen werden im Rahmen eines Myokardinfarkts durch Nekrosen von Myokardzellen freigesetzt und können etwa zwei bis vier Stunden nach dem akuten Ereignis im Blut nachgewiesen werden.¹⁶

Troponin I und Troponin T können seit 1987 bzw. 1989 mittels des „*enzyme-linked immunosorbent assays*“- (ELISA)-Verfahren im Blut gemessen werden.^{17,18} Seit 2002 hat die europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) die Verwendung von kardialen Troponinen in der Diagnose eines NSTEMI in ihrer Leitlinie implementiert,¹⁹ und kardiale Troponine sind der Goldstandard in der Diagnose eines NSTEMI.⁴

Als erhöht werden solche kardialen Troponinwert interpretiert, die die 99th Perzentile einer gesunden Vergleichspopulation überschreiten. Dieser obere Grenzwert wird auch als „*upper limit of normal*“ bezeichnet und muss für jeden kardialen Troponin-ELISA gesondert bestimmt werden.²⁰ In den Leitlinien wird gefordert, dass die Messtoleranz („*Coefficient of variation*“, CV) des Troponin-ELISA weniger als 10% betragen muss.²⁰ Die anfänglich entwickelten Testverfahren zur Bestimmung von kardialen Troponinwerten im Blutserum konnten CV-Werte von unter 10% oft nicht erreichen²¹. Zudem lagen die bei gesunden Individuen gemessene Troponinwerte häufig unter dem niedrigsten mit früher üblichen Verfahren bestimmbar Werten („*limit of detection*“). Für gesunde Individuen konnte so kein Troponinwert bestimmt, sondern lediglich die Aussage getroffen werden, dass die Troponinkonzentration unter der „*limit of detection*“ lag und somit nicht messbar niedrig war.²²

2.1.2. Weiterentwicklung zu hochsensitiven Assays

Anfang der 2000er Jahre wurden verschiedene hochsensitive ELISA-Verfahren zur Bestimmung von kardialen Troponin I und Troponin T („*highly-sensitive cardiac Troponin I*“ [hs-cTnI] und „*highly-sensitive cardiac Troponin T*“ [hs-cTnT]) entwickelt, die CV-Werte von < 10% erreichen konnten und mit denen eine Bestimmung von sehr niedrigen kardialen Troponinwerten auch bei gesunden Individuen möglich wurde.^{22,23} Mit der Einführung der hochsensitiven ELISA-Verfahren wurde die Diagnostik eines NSTEMI weiter verbessert; die Möglichkeit der Bestimmung von niedrigeren kardialen Troponinwerten hat aber bei bestimmten Patientenkollektiven zu einer Unsicherheit in der Diagnosestellung geführt.

2.1.3. Definition akuter Myokardinfarkt

Die 2018 veröffentlichte vierte universelle Definition des Myokardinfarkts unterscheidet fünf verschiedene Formen: Als Typ 1-Myokardinfarkt wird eine Myokardischämie, ausgelöst durch eine

akute Plaqueruptur bei koronarer Herzerkrankung (KHK) definiert. Der Typ 2-Myokardinfarkt ist eine Myokardischämie bei Ungleichgewicht zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf ohne das gleichzeitige Vorliegen einer akuten Plaqueruptur. Der Typ 3 ist definiert als Herztod vor der Bestimmung kardialer Enzyme, der Typ 4 bezeichnet eine Myokardischämie im Rahmen einer „*percutaneous coronary intervention*“ (PCI) und der Typ 5 eine Myokardischämie im Rahmen einer Bypassoperation. In der Diagnose aller Myokardinfarkttypen (mit Ausnahme von Typ 3) spielen die Bestimmung und der Verlauf kardialer Troponine eine zentrale Rolle.⁴

In den Leitlinien der ESC aus dem Jahr 2015 zur Diagnose und Therapie bei Patienten mit Verdacht auf NSTEMI wurde zur Diagnosestellung eine serielle Testung von hochsensitiven kardialen Troponinen unmittelbar bei der Vorstellung des Patienten in der Notaufnahme sowie drei Stunden danach empfohlen. Patienten mit mindestens einem kardialen Troponinwert über der 99th Perzentile des jeweiligen ELISA-Verfahrens oder einem deutlichen Anstieg des kardialen Troponinwerts nach drei Stunden sollten einer invasiven Diagnostik zugeführt werden. Zudem kann je nach verwendetem Troponin-ELISA bei sehr niedrigen Troponinwerten ggf. ein NSTEMI bereits nach der ersten Blutentnahme ausgeschlossen oder bei sehr hohen Troponinwerten diagnostiziert werden.²⁴

Die ESC hat im Jahr 2020 eine neue Leitlinie zur Diagnose und Therapie bei Patienten mit Verdacht auf NSTEMI veröffentlicht. In dieser werden nun genaue Troponinwerte für die jeweilige hochsensitiven ELISA-Verfahren definiert, mit denen bei Aufnahme bereits auf Basis des ersten gemessenen Troponinwertes ein NSTEMI diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden kann. Für Patienten mit Werten im Graubereich zwischen Ein- und Ausschlusswert werden Algorithmen zur erneuten Kontrolle nach einer bzw. zwei Stunden angegeben.²⁵ Die in dieser Habilitationsschrift diskutierten Publikationen sind vor der Veröffentlichung der neuen NSTEMI

Leitlinien veröffentlicht worden und beziehen sich daher noch auf die Leitlinien aus dem Jahr 2015.

2.1.4 Entscheidung zur Koronarangiographie

Bei Patienten mit einem STEMI soll nach den aktuellen STEMI-Leitlinien schnellstmöglich eine notfallmäßige Koronarangiographie erfolgen. Auch bei Patienten, bei denen ein NSTEMI diagnostiziert wird, wird in den meisten Fällen eine Koronarangiographie durchgeführt. Der Zeitpunkt der Koronarangiographie ist hierbei von unterschiedlichen Faktoren abhängig, wie zum Beispiel der hämodynamischen Stabilität des Patienten, EKG-Veränderungen, die nicht einem STEMI entsprechen (z.B. ST-Streckensenkungen) sowie dem Auftreten von Rhythmusstörungen.^{12,25} Die Diagnose des akuten Myokardinfarkts ist bei einem Großteil der Patienten auf Basis des EKGs sowie der kardialen Troponinwerte rasch zu stellen. Der erste Teil dieser Habilitationsschrift beschäftigt sich mit unterschiedlichen klinischen Szenarien, in denen die Diagnosestellung eines akuten Myokardinfarkts und damit verbunden die Indikationsstellung zur Koronarangiographie erschwert sein kann und ferner mit der Frage, inwieweit angepasste Grenzwerte kardialer Troponine in diesen Situationen hilfreich sein können.

Die Einführung der hochsensitiven ELISA-Verfahren zur Bestimmung von kardialen Troponinwerten hat zu einer deutlichen Verbesserung der Sensitivität und Spezifität in der Diagnosestellung eines akuten Myokardinfarkts geführt. Da mit diesen Verfahren aber vergleichsweise niedrige Werte detektiert werden können, ist das Problem aufgetreten, dass grenzwertige oder erhöhte kardiale Troponinwerte bei Patienten gemessen werden, bei denen kein akuter Myokardinfarkt vorliegt. Dies ist zum Beispiel bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz sowie älteren Patienten der Fall.²⁶⁻³⁰ Diese Patientenkollektive haben chronisch erhöhte kardiale Troponinwerte ohne Vorliegen eines akuten Myokardinfarkts. Dies führt zu

einem Verlust von Spezifität in der Diagnose eines akuten Myokardinfarkts und erschwert die Indikationsstellung zur Koronarangiographie bei diesen Patienten.³¹⁻³³

Es ist bekannt, dass bei älteren Patienten sowie Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Falle eines akuten Myokardinfarkts seltener eine Koronarangiographie durchgeführt wird.^{26,34} Aber gerade diese Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko, bei Auftreten eines akuten Myokardinfarkts zu versterben.³⁵ Auf der anderen Seite haben ältere Patienten und Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz eine höhere Komplikationsrate im Rahmen einer Koronarangiographie.^{36,37}

Es ist daher von zentraler Bedeutung, bei älteren Patienten sowie Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt solche Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt haben und zeitnah einer Koronarangiographie zuzuführen sind von denen zu unterscheiden, die lediglich aufgrund des Alters oder der chronischen Niereninsuffizienz erhöhte Troponinwert haben, aber nicht von einer Koronarangiographie profitieren.

Es wurde in der Literatur beschrieben, dass die Verwendung optimierter kardialer Troponinwerte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie älteren Patienten in der Diagnose eines akuten Myokardinfarkts hilfreich sein kann.^{5,30-32} Die ersten drei Publikationen dieser Habilitationsschrift beschäftigen sich mit der Frage, ob die Verwendung von an die Nierenfunktion sowie das Alter angepasster kardialer Troponinwerte zur besseren Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt beitragen kann. In der ersten Publikation haben wir uns mit kardialen Troponinwerten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und in der zweiten mit kardialen Troponinwerten bei älteren Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt beschäftigt. Die dritte Publikation verbindet beide Bereiche und beschäftigt sich mit sowohl an das Alter als auch an die Nierenfunktion angepassten sowie ergänzend geschlechtsadjustierten Troponinwerten in der Diagnostik eines akuten Myokardinfarkts. Ziel aller

drei Publikationen war es, Patienten zu identifizieren, die von einer zeitnahen Koronarangiographie profitieren.

Patienten mit einem STEMI sollen unverzüglich eine Koronarangiographie erhalten.¹² Bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt sowie verbreiterem QRS-Komplex ist die Diagnosestellung eines STEMI und die Entscheidung, wie rasch eine Koronarangiographie durchgeführt werden sollte, aufgrund der bereits bestehenden EKG-Veränderungen erschwert.^{38,39} Patienten mit neu aufgetretenem Blockbild sollen nach den aktuellen STEMI-Leitlinien wie Patienten mit einem STEMI behandelt und umgehend koronarangiographiert werden.¹² Im klinischen Alltag ist es aber oft nicht möglich in kurzer Zeit eine valide Aussage zu treffen, ob der verbreiterte QRS-Komplex neu aufgetreten oder bereits bekannt ist. Somit ist es schwer, solche Patienten zu identifizieren, bei denen das Blockbild durch einen akuten Myokardinfarkt bedingt ist und die von einer notfallmäßigen Koronarangiographie profitieren und diese von Patienten abzugrenzen, bei denen das Blockbild im EKG bereits länger besteht.

Die vierte Publikation hat sich mit der Frage beschäftigt, ob bei Patienten mit einem verbreiterten QRS-Komplex der bei Aufnahme bestimmte kardiale Troponinwert ergänzend zum Aufnahme-EKG hilfreich in der Indikationsstellung zur notfallmäßigen Koronarangiographie sein kann.

Der Typ 1-Myokardinfarkt wird ausgelöst durch eine akute Obstruktion der Koronararterien. Patienten mit diesem Infarkttyp profitieren von einer raschen Koronarangiographie.^{4,40} Per Definitionem wird nicht nur die Diagnose eines Typ 1-, sondern auch eines Typ 2-Myokardinfarkts auf Basis der kardialen Troponinwerte gestellt. Patienten mit einem Typ 2-Myokardinfarkt, der nicht durch einen akuten Koronarverschluss bei Plaqueruptur, sondern durch ein Ungleichgewicht von myokardialem Sauerstoffangebot und -verbrauch ausgelöst wird, profitieren häufig nicht von einer Koronarangiographie.⁴

Aufgrund der Definition des akuten Myokardinfarkts sind diese beiden Myokardinfarkttypen allein auf Grundlage der kardialen Troponinwerte nicht voneinander zu unterscheiden. Allerdings ist die korrekte Diagnosestellung wichtig, um Patienten zu identifizieren, die von einer zeitnahen Koronarangiographie profitieren oder nicht. Myeloid-related protein 8/14 (MRP-8/14) ist ein Biomarker, der im Rahmen von Inflammation erhöht ist und eventuell auch bei der inflammatorischen Reaktion im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts eine Rolle spielt.⁴¹ MRP-8/14 ist ein unabhängiger Risikoprädiktor bei einem akuten Myokardinfarkt.^{42,43} Da Patienten mit einem Typ 2-Myokardinfarkt ein höheres Risiko haben als Patienten des Typs 1, könnte eine MRP-8/14-Erhöhung mit dem Vorliegen eines Typ 2-Myokardinfarkts in Zusammenhang stehen.⁴⁴ Die fünfte Publikation dieser Habilitationsschrift hat sich daher mit der Frage beschäftigt, ob MRP-8/14 allein oder in Kombination mit angepassten kardialen Troponinwerten in der Differentialdiagnose eines Myokardinfarkts des Typs 1 und Typs 2 und damit bei der Indikationsstellung zur Koronarangiographie hilfreich sein könnte.

2.2. Kardiale Troponine bei chronischer Niereninsuffizienz – Publikation 1

2.2.1. Studienrationale und -design

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sind häufig erhöhte kardiale Troponinwerte im Blut messbar, auch wenn kein akuter Myokardinfarkt vorliegt.²⁶ Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und gleichzeitigem Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt führt dies zu einem Verlust an Spezifität in der Diagnose eines NSTEMI.

Eine Möglichkeit, die beschrieben wurde, um diese Spezifität wiederzugewinnen, ist die Verwendung von höheren, für dieses Patientenkollektiv angepassten Grenzwerten für die initiale Messung der kardialen Troponinwerte. Dies führt aber gleichzeitig zu einem Verlust an Sensitivität, also einem erhöhten Risiko, einen vorliegenden NSTEMI nicht zu diagnostizieren.^{5,31} Bis zu unserer Publikation wurde nicht untersucht, inwiefern die kombinierte Anwendung von angepassten Grenzwerten der kardialen Troponinwerte bei Aufnahme und optimierten Änderungswerten der kardialen Troponinwerte über die Zeit (nach drei Stunden) eine verbesserte Diagnose eines akuten Myokardinfarkts bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erreichen kann. Ziel der ersten Publikation war es bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt die Konzentration von hs-cTnT und hs-cTnI sowohl bei Aufnahme als auch drei Stunden danach zu untersuchen. Hierauf basierend haben wir einen Diagnosealgorithmus zum Ausschluss bzw. Nachweis eines NSTEMI in diesem Patientenkollektiv entwickelt, um Patienten zu identifizieren, die von einer raschen Koronarangiographie profitieren.

Hierzu haben wir hs-cTnI Werte bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt aus einer multizentrischen, prospektiven Studie („*stenoCardia*“) untersucht. In der „*stenoCardia*“-Kohorte, die auch in einigen der nachfolgenden Publikationen verwendet wurde, wurden 1818 Patienten eingeschlossen, die sich an drei Zentren in Deutschland zwischen Januar 2007 und Dezember 2008 mit dem Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt in einer

Notaufnahme vorgestellt hatten, und in deren Blutproben mittels verschiedener sensitiver und hochsensitiver Troponin-ELISA kardiale Troponinwerte bestimmt worden waren. Die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts wurde von zwei unabhängigen Ärzten auf Basis aller vorliegenden Informationen gestellt.⁴⁵

Zudem haben wir retrospektiv hs-cTnT-Werte des „*Clinical Data Warehouse*“-Systems des Universitätsklinikums in Würzburg analysiert. Im „*Clinical Data Warehouse*“-System werden Daten aller stationären und ambulanten Patienten des Klinikums anonym erfasst. Wir haben Patienten analysiert, bei denen mindestens zweimalig hs-cTnT gemessen wurde und daher davon auszugehen war, dass der Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt vorlag. Die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts basierte auf Angaben im Entlassungsbrief.

Sowohl in der prospektiven als auch der retrospektiven Kohorte wurde chronische Niereninsuffizienz definiert als eine berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von unter 60ml/min/1,73m². Dialysepflichtige Patienten sowie Patienten mit einem STEMI wurden ausgeschlossen. Insgesamt konnten die hs-cTnI-Werte von 1494 Patienten (hiervon 280 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 19%) in der prospektiven und die hs-cTnT-Werte von 7059 Patienten (hiervon 1581 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, 22%) in der retrospektiven Kohorte untersucht werden.

2.2.2. Ergebnisse

In der prospektiven Kohorte hatten 15% der Patienten mit guter Nierenfunktion einen NSTEMI und 26% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einen NSTEMI ($p < 0,001$), in der retrospektiven Kohorte 17% bzw. 28% ($p < 0,001$). Die hs-cTnI und hs-cTnT-Werte waren in beiden Kohorten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz signifikant ($p < 0,001$) höher im Vergleich zu Patienten mit guter Nierenfunktion, unabhängig von der endgültigen Diagnose eines akuten Myokardinfarkts.

Wenn man die 99th Perzentile des jeweiligen hs-cTnI-ELISA (30ng/L) bzw. hs-cTnT-ELISA (14ng/L) als Grenzwert verwendet, kann auf Grundlage des ersten Troponinwerts die Diagnose eines NSTEMI bei Patienten mit guter Nierenfunktion mit einer Spezifität von 91% bei hs-cTnI und 73% bei hs-cTnT gestellt werden. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigt sich ein Abfall der Spezifität auf 82% für hs-cTnI und 26% für hs-cTnT. Durch Verwendung von optimierten Grenzwerten für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (54ng/L für hs-cTnI und 50ng/L für hs-cTnT) konnte die Spezifität erhöht werden auf 90% bzw. 80% (Tabelle 1).

	Grenzwert	Sensitivität	Spezifität
Hs-cTnI			
Normale Nierenfunktion	30ng/L (99th Perzentile)	0,88 (0,82; 0,92)	0,91 (0,89; 0,93)
CNI	30ng/L (99th Perzentile)	0,92 (0,83; 0,97)	0,82 (0,76; 0,87)
CNI	54ng/L (CNI-optimiert)	0,82 (0,71; 0,9)	0,9 (0,85; 0,94)
Hs-cTnT			
Normale Nierenfunktion	14 ng/L (99th Perzentile)	0,85 (0,83; 0,88)	0,73 (0,71; 0,74)
CNI	14 ng/L (99th Perzentile)	0,94 (0,92; 0,96)	0,26 (0,23; 0,29)
CNI	50 ng/L (CNI-optimiert)	0,66 (0,61; 0,7)	0,8 (0,78; 0,83)

Tabelle 1. Sensitivität und Spezifität von highly-sensitive cardiac Troponin I (hs-cTnI) und highly-sensitive cardiac Troponin T (hs-cTnT) bei Aufnahme zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts bei Patienten mit und ohne chronischer Niereninsuffizienz (CNI). Hs-cTnI wurde bei 1494 Patienten (280 Patienten mit CNI) und hs-cTnT wurde bei 7059 Patienten (1581 Patienten mit CNI) gemessen.

Ergänzend zu den optimierten Grenzwerten bei Aufnahme haben wir optimierte Grenzwerte für die Änderung der Troponinwerte nach 3 Stunden entwickelt. Die Veränderung mit einem optimalen Gesamtwert für Sensitivität und Spezifität (sogenannter Youden-Index) lag bei hs-cTnI bei dem > 2,8fachen des initialen Werts sowie bei dem > 2,5fachen für hs-cTnT. Die jeweiligen

Sensitivitätswerte und Spezifitätswerte in Abhängigkeit von der Ausgangskonzentration sind in Tabelle 2 angegeben.

	Veränderung	Sensitivität	Spezifität
Hs-cTnI			
Baseline \leq 30ng/L	2,8fach	0,60 (0,15; 0,95)	0,90 (0,84; 0,95)
Baseline $>$ 30ng/L	2,8fach	0,41 (0,26; 0,58)	0,88 (0,62; 0,98)
Hs-cTnT			
Baseline \leq 14ng/L	2,5fach	0,86 (0,65; 0,97)	0,84 (0,77; 0,89)
Baseline $>$ 14ng/L	2,5fach	0,41 (0,36; 0,47)	0,92 (0,89; 0,95)

Tabelle 2. Diagnostische Performance der dynamischen Veränderung von highly-sensitive cardiac Troponin I (hs-cTnI) und highly-sensitive cardiac Troponin T (hs-cTnT) in der Diagnose eines akuten Myokardinfarkts. Daten aufgeteilt nach Aufnahme (Baseline)-Troponinwerten unter bzw. über der 99th Perzentile des jeweiligen Troponin-ELISA. Hs-cTnI wurde bei 186 Patienten mit CNI (44 Patienten mit akutem Myokardinfarkt) und hs-cTnT wurde bei 926 Patienten mit CNI (337 Patienten mit akutem Myokardinfarkt) gemessen.

Auf Basis der optimierten Grenzwerte bei Aufnahme sowie drei Stunden danach haben wir einen Therapialgorithmus für hs-cTnI und hs-cTnT entwickelt, um einen NSTEMI bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt diagnostizieren zu können (Abbildung 1).

1.) Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und einem initialem Troponinwert unter der jeweiligen 99th Perzentile, bei denen der seriell gemessen hs-cTnI bzw. hs-cTnT-Wert auf weniger als das 2,8- bzw. 2,5-fache des Ausgangswerts ansteigt, kann ein akuter Myokardinfarkt mit einer Sensitivität von 100% für hs-cTnI (bei insgesamt 38% der Patienten) und mit einer Sensitivität von 98% für hs-cTnT (bei 17% der Patienten) ausgeschlossen werden (Kategorie: „rule-out“). Diese Patienten profitieren nicht von einer invasiven Diagnostik mittels Koronarangiographie.

2.) Bei Patienten, die sich mit einem initialen Troponinwert über der 99th Perzentile aber noch unter den von uns berechneten optimierten Grenzwerten (54ng/L für hs-cTnI und 50ng/L für hs-cTnT) vorstellen und bei denen der serielle Wert um mehr als das 2,8- bzw. 2,5-fache des Ausgangswerts ansteigt, kann die Diagnose eines NSTEMI mit einer Spezifität von 78% für hs-cTnI und 80% für hs-cTnT gestellt werden (Kategorie: „*rule-in*“).

3.) Bei Patienten mit initial deutlich erhöhtem Troponinwert (54ng/L für hs-cTnI und 50ng/L für hs-cTnT) kann die Diagnose eines NSTEMI mit einer Spezifität von 90% für hs-cTnI und 80% für hs-cTnT sowie einem positiv prädiktiven Wert von 74% bzw. 57% bereits auf Basis des ersten gemessenen Troponinwerts gestellt werden. Insgesamt kann auf Basis des ersten und zweiten kardialen Troponinwerts somit bei 31% der Patienten, bei denen hs-cTnI gemessen wurde, und 38% der Patienten, bei denen hs-cTnT gemessen wurde, ein NSTEMI diagnostiziert werden und diese Patienten können zeitnah einer Koronarangiographie zugeführt werden (gleichfalls Kategorie: „*rule-in*“).

4.) Patienten, die in keine der Kategorien 1-3 fallen, müssen weiter überwacht werden und bedürfen ggf. weiterer Diagnostik. Insgesamt fallen in diese „*Observierungskategorie*“ 31% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Kohorte, in der hs-cTnI gemessen wurde, und 45% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Kohorte, in der hs-cTnT gemessenem wurde (Kategorie: „*Beobachten*“).

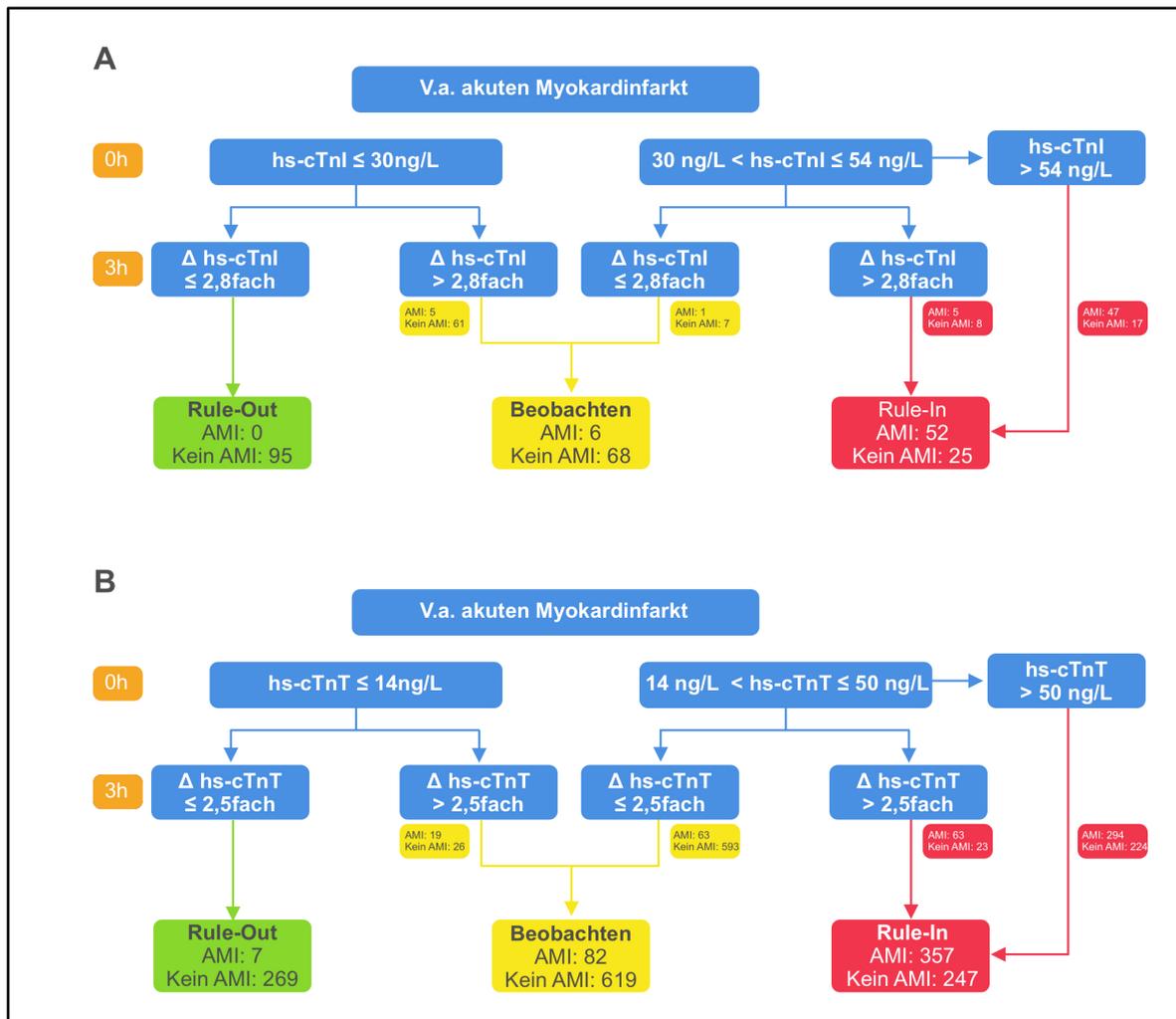


Abbildung 1. Diagnosealgorithmus zum Ausschluss bzw. Nachweis eines Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkts (NSTEMI) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt bei denen highly-sensitive cardiac Troponin I (hs-cTnI, A) bzw. highly-sensitive cardiac Troponin T (hs-cTnT, B) gemessen wurde.

2.2.3. Schlussfolgerung

In der Publikation 1 konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz trotz chronisch erhöhter kardialer Troponinwerte die Diagnose eines NSTEMI mit ähnlichen Werten für Sensitivität und Spezifität gestellt bzw. ausgeschlossen werden kann wie bei Patienten mit guter Nierenfunktion. Dies gelingt durch Verwendung eines auf Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz angepassten Diagnosealgorithmus auf Basis der bei Aufnahme und seriell

gemessenen kardialen Troponinwerte. So können Patienten identifiziert werden, die von einer zeitnahen Koronarangiographie profitieren. Dies ist in diesem Patientenkollektiv von besonderer Bedeutung: Denn Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und akutem Myokardinfarkt gelten als besondere Risikogruppe, werden aber dennoch im Vergleich zu Patienten mit einer guten Nierenfunktion seltener einer invasiven Koronardiagnostik unterzogen und erhalten seltener eine duale Plättchenaggregationshemmung.²⁶

2.3. Kardiale Troponine bei älteren Patienten – Publikation 2

2.3.1. Studienrationale und -design

Ein weiteres Patientenkollektiv, bei dem sich chronisch erhöhte kardiale Troponinwerte ohne Vorliegen eines akuten Myokardinfarkts finden, sind ältere Patienten.^{27–30} Daher zeigen kardiale Troponinwerte in der Diagnostik auch in diesem Patientenkollektiv eine niedrigere diagnostische Spezifität.³³ Ziel der zweiten Publikation war die Analyse von hs-cTnI-Werten und deren Sensitivität und Spezifität bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt, die Entwicklung von angepassten Grenzwerten für ältere Patienten sowie die Validierung dieser Grenzwerte in einer unabhängigen Kohorte. Hierdurch sollten auch ältere Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt identifiziert werden, die von einer akuten Koronarangiographie profitieren.

Wir haben hs-cTnI bei jüngeren im Vergleich zu älteren Patienten (> 70 Jahre) mit dem Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt in zwei prospektiven Kohorten („*stenoCardia*“ sowie „*ProsPECTUS*“) untersucht. Hierbei diente die multizentrische „*stenoCardia*“-Kohorte als Herleitungskohorte (siehe Publikation 1) und die monozentrische „*ProsPECTUS*“-Kohorte mit 1297 Patienten als Validierungskohorte. In die „*ProsPECTUS*“-Kohorte wurden zwischen Juni 2014 und Juni 2016 Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt eingeschlossen, die sich in der Chest-Pain-Unit des Universitätsklinikums Mainz vorgestellt hatten. Auch hier wurde

die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts von zwei unabhängigen Ärzten auf Basis aller vorliegenden Informationen gestellt.

2.3.2. Ergebnisse

Insgesamt waren 29% der Patienten in der Herleitungskohorte und 41% in der Validierungskohorte älter als 70 Jahre. In der Herleitungskohorte hatten signifikant mehr ältere Patienten einen akuten Myokardinfarkt als jüngere Patienten (27% vs. 21%; $p=0,013$), in der Validierungskohorte bestand diesbezüglich kein Unterschied (20% vs. 19%; $p=0,83$).

Unabhängig von der endgültigen Diagnose eines akuten Myokardinfarkts hatten Patienten über 70 Jahre sowohl in der Herleitungskohorte als auch in der Validierungskohorte signifikant höhere hs-cTnI-Werte ($p < 0,001$ in beiden Kohorten). Wenn man die Kohorten nach endgültiger Diagnose aufteilt, konnten wir zeigen, dass zwar ältere Patienten ohne einen akuten Myokardinfarkt signifikant höhere hs-cTnI-Werte haben als jüngere Patienten ($p < 0,001$ in beiden Kohorten). Wenn aber die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts gestellt wurde, waren die hs-cTnI-Werte von älteren und jüngeren Patienten zwar signifikant höher als beim Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts. Jedoch bestand zwischen Patienten über bzw. unter 70 Jahren bezüglich der hs-cTnI-Werte kein signifikanter Unterschied mehr (Abbildung 2).

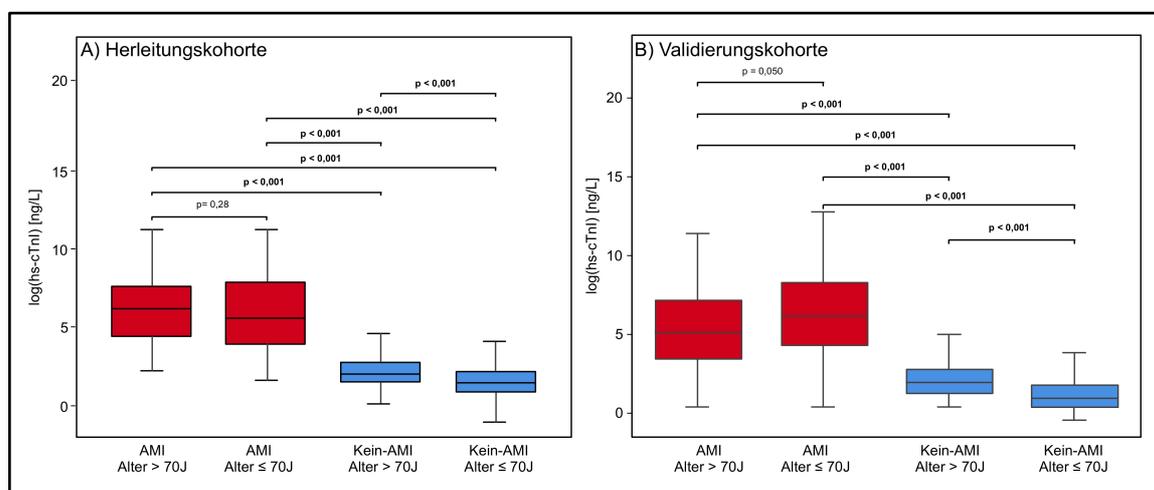


Abbildung 2. Highly-sensitive cardiac Troponin I (hs-cTnI) Werte bei Aufnahme bei älteren Patienten (>70 Jahren) und jüngeren Patienten (≤ 70 Jahre) mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt (AMI) in (A) der Herleitungskohorte und (B) der Validierungskohorte aufgeteilt nach endgültiger Diagnose eines AMI.

Zunächst haben wir die diagnostische Performance von hs-cTnI zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts bei jüngeren und älteren Patienten mithilfe einer ROC („receiver operating characteristic“-Analyse unabhängig von Grenzwerten untersucht (Abbildung 3). Hier fanden wir für die AUROC („area under the receiver operating characteristics curve“) keine signifikanten Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten, weder in der Herleitungskohorte ($p=0,85$) noch in der Validierungskohorte ($p=0,10$). Diese Beobachtung spricht dafür, dass hs-cTnI auch bei älteren Patienten ein gutes diagnostisches Instrument zur Erkennung eines akuten Myokardinfarkts ist.

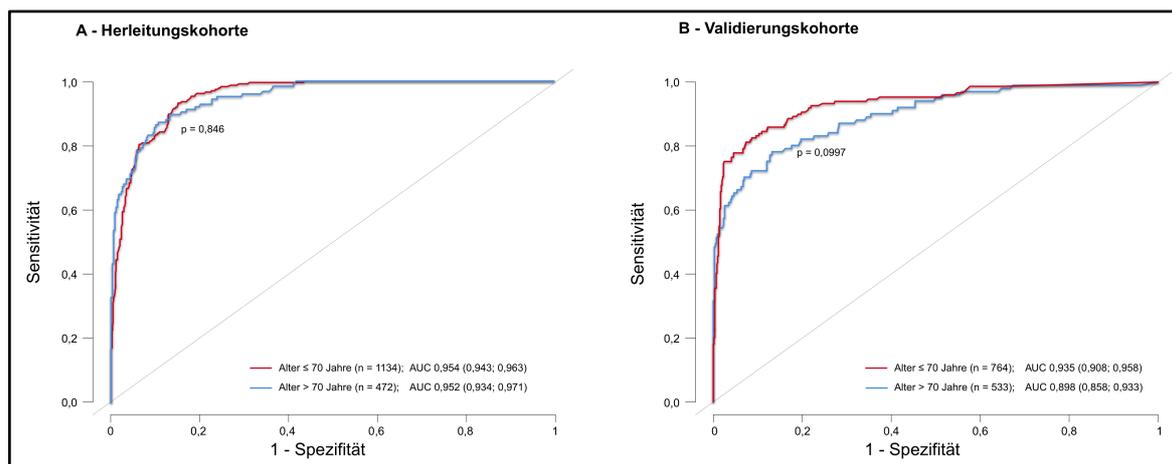


Abbildung 3. ROC (receiver operating characteristic) Analyse zur Analyse der diagnostischen Wertigkeit von highly-sensitive cardiac Troponin I zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts bei älteren Patienten (>70 Jahren) im Vergleich zu jüngeren Patienten (≤ 70 Jahre) in (A) der Herleitungskohorte und (B) der Validierungskohorte.

Im nächsten Schritt haben wir die Spezifität der 99th Perzentile (26,2 ng/L für den verwendeten hs-cTnI-ELISA) bei jüngeren und älteren Patienten zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts in der Herleitungskohorte verglichen. Bei jüngeren Patienten betrug die Spezifität 90%, bei älteren war ein Abfall auf 85% zu verzeichnen. Um dieselbe Spezifität bei älteren wie bei jüngeren

Patienten zu erreichen, muss bei älteren Patienten ein höherer Grenzwert von 44,6 ng/L verwendet werden (Tabelle 3A).

Bei Anwendung des altersoptimierten Grenzwerts von 44,6 ng/L in der Validierungskohorte konnte bei älteren Patienten eine Spezifität von 92% erreicht werden, die exakt der Spezifität der 99th Perzentile bei Patienten unter 70 Jahren entsprach (Tabelle 3B). Die Verwendung des altersoptimierten Grenzwerts führte allerdings in der Validierungskohorte zu einem Abfall der Sensitivität auf 71% im Vergleich zur Sensitivität von 82% bei Verwendung der 99th Perzentile bei jüngeren Patienten.

	Grenzwert	Sensitivität (CI)	Spezifität (CI)
A) Herleitungs-Kohorte			
Alter ≤ 70 Jahre	99th Perzentile 26,2 ng/L	0,83 (0,78; 0,88)	0,90 (0,88; 0,92)
Alter > 70 Jahre	99th Perzentile 26,2 ng/L	0,9 (0,83; 0,94)	0,85 (0,81; 0,88)
Alter > 70 Jahre	Optimierter Grenzwert 44,6ng/L	0,86 (0,78; 0,91)	0,90 (0,86; 0,93)
B) Validierungs-Kohorte			
Alter ≤ 70 Jahre	99th Perzentile 26,2 ng/L	0,82 (0,75; 0,88)	0,92 (0,89; 0,94)
Alter > 70 Jahre	99th Perzentile 26,2 ng/L	0,78 (0,69; 0,86)	0,86 (0,83; 0,89)
Alter > 70 Jahre	Optimierter Grenzwert 44,6ng/L	0,71 (0,61; 0,8)	0,92 (0,89; 0,94)

Tabelle 3. Diagnostische Performance von highly sensitive cardiac Troponin I (hs-cTnI) bei jüngeren und älteren Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt in der Herleitungs-kohorte (A) sowie in der Validierungskohorte (B).

2.3.3. Schlussfolgerung

Im Einklang mit bisherigen Publikationen²⁷⁻³⁰ konnten auch wir zeigen, dass hs-cTnI-Werte bei älteren Patienten ohne einen akuten Myokardinfarkt erhöht sind. Die Tatsache, dass in der ROC-Analyse keine signifikanten Unterschiede bei älteren und jüngeren Patienten bestanden, spricht dafür, dass hs-cTnI auch bei älteren Menschen ein gutes Instrument ist, um einen akuten

Myokardinfarkt zu diagnostizieren. Wir haben einen altersoptimierten Grenzwert für den in dieser Studie verwendeten hs-cTnI-ELISA definiert und in einer unabhängigen Kohorte validiert, mit dem ein akuter Myokardinfarkt mit derselben Spezifität diagnostiziert werden kann, die die 99th Perzentile bei Patienten unter 70 Jahren erreicht. Da wir einen Abfall der Sensitivität bei Verwendung des altersoptimierten Grenzwerts beobachtet haben, sollte dieser Grenzwert nur zum Nachweis eines akuten Myokardinfarkts verwendet werden, um auch ältere Patienten zu identifizieren, die rasch einer Koronarangiographie zugeführt werden sollten. Bei Werten bei Aufnahme, die unter dem altersoptimierten Grenzwert liegen, sollte weitere Diagnostik, einschließlich serieller Troponinmessungen, erfolgen.

2.4. Kardiale Troponine angepasst an Geschlecht, Alter und Nierenfunktion – Publikation 3

2.4.1. Studienrationale und -design

Neben chronischen Troponinerhöhungen bei älteren Patienten und bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hat auch das Geschlecht einen Einfluss auf kardiale Troponinwerte. Frauen haben niedrige Troponinwerte im Vergleich mit Männern.^{27,46} Dies birgt die Gefahr, einen akuten Myokardinfarkt bei Frauen eventuell nicht zu erkennen. Mehrere Studien haben bereits geschlechtsspezifische 99th Perzentilen für unterschiedliche Troponin-ELISA in einer gesunden Population berechnet.⁴⁷⁻⁴⁹ Deren Verwendung führt zwar zu einer Erhöhung der Anzahl korrekter Diagnosen eines akuten Myokardinfarkts bei Frauen, aber erhöht auch die Rate an falsch-positiven Diagnosen.^{27,50}

Der bereits bei den vorherigen beiden Publikation beschriebene Einfluss von chronischer Niereninsuffizienz und Alter auf kardiale Troponinwerte, und der von uns gezeigte Nutzen von angepassten Grenzwerten sowie der von anderen Autoren beschriebene Vorteil von geschlechtsspezifischen Grenzwerten hat uns in der dritten Publikation dazu veranlasst, eine

Formel zu erstellen, mit der kardiale Troponinwerte gleichzeitig an die Nierenfunktion, das Alter und das Geschlecht angepasst werden können, ähnlich der gebräuchlichen Anpassung von Kreatininwerten an Alter, Geschlecht und Körpergewicht.² Im nächsten Schritt wollten wir diese Formel in einer unabhängigen Kohorte validieren.

Die Herleitungskohorte bestand aus einer Kohorte von 4587 Individuen aus unselektierten Patienten („*all-comers cohort*“), die sich bei einem Allgemeinmediziner vorgestellt hatten, unabhängig von Diagnose und Symptomen (DETECT, „*Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation Targets and Essential Data for Commitment of Treatment*“). Notfallpatienten und Patienten mit starken Schmerzen wurden ausgeschlossen, so dass keine Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt eingeschlossen waren. Diese Kohorte sollte nach Möglichkeit die Allgemeinbevölkerung reflektieren, um die Anpassungsformel herzuleiten.

Da in der Herleitungskohorte lediglich nicht-hochsensitives kardiales Troponin I (cTnI) bestimmt wurde, wurde die gesamte Analyse entsprechend mit nicht-hochsensitivem cTnI durchgeführt.

Auf Basis der bei den Patienten der Herleitungskohorte gemessenen cTnI-Werte wurde eine mathematische Formel erstellt, um geschlechtsspezifische sowie an Alter und Nierenfunktion angepasste cTnI-Werte zu berechnen. Diese Formel wurde dann in der Validierungskohorte (erneut „*stenoCardia*“, siehe Publikation 1) angewandt und es wurde die diagnostische Wertigkeit der angepassten cTnI-Werte in der Diagnose eines akuten Myokardinfarkts analysiert. Die Validierungskohorte bestand aus 1789 Patienten (33% weiblich), in der bei insgesamt 407 Patienten schließlich die endgültige Diagnose eines akuten Myokardinfarkts (Gold-Standard-Diagnose) gestellt wurde.

2.4.2. Ergebnisse

In beiden Kohorten ließ sich, wie erwartet, eine Korrelation zwischen höherem Alter und höheren cTnI-Werten sowie zwischen verschlechterter Nierenfunktion (gemessen mittels GFR) und höheren cTnI-Werten sowohl bei Männern als auch bei Frauen nachweisen (Tabelle 4).

	Korrelationskoeffizient (Frauen)	Korrelationskoeffizient (Männer)
A) Herleitungskohorte		
Alter und cTnI	0,518 (p<0,001)	0,436 (p<0,001)
Nierenfunktion und cTnI	-0,207 (p<0,001)	-0,412 (p<0,001)
B) Validierungskohorte		
Alter und cTnI	0,202 (p<0,001)	0,254 (p<0,001)
Nierenfunktion und cTnI	-0,21 (p<0,001)	-0,123 (p<0,001)

Tabelle 4. Korrelationskoeffizienten zur Beschreibung der Korrelation zwischen kardialen Troponin I (cTnI) und Alter bzw. glomerulärer Filtrationsrate (GFR) in der Herleitungskohorte (A) und in der Validierungskohorte (B) bei Frauen und Männern.

Wir wandten die in der Herleitungskohorte berechnete Formel zur Korrektur der cTnI-Werte bei Patienten von 70 Jahren oder älter sowie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 60ml/min/1,73m²) in der Validierungskohorte an. Die korrigierten cTnI-Werte führten zu einem Anstieg der Spezifität in der Diagnostik eines akuten Myokardinfarkts von 87% auf 93% bei älteren Frauen und von 84% auf 96% bei älteren Männern sowie zu einem Anstieg der Spezifität von 77% auf 86% bei Frauen und von 83% auf 95% bei Männern mit chronischer Niereninsuffizienz.

Zur Analyse der Sicherheit der korrigierten cTnI-Werte haben wir mittels einer Reklassifikationsanalyse verglichen, bei wievielen Patienten mit Gold-Standard-Diagnose eines akuten Myokardinfarkts diese Diagnose durch Verwendung des korrigierten cTnI-Werts im

Vergleich zur Verwendung der 99th Perzentile verpasst worden wäre. Dies war lediglich bei 27 Patienten der 407 Patienten mit Myokardinfarkt der Fall (6,6%).

2.4.3. Schlussfolgerung

Mit der dritten Publikation konnten wir zeigen, dass eine Anpassung der kardialen Troponinwerte an Alter, Nierenfunktion und Geschlecht die diagnostische Spezifität zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts verbessern kann, ohne dass sich ein signifikanter Abfall in der Sensitivität findet. Eine Implementierung solcher korrigierter Troponinwerte im klinischen Alltag wäre eine Möglichkeit, die diagnostische Performance von kardialen Troponinen weiter zu verbessern und mit einer noch höheren Genauigkeit Patienten zu identifizieren, die von einer zeitnahen Koronarangiographie profitieren. In der Herleitungskohorte war nur ein nicht-hochsensitiver kardialer Troponin-ELISA verfügbar. Im klinischen Alltag werden aber mittlerweile hauptsächlich hochsensitive kardiale Troponin-ELISA angewendet. Daher müsste das von uns entwickelte Konzept zunächst auch bei hochsensitiven Troponin-ELISA angewendet und geprüft werden, bevor ein Einsatz im klinischen Alltag möglich wird.

2.5. Kardiale Troponine bei Patienten mit verbreitertem QRS Komplex – Publikation 4

2.5.1. Studienrationale und -design

Die Publikationen 1 bis 3 haben sich mit der Frage beschäftigt, wie die Grenzwerte kardialer Troponinwerte angepasst werden können, um einen akuten Myokardinfarkt bei Patienten mit chronisch erhöhten kardialen Troponinwerten mit einer höheren Spezifität erkennen und Patienten identifizieren zu können, die von einer zeitnahen Koronarangiographie profitieren. Die Publikation 4 beschäftigte sich mit der weiteren Frage, ob bei Patienten mit typischen Symptomen, Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt und verbreitertem QRS-Komplex, der initial

gemessene Troponinwert bei Aufnahme bei der Stratifizierung der Patienten hilfreich sein kann, die von einer invasiven Koronardiagnostik profitieren.

Die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung von Publikation 4 geltenden Leitlinien zur Diagnose und Therapie eines akuten STEMI empfahlen, Patienten mit neu aufgetretenem komplettem Linksschenkelblock genauso zu behandeln wie Patienten mit einem STEMI und sie umgehend einer invasiven Koronardiagnostik zuzuführen.⁵¹ Die aktuellen Leitlinien haben diese Empfehlung dahingehend erweitert, dass auch Patienten mit einem bisher nicht bekannten komplettem Rechtsschenkelblock rasch einer invasiven Koronardiagnostik zugeführt werden sollten.¹² Zudem wird in den aktuellen und vorhergehenden Leitlinien auf die Sgarbossa-Kriterien verwiesen, die bei bestehendem Linksschenkelblock anhand von EKG-Veränderungen Hinweise auf einen akuten Myokardinfarkt geben.^{12,52}

Im klinischen Alltag besteht allerdings das Problem, dass in der akuten Notfallsituation oft nicht bekannt ist, ob ein komplettes Blockbild neu aufgetreten ist oder ggf. schon vorhanden war. Gleichzeitig wurde die generelle Notwendigkeit einer Koronarangiographie bei Patienten mit komplettem Linksschenkelblock komplex diskutiert, da Patienten mit komplettem Linksschenkelblock und thorakalen Beschwerden häufig keinen Myokardinfarkt erleiden.^{53–55} Zudem wird die Anwendung der Sgarbossa-Kriterien in der Literatur kontrovers diskutiert und deren niedrige Sensitivität kritisiert.^{55,56}

Insgesamt besteht eine große Unsicherheit, ob Patienten mit Symptomen eines akuten Myokardinfarkts und einem verbreiterten QRS-Komplex im Aufnahme-EKG einer umgehenden Koronarangiographie zugeführt werden sollten. Die vierte Publikation beschäftigt sich daher mit der Frage, ob der kardiale Troponinwert (in dieser Studie cTnI) bei Aufnahme bei Patienten mit einem verbreitertem QRS-Komplex hilfreich sein kann, um Patienten mit einem interventionsbedürftigen Koronarbefund (notwendige PCI oder notwendige Bypass-Operation) zu identifizieren.

In der von uns verwendeten Kohorte („*stenoCardia*“, siehe Publikation 1) hatten von 1818 Patienten, die sich mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt in der Notaufnahme vorstellten, 427 Patienten einen QRS-Komplex ≥ 110 ms und wurden weiter analysiert. Von diesen hatten 246 Patienten eine kompletten Schenkelblock mit einem QRS-Komplex ≥ 120 ms (204 Patienten mit komplettem Linksschenkelblock, 42 Patienten mit komplettem Rechtsschenkelblock).

2.5.2. Ergebnisse

Von 427 Patienten mit verlängertem QRS-Komplex hatten 118 Patienten (28%) und von den 246 Patienten mit komplettem Schenkelblock hatten 60 Patienten (24%) einen interventionsbedürftigen Koronarbefund.

Patienten mit einem interventionsbedürftigem Koronarbefund hatten signifikant höhere cTnI-Werte als Patienten ohne diesen Befund (250ng/L vs. 11ng/L; $p < 0,001$). Die AUROC von cTnI zur Identifizierung eines interventionsbedürftigen Koronarbefundes bei Patienten mit verlängertem QRS-Komplex betrug 0,849 (Konfidenzintervall 0,807–0,892).

Zur klinischen Entscheidungsfindung haben wir drei verschiedene cTnI-Grenzwerte berechnet: Als „*rule-out*“-Grenzwert, also um Patienten zu erkennen, die mit großer Wahrscheinlichkeit keine Koronarangiographie benötigen, haben wir den cTnI-Wert bestimmt, der eine 90% Sensitivität in unserer Kohorte gezeigt hat (14ng/L; Abbildung 4A). Als „*rule-in*“ haben wir einen Grenzwert bestimmt, um Patienten, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einen interventionsbedürftigen Koronarbefund haben, zu identifizieren, der eine 90% Spezifität hat (96ng/L; Abbildung 4C). Drittens haben wir zusätzlich noch den Grenzwert mit dem höchsten kumulativen Wert für Sensitivität und Spezifität (Youden-Index) berechnet. Dieser lag mit 41ng/L (Abbildung 4B) sehr nah an der 99th Perzentile für den von uns verwendeten cTnI assay (40ng/L).

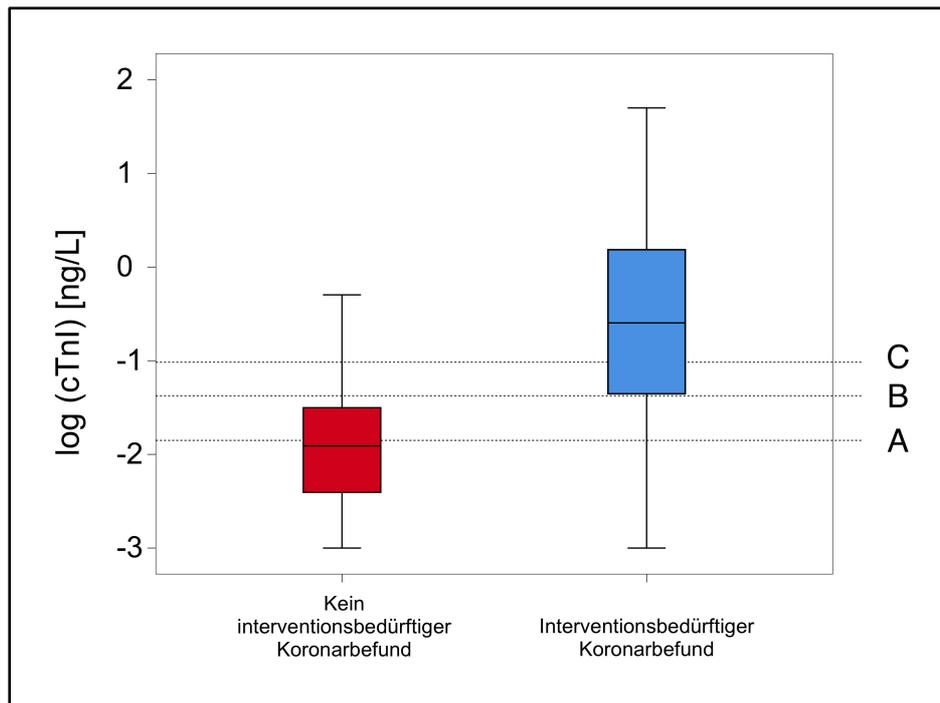


Abbildung 4. Logarithmierte Troponin I Konzentrationen (log [cTnI]) bei Aufnahme bei 417 Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt und QRS Komplex ≥ 110 ms aufgeteilt in Patienten ohne interventionsbedürftigen Koronarbefund (299 Patienten) und mit interventionsbedürftigem Koronarbefund (118 Patienten). Linie A zeigt den Troponin I Wert mit einer 90% Sensitivität (14ng/L), Linie B den Wert mit dem höchsten kumulativen Wert für Sensitivität und Spezifität (41ng/L) und Linie C den Troponin I Wert mit einer 90% Spezifität (96ng/L).

Mit Hilfe des „rule-out“-Grenzwerts wird ein negativ prädiktiver Wert (NPW) von 94% erreicht, und das Vorliegen eines interventionsbedürftiger Koronarbefundes kann mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Diese Patienten profitieren eher nicht von einer Koronarangiographie. Mit Hilfe des „rule-in“-Grenzwerts wird ein positiv prädiktiver Wert (PPW) von 70% erreicht. Ein interventionsbedürftiger Koronarbefund kann mit einer höheren Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden, wie wenn die 99th Perzentile des verwendeten Troponin-ELISA zur Diagnose eines akuten Myokardinfarktes in der Gesamt-Kohorte verwendet wurde (PPW von 60%).⁵⁷

Mit Hilfe der optimierten „rule-in“- und „rule-out“-Grenzwerte fallen 187 Patienten (45%) in die „rule-out“-Gruppe und 103 Patienten (25%) in die „rule-in“-Gruppe. Somit kann eine

Therapieentscheidung zur Koronarangiographie bei fast Zweidrittel der Patienten mit verbreiterterem QRS-Komplex auf Basis des Aufnahme cTnI-Werts getroffen werden.

Ergänzend haben wir die Spezifität und Sensitivität der Sgarbossa-Kriterien bei den Patienten mit komplettem Schenkelblockbild mit den von uns bestimmten Grenzwerten verglichen. Eine Analyse der EKGs war von 246 Patienten mit einem QRS Komplex ≥ 120 ms bei 206 Patienten möglich, bei 40 Patienten waren die EKGs nicht zugänglich. Ein Sgarbossa-Index von ≥ 3 zeigte eine hohe Spezifität (87%) zur Identifikation eines interventionsbedürftigen Koronarbefunds, die in Kombination mit dem von uns bestimmten „*rule-in*“-Grenzwert weiter auf 94% verbessert werden konnte. Im Vergleich dazu fand sich nur eine geringe Sensitivität von 34% zur Identifikation von Patienten, die keinen interventionsbedürftigen Koronarbefund hatten. Eine Kombination mit dem von uns berechneten „*rule-out*“-Grenzwert zeigte keine signifikante Verbesserung der Sensitivität.

2.5.3. Schlussfolgerung

Im klinischen Alltag ist oft schwierig zu entscheiden, ob ein Patient mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt und einem verlängertem QRS-Komplex umgehend einer invasiven Koronardiagnostik zugeführt werden sollte. In der vierten Publikation konnten wir zeigen, dass die Hinzunahme des bei Aufnahme gemessenen kardialen Troponinwerts den behandelnden Arzt bei der Entscheidung unterstützen kann, ob der Patient umgehend einer Koronarangiographie zugeführt werden sollte. Insbesondere Patienten mit einem sehr niedrigen kardialen Troponinwert kann eine invasive Koronardiagnostik erspart werden. Patienten mit einem sehr hohen kardialen Troponinwert und Nachweis von ≥ 3 Sgarbossa-Kriterien sollten zeitnah einer invasiven Diagnostik zugeführt werden. Als Limitation besteht bei unserer Analyse allerdings, dass wir in unseren Analysen einen nicht-hochsensitiven Troponin-ELISA verwendet haben und im

klinischen Alltag mittlerweile fast ausschließlich hochsensitive ELISA-Verfahren angewendet werden.

2.6. Kardiale Troponinwerte und Myeloid-related protein 8/14 in der Diagnose eines Typ 2-Myokardinfarkts – Publikation 5

2.6.1. Studienrationale und -design

Patienten mit einem akuten Typ 1-Myokardinfarkt, ausgelöst durch eine Obstruktion der Koronararterien, profitieren von einer raschen invasiven Koronardiagnostik. Bei Patienten mit einem Typ 2-Myokardinfarkt, ausgelöst durch ein Ungleichgewicht von myokardialem Sauerstoffangebot und -verbrauch, ist eine invasive Koronarangiographie oft nicht indiziert. Bei beiden Typen zeigen sich per definitionem erhöhte kardiale Troponinwerte im Blut der Patienten,⁴ was zu einer nur eingeschränkten Verwendung der kardialen Troponinwerte in der Unterscheidung eines Typ 1- von einem Typ 2-Myokardinfarkt führt. Ziel der Publikation 5 war es daher, zu analysieren, ob ergänzend zu kardialen Troponinwerten gemessene Biomarker in der Unterscheidung zwischen einem Typ 1- und Typ 2-Myokardinfarkt hilfreich sein könnten.

MRP-8/14 spielt eine Rolle im Kalzium-Signalweg bei der Phagozytose, kommt unter anderem in Thrombozyten und Neutrophilen vor und ist bei inflammatorischen Erkrankungen aber auch bei Plättchenaktivierung erhöht.^{42,58} Bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt ist MRP-8/14 mit einer schlechteren Prognose assoziiert.^{42,43} Da Patienten mit einem Typ 2-Infarkt eine schlechtere Prognose haben als Patienten mit einem Typ 1-Infarkt, war unsere Überlegung, ob MRP-8/14 eventuell eher mit dem Vorliegen eines Typ 2-Infarkts assoziiert sein könnte.^{42,58} In der Publikation 5 haben wir analysiert, ob kardiale Troponinwerte (in dieser Studie hs-cTnI) und MRP-8/14 allein oder in Kombination miteinander hilfreich bei Unterscheidung zwischen einem Typ 1- oder Typ 2-Myokardinfarkt sind.

Die Studie basiert auf 637 Patienten, die mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt in eine multizentrische Biomarkerstudie eingeschlossen waren. In unserer Analyse haben wir nur Patienten mit einem Myokardinfarkt ohne akuten ST-Hebungen weiter analysiert (n=291) und Patienten ohne vorliegende Werte von hs-cTnI oder MRP-8/14 ausgeschlossen, so dass das endgültige Patientenkollektiv aus 254 Patienten (33% weiblich) bestand. Die Laborwerte wurden unmittelbar bei Aufnahme gemessen.

2.6.2. Ergebnisse

Von den 254 Patienten hatten 199 Patienten (78%) einen Typ 1-Myokardinfarkt und 55 Patienten (22%) einen des Typs 2. Die MRP-8/14-Werte bei Aufnahme waren bei Patienten mit einem Typ 2-Myokardinfarkt signifikant höher als bei Patienten mit einem des Typs 1 ($3,37\mu\text{g}/\text{mL}$ vs. $2,4\mu\text{g}/\text{mL}$; $p=0,013$), während die hs-cTnI-Werte bei Patienten mit einem Typ 2 Myokardinfarkt signifikant niedriger waren als bei einem des Typs 1 ($52\text{ng}/\text{ml}$ vs. $436,5\text{ng}/\text{ml}$; $p<0,001$).

In der ROC-Analyse zeigte MRP-8/14 eine AUROC von 0,621 und hs-cTnI eine AUROC von 0,69 zur Unterscheidung von einem Typ 1- zu einem Typ 2-Myokardinfarkt. Eine Kombination beider Marker führte zu einer leichten, aber nicht signifikanten Verbesserung der AUROC auf 0,72 ($p = 0,72$ [vs. hs-cTnI]).

Ein optimierter Grenzwert zur Unterscheidung eines Typs 2- von einem Typ 1-Myokardinfarkt wurde für MRP-8/14 berechnet ($3,534\mu\text{g}/\text{mL}$). Dieser Grenzwert erreichte eine Odds Ratio (OR) von 2,13 (95% CI:1,16–3,92; $p = 0,015$) zur Identifikation eines Typ 2-Myokardinfarkts.

Die 99th Perzentile des verwendeten hs-cTnI ELISA erreichte eine OR von 2,98 (95% CI: 1,53–5,81; $p = 0,001$) zur Identifikation eines Typ 2-Myokardinfarkts.

2.6.3. Schlussfolgerung

Da kardiale Troponine in der generellen Definition des Myokardinfarkts unabhängig vom jeweiligen Typ eine zentrale Rolle spielen, sind diese in der Praxis nur unzureichend einsetzbar um einen Typ 2- vom einen Typ 1-Infarkt zu unterscheiden. Wir konnten in der Publikation 5 zeigen, dass bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt höhere Werte von MRP-8/14 und niedrigere Werte von hs-cTnI eher für einen Typ 2-Myokardinfarkt sprechen. Eine Kombination kardialer Troponinwerten mit MRP-8/14-Werten könnte eventuell wertvolle Zusatzinformationen geben, um bei Patienten einen Typ 2-Myokardinfarkt diagnostizieren und so Patienten identifizieren zu können, die eher nicht von einer Koronarangiographie profitieren. Allerdings war die von uns analysierte Kohorte zu klein, um hier eine klare Aussage treffen zu können. Unsere Daten müssen daher erst in größeren Kohorten validiert werden.

2.7. Diskussion

2.7.1. Zusammenfassung der Publikationen 1-5

Der erste Teil dieser Habilitationsschrift hat sich mit der Frage beschäftigt, ob die Bestimmung angepasster kardialer Troponinwerte bei speziellen Patientenkollektiven und klinischen Situationen hilfreich sein kann, um Patienten zu identifizieren, die von einer raschen invasiven Diagnostik mittels Koronarangiographie profitieren.

Wir konnten zeigen, dass bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt und chronischer Niereninsuffizienz mit bekannt chronisch erhöhten Troponinwerten die Kombination von angepassten Troponinwerten bei Aufnahme und die Veränderung dieser Werte über die Zeit wertvolle Informationen liefern, um Patienten zu identifizieren, die von einer Koronarangiographie profitieren.

Auch ältere Patienten haben erhöhte Troponinwerte ohne das Vorliegen eines Myokardinfarkts. Wir konnten zeigen, dass angepasste Troponinwerte auch bei älteren Patienten ein gutes Instrument sind, um Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt zu erkennen und diese dann einer Koronarangiographie zuzuführen. Ergänzend haben wir eine Formel berechnet, mit der man kardiale Troponinwerte sowohl an die Nierenfunktion als auch an das Alter und darüber hinaus noch das Geschlecht anpassen kann. Auf der Basis solcher korrigierter Troponinwerte kann ein akuter Myokardinfarkt mit einer höheren Spezifität diagnostiziert und die Entscheidung erleichtert werden, bei welchen Patienten eine Koronarangiographie durchgeführt werden soll.

Bei Patienten mit verbreitertem QRS-Komplex im EKG sowie Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt haben unseren Ergebnissen zufolge kardiale Troponinwerte bei Aufnahme einen wertvollen Zusatznutzen, um Patienten zu erkennen, die tatsächlich einen Myokardinfarkt erlitten haben und von einer umgehenden Koronarangiographie profitieren.

Während kardiale Troponine allein weniger Aussagekraft haben, um einen Typ 1- von einem Typ 2-Myokardinfarkt zu unterscheiden, konnten wir zeigen, dass eine ergänzende

Bestimmung von MRP-8/14 einen Zusatznutzen haben kann, um Patienten mit einem Typ 2-Infarkt zu erkennen. Gerade diese Patienten profitieren eventuell nicht von einer Koronarangiographie

2.7.2. Einordnung der Forschungsergebnisse

Die Einführung der hochsensitiven ELISA-Verfahren zur Bestimmung kardialer Troponinwerte hat dazu geführt, dass ein akuter Myokardinfarkt schneller und präziser diagnostiziert werden kann. Die Verwendung von hochsensitiven ELISA-Verfahren wurde bereits in den NSTEMI-Leitlinien 2011 empfohlen.⁵⁹ Schon in den Leitlinien 2011 wurde diskutiert, dass chronisch erhöhte kardiale Troponinwerte (wie z.B. bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz) ohne das Vorliegen eines akuten Myokardinfarkts vorkommen.⁵⁹ Im klinischen Alltag führte dies zu einer Unsicherheit bei der Interpretation der erhöhten Troponinwerte insbesondere bei Verwendung der hochsensitiven ELISA-Verfahren. Deshalb kommt es zu einer erschwerten Diagnosestellung eines NSTEMI.³¹⁻³³

Zwei Patientenkollektive, die hiervon besonders betroffen sind, sind Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie ältere Patienten. Für beide Kollektive wurden in zahlreichen Publikationen erhöhte kardiale Troponinwerte auch ohne das Vorliegen eines akuten Myokardinfarkts nachgewiesen.^{28,60-62}

Die Ursache dieser chronische erhöhten kardialen Troponinwerte wurde und wird kontrovers diskutiert. Bei Patientin mit chronischer Niereninsuffizienz spielt eine eingeschränkte Clearance der kardialen Troponine sowie deren Abbauprodukte eine Rolle. Da aber die kardialen Troponinmoleküle für einer renale Ausscheidung zu groß sind, werden auch andere Abbauege wie das retikuloendotheliale System diskutiert.^{60,61} Somit kann die eingeschränkte Ausscheidung über die Niere nicht allein erklärend für die erhöhten kardialen Troponinwerte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sein. Am ehesten tragen chronische Myokardschäden z.B. durch

linksventrikuläre Hypertrophie, Mikroinfarkte oder Herzinsuffizienz bei diesen Patienten zu den erhöhten kardialen Troponinwerten bei.^{60,61} Es konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden, dass erhöhte kardiale Troponinwerte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit kardiovaskulären Risikofaktoren korrelieren und erhöhte kardiale Troponine ein unabhängiger Prädiktor u.a. für Mortalität sind.^{61,63,64}

Die bei älteren Patienten auch in Abwesenheit eines akuten Myokardinfarkts erhöht gemessenen kardialen Troponinwerte spiegeln am ehesten auch ein Zusammenspiel aus eingeschränkter Ausscheidung sowie chronischer Myokardschädigung wieder und sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert.^{28,32,62} Die vorliegende Arbeit hat sich aber nicht mit der Ursachenforschung der erhöhten kardialen Troponinwerte bei älteren Patienten und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz beschäftigt. Wir haben uns mit der Auswirkung dieser erhöhten Troponinwerte auf die diagnostische Performance von kardialen Troponinen und die Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Koronarangiographie bei Verdacht auf das Vorliegen eines akuten Myokardinfarkts beschäftigt. Denn Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie ältere Patienten sind bei Auftreten eines akuten Myokardinfarkts als Hochrisikopatienten einzustufen, so dass eine rasche Koronarangiographie und ggf. Reperfusion von zentraler Bedeutung ist.³⁵ Gleichzeitig haben diese Patientenkollektive aber auch ein erhöhtes periprozedurales Risiko im Rahmen einer Koronarangiographie, so dass sie vor unnötigen Eingriffen unbedingt zu schützen sind.^{36,37}

Unseren Ansatz, bei diesen Patientenkollektiven angepasste Grenzwerte zu berechnen haben auch andere Autoren verfolgt: Chenevier-Gobeaux et al. haben sowohl bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz als auch bei älteren Patienten angepasste Grenzwerte für hs-cTnT berechnet, um einen akuten Myokardinfarkt mit einer höheren Spezifität und Sensitivität diagnostizieren zu können.³¹ Twerenbold et al. haben bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz für eine Reihe unterschiedlicher sensitiver sowie hochsensitiver kardialer

Troponin-ELISA mehrere Grenzwerte für kardiale Troponinwerte (sowohl für Troponin I und als auch Troponin T) bei Aufnahme mit unterschiedlichen Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet, um bei diesen Patienten die Diagnosestellung eines akuten Myokardinfarkts zu verbessern.⁵ In einem ähnlichen Ansatz haben Boeddinghausen et al. bei älteren Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt unterschiedliche Troponinwerte (sowohl für Troponin I und als auch Troponin T) von hochsensitiven ELISA-Verfahren bei Aufnahme sowie deren Veränderung nach einer Stunde untersucht und ebenfalls optimierte Grenzwerte zur besseren Diagnostik eines akuten Myokardinfarkts berechnet.³³ Reiter et al. haben für drei unterschiedliche Troponin-ELISA (sowohl Troponin I als auch Troponin T) altersadjustierte Grenzwerte berechnet, mit denen die Diagnosestellung eines akuten Myokardinfarkts verbessert werden kann.³²

Im Gegensatz zu Chenevier-Gobeaux et al. haben wir in unserer Kohorte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nicht nur hs-cTnT sondern auch hs-cTnI untersucht sowie uns mit der diagnostischen Zusatzinformation der kardialen Troponinwerte, gemessen drei Stunden nach Aufnahme beschäftigt. Auch Twerenbold et al. haben sich lediglich mit den kardialen Troponinwerten bei Aufnahme bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz beschäftigt und nicht wie in unserer Publikation mit der Veränderung der Troponinwerte über die Zeit.^{5,31}

In unserer Analyse von älteren Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt haben wir uns mit hs-cTnI und nicht wie Chenevier-Gobeaux et al. mit hs-cTnT beschäftigt.³¹ Das von uns verwendete hochsensitive ELISA-Verfahren zur Bestimmung von kardialem Troponin I wurde in der Analyse von Reiter et al. nicht verwendet.³² Die Analyse von Boeddinghausen et al. hat zwar auch das von uns verwendete hochsensitive ELISA-Verfahren zur Bestimmung von kardialem Troponin I verwendet, allerdings haben die Autoren dessen diagnostische Performance in Kombination der Werte gemessen bei Aufnahme sowie nach einer Stunde beurteilt, während wir uns auf die Konzentration der kardialen Troponinwerte bei Aufnahme beschränkt haben.³³

Alle Veröffentlichungen einschließlich unserer Publikationen 1 und 2 haben zwar unterschiedliche ELISA-Verfahren zur Bestimmung von kardialen Troponinwerten verwendet, und die Bestimmung erfolgte bei einigen Publikation nur bei Aufnahme, bei anderen auch im Intervall nach einer bzw. drei Stunden. Gemeinsam ist aber allen Veröffentlichungen, dass bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie älteren Patienten die standardmäßig verwendeten Grenzwerte nicht optimal sind, um einen akuten Myokardinfarkt zu diagnostizieren. Aufgrund der chronisch erhöhten Troponinwerte wird ein Abfall der Spezifität der normalerweise verwendeten Grenzwerte zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts in allen Publikationen beobachtet. Die Verwendung von angepassten Grenzwerten sowie von angepassten Diagnosealgorithmen kann aber helfen, einen akuten Myokardinfarkt mit einer ähnlichen Spezifität wie bei Patienten mit einer guten Nierenfunktion bzw. jüngeren Patienten diagnostizieren zu können und somit Patienten zu identifizieren, die von einer umgehenden Koronarangiographie profitieren.

Eine Alternative und Weiterentwicklung der Verwendung von unterschiedlichen Grenzwerten von kardialen Troponinen zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder älteren Patienten haben wir in Publikation 3 beschrieben: Mithilfe einer Formel kann man kardiale Troponinwerte an Alter, Geschlecht und Nierenfunktion anpassen und dann diese „korrigierten“ Troponinwerte zur Diagnosestellung verwenden. Soweit wir wissen, ist dies bislang nur von uns versucht worden. Man muss allerdings beachten, dass die von uns berechnete Formel nur beispielhaft für ein bestimmtes, nicht hochsensitives ELISA-Verfahren zur Bestimmung von kardialem Troponin I berechnet wurde. Da im Alltag mittlerweile fast ausschließlich hochsensitive ELISA-Verfahren verwendet werden und hiervon zahlreiche unterschiedliche ELISA-Verfahren auf dem Markt sind, müsste die von uns exemplarisch aufgestellte Formel für sämtliche unterschiedlichen ELISA-Verfahren berechnet und validiert werden.

Trotz der zahlreichen Veröffentlichungen zu erhöhten kardialen Troponinwerten bei älteren Patienten und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie zu angepassten Grenzwerten und Diagnosealgorithmen wurden in der 2020 veröffentlichten, überarbeiteten Leitlinie der ESC zur Diagnose und Therapie bei Patienten mit Verdacht auf NSTEMI keine alters- oder nierenfunktionsadaptierten Grenzwerte oder Diagnosealgorithmen angegeben. In der Leitlinie wird zwar diskutiert, dass Alter, Geschlecht und Nierenfunktion Störfaktoren von kardialen Troponinwerten sind und Schwankungen bis zu 300% beobachtet werden können. Jedoch wird empfohlen die standardmäßigen Grenzwerte zu verwenden, solange keine validierten Werkzeuge zur Verfügung zu stehen, um all diese Störfaktoren zu berücksichtigen.²⁵

In den 2020 veröffentlichten Leitlinien wird aber auch beschrieben, dass Patienten mit einem hohen Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)-Risk Score³⁵ und einem NSTEMI einer zeitnahen Koronarangiographie zugeführt werden sollen. In den GRACE Risk Score gehen Alter und Nierenfunktion als Variable ein. Somit haben ältere Patienten und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein erhöhtes Risiko im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts zu versterben. Sie profitieren von einer zeitnahen Koronarangiographie, aber die Diagnosestellung ist bei diesen Patientenkollektiven erschwert. Die Weiterführung der Forschung auf diesem Bereich ist somit von zentraler Bedeutung, um für diese Patientenkollektive angepasste Grenzwerte für kardiale Troponine zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts zu berechnen und zu validieren, die dann auch in den Leitlinien implementiert werden können. Hierfür sind Studien mit einer hohen Teilnehmerzahl und große Validierungskohorten notwendig. Hierbei besteht allerdings das Problem, dass unterschiedliche ELISA-Verfahren sowohl für die Bestimmung von hs-cTnT als auch hs-cTnI auf dem Markt sind und auch im klinischen Alltag eingesetzt werden. Für jedes einzelne Verfahren müssten entsprechend angepasste Grenzwerte berechnet werden.

Eine weitere klinische Situation, in der die Diagnosestellung eines akuten Myokardinfarkts erschwert ist, besteht bei Patienten mit verbreitertem QRS-Komplex im EKG. Bei diesen

Patienten sind die ST-Streckenveränderungen nur eingeschränkt beurteilbar.⁵⁵ Gemäß den Leitlinien zur Diagnose und Therapie eines STEMI aus dem Jahr 2012 sollen Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt und neu aufgetretenem Linksschenkelblock wie Patienten mit STEMI behandelt und einer umgehenden Koronarangiographie zugeführt werden.⁵¹ Bei bestehendem Linksschenkelblock können die ST-Strecken mit Hilfe der Sgarbossa-Kriterien bewertet werden, allerdings wird deren Nutzen in der Literatur und auch in den Leitlinien kontrovers diskutiert.⁵¹ Auch Patienten mit einem Rechtsschenkelblock haben eine schlechte Prognose im Falle eines akuten Myokardinfarkts, so dass in den aktuell gültigen Leitlinien zur Diagnose und Therapie eines STEMI aus dem Jahr 2017 auch Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt, die einen Rechtsschenkelblock im Aufnahme-EKG zeigen, wie STEMI Patienten behandelt werden sollen.¹²

Insgesamt wird aber sowohl bei Patienten mit einem Links- wie solchen mit einem Rechtsschenkelblock, die mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt eingewiesen werden, in weniger als 50% der Fälle tatsächlich die finale Diagnose eines akuten Myokardinfarkts gestellt.^{38,39} Somit besteht die Gefahr, dass zahlreiche notfallmäßige Koronarangiographien durchgeführt werden, die letztlich nicht notwendig gewesen wären. Im Gegensatz zu den europäischen Leitlinien empfehlen die Leitlinien in den USA interessanterweise seit 2013 nicht mehr, Patienten mit einem Blockbild im EKG wie STEMI-Patienten zu behandeln.⁶⁵

In der vierten Publikation haben wir uns damit beschäftigt, ob bei Patienten mit einem verbreiterten QRS-Komplex der Troponinwert bei Aufnahme hilfreich sein kann, um Patienten zu identifizieren, die einen interventionsbedürftigen Koronarbefund haben. Tatsächlich konnten wir einen Grenzwert identifizieren, ab dem Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit einen interventionsbedürftigen Koronarbefund haben und so umgehend einer Koronarangiographie zugeführt werden sollten. Zudem konnten wir einen Grenzwert identifizieren, unter dem ein interventionsbedürftiger Koronarbefund sehr unwahrscheinlich ist und die Patienten eher keiner

invasiven Diagnostik bedürfen. Wenn man die von uns bestimmten Grenzwerte mit den Sgarbossa-Kriterien kombiniert, so erhöht das Vorliegen von ≥ 3 Kriterien bei einem Troponinwert über dem oberen Grenzwert die Spezifität zur Identifizierung eines interventionsbedürftigen Koronarbefundes. Die Sensitivität des unteren Grenzwertes zum Ausschluss eines interventionsbedürftigen Koronarbefundes wird hingegen durch das Vorliegen von < 3 Kriterien nicht verbessert.

Wir haben in unserer Analyse einen nicht-hochsensitiven Troponin-ELISA verwendet, unsere Ergebnisse wurden aber mittlerweile durch Nestelberger et al. 2019 auch für hs-cTnI und hs-cTnT bestätigt.³⁸ Die Autoren beschreiben, dass bei Patienten mit komplettem Linksschenkelblock und Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt - unabhängig davon, ob ein Linksschenkelblock neu aufgetreten oder bekannt ist - letztlich nur bei etwa 30% tatsächlich ein akuter Myokardinfarkt vorliegt. Sowohl die Anwendung der Sgarbossa-Kriterien als auch die Verwendung für diese klinische Situation optimierter Grenzwerte für kardiale Troponine kann bei der Entscheidung, wann eine Koronarangiographie durchgeführt werden soll, hilfreich sein. Die Autoren empfehlen, dass bei Patienten mit Linksschenkelblock und Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt das EKG zunächst in Hinblick auf die Sgarbossa-Kriterien analysiert werden und bei Patienten mit ≥ 3 Kriterien eine umgehende Koronarangiographie erfolgen soll. Bei Patienten mit < 3 Sgarbossa-Kriterien sollte der kardiale Troponinwert bei Aufnahme sowie ggf. der Verlaufswert nach einer Stunde in die Entscheidung mit einbezogen werden, ob eine Koronarangiographie durchgeführt wird. Unsere Ergebnisse sowie die Ergebnisse von Nestelberger et al. sprechen dafür, dass bei stabilen Patienten mit Verdacht auf einen Myokardinfarkt und Blockbild im EKG die Bestimmung zumindest des Troponinwerts bei Aufnahme zunächst abgewartet werden und erst auf Grundlage dieses Werts die Entscheidung zur Durchführung einer Koronarangiographie gestellt werden könnte. Zudem sollten die Sgarbossa-Kriterien in die Entscheidungsfindung miteinbezogen werden.

Ähnlich wird das Vorgehen in den aktuellen NSTEMI-Leitlinien aus 2020 empfohlen. Auch hier wird diskutiert, bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt und verbreiterem QRS-Komplex im Aufnahme-EKG - solange diese hämodynamisch stabil sind - zunächst die kardialen Troponinwerte abzuwarten, bevor die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts und somit die Indikation zur Koronarangiographie gestellt wird. Es wird zudem diskutiert, dass auch die Anwendung der Sgarbossa-Kriterien zur Diagnosestellung eines akuten Myokardinfarkts bei Patienten mit komplettem Linksschenkelblock hilfreich ist.²⁵ Auf diesem Weg können Patienten mit verbreiterem QRS-Komplex und Verdacht auf einen Myokardinfarkt besser unterteilt werden in Patienten, die tatsächlich von einer notfallmäßigen Koronarangiographie profitieren sowie in Patienten, die keinen akuten Myokardinfarkt haben und nicht dem Risiko einer invasiven Diagnostik ausgesetzt werden sollten (was dem Großteil der Patienten entspricht).

Ein weiteres Patientenkollektiv, das häufig einer notfallmäßigen Koronarangiographie unterzogen wird, sind Patienten mit einem Typ 2-Myokardinfarkt mit Myokardischämie ohne akute Plaqueruptur bei Ungleichgewicht zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf.^{4,40} Da in diesen Fällen keine akute Plaqueruptur vorliegt, ist eine notfallmäßige Koronarangiographie oft nicht notwendig und könnte entweder im Intervall erfolgen, oder auf die Koronarangiographie könnte nach weiterführender Diagnostik verzichtet werden. Beide Infarkttypen werden definiert durch erhöhte kardiale Troponinwerte, so dass eine Unterscheidung auf Grundlage der kardialen Troponinwerte allein nicht möglich ist. Wir haben uns in der Publikation 5 damit beschäftigt, ob die Hinzunahme eines weiteren Biomarkers hilfreich sein kann, einen Typ 2 Infarkt zu erkennen, was ggf. die Entscheidung zur Koronarangiographie beeinflussen könnte.

MRP-8/14 scheint im Rahmen der Inflammation bei einem akuten Myokardinfarkt erhöht zu sein und wurde als unabhängiger Risikomarker bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt beschrieben.⁴¹⁻⁴³ Da Patienten mit einem Typ 2-Infarkt ein höheres Risiko als Patienten mit einem

Typ 1-Infarkt haben, könnten erhöhte MRP-8/14-Werte für das Vorliegen eines Typ 2-Infarkts sprechen.⁴⁴ Tatsächlich waren in unserer Analyse die MRP-8/14 Werte bei Patienten mit Typ 2-Infarkt höher als bei einem Typ 1-Infarkt. Hingegen waren die kardialen Troponinwerte bei Patienten mit Typ 2-Infarkt niedriger als bei Patienten mit Typ 1-Infarkt. Eine Kombination aus niedrigen kardialen Troponinwerten und hohen MRP-8/14-Werte spricht also für eher für das Vorliegen eines Typ 2-Infarkts. Soweit wir wissen, wurden diese Assoziation bislang von keiner anderen Studiengruppe publiziert.

Unsere Analyse wurde nur in einem kleinen Patientenkollektiv durchgeführt, so dass man auf der Basis unserer Ergebnisse noch keine Empfehlung geben kann, welche Patienten eher einen Typ 2-Infarkt haben und eher nicht von einer Koronarangiographie profitieren. Hier sind zunächst weitere Untersuchungen in größeren Kollektiven notwendig. Auch wird es in Zukunft interessant sein, zu untersuchen, ob die Hinzunahme weiterer Biomarker im Sinne eines Multi-Marker-Modells bei der Differenzierung eines Typ 2- von einem Typ 1-Infarkt und somit der Indikationsstellung zur Koronarangiographie hilfreich sein könnte.

2.7.3. Zusammenfassung

Auf Basis des EKGs sowie der kardialen Troponinwerte bei Aufnahme kann in den allermeisten Fällen die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts sowie die Indikationsstellung zur Koronarangiographie gestellt werden. In einigen Patientenkollektiven und klinischen Situation ist die Indikationsstellung aber beeinträchtigt: Bei chronisch erhöhten Troponinwerten ist die Interpretation der kardialen Troponinwerte erschwert, bei verbreitertem QRS-Komplex im Aufnahme-EKG ist die Interpretation von EKG-Veränderungen nur eingeschränkt möglich und bei der Unterscheidung zwischen Typ 1- und Typ 2-Infarkt sind kardiale Troponine nur eingeschränkt einsetzbar. Im ersten Teil dieser Habilitationsschrift konnten wir zeigen, dass kardiale Troponinwerte in all diesen Situationen ein wertvolles diagnostisches Instrument zur

Diagnose eines akuten Myokardinfarkts und somit in der Indikationsstellung zur Koronarangiographie bleiben. Dies gilt dann, wenn angepasste Grenzwerte bei chronisch erhöhten kardialen Troponinwerten verwendet werden sowie durch Kombination kardialer Troponine mit dem Aufnahme-EKG oder ergänzend bestimmter Biomarker.

3. Zweiter Teil: Innovative Biomarker in der Risikostratifizierung kardialer Patienten – Publikationen 6 bis 9

3.1. Einleitung

Im ersten Teil dieser Habilitationsschrift haben wir uns mit der Anwendung von kardialen Troponinen in besonderen klinischen Situationen befasst. Dies beschränkte sich stets auf Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt. Wir haben also kardiale Troponine in dem Bereich analysiert, für den dieser Biomarker ursprünglich entwickelt wurde.

Bereits in der letzten Publikation des ersten Teils haben wir zusätzlich einen Biomarker untersucht, der eigentlich auf einem anderen klinischen Feld erforscht wurde. MBP-8/14 wurde ursprünglich im Rahmen einer akuten Inflammation bei Sepsis beschrieben.⁶⁶ Unsere Daten geben erste Ausblicke, dass MBP-8/14 eventuell helfen kann einen Typ 1- von einem Typ 2-Myokardinfarkt zu unterscheiden. So könnte ein ursprünglich im Bereich der Inflammation entwickelter Biomarker auch bei kardiovaskulären Erkrankungen hilfreich sein.

Für den zweiten Teil dieser Habilitationsschrift haben wir diesen Ansatz weiterverfolgt: wir haben Biomarker untersucht, die eigentlich in anderen klinischen Bereichen erforscht und eingesetzt werden, bei denen es aber Daten gibt, die darauf hinweisen, dass sie auch im kardiovaskulären Bereich eine Rolle spielen könnten.

In der sechsten und siebten Publikation haben wir Biomarker aus dem Bereich der Nephrologie analysiert und deren möglichen Nutzen in der Risikostratifizierung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sowie einem akuten Myokardinfarkt. Dabei handelt es sich im ersten Fall um FGF-23 und im zweiten Fall um uNGAL.

FGF-23 reguliert den Vitamin-D- und Phosphathaushalt und wird hauptsächlich im Knochenmark exprimiert.⁶⁷ Der Biomarker ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erhöht und generell, auch bei Patienten mit guter Nierenfunktion, mit einer schlechteren Prognose

assoziiert.⁶⁸⁻⁷⁰ Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist FGF-23 erhöht und scheint mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein. Es ist allerdings unklar, ob FGF-23 in diesem Fall im Knochenmark exprimiert wird oder ggf. aus dem Myokard oder einem anderen Organ stammt.^{71,72} In der sechsten Publikation hatten wir die Möglichkeit, FGF-23 im Knochenmark- und im Blutplasma von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu analysieren. Wir haben untersucht, ob dieser Risikomarker aus der Nephrologie auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz als Risikomarker eingesetzt werden kann. Darüber hinaus haben wir die Konzentrationen von FGF-23 im Knochenmarkplasma und im Blutplasma verglichen, um eventuell Hinweise auf den Ort der Expression von FGF-23 bei Patienten mit Herzinsuffizienz geben zu können.

Cystatin C ist ein etablierter Biomarker zur Bestimmung der Nierenfunktion und konnte als Risikoprädiktor bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt etabliert werden.⁷³ Ein weiterer Marker der Nierenfunktion, der eventuell auch bei kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden kann, ist uNGAL. Die Bestimmung von uNGAL erfolgt herkömmlich zur Diagnose eines akuten Nierenversagens.⁷⁴ uNGAL scheint aber bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einem schlechteren Outcome assoziiert zu sein und kann auch in atherosklerotischen Plaques nachgewiesen sowie von Kardiomyozyten exprimiert werden.⁷⁵⁻⁷⁷ Vor diesem Hintergrund haben wir in der siebten Publikation untersucht, ob uNGAL -ähnlich wie Cystatin C- auch in der Risikostratifizierung bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt eingesetzt werden könnte.

In den letzten beiden Publikationen haben wir den Bereich der Nephrologie verlassen und uns Biomarkern aus dem Fettstoffwechsel zugewandt. Das Fettgewebe stellt ein endokrines Organ dar und schüttet Botenstoffe aus, die Adipokine genannt werden. Die meisten von uns untersuchten Adipokine sind mit chronischer Inflammation, dem metabolischen Syndrom und im weiteren Verlauf auch mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (z.B. Leptin, Fatty acid binding protein 4 [FABP4], Fetuin-A, Retinol-Binding Protein 4 [RBP4]), während andere

Adipokine (z.B. Adiponektin) eventuell einen protektiven Effekt haben könnten.^{78,79,88–97,80,98–101,81–}

87

Es gibt Hinweise, dass die Adipokine einen direkten Einfluss auf kardiales Remodeling haben, doch die genauen Assoziationen werden kontrovers diskutiert. So werden für Leptin anti- sowie prohypertrophe Assoziationen beschrieben, FABP4 und RBP4 könnten prohypertrophe Assoziation haben, Fetuin A könnte mit diastolischer Funktionsstörung assoziiert sein und Adiponektin eventuell einen kardioprotektiven Einfluss haben.^{92,100,102–106}

In der achten Publikation haben wir in einer groß angelegten Studie aus der Allgemeinbevölkerung, der „*Framingham Heart Study*“, zunächst Assoziationen von sieben unterschiedlichen Fettstoffwechsel-Biomarkern bzw. deren Rezeptoren mit kardialem Remodeling untersucht. Ziel war es hierbei, Biomarker zu identifizieren, die potenziell mit kardialem Remodeling assoziiert sind und in der Zukunft ggf. in der Risikostratifizierung im kardiovaskulären Bereich eingesetzt werden könnten. Die Fettstoffwechsel-Biomarker mit den stärksten Assoziationen mit kardialem Remodeling waren Leptin, FAPB 4 und RBP 4. In der neunten Publikation haben wir Assoziationen zwischen FABP4 und kardialem Remodeling weiter analysiert.

3.2. FGF-23 als Risikomarker bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – Publikation 6

3.2.1. Studienrationale – und design

FGF-23 ist ein zentraler Bestandteil in der Regulation des Vitamin-D- sowie Phosphathaushalts. Es wird im Knochenmark von Osteozyten produziert und führt zu einer Phosphaturie sowie einer Herunterregulation der Vitamin-D-Produktion in der Niere. In einer sogenannten Knochen-Nieren-Achse kommunizieren die Nieren und das Knochenmark miteinander zur Steuerung des Phosphat- und des Vitamin-D-Haushalts.⁶⁷

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz finden sich deutlich erhöhte Werte von FGF-23, und diese erhöhten Werte sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.^{68,69} Auch in der Gesamtbevölkerung sowie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist eine Assoziation von FGF-23 mit Mortalität beschrieben worden.^{70,107} Unklar ist bislang, ob FGF-23 bei Patienten mit Herzinsuffizienz auch im Knochenmark exprimiert wird oder eventuell aus dem Myokard oder einem anderen Organ stammen könnte.^{71,72}

Rationale der Publikation 6 war es, FGF-23-Werte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (n=203, linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] \leq 45%) sowie bei gesunden Probanden (n=48) im Blutplasma (FGF-23-BP) sowie im Knochenmarkplasma (FGF-23-KM) und deren Verhältnis zueinander (FGF-23-KM/FGF-23-BP) zu messen und miteinander zu vergleichen. So wollten wir Hinweise generieren, wo FGF-23 bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz exprimiert wird. Zudem wurde die Korrelation von FGF-23-BP, FGF-23-KM und FGF-23-KM/FGF-23-BP mit Markern für die Schwere der Herzinsuffizienz und die Assoziation mit Mortalität untersucht. Die Patienten sowie Probanden waren Bestandteil des „Frankfurt Bone Marrow-Derived Cell Therapy“-Registers. Als primärer Endpunkt wurde Mortalität („*all-cause mortality*“) gewählt bei einem mittleren Follow-up von 1673 Tagen.

3.2.2. Ergebnisse

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und bei den gesunden Probanden waren die FGF-23-Werte, die im Knochenmark gemessen wurden, signifikant höher als die im Blutplasma gemessenen Werte ($p < 0,001$). Im Vergleich von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit gesunden Probanden waren sowohl die im Blutplasma als auch im Knochenmark gemessenen FGF-23-Werte bei ersteren signifikant höher ($p < 0,001$). Interessanterweise war das Verhältnis zwischen FGF-23, gemessen im Knochenmark, zu FGF-23, gemessen im Blutplasma, bei gesunden Probanden (3,0fach) signifikant höher als bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (2,4fach, $p = 0,005$). Dies spricht für eine relativ höhere FGF-23-Konzentration im Blut bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Wir entwickelten Grenzwerte für FGF-23-BP, FGF-23-KM und FGF-23-KM/FGF-23-BP, welche der jeweiligen 97,5% Perzentile der FGF-23 Werte, gemessen bei gesunden Probanden entsprachen (FGF-23-BP 73,75 RU/ml, FGF-23-KM 158,07 RU/ml) bzw. der 2,5% Perzentile des Verhältnisses zwischen FGF-23-KM und FGF-23-BP (1,54fach). Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und FGF-23-BP- und FGF-23-KM-Werten über der jeweiligen 97,5% Perzentile waren signifikant älter, hatten höherer N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)-Werte, eine niedrigerer LVEF und eine schlechtere Nierenfunktion.

In der Korrelationsanalyse korrelierten FGF-23-BP- und FGF-23-KM-Werte mit Alter, Nierenfunktion, NT-proBNP, LVEF sowie Herzinsuffizienzklassifikation („*New York Heart Association*“- [NYHA]-Klassifikation). Im Gegensatz dazu zeigte das FGF-23-KM/FGF-23-BP-Verhältnis keinerlei signifikante Korrelationen zu Markern der Schwere der Herzinsuffizienz.

Zur Analyse, ob FGF-23-BP, FGF-23-KM und das FGF-23-KM/FGF-23-BP-Verhältnis mit Mortalität assoziiert sind, führten wir eine Kaplan-Meier-Analyse durch und konnten zeigen, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und erhöhten FGF-23-BP- (Abbildung 5A) sowie erhöhten FGF-23-KM-Werten (Abbildung 5B) eine signifikant niedrigerer

Überlebenswahrscheinlichkeit haben ($p < 0,001$). Das FGF-23-KM/FGF-23-BP-Verhältnis zeigte keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ($p = 0,17$; Abbildung 5C).

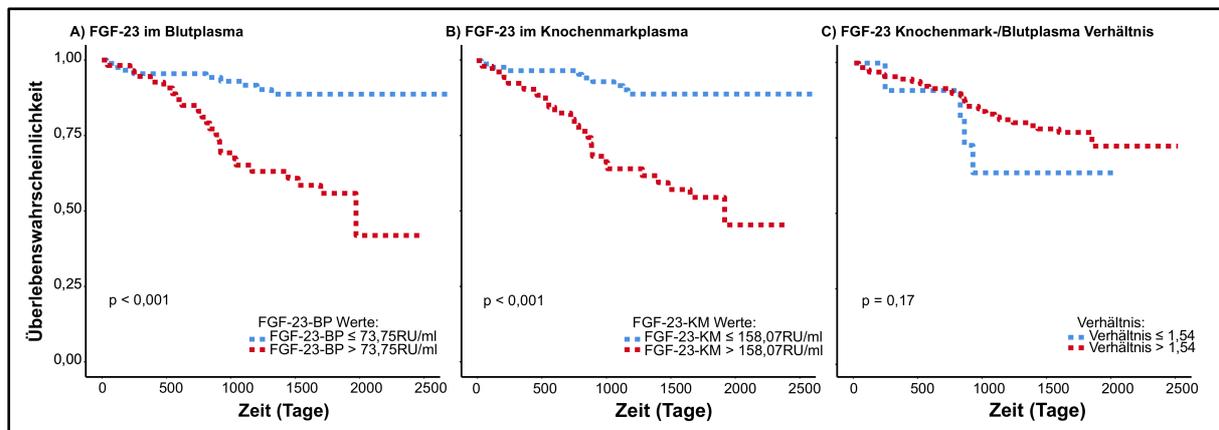


Abbildung 5. Kaplan-Meier-Analyse zur Untersuchung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und fibroblast growth factor 23 (FGF-23) Werten (A) gemessen im Blutplasma (FGF-23-BP), (B) im Knochenmark (FGF-23-KM), sowie (C) mit FGF-23-Knochenmark-/Blutplasma Verhältnis über bzw. unter dem berechneten Grenzwert. A: FGF-23-BP Werte $\leq 73,75$ RU/ml ($n=89$; 9 Events) und $> 73,75$ RU/ml ($n=56$; 23 Events). B: FGF-23-KM Werte $\leq 158,07$ RU/ml ($n=91$; 9 Events) und $> 158,07$ RU/ml ($n=54$; 23 Events). C: FGF-23 Verhältnis im Knochenmark-/Blutplasma unter dem Grenzwert von 1,54 ($n=13$; 4 Events) und über dem Grenzwert ($n=132$; 28 Events).

In der anschließend durchgeführten Cox-Regressionsanalyse konnten wir zeigen, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, deren FGF-23-BP- sowie FGF-23-KM-Werte über den berechneten 97,5% Perzentilen bei gesunden Probanden lagen, ein deutlich erhöhtes Risiko für Mortalität hatten, sowohl nicht-adjustiert als auch adjustiert für Alter, Geschlecht, LVEF, Nierenfunktion, NYHA-Klassifikation und NT-proBNP-Wert (Tabelle 5).

	FGF-23-BP		FGF-23-KM	
	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Nicht adjustiert	4,88 (2,25-10,56)	<0,001	5,11 (2,36-11,05)	<0,001
Voll adjustiert	2,71 (1,18-6,20)	0,018	2,80 (1,19-6,57)	0,018

Tabelle 5. Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervalle (KI) für Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) Werte gemessen im Blutplasma (FGF-23-BP) und im Knochenmark (FGF-23-KM) die über Grenzwerten, die bei gesunden Probanden hergeleitet wurden, lagen und deren Assoziation mit Mortalität. Nicht adjustiert sowie adjustiert für Alter, Geschlecht, linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Nierenfunktion, „*New York Heart Association*“ Herz Insuffizienz Klassifikation und N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

3.2.3. Schlussfolgerung

In der Publikation 6 konnten wir zeigen, dass der im Bereich der Nephrologie etablierte Biomarker FGF-23 auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erhöht und mit Mortalität assoziiert ist, unabhängig davon, ob er im Knochenmarkplasma oder im Blutplasma gemessen wird. Interessanterweise war das Verhältnis von FGF-23-KM/FGF-23-BP niedriger bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden, was für relativ höhere Werte von FGF-23 im Blutplasma spricht und darauf hinweist, dass der Ursprung von FGF-23 bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht nur das Knochenmark sein könnte.

3.3. Biomarker zur Messung der Nierenfunktion in der Risikostratifizierung bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt – Publikation 7

3.3.1. Studienrationale – und design

Bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt ist eine rasche Risikostratifizierung von großer Bedeutung. Eine eingeschränkte Nierenfunktion generell ist assoziiert mit erhöhter Mortalität bei solchen Patienten, und auch das Auftreten eines akuten Nierenversagens führt zu einer höheren Mortalität bei diesen Patienten.^{108–110}

Zur Abschätzung der Nierenfunktion werden häufig Formeln auf Basis des Serumkreatininwerts verwendet, mit denen unter Hinzunahme von Alter, Geschlecht und Gewicht die GFR berechnet werden kann, so zum Beispiel die CKD-Epi-Formel.¹ Eine andere Möglichkeit, die Nierenfunktion abzuschätzen, gelingt durch Messung von Cystatin C. Es konnte gezeigt werden, dass die mittels Cystatin C berechnete Nierenfunktion im Vergleich zur den Formeln, die auf dem Serumkreatinin-Wert basieren, besser zur Risikostratifizierung von Patienten mit KHK oder Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt geeignet ist.^{73,111–113}

Ein guter und früher Marker für einen akuten Nierenschaden ist uNGAL (gemessen im Urin). uNGAL ist zudem ein Risikomarker bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowie KHK.^{77,114–116} Bislang wurde nicht untersucht, ob uNGAL auch bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt als Risikomarker geeignet ist und ob uNGAL einen Zusatznutzen zur Bestimmung der GFR oder Cystatin C zeigt.

In der Publikation 7 haben wir daher Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt aus einer prospektiven, multizentrischen Studie analysiert („*stenoCardia*“, siehe Publikation 1). Wir haben uNGAL im Urin sowie Cystatin C im Blut gemessen und die GFR auf Basis der CKD-Epi-Formel auf Grundlage des Serumkreatininwerts berechnet. Im Anschluss daran haben wir die Assoziation von uNGAL, Cystatin C und der GFR mit dem gemeinsamen Endpunkt aus Tod oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt (unter Ausschluss des zur Aufnahme führenden Events) innerhalb von 6 Monaten nach Studieneinschluss untersucht. Follow-up-Daten waren bei 1804 Patienten vorhanden, der gemeinsame Endpunkt wurde bei 63 Patienten (30 Todesfälle, 33 nicht-tödliche Myokardinfarkte) erreicht.

3.3.2. Ergebnisse

Von den 1804 analysierten Patienten hatten 413 die endgültige Diagnose eines akuten Myokardinfarkts. Die GFR konnten bei 1802 Patienten berechnet werden (61 Events), Cystatin

C-Werte waren bei 1722 Patienten (58 Events) und uNGAL-Werte bei 1164 Patienten (35 Events) vorhanden. Cystatin C- ($p < 0,001$) und uNGAL- ($p = 0,004$) Werte waren signifikant höher bei Patienten, bei denen der gemeinsame Endpunkt auftrat, die GFR-Werte waren signifikant niedriger ($p < 0,001$).

Für die Kaplan-Meier-Analyse unterteilten wir die Kohorte bezüglich der GFR in Patienten mit einer GFR über oder unter 60ml/min sowie über oder unter 30ml/min. Bei Cystatin C und uNGAL verwendeten wir einerseits in der Literatur publizierte Grenzwerte (0,95mg/L für Cystatin C und 107 μ g/L für uNGAL) sowie von uns berechnete Grenzwerte auf Basis des Youden-Index (0,81mg/L für Cystatin C und 10,2 μ g/L für uNGAL). Patienten mit einer schlechteren GFR (Abbildung 6A und B), höheren Cystatin C-Werten (Abbildung 6C und D) und höheren uNGAL-Werten (Abbildung 6D und E) hatten eine signifikant kürzere Überlebenszeit bis zum Eintreten des kombinierten Endpunkts.

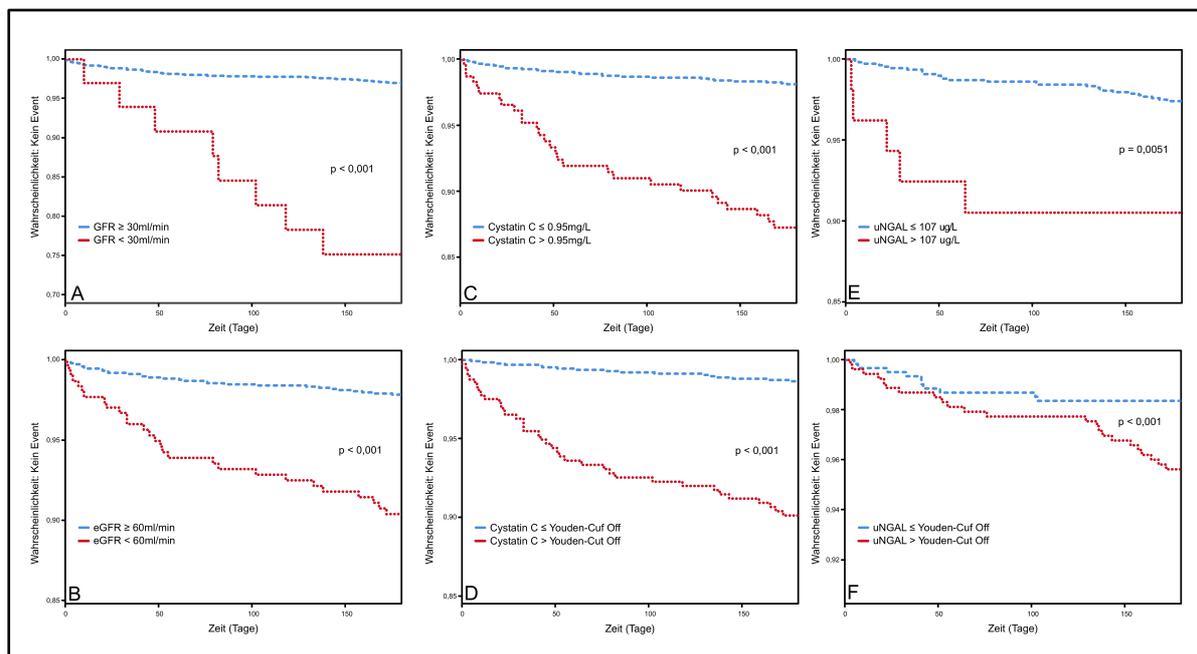


Abbildung 6. Kaplan Meier-Kurven zur Darstellung des Überlebens ohne Eintreten des kombinierten Endpunkts (Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt) bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt. Patienten aufgeteilt nach A: Glomerulärer Filtrationsrate (GFR) ≥ 30 ml/min (n=1769; 53 Events) und GFR < 30ml/min (n=33; 8 Events). B: GFR ≥ 60 ml/min (n=1496; 32 Events) und GFR < 60ml/min (n=306; 29 Events). C: Cystatin C >

0,95mg/L (n=225; 29 Events) und Cystatin C \leq 0,95 mg/L (n=1497; 29 Events). D: Cystatin C > Youden optimierter Grenzwert von 0,81 mg/L (n=404; 18 Events) und Cystatin C \leq 0,81 mg/L (n =1318; 40 Events). E: urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) > 107,0 μ g/L (n=56; 5 Events) und uNGAL \leq 107,0 μ g/L (n=1106; 30 Events). F: uNGAL > Youden optimierter Grenzwert von 10,2 μ g/L (n=541; 24 Events) und uNGAL \leq 10,2 μ g/L (n=623; 11 Events).

In der Cox-Regressionsanalyse war die GFR (als kontinuierliche Variable) signifikant mit dem kombinierten Endpunkt assoziiert (Hazard Ratio [HR] 0,419; Konfidenz Intervall [KI] 0,34-0,518; $p < 0,001$). Diese Assoziation hielt auch nach Adjustierung für unterschiedliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, Biomarker, Cystatin C, uNGAL und den GRACE-Risk-Score stand. Auch Cystatin C war signifikant mit dem kombinierten Endpunkt assoziiert, als kontinuierliche Variable (HR 1,32; KI 1,2-1,41; $p < 0,001$), als dichotome Variable, aufgeteilt nach dem literaturbasiertem Grenzwert (HR 4,29; KI 2,55-7,21; $p < 0,001$) und dem Youden-optimierten Grenzwert (HR 8,17; KI 4,63-14,41; $p < 0,001$). Diese Assoziation hielten auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren, Biomarker, uNGAL und den GRACE-Risk-Score stand.

Wie die GFR und Cystatin C war auch uNGAL signifikant mit dem kombinierten Endpunkt assoziiert, als kontinuierliche Variable (HR 1,2; KI 1,05-1,37; $p = 0,007$), als dichotome Variable, aufgeteilt nach dem literaturbasierten Grenzwert (HR 3,56; KI 1,38-9,20; $p = 0,009$) und dem Youden-optimierten Grenzwert (HR 2,94; KI 1,41-6,11; $p = 0,004$). Im Gegensatz zu Cystatin C war uNGAL allerdings nach Adjustierung für die GFR nicht mehr signifikant mit dem kombinierten Endpunkt assoziiert.

Eine Hinzunahme von Cystatin C zu den Variablen des GRACE-Risk-Scores führte zu einer Verbesserung der net classification (kontinuierlicher Net-Reklassifikationsindex 0,293, $p = 0,01449$), wohingegen eine Hinzunahme von uNGAL nicht zu einer Verbesserung der Risikostratifizierung des GRACE-Risk-Scores führte.

3.3.3. Schlussfolgerung

Wir konnten bestätigen, dass Cystatin C nicht nur ein Biomarker zur Bestimmung der Nierenfunktion, sondern auch ein unabhängiger Risikofaktor bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt ist. Die Hinzunahme von Cystatin C zum GRACE-Risk-Score führt zu einer Verbesserung der Risikostratifizierung im Vergleich zum GRACE-Risk-Score allein. Im Gegensatz dazu ist uNGAL als weiterer Marker für die Nierenfunktion kein unabhängiger Risikofaktor bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt. Gleichfalls führt die Verwendung von uNGAL zu keiner Verbesserung der Risikostratifizierung bei diesen Patienten.

3.4. Fettstoffwechsel-Biomarker und kardiales Remodeling – Publikation 8

3.4.1. Studienrationale – und design

Das Fettgewebe schüttet verschiedene Fettstoffwechsel-Biomarker (Adipokine) aus, die mit dem metabolischen Syndrom und teilweise auch mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind. Die Assoziation mit kardialem Remodeling (gemessen mittels Echokardiographie) ist bislang nicht für verschiedene Fettstoffwechsel-Biomarker in einem großen Kollektiv untersucht worden. In der Publikation 8 haben wir uns daher mit der Assoziation von den nachfolgend im Einzelnen aufgeführten Fettstoffwechsel-Biomarkern mit kardialem Remodeling beschäftigt.

Leptin wird von Adipozyten produziert, bindet im Blut an den löslichen Leptinrezeptor (LR), der so die Menge an aktivem Leptin bestimmt, die mittels des freien Leptin-Index (FLI) gemessen werden kann.^{81,117–119} Adipöse Individuen haben erhöhte Leptinwerte im Blut, und Leptin ist assoziiert mit arterieller Hypertonie und Atherosklerose.^{78–81} Die direkte Wirkung auf das Herz wird kontrovers diskutiert. Manche Autoren beschrieben antihypertrophe, protektive Assoziationen, während andere Autoren Assoziationen von Leptin mit linksventrikulärer Hypertrophie beschrieben.^{102,103,120,121}

FABP4 unterstützt beim Transport von hydrophoben Molekülen durch Membrane und wird hauptsächlich im Fettgewebe exprimiert.¹²² Während FABP4 mit Diabetes mellitus, KHK und Herzinsuffizienz assoziiert ist, ist bislang über die Assoziation von FABP4 mit kardialem Remodeling weniger bekannt.^{82–85} Einige kleinere Studien haben bislang eine mögliche prohypertrophe Assoziation beschrieben.^{105,123–125}

Fetuin-A ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor und Individuen mit erhöhtem Bodymassindex (BMI) zeigen höhere Werte im Blut. Fetuin-A bildet Komplexe mit Calcium und Phosphat, und niedrige Fetuin-A Werte wurden mit einer erhöhten Kalzifikation an den Herzklappen sowie mit diastolischer Dysfunktion assoziiert.^{86–94} Zur Assoziation von Fetuin-A mit kardialem Remodeling in der Allgemeinbevölkerung ist bislang wenig bekannt.

RBP4 wird von der Leber und vom Fettgewebe ausgeschüttet und ist assoziiert mit Insulinresistenz und Diabetes mellitus.^{95,96} In Tierexperimenten wurde eine Assoziation von RBP4 mit linksventrikulärer Hypertrophie beschrieben, doch wenig ist diesbezüglich bisher beim Menschen bekannt.^{106,126–128}

Adiponektin wird ebenfalls vom Fettgewebe ausgeschüttet, ist aber invers mit dem BMI assoziiert. In den bisherigen Publikationen zur Assoziation von Adiponektin mit kardialem Remodeling wurden potentiell kardioprotektive Assoziationen beschrieben, wohingegen andere Studien keine Assoziation feststellen konnten.^{97–101}

Aufgrund der unterschiedlichen Datenlage zur Assoziation der oben genannten Fettstoffwechsel-Biomarker mit kardialem Remodeling hatte die Publikation 8 zum Ziel, diese Assoziationen in einem großen, die Allgemeinbevölkerung repräsentierenden Kollektiv zu analysieren. Hierzu wurde auf Daten der „*Framingham Heart Study*“ zurückgegriffen, die kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Allgemeinbevölkerung untersucht.^{129,130}

In dieser Analyse wurden 3643 Teilnehmer der „*Framingham Heart Study*“ untersucht, bei denen echokardiographische Daten sowie Messungen von Leptin, LR, FLI, FABP4, RBP4, Fetuin-

A und Adiponektin vorlagen. Individuen mit KHK und Herzklappenerkrankungen sowie fehlenden Daten zu Komorbiditäten (n=120) wurden ausgeschlossen, so dass die Analyse in einem Kollektiv von 3514 Individuen durchgeführt werden konnte. Mithilfe einer linearen Regressionsanalyse wurde die Assoziation der oben genannten Fettstoffwechsel-Biomarker mit folgenden echokardiographischen Markern für kardiales Remodeling und Funktion untersucht:

- linksventrikulärer Massenindex (LVMI) als Marker für linksventrikuläre Hypertrophie,
- linksatrialer endsystolischer Diameter (LAD) als Marker für linksatriale Hypertrophie,
- fraktionelle Verkürzungsfraction (fractional shortening, [FS]) als Marker für die linksventrikuläre systolische Funktion,
- E/e' als Marker für die linksventrikuläre diastolische Funktion.

Alle Modelle waren adjustiert für die jeweilige „*Framingham Heart Study*“-Kohorte, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, systolischen Blutdruck, diastolischen Blutdruck, Herzfrequenz, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen, Serumkreatininwert, high-density Lipoprotein, low-density Lipoprotein und Triglyzeride. Zur Korrektur auf multiples Testen wurde ein Bonferroni-korrigierter p-Wert $\leq 0,002$ in der Analyse verwendet.

3.4.2. Ergebnisse

In unserem Kollektiv aus 3514 Individuen waren 54% weiblich bei einem mittleren Alter von 40 Jahren, ungefähr 20% der Individuen hatten einen BMI $> 30\text{kg}/\text{m}^2$.

Leptin und FLI waren invers assoziiert mit LVMI und LAD, während LR positiv mit LVMI assoziiert war. Dies spricht für eine potentiell antihypertrophe Assoziation von Leptin auf das Myokard. Eine ebenso potentiell antihypertrophe Assoziation konnten wir für FABP4 zeigen, da FABP4 ebenfalls invers mit LVMI assoziiert war. Im Gegensatz dazu fanden wir für RBP4 eine potentiell prohypertrophe Assoziation, da höhere Werte für RBP4 mit höheren Werten für LVMI und LAD assoziiert waren. Die oben genannten Assoziationen blieben auch dann bestehen, wenn

Leptin, LR, FLI, sowie FABP4 und RBP4 in einem gemeinsamen Model analysiert wurden. Dies spricht für einen unabhängigen Effekt der Fettstoffwechsel-Biomarker auf kardiales Remodeling. Wir konnten keinerlei signifikante Assoziationen zwischen Fetuin-A und Adiponektin und den von uns untersuchten echokardiographischen Markern feststellen (Tabelle 6A).

	Estimate	p-Wert	Estimate	p-Wert
A				
Messwerte für linksventrikuläre und linksatriale Hypertrophie				
	Log-LVMI		LAD	
Leptin	-0,037	<0,0001*	-0,039	<0,0001*
Leptin Rezeptor	0,009	0,002	0,008	0,21
Freier Leptin Index	-0,024	<0,0001*	-0,028	0,001*
FABP4	-0,019	<0,0001*	-0,010	0,18
RBP4	0,012	<0,0001*	0,025	0,0001*
Fetuin-A	-0,002	0,45	-0,006	0,24
Adiponektin	-0,002	0,57	0,008	0,20
B				
Messwerte für linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion				
	Fractional Shortening		Log E/e'	
Leptin	0,009	0,92	0,009	0,14
Leptin Rezeptor	-0,107	0,08	-0,016	0,0002*
Freier Leptin Index	0,050	0,52	0,014	0,0055
FABP4	0,047	0,52	0,002	0,61
RBP4	-0,068	0,29	-0,007	0,09
Fetuin-A	0,11	0,04	0,005	0,13
Adiponektin	-0,061	0,34	0,004	0,26

Tabelle 6. Assoziationen zwischen Fettstoffwechsel-Biomarkern und echokardiographischen Messwerten für linksventrikuläre und linksatriale Hypertrophie (A) sowie linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion (B). Alle Modelle sind adjustiert für Framingham Heart Study Kohorte, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, systolischen Blutdruck, diastolischen Blutdruck, Herzfrequenz, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen, Kreatininwert,

high-density Lipoprotein, low-density Lipoprotein und Triglyzeride. FABP4: Fatty acid binding protein 4; LAD: Linksatraler endsystolischer Diameter; LVMI: Linksventrikulärer Massenindex; RBP4: retinol binding protein 4.

*Bonferroni-korrigierter P-Wert von $P \leq 0,002$.

Ebenso beobachteten wir lediglich eine Assoziation zwischen den untersuchten Fettstoffwechselmarkern und den Werten für systolische und diastolische Funktionsstörung. LR war invers mit E/e' assoziiert, allerdings fanden wir keine Assoziationen zwischen Leptin und FLI. (Tabelle 6B).

3.4.3. Schlussfolgerung

Wir konnten in einer großen Kohorte von Individuen aus der Allgemeinbevölkerung mit einer niedrigen Rate an Komorbiditäten zeigen, dass bestimmte Fettstoffwechsel-Biomarker mit kardialem Remodeling assoziiert sind. Während Leptin und FABP4 einen möglichen antihypertrophen Effekt haben, scheint RBP4 einen prohypertrophen Effekt zu haben. Die zugrunde liegenden Ursachen hierfür sowie die Frage, inwiefern sich diese Fettstoffwechsel-Biomarker durch ihre Assoziation mit kardialem Remodeling im Bereich der Risikostratifizierung bei kardialen Patienten eignen, bedürfen weiterer Analysen.

3.5. Fatty Acid Binding Protein 4 und linksventrikuläre Hypertrophie - Publikation 9

3.5.1. Studienrationale – und design

Den von uns in der Publikation 8 beobachteten möglichen antihypertrophen und somit vorteilhaften Effekt von FABP4 auf das Myokard haben wir in einer Kohorte aus der Allgemeinbevölkerung mit relativ wenigen Komorbiditäten beobachtet. Die übrigen bisher publizierten Studien haben aber eher einen unvorteilhaften Einfluss von FABP4 auf das Herzkreislaufsystem beschrieben, wurden allerdings in Kohorten mit einer höheren Rate von Komorbiditäten durchgeführt.^{83,131–137} Daher haben wir in der Publikation 9 die Assoziation

zwischen FABP4 und kardialer Größe und Funktion ebenfalls in einer Kohorte mit einer höheren Rate von Komorbiditäten untersucht. Die Werte für kardiale Funktion und Größe wurden in dieser Publikation mittels „state-of-the-art“ kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) untersucht.

In dieser Analyse haben wir bei 331 Patienten (71% Männer), die aufgrund des Verdachts auf das Vorliegen oder bei Verdacht auf Progress einer bekannten koronaren Herzerkrankung zwischen August 2016 und Juli 2019 ein CMR erhalten haben und eine erhaltenen LVEF ($\geq 55\%$) hatten, FABP4 im Blutplasma bestimmt. Wir haben dann mittels einer linearen Regressionsanalyse die Assoziation zwischen FABP4 (unabhängige Variable) und den folgenden abhängigen Variablen untersucht:

- relative Wanddicke (RWD),
- linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD),
- rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter (RVEDD),
- LVEF,
- LVMI.

Zunächst haben wir die Assoziation im nicht adjustiert und anschließend im voll adjustierten Modell (adjustiert auf Alter, Geschlecht, BMI, Herzfrequenz, GFR, NT-proBNP, Diabetes mellitus, KHK und arterielle Hypertonie) untersucht. Zur Korrektur auf multiples Testen wurde ein Bonferroni-korrigierter p-Wert $\leq 0,01$ in der Analyse verwendet. Zudem wurde in einer sekundären Analyse die Assoziation zwischen FABP4 und NT-proBNP sowie hs-cTnT untersucht.

3.5.2. Ergebnisse

Die von uns untersuchte Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt, 75% der Patienten hatten die Diagnose einer arteriellen Hypertonie, 17% der Patienten hatten Diabetes mellitus, 43% der Patienten hatten eine KHK und 20% der Patienten hatten Vorhofflimmern.

In der linearen Regression war FABP4 in der nicht-adjustierten Analyse signifikant invers mit LVMI und LVEDD aber positiv mit RWD assoziiert (Tabelle 7A). Im voll-adjustierten Modell blieb nur die inverse Assoziation zwischen FABP4 und LVMI signifikant (Tabelle 7B).

	Estimate	P-Wert
A) Nicht adjustiert		
LVMI	-2,93	<0,001*
LVEF	0,51	0,153
LVEDD	-1,15	0,002*
RWD	0,02	0,007*
RVEDD	0,37	0,329
B) Adjustiert		
LVMI	-3,35	0,002*
RWD	0,0045	0,62
LVEDD	-0,95	0,029

Tabelle 7. Assoziationen zwischen Fatty Acid Binding Protein 4 und kardialer Größe und Funktion gemessen mittels kardialer Magnetresonanztomographie. Tabelle A nicht-adjustiert, Tabelle B adjustiert für Alter, Geschlecht, body mass index, Herzfrequenz, glomerulärer Filtrationsrate, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung und arterielle Hypertonie.

LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVMI: Linksventrikulärer Massenindex; RVEDD: Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter; RWD: Relative Wanddicke.

*Bonferroni-korrigierter P-Wert von $P \leq 0,01$.

FABP4 war nicht assoziiert mit hs-cTnT in der sekundären Analyse. Es zeigte sich eine starke, positive Assoziation zwischen FABP4 und NT-proBNP (Estimate 248,7; $p < 0,001$), welche auch im voll-adjustierten Modell signifikant blieb (Estimate 150,7; $p = 0,005$). Wir haben unsere Kohorte dann aufgeteilt nach Patienten oberhalb und unterhalb des jeweiligen FABP4-Medians. In der Kohorte von Patienten mit FABP4-Werten unterhalb des Medians zeigte sich keine Assoziation zwischen FABP4 und NT-proBNP, wohingegen sich bei Patienten mit FABP4 Werten oberhalb des Medians eine starke, positive Assoziation nachweisen ließ (Estimate 720,3; $p < 0,001$), die auch im voll-adjustierten Modell signifikant blieb (Estimate 680,6; $p < 0,001$). Teilt man die Kohorte in Patienten mit FABP4-Werten unter und oberhalb des Medians auf, konnte in keiner Subgruppe eine Assoziation zwischen FABP4 Werten und den mittels CMR gemessenen Indizes gezeigt werden.

3.5.3. Schlussfolgerung

In der Publikation 9 konnten wir die von uns bereits in Publikation 8 gezeigte inverse und potentiell antihypertrophe Assoziation zwischen FABP4 und LVMI nachweisen. Allerdings zeigte sich eine deutliche positive Assoziation zwischen FABP4 und NT-proBNP, was einen negativen Effekt von FABP4 auf das Herzkreislaufsystem vermuten lässt. Interessanterweise war diese Assoziation nur bei Patienten mit einem FABP4 Wert über dem Median nachweisbar. Es ist also möglich, dass bei FABP4 niedrige Werte vorteilhaft, hohe Werte aber nachteilig mit kardialen Remodeling assoziiert sind. Vor einem möglichen Einsatz von FABP4 in der Risikostratifizierung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen müssen die genauen Hintergründe dieser diskrepanten Ergebnisse weiter untersucht werden.

3.6. Diskussion

3.6.1. Zusammenfassung der Publikationen 6-9

Im zweiten Teil dieser Habilitationsschrift haben wir uns mit dem innovativen Einsatz von Biomarkern im kardiovaskulären Bereich beschäftigt, die bislang eher auf anderen Gebieten etabliert waren.

Die ersten beiden Publikationen des zweiten Teils haben sich hierbei mit Biomarkern aus der Nephrologie beschäftigt. Bei FGF-23 konnten wir eine Assoziation mit Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nachweisen und durch einen Vergleich der FGF-23-Werte im Blut- und Knochenmarkplasma Einblicke in den möglichen Ursprung von FGF-23 bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz liefern. FGF-23 könnte ein vielversprechender Biomarker bei Patienten mit Herzinsuffizienz sein.

Hingegen war uNGAL als Marker für eine Nierenfunktionseinschränkung kein unabhängiger Risikoprädiktor bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt und, im direkten Vergleich, Cystatin C deutlich unterlegen.

Die letzten beiden Publikationen haben sich mit der Assoziation von Fettstoffwechsel-Biomarkern mit kardialem Remodeling beschäftigt. Die in der Publikation 8 groß angelegte Analyse der Assoziation von verschiedenen Fettstoffwechsel-Biomarkern mit echokardiographischen Messwerten für kardiales Remodeling zeigte eine inverse (potentiell vorteilhafte) Assoziation von Leptin und FABP4 mit LVMI und LAD sowie eine positive (potentiell nachteilige) Assoziation zwischen RBP4 und LVMI. In der Publikation 9 haben wir die potentiell vorteilhafte Assoziation zwischen FABP4 und LVMI weiter untersucht und konnte eine inverse Assoziation bestätigen. Für Fetuin-A sowie Adiponektin konnten wir keine signifikanten Assoziationen mit kardialem Remodeling identifizieren.

3.6.2. Einordnung der Forschungsergebnisse

Herz- und Nierenfunktion sind eng miteinander verknüpft. So kann es sowohl bei akuter als auch chronischer Herzinsuffizienz zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen (sogenanntes kardiorenales Syndrom), andererseits haben Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.¹³⁸ Somit liegt es nahe, dass auf dem Gebiet der Nephrologie bereits etablierte Biomarker eventuell auch bei kardiovaskulären Erkrankungen einsetzbar sind.

FGF-23 ist typischerweise bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erhöht und bei diesen Patienten auch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.^{68,69} Auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist FGF-23 unabhängig von der Nierenfunktion erhöht und mit Mortalität assoziiert.¹⁰⁷ Dies konnten wir in unserer Analyse in Einklang mit den bisherigen Publikationen bestätigen.

FGF-23 wird von Osteozyten im Knochenmark produziert.⁶⁷ Es ist aktuell unklar, ob die erhöhten FGF-23-Werte bei Patienten mit Herzinsuffizienz aus dem Knochenmark stammen, oder eventuell in anderen Organen exprimiert werden. Leifheit-Nestler et al. konnten zeigen, dass das Myokard bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz FGF-23 exprimiert. Richter et al. haben herausgefunden, dass die Expression von FGF-23 in Kardiomyozyten stimuliert werden kann. Beide Ergebnisse sprechen dafür, dass das Myokard bei Patienten mit Herzinsuffizienz eventuell ein Ursprungsort für FGF-23 sein könnte.^{71,139} Im Gegensatz dazu zeigten Andersen et al., dass zwar sowohl in Myokardproben bei Patienten mit akut auf chronischer Herzinsuffizienz sowie bei Patienten ohne Herzerkrankungen FGF-23 exprimiert wurde, dies aber im gleichen Maße stattfand.⁷² Die Autoren vermuten daher, dass die erhöhten FGF-23-Werte bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht aus dem Myokard stammen.

Wir hatten die Möglichkeit, FGF-23-Spiegel im Blutplasma sowie im Knochenmarkplasma bei gesunden Probanden sowie Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu untersuchen. Patienten mit Herzinsuffizienz hatten höhere Werte als gesunde Probanden, unabhängig vom Entnahmeort. Allerdings war das Verhältnis von FGF-23 im Knochenmarkplasma zu FGF-23 im Blutplasma niedriger bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Dies spricht für im Vergleich höhere FGF-23-Werte im Blutplasma bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und dafür, dass der Ursprung des FGF-23 nicht nur im Knochenmark liegen könnte. Woher genau das FGF-23 in diesen Fällen stammt bleibt unklar. Interessanterweise waren in unserer Analyse die FGF-23-Werte im Blutplasma und die FGF-23-Werte im Knochenmark bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit schlechtem Outcome assoziiert, nicht aber das Verhältnis von FGF-23 im Knochenmarkplasma zu FGF-23 im Blutplasma. Das spricht dafür, dass der Ort des Ursprungs von FGF-23 keine Rolle für dessen nachteilige Wirkung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz spielt. Zudem waren die FGF-23-Werte bei unseren Patienten -gemessen im Knochenmark- signifikant höher als im Blutplasma. Daher scheint der Hauptursprungsort weiterhin das Knochenmark zu sein, auch wenn FGF-23 außerhalb des Knochens bei chronischer Herzinsuffizienz exprimiert werden sollte.

Es gibt erste Untersuchungen, wonach das Herz über proinflammatorische Zytokine das Knochenmark zur Produktion von FGF-23 anregt.¹⁴⁰ Die nachteilige Wirkung von FGF-23 auf das Herz könnte ersten Untersuchungen zufolge durch eine Induktion von linksventrikulärer Hypertrophie hervorgerufen sein.¹⁴¹ Es sind aber weitere Untersuchungen notwendig, um das genaue Zusammenspiel von Herz und Knochenmark bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowie den nachteiligen Effekt von FGF-23 auf das Herz zu analysieren und in Abhängigkeit davon FGF-23 eventuell als Risikoprädiktor im klinischen Alltag zu etablieren.

Wie bereits im ersten Teil dieser Habilitationsschrift diskutiert wurde, ist eine eingeschränkte Nierenfunktion im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts mit einem schlechteren

Outcome assoziiert. Die Nierenfunktion - gemessen mittels Serumkreatinin - geht in die Berechnung des GRACE Risk Scores als etabliertem Risikoscore bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt ein. Es konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass Cystatin C, ein Biomarker zur Bestimmung der Nierenfunktion, in der Risikostratifizierung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt dem Serumkreatininwert überlegen ist.⁷³ In der siebten Publikation konnten wir diese Ergebnisse bestätigen. Auch in unserer Kohorte von Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt war Cystatin C ein starker Risikoprädiktor. Eine Hinzunahme von Cystatin C zum GRACE Risk Score konnte dessen Risikoprädiktion weiter verbessern.

Ein weiterer Biomarker zur Bestimmung der Nierenfunktion ist uNGAL. In der siebten Publikation haben wir untersucht, ob uNGAL ähnlich wie Cystatin C ein unabhängiger Risikoprädiktor bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt ist. Lindberg et al. konnten bei Patienten mit STEMI zeigen, dass NGAL gemessen im Blut mit schlechterem Outcome assoziiert ist und Zografos et al. berichten, dass NGAL, ebenfalls gemessen im Blut, mit dem Vorliegen sowie der Schwere einer KHK assoziiert ist.^{116,142}

In unserer Analyse waren zwar höhere uNGAL-Werte in der Kaplan-Meier-Analyse mit einem kürzeren eventfreien Überleben und in der Cox-Regressionsanalyse im nicht-adjustierten Modell mit schlechterem Outcome assoziiert. Dies war jedoch nicht der Fall, wenn in der Cox-Regressionsanalyse auf GFR adjustiert wurde. Auch zeigte die Hinzunahme von uNGAL zum GRACE Risk Score keine Verbesserung der Risikoprädiktion des GRACE Risk Scores. Daher ist unseren Analysen zufolge uNGAL nicht unabhängig mit Outcome assoziiert.

In unserer Analyse wurde NGAL im Urin bestimmt, bei Lindberg et al. und Zografos et al. hingegen wurde NGAL im Plasma gemessen. Im akuten Nierenversagen wird NGAL von den Tubuluszellen der Niere freigesetzt.¹⁴³ Es konnte aber auch gezeigt werden, dass NGAL in atherosklerotischen Plaques, in Kardiomyozyten nach einem Myokardinfarkt sowie in Kardiomyozyten von herztransplantierten Patienten exprimiert wird.^{75,76,144,145} Es ist also möglich,

dass die unterschiedlichen Ergebnisse von uns im Vergleich zu den Ergebnissen von Lindberg et al. und Zografos et al. durch den unterschiedlichen Abnahmeort von NGAL hervorgerufen wurden. Weitere Analysen sind notwendig, um zu analysieren, ob NGAL als Risikoprädiktor einen zusätzlichen Nutzen bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt hat und ob der Abnahmeort von NGAL (Urin vs. Blut) hierbei eine Rolle spielen könnte.

Das Fettgewebe hat durch Sekretion von Adipokinen eine endokrinologische Funktion. In den letzten beiden Publikationen haben wir uns damit beschäftigt, ob Adipokine auch als Biomarker für kardiovaskuläres Remodeling und im Verlauf dann ggf. zur Risikostratifizierung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen verwendet werden könnten. Hierzu haben wir unterschiedliche Adipokine in einer großen Kohorte der „*Framingham Heart Study*“ analysiert. Hierbei waren höhere Werte von Leptin und FABP4 mit niedrigeren Werten für LVMI und LAD assoziiert, was für einen möglichen vorteilhaften Effekt dieser Biomarker auf das Myokard spricht. Hingegen waren höhere Werte von RBP4 mit höheren Werten für LVMI und LAD assoziiert, was für einen möglichen schädlichen Effekt von RBP-4 auf das Myokard sprechen könnte. Wir fanden keine Assoziationen zwischen Fetuin-A oder Adiponektin und den von uns verwendeten echokardiographischen Indizes.

Eine Assoziation zwischen niedrigen Fetuin-A Werten und diastolischer Funktionsstörung sowie linksventrikuläre Hypertrophie bei Dialysepatienten wurde von Talib et al. beschrieben. Diese vermuten, dass niedrige Konzentrationen von Fetuin-A in dessen Funktion als Kalziumbinder zu einer erhöhten Gewebe-Kalzifikation mit erhöhter Steifigkeit und so zu diastolischer Funktionsstörung führen.⁸⁶ Diesen möglichen Zusammenhang konnten wir in unserer Kohorte in der Publikation 8 nicht beobachten; eventuell weil in unserer Kohorte kaum Individuen mit eingeschränkter Nierenfunktion enthalten waren.

Wir beobachteten keine Assoziation zwischen Adiponektin und unseren Markern für kardiovaskuläres Remodeling. In der Literatur sind sowohl potentiell schädliche,¹⁴⁶ potentiell

vorteilhafte¹⁴⁷ sowie das Fehlen von Assoziationen¹⁰¹ beschrieben worden. Bidulescu et al. haben in einer Analyse aus der „*Jackson-Heart Study*“ beschrieben, dass bei Individuen mit arterieller Hypertonie und Insulinresistenz Adiponektin potentiell schädlich mit linksventrikulärer Hypertrophie assoziiert ist, bei normotensiven Individuen aber potentiell vorteilhaft.¹⁴⁷ Mit unserer Analyse konnten wir keine weiteren Einblicke in die Zusammenhänge zwischen Adiponektin und kardialem Remodeling zeigen. Die „*Jackson-Heart Study*“ untersucht Afroamerikaner, während in der „*Framingham Heart Study*“ großteils Individuen mit europäischer Herkunft untersucht werden. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um zu untersuchen, ob die Assoziation zwischen Adiponektin und kardiovaskulärem Remodeling vom ethnischen Ursprung abhängig sein könnten.

Unserer Ergebnisse aus der achten Publikation bezüglich einer potenziell schädlichen Assoziation zwischen RBP4 und LVMI sind in Einklang mit den Ergebnissen von Kraus et al. sowie Gao et al., die ebenfalls eine Assoziation von höheren RBP4-Werten mit linksventrikulärer Hypertrophie beschrieben haben.^{106,126} Insgesamt scheint es, dass der Fettstoffwechsel-Biomarker RBP4 auch ein Biomarker für linksventrikuläre Hypertrophie zu sein scheint und eventuell in der Zukunft in der Risikostratifizierung von kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden könnte.

Unsere Ergebnisse hinsichtlich eines möglichen vorteilhaften Effekts von Leptin auf das Myokard sind in Einklang mit einer anderen Studie in der Allgemeinbevölkerung, der „*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*“ sowie einer anderen Veröffentlichung aus der „*Framingham Heart Study*“.^{102,104} Bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen wie arterieller Hypertonie oder KHK hingegen waren höhere Leptinwerte mit linksventrikulärer Hypertrophie assoziiert.^{148,149} Wir vermuten, dass Leptin prinzipiell einen vorteilhaften Effekt auf das Myokard haben könnte, was in den Studien der Allgemeinbevölkerung gezeigt werden konnte. Wir vermuten jedoch auch, dass es bei chronisch erhöhten Leptinwerten zu einer Endorganresistenz kommen könnte, und so der vorteilhafte Effekt von Leptin nicht mehr zum Tragen käme. Eine ähnliche Endorganresistenz ist

für Leptin im Hypothalamus beschrieben worden.⁷⁸ Eigentlich wird Leptin vom Fettgewebe ausgeschüttet und signalisiert eine ausreichende Energieversorgung. Bei dauerhaft erhöhten Leptinwerten entwickelt der Hypothalamus aber eine Resistenz gegen Leptin, so dass die chronisch erhöhten Leptinwerte keinen Einfluss mehr auf den Energiestoffwechsel haben.⁷⁸ Unsere Theorie, wonach eine ähnliche Endorganresistenz auch am Myokard vorkommt ist aber rein spekulativ und müsste in anderen Studien zunächst weiter untersucht werden.

Der von uns beobachtete potentiell vorteilhafte Effekt von FABP4 auf das Myokard steht nicht in Einklang mit den bisherigen Veröffentlichungen. Auch hier könnte eine Endorganresistenz eine Rolle spielen. Drei vorhergehende Studien haben im Gegensatz zu unseren Ergebnissen berichtet, dass höherer FABP4-Werte mit linksventrikulärer Hypertrophie assoziiert sind. Im Gegensatz zu unserer Analyse in der Allgemeinbevölkerung haben aber Baessler et al. Individuen mit Adipositas, Engeli et al. Frauen mit Übergewicht oder Adipositas und Balci et al. Patienten mit Schlafapnoe analysiert.¹²³⁻¹²⁵ Es ist möglich, dass auch hier chronisch erhöhte FABP4 Werte zu einer Endorganresistenz am Myokard führen und der potentiell vorteilhafte Effekt dann nicht mehr nachzuweisen ist. Dafür sprechen auch die Ergebnisse unserer Publikation 9. Hier konnten wir zwar in der Gesamtkohorte zeigen, dass FABP4 eine potentiell vorteilhafte Assoziation mit LVMI hat. Allerdings waren FABP4-Werte positiv mit nt-proBNP-Werten assoziiert, was kontraintuitiv ist, wenn man eigentlich von einem vorteilhaften Effekt von FABP4 auf das Myokard ausgeht. Die positive Assoziation zwischen FABP4 und nt-proBNP-Werten war aber nur bei Patienten mit FABP4-Werten über dem Median nachweisbar. Nimmt man diese Erkenntnisse zusammen, weisen die Ergebnisse der Publikation 9 ergänzend daraufhin, dass niedrigere Werte von FABP4 vorteilhaft, höhere Werte hingegen potentiell schädlich mit kardialem Remodeling assoziiert sein könnten. Dies könnte entweder ebenfalls - wie von uns bei Leptin vermutet - durch ein Auftreten von Endorganresistenz bedingt sein. Eine andere Möglichkeit wäre, dass FABP4 je nach myokardialer Vorschädigung unterschiedlich auf das

Myokard wirkt. Hierfür spricht eine Veröffentlichung von Zhang et al. Diese haben gezeigt, dass im Mausmodell FABP4 nur dann mit linksventrikulärer Hypertrophie assoziiert war, wenn das Myokard durch eine Aortenkonstriktion bereits vorgeschädigt war, nicht aber auf gesundes Myokard.¹⁵⁰ Letztlich bleiben die genauen Zusammenhänge zwischen FABP4 und kardialem Remodeling weiterhin unklar, und es bedarf weitere Analysen zur Aufklärung dieser Zusammenhänge, bevor FABP4 zur Risikostratifizierung bei kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden sollte.

Als wichtige Limitation der Publikationen 8 und 9 muss erwähnt werden, dass es sich jeweils um Querschnittsstudien handelt und somit lediglich Assoziation aber keinerlei kausalen Zusammenhänge beschrieben werden können. Die in dieser Diskussion diskutierten möglichen kausalen Zusammenhänge sind daher als rein spekulativ zu werten und müssten in longitudinalen Studien analysiert werden.

3.6.3. Zusammenfassung

Die weitere Erforschung von Biomarkern, die auf einem speziellen klinischen Gebiet bereits etabliert sind, kann neue Einsatzgebiete für diese Biomarker identifizieren. Wir konnten zeigen, dass FGF-23 nicht nur als Biomarker in der Nephrologie, sondern auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein wertvoller Risikoprädiktor sein kann, uNGAL hingegen keinen Zusatznutzen in der Risikostratifizierung von Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt liefert. Von den zahlreichen von uns analysierten Adipokinen scheinen Leptin, FABP4 und RBP4 mit kardialem Remodeling assoziiert zu sein und könnten sich in der Zukunft als nützliche Biomarker in der Risikostratifizierung von kardiovaskulären Erkrankungen etablieren.

4. Zusammenfassung

Biomarker werden zunächst für eine bestimmte Patientengruppe und ein definiertes Krankheitsbild erforscht und für diese in der Klinik etabliert. Im klinischen Alltag kann sich dann zeigen, dass individuelle Einflussfaktoren und Komorbiditäten den Einsatz der Biomarker erschweren oder auch, dass in einem definierten Bereich etablierte Biomarker auch in anderen Bereichen nützlich sein könnten. Die vorliegende Habilitationsschrift hat sich mit diesen Problemen und daraus resultierenden Möglichkeiten beschäftigt.

Im ersten Teil haben wir uns damit auseinandergesetzt, ob der Einsatz von an bestimmte klinische Situationen angepassten Grenzwerten für kardiale Troponine in der Diagnose eines akuten Myokardinfarkts sowie der daraus folgenden Indikationsstellung zur Koronarangiographie hilfreich sein kann. Bei chronisch erhöhten Troponinwerten, wie sie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie älteren Patienten vorkommen, ist die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts auf Basis der kardialen Troponinwerte erschwert. In der ersten Publikation konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes und somit die Indikationsstellung zur Koronarangiographie durch eine Kombination von optimierten kardialen Troponinwerten bei Aufnahme und nach drei Stunden mit einer ähnlichen Spezifität und Sensitivität gestellt werden kann wie bei Patienten mit guter Nierenfunktion. Auch bei älteren Patienten kann die Verwendung von optimierten kardialen Troponinwerten die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts und die Indikationsstellung zur Koronarangiographie verbessern (Publikation 2).

Die dritte Publikation stellt eine Kombination und Weiterentwicklung der ersten beiden Publikationen dar. Ergänzend zum Einfluss des Alters und der Nierenfunktion auf kardiale Troponinwerte haben wir hier zusätzlich das Geschlecht mit in unseren Analysen berücksichtigt und eine Formel entwickelt, mit der kardiale Troponinwerte für Alter, Nierenfunktion und

Geschlecht korrigiert werden können. Mithilfe solcher Formeln könnte die diagnostische Performance kardialer Troponinwerte im klinischen Alltag weiter verbessert werden.

Die Diagnosestellung eines akuten Myokardinfarkts sowie die Indikationsstellung zur Koronarangiographie ist bei Patienten mit verbreitertem QRS-Komplex im Aufnahme-EKG erschwert, da EKG-Veränderungen schwieriger zu interpretieren sind. In der vierten Publikation konnten wir zeigen, dass der bei Aufnahme gemessene kardiale Troponinwert hilfreich sein kann, um Patienten zu identifizieren, die von einer raschen invasiven Koronardiagnostik profitieren.

Im Rahmen der fünften Publikation konnte wir zeigen, dass bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt eine Kombination der kardialen Troponinwerte mit MRP-8/14 hilfreich sein könnte, um Patienten mit einem Typ 1-Myokardinfarkt (die von einer raschen invasiven Koronardiagnostik profitieren) von Patienten mit einem Typ 2-Myokardinfarkt abzugrenzen, die ggf. nicht dem Risiko einer Koronarangiographie ausgesetzt werden sollten.

Im zweiten Teil dieser Habilitationsschrift haben wir uns mit der Frage beschäftigt, ob die Bestimmung von auf einem klinischen Gebiet bereits etablierten Biomarkern, in diesem Fall in den Bereichen der akuten sowie chronischen Niereninsuffizienz sowie im Bereich der Fettstoffwechsel-Biomarker, auch in der Risikostratifizierung von kardiovaskulären Erkrankungen hilfreich sein könnte.

FGF-23 ist ein etablierter Risikomarker bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Unsere Ergebnisse der sechsten Publikation zeigen, dass FGF-23 ein guter Risikomarker bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist, gleichgültig ob es im Knochenmarkplasma oder im Blutplasma bestimmt wird. In der siebten Publikation haben wir den Wert in der Risikostratifizierung von Cystatin C und uNGAL bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt verglichen. Beide Biomarker sind Marker zur Bestimmung der Nierenfunktion. Während Cystatin C einen unabhängigen Zusatznutzen in der Risikostratifizierung gezeigt hat, konnten wir dies für uNGAL nicht nachweisen.

In der achten und neunten Publikation dieser Habilitationsschrift haben wir untersucht, ob auch Biomarker des Fettstoffwechsels mit kardialem Remodeling assoziiert sein könnten. Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass es sowohl Fettstoffwechsel-Biomarker gibt, die vorteilhaft (Leptin und FABP4) als auch unvorteilhaften (RBP4) mit kardialem Remodeling assoziiert sind. Die genauen Zusammenhänge sowie das mögliche Auftreten einer Endorganresistenz bei Leptin und FABP4 muss allerdings weiter analysiert werden, bevor diese Biomarker ggf. im Rahmen der Risikostratifizierung von kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden.

In dieser Habilitationsschrift konnte gezeigt werden, wie wichtig die weitere klinische Forschung an bereits etablierten Biomarkern ist. Hierdurch kann ihr Einsatz in besonderen Patientenkollektiven und klinischen Situationen des ursprünglichen Einsatzgebiets verbessert und ihre Anwendung auf Einsatzgebiete jenseits des ursprünglichen Einsatzgebiets erweitert werden.

5. English Summary

The research process to implement and establish novel biomarkers is - at least in the beginning - primarily focused on a certain disease or patient population. The presence of comorbidities and individual patient characteristics are a common complication for the use of biomarkers in the clinical routine. However, applications for biomarkers beyond the initial use have been detected when the biomarker is used in the clinical routine. My thesis has investigated the use of cardiac biomarkers in their initial field in certain patient populations and clinical situations (part 1) and the use of biomarkers, which have been established in other fields, in cardiac patients (part 2).

Cardiac troponins are the gold-standard to diagnose an acute myocardial infarction without persistent ST-segment elevations (NSTEMI) while the electrocardiogram (ECG) is the gold standard to diagnose an acute myocardial infarction with ST-segment elevations (STEMI). Therefore, based on the initial ECG and/or cardiac troponin levels NSTEMI/STEMI can be diagnosed. Most patients with STEMI or NSTEMI undergo coronary angiography. However, there are certain situations in which either the interpretation of the ECG or the interpretation of cardiac troponin levels is hampered, and it is therefore difficult to make the diagnosis of an acute myocardial infarction and provide an indication for an acute coronary angiography. The first part of my thesis has analyzed such situations and investigated the potential use of optimized cardiac troponin thresholds.

The first publication of my thesis presents evidence that cardiac troponins are increased in patients suffering from chronic kidney disease and therefore cardiac troponins show a loss of specificity in the detection of an acute myocardial infarction. Using optimized cardiac troponin thresholds this loss in specificity can be regained. An acute myocardial infarction can be diagnosed with similar specificity in patients with chronic kidney disease as in patients with normal renal

function and patients with chronic kidney disease can be assigned to undergo coronary angiography.

Cardiac troponins levels are also elevated in elderly patients which leads to a similar loss of specificity in elderly patients as seen in patients with chronic kidney disease. The application of age-optimized cut-offs can compensate for this loss of specificity. We have established age-optimized cardiac troponin cut-offs and have validated them in an independent cohort (refer to second publication).

The third publication is a combination and development of the first two publications. In addition to renal function and age we also considered sex as a potential confounder on cardiac troponins and we developed a formula to adjust cardiac troponin levels for age, sex, and renal function. By using this formula acute myocardial infarction can be diagnosed with a higher specificity and sensitivity and patients who might profit from an early coronary angiography can be identified.

It is harder to evaluate ECG changes in the presence of a bundle branch block in patients with suspected acute myocardial infarction. Therefore, it is more difficult to diagnose an acute myocardial infarction and to refer patients to an acute coronary angiography. In the fourth publication we found evidence that in patients with suspected acute myocardial infarction and a wide QRS complex, the initially measured cardiac troponin level can help to identify patients who profit from an early coronary angiography.

In the clinical routine it is often complicated to differ between myocardial infarction type 1 and type 2. As part of the fifth publication, we investigated a potential use of a combination of cardiac troponins and another biomarker, myeloid-related protein 8/14. We were able to show that a combination of our investigated biomarkers might be helpful to differentiate between patients who suffer from a myocardial infarction type 1 or type 2 and to identify patients who might or might not profit from a coronary angiography.

After investigating the use of cardiac troponins in certain patient populations and clinical situations in the first part of my thesis, the second part focuses on additional potential applications of established biomarkers in other fields (in this case biomarkers established in chronic and acute renal failure as well as in dyslipidemia) in cardiac patients.

Fibroblast growth factor 23 is an established biomarker for risk stratification in patients with chronic kidney disease but might also be a risk predictor in patients with chronic heart failure. Within the sixth publication we were able to show that Fibroblast growth factor 23 not only when measured in blood plasma but also when measured in bone marrow plasma can identify heart failure patients at increased risk of mortality.

An impaired renal function has been established as a risk predictor in patients suffering from an acute myocardial infarction. To detect renal injury, mostly established markers such as serum creatinine and Cystatin C are being used. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a novel biomarker to detect acute kidney injury. In the seventh publication we investigated the use of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin compared with Cystatin C in patients with suspected acute myocardial infarction. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin was associated with outcome in patients with suspected myocardial infarction, but in contrast to Cystatin C, urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin was not independently associated with outcome and did not improve risk stratification over the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score.

The eighth and ninth publication focused on associations between biomarkers which are secreted by the adipose tissue (so called adipokines) and cardiac remodeling to help identify potential biomarkers which could be used as risk predictors for and in cardiovascular diseases.

In the eighth publication we investigated a panel of adipokines and their association with cardiac remodeling in participants of the Framingham Heart Study. We managed to show that

certain adipokines seem to be beneficially (leptin and fatty acid binding protein 4), while other seem to be harmfully (retinol-binding protein 4) associated with cardiac remodeling.

For fatty acid binding protein 4 we observed a potentially beneficial association with cardiac remodeling in the eighth publication while the current literature more commonly describes harmful associations. In the ninth publication we managed to confirm our observation that fatty acid binding protein 4 might have an antihypertrophic and therefore potentially beneficial association on cardiac remodeling.

My thesis has been able to show that further clinical research on biomarkers, which have already been established in the clinical routine is important. On one hand the use of biomarker in their initial field can be improved in certain patient populations and clinical situations, which might have been underrepresented in the initial research progress. On the other hand, biomarkers, which are established in one field can be useful in other fields.

6. Abkürzungsverzeichnis

AMI	Akuter Myokardinfarkt
AUROC	Area under the receiver operating characteristics curve
BMI	Body mass index
CKD-Epi	Chronic kidney disease epidemiology collaboration
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
cTnI	Cardiac troponin I
CV	Coefficient of variation
DETECT	Diabetes cardiovascular risk evaluation targets and essential data for commitment of treatment
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESC	European Society of Cardiology
FABP4	Fatty acid binding protein 4
FGF-23	Fibroblast growth factor 23
FGF-23-KM	Fibroblast growth factor 23 (gemessen im Knochenmarkplasma)
FGF-23-BP	Fibroblast growth factor 23 (gemessen im Blutplasma)
FLI	Freier Leptin Index
FS	Fractional shortening
GRACE	Global registry of acute coronary events
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hazard Ratio	HR
Hs-cTnI	Highly-sensitive cardiac troponin I
Hs-cTnT	Highly-sensitive cardiac troponin T

KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenz Intervall
LAD	Linksatrialer endsystolischer Diameter
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LR	Leptin Rezeptor
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
MDRD	Modification of diet in Renal disease
MRP-8/14	Myeloid-related protein 8/14
NPW	Negativ prädiktiver Wert
NSTEMI	Non-ST-Segment elevation myocardial infarction
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
PCI	Percutaneous coronary intervention
PPW	Positiv prädiktiver Wert
RBP4	Retinol-binding protein 4
ROC	Receiver operating characteristic
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter
RWD	Relative Wanddicke
STEMI	ST-Segment elevation myocardial infarction
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
uNGAL	Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Beschreibung und Quelle	Seite
1	Diagnosealgorithmus zum Ausschluss bzw. Nachweis eines akuten Myokardinfarktes (AMI) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt. Quelle: Publikation 1	21
2A, B	Highly-sensitive cardiac Troponin I Werte bei Aufnahme bei älteren Patienten (>70 Jahren) und jüngeren Patienten (≤ 70 Jahre) mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt (AMI) in (A) der Herleitungskohorte und (B) der Validierungskohorte aufgeteilt nach endgültiger Diagnose eines AMI. Quelle: Publikation 2	23
3A, B	Receiver operating characteristic Analyse zur Analyse der diagnostischen Wertigkeit von highly-sensitive cardiac Troponin I zur Diagnose eines akuten Myokardinfarktes bei älteren Patienten (>70 Jahren) im Vergleich zu jüngeren Patienten (≤ 70 Jahre) in (A) der Herleitungskohorte und (B) der Validierungskohorte. Quelle: Publikation 2	24
4	Logarithmierte Troponin I Konzentrationen ($\log [cTnI]$) bei Aufnahme bei 417 Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt und QRS Komplex ≥ 110 ms aufgeteilt in Patienten ohne interventionsbedürftigen Koronarbefund (299 Patienten) und mit interventionsbedürftigem Koronarbefund (118 Patienten). Quelle: Publikation 4.	32

5	<p>Kaplan Meier Analyse zur Untersuchung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und fibroblast growth factor 23 (FGF-23) Werten (A) gemessen im Blutplasma (FGF-23-BP), (B) im Knochenmark (FGF-23-KM), sowie (C) mit FGF-23-Knochenmark-/Blutplasma Verhältnis über bzw. unter dem berechneten Grenzwert.</p> <p>Quelle: Publikation 6</p>	53
6, A-F	<p>Kaplan Meier Kurven zur Darstellung des Überlebens ohne Eintreten des kombinierten Endpunkts (Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt) bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt aufgeteilt nach glomerulärer Filtrationsrate (A und B), Cystatin C (C und D), oder urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (E und F).</p> <p>Quelle: Publikation 7</p>	56

8. Literaturverzeichnis

8.1. Zitierte Literatur

1. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Lente F Van, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;**150**:604–612.
2. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;**130**:461–470.
3. Patout M, Salaün M, Brunel V, Bota S, Cauliez B, Thiberville L. Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers. *Clin Biochem* The Canadian Society of Clinical Chemists; 2014;**47**:263–267.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;**40**:237–269.
5. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger P, Puelacher C, Rentsch K, Honegger U, Schumacher C, Zurbriggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation* 2015;**131**:2041–2050.
6. Pfortmueller CA, Funk G-C, Marti G, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, Exadaktylos AK, Lindner G. Diagnostic performance of high-sensitive troponin T in patients with renal insufficiency. *Am J Cardiol*; 2013;**112**:1968–1972.
7. Normann J, Mueller M, Biener M, Vafaie M, Katus HA, Giannitsis E. Effect of older age on diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity troponin T in patients presenting to an emergency department. *Am Heart J* Mosby, Inc.; 2012;**164**:698-705.e4.
8. Kovesdy CP, Quarles LD. FGF23 from Bench to Bedside. *Am J Physiol - Ren Physiol* 2016;ajprenal.00606.2015.
9. Devarajan P. NGAL in Acute Kidney Injury: From Serendipity to Utility. *Am J Kidney Dis* 2008;**52**:395–399.
10. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol* 2016;**231**:R77–R99.
11. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines : A link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* Japanese College of Cardiology; 2014;**63**:250–259.
12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C,

- Vranckx P, Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;**39**:119–177.
13. Ebashi S. Third Component Participating in the Superprecipitation of 'Natural Actomyosin'. *Nature* 1963;**7**:1100.
 14. Greaser ML, Gergely J. Purification and Properties of the Components from Troponin. *J Biol Chem* 1973;**248**:2125–2133.
 15. Syska H, Perry S V, Trayer IP. A New Method of Preparation of Troponin I (Inhibitory Protein) Using Affinity Chromatography. Evidence for Three Different Forms of Troponin I in Striated Muscle. *FEBS Lett* 1974;**40**:253–257.
 16. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in Acute Cardiac Disease. The Present and the Future. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1–11.
 17. Cummins B, Cummins P. Cardiac specific troponin-I release in canine experimental myocardial infarction: Development of a sensitive enzyme-linked immunoassay. *J Mol Cell Cardiol* 1987;**19**:999–1010.
 18. Katus H, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kuebler W. Enzyme Linked Detection Immune of Acute Assay of Cardiac Troponin T for the Myocardial Infarction in Patients. *J Mol Cell Cardiol* 1989;**21**:1349–1353.
 19. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, Feyter PJ De, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The task force on the management of acute coronary syndromes of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 2002;**23**:1809–1840.
 20. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:959–969.
 21. Panteghini M, Pagani F, Yeo KTJ, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Ravkilde J, Alan HBW. Evaluation of Imprecision for Cardiac Troponin Assays at Low-Range Concentrations. *Clin Chem* 2004;**50**:327–332.
 22. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, Dieijen-Visser M Van. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem* 2009;**55**:101–108.
 23. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Ler R, Murakami MM. Use of the Centaur TnI-Ultra assay for detection of

- myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2008;**54**:723–728.
24. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carej S, Casselman F, Cuisset T, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of . *Eur Heart J* 2016;**37**:267–315.
 25. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, Kastrati A, Mamas MA, Aboyans V, Angiolillo DJ, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020;1–79.
 26. Wong JA, Goodman SG, Yan RT, Wald R, Bagnall AJ, Welsh RC, Wong GC, Kornder J, Eagle KA, Steg PG, Yan AT. Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction. *Eur Heart J* 2009;**30**:549–557.
 27. Keller T, Ojeda F, Zeller T, Wild PS, Tzikas S, Sinning CR, Peetz D, Münzel T, Blankenberg S, Lackner KJ. Defining a reference population to determine the 99th percentile of a contemporary sensitive cardiac troponin I assay. *Int J Cardiol*; 2013;**167**:1423–1429.
 28. McKie PM, Heublein DM, Scott CG, Gantzer M Lou, Mehta RA, Rodeheffer RJ, Redfield MM, Burnett JC, Jaffe AS. Defining high-sensitivity cardiac troponin concentrations in the community. *Clin Chem* 2013;**59**:1099–1107.
 29. Prontera C, Fortunato A, Storti S, Mercuri A, Longombardo G, Zucchelli G, Emdin M, Clerico A. Evaluation of analytical performance of the Siemens ADVIA TnI ultra immunoassay. *Clin Chem* 2007;**53**:1722–1723.
 30. Riedlinger D, Möckel M, Müller C, Holert F, Searle J, Recum J von, Slagman A. High-sensitivity cardiac troponin T for diagnosis of NSTEMI in the elderly emergency department patient: a clinical cohort study. *Biomarkers* 2018;**23**:551–557.
 31. Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Freund Y, Wahbi K, Claessens Y-E, Doumenc B, Zuily S, Riou B, Ray P. Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis

- of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013;**111**:1701–1707.
32. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochholzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Breidthardt T, Freidank H, Winkler K, Campodarve I, Gea J, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011;**32**:1379–1389.
 33. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, Sørensen NA, Badertscher P, Jann JE, Wussler D, Puelacher C, Rubini Giménez M, Wildi K, Strebel I, Fay de Lavallaz J, Du, Selman F, Sabti Z, Kozhuharov N, Potlukova E, Rentsch K, Miró Ò, Martín-Sánchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, et al. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;1–15.
 34. Bond M, Bowling A, McKee D, Kennelly M, Banning AP, Dudley N, Elder A, Martin A. Does ageism affect the management of ischaemic heart disease? *J Heal Serv Res Policy* 2003;**8**:40–47.
 35. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Werf F V. Van de, Avezum Á, Goodman SG, Flather MD, Fox KAA. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2003;**163**:2345–2353.
 36. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, Kaul U, Reynolds HR, Mazurek T, Sidhu MS, Berger JS, Mathew RO, Bockeria O, Broderick S, Pracon R, Herzog CA, Huang Z, Stone GW, Boden WE, Newman JD, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Alexander KP, Chaitman BR, Chertow GM, Hochman JS. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;**382**:1608–1618.
 37. Dodson JA, Hajduk A, Curtis J, Geda M, Krumholz HM, Song X, Tsang S, Blaum C, Miller P, Parikh CR, Chaudhry SI. Acute Kidney Injury Among Older Patients Undergoing Coronary Angiography for Acute Myocardial Infarction: The SILVER-AMI Study. *Am J Med*;2019;**132**:e817–e826.
 38. Nestelberger T, Cullen L, Lindahl B, Reichlin T, Greenslade JH, Giannitsis E, Christ M, Morawiec B, Miro O, Martín-Sánchez FJ, Wussler DN, Koechlin L, Twerenbold R, Parsonage W, Boeddinghaus J, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Buerge T, Badertscher P, DuFaydeLavallaz J, Strebel I, Croton L, Bendig G, Osswald S, Pickering JW, Than M, Mueller C, Hillinger P, Grimm K, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Heart* 2019;**105**:1559–1567.
 39. Neumann JT, Sørensen NA, Rübsamen N, Ojeda F, Schäfer S, Keller T, Blankenberg S, Clemmensen P, Westermann D. Right bundle branch block in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care* 2019;**8**:161–166.

40. Jeinsen B Von, Keller T. Troponinwerte und der akute Myokardinfarkt: Ein Update mit Fokus auf Infarkttypen und Myokardschädigung. *Klinika* 2019;**48**:129–133.
41. Vora AN, Bonaca MP, Ruff CT, Jarolim P, Murphy S, Croce K, Sabatine MS, Simon DI, Morrow DA. Diagnostic evaluation of the MRP-8/14 for the emergency assessment of chest pain. *J Thromb Thrombolysis* 2012;**34**:229–234.
42. Schaub N, Reichlin T, Meune C, Twerenbold R, Haaf P, Hochholzer W, Niederhauser N, Bosshard P, Stelzig C, Freese M, Reiter M, Gea J, Buser A, Mebazaa A, Osswald S, Mueller C. Markers of plaque instability in the early diagnosis and risk stratification of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2012;**58**:246–256.
43. Morrow DA, Wang Y, Croce K, Sakuma M, Sabatine MS, Gao H, Pradhan AD, Healy AM, Buross J, McCabe CH, Libby P, Cannon CP, Braunwald E, Simon DI. 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**:49–55.
44. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Cardiac troponins and mortality in type 1 and 2 myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 2017;**55**:181–188.
45. Keller, T; Zeller, T; Ojeda, F; Tzikas, S; Lillpopp, L; Sinning, C; Wild, P; Genth-Zotz, S; Warnholz, A; Giannitsis, E; Möckel, M; Bickel, C; Peetz, D; Lackner, K; Baldus, S; Münzel, T; Blankenberg S. Serial Changes in Highly Sensitive Troponin I Assay and Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *JAMA* 2011;**306**:2684.
46. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA, Hoogeveen RC, Ayers CR, Sun W, McGuire DK, Ballantyne CM, Lemos JA De. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1441–1448.
47. Apple FS, Pearce LA, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Cardiac troponin risk stratification based on 99th percentile reference cutoffs in patients with ischemic symptoms suggestive of acute coronary syndrome: Influence of estimated glomerular filtration rates. *Am J Clin Pathol* 2007;**127**:598–603.
48. Apple FS, Simpson PA, Murakami MM. Defining the serum 99th percentile in a normal reference population measured by a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Biochem* The Canadian Society of Clinical Chemists; 2010;**43**:1034–1036.
49. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;**56**:254–261.
50. Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, Biener M, Vafaie M, DeFilippi CR, Christ M, Santalo-Bel M,

- Panteghini M, Plebani M, Verschuren F, Jernberg T, French JK, Christenson RH, Body R, McCord J, Dilba P, Katus HA, Mueller C. Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T — Sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int J Cardiol*; 2016;**209**:26–33.
51. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömostrom-Lundqvist C, Borger MA, Mario C Di, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, vant Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;**33**:2569–2619.
 52. Sgarbossa E, Pinski S. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *N Engl J Med* 1996;**334**:481–487.
 53. Kontos MC, Aziz HA, Chau VQ, Roberts CS, Ornato JP, Vetrovec GW. Outcomes in patients with chronicity of left bundle-branch block with possible acute myocardial infarction. *Am Heart J* Mosby, Inc.; 2011;**161**:698–704.
 54. Neeland IJ, Kontos MC, Lemos JA de. Evolving considerations in the management of patients with left bundle branch block and suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*; 2012;**60**:96–105.
 55. Tabas JA, Rodriguez RM, Seligman HK, Goldschlager NF. Electrocardiographic criteria for detecting acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2008;**52**:329-336.e1.
 56. Jain S, Ting HT, Bell M, Bjerke CM, Lennon RJ, Gersh BJ, Rihal CS, Prasad A. Utility of left bundle branch block as a diagnostic criterion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*; 2011;**107**:1111–1116.
 57. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Fröhlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Münzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;**361**:868–877.
 58. Montagnana M, Danese E, Lippi G. Calprotectin and cardiovascular events. A narrative review. *Clin Biochem* 2014;**47**:996–1001.
 59. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.

- Eur Heart J* 2011;**32**:2999–3054.
60. Dierkes J, Domröse U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KH, Luley C. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000;**102**:1964–1969.
 61. Long B, Belcher CN, Koyfman A, Bronner JM. Interpreting troponin in renal disease: A narrative review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*; 2020;**38**:990–997.
 62. Eggers KM, Lind L, Ahlström H, Bjerner T, Ebeling Barbier C, Larsson A, Venge P, Lindahl B. Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. *Eur Heart J* 2008;**29**:2252–2258.
 63. Lamb EJ, Kenny C, Abbas NA, John RI, Webb MC, Price CP, Vickery S. Cardiac Troponin I Concentration Is Commonly Increased in Nondialysis Patients With CKD: Experience With a Sensitive Assay. *Am J Kidney Dis* 2007;**49**:507–516.
 64. Fredericks S, Chang R, Gregson H, Bewick M, Collinson PO, Gaze D, Carter ND, Holt DW. Circulating cardiac troponin-T in patients before and after renal transplantation. *Clin Chim Acta* 2001;**310**:199–203.
 65. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, Lemos JA de, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;**127**:e362-425.
 66. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, Zoelen MAD Van, Nacken W, Foell D, Poll T Van Der, Sorg C, Roth J. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med* 2007;**13**:1042–1049.
 67. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007;**18**:1637–1647.
 68. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, Wahl P, Gutiérrez OM, Steigerwalt S, He J, Schwartz S, Lo J, Ojo A, Sondheimer J, Hsu C, Lash J, Leonard M, Kusek JW, Feldman HI, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;**305**:2432–2439.
 69. Isakova T, Rauh-hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Ph D, Thadhani R, Jüppner H, Wolf M, Sc MM, Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis.

- N Engl J Med* 2008;**359**:584–592.
70. Souma N, Isakova T, Lipiszko D, Sacco RL, Elkind MS V, DeRosa JT, Silverberg SJ, Mendez AJ, Dong C, Wright CB, Wolf M. Fibroblast Growth Factor 23 and Cause-Specific Mortality in the General Population: The Northern Manhattan Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;**101**:3779–3786.
 71. Leifheit-Nestler M, große Siemer R, Flasbart K, Richter B, Kirchhoff F, Ziegler WH, Klintschar M, Becker JU, Erbersdobler A, Aufricht C, Seeman T, Fischer D-C, Faul C, Haffner D. Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;**0**:1–12.
 72. Andersen IA, Huntley BK, Sandberg SS, Heublein DM, Burnett JC. Elevation of circulating but not myocardial FGF23 in human acute decompensated heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2016;**31**:767–772.
 73. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: A novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;**110**:2342–2348.
 74. Kjeldsen L, Bainton DF, Sengeløv H, Borregaard N. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Blood* 1994;**83**:799–807.
 75. Bu D, Hemdahl A-L, Gabrielsen A, Fuxe J, Zhu C, Eriksson P, Yan Z. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor-kappaB. *Am J Pathol* American Society for Investigative Pathology; 2006;**169**:2245–2253.
 76. Yndestad A, Landro L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, Espevik T, Frøland SS, Husberg C, Christensen G, Dickstein K, Kjekshus J, Øie E, Gullestad L, Aukrust P. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J* 2009;**30**:1229–1236.
 77. Deursen VM Van, Damman K, Voors AA, Wal MH Van Der, Jaarsma T, Veldhuisen DJ Van, Hillege HL. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure. *Circ Hear Fail* 2014;**7**:35–42.
 78. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*; 2014;**130**:157–169.
 79. Shek EW, Brands W, Hall JE. Chronic Leptin Infusion Increases Arterial Pressure. *Hypertension* 1998;**31**:409–414.
 80. Schäfer K, Halle M, Goeschen C, Dellas C, Pynn M, Loskutoff DJ, Konstantinides S. Leptin Promotes

- Vascular Remodeling and Neointimal Growth in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;**24**:112–117.
81. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. *Int J Endocrinol* 2015;**2015**:534320.
 82. Tso AWKK, Xu A, Sham PC, Wat NMSS, Wang Y, Fong CHYY, Cheung BMY, Janus ED, Lam KSL. Serum Adipocyte Fatty Acid – Binding Protein as a New Biomarker Predicting the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;**30**:2667–2672.
 83. Jin J, Peng D, Yuan S, Zhao S, Ning X, Wang S, Li S. Serum adipocyte fatty acid binding proteins and adiponectin in patients with coronary artery disease: The significance of A-FABP/adiponectin ratio. *Clin Chim Acta*, 2010;**411**:1761–1765.
 84. Djoussé L, Bartz TM, Ix JH, Kocher J, Kizer JR, Gottdiener JS, Tracy RP, Mozaffarian D, Siscovick DS, Mukamal KJ, Zieman SJ. Fatty acid-binding protein 4 and incident heart failure: the Cardiovascular Health Study. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:394–399.
 85. Huang C-L, Wu Y-CY-W, Wu C-C, Lin L, Wu Y-CY-W, Hsu P-Y, Jong Y-S, Yang W-S. Association between serum adipocyte fatty-acid binding protein concentrations, left ventricular function and myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol* 2013;**12**:105.
 86. Talib A, Nakagawa N, Saito E, Matsuki M, Kobayashi M, Akasaka K, Hirayama T, Ishida H, Sato N, Hasebe N. The balance of fetuin-A and osteoprotegerin is independently associated with diastolic dysfunction in hemodialysis patients. *Hypertens Res* Nature Publishing Group; 2012;**35**:426–433.
 87. Cottone S, Nardi E, Mulè G, Vadalà a, Lorito MC, Riccobene R, Palermo a, Arsena R, Guarneri M, Cerasola G. Association between biomarkers of inflammation and left ventricular hypertrophy in moderate chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2007;**67**:209–216.
 88. El-shehaby AM, Zakaria A, El-khatib M, Mostafa N. Association of fetuin-A and cardiac calcification and inflammation levels in hemodialysis patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;**70**:575–582.
 89. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, Lui S, Li PK, Sanderson JE. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;**20**:1676–1685.
 90. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: Data from the heart and soul study. *Circulation* 2007;**115**:2533–2539.
 91. Kaden JJ, Reinöhl JO, Blesch B, Brueckmann M, Haghi D, Borggrefe M, Schmitz F, Klomfass S, Pillich M,

- Ortlepp JR. Systemic and local levels of fetuin-A in calcific aortic valve stenosis. *Int J Mol Med* 2007;**20**:193–197.
92. Sainger R, Grau JB, Branchetti E, Poggio D, Lai E, Koka E, Vernick WJ, Gorman RC, Bavaria JE, Ferrari G. Comparison of Transesophageal Echocardiographic Analysis and Circulating Biomarker Expression Profile in Calcific Aortic Valve Disease. *J Hear Valve Dis* 2013;**22**:156–165.
93. Trepanowski JF, Mey J, Varady KA. Fetuin-A : a novel link between obesity and related complications. *Int J Obes* Nature Publishing Group; 2015;**39**:734–741.
94. Dabrowska AM, Tarach JS, Wojtysiak-Duma B, Duma D. Fetuin-A (AHSB) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. *Biomed Pap* 2015;**159**:352–359.
95. Won JC, Park CY, Oh SW, Park SW. Increased plasma levels of retinol-binding protein 4 with visceral obesity is associated with cardiovascular risk factors. *J Diabetes Investig* 2012;**3**:457–463.
96. Mallat Z, Simon T, Benessiano J, Clément K, Taleb S, Wareham NJ, Luben R, Khaw K-T, Tedgui A, Boekholdt SM. Retinol-binding protein 4 and prediction of incident coronary events in healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;**94**:255–260.
97. Peer M, Mashavi M, Matas Z, Harpaz D, Shargorodsky M. Adiponectin as an Independent Predictor of Left Ventricular Hypertrophy in Nondiabetic Patients With Hypertension. *Angiology* 2014;**66**:219–224.
98. Negi SI, Jeong EM, Shukrullah I, Raicu M, Dudley Jr SC. Association of Low Plasma Adiponectin With Early Diastolic Dysfunction. *Congest Hear Fail* 2012;**18**:187–191.
99. Ybarra J, Resmini E, Planas F, Navarro-López F, Webb S, Pou JM, Santos A, Ballesta-López C. Relationship between adiponectin and left atrium size in uncomplicated obese patients: Adiponectin, a link between fat and heart. *Obes Surg* 2009;**19**:1324–1332.
100. Gustafsson S, Lind L, Zethelius B, Venge P, Flyvbjerg A, Söderberg S, Ingelsson E. Adiponectin and cardiac geometry and function in elderly: results from two community-based cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2010;**162**:543–550.
101. Fontes-Carvalho R, Pimenta J, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Association between plasma leptin and adiponectin levels and diastolic function in the general population. *Expert Opin Ther Targets* 2015;**19**:1283–1291.
102. Sharma S, Colangelo LA, Allison MA, Lima JAC, Ambale-Venkatesh B, Kishi S, Liu K, Greenland P. Association of serum leptin with future left ventricular structure and function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Int J Cardiol*; 2015;**193**:64–68.

103. Puurunen VP, Lepojärvi ES, Piira OP, Hedberg P, Junttila MJ, Ukkola O, Huikuri H V. High plasma leptin levels are associated with impaired diastolic function in patients with coronary artery disease. *Peptides*; 2016;**84**:17–21.
104. Lieb W, Sullivan LM, Aragam J, Harris TB, Roubenoff R, Benjamin EJ, Vasan RS. Relation of Serum Leptin With Cardiac Mass and Left Atrial Dimension in Individuals >70 Years of Age. *Am J Cardiol*; 2009;**104**:602–605.
105. Fuseya T, Furuhashi M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Mita T, Ishimura S, Watanabe Y, Hoshina K, Tanaka M, Ohno K, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Elevation of circulating fatty acid-binding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Cardiovasc Diabetol* 2014;**13**:126.
106. Gao W, Wang H, Zhang L, Cao Y, Bao JZ, Liu ZX, Wang LS, Yang Q, Lu X. Retinol-binding protein 4 induces cardiomyocyte hypertrophy by activating TLR4/MyD88 pathway. *Endocrinology* 2016;**157**:2282–2293.
107. Gruson D, Lepoutre T, Ketelslegers J-M, Cumps J, Ahn SA, Rousseau MF. C-terminal FGF23 is a strong predictor of survival in systolic heart failure. *Peptides*; 2012;**37**:258–262.
108. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Wiviott SD. Short-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: A report from the national cardiovascular data registry. *Circulation* 2012;**125**:497–504.
109. Parikh CR, Coca SG, Wang Y, Masoudi F a, Krumholz HM. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008;**168**:987–995.
110. Go A, Chertow G, Fan D, Mcculloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *New Eng J Med* 2004;**351**:1296–1305.
111. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Techniques serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994;**40**:1921–1926.
112. Dupont M, Wu Y, Hazen SL, Wilson Tang WH. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events. *Circ Hear Fail* 2012;**5**:602–609.
113. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Jenny NS, Stehman-Breen CO, Newman AB, Siscovick D, Psaty BM, Sarnak MJ. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:268–271.
114. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, Parikh CR, Goldstein SL. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a

- prospective cohort study. *Crit care* 2007;**11**:R84.
115. Alvelos M, Lourenzo P, Dias C, Amorim M, Rema J, Leite AB, Guimares JT, Almeida P, Bettencourt P. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure. *Int J Cardiol*; 2013;**165**:51–55.
 116. Zografos T, Haliassos A, Korovesis S, Giazitzoglou E, Vouridis E, Katritsis D. Association of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin With the Severity of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*; 2009;**104**:917–920.
 117. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;**395**:763–770.
 118. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF. Evidence of free and bound leptin in human circulation: Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996;**98**:1277–1282.
 119. Huang L, Wang Z, Li C. Modulation of circulating leptin levels by its soluble receptor. *J Biol Chem* 2001;**276**:6343–6349.
 120. Lieb W, Beiser AS, Vasan RS, Zaldy S, Au R, Harris TB, Roubenoff R, Auerbach S, Decarli C, Wolf PA, Seshadri S. Association of Plasma Leptin Levels with Incident Alzheimer’s Disease and MRI Measures Of Brain Aging: The Framingham Study. *JAMA* 2010;**302**:2565–2572.
 121. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, Zito GA, Errico AD, Marfella R, Carella C, Divitiis O De, Varricchio M. Plasma Leptin Concentration, Insulin Sensitivity, and 24-hour Ambulatory Blood Pressure and Left Ventricular Geometry. *Am J Hypertens* 2001;**14**:114–120.
 122. Rodriguez-Calvo R, Girona J, Alegret JM, Bosquet A, Ibarretxe D, Masana L. Role of the fatty acid binding protein 4 in heart failure and cardiovascular disease. *J Endocrinol* 2017;**233**:R173–R184.
 123. Baessler A, Lamounier-Zepter V, Fenk S, Strack C, Lahmann C, Loew T, Schmitz G, Blüher M, Bornstein SR, Fischer M. Adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with left ventricular diastolic dysfunction in morbidly obese subjects. *Nutr Diabetes* 2014;**4**:e106.
 124. Balci MM, Arslan U, Firat H, Kocaoğlu I, Vural MG, Balci KG, Maden O, Gürbüz OA, Ardiç S, Yeter E. Serum levels of adipocyte fatty acid-binding protein are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in obstructive sleep apnea syndrome. *J Investig Med* 2012;**60**:1020–1026.
 125. Engeli S, Utz W, Haufe S, Lamounier-Zepter V, Pofahl M, Traber J, Janke J, Luft FC, Boschmann M, Schulz-Menger J, Jordan J. Fatty acid binding protein 4 predicts left ventricular mass and longitudinal function in overweight and obese women. *Heart* 2013;**99**:944–948.

126. Kraus BJ, Sartoretto JL, Polak P, Hosooka T, Shiroto T, Eskurza I, Lee S-A, Jiang H, Michel T, Kahn BB. Novel role for retinol-binding protein 4 in the regulation of blood pressure. *FASEB J* 2015;**29**:3133–3140.
127. Chavarria N, Kato TS, Khan R, Chokshi A, Collado E, Akashi H, Takayama H, Naka Y, Farr M, Mancini D, Schulze PC. Increased levels of retinol binding protein 4 in patients with advanced heart failure correct after hemodynamic improvement through ventricular assist device placement. *Circ J* 2012;**76**:2148–2152.
128. Ingelsson E, Lind L. Circulating Retinol-Binding Protein 4 and Subclinical Cardiovascular Disease in the Elderly. *Diabetes Care* 2009;**32**:733–735.
129. Splansky GL, Corey D, Yang Q, Atwood LD, Cupples LA, Benjamin EJ, D’Agostino RB, Fox CS, Larson MG, Murabito JM, O’Donnell CJ, Vasan RS, Wolf PA, Levy D. The Third Generation Cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute’s Framingham Heart Study: Design, recruitment, and initial examination. *Am J Epidemiol* 2007;**165**:1328–1335.
130. Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ. The Framingham Study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. Section 34. Some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death using pooled repeated biennial measurements: Framingham Heart Study, 30-yea. *Bethesda, Md Natl Hear Lung, Blood Institute, 1987* 1987;**27**:3.
131. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): Pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;**2014**:23–33.
132. Gormez S, Erdim R, Akan G, Caynak B, Duran C, Gunay D, Sozer V, Atalar F. Relationships between visceral/subcutaneous adipose tissue FABP4 expression and coronary atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Patbol*; 2020;**46**:107192.
133. Lopez-Canoa JN, Baluja A, Couselo-Seijas M, Naveira AB, Gonzalez-Melchor L, Rozados A, Martínez-Sande L, García-Seara J, Fernandez-Lopez XA, Fernandez AL, Gonzalez-Juanatey JR, Eiras S, Rodriguez-Mañero M. Plasma FABP4 levels are associated with left atrial fat volume in persistent atrial fibrillation and predict recurrence after catheter ablation. *Int J Cardiol*; 2019;**292**:131–135.
134. Mori K, Tsuchiya K, Nakamura S, Miyachi Y, Shiba K, Ogawa Y, Kitamura K. Ipragliflozin-induced adipose expansion inhibits cuff-induced vascular remodeling in mice. *Cardiovasc Diabetol* BioMed Central; 2019;**18**:1–12.
135. Liu M, Zhou M, Bao Y, Xu Z, Li H, Zhang H, Zhu W, Zhang J, Xu A, Wei M, Jia W. Circulating adipocyte fatty acid-binding protein levels are independently associated with heart failure. *Clin Sci* 2013;**124**:115–122.

136. Cabré A, Valdovinos P, Lázaro I, Bonet G, Bardají A, Masana L. Parallel evolution of circulating FABP4 and NT-proBNP in heart failure patients. *Cardiovasc Diabetol* 2013;**12**:2–9.
137. Fuseya T, Furuhashi M, Yuda S, Muranaka A, Kawamukai M, Mita T, Ishimura S, Watanabe Y, Hoshina K, Tanaka M, Ohno K, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Elevation of circulating fatty acid-binding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Cardiovasc Diabetol* 2014;**13**:1–9.
138. Ronco C, Bellasi A, Lullo L Di. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*; 2018;**25**:382–390.
139. Richter M, Polyakova V, Gajawada P, Pöling J, Warnecke H, Braun T, Walther T, Kubin T. Oncostatin M Induces FGF23 Expression in Cardiomyocytes. *J Clin Exp Cardiol* 2012;**01**.
140. Faul C. Cardiac actions of fibroblast growth factor 23. *Bone*; 2017;**100**:69–79.
141. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, John Sutton M St., Ojo A, Gadegbeku C, Marco GS Di, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;**121**:4393–4408.
142. Lindberg S, Pedersen SH, Mogelvang R, Jensen JS, Flyvbjerg A, Galatius S, Magnusson NE. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*; 2012;**60**:339–345.
143. Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A, Buemi M. From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest* 2010;**40**:273–276.
144. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J, Thorén P, Hansson GK. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;**26**:136–142.
145. Ding L, Hanawa H, Ota Y, Hasegawa G, Hao K, Asami F, Watanabe R, Yoshida T, Toba K, Yoshida K, Ogura M, Kodama M, Aizawa Y. Lipocalin-2/neutrophil gelatinase-B associated lipocalin is strongly induced in hearts of rats with autoimmune myocarditis and in human myocarditis. *Circ J* 2010;**74**:523–530.
146. McManus DD, Lyass A, Ingelsson E, Massaro JM, Meigs JB, Aragam J, Benjamin EJ, Vasan RS. Relations of circulating resistin and adiponectin and cardiac structure and function: the Framingham Offspring Study.

- Obesity* Nature Publishing Group; 2012;**20**:1882–1886.
147. Bidulescu A, Liu J, Musani SK, Fox ER, Samdarshi TE, Sarpong DF, Vaccarino V, Wilson PW, Arnett DK, Din-Dzietham R, Taylor HA, Gibbons GH. Association of adiponectin with left ventricular mass in blacks: The Jackson Heart Study. *Circ Heart Fail* 2011;**4**:747–753.
 148. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, Zito GA, Petrocelli A, Carella C, Divitiis O de, Varricchio M. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hypertension* 1999;**34**:1047–1052.
 149. Piestrzeniewicz K, Luczak K, Maciejewski K, Goch JH. Impact of obesity and adipokines on cardiac structure and function in men with first myocardial infarction. *Arch Med Sci* 2008;**4**:152–160.
 150. Zhang J, Qiao C, Chang L, Guo Y, Fan Y, Villacorta L, Chen YE, Zhang J. Cardiomyocyte Overexpression of FABP4 Aggravates Pressure Overload-Induced Heart Hypertrophy. *PLoS One* 2016;**11**.

8.2. Verzeichnis der Publikationen der Verfasserin

1. **von Jeinsen B**, Sudhop T. A 1-year Cross Sectional Analysis of Non-Interventional Post-Marketing Study Protocols Submitted to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM). *Eur J Clin Pharamcol.* 2013;69:1453-1466.
 2. Boeckel JN, Palapies L, Zeller T, Reis SM, **Von Jeinsen B**, Tzikas S, Bickel C, Baldus S, Blankenberg S, Münzel T, Zeiher AM, Lackner KJ, Keller T. Estimation of Values Below the Limit of Detection of a Contemporary Sensitive Troponin I Assay Improves Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem.* 2015; Sep;61(9):1197-206.
 3. **von Jeinsen B**, Tzikas S, Pioro G, Palapies L, Zeller T, Bickel C, Lackner KJ, Baldus S, Blankenberg S, Münzel T, Zeiher AM, Keller T. Troponin I Assay for Identification of a Significant Coronary Stenosis in Patients with Suspected Acute Myocardial Infarction and Wide QRS Complex. *PLoS One.* 2016; May 5;11(5):e0154724.
 4. **von Jeinsen B**, Keller T. Strategies to Overcome Misdiagnosis of Type 1 Myocardial Infarction Using High Sensitive Cardiac Troponin Assays. *Diagnosis (Berl).* 2016 Dec 1;3(4):189-198.
 5. **von Jeinsen B***, Kraus D*, Palapies L, Tzikas S, Zeller T, Schauer A, Drechsler C, Bickel C, Baldus S, Lackner KJ, Münzel T, Blankenberg S, Zeiher AM, Keller T. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Compared to the Estimated Glomerular Filtration Rate to Predict Risk in Patients with Suspected Acute Myocardial Infarction. *Int J Cardiol.* 2017 Oct 15;245:6-12.
- * geteilte Erstautorenschaft
6. Boeckel JN, Palapies L, Klotsche J, Zeller T, **von Jeinsen B**, Perret MF, Kleinhaus SL, Pieper L, Tzikas S, Leistner D, Bickel C, Stalla GK, Lehnert H, Lindahl B, Wittchen HU, Silber S,

Baldus S, Maerz W, Dimmeler S, Blankenberg S, Münzel T, Zeiher AM, Keller T. Adjusted Troponin I for Improved Evaluation of Patients with Chest Pain. *Sci Rep*. 2018 May 24;8(1):8087.

7. **von Jeinsen B**, Short MI, Xanthakis V, Carneiro H, Cheng S, Mitchel GF, Vasan RS. Association of Circulating Adipokines with Echocardiographic Measures of Cardiac Structure and Function in a Community-Based Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jun 21;7(13).

8. Kraus D*, **von Jeinsen B***, Tzikas S, Palapies L, Zeller T, Bickel C, Fette G, Lackner KJ, Drechsler C, Neumann JT, Baldus S, Blankenberg S, Münzel T, Wanner C, Zeiher AM, Keller T. Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018 Oct 2;7(19):e008032.

* Geteilte Erstautorenschaft

9. **von Jeinsen B**, Keller T. Troponinwerte und der Akute Myokardinfarkt. *Kliniker* 2019; 48(04): 129-133,

10. Erath JW, Reichert A, Büttner S, Weiler H, Vamos M, **von Jeinsen B**, Heyl S, Schalk R, Mutlak H, Zeiher AM, Fichtlscherer S, Honold J. [Out-of-Hospital Airway Management with a Laryngeal Tube or Endotracheal Intubation for Out-Of-Hospital Cardiac Arrest: Influence on In-Hospital Mortality]. *Med. Klin Intensivmed Notfmed*. 2019. June 13.

11. **von Jeinsen B**, Sopova K, Palapies L, Leistner DM, Fichtlscherer S, Seeger FH, Honold J, Dimmeler S, Aßmus B, Zeiher AM, Keller T. Bone Marrow and Plasma FGF-23 in Heart Failure Patients: Novel Insights Into the Heart-Bone Axis. *ESC Heart Fail*. 2019 Jun; 6(3):536-544.

12. Henglin M, Niiranen T, Watrous J, Lagerborg KA, Antonelli J, Claggett BL, Demosthenes EJ, **von Jeinsen B**, Demler O, Vasan RS, Larson MG, Jain M, Cheng S. A Single Visualization Technique for Displaying Multiple Metabolite-Phenotype Associations. *Metabolites*. 2019 Jul 2;9(7).

13. Elsner LK, **von Jeinsen B**, Grün D, Wolter JS, Weferling M, Diouf K, Kriechbaum S, Troidl C, Dörr O, Nef H, Hamm CW, Liebetrau C, Keller T. Prognostic Performance of the ESC

SCORE and its German Recalibrated Versions in Primary and Secondary Prevention. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Aug 18;2047487319868034.

14. **von Jeinsen B**, Liebetrau C, Palapies L, Tzikas S, Zeller T, Bickel C, Schmidt A, Tubaro M, Lackner KJ, Sar F, Baldus S, Zeiher AM, Blankenberg S, Gori T, Münzel T, Hamm CW, Wild PS, Keller T. Identification of Acute Myocardial Infarction in Elderly Patients Using Optimized Highly Sensitive Troponin I Thresholds. *Biomarkers* 2019. 2019 Sep;24(6):549-555.

15. **von Jeinsen B**, Short MI, Larson MG, Xanthakis V, McManus DD, Benjamin EJ, Mitchell GF, Aragam J, Cheng S, Vasan RS. Prognostic Significance of Echocardiographic Measures of Cardiac Remodeling. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020 Jan;33(1):72-81.e6.

16. Bormann J, Psyrakis DA, **von Jeinsen B**, Grün D, Elsner LK, Wolter JS, Weferling M, Diouf K, Kriechbaum S, Troidl C, Dörr O, Nef H, Hamm CW, Liebetrau C, Keller T. Myeloid-related Protein 8/14 and High-Sensitivity Cardiac Troponin I to Differentiate Type 2 Myocardial Infarction. *Int J Cardiol.* 2020 Apr 1;304:144-147.

17. **von Jeinsen B**, Ritzen L, Vietheer J, Unbehaun C, Weferling M, Liebetrau C, Hamm CW, Rolf A, Keller T. The Adipokine Fatty-Acid Binding Protein 4 and Cardiac Remodeling. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Jul 29;19(1):117.

18. **von Jeinsen B**, Vasan RS, McManus DD, Mitchell GF, Cheng S, Xanthakis V. Joint Influences of Obesity, Diabetes, and Hypertension on Indices of Ventricular Remodeling: Findings from the Community-Based Framingham Heart Study. *PLoS One.* 2020. Dec 10;15(12):e0243199.

19. Weferling M, Liebetrau C, Kraus D, Zierentz P, **von Jeinsen B**, Dörr O, Weber M, Nef H, Hamm CW, Keller T. Definition of Acute Kidney Injury Impacts Prevalence and Prognosis in ACS Patients Undergoing Coronary Angiography. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Apr 15;21(1):183.