Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prädiktion der Gesamtmortalität von Patienten mit einem stabilen chronischem Koronarsyndrom unter Verwendung eines hochsensitivem Troponin I Assays

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Streib, Tim

geb. in Heidelberg

Gießen 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen

Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH

Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Liebetrau

Gutachterin: Prof. Dr. med. Birgit Aßmus

Tag der Disputation: 12.05.2025

Inhalt

1. Einleitung 1
1.1. Definition der Koronaren Herzkrankheit (KHK) 2
1.2. Ätiologie und Pathophysiologie 2
1.2.1. Morphologische und physiologische Unterschiede zwischen Männer und Frauenherzen 3
1.3. Epidemiologie 4
1.4. Diagnostik der KHK 5
1.4.1. Anamnese und Symptome 6
1.4.2. Basis Diagnostik 6
1.4.3. Nicht invasive erweiterte Diagnostik 7
1.4.4. Invasive Diagnostik 9
1.4.5. Troponin 9
1.5. Therapie 11
1.5.1. „Lifestyle Management“ 11
1.5.2. Pharmakologische Therapie 12
1.5.3. Revaskularisation 13
1.6. Risiko Scores 14
2. Methoden 15
2.1. Studiendesign 15
2.2. Studienkollektiv 15
2.3. Erhobene Parameter 16
2.4. Labordiagnostik 17
2.5. Verlaufsbeobachtung 17
2.6. Datenschutz 18
2.7. Statistik 18

2.8. Ziele der Studie 19
3. Ergebnisse 20
3.1. Baselinedaten der Studienteilnehmer 20
3.1.1. Baselinedaten nach Geschlecht 22
3.2. Prognostische Wertigkeit von hs-TnI 26
3.2.1. Baselinedaten nach hs-TnI 27
3.3. Geschlechtsunterschiede in der prognostischen Wertigkeit von hs-TnI 31
3.3.1. Prognostische Wertigkeit von hs-TnI bei Frauen 31
3.3.2. Prognostische Wertigkeit von hs-TnI bei Männern 34
3.4. Signifikanz zwischen den Geschlechtern 38
4. Diskussion 40
4.1. Kardiale Troponine beim chronischen Koronarsyndrom 41
4.1.1. Die PEACE Studie 41
4.2. Geschlechtsunterschiede in der prognostischen Aussagekraft von kardialen Troponinen 44
4.2.1. Die Generation Scotland Scottish Family Health Studie 44
4.2.2. Die HUNT Studie 45
4.2.3. Die ActiFE Studie 47
4.2.4. Die ARIC Studie 48
4.3. Schlussfolgerung 49
4.4. Limitationen 49
5. Zusammenfassung 50
6. Summary 51
7. Abkürzungsverzeichnis 52
8. Abbildungsverzeichnis 53
9. Tabellenverzeichnis 54

10. Literaturverzeichnis 55

11. Ehrenwörtliche Erklärung 65

1. Einleitung

Frauen waren als Probandinnen in Studien lange Zeit unterrepräsentiert (28; 30; 48; 49). Nach dem Contergan-Skandal war es Frauen verboten an Phase I Zulassungsstudien für neue Medikamente teilzunehmen. Dies war zum einen als Vorsichtsmaßnahme als auch der Vermeidung von Regressansprüchen gedacht (85). Ein Umdenken begann Anfang der 90er Jahre in den USA (52). So war Anfang der 90er Jahre der Zugang zu potenziell wirksamen Medikamenten gegen AIDS nur über Studien möglich, dieser war aber Frauen erschwert. Frauen als auch Afroamerikaner waren in den Studien mit neuen AIDS-Medikamenten im Vergleich zur Krankheitsprävalenz unterrepräsentiert (14).

1991 veröffentlichte Dr. Bernadine Healy ihren viel beachteten Artikel „The Yentl Syndrom“, in dem sie darlegte, dass Frauen aufgrund geschlechtsspezifischer Symptome eine schlechtere Prognose bei einem akuten Koronarsyndrom haben als Männer (9; 30; 48; 77; 78).

Dies führte 1993 dazu, dass die amerikanische Zulassungsbehörde ihre Leitlinien änderte und die adäquate Beteiligung von Frauen, Minderheiten und allen Altersklassen in Studien forderte (28).

Eine PubMed-Recherche mit den Stichworten „gender“ und „gender medicine“ ergibt eine exponentiell verlaufende Kurve an Resultaten für den Zeitraum von 1970 bis heute. Dies zeigt, dass die Erforschung von geschlechtsspezifischen Unterschieden heute aktueller denn je ist. Die Gendermedizin ist dabei auch als Teil der zunehmend individualisierten Medizin zu sehen, die darauf abzielt eine maßgeschneiderte, auf die Bedürfnisse einzelner Patienten oder Gruppen ausgerichtete Therapieverfahren und Präventionsstrategien zu entwickeln (29).

Diese Arbeit befasst sich mit dem Unterschied der prognostischen Aussage von hochsensitivem Troponin I über zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse zwischen Frauen und Männern mit dem Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom (CCS).

1.1. Definition der Koronaren Herzkrankheit (KHK)

Die Koronare Herzkrankheit ist als die Manifestation der Arteriosklerose am Herzen definiert. Sie kann zu einer Stenose der Herzkranzgefäße führen und somit für eine Diskrepanz zwischen Sauerstoffbedarf und Angebot sorgen (1; 39). Das Chronische Koronarsyndrom (CCS) bezeichnet den stabilen, chronischen Zustand, das akute Koronarsyndrom (ACS) den instabilen, akuten Zustand der Koronaren Herzkrankheit.

In den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur KHK wurde 2019 der Begriff des Chronischen Koronarsyndroms statt stabiler KHK eingeführt. Damit soll die Dynamik des Krankheitsbildes mit stabilen Phasen, die medikamentös, interventionell und durch Lebensstilveränderungen beeinflusst werden können, und akuten Phasen besser abgebildet werden (39). Es gibt zwei unterschiedliche Stadien der KHK. Das Vorliegen einer Koronarsklerose ohne Ischämienachweis („nicht stenosierende KHK“) und mit Ischämienachweis („stenosierende KHK“) (39).

1.2. Ätiologie und Pathophysiologie

Die KHK ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Koronararterien. Das Verständnis der Pathophysiologie der KHK hat sich in den letzten Jahren stark verändert (47).

Bei der Entstehung der Plaques spielt zu Beginn die inflammatorische Reaktion eine große Rolle. Zunächst entstehen Fatty streaks, welche anfangs keine Symptome verursachen, diese können sich jedoch im Verlauf zu komplexeren Läsion weiterbilden oder zurückbilden. Fatty streaks weisen einen erhöhten Gehalt an Lipoproteinen in der Tunica intima auf. Dort werden diese Lipoproteine oxidativ modifiziert und können eine lokale Entzündungsreaktion induzieren (40; 53). Endothelzellen widerstehen normalerweise der Adhäsion von Leukozyten. Proinflammatorische Stimuli, wie eine fettreiche Ernährung, Hypercholesterinämie, Adipositas, Hyperglykämie, Insulinresistenz, Bluthochdruck und Rauchen, lösen jedoch die endotheliale Expression von Adhäsionsmolekülen wie zum Beispiel P-Selektin und VCA-1 aus. Dies begünstigt die Anheftung von zirkulierenden Monozyten und Lymphozyten (15; 16; 64).

Innerhalb der Intima reifen Monozyten unter dem Einfluss des Makrophagen-koloniestimulierenden Faktors, der in der entzündeten Intima überexprimiert wird, zu Makrophagen heran und inkorporieren die modifizierten Lipoproteine (11). So kommt es im Zytoplasma der Makrophagen zu einer Anhäufung von Cholesterinestern und diese entwickeln sich weiter zu Schaumzellen, welches das Frühstadium der Atherosklerose darstellt.

Die nächste Phase der Plaquebildung wird durch die Ablagerung von fibrinösem Gewebe charakterisiert. Dieses wird von den glatten Muskelzellen exprimiert und besteht aus extrazellulären Matrixproteinen und interstitiellen Kollagen. Dieser Prozess bewirkt die Umwandlung einer lipidreichen Plaque in eine fibrinöse und im weiteren Verlauf in eine verkalkte Plaque, welche eine Stenose verursachen kann (64). Durch die Kalzifizierung und Neovaskularisation der Plaques kommt es vermehrt zu Plaque-Einrissen und zur Bildung von Thromben.

Man unterscheidet zwei Formen von koronaren atherosklerotischen Plaques, stenosierende und nicht-stenosierende Läsionen. Die stenosierende Form besitzt einen kleineren Lipidkern und ist zum Lumen hin von einer fibrösen Kappe abgegrenzt. Durch das sklerotisch kalzifizierende Wachstum ist die betroffene Arterie in ihrem kompensatorischen Dilatationsvermögen eingeschränkt. In der Regel treten nicht-stenosierende Läsionen häufiger auf. Charakteristisch ist ein großer Lipidkern, der von einer dünnen fibrösen Kappe umgeben ist. Diese Läsionen sind anfälliger für Rupturen jedoch kann sich das betroffene Gefäß noch kompensatorisch erweitern. Aus diesem Grund verursachen diese Läsionen häufig keine Symptome (47). Wenn Plaques rupturieren können sie ein ACS verursachen.

1.2.1. Morphologische und physiologische Unterschiede zwischen Männer und Frauenherzen

Zwischen Männer und Frauenherzen bestehen große Unterschiede, die die unterschiedliche klinische Präsentation des CCS und den unterschiedlichen Krankheitsverlauf erklären können (31). Frauen haben meist kleinere Diameter der Koronargefäße, sowie eine diffusere Lokalisation der Atherosklerose (43). Bei Frauen mit einem CCS finden sich im Vergleich zu Männern in der Koronarangiographie

„blandere“ Befunde und seltener hochgradige Koronarstenosen oder Mehrgefäßerkrankungen (80). Zudem finden sich Unterschiede der Plaques zwischen prä- und postmenopausalen Frauen und Männern. Bei Männern und postmenopausalen Frauen finden sich bei einem akuten Koronarsyndrom vermehrt Plaquerupturen als Ursache im Gegensatz zu Plaqueerosionen bei prämenopausalen Frauen (31; 41).

Das Östrogen wird bei prämenopausalen Frauen als protektiver Einflussfaktor bei der KHK gesehen. Es hat einen positiven Einfluss auf die vaskuläre Elastizität und wirkt antioxidativ und antiinflamatorisch. Außerdem kann es die Lumeneinengung durch Plaques durch ein positives Remodeling der Gefäße vermindern (31; 41). Eine Hormonsubstitution wird für postmenopausale Frauen in der aktuellen Leitlinie jedoch nicht empfohlen (39).

1.3. Epidemiologie

Ischämische Herzerkrankungen waren 2013 laut Robert-Koch-Institut (RKI) die häufigsten Todesursachen bei Frauen (13,3%) und Männern (15,6%) in Deutschland (73). Die Lebenszeitprävalenz der KHK beträgt 9,3% bei den 40 bis 79-Jährigen und gehört somit in dieser Altersgruppe zu den Volkskrankheiten (27). Eine höhere Lebenszeitprävalenz geht mit sinkenden sozialen Status und männlichem Geschlecht einher (s. Tabelle 1). Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation einer KHK ist bei Frauen ca. 10 Jahre höher als bei Männern (41). Allerdings ist das Risiko an einer KHK zu versterben für Frauen insgesamt höher als für Männer und der postakute Verlauf ist aufgrund des höheren Alters und der Multimorbidität komplikationsreicher (66).

In den USA ist seit 1980 ein Rückgang der kardiovaskulären Mortalität bei Männern zu beobachten, wohingegen bei Frauen diese Tendenz erst seit 2000 beobachtet wird (31). Im Jahr 2019 konnte in Deutschland die Anzahl der Behandlungen aufgrund einer ischämischen Herzkrankheit (ICD I20-25) auf 202.122 Frauen und 437.108 Männer beziffert werden (20).

Diese unterschiedlichen Zahlen lassen sich auf morphologische und physiologische Unterschiede zwischen Frauen- und Männerherzen, sowie auf Geschlechtsunterschiede in der Häufigkeit und Wertung einzelner Risikofaktoren zurückführen (41).

	Sozialstatus		
	Hoch	Mittel	Niedrig
Frauen	2,7%	6,2%	10,0%
Männer	9,2%	11,8%	17,9%
Gesamt	6,5%	8,8%	13,7%

Tabelle 1: Lebenszeitprävalenz ischämische Herzerkrankung nach Sozialstatus und Geschlecht (1; 27).

1.4. Diagnostik der KHK

Jährlich werden über 600.000 Patienten im Krankenhaus mit der Diagnose einer ischämischen Herzkrankheit behandelt (20). Dies macht eine akkurate Diagnostik notwendig. Die Diagnostik sollte einem schrittweisen Ansatz folgen. Sie erfordert eine Anamneseerhebung und klinische Untersuchung, Basisuntersuchungen wie Elektrokardiogramm (EKG), laborchemische Bestimmung von Ischämiemarkern wie z.B. des hochsensitiven kardialen Troponin-I (hs-TnI) und ggf. eine Herzechokardiographie. Danach sollte nach klinischer Wahrscheinlichkeit die Auswahl weiterer Diagnostik oder Therapie getroffen werden (1; 39).

1.4.1. Anamnese und Symptome

Die Leitsymptome einer zugrundeliegenden KHK sind die Angina Pectoris (AP) und die Dyspnoe (39), begleitend können Symptome wie Schwindel, Übelkeit, Schweißausbrüche oder ausstrahlende Schmerzen in den Hals, Kiefer, Epigastrium und dem linken oder rechten Arm auftreten. Diese Symptome kann man in typische und atypische AP oder nicht anginösen Brustschmerz einteilen (s. Tabelle 2). Frauen geben im Gegensatz zu Männern mehr Kernsymptome und häufig eine komplexere Symptomfülle an. Dies erschwert bei Frauen die klinische Entscheidungsfindung (41; 79). Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen des Patienten werden anamnestisch erhoben. Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren zählen unter anderem positive Familienanamnese, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen und Bewegungsmangel.

Typische Angina Pectoris	Erfüllt alle drei der folgenden Bedingungen: 1. Retrosternale Schmerzen oder im Bereich von Hals, Kiefer, Schulter oder Arm 2. Schmerz hervorgerufen durch körperliche Anstrengung 3. Besserung innerhalb von fünf Minuten durch Ruhe und/oder Nitrate.
Atypische Angina Pectoris	Erfüllt zwei der o.g. Bedingungen
Nicht anginöser Brustschmerz	Erfüllt nur eine oder keine der o.g. Bedingungen

Tabelle 2: Symptome bei Verdacht auf Angina Pectoris (56).

1.4.2. Basis Diagnostik

Zur primären Diagnostik bei Verdacht auf eine KHK gehören zunächst die Anamnese und eine körperliche Untersuchung. Ergänzt wird die Diagnostik um eine laborchemische Untersuchung mit Routinelabor, einem Ruhe-EKG und in manchen Fällen kann die Diagnostik um eine Ruhe-Echokardiographie und ein Thorax-Röntgen erweitert werden (55).

1.4.3. Nicht invasive erweiterte Diagnostik

Die Durchführung einer erweiterten nicht-invasiven Diagnostik sollte von der klinischen Wahrscheinlichkeit, basierend auf Alter, Geschlecht und Symptomatik, der Prävalenz der Erkrankung in der Altersgruppe sowie kardiovaskulären Risikofaktoren, abhängig gemacht werden (1; 39; 55). So kann in Populationen mit einer niedrigen klinischen Wahrscheinlichkeit der Bedarf an Diagnostik und das Vorliegen falsch positiver Befunde verringert werden (24).

	Typische AP		**Atypische AP**		**Nicht anginöser Brustschmerz**		**Dyspnoe**	
Alter	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Abbildung 1: Vortestwahrscheinlichkeit CCS: modifiziert nach Knuuti, Wijns et al. 2020 - ESC Guidelines: (39).

Man kann die erweiterte nicht invasive Diagnostik in funktionelle und anatomische Verfahren unterscheiden.

- **Funktionelle Verfahren**

Funktionelle Verfahren sollten bei Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit verwendet werden. Funktionelle Verfahren weisen nicht eine Stenose nach, sondern die durch eine Stenose verursachten Pathologien, wie Minderperfusion und Wandbewegungsstörungen. Da in Ruhe selbst hochgradige Stenosen kompensiert sein können, werden diese Verfahren unter Belastung durchgeführt. So kann man eine Ischämie durch pharmakologische Stressoren oder körperliche Anstrengung provozieren und nachweisen. Die Auswahl des geeigneten Verfahrens beruht neben der klinischen Wahrscheinlichkeit und Genauigkeit auch auf der lokalen Verfügbarkeit und Expertise.

Bei der Stressechokardiographie werden Wandbewegungsstörungen unter Belastung dargestellt. Die Belastung kann ergometrisch oder durch Dobutamin bzw. Adenosin erzeugt werden. Ein Nachteil der Stress-Echokardiographie ist die große Intra- und Interobserver-Variabilität.

Das Belastungs-EKG ist ein weitverbreitetes Verfahren zum Nachweis von Myokardischämien. Eine Belastung wird auf einem Fahrrad- oder Laufbandergometer erzeugt. Der Nachweis erfolgt durch typische EKG Veränderungen oder Auftreten von klinischen Symptomen unter Belastung wie Thoraxschmerz oder Dyspnoe. Wichtig ist eine ausreichende Belastung des Probanden (1; 39; 55; 56). Folgende radiologisch-/nuklearmedizinisch funktionelle Verfahren stehen zur Auswahl.

	Myokard-Perfusions-SPECT	Stress-Perfusions-MRT	Dobutamin-Stress-MRT
Zielmechanismus	Perfusion, Funktion	Perfusion	Perfusion oder Wandbewegung, Funktion
Zielstruktur	gesamtes linksventrikuläres Myokard	Linksventrikuläres Myokard	3 bis 5 repräsentative Schichten
Dauer der Untersuchung	< 10 min Belastung, (2 x) 5 bis 20 min Kamera (Gesamtdauer inkl. Pausen bis 4 h)	20-30min	40-50min
Belastungsverfahren	Ergometrisch, Regadenoson, Adenosin, selten Dobutamin	Adenosin, Regadenoson	Dobutamin
Nachteile	Strahlenexposition Evtl. Schwächungsartefakte	Schrittmacher abhängig	Schrittmacherabhängig

Tabelle 3: „Eignungskriterien für die unterschiedlichen nicht-invasiven Verfahren“ (1).

- **Anatomische Verfahren**

Die koronare Computertomographie sollte bei Patienten mit niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit angewendet werden, da sie für die KHK einen hohen negativen Vorhersagewert hat. Mit der nativen kardialen Computertomographie kann der koronare Kalk dargestellt und der Kalzium-Score berechnet werden. Bei asymptomatischen Patienten ohne koronaren Kalk kann ein kardiovaskuläres Ereignis zu 99% ausgeschlossen werden (6). Selbst beim Vorliegen von kardialen Risikofaktoren ist die

Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses sehr gering, wenn keine koronare Verkalkung nachgewiesen werden kann (8). Somit ist dieses Verfahren sehr gut zum Ausschluss der KHK geeignet (4).

1.4.4. Invasive Diagnostik

Die invasive Koronarangiographie wird zu Diagnose nur als Alternative empfohlen, wenn eine hohe klinische Wahrscheinlichkeit für eine KHK und schwere Symptome, welche nicht auf eine optimale medikamentöse Therapie ansprechen, vorliegen. Vor einer Revaskularisation von grenzwertigen Befunden sollte eine invasive funktionelle Untersuchung stattfinden (1; 39; 56).

1.4.5. Troponin

Kardiale Troponine (cTn) sind Proteinkomlexe aus der Gruppe der Troponine, die ausschließlich in der quergestreiften Herzmuskulatur vorkommen. Dies erklärt die hohe Spezifizität. Die Troponine liegen gebunden in der kontraktilen Einheit der Kardiomyozyten vor und in geringem Maße gelöst im Zytosol.

Die Proteinkomplexe der Troponine lassen sich in drei funktionell unterschiedliche Untereinheiten einteilen Troponin C (TnC), Troponin T (TnT) und Troponin (TnI). Sie bilden zusammen mit Myosin und Aktin den kontraktilen Teil der Herzmuskulatur (21).

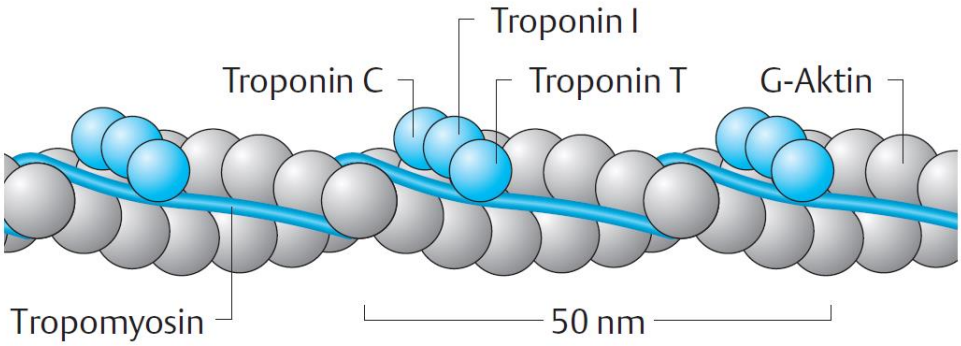


Abbildung 2: Schematische Darstellung Aktinfillament nach Huppelsberg (32).

Bei einer Schädigung des Kardiomyozyten kommt es zunächst zu einer Abgabe des im Zytosol gelösten Troponins (Isoform I und T) und daraufhin der gebundenen Troponine

in die Blutbahn (57). Die im Blut zirkulierenden Troponine können im Rahmen eines ACS als Ischämienachweis bestimmt werden. Die gelöste Form kann durch hochsensitive Troponin-Test bereits frühzeitig im Blut nachgewiesen werden. Nach einem kardialen ischämischen Ereignis dauert es bis zu 2 Wochen bis zur Normalisierung des kardialen Troponin Spiegels (57). In der klinischen Routine haben die hochsensitiven Assays die nicht hochsensitiven zum größten Teil abgelöst (57).

Der Grenzwert für hs-Tn wurde anhand einer gesunden Vergleichsgruppe bei der 99. Perzentile mit einem Variabilitätskoeffizienten von 10% festgelegt (74; 76; 81). Werte zwischen der 99. Perzentile und der unteren Nachweisgrenze (limit of detection, LoD), also dem Normbereich, sind mit dem Nachweis verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (23; 76). Kardiale Troponine können nicht nur bei kardiovaskulären Erkrankungen, wie z.B. hypertensiver Krise, Myokarditis, Lungenembolie und dekompensierter Herzinsuffizienz erhöht sein, sondern auch bei einer Niereninsuffizienz. Hier wird in der Literatur häufig ein angepasster Grenzwert diskutiert (63; 84).

Das Geschlecht hat ebenfalls einen Einfluss auf die Bestimmung des hs-Tn. In einer gesunden Vergleichsgruppe fanden sich bei Frauen signifikant weniger Werte über dem LoD und das hs-cTn war insgesamt bei ihnen niedriger (26; 83). Es konnte in Studien gezeigt werden, dass die 99. Perzentile bei Frauen, sowohl bei hs-TnI und hs-TnT signifikant niedriger liegt als bei Männern und es somit zu einer Unterdiagnostik insbesondere bei Frauen kommen kann (37). Außerdem konnte gezeigt werden, dass in einer gesunden Vergleichspopulation das Vorhandensein kardialer Troponine bei Frauen ein stärkerer Prädiktor für kardiale Ereignisse in der Zukunft oder die Gesamtmortalität ist (38).

Die Interpretation des Troponinwertes muss immer unter Berücksichtigung aller erhobenen Befunde und der Symptomatik geschehen. Zur Unterscheidung einer chronischen oder akuten Troponinerhöhung sollte immer eine zeitversetzte zweite Bestimmung erfolgen (81; 82).

1.5. Therapie

Die Therapie des CCS zielt darauf ab die Symptomlast zu reduzieren und die Prognose zu verbessen. Dies gelingt durch eine geeignete medikamentöse Therapie und ggf. einer Revaskularisierung, sowie durch eine Verhaltensberatung und Lebensstilveränderung zur Vermeidung von Risikofaktoren. (39).

1.5.1. „Lifestyle Management“

Ein gesunder Lebensstil senkt das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen und die Sterblichkeit (42; 54). Die Umsetzung gesunder Verhaltensweisen (Gewichtsreduktion, Rauchentwöhnung, ausreichende körperliche Aktivität und gesunde Ernährung) sollte zusätzlich zur sekundären Präventionstherapie durchgeführt werden (39; 42). Bereits nach 6 Monaten können positive Effekte durch Lebensstiländerung detektiert werden (10). In Tabelle 4 sind die Empfehlungen zur Lebensstilveränderung aus den Leitlinien der ESC 2019 zum CCS zusammengefasst. Alle Maßnahmen haben einen Empfehlungsgrad I und ein Evidenzgrad A (39).

Lebensbereich	
Raucherentwöhnung	Medikamentöse und verhaltenspsychologische Unterstützung. Vermeidung von Passivrauchen.
Gesunde Ernährung	Hoher Anteil an Gemüse, Obst und Vollkornprodukten. Aufnahme gesättigter Fette <10% der Gesamtmenge. Alkoholaufnahme <100 g/Woche oder 15 g/Tag.
Körperliche Aktivität	30-60min tägliche mäßige körperliche Aktivität.
Gewichtskontrolle	BMI ≤25kg/m² empfohlen, durch Einhaltung der empfohlenen Energieaufnahme oder körperliche Aktivität
Sonstiges	Einnahme der Medikation nach Plan. Sexuelle Aktivität gilt bei stabilen Patienten, die bei mäßiger körperlicher Aktivität symptomfrei sind, als risikoarm.

Tabelle 4: Empfehlungen zur Lebensstilveränderung nach Möllmann et all 2020 (39; 56).

1.5.2. Pharmakologische Therapie

Die Pharmakologische Therapie des CCS sollte aus einer symptomatischen antianginösen Medikation und Medikamenten zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Komplikationen bestehen. Zusätzlich kann zur Anfallskupierung ein kurzwirksames Nitrat verordnet werden (39). Die antianginöse Therapie hat zum Ziel, den Sauerstoffbedarf des Myokard zu senken. Dies wird erreicht durch die Reduktion der Herzfrequenz, Senkung des Blutdrucks, Verminderung der Vorlast und Ökonomisierung der Herztätigkeit. Als erste Wahl wird in den aktuellen Leitlinien die Gabe eines Beta-Blockers oder alternativ eines Kalzium-Kanal-Blockers empfohlen. Nach 2-4 Wochen sollte eine klinische Reevaluation der initialen Therapie erfolgen und diese individuell angepasst werden (39).

Die Lipidsenkende Therapie hat in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse eine sehr hohe Evidenz und sollten Bestandteil jeder optimalen medikamentösen Therapie sein. Ziel der Statintherapie bei allen Patienten mit einem CCS ist eine Senkung des Low Density Lipoproteins (LDL) unter 55mg/dl sowie eine Senkung im Vergleich zum

Ausgangswert um mindestens 50%. Bei nicht ansprechen der Statintherapie kann zusätzlich Ezetimib verabreicht werden. Wenn unter ausdosierter Therapie mit einem Statin und Ezetimib der LDL-Zielwert nicht erreicht wird, empfehlen die Leitlinien seit 2019 die Kombination mit einem PCSK9-Inhibitor (39).

Weiterhin sollte zur Sekundärprävention eine Therapie mit Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung begonnen werden (50).

Nach einer Stentimplantation sollte additiv eine Medikation mit einem P2Y12-Hemmer (z.B. Clopidogrel) für zumeist 6 Monate durchgeführt werden. Dieses strikte Regime wurde in den aktuellen Leitlinien der ESC individualisiert. So kann je nach klinischer Situation die DAPT in Ausnahmefällen bereits nach 4 Wochen beendet werden.. Für Patienten mit deutlich erhöhtem Risiko für ein erneutes ischämisches Ereignis nach perkutaner Intervention (PCI) oder Bypass-Operation (CABG) kann die DAPT nach individueller Risikoabschätzung über ein Jahr hinaus verlängert werden (7; 39).

Bei Patienten mit CCS und zusätzlich Diabetes, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), Nikotinkonsum und/ oder einer Niereninsuffizienz konnte durch eine Kombination aus niedrig dosierter Antikoagulationstherapie und Aspirin eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet werden (22).

Darüber hinaus können Angiotensin-converting-enzyme (ACE)-Hemmer bei Patienten mit einem CCS mit zusätzlicher Herzinsuffizienz, Diabetes und arterieller Hypertonie die Mortalität senken (39).

1.5.3. Revaskularisation

Die Myokardrevaskularisation spielt in der Therapie des CCS eine zentrale Rolle. Sie wird jedoch nur adjuvant zu einer leitliniengerechten, medikamentösen Therapie durchgeführt. Als Verfahren stehen die PCI und die Bypass-OP zur Verfügung. Ziel der Revaskularisation ist die Verbesserung der Symptomatik und der Prognose (39; 59).

Bei symptomatischen Frauen werden im Vergleich zu symptomatischen Männern wesentlich seltener relevante Stenosen gefunden, sie weisen häufiger funktionelle Störungen (Störung der Mikrozirkulation) auf. Das Fehlen einer relevanten Obstruktion

mit Symptomen wird dann oft als nicht obstruktive KHK (INOCA, ischemia with no obstructive coronary arteries“) diagnostiziert und häufig nicht adäquat behandelt, obwohl diese ein deutlich erhöhtes Risiko für ein kardiales Event und eine erhöhte Gesamtmortalität aufweisen (5; 33; 69).

Dies führt dazu, dass Frauen häufig längere Wartezeiten, später und weniger aggressiv pharmakologisch behandelt werden und seltener eine PCI und Stents erhalten. Inzwischen deuten viele Studien darauf hin, dass Frauen bei richtiger Indikation, wie Männer von einer schnellen und aggressiven Therapie profitieren (44; 65; 67; 69; 71).

1.6. Risiko Scores

Zur Risikostratifizierung zum Auftreten von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen und der kardiovaskulären Mortalität existieren bereits Scores wie zum Beispiel der Framingham-Risk-Score (17), der ESC-Score (3), der SCORE-Score (13) und der Procam-Score (2). Als Variablen werden anerkannte kardiovaskuläre Risikofaktoren Alter, familiäre Disposition, Lipidstatus, Raucherstatus, Diabetes mellitus und Angina Pectoris erhoben. Beim Procam und Framingham Risk-Score fließt jeweils das weibliche Geschlecht als Risiko mindernd in die Berechnung ein. Der Procam Score wurde aus Daten von männlichen Patienten zwischen 35 und 65 Jahren entwickelt (2).

In der alltäglichen Routine in der Klinik und im ambulanten Sektor finden die Scores wenig Anwendung, da sie aufwendig zu erheben sind und nach individueller Risikostratifizierung eine konkrete Handlungsempfehlung fehlt (58).

In den letzten Jahren haben Studien gezeigt, dass höhere Spiegel kardialer Troponine mit einem erhöhten Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert sind (23; 61). Ebenso konnte gezeigt werden, dass bei Frauen die 99. Perzentile der hs-Tn etwas niedriger ist. Beim ACS sogar bis zu 4-fach niedriger im Vergleich mit einer männlichen Vergleichsgruppe (9; 26; 77; 83). Ein Modell zur Risikostratifizierung, welches diese geschlechtsspezifischen Aspekte mehr berücksichtigt, existiert noch nicht.

2. Methoden

2.1. Studiendesign

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten stammen aus der Bio Registerstudie „BioProspective“. Diese war eine prospektive multizentrische Studie am Kerckhoff Herz- und Thorax Zentrum (Bad Nauheim, Deutschland) und am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Abteilung für Kardiologie am Standort Gießen (Gießen, Deutschland), für welche zwischen dem 13.08.2010 und dem 10.08.2012 Patienten rekrutiert wurden.

Für diese Arbeit wurden Daten einer Subpopulation von „BioProspective“ retrospektiv ausgewertet.

2.2. Studienkollektiv

Im oben genannten Zeitraum wurden 2059 stabile Patienten mit Verdacht auf ein CCS in das Bioregister der Kerckhoff Klinik aufgenommen, welche zur elektiven invasiven Koronardiagnostik und ggf. Intervention in das Kerckhoff Herz- und Thoraxzentrum (Bad Nauheim, Deutschland) und in das Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Abteilung für Kardiologie, Standort Gießen (Gießen, Deutschland) eingewiesen wurden.

Hauptkriterium zum Studieneinschluss war die Einweisung zur medizinisch indizierten invasiven Koronardiagnostik. Vor Studieneinschluss wurden alle Patienten aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Hierbei gaben die Patienten jeweils ihre Einwilligung zur Erhebung klinischer Daten, der Entnahme einer zusätzlichen Blutprobe (EDTA und Serum) und zum Einholen von follow-up Informationen ab. Patienten mit einem ACS oder einer fehlenden Einwilligung wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren ein akutes Koronarsyndrom, die fehlende Indikation zur Koronarangiographie, Tod während des Aufenthalts, präoperative Angiographien bei

alternativen kardialen Pathologien, ein inkomplettes follow-up und unvollständige Blutproben sowie eine fehlende Einwilligung.

Die Studie wurde im Vorfeld von der lokalen Ethikkommission genehmigt (FF 43/2010). Das Ethikvotum liegt der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen vor. Die Studie steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

2.3. Erhobene Parameter

Bei Aufnahme der Patienten erfolgte routinemäßig eine vollständige Anamnese mit Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, familiäre Disposition, Raucherstatus, Dyslipidämie), Vormedikation und Basisdaten (Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI). Außerdem wurden die Einweisungsdiagnose und die aktuelle Symptomatik dokumentiert. Die aktuelle Symptomatik wurde mithilfe der New York Heart Association (NYHA)- und Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikationen dokumentiert. Anschließend erfolgte bei allen Patienten eine körperliche Untersuchung.

Vor der Koronarangiographie wurde bei allen Patienten ein 12-Kanal-EKG geschrieben und ein Routinelabor (Kleines Blutbild, Natrium, Kalium, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Kreatinin, eGFR, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, CRP und TSH) abgenommen. Wenn nicht bereits vorliegend, wurde die linkventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) mit einer transthorakalen Echokardiographie bestimmt.

In der Koronarangiographie wurde die schwere der KHK evaluiert. Dabei wurde zwischen einer Koronarsklerose, einer 1-, 2-, und 3-Gefäß KHK sowie dem Ausschluss einer KHK unterschieden. Bei Stenosen, die vom Untersucher als hämodynamisch relevant eingestuft wurden, wurde direkt während der Untersuchung eine PCI zur Behandlung der Stenose durchgeführt. Bei zweifelhafter hämodynamischer Relevanz wurde eine intrakoronare Druckdraht-Messung (FFR) durchgeführt, bei ostialen Stenosen wie auch Hauptstammstenosen wurde ein intravaskulärer Ultraschall (IVUS) durchgeführt.

2.4. Labordiagnostik

Für die Labordiagnostik wurden im Rahmen der Routineblutentnahme nach Einwilligung der Patienten zusätzlich zwei Serum-Monovetten (Sarstedt, 15ml) und eine EDTA-Monovette (Sarstedt, 7,5ml) abgenommen. Anschließend wurden die entnommenen Proben für 10min bei 4°C zentrifugiert. Die Proben wurden anschließend aliquotiert. Die Serum-Monovetten wurden zuvor gepoolt. Die Proben wurden anschließend bei -80°C gelagert. Das hs-TnI wurde mit dem Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassays (CMIA) (hs-TnI, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I, Abbott Diagnostics, North Chicago, Illinois) gemessen. Die untere Nachweisgrenze (limit of detection, LoD) des Verfahrens beträgt laut Hersteller 1,7ng/l. Die Quantifizierungsgrenze (limit of quantification, LoQ) liegt bei 3,5ng/l. Das analytische Messintervall liegt zwischen dem LoQ und der oberen Nachweisegrenze zwischen 3,5ng/l – 5000ng/l (12). %. Die 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation im Alter zwischen 21 bis 75 liegt bei 28ng/l, unterteilt nach Geschlecht liegt sie bei 17ng/l für Frauen und bei 35ng/l für Männer (35). Troponin Konzentrationen werden seit der letzten Leitlinie als ganze Zahl angegeben und entsprechend auf oder abgerundet.

Gesunde Vergleichspopulation	Alter	99. Perzentile (ng/l)	90% Konfidenzintervall (ng/l)
Weiblich (n=765)	21-75	17	[14;20]
Männlich (n=766)	21-73	35	[27;44]
Gesamt (n=1531)	21-75	28	[22;33]

Tabelle 5: 99. Perzentile der Vergleichspopulation laut Hersteller.

2.5. Verlaufsbeobachtung

Als Endpunkt der Studie wurde das Versterben der Probanden zum Stichtag 22.07.2021 festgelegt. Die Verlaufsbeobachtung erfolgt über mindestens 107 Monate. Im Schnitt wurden die follow-Up Informationen nach 120 Monaten nach Aufnahme in die Studie per Telefoninterview erhoben. Im Falle des Todes der Studienteilnehmer wurden Angehörige befragt. Konnten weder die Patienten noch Angehörige erreicht werden,

wurde der Hausarzt kontaktiert. Weitere fehlende Informationen wurden per Postabfrage ergänzt. Konnte auf keinem dieser Wege eine Information gewonnen werden, wurden die Patienten als „lost to follow-up“ gekennzeichnet.

2.6. Datenschutz

Alle Studienteilnehmer gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Speicherung, Verarbeitung und Weitergabe ihrer persönlichen Daten in pseudonymisierter Form, sowie der gesammelten Biomaterialien. Die Einwilligungen liegen für jeden Studienteilnehmer im Original vor. Die Speicherung und Verarbeitung der Daten und Biomaterialien erfolgte unter Beachtung des Datenschutzgesetztes und wurde durch den hessischen Datenschutzbeauftragten kontrolliert.

2.7. Statistik

Kategorische Variablen sind als absolute Zahlen und Prozentangaben angegeben, kontinuierliche Variablen sind mit dem Medianwert und Interquartilsabständen (IQR) angegeben. Anhand der bei Aufnahme gemessenen Troponin Werten wurden receiver operating characteristic (ROC) Kurven erstellt. Die ROC bildet die richtig-positiv Rate (Sensitivität) gegen die falsch-positiv Rate (1-Spezifität) in einer Funktion ab. Die aus diesen Kurven größte area under the curve (AUC) wurde berechnet und so der Youden-Index bestimmt, dieser gibt den Troponin Grenzwert an, welcher am besten zwischen Überleben und Sterben diskriminiert. Für die Gesamtpopulation, Männer und Frauen wurden jeweils ROC Kurven erstellt und der Youden Index kalkuliert. Die Signifikanz wurde mit dem Fisher-exact-Test überprüft. Wir erstellten für die verschiedenen Gruppen Vier-Felder-Tafeln mit den Parametern Überleben, Versterben gegen positives und negatives Troponin. Aus den Vier-Felder-Tafeln kalkulierten wir den negativen prädiktiven Wert (NPV) und den positiven prädiktiven Wert (PPV). Wir testeten die verschiedenen Ereignisse der nach Geschlechtern getrennten Vier-Felder-Tafeln mittels Benjamin Hochberg Adjustierung auf Signifikanz, p-Werte <0,05 wurden als signifikant gewertet. Alle Berechnungen und Analysen wurden mit der Software R-Software-Paket (Version 3.1.1) erstellt.

2.8. Ziele der Studie

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob Unterschiede zwischen weiblichem und männlichem Geschlecht in der prognostischen Aussagekraft von hs-TnI bei stabilen Patienten mit dem Verdacht auf ein CCS existieren. Die Ergebnisse sollen die diagnostischen und prognostischen Werte sowie das individuelle und geschlechtsspezifische Risikomanagement verbessern.

3. Ergebnisse

In die Studie wurden insgesamt 2059 Patienten zwischen August 2010 und August 2012 eingeschlossen, welche mit dem Verdacht auf eine KHK oder dem Verdacht auf einen Progress einer KHK zur elektiven Koronarangiographie eingewiesen wurden.

3.1. Baselinedaten der Studienteilnehmer

Die Baselinedaten der gesamten Studienpopulation lassen sich aus Tabelle 6 entnehmen. Das mediane Alter der Studienpopulation lag bei 66,77 Jahren (IQR 59,53- 75). Der Anteil weiblicher Teilnehmerinnen lag bei 32,4% (n=666).

Zum Zeitpunkt der follow-up Abfrage waren 27,9% (n=575) der Studienteilnehmer verstorben.

Die Abfrage der kardiovaskulären Risikofakturen ergab folgende Daten, eine arterielle Hypertonie lag bei 85,6% (n=1763) vor, eine Dyslipidämie bei 76,9% (n=1763), ein Diabetes mellitus bei 26,8% (n=551), eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen bei 33,8% (n=583), ein BMI >30kg/m² bei 38,0% (n=781), 19,0% (n=355) waren Raucher.

34,3% (n=707) der Studienteilnehmer hatten vor Einschluss in die Studie eine PCI, 13,1% (n=269) eine CABG.

Die Ergebnisse der Koronarangiographie sahen wie folgt aus: bei 18,0% (n=371) wurde eine KHK ausgeschlossen. Die Diagnose einer KHK erhielten 82,0% (n= 1685). Davon hatten 17,2% (n=353) eine Arteriosklerose, 16,7% (n=343) eine 1-Gefäß-KHK, 19,5% (n=400) eine 2-Gefäß-KHK, eine 3-Gefäß-KHK lag bei 28,7% (n=589) vor.

Die Bestimmung des hs-TnI ergab einen medianen Wert in ng/l von 4,3 (IQR 2,2-9,4). Die Laboranalyse ergab eine mediane Nierenfunktion als eGFR in ml/min/1,73m² angegeben von 87,17 (IQR 70,84-104,54). Das Gesamtcholesterin in mg/dl lag bei 192 (IQR 163-224). LDL-Cholesterin in mg/dl bei 110 (IQR 85-139). Das HDL Cholesterin in mg/dl betrug im Median 49 (IQR 40-60).

Ein LVEF von größer 55% lag bei 72,6% (n=1391) der Patienten vor, 12,2% (n=242) hatten eine Aortenklappenstenose.

Variable			**Datenverfügbarkeit**
Anzahl	n (%)	2059 (100)	
Frauen	n (%)	666 (32,4%)	2059/2059
Alter (Jahre)	Median (IQR)	66,77 (59,5-75,0)	2059/2059
Verstorben während follow-up	n (%)	575 (27,93)	2059/2059
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	n (%)	1763 (85,6)	2059/2059
Dyslipidämie	n (%)	1571 (26,8%)	2043/2059
Diabetes mellitus	n (%)	551 (76,9)	2059/2059
Rauchen	n (%)	355 (19,0)	1866/2059
Positive Familienanamnese	n (%)	583 (33,4)	1725/2059
BMI > 30	n (%)	781 (38,0)	2056/2059
Anamnese			
Bekannte PCI	n (%)	707 (34,3)	2059/2059
Bekannte CABG	n (%)	269 (13,1)	2059/2059
Ergebnis der Koronarangiographie			
Ausschluss KHK	n (%)	371 (18,0)	2056/2059
Diagnose einer KHK	n (%)	1685 (82,0)	2056/2059
Koronare Arteriosklerose	n (%)	353 (17,2)	2056/2059
1-Gefäß KHK	n (%)	343 (16,7)	2056/2059
2-Gefäß KHK	n (%)	400 (19,5)	2056/2059
3-Gefäß KHK	n (%)	589 (28,7)	2056/2059
Laborparameter			

hs-TnI [ng/l]	Median (IQR)	4,3 (2,2-9,4)	2059/2059
eGFR [ml/min/1,73m²]	Median (IQR)	87,17 (70,84-104,54)	2059/2059
Gesamtcholesterin [mg/dl]	Median (IQR)	192 (163-224)	2024/2059
LDL-Cholesterin [mg/dl]	Median (IQR)	110 (85-139)	1975/2059
HDL-Cholesterin [mg/dl]	Median (IQR)	49 (40-60)	2014/2059
Echokardiographie			
EF > 55%	n (%)	1391 (72,6)	1915/2059
Aortenklapppenstenose	n (%)	242 (12,2)	1990/2059

Tabelle 6: Baselinedaten Gesamtkollektiv.

3.1.1. Baselinedaten nach Geschlecht

In Tabelle 7 sind die Baselinedaten nach Geschlechtern aufgeteilt dargestellt. Von den insgesamt 2059 Patienten waren 1393 (67,7%) männlichen und 666 (32,4%) weiblichen Geschlechts. Das mediane Alter betrug für Männer 68,2 Jahre (IQR 59,45-74,51) und für Frauen 70,09 Jahre (IQR 59,93-75,71), wobei der Altersunterschied mit p=0,019 signifikant war.

Im gesamten follow-up Zeitraum starben 415 männliche (29,8%) sowie 160 weibliche Studienteilnehmer (24,0%), hieraus ergab sich ein signifikant häufigeres Erreichen des Endpunktes in der männlichen Population (p=0.006).

Die Abfrage der kardiovaskulären Risikofaktoren ergab nach Geschlechtern aufgeschlüsselt folgende Ergebnisse: 1205 (86,5%) der Männer hatten einen arteriellen Hypertonus, bei den Frauen waren es 558 (83,8%) der Unterschied war mit p= 0,107 nicht signifikant. Ein Diabetes mellitus lag bei 393 (28,2%) Männern und 158 (23,7%) Frauen vor, der Geschlechterunterschied war mit p=0,033 signifikant. Die Verteilung beim

Rauchen nach Männern und Frauen war 256 (20,2%) zu 99 (16,6%), diese Werte waren mit p=0,053 nicht signifikant. Eine positive Familienanamnese hatten 360 (31,0%) der Männer und 223 (39,7%) der Frauen, p= <0,001. Einen BMI > 30 hatten 510 (36,6%) Männer und 271 (40,8%) Frauen, der p-Wert betrug 0,08.

Die Ergebnisse der durchgeführten Koronarangiographie stellten sich getrennt nach Geschlechtern wie folgt dar. Eine KHK konnte bei 152 (10,9%) Männern und 219 (32,9%) Frauen ausgeschlossen werden, der p-Wert war <0,001. Eine koronare Atherosklerose wurde bei 211 (15,2%) Männern und bei 142 (21,4%) Frauen diagnostiziert, der Geschlechtsunterschied war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant. Die Diagnose einer 1-Gefäß-KHK wurde bei 226 (16,3%) Männern und 117 (17,6%) Frauen gestellt. Hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern, der p-Wert betrug 0,449. Eine 2-Gefäß-KHK wurde bei 306 (22,0%) Männern und 94 (14,1%) Frauen festgestellt, die Signifikanz des Geschlechtsunterschiedes betrug p=<0,001. Eine 3-Gefäß-KHK wurde bei 496 (35,7%) Männern und 93 (14,0%) Frauen diagnostiziert, der p-Wert war <0,001.

Die Bestimmung des hs-TnI in ng/l ergab im Median den Männern 4,9 (IQR 2,5-10,3) und bei den Frauen 3,4 (IQR 1,8-7,4), der Unterschied zwischen Männern und Frauen war hoch signifikant, der p-Wert war < 0,001. Männer hatten im Median eine eGFR in ml/min/1,73m² von 87,85 (IQR 71,82-104,48) und Frauen 84,79 (IQR 68,24-104,54), der p-Wert betrug 0,04, der Unterschied war damit signifikant. Das gemessene Gesamtcholesterin in mg/dl war bei den Männern im Median 184 (IQR 158-217) und bei den Frauen 204 (177-236,75), der p-Wert war <0,001. Das LDL-Cholesterin in mg/dl betrug im Median bei den Männern 105 (IQR 82-134), bei den Frauen 120 (IQR 91-147), der p-Wert betrug <0,001. Die Bestimmung des HDL-Cholesterins in mg/dl ergab bei den Männern im Median 46 (IQR 38-55) und bei den Frauen 58 (IQR 47-69), der Unterschied war signifikant mit p= <0,001.

Die durchgeführte Echokardiographie ergab bei 67,4% der Männer und bei 83,6% der Frauen eine EF>55%, der p-Wert war <0,001. Außerdem hatten 11,5% der Männer und 13,5% der Frauen eine Aortenklappenstenose der p-Wert betrug 0,165.

		Männer	Frauen		
Variable				**p-Wert**	**Daten-verfügbarkeit**
Anzahl	n (%)	1393 (67,65)	666 (32,35)	<0,001	
Alter (Jahre)	Median (IQR)	68,2 (59,45-74,51)	70,09 (59,93-75,71)	0,019	2059/2059
Verstorben während follow-up	n (%)	415 (29,8)	160 (24,0)	0,006	2059/2059
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertonie	n (%)	1205 (86,5)	558 (83,8)	0,107	2059/2059
Dyslipidämie	n (%)	1067 (77,3)	504 (76,0)	0,658	2043/2059
Diabetes mellitus	n (%)	393 (28.2)	158 (23,7)	0,033	2059/2059
Rauchen	n (%)	256 (20,2)	99 (16,6)	0,053	1866/2059
Positive Familienanamnese	n (%)	360 (31,0)	223 (39,7)	<0,001	1725/2059
BMI > 30	n (%)	510 (36,6)	271 (40,8)	0,08	2056/2059
Anamnese					
Bekannte PCI	n (%)	557 (40,0)	150 (22,5)	<0,001	2059/2059
Bekannte CABG	n (%)	221 (15,9)	48 (7,2)	<0,001	2059/2059
Ergebnis der Koronarangiographie					
Ausschluss KHK	n (%)	152 (10,9)	219 (32,9)	<0,001	2056/2059
Diagnose einer KHK	n (%)	1239 (89,1)	446 (67,1)	<0,001	2056/2059
Koronare Arteriosklerose	n (%)	211 (15,2)	142 (21,4)	0,001	2056/2059
1-Gefäß KHK	n (%)	226 (16,3)	117 (17,6)	0,449	2056/2059
2-Gefäß KHK	n (%)	306 (22,0)	94 (14,1)	<0,001	2056/2059
3-Gefäß KHK	n (%)	496 (35,7)	93(14,0)	<0,001	2056/2059
Laborparameter					
Hs-TnI [ng/l]	Median (IQR)	4,9 (2,5-10,3)	3,4 (1,8-7,4)	<0,001	2059/2059
eGFR [ml/min/1,73m²]	Median (IQR)	87,85 (71,82-104,48)	84,79 (68,24-104,54)	0,04	2059/2059
Gesamtcholesterin [mg/dl]	Median (IQR)	184 (158-217)	204 (177-236,75)	<0,001	2024/2059

LDL-Cholesterin [mg/dl]	Median (IQR)	105 (82-134)	120 (91-147)	<0,001	1975/2059
HDL-Cholesterin [mg/dl]	Median (IQR)	46 (38-55)	58 (47-69)	<0,001	2014/2059
Echokardiographie					
EF > 55%	n (%)	875 (67,4)	516 (83,6)	<0,001	1915/2059
Aortenklapppenstenose	n (%)	154 (11.5)	88 (13,5)	0,165	1990/2059

Tabelle 7: Baselinedaten nach Geschlecht.

3.2. Prognostische Wertigkeit von hs-TnI

Abbildung 3 zeigt eine receiver operating characteristic (ROC) Kurve auf deren Ordinate (y-Achse) die Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität) und auf der Abszisse (x-Achse) die Falsch-Positiv-Rate (1-Spezifität) bei verschiedenen gemessenen hs-TnI Konzentrationen dargestellt sind. Die area under the curve beträgt 0,730. Bei einer gemessenen hs-TnI Konzentration von 4,05ng/l besteht das günstigste Verhältnis zwischen einer Richtig-Positiv-Rate von (77,2%) und einer Falsch-Positiv-Rate (57,3%).

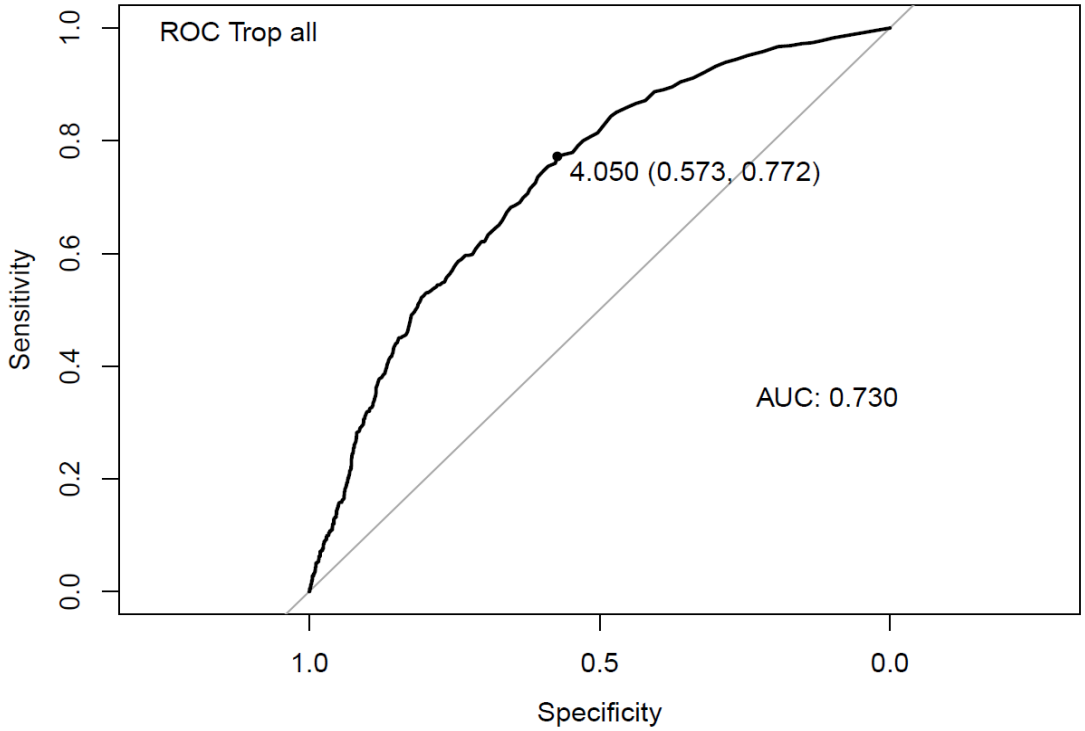


Abbildung 3: receiver operating characteristic (ROC) Kurve hs-TnI Männer und Frauen.

Vierfeldertafel hs-TnI Gesamtpopulation

In Tabelle 8 sind in einer Vierfeldertafel mit den Parametern lebend und tot die Patienten unterhalb des hs-TnI Grenzwertes von 4,05ng/l und oberhalb eingetragen.

Insgesamt waren zum Zeitpunkt der follow-up Abfrage von den 2059 Patienten 575 (27,9%) verstorben. 981 (47,6%) Patienten hatten einen gemessenen hs-TnI Wert oberhalb des Youden-Index ermittelten Grenzwertes von 4,05ng/l. Davon waren 131

(13,35%) zur follow-up Abfrage verstorben. 1078 (52,4%) lagen über dem Grenzwert von 4,05ng/l, davon waren 444 (41,2%) zum Abfragezeitpunkt verstorben.

	lebend	**tot**
hs-TnI < 4,05ng/l	850	131
hs-TnI > 4,05ng/l	634	444

Tabelle 8: Vierfeldertafel hs-TnI Gesamtpopulation.

Der negative prädikative Wert (NPW) wurde mit 87% angegeben, der positive prädikative Wert (PPW) mit 41%.

3.2.1. Baselinedaten nach hs-TnI

In Tabelle 9 sind die Baselinedaten nach dem von uns ermittelten hs-TnI Grenzwert von 4,05mg/nl aufgeschlüsselt. Wir bezeichnen folgend alle hs-TnI Werte > 4,05ng/l als positiv, darunter als negativ, da dieser Wert, wie oben dargestellt, am besten zwischen Überleben und Versterben diskriminiert. 1078 waren positiv getestet, 981 negativ. Von den hs-TnI positiv getesteten Probanden waren 286 (26,5%) weiblich, wohingegen 380 (38,7%) der negativ getesteten Probanden weiblich waren. Das mediane Alter aller mit einem positiven hs-TnI lag bei 72,08 Jahren (IQR 64,4-77,05), bei den Teilnehmern mit einem negativen hs-TnI lag das mediane Alter bei 63,64 Jahren (IQR 55,84-71,53), der p-Wert war <0,001. Während des follow-ups sind 444 (41,2%) Teilnehmer mit einem positiven hs-TnI verstorben und 131 (13,4%) Teilnehmer mit einem negativem hs-TnI, der p-Wert war < 0,001.

Von den positiv getesteten Teilnehmern hatten 960 (89,1%) einen arteriellen Hypertonus, von den negativ getesteten 803 (81,9%). Die Werte waren mit einem p-Wert < 0,001 signifikant. Bei 829 (77,5%) der positiven Teilnehmer lag eine Dyslipidämie vor sowie bei 742 (76,3%) der negativ Getesteten, der p-Wert betrug 0,501. Einen Diabetes mellitus hatten 346 (32,1%) der Positiven und 205 (20,9%) der Negativen, der p-Wert betrug 0,023. Von den positiv getesteten Probanden gaben 166 (16,9%) an zu rauchen, bei den negativ getesteten Probanden waren 189 (21,4%) Raucher. Der p-Wert betrug 0,023. Eine

positive Familienanamnese hatten 257 (28,4%) der positiv getesteten Probanden und 326 (39,7%) der negativ getesteten Probanden , die Werte waren mit einem p-Wert < 0,001 signifikant. 432 (40,2%) Teilnehmer mit einem positiven hs-TnI-Wert hatten einen BMI > 30 und 349 (35,6%) der negativen Teilnehmer, der p-Wert betrug 0,037.

Von den Teilnehmern mit einem positivem hs-TnI gaben 406 (37,7%) an, bereits eine PCI in der Vergangenheit gehabt zu haben, bei den Teilnehmern mit einem negativem hs-TnI waren es 301 (30,7%). Der p-Wert Betrug 0,001. Einen CABG hatten bereits 185 (17,2%) der Probanden mit einem positivem hs-TnI und 84 (8,6%) in der Gruppe mit einem negativem hs-TnI, der p-Wert war < 0,001.

Von den Teilnehmern mit einem erhöhten hs-TnI-Wert wurde bei 152 (10,9%) in der Koronarangiographie eine KHK ausgeschlossen. Bei den Teilnehmern mit einem nicht erhöhten hs-TnI konnte bei 219 (32,9%) eine KHK ausgeschlossen werden, die Werte waren mit p < 0,001 signifikant. Die Diagnose einer KHK erhielten im Umkehrschluss 1239 (89,1%) vs. 446 (67,1%), der p-Wert war < 0,001. Die Schwere der KHK verteilte sich wie folgt. Eine Koronararteriosklerose wurde bei 211 (15,2%) der positiv Getesteten und bei 142 (21,4%) der negativ Getesteten diagnostiziert, der p-Wert betrug 0,001. Eine 1-Gefäß-KHK wurde bei 266 (16,3%) der Teilnehmer mit einem positiven hs-TnI diagnostiziert und bei 117 (17,6%) der Teilnehmer mit einem negativen hs-TnI, der p-Wert betrug 0,449. Bei 306 (22,0%) der Teilnehmer mit einem positiven hs-TnI wurde eine 2-Gefäß-KHK gefunden, bei Teilnehmern mit einem negativen hs-TnI waren es 94 (14,1%), der p-Wert war <0,001. Eine 3-Gefäß-KHK wurde bei 496 (35,7%) der positiv und 93 (14,0%) der negativ getesteten Probanden gefunden, der p-Wert war <0,001.

Der Median des gemessenen hs-TnI in ng/l betrug in der Gruppe der positiv getesteten Teilnehmer 9,1 (IQR 5,7-16,98) und in der Gruppe der negativ getesteten 2,2 (IQR 1,5-3), der p-Wert war < 0,001. Die Nierenfunktion, angegeben als eGFR in ml/min/1,73m² betrug im Median bei den positiven Teilnehmern 79,4 (IQR 62,45-96,41) bei den negativen Getesteten 93,79 (IQR 79,72-11,45), der p-Wert war < 0,001. Das gemessene Gesamtcholesterin in mg/dl betrug bei den Teilnehmern mit einem positiven hs-TnI im Median 187 (IQR 157-220) und bei den negativen 196 (IQR 169-227), der p-Wert war <0,001. Die Bestimmung des LDL Cholesterins in mg/dl ergab bei den positiven einen medianen Wert von 106 (IQR 81-138), bei den negativen 113 (IQR 89-140), der p-Wert

betrug 0,001. Der mediane Wert des HDL-Cholesterins in mg/dl betrug bei den positiven 48 (IQR 39-59), bei den negativen 50 (42-61,75), der p-Wert war < 0,001.

Von den Patienten mit einem positiven hs-TnI hatten 875 (67,4%) eine EF > 55% und bei den Patienten mit einem negativen hs-TnI 516 (83,6%) eine EF > 55%, der p-Wert war < 0,001. 154 (11,5%) der positiven Patienten und 88 (13,5%) der negativen Patienten hatten eine Aortenklappenstenose, der p-Wert betrug 0,165.

Variable		**hs-TnI > 4,05ng/l**	**hs-TnI < 4,05ng/l**	**p-Wert**	**Datenverfügbarkeit**
		n = 1078	n = 981		
Weibliches Geschlecht	n (%)	286 (26.53)	380 (38.74)	p<0,001	2059 / 2059
Alter	median (IQR)	72.08 (64.4−77.05)	63.64 (55.84−71.53)	p<0,001	2059 / 2059
Verstorben während follow-up	n (%)	444 (41.2)	131 (13.4)	p<0,001	2059 / 2059
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertonie	n (%)	960 (89.1)	803 (81.9)	p<0,001	2059 / 2059
Dyslipidämie	n (%)	829 (77.5)	742 (76.3)	0.501	2043 / 2059
Diabetes mellitus	n (%)	346 (32.1)	205 (20.9)	p<0,001	2059 / 2059
Raucher	n (%)	166 (16.9)	189 (21.4)	0.023	1866 / 2059
Positive Familienanamnese	n (%)	257 (28.4)	326 (39.7)	p<0,001	1725 / 2059
BMI>30	n (%)	432 (40.2)	349 (35.6)	0.037	2056 / 2059
Anamnese					
Bekannte PCI	n (%)	406 (37.7)	301 (30.7)	0.001	2059 / 2059
Bekannte CABG	n (%)	185 (17.2)	84 (8.6)	p<0,001	2059 / 2059
Ergebnis der Koronarangiographie					
Ausschluss einer KHK	n (%)	152 (10.9)	219 (32.9)	p<0,001	2056 / 2059
Diagnose einer KHK	n (%)	1239 (89.1)	446 (67.1)	p<0,001	2056 / 2059
Koronararteriosklerose	n (%)	211 (15.2)	142 (21.4)	0.001	2056 / 2059
1-Gefäß-KHK	n (%)	226 (16.3)	117 (17.6)	0.449	2056 / 2059
2-Gefäß-KHK	n (%)	306 (22,0)	94 (14.1)	p<0,001	2056 / 2059
3-Gefäß-KHK	n (%)	496 (35.66)	93 (13.98)	p<0,001	2056 / 2059

Laborparameter					
hs-TnI [ng/l]	median (IQR)	9.1 (5.7−16.98)	2.2 (1.5−3)	p<0,001	2059 / 2059
eGFR [ml/min/1,73m²]	median (IQR)	79.4 (62.45−96.41)	93.79 (79.72−110.45)	p<0,001	2059 / 2059
Gesamtcholesterin [mg/dl]	median (IQR)	187 (157−220)	196 (169−227)	p<0,001	2024 / 2059
LDL-Cholesterin [mg/dl]	median (IQR)	106 (81−138)	113 (89−140)	0.001	1975 / 2059
HDL-Cholesterin [mg/dl]	median (IQR)	48 (39−59)	50 (42−61.75)	p<0,001	2014 / 2059
Echokardiographie					
EF > 55%	n (%)	875 (67.41)	516 (83.63)	p<0,001	1915 / 2059
Aortenklappenstenose	n (%)	154 (11.5)	88 (13.5)	0.165	1990 / 2059

Tabelle 9: Baselinedaten nach hs-TnI > oder < 4,05ng/l.

3.3. Geschlechtsunterschiede in der prognostischen Wertigkeit von hs-TnI

3.3.1. Prognostische Wertigkeit von hs-TnI bei Frauen

Abbildung 4 zeigt eine ROC-Kurve, in welcher die Sensitivität und die Spezifität verschiedener, gemessener hs-TnI Konzentrationen bei Frauen eingetragen ist. Die area under the curve beträgt 0,756. Der Youden-Index nahm bei einer hs-TnI Konzentration von 4,25ng/l mit einer Sensitivität von 0,69 und einer Spezifität von 0,7 den höchsten Wert an. Somit liegt bei Frauen der beste Grenzwert zur Diskriminierung zwischen Tod und Überleben zum follow-up Zeitpunkt bei 4,25ng/l.

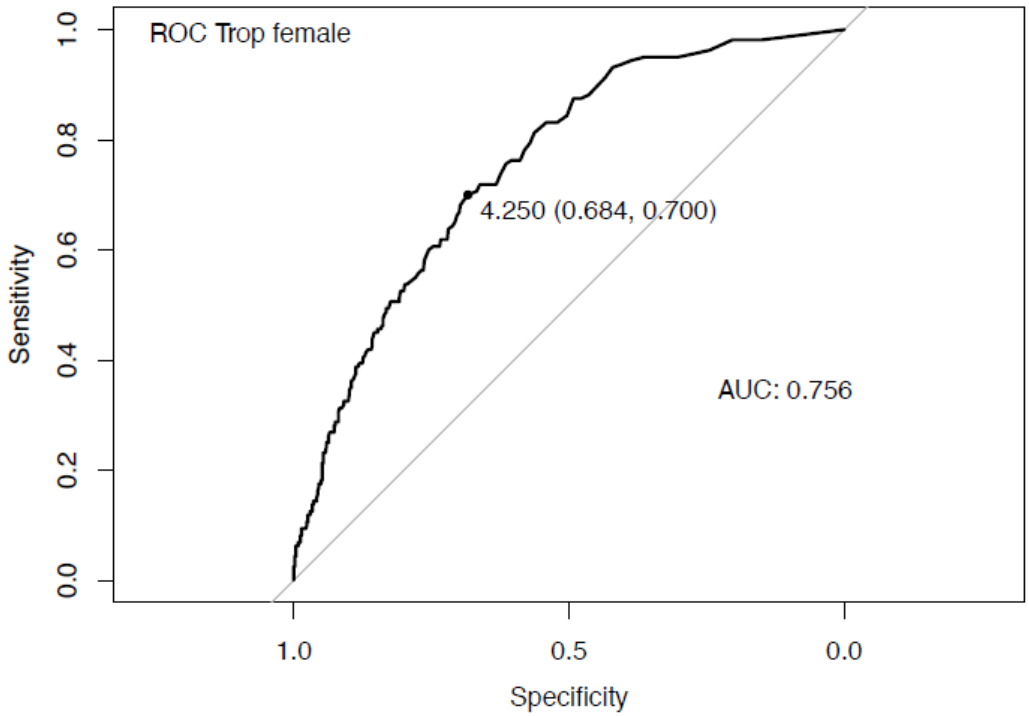


Abbildung 4: receiver operating characteristic (ROC) Kurve hs-TnI Frauen.

Vierfeldertafel hs-TnI Frauen

In Tabelle 10 ist in einer Vierfeldertafel die Anzahl der verstorbenen und lebenden Frauen, unterteilt durch den hs-TnI Grenzwert von 4,25 ng/l, eingetragen.

Insgesamt waren zum Zeitpunkt der follow-up Abfrage von den 666 Patientinnen 160 (24,0%) verstorben, 506 (76,0%) überlebten. Einen unterhalb des Grenzwerts von 4,25ng/l liegenden hs-TnI Wert hatten 394 (59,2%) Frauen, davon waren 48 (12,2%) bei der follow-up Abfrage verstorben. 272 (40,8%) Patientinnen hatten einen hs-TnI Wert oberhalb des Grenzwertes, davon waren 112 (41,2%) zum Abfragezeitpunkt verstorben. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war signifikant.

	lebend	**tot**
hs-TnI < 4,25ng/l	346	48
hs-TnI > 4,25ng/l	160	112

Tabelle 10: Vierfeldertafel hs-TnI Frauen

Der negative prädikative Wert (NPW) wurde mit 88% angegeben, der positive prädikative Wert (PPW) mit 41%.

Erreichen Endpunkt nach hs-TnI Grenzwert Frauen

In Abbildung 6 und Abbildung 6 erfolgt die graphische Darstellung der Überlebens- und Sterbenshäufigkeit bei Frauen mit einem nach unserem Grenzwert definierten positiven und negativen hs-TnI.

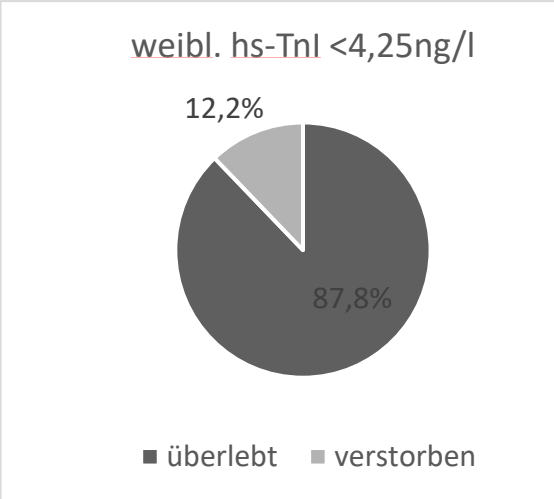


Abbildung 5: Überleben und Sterben bei Frauen mit hs-TnI < 4,25ng/l.

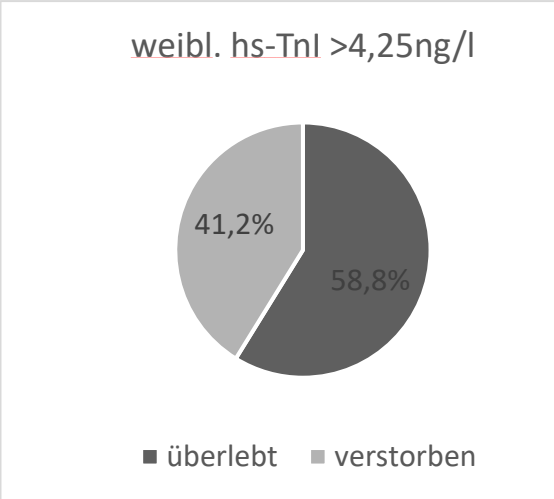


Abbildung 6: Überleben und Sterben bei Frauen mit hs-TnI > 4,25ng/l.

Vergleich verschiedener weiblicher Subpopulationen bezüglich der Häufigkeit des Erreichens des Endpunktes

In Abbildung 7 erfolgt die graphische Darstellung der Häufigkeit des Erreichens des Endpunktes Tod mit dem zusätzlichen Parameter Nachweis oder Ausschluss einer KHK und dem geschlechtsspezifischen cut-off Wert für hs-TnI. Zusätzlich testeten wir die Signifikanz der verschiedenen Gruppen gegeneinander mittels einer Benjamin-Hochberg Adjustierung und haben die Ergebnisse für multiples Testen adjustiert.

Wir teilten die weibliche Studienpopulation in vier Gruppen ein: 1. Frauen mit einem hs-TnI < 4,25ng/l ohne Nachweis einer KHK, 2. Frauen mit einem hs-TnI < 4,25ng/l und Nachweis einer KHK, 3. Frauen mit einem hs-TnI > 4,25ng/l ohne Nachweise einer KHK und 4. Frauen mit einem hs-TnI > 4,25ng/l und dem Nachweis einer KHK.

In der ersten Gruppe erreichten 6,4% den Endpunkt. In der zweiten Gruppe verstarben während des follow-ups 16,0% der Teilnehmerinnen. In der dritten Gruppe verstarben 29,0% der Teilnehmerinnen, in der vierten 45,0%.

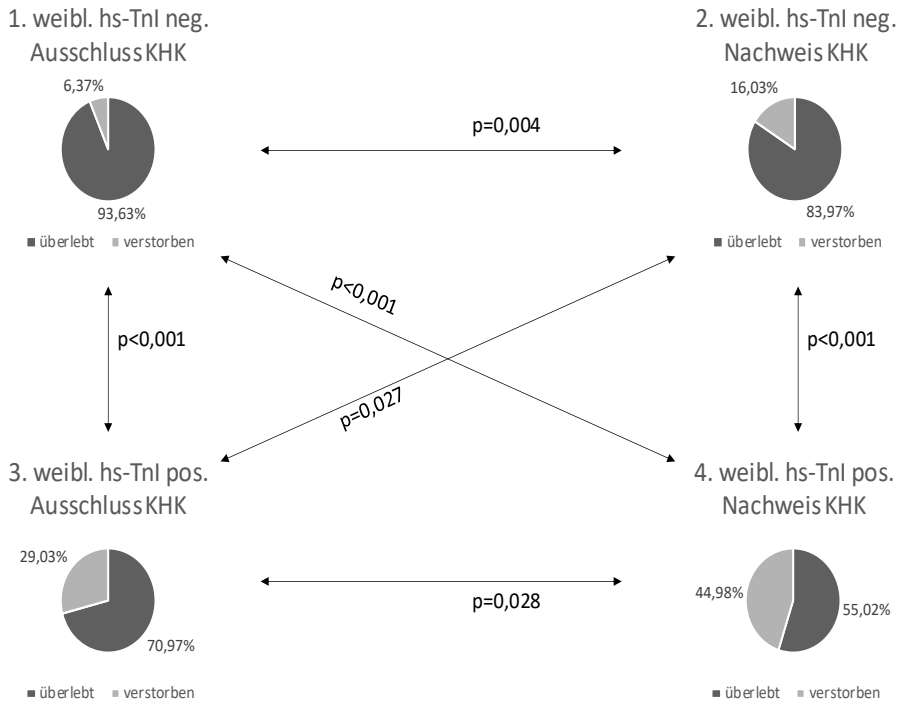


Abbildung 7: Vergleich verschiedener weiblicher Subpopulationen und deren Signifikanz untereinander.

Vergleicht man die Ergebnisse der Gruppen untereinander waren alle mit $p<0,05$ signifikant.

3.3.2. Prognostische Wertigkeit von hs-TnI bei Männern

In Abbildung 8 sind in einer ROC-Kurve die verschiedenen hs-TnI Konzentrationen der männlichen Patienten mit der jeweiligen Sensitivität und Spezifität eingetragen. Die area under the curve beträgt 0,716. Die hs-TnI-Konzentration, welche am besten zwischen Tod und Überleben bei Männern diskriminiert ist mit 8,35ng/l angegeben. Dies bei einer Sensitivität von 0,55 und einer Spezifität von 0,79.

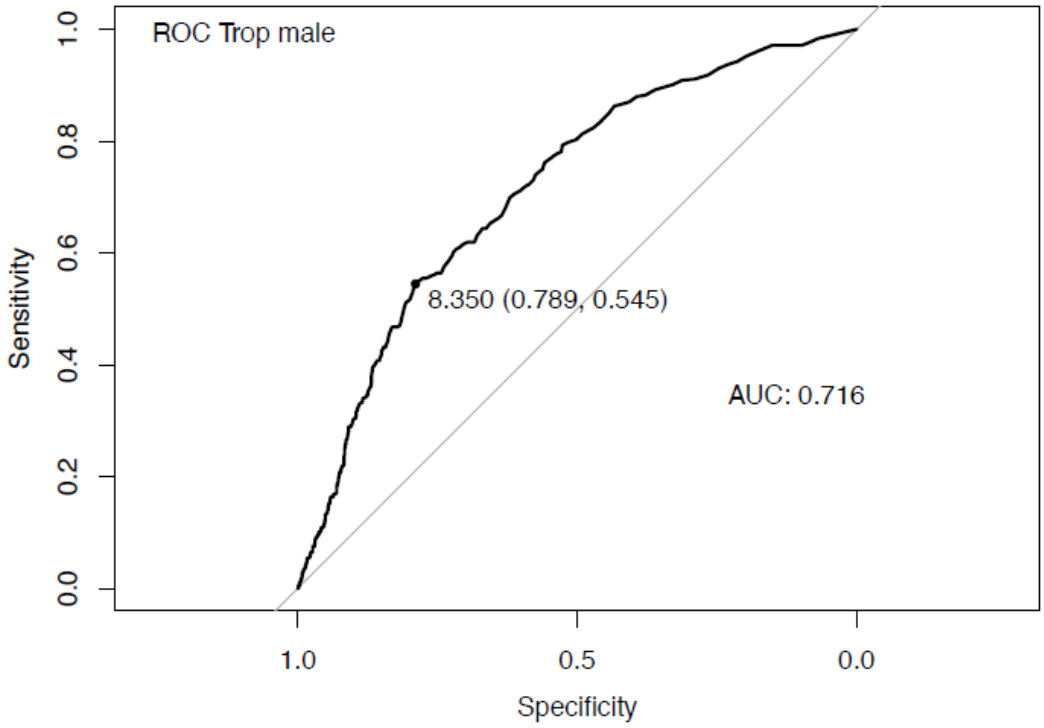


Abbildung 8: receiver operating characteristic (ROC) Kurve hs-TnI Männer.

Vierfeldertafel hs-TnI Männer

Tabelle 11 zeigt eine Vierfeldertafel für die 1393 männlichen Patienten, welche die Anzahl der überlebenden 978 (70,2%) und verstorbenen Patienten 415 (29,8%) nach hs-TnI Grenzwert anzeigt.

961 (69,0%) der männlichen Patienten hatten einen hs-TnI Wert von < 8,35ng/l, davon waren 189 (19,7%) zum Abfragezeitpunkt verstorben. 432 (31,0%) lagen oberhalb des Grenzwertes, davon sind 226 (52,3%) verstorben.

	lebend	**tot**
hs-TnI < 8,35ng/l	772	189
hs-TnI > 8,35ng/l	206	226

Tabelle 11: Viefeldertafel hs-TnI Männer.

Der negative prädikative Wert (NPW) wurde mit 80% angegeben, der positive prädikative Wert (PPW) mit 52%.

Erreichen des Endpunkts nach hs-TnI Grenzwert Männer

In Abbildung 9 und Abbildung 10 erfolgt die graphische Darstellung der Überlebens- und Sterbenshäufigkeit bei Männern mit einem nach unserem Grenzwert definierten positiven und negativen hs-TnI.

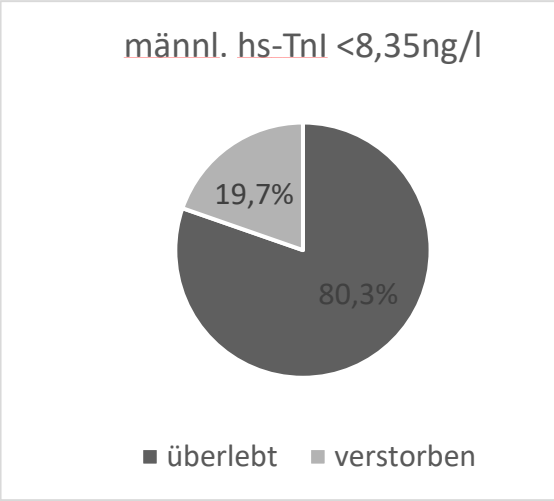


Abbildung 9: Überleben und Sterben bei Männern mit hs-TnI < 8,35ng/l.

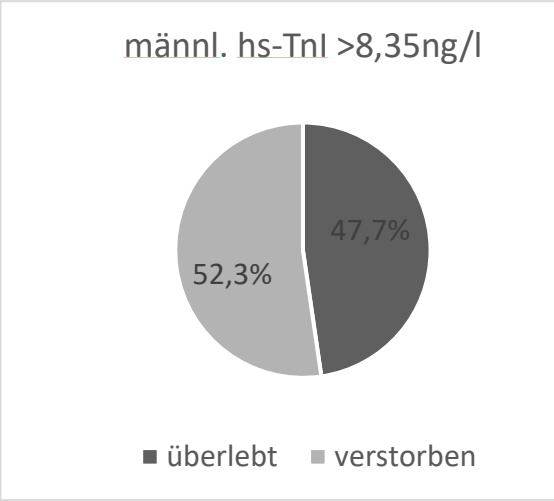


Abbildung 10: Überleben und Sterben bei Männern mit hs-TnI > 8,35ng/l.

Vergleich verschiedener männlicher Subpopulationen bezüglich der Häufigkeit des Erreichens des Endpunktes

In Abbildung 11 erfolgt die graphische Darstellung der Häufigkeit des Erreichens des Endpunktes Tod mit dem zusätzlichen Parameter Nachweis oder Ausschluss einer KHK und den von uns ermittelten geschlechtsspezifischen Cut-off Wert von hs-TnI. Außerdem berechneten wir die Signifikanz der einzelnen Gruppenergebnisse untereinander mittels Benjamin-Hochberg Adjustierung.

Wir teilten die männliche Studienpopulation in vier Gruppen ein: 1. Männer mit einem hs-TnI < 8,35ng/l ohne Nachweis einer KHK, 2. Männer mit einem hs-TnI < 8,35ng/l und Nachweis einer KHK, 3. Männer mit einem hs-TnI > 8,35ng/l ohne Nachweise einer KHK und 4. Männer mit einem hs-TnI > 8,35ng/l und dem Nachweis einer KHK.

In der ersten Gruppe erreichten 11,2% den Endpunkt. In der zweiten Gruppe verstarben während des follow-ups 20,9 % der Teilnehmer. In der dritten Gruppe verstarben 41,7% der Teilnehmer, in der vierten 53,3%.

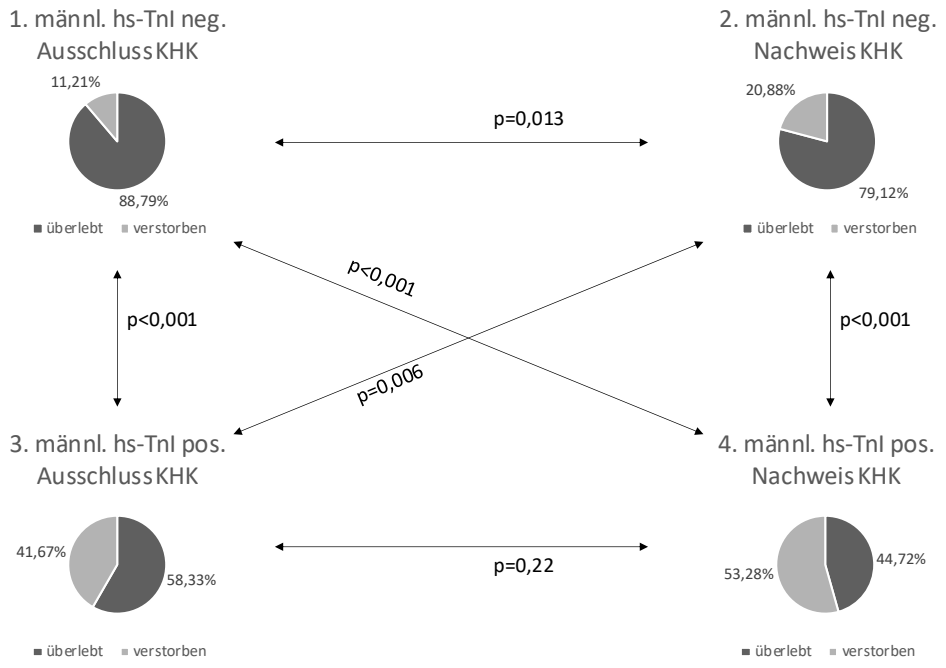


Abbildung 11: Vergleich verschiedener männlicher Subpopulationen und deren Signifikanz untereinander.

Nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,22 waren die Unterschiede der Ergebnisse in den Gruppen 3 und 4. Die Ergebnisse beim Vergleich der restlichen Gruppen waren signifikant mit $p<0,05$.

3.4. Signifikanz zwischen den Geschlechtern

In Abbildung 12 und Tabelle 12 ist das Erreichen des Endpunktes für verschiedene Gruppen und die Signifikanz der verschiedenen Testergebnisse dieser Gruppen untereinander dargestellt. Wir teilten die Probanden nach Geschlecht und jeweils positiven und negativem geschlechtsspezifischen hs-TnI Grenzwerten (Männer: 8,35ng/l, Frauen: 4,25ng/l) und stellten die Daten mittels Kuchendiagramm da. Die Signifikanz zwischen den Gruppen überprüften wir mittels einer Benjamin-Hochberg Adjustierung und haben die Ergebnisse für multiples Testen adjustiert. Wir teilten in folgende Gruppen ein: Gruppe 1: Frauen mit hs-TnI < 4,25ng/l; Gruppe 2: Männer mit hs-TnI < 8,35ng/l; Gruppe 3: Frauen mit hs-TnI > 4,25ng/l; Gruppe 4: Männer mit hs-TnI > 8,35ng/l.

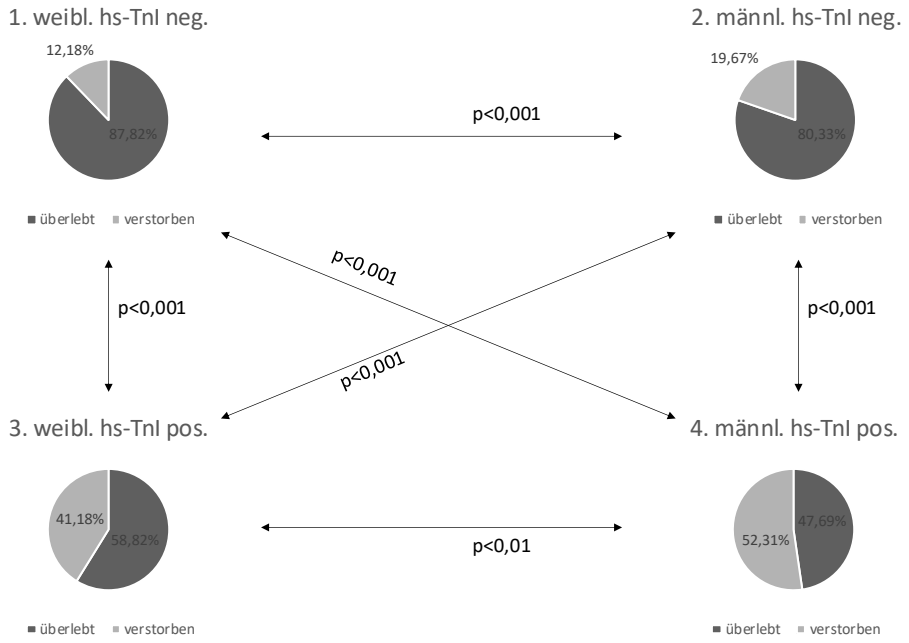


Abbildung 12: Vergleich Männer und Frauen mit hs-TnI positivem und negativem hs-TnI deren Signifikanz untereinander.

		n	p	P adjustiert
männl. Trop. neg.	männl. Trop. pos.	1393	p<0,001	p<0,001
männl. Trop. neg.	weibl. Trop. neg.	1355	p<0,001	p<0,01
männl. Trop. neg.	weibl. Trop. pos.	1233	p<0,001	p<0,001
männl. Trop. pos.	weibl. Trop. neg.	826	p<0,001	p<0,001
männl. Trop. pos.	weibl. Trop. pos.	704	p<0,01	p<0,01
weibl. Trop. neg.	weibl. Trop. pos.	666	p<0,001	p<0,001

Tabelle 12: Signifikanz der verschiedenen Gruppen untereinander.

Werden sämtliche Gruppen untereinander verglichen, waren alle Testergebnisse signifikant. Auch nach Adjustierung für multiples Testen waren die Ergebnisse weiterhin signifikant.

4. Diskussion

Die Leitlinie der ESC zum chronischen Koronarsyndrom widmet dem Aspekt Geschlecht beim CCS-Patient eine halbe Seite. Es wird anerkannt, dass Frauen in kardiovaskulären Studien unterrepräsentiert sind und sich daraus ein Mangel an validen Daten ergibt (36). Studien konnten zeigen, dass es sowohl für die 99. Perzentile als auch bei der Vorhersage zukünftiger kardialer Ereignisse oder der Gesamtmoralität Unterschiede in der Interpretation der kardialen Troponin Werte zwischen den Geschlechtern gibt. Diese neueren Erkenntnisse finden sich allerdings in der aktuellen Leitlinie nicht wieder (18; 26; 34; 36–38; 60; 72).

In der CCS-Leitlinie der ECS wird die Bestimmung von hs-cTn nicht routinemäßig empfohlen. Aktuell spielen hs-cTn in der klinischen Routine vor allem eine zentrale Rolle beim ACS zur Unterscheidung zwischen Nicht-ST-Hebungsinfarkt und instabiler Angina pectoris (25; 70; 82; 84). Somit beeinflussen hs-cTn beim ACS maßgeblich die weitere Therapie und sind ein wichtiger Teil der Risikostratifizierung (23; 25; 70; 82).

Das Paradigma, dass kardiale Troponine nur in pathologischen Zuständen zu finden sind, konnte in neueren Untersuchungen widerlegt werden. Es konnten geringe Konzentrationen bei Probanden ohne eine akute oder chronische kardiale Vorgeschichte nachgewiesen werden (34; 38; 46; 61; 62). Die Mechanismen, die für die chronische Troponinfreisetzung verantwortlich sind, sind aktuell noch nicht endgültig geklärt, aber Prozesse wie Kardiomyozytenhypertrophie, Apoptose, erhöhter physiologischer Zellumsatz und myokardiale Fibrose können dazu beitragen (45; 81; 82; 86). Die Interpretation dieser Werte stellt eine Herausforderung dar und ist aktuell Ziel vieler Studien.

Dies hat uns dazu veranlasst zu untersuchen, ob es einen Geschlechtsunterschied in der prognostischen Aussagekraft von hs-TnI über zukünftige kardiale Ereignisse gibt. In der aktuellen klinischen Routine werden bei der Risikostratifizierung männliche Patienten schneller einer Therapie zugeführt als weibliche Patienten. Ein einfach zu bestimmender und ubiquitär verfügbarer Laborparameter wie hs-TnI spielt aktuell in der Risikostratifizierung keine Rolle.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass erstens aktuell als normwertig geltende hs-TnI Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile eine prognostische Aussage bezüglich der Gesamtmortalität zulassen; zweitens sich der optimale Wert, um zwischen Überleben und Versterben zu diskriminieren zwischen den Geschlechtern signifikant unterscheidet und für Frauen bei 4,25ng/l zu liegen scheint und für Männer bei 8,35ng/l.

4.1. Kardiale Troponine beim chronischen Koronarsyndrom

Wenn hs-cTn Tests verwendet werden, können in einer gesunden, zufällig ausgewählten Population niedrige Troponin-Werte nachgewiesen werden. Diese Werte unterhalb der 99. Perzentile können Ausdruck einer chronischen myokardialen Zellschädigung sein und sind aktuell Gegenstand der Forschung. Die prognostische Unabhängigkeit von hs-cTn bei Patienten mit CCS war Gegenstand vieler Publikationen (19; 34; 46; 51; 61; 62; 75). In den aktuellen Leitlinien zur Behandlung des CCS wird die Bestimmung von cTn nur bei Verdacht auf klinische Instabilität empfohlen. Die Autoren würdigen in der Verwendung von cTn einen zusätzlichen prognostischen Wert, sehen aber trotzdem im Moment keine Belege dafür, dass die routinemäßige Verwendung zu einer besseren Versorgung führt.

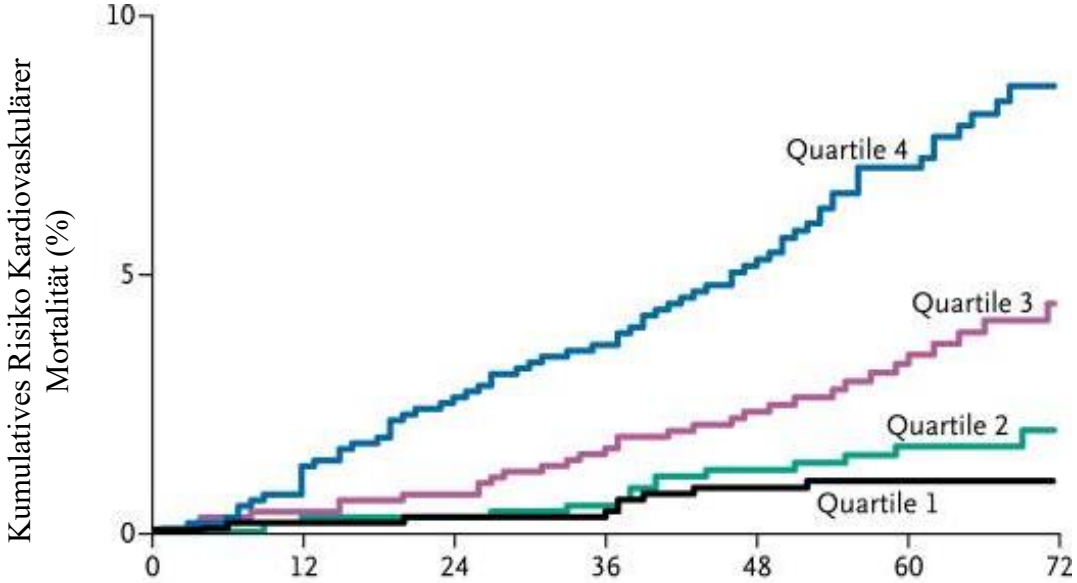
4.1.1. Die PEACE Studie

Die "Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE)" Studie war eine klinische Studie, die zwischen 1996 und 2000 in den USA und Kanada durchgeführt wurde. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmern bei Patienten mit einer koronarern Herzkrankheit zu untersuchen, die keine Symptome einer Herzinsuffizienz aufwiesen. Die ursprüngliche Studie umfasste mehr als 8000 Patienten (68).

In einer Subgruppenanalyse der PEACE Studie konnten Omland et al. einen prognostischen Mehrwehrt von hs-TnT bei Patienten mit einem CCS nachweisen (61). Hierzu wurden bei 3679 Patienten aus der PEACE Studie mit einem hs-TnT-Assay die Plasmakonzentration bestimmt. Alle Patienten hatten eine stabile KHK mit erhaltener linksventrikulärer Funktion. Die Ergebnisse des Tests wurden in Bezug auf die Häufigkeit

kardiovaskulärer Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz) während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,2 Jahren analysiert.

Bei 97,7% der Patienten konnte hs-TnT im Plasma nachgewiesen werden (LOD 0,001µg/l – 0,03µg/l). Bei 11,1% der Patienten konnte ein Wert oberhalb der 99. Perzentile (0,0133µg/) einer gesunden Vergleichspopulation gefunden werden. Die gemessenen Werte wurden in Quartile mit geschlechtsspezifischen Werten eingeteilt (1. Quartil Männer: < 0,004µg/l, Frauen: < 0,003µg/l; 2. Quartil Männer: 0,004-0,006µg/l, Frauen: 0,003-0,005µg/l; 3. Quartil Männer 0,006-0,01µg/l, Frauen 0,005-0,007µg/l, 4. Quartil Männer > 0,01µg/l, Frauen 0,007µg/l), wobei das erste Quartil als Referenz genommen wurde.



hs-TnT Konzentration in µg/l	1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil
Männer	<0,004	0,004-0,006	0,006-0,01	>0,01
Frauen	<0,003	0,003-0,005	0,005-0,007	<0,007

Abbildung 13: Kumulatives Risiko Kardiovaskulärer Mortalität n. Omland et al. (2009) (61).

Abbildung 13 veranschaulicht das zunehmende Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in Abhängigkeit der hs-TnT Konzentration. Ebenso zeigte sich, dass Frauen bei niedrigeren Werten eine höhere Mortalität aufweisen. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit unserer Arbeit, die einen Unterschied in der prognostischen Aussagekraft von hs-TnI bei Männern und Frauen fand.

Die Analyse weiterer Daten aus dem Patientenkollektiv der PEACE Studie lassen ebenfalls Rückschlüsse auf die prognostische Wertigkeit von hs-TnI zu (62). Omland et al. haben in einr Subgruppenanalyse bei 3623 Patienten der PEACE Studie mit einem hs-TnI Assay die prognostische Relevanz von hs-TnI untersucht. Es wurde das gleiche Assay benutzt wie in der hier vorliegenden Arbeit. Bei 98,5% der Probanden konnte hs-TnI oberhalb des limit of detection (LOD: 1,2ng/l) gemessen werden. Der mediane Observationszeitraum betrug 5,2 Jahre. Die definierten Endpunkte waren kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt. Die Ergebnisse wurden erneut in geschlechtsspezifische Quartile eingeteilt (1. Quartil: Männer 1,2-3,0 ng/l, Frauen 1,2-2,5ng/l; 2. Quartil: Männer 3,1-4,5ng/l, Frauen 2,6-3,9 ng/l; 3. Quartil: Männer 4,6-7,3 ng/l, Frauen 4,0-7,0 ng/l; 4. Quartil: Männer 7,4-610 ng/l, Frauen 6,4-577 ng/l).

Omland et al. konnten eine Korrelation zwischen höheren hs-TnI Werten und dem Eintreten des Endpunktes zeigen. Die Ergebnisse waren adjustiert auf die gängigen kardialen Risikofaktoren (wie Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, LVEF, Rauchen) unabhängige Risikoprädiktoren. Werte oberhalb der geschlechtsspezifischen 75. Perzentile (Männer: 4,2ng/l, Frauen 2,8ng/l) zeigten ein schlechteres Outcome. Dies deckt sich mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit. Wir fanden für Frauen und Männer in unserer Population unterschiedliche Grenzwerte (Frauen: 4,25ng/l; Männer: 8,35ng/l), um zwischen Überleben oder Versterben bestmöglich zu diskriminieren. Die Ergebnisse von Omland et al. unterstützen die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit, dass zur optimalen Risikostratifizierung für Männer und Frauen die hs-TnI Konzentrationen unterschiedlich zu interpretieren sind.

Beim Vergleich der Baselinedaten des PEACE-Kollektivs und der hier vorliegenden Arbeit ist ersichtlich, dass in unserer Studie der Altersschnitt höher war (68,8 Jahre vs. 64 Jahre) sowie ein höherer Anteil von Frauen eingeschlossen wurde (32,4% vs. 18,0%),

ebenso zeigte sich eine bessere LV-Funktion (72,6% > 55% vs. 65% > 50%) in unserer Population. Trotz dieser geringen Abweichungen in den Baselinedaten zeigen sich vergleichbare Ergebnisse der beiden Arbeiten (62).

4.2. Geschlechtsunterschiede in der prognostischen Aussagekraft von kardialen Troponinen

4.2.1. Die Generation Scotland Scottish Family Health Studie

Kimenai et al. untersuchten an einer Subpopulation aus der „Generation Scotland Scottish Family Health Study“ die unterschiedliche prognostische Aussagekraft für Männer und Frauen von hs-TnI und hs-TnT für die primären Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt und Stroke (38). Hierzu wurden aus der 24090 Probanden umfassenden „Generation Scotland Scottish Family Health Study“ 19501 Teilnehmer zwischen 35 und 65 Jahren ausgewählt. Das durchschnittliche Alter betrug 47 Jahre, wobei sich der Frauenanteil auf 58% belief. Den primären Endpunkt der Studie erreichten 2,7% der Frauen und 5,1% der Männer. Der mediane Observationszeitraum betrug 7,9 Jahre (IQR: 7,1-9,2). Die Konzentrationen von hs-TnI waren im Median bei Frauen niedriger als bei Männern (1,5ng/l vs. 2,5ng/l), bei 66,1% der Frauen und 86,8% der Männer lag der hs-TnI Wert oberhalb des LOD. Die Autoren berechneten die Hazard ratio für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses nach 5 Jahren für verschiedene Konzentrationen. Bei einem Grenzwert von 10ng/l bei hs-TnI lag die Hazard ratio im Vergleich zum limit of blank für Frauen bei 9,7 und für Männer bei 5,6. Laut Kimenai et al. konnte hs-TnI gut das 5 Jahres Risikos für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen vorhersagen. Es zeigte sich ein Trend zur genaueren Vorhersage bei Frauen (Frauen: AUC 0,73 vs. Männer: AUC 0,68; p=0,08) (38).

Aufgrund der sehr hohen Probandenzahl von annähernd 20000 konnten sehr belastbare Daten und Ergebnisse gewonnen werden. Der Altersschnitt in der Generation Scotland Scottish Family Health Study betrug 47 Jahre. In der hier vorliegenden Arbeit betrug der Altersschnitt aufgerundet 69 Jahre und lag damit deutlich höher. Dies ist mit den unterschiedlichen Studiendesigns zu erklären. In der vorliegenden Arbeit wurden

Patienten mit einer Einweisung zur elektiven Koronarangiographie eingeschlossen, wodurch sich der Altersdurchschnitt erhöhte. In der „Generation Scotland Scottish Family Health Study“ wurden stattdessen gesunde Probanden zwischen 18 bis 98 Jahren eingeschlossen, die sich in hausärztlicher Behandlung befanden. Beim Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Hyperlipidämie) wies das Patientenkollektiv in unserer Arbeit ein ungünstigeres Risikoprofil auf.

Im Gegensatz zu den hier vorliegenden Ergebnissen konnten Kimenai et al. die gemessenen Werte zum Baselinezeitpunkt nicht mit einer kardialen Bildgebung oder den Ergebnissen einer Koronarangiographie korrelieren.

Trotz der Unterschiede im Studiendesign und den Baselinedaten kommen Kimenai et al. zu den gleichen Schlüssen wie die vorliegende Arbeit. So konnte auch hier gezeigt werden, dass hs-TnI ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse sowohl bei Frauen als auch bei Männern ist, wobei hs-TnI bei Frauen ein stärkerer Prädiktor zu sein scheint. Es wurde außerdem gezeigt, dass um eine gleichwertige Risikostratifizierung für Männer und Frauen zu gewährleisten bei der Verwendung von hs-TnI geschlechterspezifische Ansätze notwendig sind (38).

4.2.2. Die HUNT Studie

Eine weitere große Studie, die Geschlechtsunterschiede in der prognostischen Aussagekraft von hs-TnI untersuchte, ist die HUNT Studie (60). Omland et al. bestimmten bei 4431 Männer und 5281 Frauen hs-TnI. Die Proben stammten alle von Teilnehmern der HUNT (North-Trondelag Health Study) Studie und wurden zwischen 1995 und 1997 gesammelt. Das follow-up erfolgte im Schnitt nach 13,9 Jahren und wurde über das norwegische Sterberegister erhoben. Hs-TnI konnte bei 98% der Männer und 94,7% der Frauen nachgewiesen werden. Während des follow-up Zeitraums verstarben 708 Probanden an einer kardiovaskulären Ursache. Die Autoren konnten eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des gemessenen hs-TnI und der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse für beide Geschlechter nachweisen. Bei Werten < 3ng/l hatten Frauen ein signifikant kleineres Risiko als Männer ($p < 0{,}001$). Bei Werten > 9ng/l hingegen hatten Frauen ein signifikant höheres Risiko als Männer (vgl. Abbildung 14). Omland et al.

errechneten anhand der erhobenen Daten den optimalen geschlechtsspezifischen Cut-off um zwischen Überleben und Versterben zu diskriminieren. Die optimalen Grenzwerte wurden mittels Youden-Index bestimmt. Der Grenzwert lag bei 3,85ng/l bei Frauen und 5,65ng/l bei Männern. Die AUC betrug bei den Frauen 0,84 und bei den Männern 0,72 (60).

Omland et al. unterstützen mit dieser Studie die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit. Die Autoren postulieren einen unterschiedlichen Grenzwert für die verschiedenen Geschlechter um zwischen Überleben und Sterben zu diskriminieren. Diese Werte lagen bei in der vorliegenden Arbeit etwas höher; Frauen 4,25ng/l vs. 3,85ng/l, Männer 8,35ng/l vs. 5,65ng/l. Der Unterschied lässt sich durch die verschiedenen Studienpopulationen erklären. Während die vorliegende Arbeit Patienten einschloss, die zur elektiven Koronarangiographie eingewiesen wurden, griffen Omland et al. auf einen Bevölkerungsschnitt zurück. Daher weist die Population in der hier vorliegenden Arbeit ein ungünstigeres Risikoprofil an kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen auf. Vorbestehende kardiale Erkrankungen können mit erhöhten hs-TnI Werten einhergehen und somit die etwas höheren Werte erklären (19; 46). In beiden Arbeiten wurden die Proben mit dem Abbott Diagnostics Architect STAT High Sensitive Troponin Assay gemessen, so dass die Werte vergleichbar sind. Ein Unterschied zwischen beiden Arbeiten und eine Limitation der Studie von Omland et al., ist das Fehlen einer kardialen Bildgebung oder Koronarangiographie.

Die HUNT Studie kommt wie die hier vorliegende Arbeit zu dem Ergebnis, dass hs-TnI ein starker Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse ist, wobei er für Frauen ein stärkerer Prädiktor als für Männer zu sein scheint. Daraus ergibt sich, dass zukünftig geschlechtsspezifische Ansätze zur Risikostratifizierung notwendig sein könnten (60).

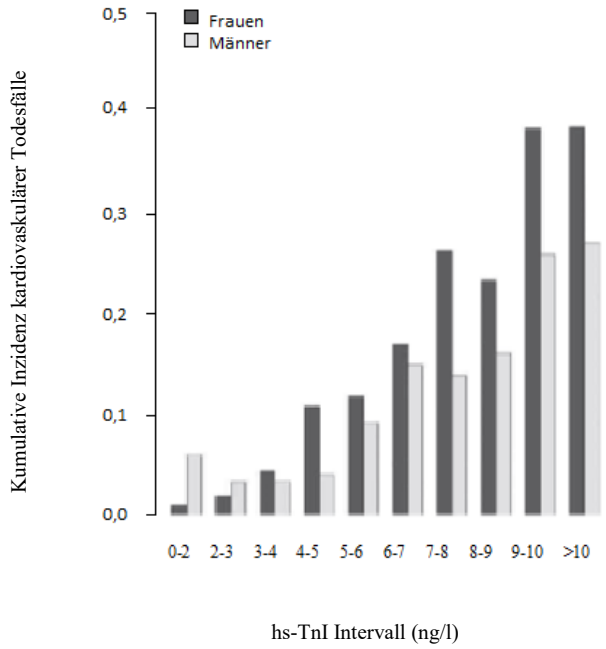


Abbildung 14: Kardiovaskuläre Todesfälle bei Männern und Frauen, eingeteilt in hs-TnI Intervalle (60).

4.2.3. Die ActiFE Studie

Die ActiFE (Activity and Function in the Elderly in Ulm) untersuchte geschlechtsspezifische Ansätze beim Verwenden von Biomarkern als Prädiktor der Gesamtmortalität bei älteren Menschen. Es wurden 1422 Probanden > 65 Jahre eingeschlossen. Der Frauenanteil betrug 43,5% bei einem durchschnittlichen Alter von 75,5 Jahren. Der Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität nach 4 Jahren. Im Beobachtungszeitraum verstarben 125 Probanden. Anamnestisch hatten 53,7% (vs. 85,6% in der vorliegenden Arbeit) einen arteriellen Hypertonus und 13,3% (vs. 26,8%) einen Diabetes mellitus. Die medianen hs-TnI Werte waren bei Männern (6,8ng/l vs. 4,9ng/l in der vorliegenden Arbeit) signifikant höher als bei den Frauen (5,1ng/l vs. 3,4ng/l). Von den 804 Männern verstarben im Beobachtungsintervall 88 vs. 37 von den 618 Frauen. Mit einem Cox'schen Regressionsmodel wurde für jedes Geschlecht eine Beziehung zwischen den log-transformierten Werten von hs-TnI und der Gesamtmortalität berechnet. Die Hazard Ratio betrug für Frauen 3,48 und für Männer 1,98.

Die Studienpopulation der ActiFE Studie war älter als die der hier vorliegenden Arbeit (75,5 Jahre vs. 68,8 Jahre). Trotz des höheren Alters wiesen die Probanden der ActiFE Studie ein etwas günstigeres Risikoprofil auf. Für ActiFE wurden im süddeutschen Raum zufällig Probanden ausgewählt, dies bedingt einen gesünderen Bevölkerungsschnitt als die vorausgewählte Population aus der hier vorliegenden Arbeit. Beiden Arbeiten fehlen genauere Daten zu den Todesursachen, so dass eine genauere Korrelation von hs-TnI mit kardialen und nicht kardialen Todesursachen nicht möglich war. Die Ergebnisse von Dallmeier et al. decken sich dennoch mit anderen Studien und unterstützen auch die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit (18; 34; 38; 60).

4.2.4. Die ARIC Studie

Eine weitere große Bevölkerungsstudie, die sich mit der prognostischen Wertigkeit von hs-TnI beschäftigt, ist die ARIC Studie (34). Jia et al. untersuchten die Proben von 8121 Probanden mit einer unauffälligen kardiovaskulären Anamnese. Das mediane follow-up erfolgte nach 15 Jahren. Endpunkte der Studie waren Diagnose einer KHK, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Tod. Hs-TnI konnte bei 85% der Teilnehmer nachgewiesen werden (LOD: 1,2ng/l), der mediane Wert betrug bei Frauen 1,9ng/l und bei Männern 2,5ng/l. Das durchschnittliche Alter betrug 62,7 Jahre und der Frauenanteil lag bei 57,7%. Höhere hs-TnI Werte korrelierten signifikant mit dem häufigeren Erreichen der Studienendpunkte. Die Autoren beobachteten bei erhöhten hs-TnI Werten ein höheres Risiko für Frauen als für Männer ein chronisches Koronarsyndrom zu entwickeln. Als hs-TnI Grenzwert ermittelten die Autoren 4ng/l für Frauen und 6ng/l für Männer. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass hs-TnI zusätzlich zu einem etablierten Risikostratifizierungsmodel aus den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zu einer Verbesserung der Risikovorhersage führt. Das Ergebnis, dass hs-TnI eine sinnvolle Ergänzung zur Risikostratifizierung ist, deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Jia et al. fanden außerdem geschlechtsspezifische hs-TnI Grenzwerte, welche sich als Prädiktor für ein zukünftiges CCS eignen.

4.3. Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit konnte anhand der analysierten Daten und Blutproben einen robusten Zusammenhang zwischen erhöhten hs-TnI Konzentrationen und einem erhöhtem Mortalitätsrisiko nachweisen. Wir konnten außerdem zeigen, dass Frauen mit einem erhöhtem hs-TnI im Vergleich zu Männern mit einem normwertigen hs-TnI ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko hatten.

Signifikante Unterschiede in der gemessenen hs-TnI-Konzentration wurden zwischen den Geschlechtern beobachtet, Frauen wiesen im Vergleich zu Männern niedrigere Konzentrationen auf. Mit dem bisherigen Ansatz der Risikostratifizierung anhand klinischer Parameter und Risiko Scores wird das Risiko von Frauen nicht ausreichend beachtet. Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass ein einfacher und ubiquitär verfügbarer Laborparameter wie das hs-TnI die Risikostratifizierung verändern könnte. Vergleicht man die Gruppe der Männer, die unter dem von uns festgelegten Grenzwert lagen mit der Gruppe der Frauen mit einem positiven hs-TnI Wert, so hatte die Gruppe der Frauen ein signifikant höheres Risiko zu versterben. Trotz der aktuellen Leitlinie sollte hier frühzeitig eine weiterführende Diagnostik erwogen werden.

Wir konnten ebenso zeigen, dass zur Diskriminierung zwischen Überleben und Tod geschlechtsspezifische Grenzwerte für Männer und Frauen notwendig sind.

4.4. Limitationen

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte in Kliniken der kardiologischen Maximalversorgung. Dies lässt auf eine vorselektierte Patientenauswahl schließen. Aufgrund der räumlichen Nähe zwischen Bad Nauheim und Gießen können die Daten nicht extrapoliert werden. Allerdings konnten aufgrund der wenigen Ausschlusskriterien Real-World-Daten gewonnen werden, wie sie häufig im klinischen Alltag anzutreffen sind. Da die Outcome Erhebung zu einem Stichtag erfolgt ist, konnten keine genauen Sterbedaten erfasst werden, wodurch eine weitere Analyse der Daten im Rahmen einer Cox Regression oder Kaplan Meier Kurve nicht möglich war.

5. Zusammenfassung

In der aktuellen ESC-Leitlinie zum CCS spielt die Bestimmung von hs-TnI als diagnostischer oder prognostischer Marker keine Rolle. Die diagnostische und prognostische Bedeutung von hs-TnI beim CCS konnte bereits in Studien in den letzten Jahren belegt werden. Im Zuge der zunehmend individualisierten Medizin rücken aktuell auch geschlechtsspezifische Diagnose- und Therapieansätze in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen. Ziel dieser Studie war es den Unterschied der prognostischen Aussagekraft von hs-TnI zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die Gesamtmortalität zu untersuchen und einen geschlechtsspezifischen Grenzwert zu ermitteln. Hierzu wurden Daten von 2059 Probanden, welche zur elektiven Koronarangiographie bei Verdacht auf ein CCS eingewiesen wurden, ausgewertet. Das follow-up erfolgte im Schnitt nach 120 Monaten.

Anhand geschlechtsspezifischer ROC-Kurven für hs-TnI aus unseren Daten, konnten wir individuelle hs-TnI-Grenzwerte für Männer (8,35ng/l, AUC 0,72) und Frauen (4,25ng/l, AUC 0,76) ermitteln, welche optimal zwischen Überleben und Versterben diskriminieren. Wir konnten außerdem zeigen, dass Frauen, bei denen eine hs-TnI-Konzentration von >4,25ng/l gemessen wurde ein signifikant höheres Risiko zu versterben hatten im Vergleich zu männlichen Probanden mit hs-TnI-Konzentration <8,35ng/l ($p<0,001$). Demnach zeigen die vorliegenden Daten, dass Frauen von einer hs-TnI Bestimmung bei der Diagnose des CCS in Bezug auf die Gesamtmortalität profitieren können.

6. Summary

In the current ESC guideline for chronic coronary syndrome (CCS), the determination of hs-TnI as a diagnostic or prognostic marker does not play a role. However, the diagnostic and prognostic significance of hs-TnI in CCS has been demonstrated in studies in recent years. With the increasing trend towards individualized medicine, gender-specific diagnostic and therapeutic approaches are currently becoming the focus of scientific investigations. The aim of this study was to examine the difference in the prognostic significance of hs-TnI between men and women in terms of overall mortality and to determine a gender-specific threshold. For this purpose, data from 2059 subjects who were referred for elective coronary angiography due to suspicion of CCS were analyzed. The follow-up period averaged 120 months.

Using gender-specific ROC curves for hs-TnI from our data, we were able to determine individual hs-TnI thresholds for men (8.35 ng/l, AUC 0.72) and women (4.25 ng/l, AUC 0.76) that optimally discriminate between survival and mortality. Furthermore, we were able to demonstrate that women with an hs-TnI concentration >4.25 ng/l had a significantly higher risk of mortality compared to male subjects with hs-TnI concentration <8.35 ng/l ($p<0.001$). Thus, the present data indicate that women may benefit from hs-TnI determination in the diagnosis of CCS in terms of overall mortality.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACE	angiotensin-converting enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AP	Angina Pectoris
AUC	area under the curve
BMI	Body Mass Index
CABG	coronary artery bypass graft
CCS	Chronisches Koronarsyndrom
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CMIA	Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay
cMRT	Kardiale Magentresonanztomographie
DAPT	Duale Plättchen Therapie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
hs-TnI	hochsensitives Troponin-I
Hs-TnT	Hochsensitives Troponin T
INOCA	Ischemia with No Obstructive Coronary Arteries
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoproteins
LOD	limit of detection
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfakrt
NYHA	New York Heart Association
pAVK	peripheren arteriellen Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Intervention
RKI	Robert-Koch-Institut
ROC	receiver operating characteristic
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
STEMI	ST-Hebungs-Mykoardinfakrt
LoQ	limit of quantification

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vortestwahrscheinlichkeit CCS: modifiziert nach Knuuti, Wijns et al. 2020 - ESC Guidelines: (39). 7

Abbildung 2: Schematische Darstellung Aktinfillament nach Huppelsberg (32). 9

Abbildung 3: receiver operating characteristic (ROC) Kurve hs-TnI Männer und Frauen. 26

Abbildung 4: receiver operating characteristic (ROC) Kurve hs-TnI Frauen. 31

Abbildung 5: Überleben und Sterben bei Frauen mit hs-TnI < 4,25ng/l. 32

Abbildung 6: Überleben und Sterben bei Frauen mit hs-TnI > 4,25ng/l. 32

Abbildung 7: Vergleich verschiedener weiblicher Subpopulationen und deren Signifikanz untereinander. 33

Abbildung 8: receiver operating characteristic (ROC) Kurve hs-TnI Männer. 34

Abbildung 9: Überleben und Sterben bei Männern mit hs-TnI < 8,35ng/l. 36

Abbildung 10: Überleben und Sterben bei Männern mit hs-TnI > 8,35ng/l. 36

Abbildung 11: Vergleich verschiedener männlicher Subpopulationen und deren Signifikanz untereinander. 37

Abbildung 12: Vergleich Männer und Frauen mit hs-TnI positivem und negativem hs-TnI deren Signifikanz untereinander. 38

Abbildung 13: Kumulatives Risiko Kardiovaskulärer Mortalität n. Omland et al. (2009) (61). 42

Abbildung 14: Kardiovaskuläre Todesfälle bei Männern und Frauen, eingeteilt in hs-TnI Intervalle (60). 47

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lebenszeitprävalenz ischämische Herzerkrankung nach Sozialstatus und Geschlecht (1; 27). 5

Tabelle 2: Symptome bei Verdacht auf Angina Pectoris (56). 6

Tabelle 3: „Eignungskriterien für die unterschiedlichen nicht-invasiven Verfahren“ (1). 8

Tabelle 4: Empfehlungen zur Lebensstilveränderung nach Möllmann et all 2020 (39; 56). 12

Tabelle 5: 99. Perzentile der Vergleichspopulation laut Hersteller. 17

Tabelle 6: Baselinedaten Gesamtkollektiv. 22

Tabelle 7: Baselinedaten nach Geschlecht. 25

Tabelle 8: Vierfeldertafel hs-TnI Gesamtpopulation. 27

Tabelle 9: Baselinedaten nach hs-TnI > oder < 4,05ng/l. 30

Tabelle 10: Vierfeldertafel hs-TnI Frauen 32

Tabelle 11: Viefeldertafel hs-TnI Männer. 35

Tabelle 12: Signifikanz der verschiedenen Gruppen untereinander. 39

10.Literaturverzeichnis

1. Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (2019), Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 5. Auflage

2. Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002), Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. Circulation 105, 310–315

3. Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002), Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. Circulation 105, 310–315

4. Assunção FB, Oliveira DCL de, Souza VF, Nacif MS (2016), Cardiac magnetic resonance imaging and computed tomography in ischemic cardiomyopathy: an update. Radiol Bras 49, 26–34

5. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL (2017), Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. Circulation 135, 1075–1092

6. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, Callister T, Raggi P, Blumenthal RS, Nasir K (2009), Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. JACC Cardiovasc Imaging 2, 692–700

7. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS (2015), Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 372, 1791–1800

8. Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, Greenland P, Kronmal RA, Kondos GT, Shea S, Lima JAC, Blumenthal RS (2009), Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am Heart J 158, 554–561

9. Chiha J, Mitchell P, Gopinath B, Plant AJH, Kovoor P, Thiagalingam A (2015), Gender differences in the severity and extent of coronary artery disease

10. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KAA, Anand SS, Yusuf S (2010), Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation 121, 750–758

11. Clinton SK, Underwood R, Hayes L, Sherman ML, Kufe DW, Libby P (1992), Macrophage colony-stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. Am J Pathol 140, 301–316

12. CLSI EP06-A: Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline

13. Conroy R (2003), Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 24, 987–1003

14. Cotton DJ, Finkelstein DM, He W, Feinberg J (1993), Determinants of accrual of women to a large, multicenter clinical trials program of human immunodeficiency virus infection. The AIDS Clinical Trials Group. J Acquir Immune Defic Syndr (1988) 6, 1322–1328

15. Cybulsky MI, Gimbrone MA (1991), Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. Science 251, 788–791

16. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, Davis V, Gutierrez-Ramos JC, Connelly PW, Milstone DS (2001), A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. J Clin Invest 107, 1255–1262

17. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB (2008), General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 117, 743–753

18. Dallmeier D, Denkinger M, Peter R, Rapp K, Jaffe AS, Koenig W, Rothenbacher D (2015), Sex-specific associations of established and emerging cardiac biomarkers with all-cause mortality in older adults: the ActiFE study. Clin Chem 61, 389–399

19. Defilippi CR, Lemos JA de, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, Seliger SL (2010), Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. JAMA 304, 2494–2502

20. Diagnosedaten der Krankenhäuser Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen (2021). https://www.gbebund.de/gbe/!pkg_olap_tables. prc_set

_page?p_id=gast&p_aid=26145204&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=550&p_ansnr=16779283&p_version=3&D.001=1000001&D.946=14358&D.011=44302, 08.06.2021

21. Donnelly R, Millar-Craig MW (1998), Cardiac troponins: IT upgrade for the heart. The Lancet 351, 537–539

22. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim J-H, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusoff K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S (2017), Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med 377, 1319–1330

23. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HEA, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL (2015), Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. N Engl J Med 373, 610–620

24. Foldyna B, Udelson JE, Karády J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, Bittner DO, Meyersohn NM, Emami H, Genders TSS, Fordyce CB, Ferencik M, Douglas PS, Hoffmann U (2019), Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 20, 574–581

25. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA (2010), High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. Clin Chem 56, 642–650

26. Giannitsis E, Mueller-Hennessen M, Zeller T, Schuebler A, Aurich M, Biener M, Vafaie M, Stoyanov KM, Ochs M, Riffel J, Mereles D, Blankenberg S, Katus HA (2020), Gender-specific reference values for high-sensitivity cardiac troponin T and I in well-phenotyped healthy individuals and validity of high-sensitivity assay designation. Clin Biochem 78, 18–24

27. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA (2013), Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56, 650–655

28. Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs; notice (1993). Fed Regist 58, 39406–39416

29. Happe K (Hrsg) (2014), Individualisierte Medizin. 1. Aufl. Dt. Akad. der Naturforscher Leopoldina; Universitäts- und Landesbibliothek Sachsen-Anhalt, Halle (Saale) Halle, Saale

30. Healy B (1991), The Yentl syndrome. N Engl J Med 325, 274–276

31. Humenberger M, Zielinski V, Lang IM, Geschlechtsspezifische Aspekte der weiblichen KHK

32. Huppelsberg J, Walter K (2005), Kurzlehrbuch Physiologie. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart [u.a.]

33. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jørgensen E, Kelbæk H, Prescott E (2012), Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. Eur Heart J 33, 734–744

34. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, Nambi V, Matsushita K, Folsom AR, Heiss G, Couper DJ, Solomon SD, Boerwinkle E, Shah A, Selvin E, Lemos JA de, Ballantyne CM (2019), High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. Circulation 139, 2642–2653

35. K191595

36. Kim ESH, Carrigan TP, Menon V (2008), Enrollment of women in National Heart, Lung, and Blood Institute-funded cardiovascular randomized controlled trials fails to meet current federal mandates for inclusion. J Am Coll Cardiol 52, 672–673

37. Kimenai DM, Henry RMA, van der Kallen CJH, Dagnelie PC, Schram MT, Stehouwer CDA, van Suijlen JDE, Niens M, Bekers O, Sep SJS, Schaper NC, van

Dieijen-Visser MP, Meex SJR (2016), Direct comparison of clinical decision limits for cardiac troponin T and I. Heart 102, 610–616

38. Kimenai DM, Shah ASV, McAllister DA, Lee KK, Tsanas A, Meex SJR, Porteous DJ, Hayward C, Campbell A, Sattar N, Mills NL, Welsh P (2021), Sex Differences in Cardiac Troponin I and T and the Prediction of Cardiovascular Events in the General Population. Clin Chem 67, 1351–1360

39. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ (2020), 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 41, 407–477

40. Kruth HS (2002), Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. Curr Opin Lipidol 13, 483–488

41. Ladwig K-H, Waller C (2014), Geschlechtsspezifische Aspekte bei der koronaren Herzkrankheit. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57, 1083–1091

42. Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira O-P, Lepojärvi S, Kääriäinen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM (2018), Effect of Changes in Physical Activity on Risk for Cardiac Death in Patients With Coronary Artery Disease. The American Journal of Cardiology 121, 143–148

43. Lee CY, Hairi NN, Wan Ahmad WA, Ismail O, Liew HB, Zambahari R, Ali RM, Fong AYY, Sim KH (2013), Are there gender differences in coronary artery disease? The Malaysian National Cardiovascular Disease Database - Percutaneous Coronary Intervention (NCVD-PCI) Registry. PLoS One 8, e72382

44. Lee CY, Liu KT, Lu HT, Mohd Ali R, Fong AYY, Wan Ahmad WA (2021), Sex and gender differences in presentation, treatment and outcomes in acute coronary syndrome, a 10 year study from a multi-ethnic Asian population: The Malaysian National Cardiovascular Disease Database-Acute Coronary Syndrome (NCVD-ACS) registry. PLoS One 16, e0246474

45. Lemos JA de (2013), Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. JAMA 309, 2262–2269

46. Lemos JA de, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK (2010), Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. JAMA 304, 2503–2512

47. Libby P, Theroux P (2005), Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 111, 3481–3488

48. Lippi D, Bianucci R, Donell S (2020), Gender medicine: its historical roots. Postgrad Med J 96, 480–486

49. Marc Lucas Appis, VFA-Positionspapier

50. Marcucci R, Berteotti M, Gragnano F, Galli M, Cavallari I, Renda G, Capranzano P, Santilli F, Capodanno D, Angiolillo DJ, Cirillo P, Calabrò P, Patti G, Caterina R de (2023), Monitoring antiplatelet therapy: where are we now? J Cardiovasc Med (Hagerstown) 24, e24-e35

51. McEvoy JW, Chen Y, Ndumele CE, Solomon SD, Nambi V, Ballantyne CM, Blumenthal RS, Coresh J, Selvin E (2016), Six-Year Change in High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Subsequent Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Death. JAMA Cardiol 1, 519–528

52. Merkatz RB, Temple R, Subel S, Feiden K, Kessler DA (1993), Women in clinical trials of new drugs. A change in Food and Drug Administration policy. The Working Group on Women in Clinical Trials. N Engl J Med 329, 292–296

53. Miller YI, Chang M-K, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL (2003), Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. Curr Opin Lipidol 14, 437–445

54. Minneboo M, Lachman S, Snaterse M, Jørstad HT, Riet G ter, Boekholdt SM, Scholte Op Reimer WJM, Peters RJG (2017), Community-Based Lifestyle Intervention in Patients With Coronary Artery Disease: The RESPONSE-2 Trial. J Am Coll Cardiol 70, 318–327

55. Möllmann H, Leistner DM, Schulze PC, Sechtem U, Bauersachs J (2020), Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC zum chronischen Koronarsyndrom. Kardiologe 14, 482–491

56. Möllmann et all (Hrsg) (2020), Chronisches Koronarsyndrom. 1. Aufl. Börm Bruckmeier, Grünwald

57. Mueller C (2014), Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. Eur Heart J 35, 552–556

58. Müller-Riemenschneider F, Holmberg C, Rieckmann N, Kliems H, Rufer V, Müller-Nordhorn J, Willich SN (2010), Barriers to routine risk-score use for healthy primary care patients: survey and qualitative study. Arch Intern Med 170, 719–724

59. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO (2019), 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 40, 87–165

60. Omland T, Lemos JA de, Holmen OL, Dalen H, Benth JŠ, Nygård S, Hveem K, Røsjø H (2015), Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. Clin Chem 61, 646–656

61. Omland T, Lemos JA de, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E (2009), A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. N Engl J Med 361, 2538–2547

62. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, Lemos JA de, Røsjø H, Šaltytė Benth J, Maggioni A, Domanski MJ, Rouleau JL, Sabatine MS, Braunwald E (2013), Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 61, 1240–1249

63. Optimierter Grenzwert des hochsensitiven kardialen Troponins T zur Frühdiagnose des akuten Myokardinfarktes bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. (10.06.2021), https://dgk.org/pressemitteilungen/2014-esc-congress/2014-esc-wissenschaftliche-pm/optimierter-grenzwert-des-hochsensitiven-kardialen-troponins-t-zur-fruehdiagnose-des-akuten-myokardinfarktes-bei-patienten-mit-eingeschraenkter-nierenfunktion/, 10.06.2021

64. Packard RRS, Libby P (2008), Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clin Chem 54, 24–38

65. Pancholy SB, Shantha GPS, Patel T, Cheskin LJ (2014), Sex differences in short-term and long-term all-cause mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention: a meta-analysis. JAMA Intern Med 174, 1822–1830

66. Papadopoulou SA, Kaski JC (2013), Ischaemic heart disease in the ageing woman.Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 27, 689–697

67. Perdoncin E, Duvernoy C (2017), Treatment of Coronary Artery Disease in Women. Methodist Debakey Cardiovasc J 13, 201–208

68. Pfeffer MA, Domanski M, Rosenberg Y, Verter J, Geller N, Albert P, Hsia J, Braunwald E (1998), Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE study design). Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. The American Journal of Cardiology 82, 25H-30H

69. Regitz-Zagrosek V (2020), Geschlechtsspezifische Aspekte bei chronischer koronarer Herzkrankheit im Praxisalltag : Ergebnisse der Versorgungsstudie AURORA. MMW Fortschr Med 162, 21–27

70. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C (2009), Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays.,N Engl J Med 361, 858–867

71. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Spertus JA, Chaitman BR, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Bairey-Merz CN, Cyr DD, Lopes RD, Lopez-Sendon JL, Held C, Szwed H, Senior R, Gosselin G, Nair RG, Elghamaz A, Bockeria O, Chen J, Chernyavskiy AM, Bhargava B, Newman JD, Hinic SB, Jaroch J, Hoye A, Berger J, Boden WE, O'Brien SM, Maron DJ, Hochman JS (2020), Association of Sex With Severity of Coronary Artery Disease, Ischemia, and Symptom Burden in Patients With Moderate or Severe Ischemia: Secondary Analysis of the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol 5, 773–786

72. Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Stankovic G, Kedev S, Kalpak O, Vavlukis M, Zdravkovic M, Hinic S, Milicic D, Manfrini O, Badimon L, Bugiardini R (2017), Acute Coronary Syndrome: The Risk to Young Women. J Am Heart Assoc 6

73. Robert Koch-Institut, Wie steht es um unsere Gesundheit? Gesundheit in Deutschland 2015 (Einzelkapitel).

74. Sandoval Y, Apple FS (2014), The global need to define normality: the 99th percentile value of cardiac troponin. Clin Chem 60, 455–462

75. Saunders JT, Nambi V, Lemos JA de, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, Hoogeveen RC, Liu X, Astor BC, Mosley TH, Folsom AR, Heiss G, Coresh J, Ballantyne CM (2011), Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation 123, 1367–1376

76. Schulz O, Schimke I (2008), Aktuelle Assayentwicklung für kardiale Troponine: Sind wir sensitiv genug, die hochsensitiven zu erfassen? Herz 33, 526–531

77. Sobhani K, Nieves Castro DK, Fu Q, Gottlieb RA, van Eyk JE, Noel Bairey Merz C (2018), Sex differences in ischemic heart disease and heart failure biomarkers. Biol Sex Differ 9, 43

78. Stähli BE, Gebhard C, Yonekawa K, Gebhard CE, Altwegg LA, Eckardstein A von, Hersberger M, Novopashenny I, Wolters R, Wischnewsky MB, Lüscher TF, Maier W (2015), Gender-Related Differences in Patients Presenting with Suspected Acute Coronary Syndromes: Clinical Presentation, Biomarkers and Diagnosis. Cardiology 132, 189–198

79. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D, Fox KM (1994), Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features. BMJ 308, 883–886

80. Swahn E (1998), The care of patients with ischaemic heart disease from a gender perspective. Eur Heart J 19, 1758–1765

81. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand J-P, Menasché P, Ravkilde J,

Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon J-L, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S (2012), Third universal definition of myocardial infarction. Circulation 126, 2020–2035

82. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS (2012), How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. Eur Heart J 33, 2252–2257

83. Trambas CM, Bain C, Schneider HG (2014), Gender differences in cardiac troponin I. Pathology 46, S51-S52

84. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, Sabti Z, Rubini Gimenez M, Tschirky S, Du Fay de Lavallaz J, Kozhuharov N, Sazgary L, Mueller D, Breidthardt T, Strebel I, Flores Widmer D, Shrestha S, Miró Ò, Martín-Sánchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Rentsch K, Eckardstein A von, Osswald S, Reichlin T, Mueller C (2018), 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. Circulation 137, 436–451

85. Wermeling DP, Selwitz AS (1993), Current issues surrounding women and minorities in drug trials. Ann Pharmacother 27, 904–911

86. White HD (2011), Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? J Am Coll Cardiol 57, 2406–2408

11.Ehrenwörtliche Erklärung

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

Ort, Datum	Unterschrift