

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Stellenwert der kardialen Enzyme bei Patienten mit akutem
Koronarsyndrom und bestehendem Vorhofflimmern**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mascha Louisa Georgi
geb. Borchert

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	5
Abstract	9
1 Einleitung	13
2 Allgemein	15
2.1 Akutes Koronarsyndrom	15
2.2 Vorhofflimmern	24
2.3 Koronarangiographie	35
3 Methodik und Patientenkollektiv	39
3.1 Studiendesign	39
3.2 Studienkollektiv	39
3.3 Statistik	41
4 Ergebnisse	45
4.1 Übersicht des Gesamtkollektivs	45
4.2 Allgemeine und kardio-metabolische Daten	47
4.3 Biometrische Daten	51
5 Diskussion	59
6 Limitationen	69
7 Literaturverzeichnis	71
8 Onlinequelle	84
Eidesstattliche Versicherung	85
Curriculum Vitae	87
Publikationsliste	89
Danksagung	91

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

1	zeitlicher Verlauf der Herzenzyme Akuter Myokardinfarkt (AMI) [17]	18
2	Der Troponin-Komplex [19]	19
3	Scatterplot: Erhobener Laborparameter	41
4	Box- Plot: Erhobener Laborparameter	42
5	Verteilung Hauptkriterium	46

Tabellenverzeichnis

1	Übersicht der Myokardinfarkt Typen	16
2	Einteilung in EHRA Klassen [40]	26
3	CHA2DS2-VASc-Risikoscore [44]	30
4	HAS-BLED-Risikoscore [44]	31
5	Gruppierung nach dem Koronarangiographiebefund	45
6	Biometrische Daten, Interventionsbedarf	47
7	Laborchemische Ergebnisse, Interventionsbedarf	48
8	Biometrische Daten, Troponin	49
9	Laborchemische Ergebnisse, Troponin	50
10	Koronare Herzkrankheit (KHK)	51
11	Art des Vorhofflimmerns (VHF) bei Aufnahme	52
12	Körperliche Symptome bei Aufnahme	53
13	Komorbiditäten	54
14	Echokardiographiebefund, Mitralklappe	55
15	Echokardiographiebefund, Aortenklappe	57

Abkürzungsverzeichnis

ACS	akute Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
AF	Atrial fibrillation
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	area under the receiver operating characteristic curve
BMI	Body- Mass- Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CCTA	koronare Computertomographie-Koronarangiographie
CK	Creatinkinase
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CK-MB	Creatinkinase Muscle- Brain Type
CRP	C- reaktives Protein
DAT	Duale antithrombotische Therapie
DAPT	Duale orale Antiplättchentherapie
EHRA	European Heart Rhythm Association
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HWZ	Halbwertszeit
INR	International Normalized Ratio
K	Kalium
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
Krea	Kreatinin

LA	left atrium
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MI	Myokardinfarkt
MRT	Magnetresonanztomographie
Na	Natrium
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
NPV	negative prädiktive Wert
NSTE-ACS	Nicht-ST-Strecken-Hebungs-akutes koronares Syndrom
NSTEMI	Nicht ST- Hebungsinfarkt
NT-pro-BNP	N- terminale Fragment- Brain Natriuretic Peptide
OAK	orale Antikoagulanzen
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PPV	positive prädiktive Wert
PTT	partielle Thromboplastinzeit
STEMI	ST- Hebungsinfarkt
TAT	Triple-antithrombotische Therapie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
cTNT	kardiale Troponin T
cTNI	kardiale Troponin I
hs-TNT	hochsensitive Troponin T
TSH	Thyreoida- stimulierendes Hormon
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist
WHO	World Health Organisation
Z.n.	Zustand nach

Abstract

Hintergrund

Herz- Kreislauf- Erkrankungen, wozu u.a. Vorhofflimmern (VHF) gezählt wird, besitzen aufgrund einer hohen und in Zukunft weiter zunehmenden Prävalenz eine große gesellschaftliche Bedeutung. Bei dem Verdacht eines Myokardinfarktes (MI) ist eine schnelle, sichere Diagnostik und Differenzierung zwischen einem MI Typ1 und Typ2 nötig, da es entscheidend für die Prognose und Outcome dieser Patienten ist.

Vergangene Studien konnten eine hohe Herzspezifität und Empfindlichkeit des Biomarkers hochsensitives Troponin T (hs-TNT) für die Diagnostik eines akuten Koronarsyndroms (ACS) aufzeigen. Diese Arbeit analysiert den Zusammenhang und die Aussagekraft des Markers hs-TNT bei Patienten mit einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und VHF.

Methodik

In die Studie wurden 2904 Patienten eingeschlossen, bei denen in den Jahren 2013/14 eine Koronarangiographie in der Medizinischen Klinik m.S. Kardiologie im Campus Virchow-Klinikum durchgeführt wurde. Bei typischen Symptomen erfolgte in der Rettungsstelle die diagnostische Bestimmung des hs-TNT, kardiale Troponin T (cTNT) und Creatinkinase (CK) zum Ausschluss eines ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und wurde bei Bedarf seriell nach 3-6 Stunden wiederholt.

Aufgrund der fehlenden Diskriminierungsmöglichkeit zwischen einem MI Typ1 und Typ2 erfolgte eine Koronarangiographie zum Ausschluss einer hämodynamisch relevanten Stenose. Der jeweilige Befund wurde evaluiert und im Hinblick auf mögliche Zusammenhänge der Patientenmerkmale untersucht.

Ergebnisse

Die Patientenkohorte umfasst Daten von 106 Patienten mit einem NSTEMI und coexisten-tem VHF, bei denen aufgrund eines erhöhten hs-TNT eine Koronarangiographie durchgeführt wurde. Das durchschnittliche Alter betrug $74 \pm 9,32$ Jahre und 74% von den Patienten waren männlich. Eine Koronare Herzerkrankung (KHK) war bei 99% und ein paroxysmales VHF bei 45% der Patienten bekannt.

Der Troponinwert lag bei den Patienten mit ACS und stenosierender KHK (78%) höher, als bei der Vergleichsgruppe mit VHF und nicht stenosierender KHK (22%), (hs-TNT(<50ng/l)

542,31 vs. 321,80, cTNT(<30ng/l) 373,47 vs.125,87). Der Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz. Im Vergleich zu den Patienten, die von einer Intervention profitierten, zeigten die Patienten ohne signifikante Koronarstenose dagegen eine höhere Herzfrequenz (106/min vs. 86/min, $p=0,002^*$).

Schlussfolgerung

Patienten mit VHF weisen oft erhöhte Troponinwerte auf, wobei der genaue Pathomechanismus noch nicht geklärt ist. Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei fast einem Viertel der Patienten eine Koronarangiographie unnötig durchgeführt wurde, da trotz erhöhter Troponinwerte eine stenosierende KHK ausgeschlossen werden konnte.

Aufgrund der geringen Fallzahl zeigte sich im Vergleich zu den Patienten mit ACS und stenosierender KHK keine Signifikanz und auch anhand des maximalen Troponinwertes war eine Diskriminierung zwischen einem MI Typ1 und Typ2 nicht möglich.

Abstract

Background

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia in adults and is associated with an increased risk of death. A highly sensitive and specific differentiation of myocardial infarction (MI) type1 and type2 is decisive for developing an individual therapeutic strategy and the prognosis of these patients.

Studies have shown that high-sensitivity Troponin T (hs-TNT) can be highly specific for myocardial damage and for the diagnosis of acute coronary syndrome (ACS). We investigated hs-TNT utility in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarct (NSTEMI) and AF in the acute setting.

Methods

We studied 2904 consecutive patients undergoing coronary angiography during 2013/14 in the Medical Department, Division of Cardiology Campus Virchow-Klinikum. From patients with the primary diagnosis of AF and clinical symptoms suggestive of myocardial ischemia the cardiac biomarkers hs-TNT, cardiac troponin T (cTNT) and creatine kinase (CK) were obtained on presentation in the emergency department. For a subset of patients additional measurement was made after 3-6 hours.

For a differential diagnosis between MI type1 and type2 coronary angiography was performed, controlling for hemodynamically relevant stenosis. These coronary angiography results were evaluated and examined for correlations with patient data.

Results

In the studied sample 106 patients had NSTEMI, showed AF and elevated troponin levels on presentation. Mean patients age was 75 ($\pm 9,32$) and 74% were men. 99% of the patients had a history of coronary artery disease, 45% had prior paroxysmal AF.

Troponin showed higher levels in patient with a significant coronary heart disease (78%) in comparison to those without a significant coronary heart disease (22%), (hs-TNT(<50ng/l) 542,31 vs. 321,80, cTNT(<30ng/l) 373,47 vs.125,87). Although this difference did not reach statistical significance.

Patients without a significant stenosis showed a higher heart rate compared to those who had benefit from coronary angiography intervention (106/min vs. 86/min, $p=0,002^*$).

Conclusion

Heart rate is often associated with elevated Troponin levels but the pathomechanism is not sufficiently clarified. These data shows that AF in the acute setting is frequently associated with elevated hs-TNT. In one fourth of the patients, the stenosis of a major coronary artery was not the cause of the elevation, hence the coronary angiography brought no benefit for the patient. Troponin levels did not differ significantly between patients with distinct coronary heart disease and ACS.

While a clear trend was visible, low case numbers made a show of significance difficult. Furthermore none of the collected biomarkers and metadata was sufficient to predict MI type1 and type2.

1 Einleitung

Der Myokardinfarkt gehört trotz der stetigen Verbesserung von Therapiemöglichkeiten zu der häufigsten Todesursache in Deutschland und der gesamten westlichen Welt. Allein in Deutschland ist das akute Koronarsyndrom (ACS) mit etwa 500.000 Krankenhauseinweisungen pro Jahr von großer medizinischer und ökonomischer Bedeutung [1]. In den ersten 4 Stunden nach Symptombeginn können Herzrhythmusstörungen mit schwerwiegende Folgen auftreten [2]. 25% der Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt versterben noch vor dem Erreichen des Krankenhauses und die Hälfte davon verstirbt bereits innerhalb der ersten Stunde [1]. Ein leitliniengerechtes und zielgerichtetes Patienten-Management bei Patienten mit einem ACS ist daher entscheidend für das Outcome und Prognose dieser Patienten.

Seit 2007 wird der Myokardinfarkt (MI) anhand pathophysiologischer Begebenheiten in fünf Gruppen untergliedert. Bei dem sogenannten MI Typ2 kommt es, aufgrund eines Missverhältnisses von Sauerstoffangebot und -bedarf, zu einem Untergang von kardialen Gewebe [3]. Regelmäßig zeigen sich bei diesen Patienten erhöhte Troponinwerte ohne dass eine signifikante Koronarstenose vorliegt, weshalb der MI Typ2 auch als sekundärer MI definiert wird [3, 4]. Ursachen für die Troponinerhöhung können u.a. eine Anämie, Koronarspasmen, hypertensive Krisen und Arrhythmien sein.

Dabei stellt das Vorhofflimmern (VHF) mit einhergehender Tachyarrhythmie eine der häufigsten Gründe für einen MI Typ2 dar. In den meisten Fällen handelt es sich um einen Nicht ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI), bei dem die Erhöhung der kardialen Troponine für die Diagnose maßgebend ist [5, 6]. Das hochsensitive Troponin T (hs-TNT) ist ein hochsensitiver und spezifischer Marker für einen erfolgten zellulären Herzmuskeluntergang. Er ist außerdem bis zum jetzigen Zeitpunkt einer der wichtigsten und schnellsten Marker, um bereits in der Rettungsstelle weitere diagnostische Verfahren einleiten zu können.

Das klinische Bild eines VHF ist jedoch vielfältig und teilweise sehr unspezifisch. Von einem symptomatischen VHF spricht man, sobald es in Zusammenhang mit Schwindel, Palpitationen oder Synkopen gebracht werden kann. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls oder akuten Herzversagens und ist mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert [7].

Aufgrund von fehlenden diagnostischen Kriterien zur Differenzierung einer ursächlich stenosierenden Koronare Herzerkrankung (KHK) und oben erwähnten Ursachen der Myokardschädigung werden Patienten mit einem symptomatischen VHF häufig unnötig einer invasiven Koronardiagnostik unterzogen.

In dieser Arbeit erfolgte eine systematische Analyse von ACS Patienten und coexistenten VHF mit dem Ziel, den Stellenwert der Troponinbestimmung bei diesen Patienten zu evaluieren.

2 Allgemein

2.1 Akutes Koronarsyndrom

Leitsymptom des ACS ist der akute Brustschmerz. Allgemein treten bei Funktionsstörungen des Herzens Brustenge bzw. Angina pectoris (AP), Brustschmerzen, Tachykardien, Palpitationen, Dyspnoe, Übelkeit oder Erbrechen auf. Dabei sind die charakteristischen kardiovaskulären Leitsymptome Brustschmerzen und Dyspnoe [8].

Nach Ausschluss einer kardialen Genese der Beschwerden muss immer an eine vorliegende pulmonale Erkrankungen, wie z.B. an einen Pneumothorax oder eine Lungenarterienembolie, gedacht werden. Erkrankungen des Skeletts, des Gastrointestinaltraktes oder andere kardi-ale Ursachen, wie z.B. Rhythmusstörungen und Myo- oder Perikarditis, können ebenfalls eine Erklärung für die Beschwerden sein. Eine ausführliche Anamnese mit Evaluierung der Risikofaktoren, eine gute klinische Untersuchung mit anschließender Labordiagnostik und die 12-Kanal- Elektrokardiogramm (EKG)- Befundung ist dabei unerlässlich [9].

Auch nach den aktuellen ESC-Leitlinien von 2020 ist ein MI weiterhin definiert als ein Unter- gang von kardialem Gewebe, der durch das Missverhältnis von Sauerstoffangebot und- bedarf am Herzmuskel hervorgerufen wird. Er wird zusammen mit der stummen Ischämie, der sta- bilen und instabilen AP und dem plötzlichen Herztod zu den Koronaren Herzerkrankungen gezählt [10]. Die Diagnose eines akuten MI gilt als gesichert, sobald abnorme kardi-ale Bio- marker (vorzugsweise das hs-TNT bei Aufnahme oder erst mit Dynamik nach drei bis sechs Stunden) über der 99. Perzentile nachgewiesen werden können und mindestens eines der weiteren Kriterien vorliegt [10]:

- typische klinische Beschwerden
- neue ischämietypische EKG- Veränderungen
- Nachweis von Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung
- angiographischer Nachweis eines intrathorakaler Thrombus

Als Beispiele für ischämietypische EKG- Veränderungen sind ST- Streckenhebungen, ST- Senkungen oder T- Negativierungen zu nennen. Für den Nachweis von Wandbewegungs-

störungen sind vor allem die Echokardiographie oder Magnetresonanztomographie geeignet [3]. Anhand des ST- Streckenverlaufes im EKG kann sich die Prognose und die weitere Therapie stark unterscheiden, weshalb das ACS in zwei große Entitäten unterteilt wird.

Noch in der Rettungsstelle erfolgt die Differenzierung ST- Hebungsinfarkt (STEMI) und NSTEMI anhand des EKG-Befundes. Ein STEMI liegt vor, sobald sich ein Patient mit akutem Brustschmerz und einer persistierenden bzw. über 20 Minuten andauernden ST- Hebung im EKG vorstellt. Patienten mit einem NSTEMI zeigen persistierende oder dynamische ST-Strecken-Senkungen, T-Wellen-Abnormalitäten oder unauffällige bzw. unspezifische EKG-Befunde. Ist die klinische Diagnose gestellt, ist das therapeutische Ziel die Verringerung der Ischämie und die Verhinderung einer Progression zum STEMI oder plötzlichen Herztod [10–12].

Nach Einführung aussagekräftiger kardialer Biomarker wurden immer wieder neue Definitionen des MI auf biochemischer und klinischer Grundlage gestellt. Wie der Tabelle 1 zu entnehmen ist, erfolgt die Unterteilung der Patienten mit dem Verdacht eines ACS anhand pathophysiologischer Begebenheiten in fünf Typen [3].

Tabelle 1: Übersicht der Myokardinfarkt Typen

Typen	Kriterien
1	Atherosklerotische Plaqueruptur mit Koronarthrombus
2	Sauerstoffdefizit
3	Herztod mit vorangegangenen Symptomen
4	PCI-assoziiert
4a	Peri-interventionell
4b	Stent- oder Scaffold-Thrombose
4c	Restenose
5	Bypass-assoziiert

Der klassische MI Typ1 entsteht durch Ruptur, Ulzeration oder Dissektion eines atherosklerotischen Plaques mit Ausbildung eines intraluminalen Thrombus und dem damit resultierenden Teil- oder Kompletverschluss des Koronargefäßes. Je nach Ausmaß der Stenose kann es dann zum klinischen Bild einer stabilen AP kommen oder nach einer Plaqueruptur zu einem plötzlichen Thrombusverschluss und somit zu einer akuten Ischämie des Herzmuskels [13].

Der MI Typ2 wird durch einen Myokardschaden verursacht und ist definiert als sekundärer MI. Hier kommt es zu einem Missverhältnis von myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf, in dessen Folge es zu einer Myokardnekrose kommt. Ursachen, die zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf oder einem erniedrigtem Sauerstoffangebot des Myokards führen, sind: Koronararterienembolien oder -spasmen, Tachy- und Brad-Arrhythmien, Anämie, respiratorische Insuffizienz, Hypo- und Hypertonie, Thyreotoxikose, koronarendotheliale Dysfunktion oder kardiogener-, hypovolämer-, septischer Schock [3].

Im Vergleich zum MI Typ1 spielt die Koronararterienstenose beim MI Typ2 als Ursache keine Rolle. Eine hämodynamisch nicht relevante Stenose (<50%) kann sich jedoch in der Koronarangiographie zeigen. Einer der häufigsten Gründe eines MI Typ2 sind Tachyarrhythmien und in den überwiegenden Fällen liegt ein NSTEMI vor [5, 6].

Für die bessere Einschätzung des Komplikations- oder Mortalitätsrisikos eines Patienten, auch über die Akutsituation hinaus, gibt es verschiedene Risikoscores.

Da sich das ACS wie oben beschrieben sehr heterogen präsentieren kann, hat sich für dessen Risikostratifikation der Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)-Score etabliert. Trotz seiner Abwertung in den aktuellen ESC-Leitlinien auf eine Klasse-IIa-B- Empfehlung, detektiert er durch seine hohe Sensitivität und negativen Vorhersagewert auch weniger gefährdete Patienten und trägt u.a. zu einer Verbesserung des Entlassungsmanagements bei [10, 14]. Die zu erhebenden Parameter, wie das Alter, die Herzfrequenz, der systolische Blutdruck, das Serumkreatinin, eine ST-Strecken-Veränderung, eine stattgehabte Asystolie und erhöhte Herzenzyme, werden durch die sogenannten Killip- Klassifikation vervollständigt [14].

Sie besteht aus vier Klassen, die anhand klinischer Zeichen einer Herzinsuffizienz eingeteilt werden und eine grobe Einschätzung der Mortalitätsrate ermöglicht [15]. Diesen Parametern und ihren Ausprägungen wurden entsprechende Zahlenwerte zugeordnet, deren Gesamtsumme den GRACE- Score bzw. die Einteilung in Niedrig-, Mittel-, und Hochrisikopatienten ergeben.

Laborchemische Marker

Besteht der klinische Verdacht auf ein ACS, ist die schnelle Abgrenzung zwischen einem NSTEMI und anderen Ursachen, die zu thorakalen Beschwerden führen, von entscheidender Bedeutung. Zu einer leitliniengerechten Diagnostik gehört im Anschluss an die Anamnese, der körperlichen Untersuchung und einem EKG zum Ausschluss eines STEMI die Laborbestimmung von Blutbild, Elektrolyten, Nierenretentionsparametern, sowie die Bestimmung von Biomarkern.

Für die Diagnosestellung eines NSTEMI spielen die konventionellen Troponine und deren Verlaufskontrolle eine entscheidende Rolle [10]. Zum Beispiel kann bei ACS-Patienten, bei denen bereits mit Hilfe eines EKGs ein STEMI ausgeschlossen werden konnte, eine Erhöhung der Biomarker Troponin und Creatinkinase Muscle- Brain Type (CK-MB) auf eine Zellschädigung des Myokards hinweisen [13, 16].

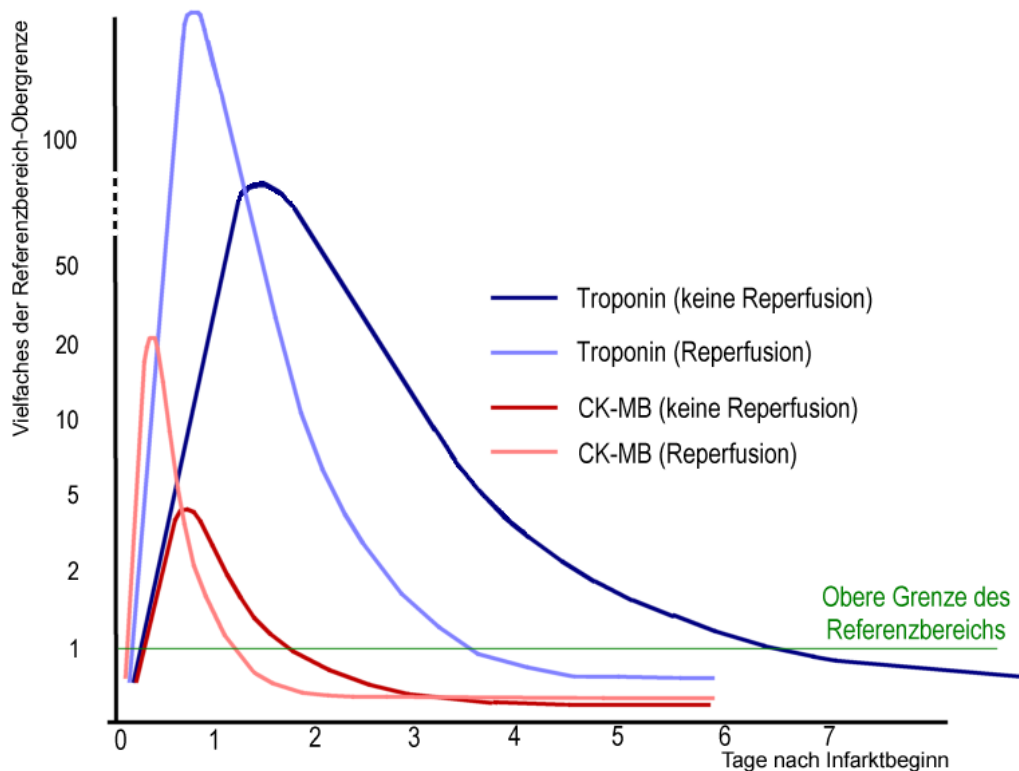


Abbildung 1: zeitlicher Verlauf der Herzenzyme AMI [17]

Der genaue Zeitpunkt des Beginns der Myokardnekrose ist bei einem AMI klinisch meist schwer zu bestimmen. Wie der Abbildung 1 zu entnehmen ist, weist die Konzentration von CK-MB und Troponin im Blut nach einem AMI einen typischen Verlauf auf. Die CK-MB, die

kardiale Isoform der Creatinkinase (CK), kommt hauptsächlich im Myokard vor und geht mit einer höheren Spezifität einher. Aufgrund ihres schnelleren Abfalls nach ca. 24 Stunden kann sie ggf. eine Aussage über den Beginn der Myokardnekrose machen und frühe Reinfarkte identifizieren [10].

Der Nachweis erhöhter Troponinkonzentrationen im Blut ist ca. 3 bis 4 Stunden nach Beginn der Myokardischämie oder dank der ultra- oder hochsensitiven Assays bereits deutlich früher zu erwarten. Die höchsten Werte können 12-96 Stunden nach Beginn und aufgrund der langsamen Proteolyse des kontraktiles Apparates teilweise auch noch über Wochen nachgewiesen werden. Die erhöhten Troponinwerte nach einer erfolgten Reperfusion wie in der Abbildung 1 zu sehen, werden den hervorgerufenen Myokardschäden zugeschrieben [10].

Troponine sind Proteinkomplexe und in allen Muskelgeweben vertreten. Das Troponin T gehört der Gruppe der myofibrillären Proteine des quergestreiften Muskels an. Es bildet zusammen, wie man auf der Abbildung 2 erkennen kann, mit Troponin I und Troponin C den Troponinkomplex, der Bestandteil des dünnen Aktinfilamentes ist. Dieser Troponinkomplex reguliert wiederum die Kalziumaktivierung der Kontraktion und moduliert so die kontraktile Funktion der quergestreiften Muskulatur [18, 19].

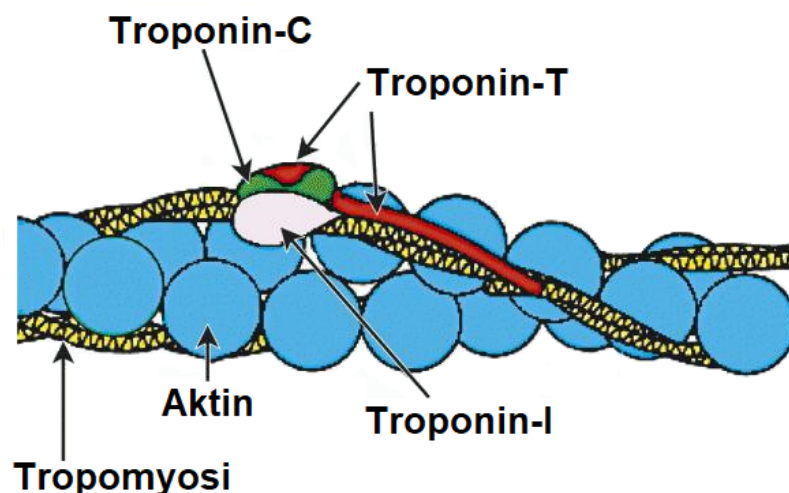


Abbildung 2: Der Troponin-Komplex [19]

Nur ein geringer Anteil von Troponin (ca. 5%) ist im Zytoplasma zu finden. Im Rahmen eines Myokardinfarktes und der damit einhergehenden Aufhebung der Zellmembranintegrität wird zunächst dieses Troponin freigesetzt, gefolgt von dem gebundenen Troponinkomplex [18].

Die kardialen Troponine I und T unterscheiden sich in ihrer Aminosäuresequenz von denen der Skelettmuskulatur, was wiederum immundiagnostisch genutzt werden kann. Die in der kardiologischen Diagnostik genutzten Troponine sind daher herzspezifisch. Für gewöhnlich wird noch in der Rettungsstelle das hs-TNT und kardiale Troponin T (cTNT), die CK und die CK-MB bestimmt [20, 21].

Auch die neuen ESC-Leitlinien von 2020 sprechen sich deutlich für die Bestimmung des hs-TNT. Dank der ultra- oder hochsensitiven Assays gilt ein Myokardinfarkt mittlerweile als diagnostisch gesichert, wenn klinische Symptome und/oder EKG Veränderungen vorliegen und der Troponinschwellenwert, im Vergleich zu einer gesunden Referenzgruppe, in dem Bereich der 99. Perzentile (Variationskoeffizienten von 10%) liegt [10, 16, 22, 23]. Der zeitliche Verlauf und die Höhe des Anstiegs bzw. Abfalls gegenüber der Ausgangskonzentration ist jedoch auch weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen [24].

Im Vergleich zu den neuartigen hochsensitiven Messverfahren der kardialen Troponine, gibt es bereits ausführliche Daten über den prognostischen Stellenwert von konventionellen Troponinmessungen. Diese belegen, dass sie zur Vorhersage von Major Adverse Cardiac Events (MACE) sowie der Mortalität herangezogen werden können [25–32]. Patienten mit AP Beschwerden und gleichzeitig erhöhten Troponin I Werten haben eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich Reinfarkt und Mortalität innerhalb von 30 Tagen, im Gegensatz zu denen ohne Troponin Erhöhung [33, 34]. Bei den Patienten mit einem erhöhten Troponin I- oder Troponin T-Wert, die eine invasive Therapie erhielten, konnte jedoch eine signifikante Dezi- mierung in Bezug auf Tod, Reinfarkt bzw. Hospitalisierung innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Akutereignis nachgewiesen werden [35].

Bis zum jetzigen Zeitpunkt werden sehr unterschiedliche cTn- Assays in der Praxis verwendet. Da diese Assays teilweise Werte, die nur gerade noch über der 99. Perzentile liegen oder nur einem geringen Anstieg innerhalb des Referenzbereichs zeigen, nicht erkennen, führt dies

zu sehr unterschiedlichen Testergebnissen. Um Fehler zu vermeiden, wird empfohlen, die Ergebnisse von den cTn- Assays in Nanogramm pro Liter (ng/l) und als ganze Zahlen anzugeben und eine Verlaufskontrolle durchzuführen [3, 10].

Seit 2020 wird in den ESC-Leitlinien ein 0/1-h- bzw. 0/2-h-Algorithmus (Klasse I-A-Empfehlung), statt dem noch zuvor 0/3-h- Algorithmus (abgewertet auf eine Klasse-IIa-Empfehlung) empfohlen. Hochrisikopatienten oder weitere ischämische Episoden können auch eine weitere Messung nach 6 Stunden erforderlich machen [3, 10]. Je nach verwendetem hs-cTNT und I-Assay gibt es für das Rule-in und Rule-out entsprechende Cut-offs. Diese Ergebnisse werden dann im klinischen Gesamtkontext evaluiert und die individuellen, therapeutischen Konsequenzen eingeleitet [10].

Kardiale Troponine sind wie oben beschrieben herzspezifisch, weshalb sie sich gut für den Ausschluss eines ACS eignen. Sie sind jedoch nicht spezifisch für einen MI. Welcher genaue Mechanismus im Einzelfall jeweils zur Troponin-Freisetzung und somit zur Erhöhung führt, kann in vielen Fällen nicht eindeutig geklärt werden und wird nicht selten in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen gebracht. Daher ist eine genaue Differenzierung oft sehr schwierig und es ist somit unabdingbar, stets auch an andere Diagnosen bzw. Ursachen für eine akute Myokardischämie zu denken [12].

Eine kurze Übersicht der möglichen Ursachen einer Troponinerhöhung, die nicht durch ein ACS bedingt ist, bietet die folgende Auflistung.

Mögliche Ursachen einer nicht durch eine ACS bedingten Troponinerhöhung [12]

1. **Chronische oder akute Niereninsuffizienz**
2. Schwere akute oder chronische **Herzinsuffizienz**
3. **Hypertensive Krise**
4. **Tachy- oder Bradyarrhythmien**
5. Entzündliche Erkrankungen (**Myokarditis**)
6. **Lungenembolie** , schwere pulmonale Hypertonie
7. Akute neurologische Erkrankungen (**Apoplex** oder Subarachnoidalblutung)
8. Aortendissektion, Aortenklappenerkrankung, hypertrophe Kardiomyopathie
9. Herzkontusion, Ablationstherapie, Schrittmacherstimulation, Kardioversion
10. Zustand nach invasiven Eingriffen (Biopsie)
11. Hypothyreose
12. Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
13. Infiltrative Myokarderkrankungen (Amyloidose, Hämochromatose, Sarkoidose, Sklerodermie)
14. Medikamententoxizität (Adriamycin, 5-Fluorouracil, Herceptin, Schlangengifte)
15. Verbrennungen (>30% der Körperoberfläche betroffen)
16. Rhabdomyolyse
17. Kritisch erkrankte Patienten, v.a. mit respiratorischer Insuffizienz und Sepsis

Pharmakologische Therapie

Duale orale Antiplättchentherapie (DAPT)

Für Nicht-ST-Strecken-Hebungs-akutes koronares Syndrom (NSTEMI/ACS) Patienten wird auch weiterhin leitliniengerecht eine duale Antiplättchentherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem P2Y₁₂- Inhibitor für 12 Monate als konservativer Therapieansatz und vor allem nach Stentimplantation empfohlen [10]. Dabei ist die Evidenzlage für Ticagrelor und Pasugrel besser als für Clopidogrel [36, 37].

Je nach Blutungsrisiko kann individuell eine Verkürzung oder bei einem hohen ischämischen Risiko eine Verlängerung der DAPT erwogen werden. Erfolgt bei guter Toleranz eine Verlängerung, kann statt der DAPT die Therapie mit Rivaroxaban (2-mal 2,5mg) zusätzlich zu ASS erfolgen. Nach erfolgter Perkutane Koronarintervention (PCI) ist eine Triple-antithrombotische Therapie (TAT) für 1 Woche während des Krankenhausaufenthaltes und im Anschluss der Wechsel zu einer dualen antithrombotischen Therapie (DAT) mit ASS empfohlen. Auch hier kann je nach Blutungs- und/oder Ischämierisiko die TAT-Dauer auf 1 Monat verlängert oder die Duale antithrombotische Therapie (DAT)- Dauer auf 6 Monate verkürzt werden[10].

Invasive Therapie

Entsprechend der drei Risikokategorien für ischämische Komplikationen ist der Zeitpunkt der durchgeführten PCI von essenzieller Bedeutung. Ist das Risiko 'sehr hoch', sollte der Patient nach Möglichkeit sofort oder innerhalb von 2h, bei einem 'hohen' Risiko innerhalb von 24h, koronarangiographiert werden. Patienten, die nicht in diese beiden Risikokategorien einzuordnen sind, sollten erst bei dem Nachweis einer Ischämie oder signifikanten KHK z.B. durch eine Kardio-Computertomographie (CT) einer invasiven Therapie mittels PCI zugeführt werden [10].

2.2 Vorhofflimmern

VHF ist die am häufigsten vorkommende Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen und häufig mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. Das Risiko, einen zerebralen Insult oder eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, ist erhöht [38]. Bei 15-25% der Schlaganfälle ist Vorhofflimmern die Ursache [39]. Das VHF stellt sowohl Industrie- als auch Entwicklungsländer vor ein großes, sozial-ökologisches und gesundheitspolitisches Problem. In den nächsten 10 Jahren rechnet man allein in der Europäischen Union mit ca. 14-17 Mio. Patienten, die unter VHF leiden und mit 120.000- 215.000 Neuerkrankungen pro Jahr [40].

Es werden zahlreiche Grunderkrankungen und Risikofaktoren diskutiert, die für die Entwicklung eines VHF verantwortlich gemacht werden. Die Framingham- Studie zeigte, dass neben Alter und Geschlecht auch Diabetes, arterieller Hypertonus, KHK, linksventrikuläre Hypertrophie, Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankungen begünstigende Risikofaktoren für das Auftreten von VHF darstellen [41]. Zudem konnte ein direkter Zusammenhang zwischen zunehmender Größe des linken Vorhofes und dem vermehrten Auftreten von VHF erstellt werden [42].

Es werden insgesamt **5 Typen von Vorhofflimmern** unterschieden [40, 43].

1. **Erstmals diagnostiziertes VHF**, unabhängig von Symptomen und Dauer
2. Das **Paroxysmale VHF** sistiert in den meisten Fällen innerhalb von 48 Stunden spontan. Nach dieser Zeit ist die Chance auf eine spontane Konversion gering und eine orale Antikoagulationstherapie sollte in Erwägung gezogen werden.
3. Die Episode des **Persistierendes VHF** besteht länger als sieben Tage und muss durch Medikamente oder einer elektrischen Kardioversion beendet werden.
4. Das **lang anhaltende persistierende VHF** besteht bereits vor der angestrebten rhythmuserhaltenden Behandlung über ein Jahr
5. Ein **Permanentes VHF** liegt vor, wenn keine rhythmuserhaltenden Maßnahmen durchgeführt werden und es von dem Patienten, sowie behandelnden Arzt, toleriert wird. Sobald eine Behandlung erfolgt, wird die Herzrhythmusstörung wieder neu als lang anhaltend persistierendes VHF angesehen

Seit der neuen ESC-Leitlinie von 2020 versucht man mit dem neuen 4S-AF-Schema (Klasse IIa, Level C) eher eine vereinfachte Charakterisierung der VHF-Patienten vorzunehmen und weg von der Klassifizierung der verschiedenen Typen zu kommen [44].

Dabei stehen die vier **S** für

1. das **S**chlaganfallrisiko (vgl. Tabelle, CHA2DS2-VASc-Risikoscore)
2. die **S**ymptomschwere (vgl. Tabelle, Einteilung in EHRA Klassen)
3. die **S**chwere der Vorhofflimmerlast (Dauer, spontane Terminierung)
4. die VHF- **S**ubstratbewertung (die funktionelle, strukturelle oder anatomische Grundlage der Arrhythmie)

Dem VHF liegt eine Mikro-Reentry-Erregungsstörung zugrunde, bei der multiple, ektopische Herde im Vorhof durchgehend elektrische Impulse abgeben. Es folgt eine ungeordnete, elektrische Erregung des Myokards und dadurch wiederum eine unzureichende hämodynamisch wirksame Vorhofkontraktion. Für die Diagnosestellung eines VHF müssen im EKG bestimmte Charakteristika vorhanden sein. Das sind zum Beispiel absolut irreguläre RR- Intervalle, keine eindeutig abgrenzbare P- Welle und eine variable Vorhof- Zykluslänge bzw. eine die kleiner ist als 200ms [40, 43].

Viele der Patienten mit VHF sind asymptomatisch (stummes VHF) oder stellen sich über die Rettungsstelle mit unspezifischen Beschwerden vor. Diese unspezifischen Beschwerden, wie plötzliche Palpitationen, Schwindel, Leistungsknick, Müdigkeit, Schlafstörungen, Benommenheit, aber auch AP Beschwerden, Synkopen und/oder Dyspnoe, stellen den behandelnden Arzt oft vor eine diagnostische Herausforderung.

Bei der Erstdiagnose VHF ist eine schnelle, effektive Therapie unabdingbar, um Komplikationen wie thrombembolische Ereignisse bis hin zum Schlaganfall entgegen wirken zu können. Das Risiko, einen akuten MI auf dem Boden eines VHF zu entwickeln, ist in etwa zweifach erhöht [7]. Aufgrund dieser schwerwiegenden Folgen sollte, auch wenn das VHF selbst nicht lebensbedrohlich ist, immer eine Therapie erfolgen.

Im Vordergrund stehen hierbei die Verminderung der hämodynamischen Beeinträchtigung durch die tachykarden Arrhythmien und das Vermeiden von thromboembolischen Komplikationen. Daraus folgen die drei Behandlungsstrategien wie die Prävention von Thromboembolien, die Frequenz- und die Rhythmuskontrolle [43, 45].

Da Begleiterkrankungen ein VHF zusätzlich begünstigen bzw. sich negativ auf die Prognose auswirken können, sollten diese entsprechend erfasst und ebenso behandelt werden. Durch die European Heart Rhythm Association (EHRA)-Klassifizierung, die erstmals bei der ersten Konferenz des Kompetenznetzes Vorhofflimmern (AFNET) im Jahr 2007 vorgeschlagen wurde, wird die Schwere der Symptomatik und die Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten mit VHF erfasst [46]. Anhand des modifizierten Klassifizierungssystems kann eine Indikation zur rhythmuserhaltenden Therapie gestellt und der Behandlungserfolg bzw. -verlauf beurteilt werden.

Tabelle 2: Einteilung in EHRA Klassen [40]

Stadium	Symptome	Alltagskompetenz
EHRA I	keine	VHF verursacht keine Beschwerden
EHRA IIa	leicht	Normale tägliche Aktivität ist nicht beeinträchtigt
EHRA IIb	mittelschwer	EHRA IIa, Patient aber beunruhigt
EHRA III	schwer	Normale tägliche Aktivität ist beeinträchtigt
EHRA IV	behindernd	Normale tägliche Aktivität ist unmöglich

Mit den EHRA-Stadien IIa und IIb kann eine zusätzliche Einschätzung erfolgen, ob der Patient bereits durch die VHF-bezogenen Symptome wie Müdigkeit, Dyspnoe unter Belastung, Herzklopfen und Brustschmerz funktionell in seiner täglichen Aktivität beeinträchtigt ist [40].

Pharmakologische Therapie

Das aktuelle Behandlungskonzept gibt einen übersichtlich und gut umzusetzenden ABC- Behandlungspfad („Atrial fibrillation Better Care“) für Patienten mit VHF vor [44].

Dabei steht das **ABC** für die drei Säulen der Behandlung

1. **A** (Anticoagulation/Avoid stroke)
2. **B** (Better symptom management)
3. **C** (Cardiovascular and Comorbidity optimisation)

Voraussetzung für die Entscheidung über eine Antikoagulation ist die Bestimmung des Schlaganfallrisikos mittels CHA₂DS₂-VASc-Score (vgl. Tabelle 3) und die Beurteilung des Blutungsrisikos anhand des HAS-BLED-Scores (Klasse-IIa-Empfehlung) [44], (vgl. Tabelle 2).

Ein ganzheitlicher Ansatz der Versorgung von Patienten mit VHF besteht darin, die Prognose durch die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen und die Gabe von Antikoagulanzen zu verbessern und Symptome durch einer individuelle Frequenz- und Rhythmuskontrolle zu lindern.

Selbstverständlich ist ein gesunder Lebensstil und die Anpassung der Lebensgewohnheiten ein wesentlicher Bestandteil in der Behandlung von VHF [44]. Bis heute ist die medikamentöse Therapie zur Frequenz- und Rhythmuskontrolle Mittel der ersten Wahl. Bei Ausbleiben des gewünschten Therapiezieles können zusätzlich die nicht medikamentösen Therapieoptionen, wie die Ablation des AV- Knotens oder His- Bündels in Erwägung gezogen werden. Für Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) spricht hier die ESC-Leitlinie eine Klasse-IIa-Empfehlung und bei Patienten mit VHF und einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie eine Klasse-IIb-Empfehlung aus [44]. Bei akut instabilen Patienten sollte eine elektrische Kardioversion, in Betracht gezogen werden [43].

Frequenzregulierende Therapie

Im Hinblick auf die Frequenzregulierende Therapie bei VHF muss zwischen hämodynamisch stabilen und instabilen Patienten unterschieden werden. In der Akutsituation ist bei stabilen Patienten zumeist die Senkung der Kammerfrequenz ausreichend. Durch die Applikation des einzelnen Präparats oder wenn nötig durch die Kombination kann eine Frequenzkontrolle bei VHF Patienten mit einer LV- Funktion $\geq 40\%$ durch die Gabe von Betablockern, Digitalis oder Kalziumantagonisten (Verapamil und Diltiazem) erreicht werden [44]. Die ventrikuläre Zielfrequenz sollte bei $<110/\text{min}$ in der Akutsituation liegen. Bei der intravenösen Verabreichung von Betablockern kann es zu Bradyarrhythmien kommen, die es unbedingt zu vermeiden gilt [40, 47]. Alternativ sind die Kalziumantagonisten Diltiazem und Verapamil oder bei einer deutlich verringerten LV- Funktion das Amiodaron i.v. einzusetzen [43, 45]. In Bezug auf die Therapiedauer bis zur Konversion in den erwünschten Sinusrhythmus ist die Frequenzkontrolle der Rhythmuskontrolle nicht unterlegen [47].

Rhythmuserhaltende Therapie

Eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion für die Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus sollte bei hämodynamischer Beeinträchtigung oder rezidivierenden Tachyarrhythmien in Betracht gezogen werden [43]. Die Auswertung, in wie weit die Rhythmusregulierende Therapie zu einer Besserung der Symptomatik der Patienten führt, ist weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Studien [40].

Die medikamentöse Kardioversion ist in den meisten Fällen bei kurzzeitig bestehendem VHF erfolgsversprechend und sollte nur bei hämodynamisch stabilen Patienten und nach Bewertung des individuellen Schlaganfallrisikos durchgeführt werden [44]. Patienten mit einer kurzen Episode des VHF (<24 h) profitieren von der intravenösen Gabe von Flecainid oder Propafenon jeweils mit einer Dosierung von 1,5- 2mg/kg i.v. über 10min. Vernakalant kann bei Patienten, die unter einer strukturellen Herzerkrankung leiden, mit einer Dosierung von 3mg/kg i.v. über 10min, angewendet werden. Die Applikation von Amiodaron sollte mit einer Dosis von 5- 7mg/kg über 1-2 Stunden erfolgen [43]. In der sogenannten AVRO trial Studie (A Phase III Superiority Study of Vernakalant vs Amiodarone in Subjects With Recent Onset Atrial Fibrillation) konnte Dr. A. John Camm 90 min nach Therapiebeginn eine höhere Effizienz von Vernakalant im Vergleich zu Amiodaron (51.7% vs. 5.7% $p<0.0001$) aufzeigen [48]. Eine Kontraindikation

für Vernakalant stellt dabei ein systolischer Blutdruckwert von $< 100\text{mmHg}$ und eine Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III-IV dar [43]. Gleichmaßen ist es eine absolute Kontraindikation, Antiarrhythmika bei bestehender QT- Verlängerung im EKG oder einer ausgeprägten Funktionsstörung des Sinus- oder AV- Knotens, ohne vorausgegangene Schrittmacher- oder ICD-Implantation, zu verabreichen [40].

Die elektrische Kardioversion findet bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung oder nach frustranem, medikamentösem Kardioversionsversuch ihre Anwendung. Nach den aktuelle ESC-Leitlinien von 2020 wird eine Kardioversion umgehend "early" bei hämodynamisch stabilen Patienten mit VHF $<48\text{h}$ oder auch erst nach einigen Tagen "delayed" empfohlen [44]. Besteht das VHF bereits länger als 48 Stunden, sollte vor einer geplanten Kardioversion eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss eines atrialen Trombus und die Gabe von orale Antikoagulanzen (OAK) spätestens 3 Wochen vor dem geplanten Eingriff erfolgen [40]. Nach primär erfolgreicher Kardioversion, die immer einer Kurznarkose bedarf, tritt bei ca. 20% der Patienten nach wenigen Sekunden bis Minuten oder bereits nach nur einer Sinusaktion ein Rezidiv auf. Das Phänomen wird als unmittelbare Reinitiierung (Early Recurrence of Atrial Fibrillation) bezeichnet [49]. Besteht der Sinusrhythmus für ca. vier Wochen, nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit deutlich ab [50].

Bei Bedarf sollte die antiarrhythmische Therapie nach Entlassung bis zu 12 Wochen fortgesetzt werden [43, 45]. Allgemein besteht die Gefahr, dass Patienten unter der antiarrhythmischen Therapie Ventrikellarrhythmien erleben, weshalb eine klinische Beobachtung- bzw. Einstellungsphase erfolgen muss. Bei VHF-Rezidiven und ausgeprägter Symptomatik ist eine Katheterablation auch unter OAK Dauermediation indiziert. Zudem sollten für eine Symptombesserung vorliegende, kardiovaskuläre Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Adipositas oder Herzinsuffizienz immer Teil des Therapiekonzeptes sein [40].

Thromboembolieprophylaxe

Unter den drei Behandlungsstrategien des VHF (Antikoagulation, Frequenzlimitierung und die Rückführung in den Sinusrhythmus) nimmt die Thromboembolieprophylaxe eine Sonderstellung ein, da embolische Ereignisse über die Mortalität und Morbidität der Patienten mit VHF entscheiden. Ein wesentlicher Morbiditätsfaktor bei Patienten mit VHF stellt die arterielle Embolie, meist in Form eines Schlaganfalles, dar [40].

In Metaanalysen von großen randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von OAK im Vergleich zu Placebo eine Risikoreduktion des Schlaganfallrisikos von 68% erreichbar ist. Aus diesem Grund wird unter anderem nach entsprechender individueller Risikoeinschätzung des einzelnen Patienten eine Antikoagulationstherapie ausdrücklich empfohlen [40, 51].

Zudem sprechen sich auch die aktuellen ESC-Leitlinien von 2020 klar für eine Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung beim ACS und VHF aus [44]. Hauptrisikofaktoren stellen dabei ein Alter von ≥ 75 Jahren und ein bereits erfolgter Schlaganfall dar. Das VHF ist häufig mit Krankheiten vergesellschaftet, deren Inzidenz ebenfalls mit dem Alter steigt. So erhöhen arterielle Hypertonie, vaskuläre Vorerkrankungen, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion ebenfalls das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden [43].

Für die Risikoeinschätzung eines Schlaganfalls hat sich der CHADS2- Score als praktikables und schnell umzusetzendes Schema bewährt. Im Jahr 2010 kam der CHA2DS2- VASc- Score dazu, der wie in der Tabelle 3 zu entnehmen ist, neben den Risikofaktoren des CHADS2- Score auch das Geschlecht und die vaskulären Risikofaktoren berücksichtigt. Insgesamt können maximal 9 Punkte in Summe vergeben werden [44].

Tabelle 3: CHA2DS2-VASc-Risikoscore [44]

CHA2DS2-VASc-Risikoscore	Abkürzungen	Punkte (max. 9)
Herzinsuffizienz	C- Cardiac Failure	1
Arterielle Hypertonie	H-Hypertension	1
Alter >75 Jahre	A-Age	2
Diabetes mellitus	D-Diabetes	1
Zustand nach Schlaganfall oder TIA	S-Stroke	2
Vasculäre Krankheiten	VASc	1
Alter zwischen 65-74 Jahren	-	1
weibliches Geschlecht	-	1

Je nach ermittelten CHA2DS2-VASc-Score benötigen Patienten ohne Schlaganfall-Risikofaktoren keine OAK, während Männer bei einem Score von ≥ 2 und Frauen bei einem Score von ≥ 3 eindeutig durch eine OAK Therapie profitieren. In dem Fall eines geringen Schlaganfallrisikos

(Männer Score von 1 und Frauen Score von 2) ist immer das Blutungsrisiko und der Patientenwunsch zu berücksichtigen. Für eine wirksame Schlaganfall-Prävention bei bestehendem VHF ist die leitliniengerechte Gabe eines NOAKs, sogenannte Neue orale Antikoagulanzen (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) oder als zweite Wahl die Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten, indiziert [40, 44]. Für den Fall, dass der Patient bereits mit einem Vitamin-K-Antagonist therapiert wird, kann der Wechsel zu einem NOAK individuell diskutiert und empfohlen werden. Die oralen Antikoagulanzen, die derzeit ab einem CHADS2-VASc-Score von 2 Verwendung finden, sind [40]:

Thrombininhibitor (vom Anti- FIIa- Typ) :

- Dabigatran (Pradaxa)

Faktor- Xa- Inhibitor (vom Anti FXa- Typ):

- Rivaroxaban (Xarelto) und Apixaban (Eliquis)

Für den Fall, dass der Patient mit VHF eine Antikoagulation erhalten soll, gibt es mehrere Blutungs-Risikoscores. Dabei überschneiden sich teilweise die Risikofaktoren mit denen für einen Schlaganfall.

Tabelle 4: HAS-BLED-Risikoscore [44]

klinische Variable	Buchstabe	Punkte (max. 9)
Arterielle Hypertonie	H	1
Abnormale Leber- u./o. Nierenfunktion	A	1 o. 2
Schlaganfall	S	1
Blutungsneigung o. -prädisposition	B	1
Labile INR	L	1
Alter (>65 Jahre)	E	1
Medikamente, Alkoholabusus	D	1 o. 2

In der Klinik wird bis heute der HAS-BLED-Score zum schnellen Abschätzen des Blutungsrisikos verwendet. Eine Übersicht der zu erhebenden Parameter bietet die Tabelle 4. HAS-BLED steht dabei für (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Pre-disposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly- Score)[9, 44, 52].

Auch bei einem hohen Blutungsrisiko sollte nicht auf eine OAK Therapie verzichtet werden, sondern vielmehr die Risikofaktoren für eine Blutung umfassend erörtert und wenn möglich korrigiert werden.

Diese Korrektur umfasst dabei:

1. die optimale Einstellung des Blutdrucks
2. Verzicht auf übermäßigen Alkoholkonsum
3. Bewertung früherer Blutungsereignisse und deren Quellen
4. Sturzprävention
5. passagere Heparin-gabe bei OAK Pause (nur bei mechanischer Herzklappe)
6. Unter Vitamin-K-Antagonisten einen therapeutisch vertretbaren hohen INR

Liegt der Score bei ≤ 2 besteht in der Regel keine Kontraindikation für eine Antikoagulation. Bei einem hohen Blutungsrisiko (HAS-BLED-Score >2) sollte dagegen die Intensität der Antikoagulation abgewogen und sorgfältig überwacht werden [9].

Neue orale Antikoagulanzen (NOAK)

Nach erfolgter PCI oder konservativen Behandlung wird für Patienten mit NSTEMI-ACS und co-existentem VHF weiterhin ein NOAK gegenüber Vitamin-K-Antagonisten bevorzugt empfohlen [10]. Für Dabigatran, ein direkter Thrombininhibitor, wurde nachgewiesen, dass es bei einer Dosis von 2x 110mg/d oder 1x 150mg/d, den Vitamin-K-Antagonisten hinsichtlich der Risikoreduktion nicht unterlegen ist und zusätzlich mit einem geringeren Blutungsrisiko einhergeht. Würde die Dosierung dagegen auf 150mg erhöht und zweimal täglich gegeben, ist das Blutungsrisiko vergleichbar mit den Vitamin-K-Antagonisten. Das relative Risiko eine Embolie oder einen Schlaganfall zu erleiden, sinkt jedoch signifikant [53].

Ähnlich gute Ergebnisse liefern auch die direkten Faktor Xa Inhibitoren wie Apixaban bei einer Dosierung von 2x 5mg/d , Rivaroxaba bei einer Dosierung von 15mg oder 20mg/d und das Edoxaban 60mg/d [10]. Dabigatran weist dabei jedoch die besten Ergebnisse für die Prophylaxe von Schlaganfällen und Minderung der hämorrhagischen Insulte auf [54, 55]. Eine

Kontraindikation für die Gabe von NOAKs stellt eine mechanische Herzklappe und eine mittelgradige bis schwere Mitralklappenstenose dar. Besteht eine eindeutige Kontraindikation gegen eine Therapie mit Antikoagulanzen, kann der interventionelle Verschluss des linken Vorhofs (LAA) zur Vermeidung einer Gerinnselbildung in Betracht gezogen werden [40].

Vitamin-K-Antagonist (VKA)

Auch in den aktuellen Leitlinien wird zur Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten je nach CHA₂-DS₂-VASc-Score zur Schlaganfallprävention geraten [10]. Für die orale Antikoagulation werden therapeutisch die VKA Warfarin (Coumadin) und Phenprocoumon (Marcumar) bei VHF-Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Mitralklappenstenose oder einer mechanischen Herzklappe eingesetzt [40, 56]. Ein pharmakologischer Unterschied zwischen den Beiden besteht lediglich in der Halbwertszeit (HWZ). Warfarin hat eine HWZ von 2-3 Tagen und Phenprocoumon eine von 4-6 Tage.

Die Synthese und Aktivierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie Protein C und Protein S finden in der Leber statt. Die Vitamin-K-Antagonisten verhindern die von dem Vitamin-K vermittelte γ -Carboxylierung der Glutaminsäure in den Vorstufen der Gerinnungsfaktoren. Aufgrund der fehlenden γ -Carboxyglutamylreste können keine Calciumionen gebunden werden, die wiederum für die Bindung an die Phospholipide und somit für die Hämostase essenziell sind [57]. Aufgrund interindividueller Unterschiede in der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik muss die Marcumarwirkung in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Bei einem VHF-Patienten sollte der INR zwischen 2,0-3,0 oder höher liegen [40]. Neuere Medikamente wie die direkten Thrombininhibitoren und die Faktor Xa Inhibitoren wirken dagegen direkt auf die Gerinnungskaskade und besitzen eine größere therapeutische Breite. Auf regelmäßige INR- oder Quick- Messungen kann daher verzichtet werden [58].

Thrombozytenaggregationshemmer

Die aktuellen Therapierichtlinien sprechen sich klar für eine Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit VHF und ACS aus. Thrombozytenaggregationshemmer wie das ASS und das Clopidogrel (Plavix) sind den Antikoagulanzen unterlegen und werden nicht als Monotherapie zur Schlaganfall- Prävention bei Patienten mit einem VHF empfohlen. Diese Patienten weisen daneben meist auch andere kardiovaskuläre Komorbiditäten

auf. Hier kann nach individueller Risikostratifizierung und nur in Ausnahmefällen, aufgrund des deutlich erhöhten Blutungsrisikos, die Kombination von einem OAK und einem Plättcheninhibitoren erwogen werden.

In der Übergangszeit nach einem Schlaganfall sollten Patienten mit einem bestehenden VHF bis zur Wiederaufnahme der OAK Therapie ASS verabreicht bekommen. Die Behandlung mit ASS für 1 Woche und die weiterführende duale Therapie mit einem NOAK plus Clopidogrel für maximal 6 Monate wird angeraten. Eine Behandlung mit einem OAK und einem Thrombozytenaggregationshemmer >12 Monate hinaus, kann bei Patienten mit einem hohen ischämischen Risiko abgewogen werden [10].

Die Wirkung von **ASS** ist schwächer als das des Clopidogrels und beruht auf die irreversible Acetylierung des Enzyms Cyclooxygenase (COX-1). Die dadurch ausbleibende Umwandlung von Arachidonsäure zu Thromboxan A₂ verhindert dann die Thrombozytenaggregation. Die Hemmung entspricht der Lebensdauer von den Thrombozyten (8-11 Tage), da sie ohne Zellkern nicht in der Lage sind das Enzym neu zu bilden. Die HWZ der ASS beträgt nur ca. 15 min, da sie durch Hydrolyse im Gastrointestinaltrakt und im Pfortaderkreislauf schnell in ihre Acetylgruppe und Salicylgruppe gespalten wird [22]. Die Dosierungsempfehlungen reichen von 30-300mg/d, in der Regel wird jedoch 100mg/d verabreicht. Acetylsalicylsäure unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus und wird renal eliminiert.

Das **Clopidogrel** unterscheidet sich zum ASS in seiner Wirkungsweise auf die Thrombozyten. Es handelt sich um ein sogenanntes Prodrug, welches erst in der Leber durch die Oxidation über das Cytochrom P450 und Hydrolyse im Anschluss aktiviert wird. Die an der Thrombozytenmembran purinergen Rezeptoren des Subtyps P2Y₁₂ aktivieren nach Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) über eine G-Protein-Vermittlung das Glykoprotein IIb/IIIa. Die nun aktive Form hemmt irreversibel die Aggregation der Thrombozyten mit den Fibrinogen-Molekülen und die Thrombozytenadhäsion am Subendothel [59]. Die Dosierungsempfehlung für Clopidogrel liegt bei 75mg/d.

2.3 Koronarangiographie

Seit vielen Jahren gilt die invasive Koronarangiographie als etabliertes Verfahren für die Diagnostik einer KHK. Dank dieses Verfahrens können Stenosen der Herzkranzgefäße sowie Kollateralgefäße genau detektiert werden. Auch in Akutsituationen ermöglicht sie eine schnelle Katheterintervention oder Indikationsstellung für eine anschließend chirurgisch durchgeführte Revaskularisation [60].

Die immer höhere Lebenserwartung der Bevölkerung geht nicht nur mit vermehrten Komorbiditäten der einzelnen Patienten, sondern auch mit steigenden Zahlen der jährlich durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen einher. Im Jahr 2008 wurden nach Zahlen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 845.172 (Vorjahr: n=830.658; +1,7%) diagnostische Herzkatheteruntersuchungen und 303.832 (Vorjahr: n=298.726; +1,7%) Koronarinterventionen vorgenommen [61].

Lange galt, auf Grund ihrer anatomisch gut zugänglichen Lage und Größe, die A. femoralis als der alternativlose Punktionsort für eine Herzkatheteruntersuchung. Auch heute noch wird sie als Standardzugang zur diagnostischen Koronarangiographie und Intervention genommen. Weiterentwicklungen der Kathetertechnik ermöglichen heute die perkutane transradiale Koronarangiographie. Von Campeau 1989 erstmals vorgestellt, hat der transradiale Zugangsweg in vielen kardiologischen Kliniken als Standardmethode Einzug gehalten [62, 63].

Beide Methoden der Herzkatheteruntersuchung als invasive Maßnahme sind mit einem prozentual zwar geringen aber im Einzelfall schwerwiegenden Risiko verbunden. Vor allem das Alter der Patienten, den damit verbundenen Komorbiditäten und die schwere der Erkrankung spielen dabei eine wesentliche Rolle.

Wird die A. femoralis als Punktionsstelle gewählt, erhält der Patient anschließend nach diagnostischer Herzkatheteruntersuchung für sechs Stunden und nach einer interventionellen Herzkatheteruntersuchung für 12 Stunden einen Druckverband. Hinzukommend zur Angst vor dem invasiven Eingriff wird die lange Liegedauer von den meisten Patienten als sehr unangenehm empfunden.

Die hiermit verbundene Immobilität birgt vor allem die Gefahr einer tiefen Beinvenenthrombose und konsekutiver Lungenembolie sowie bei prädisponierten Patienten das Auftreten einer Pneumonie und eines Harnwegsinfekts bei ggf. notwendiger Dauerkatheteranlage zuvor [64].

Eine Alternative bietet der Zugangsweg über die A. radialis (Klasse-I-A-Empfehlung der aktuellen ESC-Leitlinie), da sie eine günstige anatomische Lage ausweist und die Komplikationsrate geringer ist [10, 65]. Die Nachteile der transradialen Koronarangiographie bestehen allerdings im höheren Schwierigkeitsgrad und den teilweise längeren Untersuchungs- und Durchleuchtungszeiten.

Je nach individuellem Risiko für ischämische Komplikationen wird eine invasive Diagnostik bei nahezu allen NSTEMI-Patienten empfohlen. Patienten mit einem sehr hohen Risiko für ischämische Komplikationen (z.B. Kardiogener Schock, hämodynamische Instabilität, akute Herzinsuffizienz) sollten sofort oder innerhalb von <2h koronarangiographiert werden. Bei Patienten mit nur einem hohen Risiko (z.B. gesicherte Diagnose NSTEMI, Grace-Risiko-Score >140, wiederbelebter Herzstillstand ohne ST-Hebung) liegt das Zeitfenster <24h. Weisen Patienten nur ein niedriges Risiko auf, sollte zunächst der Nachweis einer Ischämie in der bildgebenden Diagnostik oder der Nachweis einer obstruktiven KHK mittels koronare Computertomographie-Koronarangiographie (CCTA) erfolgen [10]. Zur optimierten Risikostratifizierung und Festlegung des Zeitpunkts der invasiven Diagnostik wird primär der GRACE-Risiko-Score empfohlen [10].

Laut großen Sammelstatistiken mit Fallzahlen von über 200.000 Patienten weist die Herzkatheteruntersuchung eine Gesamtmortalität von 0,10% bzw. 0,11% auf [66]. Als ernste Komplikationen sind Nachblutungen, Infarkte, zerebrale Embolien, Kammerflimmern, Asystolie, Lungenödem und schwere Herz-Kreislauf-Zwischenfälle zu nennen. Zudem kommen auch periphere Komplikationen wie Hämatome (0,8%), Aneurysmata falsi (0,5%) und AV-Fisteln (0,3%) sowie die Notwendigkeit zur chirurgischen Intervention an der Katheterseinführungsstelle vor (0,3%) [64, 67]. Auch eine Kontrastmittelunverträglichkeit und damit eine ausgelöste allergische Reaktion bishin zum Schock können als Komplikation auftreten. In der Studie von Scalon kam es bei 0,37% der Patienten zu einer allergischen Reaktionen nach Kontrastmittelapplikation [68].

Faktoren wie eine bestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypertonie, Exikkose und ein Plasmozytom begünstigen das Risiko eines postangiographischen Anstieges des Kreatinins und somit einer kontrastmittelinduzierten Niereninsuffizienz, die bis zum akuten Nierenversagen führen kann. Wird einem Patienten bei einer bereits chronischen Einschränkung der Nierenfunktion Kontrastmittel verabreicht, besteht ein relevantes Risiko, dass die bereits eingeschränkte Nierenfunktion weiter abnimmt. In diesem Fall spricht man von einem akuten durch Kontrastmittel induzierten Nierenversagen (KIN). Ein durch Kontrastmittel induziertes Nierenversagen ist die dritthäufigste Art des akuten Nierenversagens und liegt bei einer Häufigkeit von 13,4% bis hin zu 26% [69, 70].

Zu einer lebenslangen Dialysepflicht und damit zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität kommt es laut Cullough et al. bei 7,7 von 1000 Patienten [71]. In Deutschland liegt die jährliche Mortalitätsrate der Dialysepatienten bei etwa 17%, in anderen westlichen Industrieländern zwischen 14-23% [72].

Nicht nur aufgrund der vielen möglichen Komplikationen ist vor jedem Eingriff eine ausführliche Aufklärung und schriftliche Einwilligung des Patienten einzuholen. Es ist unbedingt erforderlich auf eine bestehende Kontrastmittelallergie, Hyperthyreose und relative Kontraindikationen zu achten, um eventuelle Maßnahmen unverzüglich durchzuführen und so ernsthafte Komplikationen zu verhindern.

Gerade in der heutigen Gesundheitsdiskussion sind neben der Strahlenbelastung für das medizinische Personal und den Patienten die notwendigen Kosten, die durch eine Koronarangiographie entstehen, zu beachten. Laut einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) liegen die Sachkosten einer gesamten Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie zur Zeit bei ca. 350 €. Auf Grund der technischen Voraussetzungen ist die Koronarangiographie daher vergleichsweise teuer und auch bei elektiven Eingriffen erfordert jede Untersuchung einen zumindest kurzen stationären Aufenthalt mit einem mehrstündigen Beobachtungszeitraum [73].

3 Methodik und Patientenkollektiv

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Promotionsarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, die an der Charité Universität Berlin durchgeführt wurde. Die Datenerhebung erfolgte unter Verwendung von Patientenakten, die im Rahmen der stationären Aufnahme über die Rettungsstelle, in dem Zeitraum 01.01.2013 bis 31.12.2014, erstellt worden sind.

An dem Universitätsklinikum Charité zu Berlin erfolgt das Patientenmanagement mit der Software SAP Patient Management. Unter Verwendung dieser Datenbanksoftware und des Setzens entsprechender ICD- Diagnose- Filter konnte eine Fallselektion durchgeführt werden.

3.2 Studienkollektiv

Das betrachtete Kollektiv umfasste dabei 2904 Patienten, die in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie im Campus Virchow- Klinikum, in dem Zeitraum 2013/14, eine Koronarangiographie erhielten. Aufgrund eines bei Aufnahme bestehenden ACS erfolgte die Bestimmung der kardialen Biomarker (hs-TNT, cTNT, CK).

Für die Bestimmung der hs-TNT Konzentration im Serum, wurde der COBAS® Analyser, Troponin T high sensitive, der Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim (cutoff < 50ng/l) verwendet und bei Bedarf nach den damaligen Leitlinien nach dem Algorithmus 0h/3h/6h Stunden wiederholt.

Weitere Einschlusskriterien waren nach erfolgter Troponinbestimmung die Diagnose NSTEMI und ein im Aufnahme- EKG nachgewiesenes VHF. Daraus ergaben sich 106 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Von diesen Patienten erfolgte dann die Auswertung des Koronarangiographiebefundes im Bezug auf die dokumentierte Herzfrequenz und Art des VHF bei der Aufnahme.

Anschließend wurde eine Klassifizierung in zwei Gruppen vorgenommen. Patienten, bei denen eine Intervention aufgrund einer hämodynamisch relevanten Stenose nötig war, wurden in der Gruppe 'Intervention' erfasst. In der Gruppe 'keine Intervention' wurden die Patienten ein-

geschlossen, bei denen keine relevante Stenose in der Koronarangiographie detektiert werden konnte. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einem nachgewiesenem STEMI, fehlender Troponinbestimmung oder bei Ableben.

Zusätzlich erfasste Parameter:

Anamnese:

Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body- Mass- Index (BMI), Herzfrequenz (HF), systolischer und diastolischer Blutdruck, bekannte KHK, Hauptdiagnose, Typ des VHF's, kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK))

Vorerkrankungen:

Niere, Schilddrüse, Lunge z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder in der Vergangenheit bereits stattgefundene Stentimplantationen, Bypass- OP's

Laborparameter:

Natrium (Na), Kalium (K), Glukose, Kreatinin (Krea), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), pAVK, hs-TNT, cTNT, CK, C- reaktives Protein (CRP), Thyreoidea- stimulierendes Hormon (TSH), Hämoglobin (Hb), Leukozyten, Quick, INR, partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Medikamenten Anamnese:

ASS/ Gerinnungshemmer, ACE Hemmer, Ca Blocker, AT1 Blocker, K-Blocker, Glykoside, Statine, Diuretika, Schilddrüsen Medikamente, Antidiabetika, Glucocortikoide, Urikostatikum

Bei der Koronarangiographie:

LVEF, Septumdicke, left atrium (LA) Diameter, bestehende Insuffizienz oder Stenose von Mitral-, Aortenklappe

3.3 Statistik

Für alle eingeschlossenen Patienten wurden die klinischen Basisdaten erfasst, pseudoanonymisiert und die statistische Weiterverarbeitung in IBM SPSS 23 für Windows durchgeführt. Alle Zahlenwerte in den Tabellen und dem Text wurden als Mittelwert und einfacher Standardabweichung angegeben. Unterschiede auf dem Signifikanzniveau von $p=0,01$ bis $p=0,05$ wurden als signifikant und solche mit einem $p < 0,01$ als hochsignifikant bezeichnet.

Da keine plausiblen Erklärungen und objektive Kriterien für die Extremwerte zu erurieren waren, wurde auf die Berechnung von Cut-Off-Werten verzichtet und Ausreißer der Laborparameter belassen, auch wenn dies hohe Standardabweichungen zur Folge hatte. Nur so konnten die erhobenen Werte so unverfälscht wie möglich betrachtet werden.

Die folgenden beiden Graphiken dienen der Veranschaulichung des erhobenen Datensatzes.

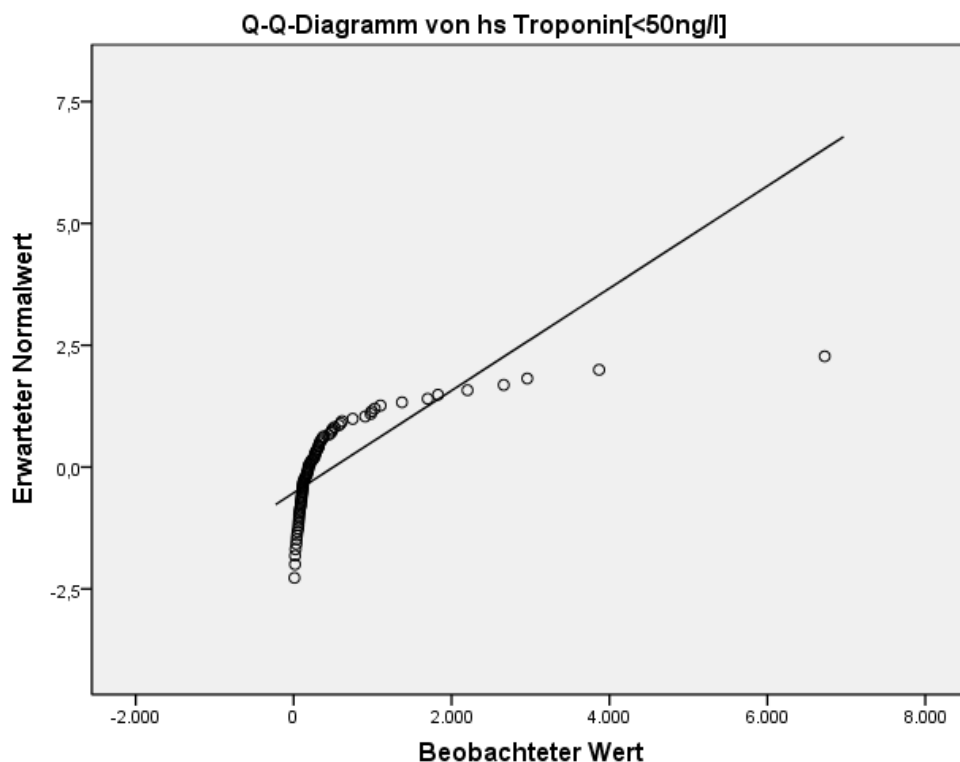


Abbildung 3: Scatterplot: Erhobener Laborparameter

Aus dem Scatterplot wird ersichtlich, dass es sich um keine Normalverteilung handelt, da die Kurve zunächst steil nach oben verläuft und dann abflacht. Somit ist kein linearer Zusammenhang darzustellen.

Der Box-Plot skizziert das Maß der Streuung und die Ausreißer der Daten (vgl. Abbildung 4).

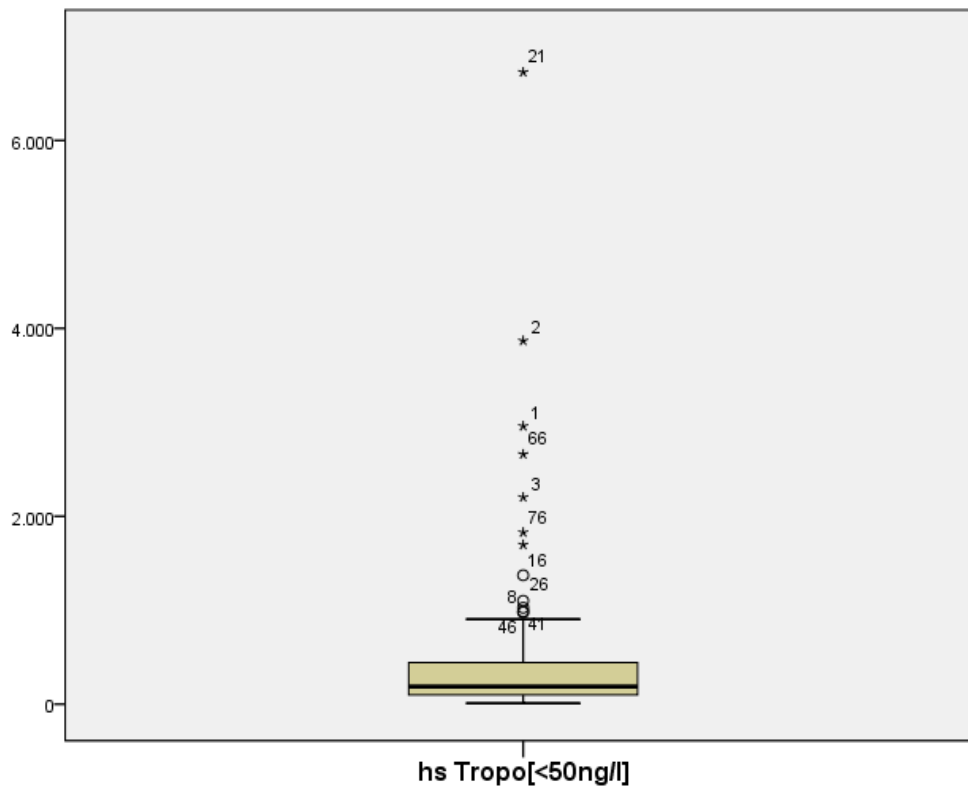


Abbildung 4: Box- Plot: Erhobener Laborparameter

Begründet durch die fehlende Normalverteilung der Daten (vgl. Abbildung 3) in der untersuchten Population, erfolgte die statistische Auswertung unter Verwendung nichtparametrischer Tests wie dem U-Test nach Mann-Withney.

Es wurde getestet ob die SPSS interne Detektion der Ausreißer für die vorliegenden Daten geeignet ist. Da die Daten hochgradig nicht normal verteilt sind, die SPSS Software aber die Normalität annimmt, gibt es begründete Zweifel an der Zuverlässigkeit der Erkennung.

Wegen fehlender objektiver Kriterien für die Eliminierung und des geringen Einflusses auf die Ergebnisse (keine zusätzliche Signifikanz) wurde die Ausreißerbereinigung nicht weiter untersucht und statt dessen auf die robusten nicht-parametrischen Tests zurückgegriffen. Diese Erwartung wurde aufgrund der Restistenz des Mann-Withney-Tests gegenüber Ausreißern bestätigt.

Um das Auftreten von bestimmten Merkmalen und Unterschiede gegenüberzustellen, wurden Kreuztabellen erstellt. Für die Analysen bezüglich einer statistischen Signifikanz wurden der Chi-Quadrat-Test verwendet. Dabei wurden die kategorischen Variablen (z.B. die Unterteilung in die Gruppen 'Intervention' und 'keine Intervention', hs-TNT 'erhöht' und 'nicht erhöht') sowie der Einfluss verschiedener Parameter wie u.a. die HF, die Art des VHF auf die hs-TNT Konzentration und Interventionswahrscheinlichkeit untersucht.

4 Ergebnisse

4.1 Übersicht des Gesamtkollektivs

Im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2014 wurden an der Universitätsklinik Charité 2904 Patienten mit klinisch und elektrokardiographischen Zeichen eines ACS aufgenommen und einer Koronarangiographie zugeführt. Von diesem Primärkollektiv wurde bei 499 (17%) ein NSTEMI nach einer laborchemischen Troponinbestimmung und bei 711 (25%) ein VHF im Aufnahme- EKG diagnostiziert.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt Daten von 106 Patienten mit einem NSTEMI und coexistentem VHF berücksichtigt.

Klassifikation nach Koronarangiographiebefund:

Durch das Analysieren der erhobenen Befunde der Koronarangiographie wurde die eingeschlossene Patientenkohorte in insgesamt 11 diagnostisch relevante Untergruppen aufgeteilt und zur besseren Übersicht in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Gruppierung nach dem Koronarangiographiebefund

Gruppe	Koronarangiographiebefund
0	keinen Stent, keine Empfehlung zu weiteren Revaskularisierung
1	keinen Stent, Empfehlung zur weiteren Revaskularisierung
2	keinen Stent bei frustranem Versuch
3	keinen Stent, obwohl eine Stenose vorlag
4	einen Stent
5	eine PTCA und einen Stent
6	keinen Stent, Vorhofohrverschluss
7	einen Schrittmacher
8	eine PTCA
9	keinen Stent, Z.n. Intervention (Stent)
10	erhielt zuerst keinen Stent aber in den darauffolgenden Tagen

Im Anschluss erfolgte die Diskriminierung der Untergruppen 0-10 in zwei Hauptgruppen, die im weiteren Verlauf jeweils getrennt voneinander betrachtet wurden.

Zum einen die Gruppe 'Intervention' (n=83), die in der Koronarangiographie eine signifikante Stenose der Koronargefäße aufwies und von einer Stent-Implantation profitierte und die Gruppe 'keine Intervention' (n=23), bei der eine stenosierende KHK ausgeschlossen werden konnte.

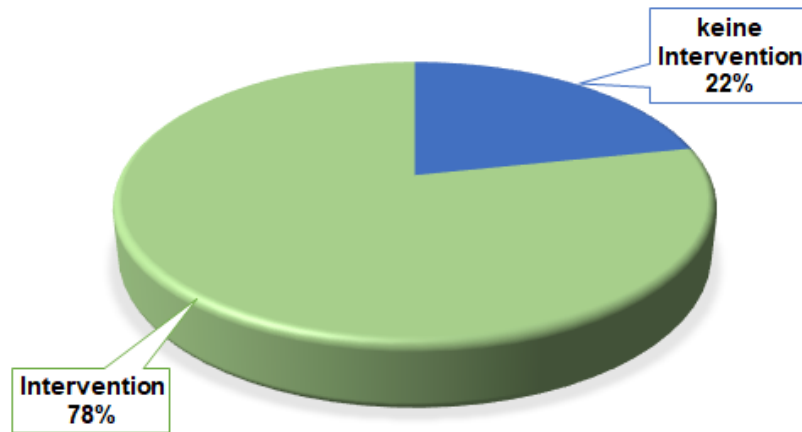


Abbildung 5: Verteilung Hauptkriterium

Aus dem Kreisdiagramm (vgl. Abbildung 5) wird deutlich, dass 78% der Patienten einen Nutzen aus der Koronarangiographie und Revaskularisation zogen, jedoch bei ca. 22% der Patienten kein Interventionsbedarf zum Zeitpunkt der Untersuchung bestand.

Im Anschluss erfolgt die tabellarische Gegenüberstellung der beiden Gruppen 'Intervention' und 'keine Intervention' in Bezug auf die erhobenen Untersuchungsdaten.

4.2 Allgemeine und kardio-metabolische Daten

Diskriminierung nach Interventionsbedarf

Das Gesamtkollektiv war, wie der Tabelle 6 zu entnehmen ist, allgemein durch ein durchschnittliches Alter von 75 Jahren und einen überwiegend männlichem Anteil (ca. 74%) gekennzeichnet. Es zeigte sich eine durchschnittliche HF von 90/min und die LVEF lag bei 42%.

Tabelle 6: Biometrische Daten, Interventionsbedarf

	Anzahl (NSTEMI+VHF) n=106	keine Intervention n=23	Intervention n=83	p-Value
Alter (SD)	74,65 ± 9,35	74,65 ± 9,35	74,41 ± 9,37	0,942
Geschlecht[m] (%)	79 (74)	18 (17)	61 (57)	0,642
BMI (SD)	27,69 ± 4,47	27,40 ± 5,11	27,76 ± 4,32	0,647
KHK (%)	105 (99)	23 (22)	83 (78)	0,001*
art. Hypertonus (%)	105 (99)	23 (22)	83 (78)	0,848
paroxysmale VHF (%)	48 (45)	9 (8)	39 (36)	0,503
LVEF (SD)	42,82 ± 17,03	42,25 ± 19,80	42,96 ± 16,40	0,779
HF (SD)	91,05 ± 29,34	106 ± 31	86 ± 27	0,002*

SD=Standardabweichung, hs-TNT (<50 ng/l), cTNT (<30 ng/l), BMI (kg/m²), LVEF (%),
art. Hypertonus (mmHg), HF (/min)

In der Patientengruppe 'keine Intervention' zeigte sich eine höhere HF im Vergleich zu den Patienten, die eine Revaskularisation erhielten (106/min vs. 86/min, p=0,002*). Das allgemeine kardiovaskuläre Risikoprofil bestand aus einem Übergewicht (BMI von 28 kg/m²) und dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (99%). In etwa die Hälfte der Patienten (45%) wiesen ein paroxysmales VHF auf und 36% dieser Patienten profitierten von einer Stentimplantation. An einer KHK litten 99% (p=0,001*) der Patienten und nur 78% wiesen zum Zeitpunkt der Koronarangiographie eine signifikante Koronarstenose auf.

Die laborchemischen Ergebnisse, die bei der Vorstellung der Patienten in der Rettungsstelle erhoben wurden werden in der Tabelle 7 wiedergegeben. Um die erhobenen Werte so unverfälscht wie möglich betrachten zu können, wurde auf die Berechnung von Cut-Off-Werten verzichtet und Ausreißer der Laborparameter belassen, da keine plausible Erklärung und objektive Kriterien für die Extremwerte zu erurieren waren. Dies führte teilweise zu sehr hohen Sandardabweichungen.

Tabelle 7: Laborchemische Ergebnisse, Interventionsbedarf

	Anzahl (NSTEMI+VHF) n=106	keine Intervention n=23	Intervention n=83	p-Value
hs-TNT [ng/l]	503,85 ± 952,91	321,80 ± 446,01	542,31 ± 1026,75	0,477
cTNT [ng/l]	311,57 ± 726,99	125,87 ± 148,76	373,47 ± 827,83	0,065
CK [UI]	241,93 ± 439,10	235,09 ± 273,41	243,85 ± 476,69	0,831
Natrium [mmol/l]	137,76 ± 4,54	137,57 ± 4,14	137,81 ± 4,68	0,460
Kalium [mmol/l]	4,21 ± 0,72	4,26 ± 0,55	4,20 ± 0,76	0,346
Krea [mg/dl]	1,32 ± 0,63	1,15 ± 0,34	1,37 ± 0,68	0,360
CRP [mg/dl]	26,84 ± 50,05	43,73 ± 72,15	22,13 ± 41,32	0,567
TSH [mUI]	2,09 ± 2,46	3,14 ± 4,55	1,79 ± 1,30	0,032
Hb [g/dl]	12,87 ± 2,40	12,31 ± 2,80	13,02 ± 2,27	0,515

hs-TNT (<50 ng/l), cTNT (<30 ng/l), Natrium (134-145 mmol/l), Kalium (3,4-5,2 mmol/l), CK UI (<171), Creatinin (0,7- 1,2 mg/dl), CRP (<5 mg/dl), TSH (0,27- 4,20 mU/l), Hämoglobin (11,8- 15,8 g/dl)

Das hs-TNT (<50ng/l) mit 542,31 vs. 321,80 und das cTNT (<30ng/l) mit 373,47 vs. 125,87 zeigte sich bei den Patienten, die eine Intervention benötigten fast doppelt so hoch, wie im Vergleich zu den Patienten, die keine Intervention benötigten.

Im Gegensatz dazu wurden für das CRP in der Gruppe 'keine Intervention' fast doppelt so hohe Werte erhoben wie in der Vergleichsgruppe 'Intervention' (43 vs. 22 mg/dl). Das TSH lag mit $p=0,032$ nahe an der Signifikanzschwelle und der cTNT-Wert mit dem Signifikanzniveau von $p=0,065$ weist lediglich auf eine Abhängigkeit hin. Andere Signifikanzen waren aufgrund der Datenqualität nicht zu eruieren.

Diskriminierung nach Troponinwerten

Insgesamt erfolgte bei 86 der 106 Patienten die Bestimmung des hs-TNT und bei 73 Patienten die des cTNT.

Tabelle 8: Biometrische Daten, Troponin

	Anzahl n=106	hs-TNT erhöht n=78	hs-TNT normwertig n=8	cTNT erhöht n=65	cTNT normwertig n=7
Alter (SD)	74,65 ± 9,35	74,60 ± 8,97	73,50 ± 6,78	73,97 ± 9,27	74,71 ± 9,86
Geschlecht[m] (%)	79 (74,52)	56 (65,1)	5 (5,8)	51 (70,8)	4 (5,6)
BMI (SD)	27,69 ± 4,47	27,54 ± 4,22	28,52 ± 3,68	28,15 ± 4,13	27,40 ± 5,11
KHK (%)	83 (78,3)	63 (73,3)	14 (16,3)	51 (70,8)	6 (8,3)
art. Hypertonus (%)	97 (91,5)	70 (81,4)	7 (8,1)	60 (83,3)	5 (6,9)
LVEF (SD)	42,82 ± 17,03	42,91 ± 16,80	44,63 ± 17,31	41,23 ± 18,51	52,43 ± 12,83
HF (SD)	91,05 ± 29,34	88,11 ± 25,03	84,50 ± 35,37	94,59 ± 33,67	88,14 ± 28,66

SD=Standardabweichung, hs-TNT (<50ng/l), cTNT (<30ng/l), BMI (kg/m²), LVEF (%), art. Hypertonus (mm-Hg), HF (/min), p=keine Signifikanz

Aufgrund der zu unterschiedlich großen Gruppengrößen 'erhöht/ normwertig' (hs-TNT n=78 vs. 8 und cTNT n=65 vs. 7) konnten keine weiteren Signifikanten eruriert werden und da die Ergebnisse nicht zuverlässig und zu ungenau gewesen wären, wurde von weiteren statistischen Tests abgesehen.

Hervorzuheben sei aber, dass bei ca. 80% der Patienten mit erhöhten Troponinwerten ein arterieller Hypertonus bekannt war (vgl. Tabelle 8) und das CRP bei diesen Patienten fast dreimal so hohe Werte aufwies (CRP (<5mg/dl) 29,37 vs. 9,35 und 21,27 vs. 8,82).

Tabelle 9: Laborchemische Ergebnisse, Troponin

	Anzahl n=106	hs-TNT erhöht n=78	hs-TNT normwertig n=8	cTNT erhöht n=65	cTNT normwertig n=7
Na [nmol/l]	137,76 ± 4,54	137,74 ± 4,63	138,25 ± 1,98	137,54 ± 4,62	138,57 ± 3,86
K [nmol/l]	4,21 ± 0,72	4,16 ± 0,69	4,56 ± 0,922	4,27 ± 0,75	4,55 ± 0,94
hs-TNT [ng/l]	503,85 ± 952,91	552,55 ± 988,19	29,00 ± 13,70	620,36 ± 1161,35	37,20 ± 39,99
cTNT [ng/l]	311,57 ± 726,99	387,63 ± 870,63	35,14 ± 43,20	343,64 ± 758,67	13,77 ± 4,19
CK [U/l]	241,93 ± 439,10	274,21 ± 503,59	127,00 ± 102,54	198,28 ± 192,78	123,00 ± 86,48
Creatinin [mg/dl]	1,32 ± 0,63	1,39 ± 0,70	1,06 ± 0,16	1,35 ± 0,66	1,06 ± 0,22
CRP [mg/dl]	26,84 ± 50,05	29,37 ± 54,25	9,35 ± 12,32	21,27 ± 41,66	8,82 ± 13,43
TSH [mU/l]	2,09 ± 2,46	1,88 ± 1,34	1,68 ± 0,85	1,99 ± 1,33	1,79 ± 0,88
Hb [mg/dl]	12,87 ± 2,40	12,64 ± 2,46	13,43 ± 2,15	13,13 ± 2,32	14,38 ± 2,92

SD=Standardabweichung, hs-TNT (<50ng/l), cTNT (<30ng/l), Natrium (134-145mmol/l), Kalium (3,4-5,2 mmol/l), CK UI (<171), Creatinin (0,7- 1,2 mg/dl), CRP (<5mg/dl), TSH (0,27- 4,20 mU/l), Hämoglobin (11,8- 15,8 g/dl), p=keine Signifikanz

4.3 Biometrische Daten

In den nachfolgenden Tabellen 10-15 wurden die erhobenen, biometrischen Daten im Detail aufgeschlüsselt und dienen ausschließlich als ergänzende Darstellung des erhobenen Datensatzes. Die im Datensatz verwendete Codierung (in eckigen Klammern) wird an den jeweiligen Stellen mit angegeben.

Tabelle 10: Koronare Herzkrankheit (KHK)

KHK Gruppen	keine Intervention n=23 (21,7%)	Intervention n=83 (78,3%)
[-1] 'keine Angaben'	1 (0,9%)	0 (0%)
[0] 'keine KHK'	6 (5,7%)	1 (0,9%)
[1] 'KHK1'	4 (3,8%)	10 (9,4%)
[2] 'KHK2'	2 (1,9%)	16 (15,1%)
[3] 'KHK3'	10 (9,4%)	56 (52,8%)

Je nach Ausmaß der atherosklerotischen Veränderungen wird die KHK in die Eingefäß-, Zweigefäß-, Dreigefäßkrankung aufgeteilt. Eine Übersicht über das Vorliegen einer KHK 1 bis 3 gibt die Tabelle 10 wieder. Dabei wurde jeweils mit -1 gekennzeichnet, dass keine Angaben diesbezüglich in der Patientenakte dokumentiert wurden. Für den Fall, dass keine KHK vorlag wurden die Patienten der Gruppe 0, bei einer Eingefäßkrankung der Gruppe (KHK1), bei einer Zweigefäßkrankung der Gruppe (KHK2) und bei einer Dreigefäßkrankung der Koronarien der Gruppe (KHK3) zugeordnet.

In der Gruppe 'keine Intervention' wurden von insgesamt 23 (21,7%) Patienten und bei einem Patienten (0,9%) keine näheren Angaben gemacht. Insgesamt wiesen 6 (5,7%) Patienten keine KHK, 4 (3,8%) Patienten eine KHK1, 2 (1,9%) Patienten eine KHK2 und 10 (9,4%) Patienten eine KHK3 auf. In der Gruppe 'Intervention' lagen bei allen Patienten Angaben über eine koronare Herzerkrankung vor. Ein Patient (0,9%) wies keine KHK auf, bei 10 (9,4%) Patienten lag eine KHK1, bei 16 (15,1%) eine KHK2 und bei 56 (52,8%) eine KHK3 vor.

Es werden je nach Zeitpunkt und Dauer insgesamt 5 Typen von Vorhofflimmern unterschieden (vgl. Kapitel 2.2). Welcher Typ VHF bzw. Rhythmus bei Aufnahme dokumentiert wurde, kann der Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 11: Art des Vorhofflimmerns (VHF) bei Aufnahme

Art des VHF Gruppen	keine Intervention n=23 (21,7%)	Intervention n=83 (78,3%)
[-1] 'keine Angaben'	2 (1,9%)	6 (5,7%)
[0] 'paroxysmale VHF'	9 (8,5%)	39 (36,8%)
[1] 'permanentes VHF'	4 (3,8%)	13 (12,3%)
[2] 'persistierendes VHF'	5 (4,7%)	22 (20,8%)
[3] 'Vorhofflattern'	2 (1,9%)	0 (0%)
[4] 'ventrikuläre Tachykardie'	1 (0,9%)	3 (2,8%)

Bei 2 (1,9%) Patienten der Gruppe 'keine Intervention' und insgesamt sechs Patienten 6 (5,7%) in der Gruppe 'Intervention' waren keine näheren Angaben in der Patientenakte, bezüglich des Rhythmus bei Aufnahme, vermerkt. Ein paroxysmales VHF wurde in der Gruppe 'keine Intervention' bei 9 (8,5%) und in der Gruppe 'Intervention' bei 39 (36,8%) der Patienten angegeben. Ein permanentes VHF bzw. ein persistierendes VHF wiesen 4 (3,8%) und 5 (4,7%) Patienten in der Gruppe 'keine Intervention' auf.

In der Gruppe 'Intervention' litten 13 (12,3%) Patienten unter einem permanenten VHF und 22 (20,8%) Patienten an einem persistierendem VHF. Zwei von den Patienten (1,9%) der Gruppe 'keine Intervention' stellten sich mit einem Vorhofflattern in der Rettungsstelle vor. Dagegen wies kein Patient in der Gruppe 'Intervention' ein Vorhofflattern auf. Insgesamt 3 (2,8%) Patienten litten bereits bei Aufnahme unter einer ventrikulären Tachykardie in der Gruppe 'Intervention' und in der Gruppe 'keine Intervention' wurde kein Patient mit ventrikulärer Tachykardie vorstellig.

In der Tabelle 12 sind die anamnestisch erhobenen Symptome, die die Patienten bei Aufnahme angaben, dargestellt.

Tabelle 12: Körperliche Symptome bei Aufnahme

körperliche Symptome	Gruppierung	keine Intervention	Intervention
AP Beschwerden	[-1] 'keine Angaben'	2 (1,9%)	11 (10,4%)
	[0] 'keine AP Beschwerden'	6 (5,7%)	19 (17,9%)
	[1] 'AP Beschwerden'	15 (14,2%)	53 (50,0%)
Dyspnoe	[-1] 'keine Angaben'	2 (1,9%)	10 (9,4%)
	[0] 'keine Dyspnoe'	5 (4,7%)	15 (14,2%)
	[1] 'Dyspnoe'	16 (15,1%)	58 (54,7%)
Palpitationen	[-1] 'keine Angaben'	3 (2,8%)	15 (14,2%)
	[0] 'keine Palpitationen'	13 (12,3%)	49 (46,2%)
	[1] 'Palpitationen'	7 (6,6%)	19 (17,9%)

Keine Angaben hinsichtlich AP Beschwerden waren in der Gruppe 'Intervention' bei 11 (10,4%) Patienten und bei 2 Patienten (1,9%) der Gruppe 'keine Intervention' in den Patientenakten zu finden. Beschwerdefrei bzw. keine AP Beschwerden gaben 6 (5,7%) Patienten der Gruppe 'keine Intervention' und 19 (17,9%) der Gruppe 'Intervention' an. Dahingegen klagten 15 (14,2%) der Gruppe 'keine Intervention' und die Hälfte in der Gruppe 'Intervention' 53 (50,0%) über AP Beschwerden bzw. über Brustenge oder ein Thoraxdruckgefühl bei Eintreffen in der Rettungsstelle. Bei insgesamt 10 (9,4%) Patienten in der Gruppe 'Intervention' und bei 2 Patienten (1,9%) der Gruppe 'keine Intervention' wurden keine Angaben bezüglich Dyspnoe vorgenommen. Auf Nachfrage bei der Aufnahme gaben 5 (4,7%) Patienten der Gruppe 'keine Intervention' und 15 (14,2%) Patienten der Gruppe 'Intervention' keine Dyspnoe an. Dahingegen litten 16 (15,1%) der Gruppe 'keine Intervention' und 58 (54,7%) Patienten in Gruppe 'Intervention' an Dyspnoe bei Einlieferung.

Angaben zu Palpationen fehlten bei 15 (14,2%) in der Gruppe 'Intervention' und bei 3 (2,8%) Patienten in der Gruppe 'keine Intervention'. Keine Palpationen gaben 13 (12,3%) Patienten in Gruppe 'keine Intervention' und 49 (46,2%) der Gruppe 'Intervention' an. Im Gegensatz dazu spürten 7 (6,6%) in der Gruppe 'keine Intervention' und 19 (17,9%) Patienten in der Gruppe 'Intervention' Palpationen.

Die jeweiligen Komorbiditäten der untersuchten Patientenkohorte sind in der Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Komorbiditäten

Vorerkrankungen	Gruppierung	keine Intervention	Intervention
Schilddrüsenerkrankung	[-1] 'keine Angaben'	0 (0%)	1 (0,9%)
	[0] 'keine bekannt'	21 (19,8%)	71 (67,0%)
	[1] 'Erkrankung bekannt'	2 (1,9%)	11 (10,4%)
Nierenerkrankung	[-1] 'keine Angaben'	0 (0%)	1 (0,9%)
	[0] 'keine bekannt'	15 (14,2%)	37 (34,9%)
	[1] 'Erkrankung bekannt'	8 (7,5%)	45 (42,5%)
COPD	[-1] 'keine Angaben'	0 (0%)	1 (0,9%)
	[0] 'keine bekannt'	16 (15,2%)	63 (60,0%)
	[1] 'Erkrankung bekannt'	7 (6,7%)	19 (18,1%)
Diabetes Mellitus(DM)	[-1] 'keine Angaben'	0 (0%)	1 (0,9%)
	[0] 'keine bekannt'	15 (14,2%)	48 (45,3%)
	[1] 'Erkrankung bekannt'	8 (7,5%)	34 (32,1%)
pAVK	[-1] 'keine Angaben'	0 (0%)	1 (0,9%)
	[0] 'keine bekannt'	21 (19,8%)	65 (61,3%)
	[1] 'Erkrankung bekannt'	2 (1,9%)	17 (16,0%)

Bei 21 Patienten (19,8%) der Gruppe 'keine Intervention' und bei 71 (67,0%) in der Gruppe 'Intervention' bestand keine Schilddrüsenerkrankung. In der Gruppe 'keine Intervention' gaben dagegen 2 (1,9%) und 11 Patienten (10,4%) in der Gruppe 'Intervention' an eine Schilddrüsenerkrankung zu haben.

Keine Angaben bezüglich einer Vorerkrankung an der Schilddrüse wurde bei einem Patienten (0,9%) in der Gruppe 'Intervention' und keinem der Patienten in der Gruppe 'keine Intervention' vorgenommen.

Eine Nierenerkrankung, mit eingeschränkter Nierenfunktion, konnte bei 15 (14,2%) Patienten in der Gruppe 'keine Intervention' und bei 37 (34,9%) in der Gruppe 'Intervention' ausgeschlossen werden. Dem gegenüber gaben 8 (7,5%) Patienten der Gruppe 'keine Intervention' und 45 (42,5%) der Gruppe 'Intervention' eine bereits bestehende Nierenerkrankung an. Eine COPD war bei 16 (15,2%) in der Gruppe 'keine Intervention' und bei 63 (60,0%) in der Gruppe 'Intervention' nicht bekannt. Eine COPD wurde von 7 (6,7%) Patienten der Gruppe 'keine

Intervention' und von 19 (18,1%) der Gruppe 'Intervention' angegeben.

An keinem Diabetes Mellitus erkrankt zu sein, gaben 15 (14,2%) Patienten der Gruppe 'keine Intervention' und 48 (45,3%) der Gruppe 'Intervention' an. Bei 8 der Patienten (7,5%) in der Gruppe 'keine Intervention' und bei 34 (32,1%) in der Gruppe 'Intervention' war ein Diabetes mellitus bekannt. Keine Angaben bezüglich eines bestehendem Diabetes mellitus wurde bei einem Patienten (0,9%) in der Gruppe 'Intervention' gemacht.

Bei 21 (19,8%) Patienten der Gruppe 'keine Intervention' und 65 (61,3%) Patienten in der Gruppe 'Intervention' lag keine pAVK bei Aufnahme vor. In der Gruppe 'keine Intervention' gaben 2 (1,9%) und in der Gruppe 'Intervention' 17 (16,0%) Patienten an, an einer pAVK erkrankt zu sein. Auch hier konnten bei 1 (0,9%) Patienten keine Angaben in der Gruppe 'Intervention' gefunden werden.

Zusätzlich wurde die Funktion der Mitralklappe in der Echokardiographie beurteilt, ein Staging des Schweregrades der vorliegender Insuffizienz bzw. Stenose festgelegt und in dem Untersuchungsprotokoll festgehalten.

Tabelle 14: Echokardiographiebefund, Mitralklappe

Echokardiographiebefund	Gruppierung	keine Intervention	Intervention
Mitralklappeninsuffizienz	[-1] 'keine Angaben'	1 (0,9%)	10 (9,4%)
	[0] 'keine'	4 (3,8%)	5 (4,7%)
	[1] 'leichte'	11 (10,4%)	54 (50,9%)
	[2] 'mittelschwere'	6 (5,7%)	14 (13,2%)
	[3] 'schwere'	0 (0%)	2 (1,9%)
Mitralklappenstenose	[-1] 'keine Angaben'	2 (1,9%)	12 (11,3%)
	[0] 'keine'	17 (16,0%)	68 (64,2%)
	[1] 'leichte'	2 (1,9%)	3 (2,8%)
	[2] 'mittelschwere'	2 (1,9%)	0 (0%)
	[3] 'schwere'	0 (0%)	0 (0%)

Das jeweilige Staging wurde dabei von keine Angabe (-1), keine vorhanden (0), leicht (1), über mittelschwer (2) bishin zu einer schweren (3) Klappeninsuffizienz bzw. -stenose vorgenommen. Dabei bilden die Werte -1 bis 3 die dazugehörige Codierung in SPSS ab.

Die Beurteilung und Befundung der Mitralklappe in der Echokardiographie gibt die Tabelle 14 wieder. Bezüglich einer Mitralklappeninsuffizienz konnten keine näheren Angaben bei einem Patienten (0,9%) in der Gruppe 'keine Intervention' und bei 10 (9,4%) in der Gruppe 'Intervention' gefunden werden. Bei 5 (4,7%) in der Gruppe 'keine Intervention' und bei 4 (3,8%) Patienten in der Gruppe 'Intervention' wurde keine Insuffizienz der Mitralklappe festgestellt.

Bei 11 (10,4%) Patienten der Gruppe 'keine Intervention' und der Hälfte der Patienten in der Gruppe 'Intervention' 54 (50,9%), lag zur Zeit der Untersuchung eine leichte Mitralklappeninsuffizienz vor. Eine Mittelschwere dagegen bei 6 (5,7%) Patienten in der Gruppe 'keine Intervention' und bei 14 (13,2%) in der Gruppe 'Intervention'. Eine schwere Mitralklappeninsuffizienz lag bei einem Patienten (0,9%) in der Gruppe 'Intervention' vor und bei keinem in der Gruppe 'keine Intervention'.

In Hinsicht auf eine Stenose der Mitralklappe waren bei 2 (1,9%) der Gruppe 'keine Intervention' und 12 (11,3%) der Gruppe 'Intervention' keine Angaben in dem Echokardiographiebefund zu finden. Einen Ausschluss einer Stenose konnte bei 17 (16,0%) Patienten der Gruppe 'keine Intervention' und bei 68 (64,2%) der Gruppe 'Intervention' getroffen werden.

Zwei Patienten (1,9%) in der Gruppe 'keine Intervention' hatten eine leichte und eine mittelschwere Stenose. In beiden Gruppen konnte eine schwere Form ausgeschlossen werden. In der Gruppe 'Intervention' wiesen 3 (2,8%) eine leichte und kein Patient eine mittelschwere Stenose auf.

In der Echokardiographie fand zusätzlich die Beurteilung der Aortenklappe hinsichtlich einer Klappeninsuffizienz und -stenose statt. Die Tabelle 15 bietet eine Übersicht über die Verteilung des jeweiligen Stagings.

Tabelle 15: Echokardiographiebefund, Aortenklappe

Echokardiographiebefund	Gruppierung	keine Intervention	Intervention
Aortenklappeninsuffizienz	[-1] 'keine Angaben'	0 (0%)	11 (10,4%)
	[0] 'keine'	13 (12,3%)	45 (42,5%)
	[1] 'leichte'	6 (5,7%)	24 (22,6%)
	[2] 'mittelschwere'	3 (2,8%)	2 (1,9%)
	[3] 'schwere'	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Aortenklappenstenose	[-1] 'keine Angaben'	1 (0,9%)	11 (10,4%)
	[0] 'keine'	17 (16,0%)	61 (57,5%)
	[1] 'leichte'	3 (2,8%)	9 (8,5%)
	[2] 'mittelschwere'	1 (0,9%)	0 (0%)
	[3] 'schwere'	1 (0,9%)	2 (1,9%)

Keine Angaben über eine Aortenklappeninsuffizienz wurde im Untersuchungsprotokoll in der Gruppe 'Intervention' bei 11 (10,4%) Patienten und bei keinem Patienten der Gruppe 'keine Intervention' dokumentiert. Der Ausschluss erfolgte bei 13 Patienten (12,3%) in der Gruppe 'keine Intervention' und bei 45 (42,5%) in der Gruppe 'Intervention'. Eine leichte Insuffizienz zeigten dagegen 6 (5,7%) in der Gruppe 'keine Intervention' und knapp ein Viertel der Patienten in der Gruppe 'Intervention' 24 (22,6%).

Die Diagnose einer mittelschweren Aortenklappeninsuffizienz wurde bei 3 (2,8%) 'ohne Intervention' und bei 2 Patienten (1,9%) in der Gruppe 'Intervention' gestellt sowie eine schwere Form bei jeweils einem Patienten (0,9%) in jeder Gruppen.

Eine Aortenklappenstenose konnte bei 61 (57,5%) Patienten in der Gruppe ' Intervention' und bei 17 (16,0%) in der Gruppe ' keine Intervention' ausgeschlossen werden. Eine leichte Stenose lag bei 3 (2,8%) der Patienten in der Gruppe ' keine Intervention' und bei 9 (8,5%) in der Gruppe 'Intervention' vor.

Eine mittelschwere Aortenklappenstenose wurde bei einem Patienten (0,9%) in Gruppe 'keine Intervention' und bei keinem der Gruppe 'Intervention' detektiert. Die Echokardiographie erbrachte die Diagnose einer schwere Aortenklappenstenose bei 2 Patienten (1,9%) in der Gruppe 'Intervention' und keinem Patienten in der Gruppe 'keine Intervention'.

5 Diskussion

Trotz großer Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des akuten Myokardinfarkts in den letzten Jahren, zählen Herz-Kreislaufkrankungen infolge arteriosklerotischer Veränderungen zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industriestaaten [74].

Die KHK ist die Manifestation einer Arteriosklerose mit einer einhergehenden Verdickung und Lumeneinengung der Koronargefäße. In Folge dessen kann es zu einer AP Symptomatik, einem MI, Herzrhythmusstörungen oder zu einem plötzlichen Herztod kommen, weshalb eine schnelle und sichere Diagnosestellung für die Einleitung der individuellen Therapiemaßnahmen unabdingbar ist. Ein akuter Myokardinfarkt entsteht durch den Untergang von Myokardgewebe, ausgelöst durch eine Ischämie des Myokards. Er wird anhand seiner pathophysiologischen Begebenheiten seit 2007 in fünf Typen unterteilt. Dabei sehen sich Kliniker in der Rettungsstelle oft mit den ersten beiden Typen konfrontiert.

Aufgrund einer Ruptur oder Ulzeration eines atherosklerotischen Plaques kommt es bei dem MI Typ1 zu einem Verschluss eines oder mehrerer Koronargefäße. Bei dem MI Typ2, auch definiert als sekundäres MI, liegt dagegen kein Gefäßverschluss vor. Er stellt die behandelnden Ärzte aufgrund seiner heterogenen Entität vor eine größere Herausforderung. Das hier vorliegende Ungleichgewicht von Sauerstoffangebot und -nachfrage kann diverse andere Krankheitsbilder zur Ursache haben und zu einer Erhöhung der herzspezifischen Enzyme führen.

Bis heute fehlen klare diagnostische Kriterien sowie einheitliche Behandlungsmaßnahmen des MI Typ2. Auch die Differenzierung zwischen einem MI Typ1 und Typ2 gestaltet sich in der Akutsituation meist schwierig. Hauptziel ist die schnelle Evaluierung des Koronarstatus mit der Möglichkeit einer Intervention, weshalb die Koronarangiographie seit vielen Jahren als etabliertes Verfahren zur Diagnostik und Behandlung eines ACS herangezogen wird [60].

Die Mehrzahl der Patienten mit einem ACS zeigen im EKG keine ST-Streckenhebungen und bei ca. 19,5% dieser Patienten liegt sogar ein pathologisch komplett unauffälliges EKG vor [75].

Die weitere Diagnosestellung und Risikostratifizierung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung stützt sich deshalb im Wesentlichen auf die Bestimmung der kardialen Biomarker und insbesondere der Troponine. Seit den neunziger Jahren konnten sich die konventionellen Troponine für die Diagnosestellung eines AMI immer mehr etablieren. Da sie allerdings herzspezifisch, aber nicht spezifisch für einen Myokardinfarkt sind, können auch andere Erkrankungen ursächlich für die Troponinerhöhung sein.

Als Beispiele für eine nicht-ischämie bedingte Troponinerhöhung sind u.a. Herzrhythmusstörungen, Herz- und Niereninsuffizienz, Myokarditis, pulmonaler Hypertonie oder Hypothyreose zu nennen [3, 13]. Darüber hinaus belegen diverse Studien, dass Troponine zur Vorhersage von MACE herangezogen werden können und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind [25–32].

Das VHF ist eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen in Deutschland. Es stellt die Ursache einer absoluten Arrhythmie dar, die in den meisten Fällen zu einer hämodynamisch, relevanten Dysfunktion der Vorhöfe führt. Die Vielfältigkeit der geäußerten Symptomatik bei bestehendem VHF und die Auswirkungen auf die Herzleistung birgt das Risiko lebensgefährlicher Komplikationen. Viele Patienten sind asymptomatisch oder äußern nur sehr unspezifische Beschwerden, die eine genaue und vor allem schnelle Diagnosestellung erschweren. Welchen genauen Einfluss und Stellenwert das VHF bei erhöhten Troponinwerten hat, ist jedoch noch Gegenstand aktueller Diskussionen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Fragestellung, inwiefern das begleitende VHF die Diagnostik eines ACS mittels Troponinbestimmung im klinischen Alltag beeinflusst bzw. erschwert und ob der Troponinerhöhung eine prognostische Wertigkeit bezüglich des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen zuzuschreiben ist.

In die Studie wurden insgesamt 106 Patienten eingeschlossen, die sich mit dem Verdacht ACS in der Rettungsstelle vorstellten und bei denen ein NSTEMI und ein bestehendes VHF diagnostiziert werden konnte.

Die Auswertung des jeweiligen Befundes der Koronarangiographie im Bezug auf die dokumentierte Herzfrequenz, die Art des VHF und des jeweiligen erhobenen Troponinwertes führte zur Annahme, dass bereits die durch das VHF verursachte Tachyarrhythmie zu einem ischämischen Stress des Myokards und somit zu einem erhöhten Troponinspiegel führen kann.

Bei insgesamt 22% der Patienten konnte in der Koronarangiographie eine interventionsbedürftige Stenose ausgeschlossen werden. Hier zeigten sich erhöhte hs-TNT (<50ng/l) 321,80 und cTNT (<30ng/l) 125,87 Werte. Die durchschnittliche Herzfrequenz lag bei 106/min.

Bei den restlichen 78% der Patienten, die von einer Intervention profitierten, zeigten das hs-TNT (<50ng/l) mit 503,85 und das cTNT (<30ng/l) mit 373,47 höhere Werte als in der Vergleichsgruppe. Die HF lag mit 86/min vs. 106/min, $p=0,002^*$ trotz des coexistentem VHF im normofrequenten Bereich und das cTNT mit einem $p=0,065$ nahe an einer Signifikanz (vgl. Tabelle 7).

Auf ein ähnliches Ergebnis kam auch Bakshi et al. in seiner Studie. Bei allen der hier eingeschlossenen 21 Patienten mit erhöhten Troponinwerten konnte eine interventionsbedürftigen Stenose an den Koronarien mittels Koronarangiographie ausgeschlossen werden. Dabei schrieb er die hohen Troponinwerte bei 6 von den 21 Patienten der bestehenden Tachykardie zu [76].

Erhöhte kardiale Troponinspiegel bei Patienten mit VHF im Vergleich zu Patienten ohne VHF konnten auch danach mehrfach nachgewiesen werden [76–79]. In verschiedenen Studien war bei einem Teil der Patienten mit VHF kardiales Troponin nachweisbar. Der Anteil dieser Patienten zeigte eine Bandbreite von 33% bei Gupta et al. [79] bis 98,5% bei Hijazi et al. [78].

In der Studie von Anegawa et. al wurden 226 Patienten eingeschlossen, wovon bei 5,5% ein VHF detektiert wurde. Bei insgesamt 58,2% der Durchschnittspatientenpopulation konnte mit einem Hs-TnI- Asssay kardiale Troponinwerte nachgewiesen werden. Troponinwerte oberhalb der 99. Perzentile zeigten sich davon bei 7,7% der Patienten, wobei Patienten mit einem VHF durchschnittlich höhere Troponinwerte hatten als Patienten ohne VHF (0,0115 vs. 0,00585 ng/l) [80].

Diesen direkten Zusammenhang von VHF und erhöhten Troponinwerten und ein etwa um das zweifach gesteigerte Risiko einen akuten MI zu entwickeln, evaluierte auch Soliman et. al. in seiner Studie [7].

Die Anzahl von den Patienten mit VHF und erhöhtem Troponinspiegel ist immer von dem verwendeten Testverfahren und die Art des Troponins selbst, sowie den Cut-Off-Werten, abhängig. Zur Bestimmung der hs-TNT Konzentration im Serum wurde in der vorliegenden Studie der COBAS® Analyser, Troponin T high sensitive, Fa. Roche Diagnostics verwendet. Es handelt sich dabei um ein modernes, ultrasensitives hs-TNT Assay. Durch die höhere Sensitivität ermöglicht es eine schnellere Diagnosesicherung bei Patienten mit ACS und erhöhtem Risiko für eine kardiale Ischämie.

Es gilt zu berücksichtigen, dass eine hohe Sensitivität auch immer mit einer Verschlechterung der Spezifität einhergeht. Dies belegte Reichlin et al., indem er das hochsensitive Troponin T und Assays von 4 verschiedenen Herstellern mit einem konventionellen Troponinassay der 4. Generation im Hinblick auf die diagnostische Genauigkeit bei Patienten mit Verdacht auf ein ACS verglich. Die Spezifität der Assays der 4. Generation war mit 97% deutlich besser als die des hs-TNT Assays. Die Sensitivität der 4. Generationsassays schnitt allerdings mit 72% deutlich schlechter ab als die des hs-TNT Assays mit 85% bis 95% [81].

In der Arbeit von Hijazi et al. zeigten sich Troponinwerte oberhalb der 99. Perzentile bei 9,2% der Patienten unter Verwendung von Hs-TnI im Vergleich zu 34% unter Verwendung von Hs-TNT. Dabei lag der prozentuale Anteil mit nachweisbarem Troponin, die einen Hs-TnI verwendeten höher, bei gleichzeitig niedrigerem Anteil an Patienten mit erhöhten kardialen Troponin [78]. In Studien, die mit Hs-TnT arbeiteten [78–80], zeigten sich die erhobenen Werte dagegen umgekehrt. Hier lag der prozentuale Anteil mit nachweisbarem Troponin vergleichsweise niedriger bei höherem Anteil an Patienten mit erhöhten kardialen Troponin [78].

Die sichere und schnelle Diagnosestellung wird zusätzlich durch die geringe Sensitivität der einzelnen Troponinbestimmungen erschwert. Eine kontrollierte und serielle Troponinbestimmung ist notwendig, um einen entsprechenden Anstieg bzw. Abfall der initial gemessenen Troponinkonzentration zu dokumentieren bzw. auszuschließen. Leitliniengerecht sollte die Tro-

poninbestimmung nach einem 0h/1h-Algorithmus oder 0h/2h- Algorithmus erfolgen, um eine eventuelle Dynamik des jeweiligen Wertes zu erkennen und eine weiterführende adäquate Risikostratifizierung und Behandlung zu ermöglichen [3, 10].

Da es wie bereits erwähnt bei einem MI Typ2 eine Reihe von Ursachen gibt, die ohne kardiale Ischämie zu einer akuten oder chronischen Troponinerhöhung führen, sollte aufgrund einer einzelnen Troponinerhöhung nicht die Diagnose eines ACS gestellt werden. Auch in dem Fall, dass sich der Patient innerhalb der ersten drei Stunden nach Schmerzbeginn in der Rettungsstelle vorstellt, kann sich die initiale Troponinkonzentration kleiner als die 99. Perzentile zeigen und somit das Ergebnis als falsch negativ gewertet werden [82]

Einen Sonderfall stellen Patienten mit einem Verdacht auf ein ACS dar, die bereits über 3 Stunden vor Aufnahme in die Rettungsstelle eine Schmerzsymptomatik entwickelt haben. Hier kann mit einer sehr hohen diagnostischen Genauigkeit der Ausschluss einer akuten myokardialen Ischämie erfolgen, wenn sich die Troponinkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze ($< 3\text{ng/L}$) befindet [33].

In der vorliegenden retrospektiven Studie zeigt der erhobene Datensatz, dass die serielle Bestimmung des Troponins im klinischen Alltag nur ungleichmäßig umgesetzt werden konnte. Sie erfolgte meist zu sehr unterschiedlichen und zu teilweise weitauseinander liegenden Zeitpunkten. Aus diesem Grund war es nötig, den Maximalwert aller durchgeführten Messungen, unabhängig vom Zeitpunkt der Abnahme, für die Berechnung des Durchschnittwertes für die beiden Gruppen 'Intervention' und 'keine Intervention' (hs-TNT 542,31 vs. 321,80, vgl. Tabelle 9) heranzuziehen.

Ohne plausible Erklärung und objektiven Kriterien für die Extremwerte wurde auf die Berechnung von Cut-Off-Werten verzichtet und Ausreißer der Laborparameter belassen, um die erhobenen Werte so unverfälscht wie möglich betrachten zu können. Auch im Vergleich zeigte sich nach Elimination dieser kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen, weshalb die Maximalwerte für die darauffolgenden Berechnungen beibehalten wurden. Dies spiegeln auch die zu vermerkenden, hohen Standardabweichungen wieder.

Des Weiteren wurde bei einigen Patienten lediglich bei Aufnahme über die Rettungsstelle das hs-TNT bestimmt und auf die zusätzliche Abnahme von cTNT verzichtet und umgekehrt. Es erfolgte die Bestimmung des cTNT-Wertes effektiv nur bei 72 und die des hs-TNT nur bei 86 Patienten von insgesamt 106 Patienten (vgl. Tabelle 9). Aufgrund des vorliegenden Datensatzes kann das Signifikanzniveau (signifikant $p < 0,05$) von cTNT mit einem $p = 0,065$ lediglich als Indikator auf eine Abhängigkeit gewertet werden. Um dieses Ergebniss allerdings validieren zu können, sind weitere Daten nötig.

Bezüglich der diagnostischen Wertigkeit von erhöhten kardialen Troponinen bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten MI und bestehendem VHF gibt es nur wenige Daten. In der Studie von Sörensen et al. wurde im Jahr 2015 die diagnostische Aussagekraft von 13 verschiedenen Biomarkern bei 1673 Patienten mit Verdacht auf einen NSTEMI untersucht. Von diesen Patienten wiesen 18% ein VHF auf [83]. Für die Abschätzung der diagnostischen Aussagekraft, der Sensitivität und Spezifität von Hs-TnI wurde eine ROC Analyse durchgeführt und die area under the receiver operating characteristic curve (AUC) ermittelt. Aus den daraus bestimmten Cut-Off-Werten sowie den absoluten Änderungen der Blutwerte, die bei Aufnahme und nach drei Stunden bestimmt wurden, erfolgte dann die Diagnose eines NSTEMI [83].

Sörensen et al. kam zu dem Ergebnis, dass Hs-TnI gut zur Identifizierung von einem NSTEMI bei Patienten mit VHF geeignet ist [83]. Dabei lag bei den Patienten mit VHF und einem Hs-TnI $< 21,7 \text{ ng/l}$ bei ihrer Aufnahme der negative prädiktive Wert (NPV) bei 100% (95% Konfidenzintervall (KI)) und bei 99,4% (95% KI) nach drei Stunden und bei den Patienten ohne VHF zunächst bei 98,3% (95% KI) und nach drei Stunden bei 99,9% (95% KI). Außerdem konnten keine signifikanten Unterschiede, zu den Patienten mit VHF und einer AUC von 0,97 (95% KI) bei Aufnahme und 0,97 (95% KI) nach drei Stunden, im Vergleich zu den Patienten ohne VHF mit einer AUC von 0,96 (95% KI) bei Aufnahme ($p = 0,73$) und AUC von 0,97 (97% KI) nach drei Stunden, analysiert werden [83].

Patienten mit VHF und einem Hs-TnI $\geq 21,7 \text{ ng/l}$ mit einer absoluten Erhöhung von $\geq 50 \text{ ng/l}$ wiesen eine positive prädiktive Wert (PPV) von 81,2% (95% KI), bei einer Sensitivität von 88,6% (95% KI), auf.

Der PPV lag bei den Patienten ohne VHF und einem Hs-TnI $\geq 21,7\text{ng/l}$ bei 58,2% (95% KI) bei Aufnahme und 53,8% (95% KI) nach drei Stunden. Keine der anderen gemessenen Biomarker ergab ähnlich gute Werte und auch die Kombination von Hs-TnI mit anderen Biomarkern führten zu keinen besseren Ergebnissen [83].

Patienten mit einem bestehenden VHF und einer Erhöhung der kardialen Troponine zeigen eine höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen und somit eine schlechtere Prognose. Eine große Metaanalyse von Odutay et al. 2016 zeigte, dass Patienten, die unter einem VHF leiden, im Vergleich zu Patienten ohne VHF eine erhöhte Gesamtmortalität aufweisen [84].

Zudem konnten Anderson et al. und Gomez- Outes et al. in ihren Arbeiten ein deutlich erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod oder Tod bedingt durch eine Herzinsuffizienz bei Patienten, die unter einem VHF leiden, verzeichnen [85, 86].

Bezüglich des prognostischen Wertes von erhöhten kardialen Troponinwerten bei VHF untersuchte Hijazi et al. den Zusammenhang von erhöhtem Hs-TnI, ACS und Herztod bei 14821 Patienten mit VHF. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass das Risiko für einen akuten MI und Herztod ca. 3 fach erhöht ist, wenn eine Kombination von erhöhtem Hs-TnT und Hs-TnI vorliegt. Bei einer isolierten Erhöhung des Hs-TnI zeigte sich ein 2,8 fach erhöhtes Risiko für einen MI und ein 2 fach erhöhtes Herztod-Risiko. Wiesen die Patienten dagegen eine isolierte Hs-TnT Erhöhung auf, war das Risiko für einen MI ca. 1,6 fach erhöht und ein für einen plötzlichen Herztod ca. 1,3 fach erhöht [87].

Auch Stoyanov et al. konnte in seiner Studie im Jahr 2018 zeigen, dass Patienten mit einem nachweisbaren hs-TnT Wert selbst unterhalb der 99. Perzentile ($5\text{-}14\text{ng/l}$, $p=0,002$) und einem erhöhten hs-TnT ($>14\text{ng/l}$, $p<0,001$) im Vergleich zu den Patienten mit einem nicht detektierbaren hs-TnT Wert ($<5\text{ng/l}$) eine deutlich erhöhte Mortalität aufwiesen [88].

Jährlich werden laut der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie über 800.000 invasive Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt [61]. Aufgrund der steigenden Zahlen werden aktuell immer häufiger schonende, nicht invasive Alternativen wie die CCTA diskutiert, auch wenn diese im deutschen Gesundheitssystem noch nicht ausreichend vergütet und etabliert ist.

Bei Verdacht auf eine KHK bietet die CCTA deutliche Vorteile, da sie bereits frühe Stadien von vaskulären Veränderungen und gleichzeitig nicht-kardiale Befunde detektieren kann [89]. Basierend auf die Plaquezusammensetzung kann zudem eine Aussage über die Vulnerabilität und das Risiko einer Plaqueruptur getroffen werden [90, 91].

Die CCTA ist vor allem sinnvoll, wenn es sich um eine Ausschlussdiagnostik bei Patienten mit einem leichten bis mittelgradigen Risiko handelt bzw. es eine niedrigen Wahrscheinlichkeit für eine vorliegende KHK gibt. Zeigt die CCTA allerdings einen pathologischen Befund und liegt eine signifikante Stenose mit Interventionsbedarf vor, ist ein Herzkatheter zusätzlich erforderlich [92]. Diese Erkenntnisse macht deutlich, warum noch bis heute die invasive Diagnostik mittels Koronarangiographie vor allem in der Akutsituation mit der Option einer unmittelbaren und präzisen Interventionsmöglichkeit bevorzugt in der Klinik Anwendung findet.

Schlussfolgerung

Nach den aktuellen ESC-Leitlinien spielen neben der EKG-Befundung, die Bestimmung der kardialen Troponine nicht nur eine zentrale Rolle bei der Diagnostik eines ACS, sondern eignen sich auch für die Risikostratifizierung und Prognostik der Patienten.

Dabei verbessern die hochsensitiven Troponin-Assays die Infarkt-Diagnostik und beschleunigen diese, indem sie bereits deutlich niedrigere Messwerte detektieren können als die konventionellen Assays. Patienten mit VHF weisen oft erhöhte Troponinwerte auf, wobei der genaue Pathomechanismus noch nicht geklärt ist. Die vorliegende Arbeit analysierte, dass bei fast einem Viertel der Patienten eine Koronarangiographie unnötig durchgeführt wurde, da trotz erhöhter Troponinwerte eine stenosierende KHK ausgeschlossen werden konnte.

Die alleinige Diskriminierung zwischen einem MI Typ1 und Typ2 erscheint aber mit Hilfe der absoluten Troponinwerte bei Aufnahme nicht möglich. Erschwert wird die Thematik zusätzlich dadurch, dass bei erhöhten Troponinwerten ein MI Typ1 nicht unentdeckt bleiben darf. Aufgrund des Datensatzes konnte nicht geklärt werden, ob anhand des Anstiegs bzw. der Dynamik des Troponinwertes im Verlauf eine sichere Abschätzung möglich gewesen wäre oder ob im Sinne eines Scores weitere Faktoren (z.B. Alter, Geschlecht, HF, paroxysmale VHF) mit einbezogen werden müssten.

Die Notwendigkeit für weitere klinische Studien in kontrollierter Umgebung wird durch die Unregelmäßigkeit der retrospektiv erhobenen Daten deutlich. Für eine sichere Aussage über die Dynamik sind zudem einheitliche, serielle Bestimmungen und Zeitfenster essenziell, da sonst die resultierenden Werte therapeutisch nicht verwendbar sind.

Um in Zukunft dennoch die Anzahl der invasiven Koronarangiographien ohne Interventionsbedarf zu reduzieren, sollte diesbezüglich in Form eines noch zu evaluierenden Algorithmus die Einbeziehung eines CCTA in die Diagnostik in Betracht gezogen werden.

6 Limitationen

In dieser Arbeit wurden Daten aus einem monozentrischen Register verwendet und retrospektiv ausgewertet.

Durch die erhobenen Daten und die geringe Fallzahl war es nur möglich eine Bestandsaufnahme und Übersicht darüber zu erstellen wie sich die Troponinwerte bei Patienten mit VHF verhalten. Aufgrund der unterschiedlichen Abnahmezeiten bei der seriellen Troponinbestimmung konnte keine Aussage über den dynamischen Verlauf getroffen werden.

7 Literaturverzeichnis

- [1] U. Zeymer, A. Gitt, J. Senges, *Akuter ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt, Aktuelle Versorgungssituation der Patienten in Deutschland, Bd. 30*, Springer, **2005**, S. 241–248.
- [2] E. M. Antman, D. T. Anbe, P. W. Armstrong, E. R. Bates, L. A. Green, M. Hand, J. S. Hochman, H. M. Krumholz, F. G. Kushner, G. A. Lamas et al., *ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction)*, *Bd. 44*, Elsevier, **2004**, E1–E211.
- [3] K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe, B. R. Chaitman, J. J. Bax, D. A. Morrow, H. D. White, H. Mickley, F. Crea, F. Van de Werf, C. Bucciarelli-Ducci, H. A. Katus, F. J. Pinto, E. M. Antman, C. W. Hamm, R. De Caterina, J. L. Januzzi, F. S. Apple, M. A. Alonso Garcia, S. R. Underwood, J. M. Canty, A. R. Lyon, P. J. Devereaux, J. L. Zamorano, B. Lindahl, W. S. Weintraub, L. K. Newby, R. Virmani, P. Vranckx, D. Cutlip, R. J. Gibbons, S. C. Smith, D. Atar, R. V. Luepker, R. M. Robertson, R. O. Bonow, P. G. Steg, P. T. O’Gara, K. A. A. Fox, *[Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)]*, *Bd. 76*, **2018**, S. 1383–1415.
- [4] A. Sambola, A. Viana-Tejedor, H. Bueno, J. Antonio Barrabés, V. Delgado, P. Jiménez, P. Jorge Pérez, F. Javier Noriega, M. Vila, J. Aboal, A. Bouzas, S. Brugaletta, A. Durán, J. J. Gómez de Diego, F. Hernández, T. López, I. Lozano, I. Núñez, S. Ojeda, S. Rosillo, J. Sanchis, F. Alfonso, B. Ibáñez, F. Arribas, G. Berga Congost, H. Bueno, A. Evangelista, I. Ferreira-González, M. Jiménez Navarro, F. Marín, L. Pérez de Isla, A. Sambola, R. Vázquez, A. Viana-Tejedor, *Comments on the 2018 ESC Fourth Universal Definition of Myocardial*, *Bd. 72*, **2019**, S. 10–15.
- [5] Y. Sandoval, S. W. Smith, K. M. Schulz, M. M. Murakami, S. A. Love, J. Nicholson, F. S. Apple, *Diagnosis of type 1 and type 2 myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay with sex-specific 99th percentiles based on the third universal definition of myocardial infarction classification system*, *Bd. 61*, **2015**, S. 657–663.

- [6] L. Saaby, T. S. Poulsen, S. Hosbond, T. B. Larsen, A. C. Pyndt Diederichsen, J. Hallas, K. Thygesen, H. Mickley, *Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction*, *Bd. 126*, **2013**, S. 789–797.
- [7] E. Z. Soliman, M. M. Safford, P. Muntner, Y. Khodneva, F. Z. Dawood, N. A. Zakai, E. L. Thacker, S. Judd, V. J. Howard, G. Howard, D. M. Herrington, M. Cushman, *Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction*, *Bd. 174*, **2014**, S. 107–114.
- [8] J. H. Pope, T. P. Aufderheide, R. Ruthazer, R. H. Woolard, J. A. Feldman, J. R. Beshansky, J. L. Griffith, H. P. Selker, *Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department*. *Bd. 342*, **2000**, S. 1163–1170.
- [9] R. D. Lopes, G. Heizer, R. Aronson, A. N. Vora, T. Massaro, R. Mehran, S. G. Goodman, S. Windecker, H. Darius, J. Li, O. Averkov, M. C. Bahit, O. Berwanger, A. Budaj, Z. Hijazi, A. Parkhomenko, P. Sinnaeve, R. F. Storey, H. Thiele, D. Vinereanu, C. B. Granger, J. H. Alexander, A. D. Hrabar, A. Caccavo, A. Licheri, A. F. Alvarisqueta, A. M. Abud, C. Estrada, C. P. Sueldo, E. Montenegro, E. A. Duronto, F. L. Blanco, F. C. Berra, F. A. Ferré Pácora, G. M. Lopez, G. Calvo, G. M. Azize, H. A. Luquez, H. Ramos, H. R. Colombo, J. N. Guetta, J. H. Resk, J. C. Medrano, J. P. Costabel, J. Carbajales, L. B. Schiavi, L. I. Saggia, M. A. Oliva, M. Casas, M. Snitman, M. R. Litvak Bruno, N. Cluigt, N. A. Vita, P. N. Guzman, P. D. Zangroniz, R. A. Villarreal, R. R. Bonato, S. Nanni, S. A. Sassone, S. M. Macin, V. E. Arias, C. Alexopoulos, D. Brieger, D. Colquhoun, W. F. Heddle, A. Podczec-Schweighofer, C. Ebner, D. Scherr, I. M. Lang, K. Huber, A. Guedes, C. Convens, F. Cools, J. Vercaammen, J. Bartunek, P. Sinnaeve, T. Rossenbacher, A. H. Pereira, A. M. Kormann, A. F. Freitas, A. G. T. Fonseca, A. de Quadros, B. L. Janella, C. A. A. Kalil, C. S. Rodrigues, D. B. Precoma, E. Ramacciotti, E. S. Resende, E. L. Figueiredo, E. R. Manenti, F. A. D. Costa, G. Feitosa, H. J. L. Reis, H. B. Ribeiro, J. B. M. X. de Moraes, J. M. M. Dantas, J. C. Nicolau, J. F. K. Saraiva, J. Reolão, L. S. Piegas et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*, *Bd. 31*, **2010**, S. 2369–2429.
- [10] J. P. Collet, H. Thiele, E. Barbato, O. Barthélémy, J. Bauersachs, D. L. Bhatt, P. Denard, M. Dorobantu, T. Edvardsen, T. Folliguet, C. P. Gale, M. Gilard, A. Jobs, P. Jüni, E. Lambrinou, B. S. Lewis, J. Mehilli, E. Meliga, B. Merkely, C. Mueller, M. Roffi, F. H. Rutten, D. Sibbing, G. C. M. Siontis, A. Kastrati, M. A. Mamas, V. Aboyans, D. J. Angio-

- lillo, H. Bueno, R. Bugiardini, R. A. Byrne, S. Castelletti, A. Chieffo, V. Cornelissen, F. Crea, V. Delgado, H. Drexel, M. Gierlotka, S. Halvorsen, K. H. Haugaa, E. A. Jankowska, H. A. Katus, T. Kinnaird, J. Kluin, V. Kunadian, U. Landmesser, C. Leclercq, M. Lettino, L. Meinila, D. Mylotte, G. Ndrepepa, E. Omerovic, R. F. E. Pedretti, S. E. Petersen, A. S. Petronio, G. Pontone, B. A. Popescu, T. Potpara, K. K. Ray, F. Luciano, D. J. Richter, E. Shlyakhto, I. A. Simpson, M. Sousa-Uva, R. F. Storey, R. M. Touyz, M. Valgimigli, P. Vranckx, R. W. Yeh, E. Barbato, O. Barthélémy, J. Bauersachs, D. L. Bhatt, P. Dendale, M. Dorobantu, T. Edvardsen, T. Folliguet, C. P. Gale, M. Gilard, A. Jobs, P. Jüni, E. Lambrou, B. S. Lewis, J. Mehilli, E. Meliga, B. Merkely, C. Mueller, M. Roffi, F. H. Rutten, D. Sibbing, G. C. M. Siontis, *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*, *Bd. 42*, **2021**, S. 1289–1367.
- [11] H.-R. Arntz, L. L. Bossaert, N. Danchin, N. Nicolau, *Initiales Management des akuten Koronarsyndroms*, *Bd. 13*, Springer, **2010**, S. 621–634.
- [12] S Achenbach, S Szardien, U Zeymer, S Gielen, C. Hamm, *Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung*, *Bd. 6*, Springer, **2012**, S. 283–301.
- [13] M. Roffi, C. Patrono, J.-P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J. J. Bax, M. A. Borger, C. Brotons, D. P. Chew et al., *2016 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*, *Eur Soc Cardiology*, **2016**, ehv320.
- [14] C. B. Granger, R. J. Goldberg, O. Dabbous, K. S. Pieper, K. A. Eagle, C. P. Cannon, F. Van De Werf, A. Avezum, S. G. Goodman, M. D. Flather, K. A. Fox, *Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events*, *Bd. 163*, **2003**, S. 2345–2353.
- [15] U. N. Khot, G. Jia, D. J. Moliterno, A. M. Lincoff, M. B. Khot, R. A. Harrington, E. J. Topol, *Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification*, *Bd. 290*, **2003**, S. 2174–2181.
- [16] K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe, M. L. Simoons, B. R. Chaitman, H. D. White, W. G. on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial

Infarction, K. Thygesen, J. S. Alpert, H. D. White, A. S. Jaffe, H. A. Katus, F. S. Apple, B. Lindahl, D. A. Morrow, B. A. Chaitman, P. M. Clemmensen, P. Johanson, H. Hod, R. Underwood, J. J. Bax, R. O. Bonow, F. Pinto, R. J. Gibbons, K. A. Fox, D. Atar, L. K. Newby, M. Galvani, C. W. Hamm, B. F. Uretsky, P. G. Steg, W. Wijns, J.-P. Bassand, P. Menasché, J. Ravkilde, E. M. Ohman, E. M. Antman, L. C. Wallentin, P. W. Armstrong, M. L. Simoons, J. L. Januzzi, M. S. Nieminen, M. Gheorghide, G. Filippatos, R. V. Luepker, S. P. Fortmann, W. D. Rosamond, D. Levy, D. Wood, S. C. Smith, D. Hu, J.-L. Lopez-Sendon, R. M. Robertson, D. Weaver, M. Tendera, A. A. Bove, A. N. Parkhomenko, E. J. Vasilieva, S. Mendis, E. C. for Practice Guidelines (CPG), *Third universal definition of myocardial infarction. Bd. 33, 2012*, S. 2551–2567.

- [18] I. A. Katrukha, *Human cardiac troponin complex. Structure and functions, Bd. 78, 2013*, S. 1447–1465.
- [19] M. M. Hirschl, *Journal für Kardiologie - Troponine 2006*, 13(9-10), 301–305.
- [20] E. M. Balk, J. P. Ioannidis, D Salem, P. W. Chew, J Lau, *Accuracy of biomarkers to diagnose acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. Bd. 37, 2001*, S. 478–494.
- [21] J Searle, O Danne, C Müller, M Mockel, *Biomarkers in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. Bd. 59, 2011*, S. 203–223.
- [22] J. S. Alpert, K. Thygesen, E. Antman, J. P. Bassand, *Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction, Bd. 36, 2000*, S. 959–969.
- [23] J. Mair, *High-sensitivity cardiac troponins in everyday clinical practice. Bd. 6, 2014*, S. 175–182.
- [24] T. Reichlin, A. Irfan, R. Twerenbold, M. Reiter, W. Hochholzer, H. Burkhalter, S. Bassetti, S. Steuer, K. Winkler, F. Peter, J. Meissner, P. Haaf, M. Potocki, B. Drexler, S. Osswald, C. Mueller, *Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction, Bd. 124, 2011*, S. 136–145.
- [25] E. M. Antman, M. J. Tanasijevic, B Thompson, M Schactman, C. H. McCabe, C. P. Cannon, G. A. Fischer, A. Y. Fung, C Thompson, D Wybenga, E Braunwald, *Cardiac-*

- specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. Bd. 335, 1996, S. 1342–1349.*
- [26] K. M. Eggers, B. Lagerqvist, P. Venge, L. Wallentin, B. Lindahl, *Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. Bd. 116, 2007, S. 1907–1914.*
- [27] E. M. Ohman, P. W. Armstrong, R. H. Christenson, C. B. Granger, H. A. Katus, C. W. Hamm, M. A. O'Hanesian, G. S. Wagner, N. S. Kleiman, F. E. Harrell, R. M. Califf, E. J. Topol, *Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. Bd. 335, 1996, S. 1333–1341.*
- [28] R. H. Christenson, S. H. Duh, L. K. Newby, E. M. Ohman, R. M. Califf, C. B. Granger, S. Peck, K. S. Pieper, P. W. Armstrong, H. A. Katus, E. J. Topol, *Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. GUSTO-IIa Investigators. Bd. 44, 1998, S. 494–501.*
- [29] L. Babuin, A. S. Jaffe, *Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. Bd. 173, 2005, S. 1191–1202.*
- [30] A. Dolci, M. Panteghini, *The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. Bd. 369, 2006, S. 179–187.*
- [31] S. Gupta, J. A. de Lemos, *Use and misuse of cardiac troponins in clinical practice. Bd. 50, 2007, S. 151–165.*
- [32] A. S. Jaffe, L. Babuin, F. S. Apple, *Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. Bd. 48, 2006, S. 1–11.*
- [33] T. Keller, T. Zeller, D. Peetz, S. Tzikas, A. Roth, E. Czyz, C. Bickel, S. Baldus, A. Warnholtz, M. Fröhlich, C. R. Sinning, M. S. Eleftheriadis, P. S. Wild, R. B. Schnabel, E. Lubos, N. Jachmann, S. Genth-Zotz, F. Post, V. Nicaud, L. Tiret, K. J. Lackner, T. F. Münzel, S. Blankenberg, *Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. Bd. 361, 2009, S. 868–877.*
- [34] S. Matetzky, T. Sharir, M. Domingo, M. Noc, K. Y. Chyu, S. Kaul, N. Eigler, P. K. Shah, B. Cercek, *Elevated troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. Bd. 102, 2000, S. 1611–1616.*

- [35] D. A. Morrow, C. P. Cannon, N Rifai, M. J. Frey, R Vicari, N Lakkis, D. H. Robertson, D. A. Hille, P. T. DeLuca, P. M. DiBattiste, L. A. Demopoulos, W. S. Weintraub, E Braunwald, T.-T. Investigators, *Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. Bd. 286, 2001, S. 2405–2412.*
- [36] S. D. Wiviott, E. Braunwald, C. H. McCabe, G. Montalescot, W. Ruzylo, S. Gottlieb, F. J. Neumann, D. Ardissino, S. De Servi, S. A. Murphy, J. Riesmeyer, G. Weerakkody, C. M. Gibson, E. M. Antman, *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, Bd. 357, 2007, S. 2001–2015.*
- [37] L. Wallentin, R. C. Becker, A. Budaj, C. P. Cannon, H. Emanuelsson, C. Held, J. Horrow, S. Husted, S. James, H. Katus, K. W. Mahaffey, B. M. Scirica, A. Skene, P. G. Steg, R. F. Storey, R. A. Harrington, *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, Bd. 361, 2009, S. 1045–57.*
- [38] R. L. Page, *Clinical practice. Newly diagnosed atrial fibrillation, Bd. 351, 2004, S. 2408–2416.*
- [39] M. N. Levine, G. Raskob, R. J. Beyth, C. Kearon, S. Schulman, *Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Bd. 126, 2004, 287S–310S.*
- [40] P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castellá, H. C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A. S. Manolis, J. Oldgren, B. Alexandru Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, P. Vardas, *2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS, Bd. 70, 2017, S. 50.*
- [41] E. J. Benjamin, D Levy, S. M. Vaziri, R. B. D'Agostino, A. J. Belanger, P. A. Wolf, *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. Bd. 271, 1994, S. 840–844.*
- [42] T. S. Tsang, M. E. Barnes, K. R. Bailey, C. L. Leibson, S. C. Montgomery, Y Takemoto, P. M. Diamond, M. A. Marra, B. J. Gersh, D. O. Wiebers, G. W. Petty, J. B. Seward, *Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. Bd. 76, 2001, S. 467–475.*

- [43] E. H. R. Association, E. A. for Cardio-Thoracic Surgery, A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. H. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I. C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Haldal, S. H. Hohloser, P. Kolh, J.-Y. Le Heuzey, P. Ponikowski, F. H. Rutten, *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Bd. 31, **2010**, S. 2369–2429.
- [44] G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres, E. Arbelo, J. J. Bax, C. Blomström-Lundqvist, G. Boriani, M. Castella, G. A. Dan, P. E. Dilaveris, L. Fauchier, G. Filippatos, J. M. Kalman, M. La Meir, D. A. Lane, J. P. Lebeau, M. Lettino, G. Y. H. Lip, F. J. Pinto, G. N. Thomas, M. Valgimigli, I. C. Van Gelder, B. P. Van Putte, C. L. Watkins, T. Delassi, H. S. Sisakian, D. Scherr, A. Chasnoits, M. De Pauw, E. Smajić, T. Shalghanov, P. Avraamides, J. Kautzner, C. Gerdes, A. Abd Alaziz, P. Kampus, P. Raatikainen, S. Boveda, G. Papiashvili, L. Eckardt, V. P. Vassilikos, Z. Csanádi, D. O. Arnar, J. Galvin, A. Barsheshet, P. Caldarola, A. Rakisheva, I. Bytyçi, A. Kerimkulova, O. Kalejs, M. Njeim, A. Puodziukynas, L. Groben, M. A. Sammut, A. Grosu, A. Boskovic, A. Moustaghfir, N. de Groot, L. Poposka, O. G. Anfinen, P. P. Mitkowski, D. Magalhães Cavaco, C. Siliste, E. N. Mikhaylov, L. Bertelli, D. Kojic, R. Hatala, Z. Fras, F. Arribas, T. Juhlin, C. Sticherling, L. Abid, I. Atar, O. Sychov, M. G. D. Bates, N. U. Zakirov, *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC*, Bd. 42, **2021**, S. 373–498.
- [45] L. B. Mitchell, C. A. F. G. Committee, *Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery*. Bd. 27, **2011**, S. 91–97.
- [46] P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax, H. Crijns, J. Camm, H.-C. Diener, A. Goette, G. Hindricks, S. Hohnloser, L. Kappenberger, K.-H. Kuck, G. Y. H. Lip, B. Olsson, T. Meinertz, S. Priori, U. Ravens, G. Steinbeck, E. Svernhage, J. Tijssen, A. Vincent, G. Breithardt, *Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus*

conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETWORK and the European Heart Rhythm Association. *Bd. 9*, **2007**, S. 1006–1023.

- [47] J. K. Lee, G. J. Klein, A. D. Krahn, R. Yee, K. Zarnke, C. Simpson, A. Skanes, *Rate-control versus conversion strategy in postoperative atrial fibrillation: trial design and pilot study results. Bd. 7*, **2003**, S. 178–184.
- [48] A. J. Camm, A. Capucci, S. H. Hohnloser, C. Torp-Pedersen, I. C. Van Gelder, B. Mangal, G. Beatch, A. Investigators, *A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. Bd. 57*, **2011**, S. 313–321.
- [49] C Timmermans, L. M. Rodriguez, J. L. Smeets, H. J. Wellens, *Immediate reinitiation of atrial fibrillation following internal atrial defibrillation. Bd. 9*, **1998**, S. 122–128.
- [50] I. C. Van Gelder, A. E. Tuinenburg, B. S. Schoonderwoerd, R. G. Tieleman, H. J. Crijns, *Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. Bd. 84*, **1999**, 147R–151R.
- [51] P. A. Wolf, R. D. Abbott, W. B. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Bd. 22*, **1991**, S. 983–988.
- [52] G. Y. H. Lip, L. Frison, J. L. Halperin, D. A. Lane, *Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. Bd. 57*, **2011**, S. 173–180.
- [53] S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf, J. Eikelboom, J. Oldgren, A. Parekh, J. Pogue, P. A. Reilly, E. Themeles, J. Varrone, S. Wang, M. Alings, D. Xavier, J. Zhu, R. Diaz, B. S. Lewis, H. Darius, H.-C. Diener, C. D. Joyner, L. Wallentin, R.-L. S. Committee, Investigators, *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Bd. 361*, **2009**, S. 1139–1151.
- [54] C. B. Granger, J. H. Alexander, J. J. V. McMurray, R. D. Lopes, E. M. Hylek, M. Hanna, H. R. Al-Khalidi, J. Ansell, D. Atar, A. Avezum, M. C. Bahit, R. Diaz, J. D. Easton, J. A. Ezekowitz, G. Flaker, D. Garcia, M. Geraldles, B. J. Gersh, S. Golitsyn, S. Goto, A. G. Hermosillo, S. H. Hohnloser, J. Horowitz, P. Mohan, P. Jansky, B. S. Lewis, J. L. Lopez-Sendon, P. Pais, A. Parkhomenko, F. W. A. Verheugt, J. Zhu, L. Wallentin,

- A. Committees, Investigators, *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. *Bd. 365*, **2011**, S. 981–992.
- [55] M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg, G. Pan, D. E. Singer, W. Hacke, G. Breithardt, J. L. Halperin, G. J. Hankey, J. P. Piccini, R. C. Becker, C. C. Nessel, J. F. Paolini, S. D. Berkowitz, K. A. A. Fox, R. M. Califf, R. A. Investigators, *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. *Bd. 365*, **2011**, S. 883–891.
- [56] V. Fuster, L. E. Rydén, D. S. Cannom, H. J. Crijns, A. B. Curtis, K. A. Ellenbogen, J. L. Halperin, J.-Y. Le Heuzey, G. N. Kay, J. E. Lowe, S. B. Olsson, E. N. Prystowsky, J. L. Tamargo, S. Wann, A. C. o. C. H. A. Task Force on Practice Guidelines, E. S. o. C. Committee for Practice Guidelines, E. H. R. Association, H. R. Society, *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation)*. *Bd. 27*, **2006**, S. 1979–2030.
- [57] J. Ansell, J. Hirsh, L. Poller, H. Bussey, A. Jacobson, E. Hylek, *The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*, *Bd. 126*, **2004**, 204S–233S.
- [58] Y.-Y. Lam, T. K. W. Ma, B. P. Yan, *Alternatives to chronic warfarin therapy for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation*. *Bd. 150*, **2011**, S. 4–11.
- [59] G. Hollopeter, H. M. Jantzen, D. Vincent, G. Li, L. England, V. Ramakrishnan, R. B. Yang, P. Nurden, A. Nurden, D. Julius, P. B. Conley, *Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs*, *Bd. 409*, **2001**, S. 202–207.
- [60] T. M. Bashore, E. R. Bates, P. B. Berger, D. A. Clark, J. T. Cusma, G. J. Dehmer, M. J. Kern, W. K. Laskey, M. P. O’Laughlin, S Oesterle, J. J. Popma, R. A. O’Rourke, J Abrams, E. R. Bates, B. R. Brodie, P. S. Douglas, G Gregoratos, M. A. Hlatky, J. S. Hochman, S Kaul, C. M. Tracy, D. D. Waters, W. L. Winters, A. C. of Cardiology. Task Force on Clinical Expert Consensus Documents, *American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents*. *Bd. 37*, **2001**, S. 2170–2214.

- [61] D. F. van Buuren, *25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland*, **2010**.
- [62] G. Helft, G. Dambrin, A. Zaman, C. Le Feuvre, O. Barthélémy, F. Beygui, X. Favereau, J.-P. Metzger, *Percutaneous coronary intervention in anticoagulated patients via radial artery access*. *Bd. 73*, **2009**, S. 44–47.
- [63] L. Campeau, *Entry sites for coronary angiography and therapeutic interventions: from the proximal to the distal radial artery*. *Bd. 17*, **2001**, S. 319–325.
- [64] F. Kiemeneij, G. J. Laarman, D. Odekerken, T. Slagboom, R. van der Wieken, *A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the access study*. *Bd. 29*, **1997**, S. 1269–1275.
- [65] S. Saito, S. Tanaka, Y. Hiroe, Y. Miyashita, S. Takahashi, K. Tanaka, S. Satake, *Comparative study on transradial approach vs. transfemoral approach in primary stent implantation for patients with acute myocardial infarction: results of the test for myocardial infarction by prospective unicenter randomization for access sites (TEMPURA) trial*. *Bd. 59*, **2003**, S. 26–33.
- [66] L. W. Johnson, R. Krone, *Cardiac catheterization 1991: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCAI)*, *Bd. 28*, **1993**, S. 219–220.
- [67] B. R. P. S. Görnandt, *Interventionelle Kardiologie*. Stuttgart - New York: Thieme, 2001.
- [68] P. J. Scanlon, D. P. Faxon, A. M. Audet, B. Carabello, G. J. Dehmer, K. A. Eagle, R. D. Legako, D. F. Leon, J. A. Murray, S. E. Nissen, C. J. Pepine, R. M. Watson, J. L. Ritchie, R. J. Gibbons, M. D. Cheitlin, T. J. Gardner, A. Garson, R. O. Russell, T. J. Ryan, S. C. Smith, *ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography)*. *Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions*. *Bd. 33*, **1999**, S. 1756–1824.
- [69] M. R. Rudnick, S. Goldfarb, L. Wexler, P. A. Ludbrook, M. J. Murphy, E. F. Halpern, J. A. Hill, M. Winniford, M. B. Cohen, D. B. VanFossen, *Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study*, *Bd. 47*, **1995**, S. 254–261.

- [70] R. Solomon, C. Werner, D. Mann, J. D'Elia, P. Silva, *Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents*, *Bd. 331*, **1994**, S. 1416–1420.
- [71] P. A. McCullough, R. Wolyn, L. L. Rocher, R. N. Levin, W. W. O'Neill, *Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality*, *Bd. 103*, **1997**, S. 368–375.
- [72] B. W. Kuehn K., *Dialysestandard 2016*, *Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie e.V. Mitt. Klin. Nephrologie*, S. 66–67.
- [73] A. Schmermund, B. J. Rensing, P. F. Sheedy, M. R. Bell, J. A. Rumberger, *Intravenous electron-beam computed tomographic coronary angiography for segmental analysis of coronary artery stenoses*, *Bd. 31*, **1998**, S. 1547–1554.
- [74] D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go, D. K. Arnett, M. J. Blaha, M. Cushman, S. R. Das, S. de Ferranti, J. P. Després, H. J. Fullerton, V. J. Howard, M. D. Huffman, C. R. Isasi, M. C. Jiménez, S. E. Judd, B. M. Kissela, J. H. Lichtman, L. D. Lisabeth, S. Liu, R. H. Mackey, D. J. Magid, D. K. McGuire, E. R. Mohler, C. S. Moy, P. Muntner, M. E. Mussolino, K. Nasir, R. W. Neumar, G. Nichol, L. Palaniappan, D. K. Pandey, M. J. Reeves, C. J. Rodriguez, W. Rosamond, P. D. Sorlie, J. Stein, A. Towfighi, T. N. Turan, S. S. Virani, D. Woo, R. W. Yeh, M. B. Turner, *Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics–2016 Update: A Report From the American Heart Association*, *Bd. 133*, **2016**, S. 447–454.
- [75] P. F. Chen, L. Tang, J. Y. Pei, J. L. Yi, Z. H. Xing, Z. F. Fang, S. H. Zhou, X. Q. Hu, *Prognostic value of admission electrocardiographic findings in non-ST-segment elevation myocardial infarction*, **2020**.
- [76] T. K. Bakshi, M. K. Choo, C. C. Edwards, A. G. Scott, H. H. Hart, G. P. Armstrong, *Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram*, *Bd. 32*, **2002**, S. 520–525.
- [77] E. J. van den Bos, A. A. Constantinescu, R. T. van Domburg, S. Akin, L. J. Jordaens, M. J. Kofflard, *Minor elevations in troponin I are associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation*, *Bd. 32*, **2011**, S. 611–617.

- [78] Z. Hijazi, A. Siegbahn, U. Andersson, B. Lindahl, C. B. Granger, J. H. Alexander, D. Atar, B. J. Gersh, M. Hanna, V. P. Harjola, J. Horowitz, S. Husted, E. M. Hylek, R. D. Lopes, J. J. McMurray, L. Wallentin, *Comparison of cardiac troponins I and T measured with high-sensitivity methods for evaluation of prognosis in atrial fibrillation: an ARISTOTLE substudy*, *Bd. 61*, **2015**, S. 368–378.
- [79] K. Gupta, J. Pillarisetti, M. Biria, M. Pescetto, T. M. Abu-Salah, C. Annapureddy, K. Ryschon, B. Dawn, D. Lakkireddy, *Clinical utility and prognostic significance of measuring troponin I levels in patients presenting to the emergency room with atrial fibrillation*, *Bd. 37*, **2014**, S. 343–349.
- [80] T. Anegawa, H. Kai, H. Adachi, Y. Hirai, M. Enomoto, A. Fukami, M. Otsuka, H. Kajimoto, S. Yasuoka, Y. Iwamoto, Y. Aoki, K. Fukuda, T. Imaizumi, *High-sensitive troponin T is associated with atrial fibrillation in a general population*, *Bd. 156*, **2012**, S. 98–100.
- [81] T. Reichlin, W. Hochholzer, S. Bassetti, S. Steuer, C. Stelzig, S. Hartwiger, S. Biedert, N. Schaub, C. Buerge, M. Potocki, M. Noveanu, T. Breidthardt, R. Twerenbold, K. Winkler, R. Bingisser, C. Mueller, *Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays*, *Bd. 361*, **2009**, S. 858–867.
- [82] K. Thygesen, J. Mair, H. Katus, M. Plebani, P. Venge, P. Collinson, B. Lindahl, E. Giannitsis, Y. Hasin, M. Galvani, M. Tubaro, J. S. Alpert, L. M. Biasucci, W. Koenig, C. Mueller, K. Huber, C. Hamm, A. S. Jaffe, *Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care*, *Bd. 31*, **2010**, S. 2197–2204.
- [83] N. A. Sørensen, A. S. Shah, F. M. Ojeda, P. Peitsmeyer, T. Zeller, T. Keller, S. S. Johannsen, K. J. Lackner, M. Griffiths, T. Münzel, N. L. Mills, S. Blankenberg, R. B. Schnabel, *High-sensitivity troponin and novel biomarkers for the early diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with atrial fibrillation*, *Bd. 5*, **2016**, S. 419–427.
- [84] A. Odutayo, C. X. Wong, A. J. Hsiao, S. Hopewell, D. G. Altman, C. A. Emdin, *Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis*, *Bd. 354*, **2016**, S. i4482.
- [85] T. Andersson, A. Magnuson, I. L. Bryngelsson, O. Frøbert, K. M. Henriksson, N. Edvardsson, D. Poçi, *Patients without comorbidities at the time of diagnosis of atrial fibrilla-*

- tion: causes of death during long-term follow-up compared to matched controls, Bd. 40, 2017, S. 1076–1082.*
- [86] A. Gómez-Outes, J. Lagunar-Ruíz, A. I. Terleira-Fernández, G. Calvo-Rojas, M. L. Suárez-Gea, E. Vargas-Castrillón, *Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation, Bd. 68, 2016, S. 2508–2521.*
- [87] Z. Hijazi, A. Siegbahn, U. Andersson, C. B. Granger, J. H. Alexander, D. Atar, B. J. Gersh, P. Mohan, V. P. Harjola, J. Horowitz, S. Husted, E. M. Hylek, R. D. Lopes, J. J. McMurray, L. Wallentin, *High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial, Bd. 129, 2014, S. 625–634.*
- [88] K. M. Stoyanov, E. Giannitsis, M. Biener, M. Mueller-Hennessen, K. Arens, H. A. Katus, M. Vafaie, *Prognostic value of elevated high-sensitivity cardiac troponin T in patients admitted to an emergency department with atrial fibrillation, Bd. 20, 2018, S. 582–588.*
- [89] P. Karius, G. M. Schuetz, P. Schlattmann, M. Dewey, *Extracardiac findings on coronary CT angiography: a systematic review, Bd. 8, 2014, S. 174–182.*
- [90] A. Farzaneh-Far, M. Steigner, R. Y. Kwong, *Applications and limitations of cardiac computed tomography in the evaluation of coronary artery disease, Bd. 24, 2013, S. 606–612.*
- [91] A. Sato, *Coronary plaque imaging by coronary computed tomography angiography, Bd. 6, 2014, S. 148–159.*
- [92] J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste, D. Capodanno, E. Barbato, C. Funck-Brentano, E. Prescott, R. F. Storey, C. Deaton, T. Cuisset, S. Agewall, K. Dickstein, T. Edvardsen, J. Escaned, B. J. Gersh, P. Svitil, M. Gilard, D. Hasdai, R. Hatala, F. Mahfoud, J. Masip, C. Muneretto, M. Valgimigli, S. Achenbach, J. J. Bax, F. J. Neumann, U. Sechtem, A. P. Banning, N. Bonaros, H. Bueno, R. Bugiardini, A. Chieffo, F. Crea, M. Czerny, V. Delgado, P. Dendale, F. A. Flachskampf, H. Gohlke, E. L. Grove, S. James, D. Katritsis, U. Landmesser, M. Lettino, C. M. Matter, H. Nathoe, A. Niessner, C. Patrono, A. S. Petronio, S. E. Pettersen, R. Piccolo, M. F. Piepoli, B. A. Popescu, L. Räber, D. J. Richter, M. Roffi, F. X. Roithinger, E. Shlyakhto, D. Sibbing, S. Silber, I. A. Simpson, M. Sousa-Uva, P. Vardas, A. Witkowski, J. L. Zamorano, S. Achenbach, S. Agewall, E. Barbato, J. J. Bax, D. Capodanno, T. Cuisset, C. Deaton, K. Dickstein, T. Edvardsen, J. Escaned,

C. Funck-Brentano, B. J. Gersh, M. Gilard, D. Hasdai, R. Hatala, F. Mahfoud, J. Masip, C. Muneretto, E. Prescott, A. Saraste, R. F. Storey, P. Svitil, M. Valgimigli, S. Windecker, V. Aboyans, C. Baigent, J. P. Collet, V. Dean, V. Delgado, D. Fitzsimons, C. P. Gale, D. Grobbee, S. Halvorsen, G. Hindricks, B. Iung, P. Jüni et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*, *Bd. 41*, **2020**, S. 407–477.

8 Onlinequelle

- [17] J. Heuser, typical changes in CK-MB and cardiac troponin in Acute Myocardial Infarction, **2006**, https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:AMI_bloodtests.png (besucht am 22. 08. 2021).

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mascha Louisa Georgi geb. Borchert versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **”Stellenwert der kardialen Enzyme bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und bestehendem Vorhofflimmern/Role of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome and elevated cardiac biomarkers”** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 30. August 2021

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Curriculum Vitae

Aus Datenschutzgründen ist der Curriculum Vitae in der digitalen Version nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Vortrag

A.S. Parwani, M. L. Borchert, B. Kherad, B. Piske, W. Haverkamp, L. -H. Boldt, M. Möckel, F. Krackhardt Role of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome and elevated high-sensitive troponin T levels, 2016, European Society of Cardiology(ESC), London, England

Danksagung

Mit der vorliegenden Dissertation verbinde ich große Dankbarkeit gegenüber den Menschen, die mir bei der Erstellung mit Rat und Tat zur Seite standen.

An dieser Stelle bedanke ich mich zuerst bei Herrn Prof. Dr. med. Haverkamp für die Überlassung des interessanten Themas und Herrn PD Dr. med. Krackhardt für die unkomplizierte Übernahme der Erstbetreuung und umfangreiche, kompetente Unterstützung in der Schlussphase.

Ich möchte mich auch bei Herrn Waliszewski für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken. Meinem Betreuer Herr Dr. med. Parwani sei gedankt für die Betreuung in formellen und inhaltlichen Angelegenheiten.

Mein besonderer Dank gilt meinem Ehemann und meiner Familie, für ihre Unterstützung in jeglicher Form. Danke, dass es euch gibt.