

Aus dem
CharitéCentrum für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin (CC 11)
Klinik für Kardiologie am Campus Benjamin Franklin (CBF)

Direktor: Prof Dr. Ulf Landmesser

Habilitationsschrift

Moderne Risikostratifizierung in der kardiovaskulären Medizin: Untersuchungen zum Stellenwert neuer Risikofaktoren und Biomarker

zur Erlangung der *venia legendi*
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

vorgelegt von

Dr. med. David Manuel Leistner

geboren am XX.XX.XXXX in Trostberg (Kreis Traunstein)

Datum der Habilitation: 13. Juni 2016

Dekan: Prof. Dr. Axel Radlach Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Stefan Blankenberg

2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Laufs

Meiner künftigen Frau Dr. med Julia Steiner,
meinen Eltern Dres.med Christian und Evelyne Leistner,
und meinen Geschwistern Patrick, Sarah, Vanessa und Rebecca
in grosser Dankbarkeit für die immer währende Unterstützung
in allen Lebenslagen gewidmet.

Inhaltsverzeichnis:

A) Abkürzungsverzeichnis	4
B) Einleitung	
B.1) Das pathophysiologische Konzept des kardiovaskulären Kontinuums	5
B.2) Moderne primärpräventive Risikostratifizierung: Stellenwert neuer Risikofaktoren und Biomarker	6
B.3) Emotionaler Stress: Ein signifikanter neuer kardiovaskulärer Risikofaktor?	7
B.3.1) Vermehrte kardiovaskulärer Ereignisse durch Fussballturniere?	8
B.3.2) μ 1-Rezeptoren: Mechanistischer Link zwischem emotionalem Stress und koronarem Gefässschaden?	9
B.4) Kardiovaskuläre Biomarker zur primärprophylaktischen Risikostratifizierung	10
B.4.1) Idee, Konzept und Struktur der DETECT-Studie	10
B.4.2) Stellenwert der hausärztlichen Herzfrequenzmessung als primärpräventiver Biomarker	12
B.4.3) Strukturiere Erfassung der Brustschmerzanamnese: Sinnvolles Tool zur Risikostratifizierung?	13
B.4.4) Stellenwert von NT-pro-BNP, hs-CRP und hsTnI zur Risikostratifizierung in der Primärprävention	14
B.4.5) miRNAs als Blutbiomarker der Primärprävention – eine Evaluationsstudie im transkoronaren Gradientenmodell	15
B.5) Zielsetzung	17
C) Ergebnisse	
C.1.1) Cardiovascular events during World Cup soccer	18
C.1.2) Effects of β -Endorphin on endothelial/monocytic endothelin-1 and nitric oxide release mediated by μ 1-Opioid Receptors: A potential link between stress and endothelial dysfunction?	29
C.2.1) Resting heart rate as a tool for risk stratification in primary care: does it provide incremental prognostic information?	38
C.2.2) Prognostic value of reported chest pain for cardiovascular risk stratification in primary care.	50
C.2.3) Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT study	64
C.2.4) Circulating Troponin As Measured by a Sensitive Assay for Cardiovascular Risk Assessment in Primary Prevention.	76
C.3.1) Transcoronary gradients of vascular miRNAs and coronary atherosclerotic plaque characteristics.	87
D) Diskussion	
D.1.1) Stress – ein kardiovaskulärer Risikofaktor?	100
D.1.2) Neue Biomarker – Werkzeuge zur effektiveren Risikostratifizierung in der Primärprävention?	103
E) Zusammenfassung	114
F) Literaturverzeichnis	116
G) Danksagung	121
H) Eidesstattliches Erklärung	123

A) Abkürzungsverzeichnis

AO	Aorta
ACS	Akutes Koronarsyndrom
BEAUTIFUL	Morbidity-mortality Evaluation of Ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction
BNP	Brain Natriuretic Peptide (BNP)
CPU	Chest-pain-Unit
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
CVS	Koronarvenensinus
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
ET1	Endothelin-1
FIFA	Fédération Internationale de Football Association
HMEC	Humane mikrovaskuläre Endothelzelle
hsTnI	High-sensitive Troponin I
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low Density Lipoprotein
MACE	Major Cardiovascular Event
miRNA	Mikro-Ribo-Nuklein-Säure
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NO	Stickstoffmonoxid
OCT	Optische Kohärenztomographie
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PCI	Perkutane Koronarintervention
RNA	Ribonukleinsäure
TCFA	Thin-Cap-Fibroatheroma
TCG	Transkoronarer Gradient
WHO	World Health Organization
WM	Weltmeisterschaft

B) Einleitung

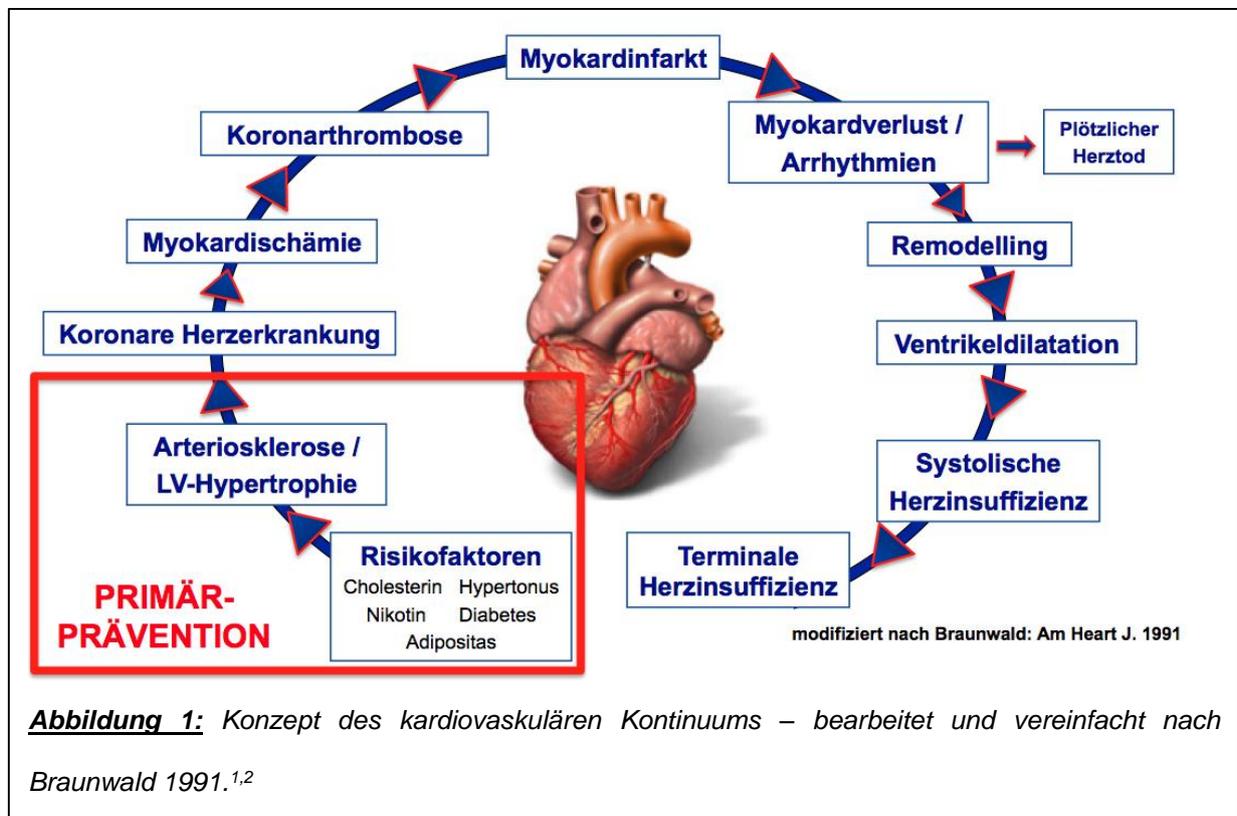
B.1) Das pathophysiologische Konzept des kardiovaskulären Kontinuums

Kardiovaskuläre Erkrankungen und die dadurch ausgelösten Todesfälle führen weiterhin die Todesursachenstatistiken aller westlichen Industrie-Nationen an.⁷

In den vergangenen Jahrzehnten konnte durch umfangreiche wissenschaftlichen Arbeiten zu den Ursachen, Risikofaktoren und der Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung (KHK) und darauf ausgerichteten Aufklärungskampagnien zwar erfreulicherweise eine Reduktion der Inzidenz von potentiell letalen kardiovaskulären Ereignissen (Akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt) erreicht werden, dennoch bleibt eine effektive kardiovaskuläre Primärprävention zentrales Bestreben der modernen Kardiologie und wird die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität – gerade auch in den industrialisierten Schwellenländern – in den nächsten Jahrzehnten bestimmen.⁸

Eugene Braunwald, der als einer der Begründer der “modernen klinischen Kardiologie” angesehen werden darf, definierte im Jahr 1991 das Konzept des kardiovaskulären Kontinuums (vgl. **Abbildung 1**)^{1,2}: Dieses fasst schematisiert den pathophysiologischen Weg von schädigenden kardiovaskulären Risikofaktoren - dem damaligen Erkenntnis-Stand nach beschränkt auf die sogenannten “klassischen” kardiovaskulären Risikofaktoren – wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinkonsum und genetische Prädisposition- und hieraus resultierende schädigene Wirkung auf Koronargefäße und die Entwicklung einer stabilen koronaren Herzerkrankung (KHK) oder eines akuten Koronarsyndroms (ACS) zusammen.^{1,2} Zudem berücksichtigt das Schema post-ischämische irreversible schädigende Einflüsse auf das kontraktile Myokard, strukturelle Veränderungen wie Umbauvorgänge (“Remodelling”) und

eine progressive linksventrikuläre Ventrikeldilatation mit der “Endstrecke” in einer systolischen Herzinsuffizienz.²



B.2) Moderne primärpräventive Risikostratifizierung: Stellenwert neuer Risikofaktoren und Biomarker

Das sicherlich sehr vereinfachte und schematisierte pathophysiologische Konzept des kardiovaskulären Kontinuums unterstreicht eindrucksvoll die Wichtigkeit einer effektiven kardiovaskulären Primär-Prävention, die zu Beginn der pathophysiologischen Spirale ein weiteres Fortschreiten und die Entwicklung potentiell letaler Komplikationen verhindern kann (vgl. **Abbildung 1**).

Hierbei stehen zwei zentrale Punkte im Mittelpunkt des Interesses: Einerseits müssen Patienten und deren individuelles Risikoprofil möglichst umfassend und frühzeitig erkannt werden, was eine exakte Erfassung aller potentiellen Risikofaktoren beinhaltet, andererseits müssen effektive diagnostische Mittel zur Verfügung stehen, um aus der riesigen Gruppe von

Patientinnen und Patienten mit einem oder mehreren kardiovaskulärem(n) Risikofaktore(n) diejenigen mit einem besonders hohem kardiovaskulärem Risiko möglichst früh und einfach zu identifizieren. Eine Erfassung der klassischen Risikofaktoren alleine hat sich leider als nicht ausreichend „prädiktiv“ erwiesen, betrachtet man das Faktum, dass nahezu die Hälfte aller Patienten mit Erstdiagnose einer koronaren Herzerkrankung bei Risikostratifizierung über die klassischen Risikofaktoren in die Risikoklassen niedrig- oder allenfalls intermediäres Risiko kategorisiert werden würden.^{8,9}

Biomarker sind – abweichend zu ihrer in der klinischen Routine oft einschränkt als quantifizierbare serologische Parameter verstandenen Funktion - vielmehr als charakteristische biologische Eigenschaften und Merkmale zu verstehen, die quantifizierbar sind, und daher auf physiologische oder pathophysiologische Prozesse hinweisen können.^{10,11}

B.3) Emotionaler Stress : Ein signifikanter neuer kardiovaskulärer Risikofaktor?

Die Einflüsse von akuten emotionalen Stressreaktionen und deren mögliche schädigende Einflüsse auf das Herz-/Kreislaufsystem wurden in jüngerer Vergangenheit in mehreren epideminologischen Studie untersucht und die Inzidenz an kardiovaskulären Notfallsituationen im zeitlichen Kontext zu die Bevölkerungen emotional bewegenden Grossereignissen analysiert. So wurde anlässlich des großen Erbebens in Los Angeles (USA) im Jahre 1994 eine nahezu dreifach erhöhte Rate an plötzlichen Herztodesfällen beobachtet wurde.¹² Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Analysen zur Inzidenz von Myokardinfarkten während des ersten Golfkriegs, wobei an Tagen mit irakischen Angriff auf Israel eine etwa 20% höheres Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt in der israelischen Bevölkerung zu verzeichnen war.¹³ Auch wenn diese epideminologischen Zusammenhänge evident sind und – gemäss Daten der in 52 Ländern durchgeführten „Interheart-Studie“, bei rund einem Drittel der Myokardinfarkte psychosoziale Faktoren als emotionale „Co-Risikofaktoren“ in Betracht gezogen werden müssen¹⁴, konnte die Frage nicht hinreichend beantwortet werden, ob psychischer Stress als potenter kardiovaskulärer Risikofaktor einzuordnen ist und vorallem in

wieweit eine mechanistische pathophysiologische Verbindung zwischen akutem emotionalem Stress und einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bestehen könnte.

B.3.1) Vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse durch Fussballturniere ?

„Fussball ist unser Leben“ so fasst ein deutscher Schläger die Einstellung der deutschen Bevölkerung zur „Volkssportart Fussball“ kurz und treffend zusammen.¹⁵ In ganz „Kontinental-Europa“ sind Fussballspiele mittlerweile weit mehr als nur ein sportliches Mannschaftsspiel, sondern beeinflussen als Grossereignisse Wirtschaft, Gesellschaft und Politik nachhaltig.^{15,16} Entscheidende Fussballspiele im Rahmen nationaler oder internationaler Turniere werden zu emotional bewegenden Massenevents der gesamten europäischen Bevölkerung: Aber reicht dies als „psychischer Stressor“ und potenter Auslöser eines akuten kardiovaskulären Events aus? Dies wurde in mehreren kleinen epideminologischen Studien untersucht, die den Einfluss emotional aufreibender Fussball-Spiele auf die Inzidenz an Myokardinfarkten und kardiovaskulären Todesfällen in der Bevölkerung untersuchten und teils widersprüchliche Ergebnisse hervorbrachten: Die Spannweite reichte hier von einer 25%-igen Anstieg der Infarktrate nach einem verlorenen Spiel bei der Fussballweltmeisterschaft 1998¹⁷, bis zur Tatsache, dass keinerlei Assoziation zwischen spannenden Fussball-Turnierspielen und der Myokardinfarktrate nachweisbar war.¹⁸ Von 24.06.2006 bis zum 09.07.2006 fand erstmal seit längerer Zeit in Deutschland wieder ein internationales Fussball-Turnier, die FIFA-Fussball-Weltmeisterschaft statt, und bot daher erstmals die Gelegenheit dazu, den Einfluss von emotionalem Stress beim „Fussballschauen“ über ein ganzes Fussballturnier hinweg, prospektiv und in einem ausreichend gepowerten und für die deutsche Bevölkerung repräsentativen Studienkollektiv zu untersuchen. Dies wurde in der „Worldcup-Event-Studie“ umgesetzt, bei der in einem gemeinsamen Studienteam aus Kardiologen, Notfallmedizinern, Epideminologen und Statistikern erstmals eine patientenbasierte Analyse der Inzidenz kardiovaskulärer Notfälle (Akutes Koronarsyndrom, Arrhythmien, Reanimationsereignisse) und stattfindenden WM-Turnierspielen analysiert wurde.¹⁹

B.3.2) μ 1-Rezeptoren: Mechanistischer Link zwischen emotionalem Stress und koronarem Gefässschaden?

Autopsie-Ereignisse zeigen, dass weit mehr als 80% der plötzlichen kardialen Todesfälle und alle akuten Koronarsyndrome (ACS) entstehen auf Boden atherosklerotischer Veränderung der Koronargefässe im Bereich des koronaren Endothels.^{20,21} Somit stellt sich - ergänzend zu der Frage nach einem kausalen Zusammenhang zwischen emotionalem Stress und Koronareignissen - die Frage, wie „akuter psychischer Stress“ mechanistisch zu einem koronaren Endothelschaden führen könnte. Eine endotheliale Dysfunktion steht am Anfang der pathophysiologischen Mechanismen, die zur Progression atherosklerotischer Läsionen in den Koronargefässen führen, und stellt zusätzlich auch einen prognostisch relevanten Marker zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos dar.²² Es wurde in einer Vielzahl tier- und zellexperimenteller Untersuchungen gezeigt, dass der endothelialen Dysfunktion biochemisch eine verminderte Synthese bzw. reduzierte Bioaktivität von Stickstoffmonoxid (NO) zugrundeliegt.²³⁻²⁵ Bei einer (psychischen) Stressreaktion werden im Rahmen regulatorischer Mechanismen β -Endorphine, kleine Neuropeptide die an Opiat-Rezeptoren binden, freigesetzt.^{26,27} Ob und in wieweit β -Endorphine auch akut Einfluss auf die NO- Häostase des koronaren Endothels haben, ist unbekannt und sollte daher mechistisch näher beleuchtet werden. Hierfür wurden in einem Zellkultur-Experiment humane Monozyten und Endothelzellen mit β -Endorphin exponiert, und resultierende Auswirkungen auf die zellulären Endothelin-1-Konzentrationen, die NO-Freisetzung und die Rolle des μ 1-Rezeptors untersucht.²⁸

B.4) Kardiovaskuläre Biomarker zur primärprophylaktischen Risikostratifizierung

In den vergangenen Jahrzehnten konnten in epideminologischen Kohortenstudien einige krankheitsbezogene Biomarker identifiziert werden, die auch auch in der kardiovaskulären

Medizin das Feld einer präventiven und individualisierten Medizin eröffnen. Die in der klinischen Praxis heute etablierte Quantifizierung der Low Density-Lipoprotein-Cholesterin-Konzentration (LDL-Cholesterin) ist ein sehr eindrucksvolles Beispiel, wie durch Messung eines einzelnen Faktors ein Biomarker etabliert wurde, der Grundlage und Monitoring-Faktor einer therapeutischen Risikofaktoren-Modifikation ist und der quantitative Wert gleichzeitig entscheidende prognostische Implikationen besitzt.^{29,30}

Biomarker können aber nicht nur serologische Parameter sein, sondern im Prinzip kann jeder quantifizierbare Faktor, für den eine Assoziation mit dem Vorhandensein oder dem Schweregrad einer KHK belegt werden kann, ein potentieller Biomarker sein.¹⁰ Für das breite Feld der kardiovaskulären Primärprävention sollen diese Marker möglichst einfach, schnell zu erheben sein, um einen solchen Biomarker effektiv in die tägliche Versorgungsroutine überführen zu können.³¹

B.4.1) Idee, Konzept und Struktur der DETECT-Studie

Die Studie „Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment“ (DETECT) wurde zwischen 2003 und 2008 in 3188 deutschen Hausarztpraxen durchgeführt und ist damit eine der grössten primärärztlichen epidemiologischen Studien der Welt.³⁻⁵ Hierbei wurde das Diagnose- und Behandlungsprofil von insgesamt 55518 Patientinnen und Patienten erfasst und deren soziodemographische Daten, die zur Vorstellung führenden Beschwerden/Gründe, und die Einstellung der Patientinnen und Patienten zu ausgewählten Krankheitsbildern, sowie die individuelle Krankheitseinsicht mittels Fragebögen erfasst.³⁻⁵

Bei einer Subgruppe von 7519 dieser Patienten wurde zusätzlich eine Blutabnahme durchgeführt und für diese Patientinnen und Patienten nach einem Jahr, sowie nach fünf Jahren das „Outcome“ über eine neuerliche Befragung der Hausärzte erfasst.³⁻⁵

Wie einleitend bereits ausgeführt, ist für die Untersuchung zum Stellenwert eines neuen Biomarkers vor allem das Feld der kardiovaskulären Primärprävention zur individuellen Identifikation von „Patienten at risk“ - ergänzend zur nachgewiesenen nur

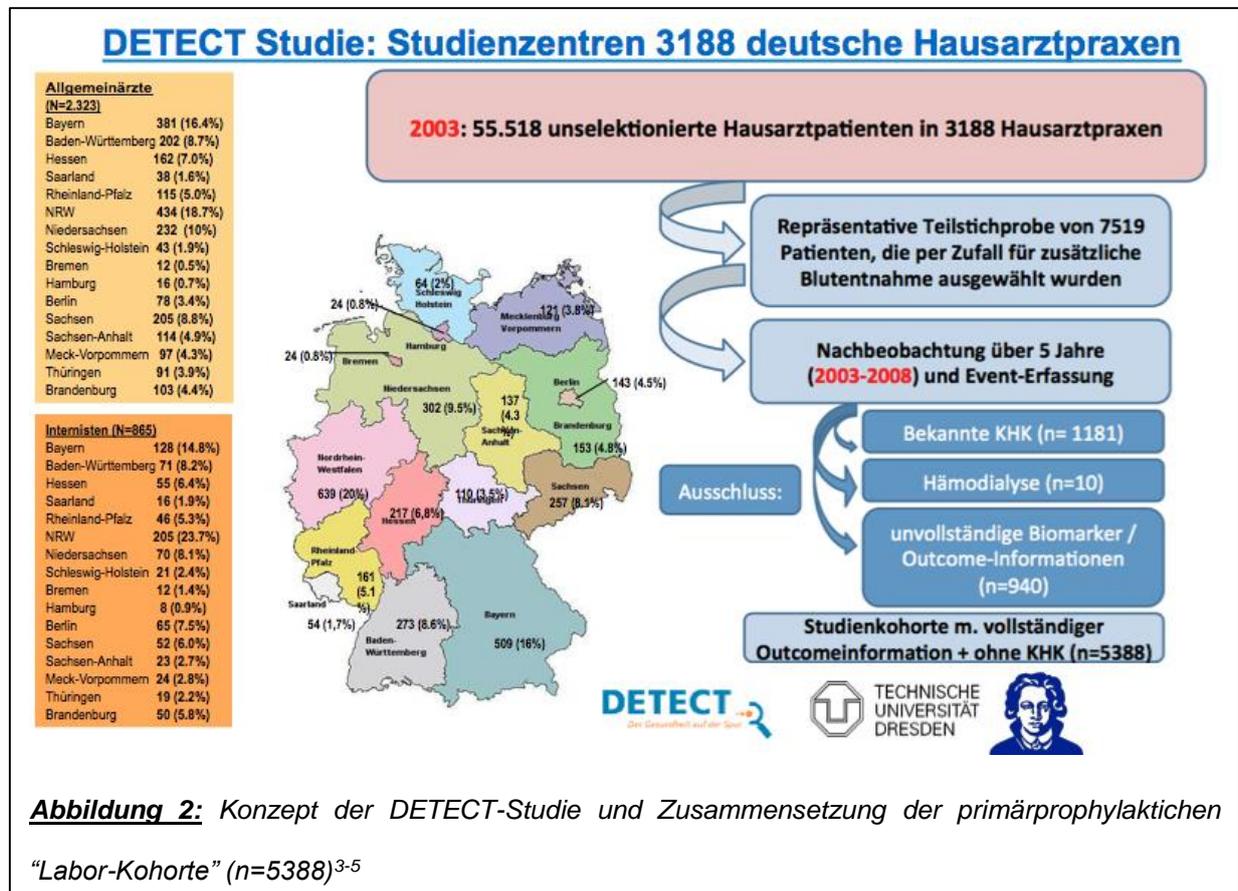


Abbildung 2: Konzept der DETECT-Studie und Zusammensetzung der primärprophylaktischen „Labor-Kohorte“ (n=5388)³⁻⁵

unzureichenden Risikostratifizierung durch Erfassung des Risikoprofils⁷- das optimale wissenschaftliche Environment. Daher wurden alle Untersuchungen zum Stellenwert neuer Biomarker lediglich an der Studien-Subgruppe von Patienten ohne bekannte KHK, mit vollständigen Informationen zum kardiovaskulären Risikoprofil und zum 5- Jahres- Outcome, sowie mit zu Analysezwecken zur Verfügung stehendem Blutmaterial (Ausschluss Hämodialyse-Patienten) herangezogen.⁵ Daraus ergibt sich eine Primär-Präventionskohorte (**Abbildung 2**), die insgesamt 5388 Patientinnen und Patienten umfasst und einen repräsentativen Querschnitt der deutschen Bevölkerung repräsentiert.³⁻⁵

Die DETECT-Studie wurde federführend vom Institut für klinische Psychologie und Psychotherapie der Technischen Universität Dresden (Prof. Dr. U. Wittchen) in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie München (Prof. Dr. Stalla), der Klinik für Kardiologie am Klinikum der Goethe Universität Frankfurt (Prof. Dr. A. M. Zeiher, Dr.

D.M. Leistner) sowie dem Institut für klinische Chemie der Universität Graz (Prof. Dr. W. März) koordiniert. Eine Finanzierung des Studienprojekts wurde durch einen Forschungsgrant der Firma Pfizer möglich, und die Untersuchung wurde vom Ethikkomitee der Carl-Gustav-Carus-Universität Dresden mit Aktenzeichen EK149092003 genehmigt, und im Studienregister clinicaltrials.gov registriert (NCT: 01076608).³⁻⁵

B.4.2) Stellenwert der hausärztlichen Herzfrequenzmessung als primärpräventiver Biomarker

Die Funktionsweise des Herzens als physikalische „Druck-/Saugpumpe“ beruht darauf, dass ein bestimmtes Blutvolumen („Schlagvolumen“) mit durchschnittlich etwa 60-80 Herzschlägen pro Minute, der sogenannten Herzfrequenz ausgeworfen werden, wodurch ein menschliches Herz bis zu 4 Milliarden Herzschläge lebenslang leisten muss.³² Die Ruhe-Herzfrequenz ist dabei abhängig vom Lebensalter, dem Volumenstatus und dem Trainingszustand und unterliegt einer nervalen Regulation, wobei neben dem vegetativen Nervensystem auch zirkulierende Stress-Hormone vor allem Katecholamine eine wichtige Rolle spielen.³³ Kürzlich konnte eine Analyse der BEAUTIFUL-Studie (Morbidity-mortality evaluation of the IF-inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction)³⁴ erstmals die Bedeutung der Ruhe-Herzfrequenz für das Outcome von Patientinnen und Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion zeigen.^{34,35} So konnte gezeigt werden, dass eine Herzfrequenz > 70/min mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Events assoziiert ist.³⁵ Ferner konnte gezeigt werden, dass durch eine selektive Herzfrequenzsenkung dieser negative prognostische Effekt eingedämmt werden kann.³⁴ Aufbauend auf diese Evidenz zum „Biomarker Herzfrequenz“ aus der kardiovaskulären Sekundärprävention, sollte der Stellenwert der Ruhe-Herzfrequenzmessung in der kardiovaskulären Primärprävention in der DETECT-Kohorte untersucht werden.³⁶

B.4.3) Strukturierte Erfassung der Brustschmerzanamnese in der Primärprävention : Sinnvolles Tool zur kardiovaskulären Risikostratifizierung ?

Angina pectoris stellt eines der möglichen Leitsymptome einer fortgeschrittenen und behandlungswürdigen koronaren Herzkrankung (KHK) dar.^{37,38} Hierbei kommt es in einem frühen Stadium zu „stabiler Angina pectoris“ , was Stenokardien in Folge belastungsinduzierten myokardialen Minderdurchblutung (Myokardischämie) entspricht³⁸; in einem fortgeschrittenen Stadium kann diese Symptom auch schon in Ruhe auftreten („instabile Angina pectoris“).³⁸ Bedauerlicherweise ist Pektangina aber unter diagnostischen Gesichtspunkten kein spezifisches Zeichen einer Myokardischämie, einer höhergradigen Stenosierung, einer koronaren Makrozirkulation oder gar eines drohenden kardiovaskulären Events, da auch andere kardiale (z.B.: hypertensive Kreislaufregulation, koronare Mikrozirkulationsstörung, Klappenvitien, Rhythmusstörungen) und vor allem auch extrakardiale Ursachen (gastral, muskuloskeletal) eine angina-suggestive Beschwerdesymptomatik vorgeben können.³⁸⁻⁴⁰ Ferner ist gut bekannt, dass bestimmte Patientengruppen – vor allem Frauen^{41,42}, ältere Patienten⁴³ und Patienten mit Diabetes mellitus⁴⁴ - häufig – trotz höchstgradiger Koronarstenosierung – keine typische Angina pectoris –Symptomatik wahrnehmen, was für das breite Feld der kardiovaskulären Primärprävention den Wert der Brustschmerzerfassung zur Prognoseabschätzung in Frage stellt. Daher war das Ziel in der DETECT-Studie - strukturiert unter Erfassung der offiziellen WHO⁴⁵- bzw. NICE⁴⁶ (National Institute for Health and Clinical Excellence) – Kriterien für Angina, sowie kardio-typischen- bzw. atypischen Chest pain - zu erfassen und deren prognostische Wertigkeit zusätzlich bzw. im Vergleich zu einer Risikostratifizierung nur basierend auf Risikofaktoren bzw. Biomarkern zu untersuchen.⁴⁷

B.4.4) Stellenwert der Biomarker NT-pro-BNP, hochsensitives CRP und hochsensitives Troponin-I (TnI) zur Risikostratifizierung in der kardiovaskulären Primärprävention

Die kardiovaskuläre Risikostratifizierung in der Primärprävention stützt sich bis dato einzig auf

die Erfassung des individuellen Risikoprofils, also dem Vorhandensein von etablierten Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht, Raucher/Nicht-Raucher, systolischer Blutdruck und dem Gesamt-Cholesterinwert und deren kombinierte Prävalenz.⁸ Aus diesen Informationen kann einfach aus einem Risikoalgorithmus das individuelle 10-Jahres Risiko für ein (möglicherweise tödliches) kardiovaskuläres Ereignis einer einzelnen Patientin oder eines Patienten bestimmt werden.⁸ Dies wurde in verschiedenen Score-Systemen umgesetzt, wie dem wohl weltweit am etabliertesten „Framingham-Score“ oder dem Risikoscore (SCORE) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC).⁸

Mit Hilfe dieses Tools gelingt es sehr gut, Individuen mit hohem Risiko für ein kardiovaskuläres Event zu detektieren; in den niedrigeren Risikokategorien kann ein nicht unbeträchtlicher Anteil von Patienten allerdings nicht richtig stratifiziert werden.⁸ Anhand der Erkenntnisse zur Pathogenese der (koronaren) Atherosklerose und dem Übergang hin zur manifesten koronaren Herzerkrankung (KHK)⁴⁸, wurden einige serologische Biomarker in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit manifestierter KHK also in der kardiovaskulären Sekundärprävention etabliert.⁴⁹

So konnte unter Beachtung der Erkenntnisse von Rudolf Virchows, dass atherosklerotische Vorgänge mit einer ausgeprägten lokalen und systemischen inflammatorischen Aktivität verbunden sind⁵⁰, gezeigt werden, dass bei Patienten mit KHK erhöhte Blutkonzentrationen des Akute-Phase-Proteins C-reaktives Protein (CRP) – gemessen mit einem hochsensitiven Test-Assay (hsCRP) – nachweisbar sind^{51,52}, und die Serumspiegel mit dem Ausmass und der Prognose von KHK-Patienten assoziiert sind.⁵³ Ferner konnte die JUPITER Studie („Justification for Use of Statins in Prevention, an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin“) in der Primärprävention zeigen, dass durch eine gezielte Senkung des LDL-Cholesterins durch Rosuvastatin, einem HMG-CoA-Reduktasehemmer bei Patienten mit erhöhtem hs-CRP eine effektive kardiovaskulären Risikoreduktion möglich ist.⁵⁴

Daneben finden myokard- und koronarspezifische Markern bei der Diagnostik und Risikostratifizierung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom^{55,56} und chronischer Herzinsuffizienz täglichen Einsatz.⁵⁷

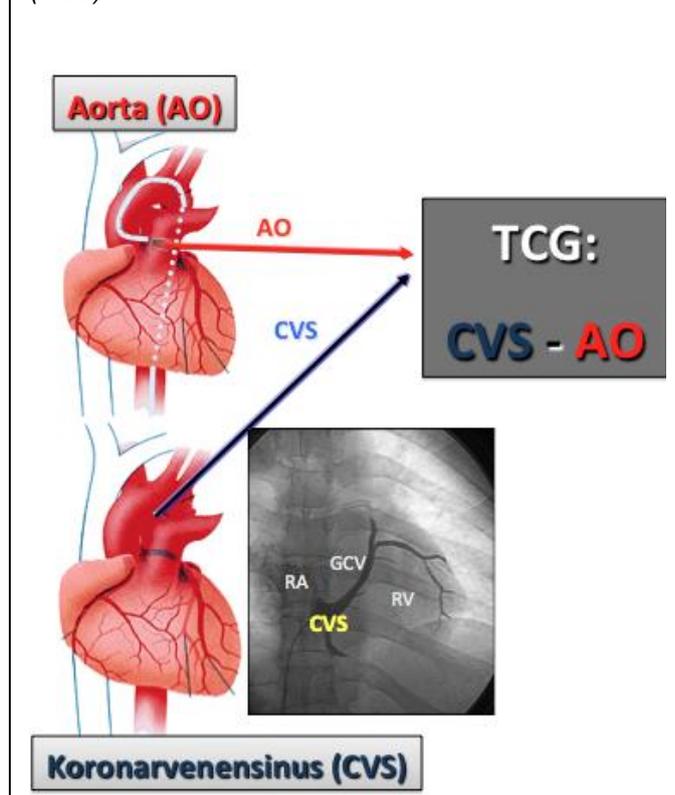
Troponin, ein intrazellulärer Proteinkomplex in der Herzmuskelzelle wurde Mitte der 80er-Jahre als Biomarker entdeckt:⁵⁸ Es konnte gezeigt werden, dass ein schwerer myokardialer Zellschaden zu einer Freisetzung und im peripheren Blut messbaren Konzentrationen von Troponin führt.⁵⁸ Seither ist die Troponin-Messung zentraler Bestandteil der frühen Diagnose eines akuten Koronarsyndroms (ACS).⁵⁹ Kürzlich wurden neue hochsensitive Testverfahren zur Troponinbestimmung vorgestellt, mit denen es nun auch möglich ist, sehr geringe Troponin-Konzentrationen – unterhalb der Nachweisgrenze der konventionellen Assays zu bestimmen.⁵⁶ Bei der Herzinsuffizienz haben natriuretische Peptide endogene regulatorische Eigenschaften.⁶⁰ Es konnte gezeigt werden, dass diese Botenstoffe vom Herzen in bestimmten Stress-Situationen (vor allem bei erhöhtem Wandstress vor allem auf Vorhof- aber auch auf Ventrikel-Ebene) vermehrt sezerniert werden.⁶⁰ In der Gruppe der natriuretischen Peptide nehmen die „B-type natriuretic peptide“ (BNP) eine Schlüsselrolle ein, wobei als Biomarker vor allem dessen Fragment, das 76 Aminosäuren umfassende NT-proBNP etabliert ist.⁵⁷ In der kardiovaskulären Primärprävention ist der prognostische Nutzen von hs-CRP, NT-proBNP und hochsensitivem Troponin I (hsTnI) unbekannt, so dass dieser - kombiniert mit den verfügbaren klinischen Risikoalgorithmen - in der primärpräventiven Laborkohorte der DETECT-Studie untersucht werden sollte.^{61,62}

B.4.5) Zirkulierende Micro-RNAs (miRNAs) als Blutbiomarker der Primärprävention – eine pathomorphologische Evaluationsstudie im transkoronaren Gradientenmodell

Micro-RNAs (miRNAs) sind kleine nicht kodierende RNA-Fragmente, von denen gezeigt werden konnte, dass Ihnen über eine Regulation auf post-transkriptioneller Ebene entscheidende regulatorische Bedeutung zukommt.⁶³ In kürzlich publizierten Arbeiten konnte gezeigt werden, dass miRNAs frei- aber auch proteingebunden im Blutstrom zirkulieren, und dass bestimmte physiologische und pathophysiologische Zustände mit der Konzentration der miRNAs vergesellschaftet sind.⁶⁴ Mit dieser Erkenntnis entstand vor allem im Feld der

Onkologie und der Kardiologie die Idee, zirkulierende Micro-RNAs als quantifizierbare Blut-Parameter also einem Biomarker nutzbar zu machen.⁶⁴

Abbildung 3: Transkoronares Gradientenmodell (TCG) mit simultaner Blutentnahme aus dem Aortenbulbus (AO) und dem Koronarvenensinus (CVS).



spezielle vaskuläre miRNAs mit bekannten biologischen Funktionen im kardiovaskulären System – bestimmt im transkoronaren Gradientenmodell, mit dem Vorhandensein vulnerabler Koronarplaques (**Abbildung 4**), dem pathomorphologischen Korrelat eines potentiell letalen akuten Koronarsyndroms, assoziiert sind.

Für kardiale Erkrankungen konnte kürzlich unter Nutzung eines humanen, trans-koronaren Gradienten-Modells (TCG), also dem Konzentrationsgradienten aus Aorta (AO) und (CVS) in den das Blut des links-koronaren Systems drainiert (vgl. **Abbildung 3**), gezeigt werden, dass eine akute Myokardischämie zu einer massiven lokalen koronaren Konzentrationssteigerung bestimmter muskulärer und vaskulärer Mirco-RNAs führt.⁶⁵ Aufbauend darauf entstand die Idee zu untersuchen, in wieweit

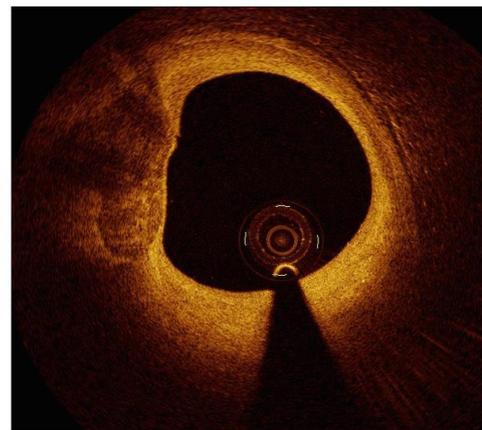


Abbildung 4: "Thin cap-fibroatheroma" (TCFA) – ein vulnerabler Koronarplaque identifiziert mittels optischer Kohärenztomographie (OCT).

B.5) Zielsetzung:

In der vorgelegten Habilitationsarbeit soll daher:

- 1) Der Stellenwert des Risikofaktors „emotionaler Stress“ als potentieller kardiovaskulärer Risikofaktor untersucht werden und dabei auch ein potentieller mechanistischer Link zwischen psychosozialem Stress und schädigem Einfluss auf das Koronarsystem untersucht werden.
- 2) Diagnostische Nutzen etablierter serologischer Biomarker (hs-CRP, NT-pro-BNP und hs-Troponin I), un der einfach zu erhebenden Biomarker Ruhe-Herzfrequenz und Brustschmerzanamnese zur Risikostratifizierung in der kardiovaskulären Primärprävention untersucht werden.
- 3) Stellenwert von zirkulierenden Mikro-RNAs (miRNAs) als sehr innovat Biomarker zur Detektion vulnerabler Koronarplaques vorgestellt werden.

C) Ergebnisse

C 1.1: Vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse durch emotionalen Stress im Rahmen von Fussballmannschaftsturnieren ?

Originalarbeit:

Cardiovascular events during World Cup soccer.

Wilbert-Lampen U*, **Leistner D***, Greven S, Pohl T, Sper S, Völker C, Güthlin D, Plasse A, Knez A, Küchenhoff H, Steinbeck G. (* **contributed equally**) *N Engl J Med.* 2008 Jan 31;358(5):475-83.

Von 09.06.2006 bis zum 09.07.2006 fand in Deutschland die FIFA-Fussballweltmeisterschaft 2006 statt und bot die einmalige Gelegenheit die Auswirkung eines emotionalen Grossereignisses auf die Bevölkerung zu untersuchen. In der Worldcup-Event-Study wurde die Inzidenz kardiovaskulärer Notfallsituationen (Reanimationsereignisse, Akutes Koronarsyndrom, symptomatische kardiale Arrhythmien, ICD-Schockabgaben) in einem dreimonatigen Studienzeitraum (01.Mai 2006 bis 31.07.2006) über die individuelle Analyse der DIVI-Notarztprotokolle, die auch den Zeitpunkt des Beschwerde-/Ereignisbeginns miteinschloss – erfasst. Ferner wurde die Gesamt-Anzahl an Rettungseinsätzen dokumentiert. Als Studienzentren fungierten 23 Notarztstandorte (inkl. 5 Luftrettungsstationen, sowie 3 Intensivtransport-Standorten) in Südbayern und als Kontrollperioden wurden die jeweiligen Referenzzeiträume der Jahre 2004 und 2005 analysiert.

Insgesamt traten in den 3 Zeitperioden 4279 kardiovaskuläre Notfälle auf. Dabei war an Tagen, an denen das deutsche Nationalteam spielte eine 2.66 fach erhöhte Inzidenz an kardiovaskulären Notfall-Situationen im Vergleich zu den Kontrollzeiträumen nachweisbar besonders in den ersten 2 Stunden nach Ende des jeweiligen Spiels. Die höchsten Eventraten liessen sich bei Männern mit vorbekannter KHK dokumentieren und im Trend waren „nervenaufreibende“ Spiele mit einer höheren Eventrate (gipfelnd in dem Elfmeterkrimi. Deutschland – Argentinien am 30.06.2006) vergesellschaftet.

Somit kann erstmals in einer prospektiven Studie über ein ganzes Fussball-Turnier hinweg festgehalten werden, dass emotionaler Stress im Rahmen von Fussballturnieren das Risiko für kardiovaskuläre Events signifikant steigert und somit weitere Evidenz dafür liefert, dass psychosozialer Stress als ein potenter kardiovaskulärer Risikofaktor anzusehen ist.

Diese beobachtete Assoziation wirft die Frage auf, wie akuter psychischer Stress zu einem kardiovaskulären Event führen kann, also ob ein Link zwischen endogener Stress-Reaktion und dem kardiovaskulären System besteht?

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707427>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707427>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707427>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707427>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707427>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707427>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707427>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707427>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707427>, die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der Habilitationsschrift entfernt wurde.

C 1.2: μ 1-Rezeptoren: ein mechanistischer Link zwischen Stress und koronarem Gefässschaden?

Originalarbeit:

Effects of beta-endorphin on endothelial/monocytic endothelin-1 and nitric oxide release mediated by μ 1-opioid receptors: a potential link between stress and endothelial dysfunction?

Wilbert-Lampen U, Trapp A, Barth S, Plasse A, Leistner D. *Endothelium*. 2007 Mar-Apr;14(2):65-71.

Um einen möglichen Link zwischen Stress und koronarem Gefässschaden zu untersuchen, wurden in einem Zellkulturexperiment humane Monozyten (isoliert aus peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)) und humane Endothelzellen (HMEC-1) per β -Endorphin stimuliert: Dies hatte zur Folge, dass in den Überständen der Monozyten und der Endothelzellen signifikant höhere, zeit- und dosisabhängige Endothelin-1-Konzentrationen (ET1), und gleichzeitig reduzierte Konzentrationen von Stickstoffmonoxid (NO) im Vergleich zu unstimulierten Kontroll-Zellen nachweisbar waren. Dieser Effekt war durch die zusätzliche Hinzugabe von Corticotropin-releasing-hormon (CRH) nochmals signifikant zu potenzieren. Zudem wurde mittels PCR nachgewiesen, dass humane Monozyten und Endothelzellen einen μ 1-Opioid-Rezeptor (OPRM1 bzw. HMEC-1) exprimieren, der bekanntermassen von β -Endorphin gebunden wird. Durch die additive Gabe des selektiven μ 1-Opioid-Rezeptor-Anatagonisten Naloxonazin konnte die beobachtete Wirkung des Endorphins auf die ET1- und NO-Konzentrationen nicht mehr nachgewiesen werden. Dieser Effekt war aber exklusiv nur dann zu beobachten, wenn vorher eine Rezeptoraktivierung (durch Endorphin) stattfand. Somit zeigt dieses Zellkulturexperiment wie eine (psychische) Stressreaktion und die damit verbundene CRH und β -Endorphinausschüttung - vermittelt über den μ 1-Opioid-Rezeptor - eine Störung der koronaren Endothelhomöostase auslösen kann. Dies stellt erstmals einen plausiblen pathophysiologischen Link und eine plausible mechanistische Verbindung zwischen psychosozialen Stress und der klinisch beobachteten erhöhten Inzidenz von akuten Koronarereignissen her, und liefert so mechanistische Evidenz, dass psychosozialer Stress ein eigenständiger „neuer“ Risikofaktor sein kann.

Durch diese beiden Studien ist ein wesentlicher Teil zu einer effizienteren kardiovaskulären Risikoprädiktion in der kardiovaskulären Primärprävention beigetragen, nämlich eine möglichst umfassende und exakte Kenntnis und ein Verständnis für das individuelle Risikoprofil. In einem zweiten Schritt bleibt aber die Frage in wieweit durch weitere „neue“ potentielle Biomarkern die primärpräventive Risikostratifizierung optimiert werden kann.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1080/10623320701346585>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1080/10623320701346585>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1080/10623320701346585>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1080/10623320701346585>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1080/10623320701346585>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1080/10623320701346585>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1080/10623320701346585>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

C 2.1: Stellenwert des Bestimmung der Ruheherzfrequenz als Biomarker zur kardiovaskulären Risikostratifizierung in der kardiovaskulären Primärprävention.

Originalarbeit:

Resting heart rate as a tool for risk stratification in primary care: does it provide incremental prognostic information?

Leistner DM, Klotsche J, Palm S, Pieper L, Stalla GK, Lehnert H, Silber S, März W, Wittchen HU, Zeiher AM; DETECT-Study Group. *Eur J Prev Cardiol.* 2012 Apr;19(2):275-84.

In dieser Studie wurde erstmals der Stellenwert der Messung der Ruhe-Herzfrequenz, ein in der Hausarztpraxis routinemässig erhobener Biomarker zur kardiovaskulären Risikostratifizierung in der Primärprävention analysiert. Hierfür erfolgte bei 5320 Hausarzt-Patientinnen und Patienten beim Einschluss in die DETECT-Studie und beim 1-Jahres-Follow-Up eine manuelle palpatorische Messung der Ruheherzfrequenz nach einer Ruhephase von mindestens 3 Minuten in sitzender Position durch medizinisches Assistenzpersonal. Die Ergebnisse dieser Messungen wurden dann auf deren prognostische Aussagekraft und das 5-Jahres-Outcome des Studienkollektivs untersucht.

Hierbei konnte weder für die einmalige Messung, noch für eine serielle Herzfrequenzmessung ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Parameter „Ruhe-Herzfrequenz“ (weder bei Betrachtung des Parameters als kontinuierliche Variable, noch bei Verwendung des in der BEAUTIFUL-Studie für die Sekundärprävention identifizierten „Cut-Offs“ von 70 Schlägen/min) und dem Outcome der Patienten identifiziert werden. Erhöhte Herzfrequenzwerte scheinen zwar mit anderen etablierten Risikofaktoren, wie erhöhten Ruhe-Blutdruckwerten, erhöhten Nüchtern-Glukosewerten, Übergewicht und erhöhten Triglyceridwerten zu clustern, aber die prognostische Wertigkeit ist minimal und bleibt weit hinter der Information, die über die Erfassung des kardiovaskulären Risikoprofils zu generieren ist, zurück.

Somit scheint dieser in der Primärpräventions-Routine einfach zu erhebende Parameter kein geeigneter Biomarker zu sein.

Im Rahmen des Routine-Hausarztbesuchs erfolgte auch eine umfangreiche Anamnese-Erhebung, die auch Fragen nach kardiovaskulären Beschwerden inkludierte. Können diese Informationen als prognostische relevante, quantifizierbare Information herangezogen werden, also als Biomarker in der Hausarztpraxis Verwendung finden?

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826710394304>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826710394304>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826710394304>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826710394304>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826710394304>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826710394304>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826710394304>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826710394304>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826710394304>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826710394304>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

C 2.2: Stellenwert einer standardisierten Erfassung der Brustschmerzanamnese zur kardiovaskulären Risikostratifizierung in der Primärprävention.

Originalarbeit:

Prognostic value of reported chest pain for cardiovascular risk stratification in primary care.

Leistner DM, Klotsche J, Palm S, Pieper L, Stalla GK, Lehnert H, Silber S, März W, Wittchen HU, Zeiher AM; DETECT Study Group. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Jun;21(6):727-38.

„Brustschmerz“ ist eines der Haupt-Leitsymptome in der täglichen Hausarztpraxis und häufig ein sehr unspezifisches Symptom von Erkrankungen des kardialen, gastro-ösophagealen, muskuloskelettalen und neurologischen Formenkreises. Da einer der Hauptaufgaben der kardiovaskulären Primärprävention darin liegt, aus der unselektionierten Masse an Patienten diejenigen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko zu identifizieren und kardialer Brustschmerz häufig das erste Zeichen einer KHK-Manifestation darstellt, ist die Bedeutung dieses Leitsymptom entscheidend, aber bis dato unbekannt.

Daher wurde in der DETECT-Studie erstmals der Stellenwert einer einfach zu erhebenden Brustschmerzanamnese und deren Stellenwert zur kardiovaskulären Risikostratifizierung in der Primärprävention analysiert. Hierfür wurden über 5500 Hausarzt-Patientinnen und Patienten der DETECT-Studie mit einem standardisierten Fragebogen befragt und eine etwaig vorhandene „Brustschmerzanamnese“ an Hand von etablierten WHO-Kriterien in 3 Kategorien eingeteilt: Jegliche Art von Brustschmerzen („Any chest pain“); Brustschmerzen, die durch Belastung zu forcieren sind („Exercetional Chest pain“) und klassische Pektangina („Rose Angina“). Ferner wurden die Beschwerden an Hand der NICE-Guidelines (NICE=National Institute for Health and Clinical Excellence) in die Gruppen „Typische NICE-Angina“, „atypische NICE-Angina“ und „No-NICE-Angina“ (= „Any chest pain“) kategorisiert. 1463 Patientinnen und Patienten (26,3%) der kardiovaskulär gesunden Patientinnen und Patienten berichteten über jegliche Form von „Chest pain“, und 18% gaben eine belastungsabhängige

thorakale Schmerzsymptomatik (nach NICE und WHO-Kriterien), 9.8% berichteten eine klassische Angina –Symptomatik (nach Rose). Im fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraum verstarben 137 Patienten, 54 davon an kardiovaskulären Ursachen und bei 109 Patienten trat ein MACE-Ereignis (Kardialer Tod, Myokardinfarkt, Erst-Manifestation KHK und nötige Revaskularisation per Stentimplantation/Bypass-Operation) auf.

Alle Formen von Brustschmerzen waren signifikant mit den Endpunkten „Kardialer Tod“ und dem kombinierten Endpunkt „Major cardiovascular event“ (MACE) assoziiert, nicht aber mit „All-cause-mortality“. Dieser Zusammenhang war auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht, sowie weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren weiter evident. Interessanterweise war vor allem die Angabe von „Brustschmerzen bei Belastung“ - auch wenn diese weitere Kriterien einer klassischen Angina pectoris-Symptomatik (Schmerzsistieren bei Beendigung der Belastung, Ausstrahlung in den Kiefer oder den linken Arm) nicht erfüllte, in ihrer prognostischen Aussagekraft am bedeutensten. Hier wurde untersucht, ob durch Hinzunahme des etablierten Biomarkers NT-pro-BNP, der die kardiale Funktion reflektiert, die Spezifität der Brustschmerzanamnese verbessern kann und so der prädiktive Wert des „Biomarkers Brustschmerzen“ zu erhöhen ist.: Mittels der Patientenbefragung nach belastungsabhängigen Brustschmerzen und der einmalige Messung von NT-pro-BNP in der Hausarztpraxis, könnte fast die Hälfte aller Patienten (48.5%) effektiver risikostratifiziert werden im Vergleich zu einer lediglich auf der Erfassung des Risikoprofils beachtenden Kategorisierung per Framingham-Score.

Hier scheint also ein Konzept gefunden, wie trotz der zeitlichen und finanziellen Ressourcen-Knappheit in der Primärprävention, effektiv der bestehende Modus der Risikostratifizierung über eine Erfassung des Risikoprofils alleine verbessert werden kann. Zudem zeigt sich erstmals, dass auch im Bereich der kardiovaskulären Primärprävention Blut-Biomarker eine wichtige Rolle spielen könnten. Dies führte zu der Frage, welchen Stellenwert denn in der Sekundärprävention etablierte Biomarker in der Primärprävention einnehmen könnten.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487312452503>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487312452503>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487312452503>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487312452503>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487312452503>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487312452503>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487312452503>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487312452503>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487312452503>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487312452503>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487312452503>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487312452503>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

C 2.3: Beitrag der Biomarker NT-pro-BNP und hs-CRP zur kardiovaskulären Risikostratifizierung in der Primärprävention

Originalarbeit:

Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT study

Leistner DM, Klotsche J, Pieper L, Palm S, Stalla GK, Lehnert H, Silber S, März W, Wittchen HU, Zeiher AM. *Clin Res Cardiol.* 2013 Apr;102(4):259-68

Um den prognostischen Nutzen der Biomarker NT-pro-BNP und hs-CRP im Hinblick auf deren Nutzen zur Risikostratifizierung im Feld der kardiovaskulären Primärprävention zu untersuchen, wurden die Konzentrationen beider Biomarker im Blutserum bei 4775 Patienten der DETECT-Kohorte bestimmt. Bei den 188 Patienten mit „first major cardiovascular event“ (MACE= Kombinationsendpunkt aus kardialem Tod, Myokardinfarkt, oder Manifestation einer KHK durch Bypassoperation oder Stentimplantation) im Follow-Up waren signifikant höhere Level beider Biomarker nachweisbar. In einer Cox Regressionsanalyse zeigte sich - die beiden Marker getrennt voneinander betrachtet – dass nur durch die Hinzunahme von NT-pro-BNP (Wert über dem studienspezifischen Cut-off von 121 pg/dl) eine signifikante Verbesserung der Risikostratifizierung gegenüber einer Erfassung der Risikofaktoren alleine erreicht werden kann: Die kombinierte Beachtung von NT-pro-BNP und hs-CRP steigerte den Diskriminationseffekt gegenüber einer Erfassung der Risikofaktoren alleine signifikant (Anstieg C-Statistik von 0.810 auf 0.819). In einer Reklassifizierungsanalyse in der zunächst das jeweilige Patientenrisiko mittels Risikoscore (Framingham-Score) bestimmt wurde, zeigte sich dass durch die Hinzunahme der beiden Marker zur Risikostratifizierung rund 25 % der Patienten umklassifiziert werden könnten, und dadurch hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikoprofils richtig eingeschätzt hätten werden können.

Somit zeigt diese Studie erstmals an einem großen zeitgemässen Primärpräventionskollektiv, dass die Verwendung der in der kardiovaskulären Sekundärprävention etablierten Biomarker hs-CRP und NT-pro-BNP entscheidend die primärpräventive Risikostratifizierung verbessern

können. Hs-CRP reflektiert dabei vor allem Inflammationsvorgänge; das natiuretische Peptid NT-pro-BNP die linksventrikuläre Wandspannung und damit die systolische und diastolische Herzfunktion. Troponin, ein myokardialer Strukturproteinkomplex wird nur bei schwerer Schädigung der Herzmuskelzelle in die Circulation freigesetzt. Kürzlich wurden erstmals sogenannte hoch-sensitive Troponin-Testassays (hs TnT bzw. hs TnI) etabliert, die auf Grund geänderter Testeigenschaften auch eine Messung im unteren Meßbereich mit hoher Präzision ermöglichen, wodurch auch geringe freigesetzte Troponin-Konzentrationen messbar und quantifizierbar werden, was den Nutzen in der Primärprävention in den Fokus rückt.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0530-5>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0530-5>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0530-5>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0530-5>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0530-5>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0530-5>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0530-5>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0530-5>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0530-5>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0530-5>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0530-5>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

D 2.4: Stellenwert von hochsensitiven Troponin-I (Tni)-Assays in der kardiovaskulären Primärprävention.

Originalarbeit:

Circulating troponin as measured by a sensitive assay for cardiovascular risk assessment in primary prevention.

Leistner DM, Klotsche J, Pieper L, Stalla GK, Lehnert H, Silber S, März W, Wittchen HU, Zeiher AM; DETECT Study Group. *Clin Chem.* 2012 Jan;58(1):200-8

Um eine mögliche prognostische Bedeutung von geringen Troponinkonzentrationen in der kardiovaskulären Primärprävention zu untersuchen, wurden Troponin I-Konzentrationen (cTnI) bei 5388 Hausarztpatientinnen und Patienten der DETECT-Biomarkerkohorte mittels hochsensitivem Testassay (Advia Centaur TnI-Ultra-Assay, Siemens, Germany) bestimmt. 19% der kardiovaskulär asymptomatischen Hausarztpatienten hatten messbare Troponinkonzentrationen (oberhalb der test-sepezifischen 99ten Percentile). Interessanterweise war dabei eine Association zwischen cTnI-Konzentrationen und dem kardiovaskulären Risikoprofil nachweisbar, wobei vor allem Alter, männliches Geschlecht, eine bekannte arterielle Hypertonie, ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) und eine eingeschränkte Nierenfunktion signifikante Einflussfaktoren auf die Höhe der messbaren Troponin-Serumkonzentrationen war. Interessanterweise zeigte sich – unter Beachtung einer prognostischen Relevanz der Troponin-Konzentrationen- eine signifikante Association mit den Endpunkten „All-Cause-Mortalität“ und inzidenten kardiovaskulären Ereignissen (MACE) im fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraum, selbst nach Adjustierung für bekannte die Troponin-Level beeinflussenden Cofaktoren. Verglichen mit anderen etablierten kardiovaskulären Biomarkern (hs-CRP, Nt-pro-BNP vgl. Vor-Arbeit) übertrifft die prognostischen Aussagekraft von hsTnI alleine diese jeweils und verbessert eine Risikostratifizierung nur auf Basis der Kenntnis des kardiovaskulären Risikoprofils signifikant. Als am effektivsten erweist sich aber die kombinierte Messung aller drei Biomarker, hs-CRP,

Nt-pro-BNP und hsTnI, über die rund 40% der Patienten in der Primärprävention effektiver risikostratifiziert werden könnten verglichen mit einer alleinigen Erfassung des Risikoprofils.

Somit scheint hier eine Strategie gefunden, wie Blut-Biomarker auch im Feld der Primärprävention effektiv genutzt werden können. Alle getesteten Biomarker greifen aber – betrachtet man die pathophysiologischen Vorgänge die sie reflektieren, eher spät in das kardiovaskuläre Kontinuum (**Abbildung 1**) ein, nämlich dann wenn bereits eine koronare Inflammationsreaktion (reflektiert durch hs-CRP) mit Plaqueremodelling und -destabilisierung, myokardiale Mikro-Ischämien (reflektiert durch hsTnI) bzw. eine Schädigung der systolischen oder diastolischen Herzfunktion (reflektiert durch NT-pro-BNP) vorliegt. Für eine optimale Risikostratifizierung wäre es aber entscheidend, einen Biomarker zum Einsatz bringen zu können, der viel früher – nämlich bei Beginn der koronaren Atherosklerose – gefährliche Veränderungen der Koronararterienwand und die Entstehung vulnerabler Koronarplaques anzeigen kann. Hier scheinen zirkulierende nicht-kodierende RNAs, sogenannte Micro-RNAs (miRNAs) eine vielversprechendes Feld zu sein.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2011.174292>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2011.174292>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2011.174292>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2011.174292>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2011.174292>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2011.174292>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2011.174292>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2011.174292>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

C 3.1: Zirkulierende kardiovaskuläre Mikro-RNAs (miRNAs) als Biomarker des instabilen Koronarplaques?

Originalarbeit:

Transcoronary gradients of vascular miRNAs and coronary atherosclerotic plaque characteristics.

Leistner DM*, Boeckel JE*, Reis SM*, Thome CE, De Rosa R, Keller T, Palapies L, Fichtlscherer S, Dimmeler S, Zeiher AM. (*** contributed equally**). *Eur Heart J* (2016). *accepted*.

Zirkulierende Konzentrationen von miRNAs lassen sich im Blut als Biomarker quantifizieren und zeigen krankheitsspezifisch erhöhte Konzentrationen an. Die Plaqueruptur eines „vulnerablen Koronarplaques“ ist zentrales pathomorphologisches Korrelat von akuten kardiovaskulären Events (ACS, plötzlicher Herztod). Damit wäre ein den/die vulnerablen Koronarplaque(s) anzeigender Biomarker von höchstem Interesse. Somit wurde in der folgenden Studie versucht, den Stellenwert von miRNAs in diesem Kontext zu untersuchen und bei 52 Patienten, die sich bei fortgeschrittener symptomatischer KHK einer Koronarangiographie unterzogen, im linkskoronaren System eine Analyse der Plaquelast der koronaren Gefäßwand mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt. Simultan dazu wurde der „transkoronare Gradient“ (TCG) kardiovaskulärer miRNAs bestimmt, indem in der Aorta (AO: „Einfluss“ Koronargefäß) und dem Koronarvenensinus (CVS: „Abfluss“ linkskoronares System) simultan Blut entnommen wurde.

Alle miRNAs mit bekannten athero-aggressiven bzw. athero-protectiven pathophysiologischen Funktionen, wie miR-126-3p, miR-145-5p, miR-155-5p und miR-29b-3p, nicht aber die in der Myokardischämie regulierte miR-92a-3p waren in ihren transkoronaren Konzentrationen mit der koronaren Plaquelast vergesellschaftet.⁶⁶ Patienten mit vulnerablen Plaques, sogenannten „thin cap fibroatheroma“ (TCFA) hatten signifikant höhere transkoronare Gradienten von miR-126-3p, miR-126-5p und miR-145-5p, die alle einen guten diskriminativen Effekt zur Detektion

vulnerabler Koronarplaques (AUC>0.7) hatten.⁶⁶ Somit unterstreicht diese mechanische „in vivo-Analyse“ erstmals einen möglichen Einsatz von von miR-126-3p, miR-126-5p und miR-145-5p als Biomarker zur Detektion vulnerabler Koronarplaques.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw047>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw047>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw047>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw047>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw047>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw047>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw047>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw047>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw047>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw047>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

Hier findet sich folgende Arbeit: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw047>,
die aus urheberrechtlichen Gründen aus der elektronischen Version der
Habilitationsschrift entfernt wurde.

D) Diskussion

D 1.1: Stress- ein kardiovaskulärer Risikofaktor ?

Mit der Worldcup-Event-Studie konnten wir erstmals prospektiv den Einfluss eines ganzen Fussballturniers, als ein die Bevölkerung emotional bewegendes Grossereigniss, also psychischem Stress, auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität prospektiv in einem ausreichend gepowerten und für die deutsche Bevölkerung repräsentativen Studienkollektiv untersuchen. Dabei zeigte sich, dass an Spielen mit Beteiligung des deutschen Nationalteams – unabhängig vom Spielverlauf - eine bis zu 4-fach erhöhte Inzidenz an kardiovaskulären Notfällen zu verzeichnen war. Diese Erkenntnis deckt sich mit den wenigen existenten Vorstudien, die sich mit dieser wissenschaftlichen Fragestellung auseinandergesetzt hatten: So konnte eine Gruppe um Douglass Carroll einen 25%igen Anstieg der Infarktrate nach dem verlorenen – objektiv sehr spannenden - Spiel der englischen Mannschaft im Elfmeterschiessen gegen das argentinische Team bei der WM 1998 dokumentieren.¹⁷ Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Analyse einer niederländischen Arbeitsgruppe, die eine erhöhte Mortalität durch Herzkreislauf-Erkrankungen und Schlaganfälle bei Männern am Tag des Ausscheidens der Niederlande aus dem Fussball Europameisterschafts-Turnier 1996 nachweisen konnten.⁶⁷ Andere epideminologische Untersuchungen im Rahmen des gleichen Turniers (EM 1996) zur Myokardinfarktinzidenz der französischen Bevölkerung konnten keinen Zusammenhang mit Turnier-Fussballspielen feststellen.¹⁸ In diesem Zusammenhang muss eine der Haupt-Stärken der „Worldcup-Event-Studie“ hervorgehoben werden, bei der in kooperativer Zusammenarbeit eines Studienteams aus Kardiologen, Notfallmedizinern und Epideminologen nicht nur eine prospektive Daten- und Eventerfassung und mit den zwei Jahres-Referenzperioden auch geeignete Vergleichszeiträume untersucht wurden, auch die sehr aufwendige Methodik, nämlich eine individualisierte, patientenbasierte Analyse jedes einzelnen Notfallprotokolls, angewandt wurde.¹⁹ Gerade diese methodischen Feinheit ermöglicht es den Beginn der Beschwerdesymptomatik und damit den zeitlichen Kontext zu den Fussballspielen exakt zu erfassen – wobei hier bedacht werden muss, dass gerade bei Patienten mit ACS-Symptomen „Symptom to contact“ Zeiten bis zu 24 Stunden bekannt sind ⁶⁸, was möglicherweise gerade

in der per Worldcup-Event-Studie identifizierten Hochrisiko-Kohorte zur Zeit der Fussballweltmeisterschaft besonders verbreitet ist, und bei der rein epideminologischen Auswertung einen zeitlichen Kontext zwischen Fussballspiel und Event nicht erkennen lässt. Auch die Tatsache, dass bei der Erfassung der Notarztprotokolle, Art und Charakter des akuten Events individualisiert betrachtet wurden, stellt eine Stärke der Studie dar und limitiert Bias einer Registerstudie, in der jeder Chest pain als „akutes Koronarsyndrom“ häufig gewertet wird..

Ob die Ergebnisse der Worldcup-Event-Studie aber nun den kausalen Zusammenhang zulassen, dass Fussball-Spiele emotionalen Stress triggern und sich dies in einer Eventrate widerspiegelt und dies quasi ein „proof of concept“ für den Effekt von psychischem (emotionalem) Stress als kardiovaskulären Risikofaktor ist, kann nur gemutmasst werden. Die Studie zeigt, dass es in zeitlichem Zusammenhang mit Fussballspielen, die ohne Frage die deutsche Bevölkerung aufgewühlt haben, eine gesteigerte Rate an kardiovaskulären Ereignissen zu verzeichnen ist ¹⁹: Ob aber nun wirklich direkt „Fussballschauen“ als Stressor verantwortlich war, oder andere in diesem Setting auftretende physikalische oder chemische Stressoren, wie Lärm, Hitze, übermässiger Alkohol- und Drogenkonsum, oder medizinische Gründe wie Schlafmangel, salzreiche (Fast Food) Kost, Incompliance der Medikamenten-Einnahme oder alles zusammen für die gesteigerte Ereignisrate verantwortlich war, kann schlussendlich nur mit eingeschränkter Kausalität einer Assoziationsstudie beantwortet werden.⁶⁹ Ähnliches gilt aber wohl in gleicher Weise für die erhöhte Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen bei Erdbeben^{12,70}, Terroranschlägen^{71,72} oder Völkerkriegen^{13,73}, aber zumindest belegen diese Untersuchungen, dass physischer Stress und potentielle Events in einem nahen (zeitlichen) Zusammenhang stehen. Dies passt zu den Erkenntnissen jüngster Zeit, in der ein direkter pathophysiologischer Zusammenhang zwischen emotionalem Stress und einer myokardialen Dysfunktion, der sogenannten Stress-induzierten Kardiomyopathie - auch als „TakoTsubo-Kardiomyopathie“ bzw. „Broken-Heart-Syndrom“ bezeichnet - entdeckt wurde.⁷⁴⁻⁷⁶ Auch hier führen akute emotionale Belastungs-Situationen

zu akuten Events, die sich als akutes Koronarsyndrom, lebensgefährliche Arrhythmien oder Reanimationsereignisse äussern können.⁷⁷ Hier kann nur gemutmasst werden, dass auch bei denen in der Worldcup-Event-Studie dokumentierten Ereignissen, ein Teil auf diese Pathophysiologie zurückgehen könnte, was aber leider mit den erfassten Methoden der nicht-invasiven präklinischen Diagnostik nicht differenziert werden kann.⁷⁸

Ein Zusammenhang zwischen einer psychischen Stressreaktion und schädigenden Wirkungen auf das Herzkreislaufsystem wurde vielfältig aufgezeigt: So führt mentaler Stress bei KHK –Patienten – nicht aber bei gesunden Probanden - zu einer deutlichen Abnahme der linksventrikulären systolischen Ejektionsfraktion und zum Auftreten regionaler myokardialer Kinetikstörungen^{79,80} - begründet durch einen Anstieg des peripheren Gefäßwiderstands mit Steigerung des arteriellen Blutdruckes und linksventrikulärer Nachlasterrhöhung⁷⁹⁻⁸¹, andererseits direkt durch Myokardischämie in Folge einer koronaren Minderdurchblutung durch Vasokonstriktion erhöhtem enddiastolischen intraventrikulärem Druck und konsekutiver Mikrozirkulationsstörung.⁸¹ Dies könnte die in der Worldcup-Event-Studie dokumentierte Event-Häufung besonders in der Gruppe von Patienten mit vorbekannter KHK erklären. Fener führt einen erhöhter Sympatikotous zu kardialen Arrhythmien, die neben Gefäß-Spasmen und einem akuten Pumpversagen im Rahmen einer TakoTsubo-Kardiomyopathie wohl die Ursachen für einen emotional ausgelösten plötzlichen Herztod sein dürften.^{77,79}

Mit dem in Kapitel C1.2 vorgestellten Mechanismus konnten wir per Zellkultur-Experiment nun einen weiteren patho-physiologischen Link zwischen psychischem Stress und einem koronaren Endothelschaden vorstellen. Bei einer Stressreaktion werden β -Endorphine^{26,27,82} freigesetzt, die – zusammen mit Corticotropin-releasing Hormone (CRH) - vermittelt durch μ 1-Opioid-Rezeptoren - eine Störung der koronaren Endothelhomöostase auslösen können.²⁸ In einer Biomarker – Substudie der „Worldcup-Event-Studie“ von denjenigen Patienten, die nachweislich während des Schauens eines WM-Spiels ein kardiovaskuläres Event (ACS) erlitten, konnten wir zeigen, dass diese unter anderem deutlich höhere Endothelin-1 (ET1)-Spiegel aufwiesen als Patienten mit nicht-stressinduziertem ACS.⁸³ Fener zeigte sich, dass die im Serum gemessenen ET-1-Konzentrationen mit etablierten Inflammationsmarkern

korreliert waren⁸³ , was – zugegebenermaßen wiederum deskriptiv – einen Link zwischen emotionalem Stress und einer Störung der Koronarhomöostase als Ursache des akuten Koronarsyndroms in vivo ebenfalls nahelegt.⁸³

Zusammenfassend sollte psychischer Stress und dessen schädigende Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor in der Risikostratifizierung von Patienten Beachtung finden. Auf Grund der gegenwertigen Veränderungen unserer Gesellschaft und den durch einen erhöhten Stress-Level geprägten Alltag, dürfte die Bedeutung psychosozialer Risikofaktoren weit höher liegen als die beschriebenen 30%¹⁴. Ob und wie weit eine therapeutische Beeinflussung dieser Faktoren wirklich in der Lage – vice versa – kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern, müssen künftige Interventions-Studien zeigen, die sicherlich auch nochmals eine differenzierte Quantifizierung des Faktors „Stress“ mit sich bringen werden.

D 1.2: Neue Biomarker – Werkzeuge zur effektiveren Risikostratifizierung der Primärprävention ?

Wie eingehend bereits erläutert, liegt in der kardiovaskulären Primärprävention die Kernfunktion eines Biomarkers darin, in der täglichen Praxis aus der gewaltigen Anzahl von Patientinnen und Patienten mit möglichst einfachen, zeit- und kosteneffizienten Massnahmen quantifizierbare Parameter zu erheben, die es erlauben, Hochrisiko-Patienten zu detektieren, die bei einer Risikostratifizierung nur über die Erfassung des Risikoprofils alleine nicht valide erfasst werden würden.

Dieser Herausforderung folgend, wurden in der DETECT-Studie zunächst zwei in der Hausarzttroutine ohnehin routinemässig erhobene und quantifizierbare Parameter, die einen physiologischen oder pathophysiologischen Status anzeigen können – also per definitionem klassische Biomarker^{10,11}- auf ihren prognostischen Nutzen in der Primärprävention untersucht, nämlich die Bestimmung der Ruhe-Herzfrequenz und die strukturierte Erfassung der Brustschmerzanamnese.

Zahlreiche klinische Studien der jüngeren Vergangenheit konnten eine Assoziation zwischen

der Ruhe-Herzfrequenz und kardiovaskulärer Mortalität nachweisen^{84,85}, und haben dazu geführt, dass eine erhöhte Ruhe-Herzfrequenz als unabhängiger Risikofaktor bei Patienten mit KHK, nach akutem Koronarsyndrom und mit Herzinsuffizienz angesehen wird^{35,84,85}, und sich eine therapeutische Herzfrequenzsenkung sogar als prognostisch günstig erwiesen hat.^{34,86,87} Für das Feld der Primärprävention liegt hierzu weit weniger wissenschaftliche Evidenz vor und die durchgeführten Ergebnisse haben inkonsistente Ergebnisse.⁸⁸⁻⁹⁰ Meist ist allenfalls in Subgruppen von Patienten eine prognostische Aussagekraft feststellbar, aber nach Adjustierung für andere Risikofaktoren kaum mehr nachweisbar.⁹¹ Die vorgelegte Untersuchung zum Stellenwert der Herzfrequenz als Biomarker in der DETECT-Primärpräventionskohorte bestätigt dies und zeigt, dass keine nennenswerte prognostische Information durch eine einmalige, aber auch durch eine serielle Messung der Herzfrequenz in der Hausarztpraxis gewonnen werden kann.³⁶ Zur Messung der Herzfrequenz in der DETECT-Studie wurde zwar die Vorgabe gemacht, dass diese standardisiert unter einheitlichen Bedingungen als zweimalige Messung nach 5-minütiger Ruhephase über jeweils mindestens 30 Sekunden in sitzender Position erfolgen soll^{5,92}, aber ob dieses wirklich in den über 3000 deutschen Hausarztpraxen auch umgesetzt wurde, kann nicht exakt nachvollzogen. Allerdings zeigt das Clustering zwischen Herzfrequenz und etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren, dass die Werte durchaus valide erhoben zu sein scheinen.³⁶ Zudem representieren die Messungen die Herzfrequenzmessmethodik, wie Sie in der Praxis-Routine täglich durchgeführt wird: Mit der Zielsetzung in der DETECT-Studie Biomarker zu identifizieren, die dann auch unter Alltagsbedingungen einfach und mit vertretbarem Zeitaufwand erhoben werden können, ist dies wohl eher als „Stärke“ der Studie anzusehen. Beachtet man, die manifolden Einflussfaktoren auf die Herzfrequenz, wie circadiane und hormonelle Variabilitäten, sympatiktone Einflussfaktoren, die Körpertemperatur oder auch eine pharmakologische Beeinflussung – immerhin waren 20.4% der DETECT-Patientinnen und Patienten unter β -Blockertherapie^{92,93}, wird auch pathophysiologisch klar, dass die Herzfrequenz an sich zwar ein möglicher pathogenetischer Co-Risikofaktor für ein kardiovaskuläres Event sein kann⁹⁴, aber als Biomarker zur Risikostratifizierung in der

Primärprävention kein geeigneter Biomarker zu sein scheint.³⁶

Ganz anders verhält es sich für eine strukturierte Erfassung einer möglichen Brustschmerzsymptomatik. Thorakale Schmerzzustände gehören zu den häufigsten Vorstellungsgründen von Patienten in der Hausarztpraxis.⁹⁵⁻⁹⁷ Während bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung (KHK) häufig den Patienten „kardialer Chest pain“ bekannt ist, und die Patienten oft selbst den direkten Weg zum Kardiologen oder in eine „Chest Pain Unit“ (CPU) finden, gestaltet sich eine effektive Risikostratifizierung, also eine „Triage“ bei kardiovaskulär gesunden Patienten häufig schwierig. Einerseits stehen hierfür nur sehr eingeschränkte diagnostische Möglichkeiten (Anamneseerhebung mit Erfassung von Risikoprofil und Beschwerdesymptomatik, körperliche Untersuchung, Ruhe-EKG, Blutentnahme) zum „Masseneinsatz“ unter dem knappen Zeit- und Finanzressourcen in der Primärprävention zur Verfügung. Andererseits ist – gerade bei speziellen Patientengruppen wie Frauen oder Diabetikern – die zum KHK-Verdacht und zur weiteren fach-spezifischen Diagnostik führende Leitsymptom eine sehr unspezifische thorakale oder gar anderweitige Beschwerdesymptomatik⁹⁷, was den Bedarf an einem geeigneten Biomarker als Triageinstrument nochmals unterstreicht.

Das untersuchte Konzept eine einzige Frage nach belastungsabhängigen Thoraxschmerzen die die Charakteristika von typischer kardialer Angina pectoris gar nicht erfüllen muss zu stellen, und durch die additive NT-pro-BNP-Messung die Sensitivität der Information zu erhöhen⁴⁷, hat sich in der DETECT-Studie als effektiv erwiesen: So könnte fast die Hälfte aller Primärpräventionspatientinnen und Patienten effektiver risikostratifiziert werden als bei isolierter Beachtung des Risikoprofils - reflektiert durch den Framingham-Score.⁴⁷ Dieses zeit- und kosteneffiziente Konzept unter dem Motto „Mit einer Frage (nach belastungsabhängigen Brustschmerzen) und einem Stich (NT-pro-BNP-Messung) zu einer effektiven Risikostratifizierung“, kann die primärpräventive Beurteilung nachhaltig verändern und sollte nach nochmaliger Bestätigung in einer „Validation-Cohort“ in einer prospektiven Endpunktstudie getestet werden werden.

In der Studie wurde auch erstmals der Stellenwert des in der Sekundärprävention etablierten

Biomarkers NT-pro-BNP⁹⁸, in der Primärprävention untersucht, wobei der Blutbiomarker die Risikoprediktion nachhaltig verbesserte. Wohl kein anderes Thema, hat die kardiovaskuläre Forschung in den letzten 20 Jahren so persistent geprägt, wie die Suche nach neuen einfach und valide bestimmbareren Blutbiomarkern.¹¹ Ein Teil dieser Marker prägt nachhaltig, die alltägliche klinische Diagnostik und Patientenversorgung, wie die Troponin-Messung beim akuten Koronarsyndrom⁵⁹, die Bestimmung von D-Dimeren bei der Lungenarterienembolie⁹⁹ und dem akuten Aortensyndrom¹⁰⁰, oder auch die serielle Messung von NT-pro-BNP bei Patienten mit vermuteter oder bestehender Herzinsuffizienz.¹⁰¹ Aber kann deren Stellenwert einfach in die Primärprävention übersetzt werden, also ist es möglich mit Blutbiomarkern die Entstehung und Progression einer koronaren Atherosklerose messbar zu machen?

Zumindest ist klar, dass hierfür geeignete potentielle Biomarkerkandidaten besonderen Herausforderungen genügen müssen: Beim Einsatz eines Biomarkers in einer „Chest pain Unit“ oder einer „Heart failure Unit“ wird durch die klinische Beschwerdesymptomatik eine Vorselektionierung sichergestellt, was bedeutet, dass der betreffende Biomarker vor allem sehr gute diskriminative Eigenschaften bei Patienten mit geringem und mittlerem Risikoprofil erfüllen sollte. Für die Primärprävention steht dagegen die Detektion eines pathophysiologischen Vorgangs (an einem deutlicher heterogenen Patientenkollektiv) in den Mittelpunkt; zudem muss bedacht werden, dass die kardiovaskuläre Primärprävention ausserhalb von Kliniken mit Präsenzlaboren stattfindet und daher als geeignete Biomarker nur Marker mit einer anhaltenden biochemischen Stabilität in Frage kommen.

In der DETECT-Studie wurde nun der prognostische Wert von 3 etablierten Biomarkern getestet^{47,61}, die ganz unterschiedliche kardiale Funktionen bzw. Dysfunktionen beschreiben: NT-pro-BNP ein vasoaktives Peptid, das vor allem die linksventrikuläre Wandspannung und damit indirekt die linksventrikuläre Füllung bzw. Pumpleistung reflektiert⁶⁰; hs-Troponin das als myokardiales Strukturprotein in geringen Mengen eine Myokardnekrose im Rahmen einer koronaren Makro- und im Feld der Primärprävention wohl vor allem relevant koronaren Mikro-zirkulationsstörungen freigesetzt wird^{56,102}, und schlussendlich hs-CRP, das sicherlich bei weiterem nicht herzspezifisch ist, aber als koronarer Inflammationsparameter ein etablierter

Marker der koronaren Atherosklerose und sogar geeigneter Parameter um Patienten zu identifizieren, die von speziellen primärpräventiven medikamentösen Massnahmen profitieren.^{30,51-53,103} Unsere Daten zeigen an, dass eine alleinige Messung eines der Biomarker alleine zur Prognoseabschätzung vollkommen irrelevant ist und auch die kombinierte Messung aller drei Marker in der prognostischen Aussagekraft deutlich hinter der Erfassung des Risikoprofils zurückbleibt.⁶¹ Aber – ähnlich wie bei der Studie zur Erhebung der Brustschmerzanamnese auch schon gezeigt- die Kombination aus Biomarkern und Erfassung des Risikoprofils eine sinnvolle und hocheffektive Kombination darstellt.⁶¹

Sicherlich unterliegen alle diese Biomarker manigfaltigen beeinflussenden Co-Faktoren und Confoundern, wie Patientenalter und -geschlecht, der Nierenfunktion und anderen extrakardialen mit einer Biomarkerfreisetzung oder dem Abbau/Inaktivierung interferierenden Zuständen und Erkrankungen.^{104,105} Dies erklärt auch, wiewegen eine Messung dieser Biomarker in der Primärprävention nicht dazu genützt werden kann, spezielle kardiale Pathologien zu beschreiben: Überdies wurden innerhalb der kardiovaskulären Sekundärprävention bei Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder Ischämie Querverbindungen und Interferenzen zwischen den Biomarkern entdeckt.^{106,107} Der Anspruch an einen geeigneten primärpräventiven Blutbiomarker ist eine Triagefunktion: Es soll diejenige Subgruppe aus der grossen Masse von mit Risikofaktoren beladenen Patientinnen und Patienten identifiziert werden können, die - trotz momentaner Beschwerdefreiheit - eine intensive fach-kardiologische Diagnostik, und im zweiten Schritt vielleicht sogar besonderer medikamentöser und verhaltenstherapeutischer Präventionsmassnahmen bedürfen. Dies stellt gerade für das deutsche Gesundheitssystem, in dem der Hausarzt eine „Lotsenfunktion“ übernehmen soll¹⁰⁸ eine sinnvolle und praktikable Ergänzung dar. Das untersuchte und Konzept, dass Biomarker, die ohnehin in der Hausarztpraxis durchgeführte Anamneseerhebung und Risikoprofilerrfassung wertvoll und nachhaltig ergänzen können, haben nach der Publikation unserer Studien einige laborärztliche Unternehmen aufgegriffen und bewerben seither den primärpräventiven Einsatz von NT-pro-BNP und hs-Troponin in Hausarztpraxen.¹⁰⁹ Die Ergebnisse wurden in anderen grossen und renommierten

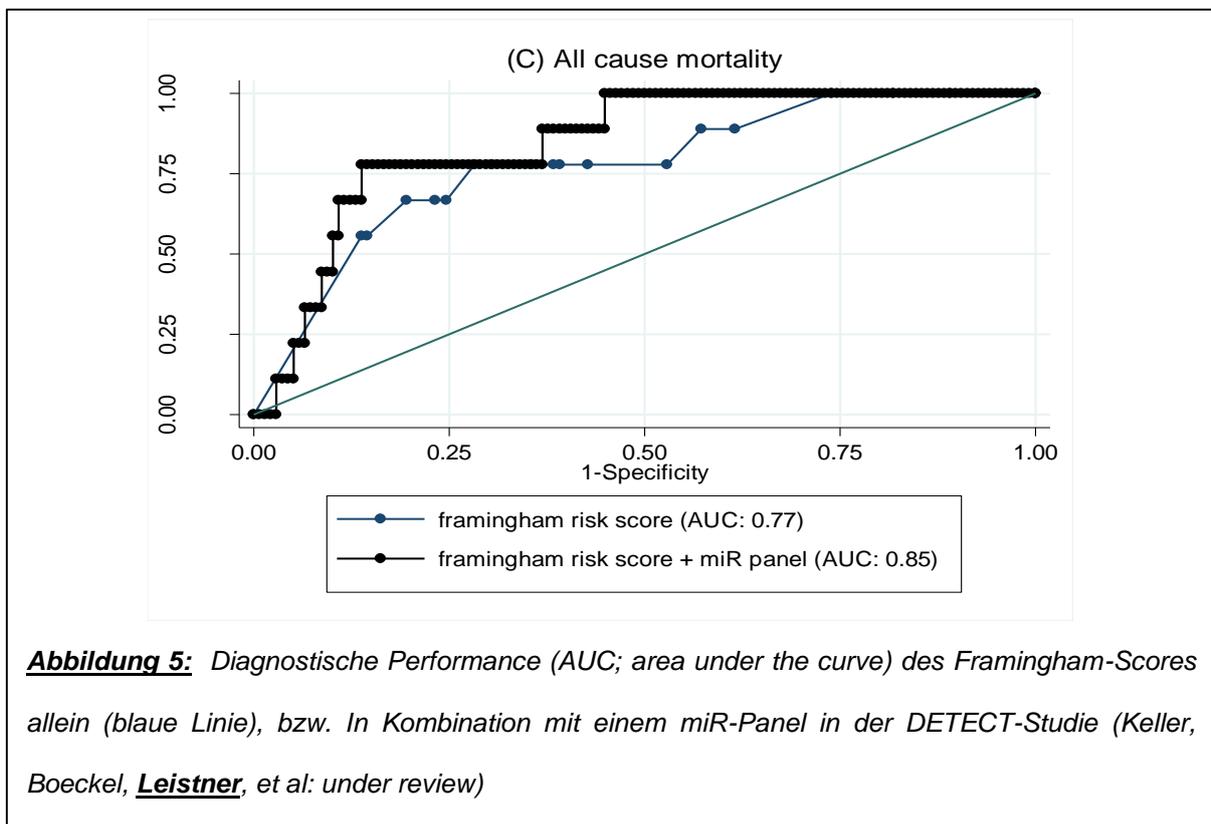
primärpräventiven Studienkollektiven, wie der der „Uppsalla-USLAM-Study“^{110 111} oder auch der „Dallas-Heart-Study“¹¹² mit nahezu identischen Werten zur Sensitivität und Spezifität für NT-pro-BNP und hs-Troponin bestätigt.¹¹¹⁻¹¹³

Eine kritische Beachtung dieser sicherlich ermutigenden Ergebnisse muss allerdings feststellen, dass der „perfekte“ Biomarker der Primärprävention trotz der mittlerweile seit fast 30 Jahren intensiv durchgeführten Biomarkerforschung nicht entdeckt werden konnte. Eine Arbeitsgruppe der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) hat kürzlich eine Übersicht über potentielle Biomarker in der Primärprävention erarbeitet und dabei auch definiert, wie methodisch ein Biomarker sinnvoll identifiziert werden kann.¹¹ Demnach soll ein „Target Biomarker“- ungeachtet der Tatsache dass die Atherosklerose eine Systemerkrankung ist – mit hoher Sensitivität die Entstehung und Progression speziell der koronaren Atherosklerose anzeigen.¹¹ Hierfür bieten sich Ansätze an, die molekulare „high-throughput(-omics)“ Technologien nutzen, wie Analysen des Metaboloms, des Proteoms- oder auch des Lipidoms¹¹, ebenso wie Faktoren, deren kasuale Involvierung in die Atherosklerose kürzlich identifiziert wurde. Hiefür kommen die HDL-Funktion^{114,115}, endotheliale oder leukozytäre Micropartikel^{116 117} und kardiale oder endotheliale frei-zirkulierende Micro-RNAs (miRNAs).⁶⁴ Letzere wurden in jüngster Vergangenheit als Serumbiomarker bei Patienten mit klinisch manifestierter KHK^{64,118} oder akutem Koronrsyndrom^{65,119-121} präsentiert, wobei hier kein signifikanter Vorteil gegenüber den etablierten protein-basierenden Biomarkern zu bestehen scheint. Viel wichtiger aber scheint die Tatsache zu sein, dass jüngst auch die Involvierung verschiedener regulativer miRNAs in athero-protective¹²²⁻¹²⁵ und athero-aggressive Vorgänge¹²⁶ aufgedeckt werden konnte. Pathomorphologisches Korrelat der Atherosklerose sind Koronar-Plaques. Die „optische Kohärenztomographie“ (OCT) als innovative intrakoronare Imaging-Modalität ist heute Goldstandart der Darstellung der koronaren Gefässwand und ermöglicht in vivo eine Charakterisierung der Plaqueprogression, und damit ein Monitoring der Entwicklung und Progression der koronaren Atherosklerose.¹²⁷ Im Mittelpunkt steht dabei die „vulnerable Plaque“, deren Ruptur als Haupt-Ursache der akuten Koronartheronbose und damit eines möglicherweise letalen Myokardinfarkts angesehen

wird.^{21,128} Dieser ist – nach momentanen Erkenntnisstand- der mittels OCT sehr gut charakterisierbare „Thin cap fibroatheroma“ (TCFA; **Abbildung 4**).¹²⁷ In der dargestellten Pilot-Studie gelang es nun erstmals eine Assoziation zwischen im linkskoronaren System per OCT detektierten und quantifizierbaren stabilen und instabilen Plaques und Key-miRNAs mit etablierten regulatorischen Effekten (miR-126-3p, miR-145-5p, miR-155-5p, miR-29b-3p) bei der Progression der koronaren Atherosklerose zu untersuchen.⁶⁶ Dabei wurden miRNA-Konzentrationen in Blutproben bestimmt; die so koronar-spezifisch wie irgendwie möglich am Ein- und Ausgang des linkskoronaren Systems gewonnen wurden, im sogenannten transkoronaren Gradientenmodell.^{65,66} Dieses reflektiert sicherlich eine Vielzahl von biologischen Vorgängen an denen miRNAs während der transkoronaren Passage beteiligt sind, wobei es sich an Hand eines positiven oder auch negativen Koronargradienten erahnen lässt, ob die miRNA dabei freigesetzt/sezerniert oder aufgenommen/in Vesikel verpackt wird.⁶⁵ Dabei ist vor allem eine Freisetzung von miR-126-3p und miR-126-5p ($p < 0.01$), sowie miR-145-5p ($p = 0.01$) mit einer hohen Spezifität mit dem Vorhandensein eines oder mehrerer vulnerabler Plaques vergesellschaftet.⁶⁶ Dies ist sicherlich ein theoretisch-mechanistisches Modell, das aber die Rolle der getesteten miRNAs in vivo wohl so exakt beschreibt wie kein anderer translationaler Forschungsansatz. Ist dies auch ein merklicher Schritt hin zu einem neuen Biomarker, der das Vorhandensein einer vulnerablen Plaque und damit ein hohes Risiko für ein koronares Event anzeigt? Die aufgezeigten Assoziationen rechtfertigen diese Hypothese sicherlich, bedingen aber, sie im nächsten Schritt in einem geeigneten Patientenkollektiv zu validieren, wobei die miRNAs-Konzentrationen dann – im Ansinnen einen praktikablen Biomarker zu etablieren- im Peripherblut bestimmt werden müssen.^{11,66} Allerdings müssen hier einige entscheidende Erkenntnisse Beachtung finden, die unter Umständen zur Folge haben, dass auch miR-126 und miR-145 nicht die gewünschten Kandidaten für einen „Primärpräventions-Biomarker“ zur Detektion von gefährdeten Koronarplaques und Patienten sein können. Einerseits steht das Konzept des einen „vulnerablen Plaques“ aktuell - auf Grund der teilweise ebenfalls mittels OCT generierten Evidenz - zur Diskussion, da in nahezu einem Drittel der akuten Koronarsyndrome weder eine Plaqueruptur zu finden ist, noch alle Culprit-

Läsionen ausschliesslich im Bereich von TCFA zu finden sind.^{129,130} Diese Hypothese würde sich übrigens mit Beobachtungen unserer OCT-Studie vereinbaren lassen, in der einige Patienten multiple TCFA in einem Koronargefäss hatten, aber die Patienten bis dato kein klinisch manifestes ACS erlitten haben.⁶⁶ Eine weitere methodische Limitation zum Einsatz als Biomarker liegt in der Messmethode von MiRNA-Konzentrationen: Diese werden aktuell - nach RNA-Isolation - mittels PCR-basierenden Arrays bestimmt.¹¹ Dadurch lassen sich die Ergebnisse der Probenmessungen innerhalb einer Messserie gut miteinander vergleichen und quantifizieren, aber eine Wiederholungsmessung oder eine neue Messserie führt zu Ergebnissen in Form von anderen Absolutwerten, welche die Messungen kaum oder – selbst bei Verwendung einer Normalisierung beispielsweise durch *Caenorhabditis elegans* - nur eingeschränkt vergleichbar macht.¹¹ Eine stabile und jederzeit reproduzierbare Messmethodik mit der Möglichkeit zu internen Validierungskontrollen ist aber unabdingbare Voraussetzung für den Routine-Einsatz eines Biomarkers.¹¹ Weiterhin konnten wir kürzlich zeigen, dass Medikamente- wie beispielsweise Heparin- und andere Co-faktoren, aber auch eine verzögerte Probenbearbeitung Reaktionen der real-time PCR (qPCR) und damit die Ergebnisse von miRNAs nachhaltig beeinflussen.¹³¹ Hier könnten unter Umständen

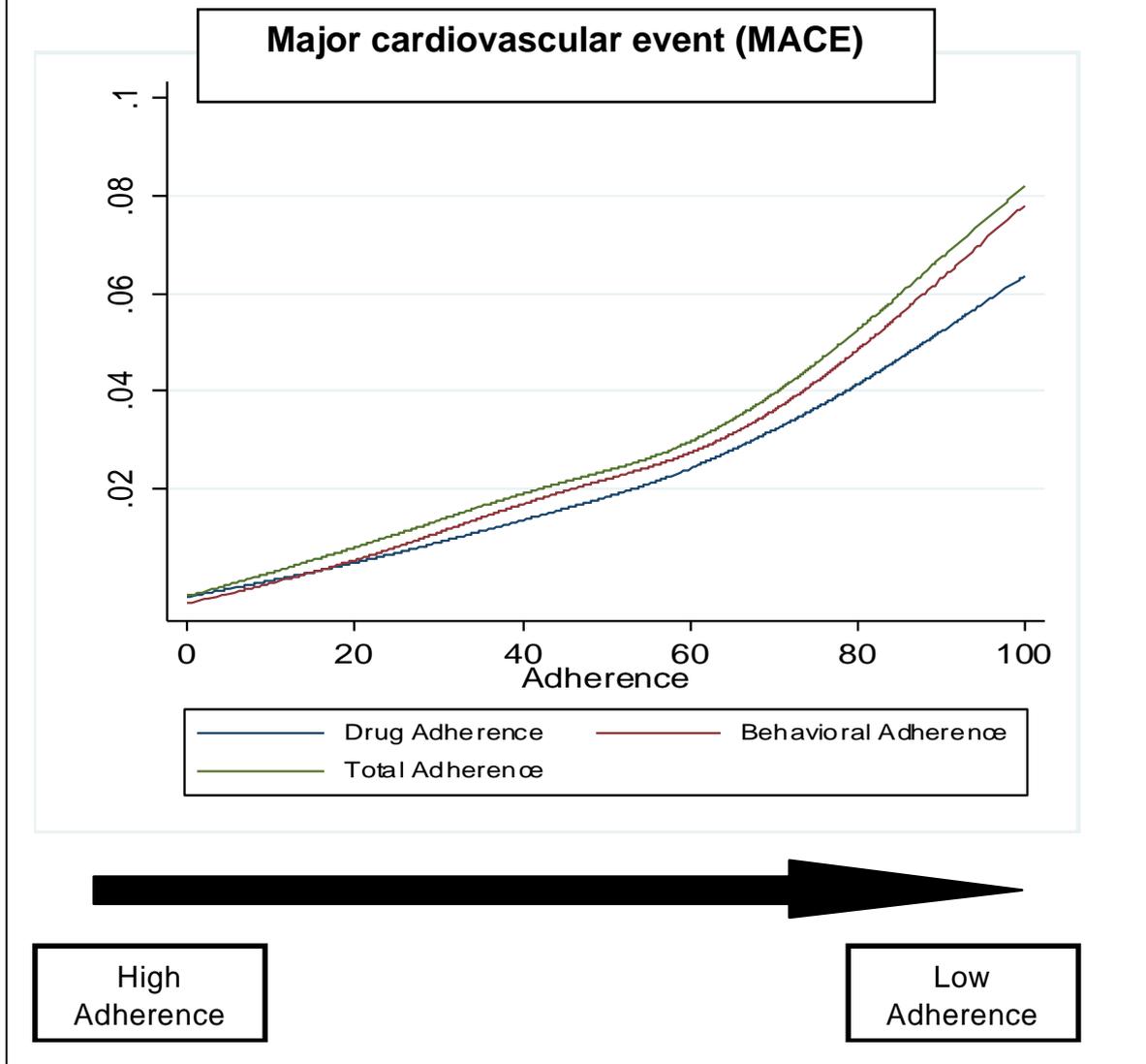
Messmethoden die Amplifikationsschritte verzichten lassen, künftig Abhilfe verschaffen, und den Einsatz von Mikro-RNAs als Biomarker methodisch weiterentwickeln.¹¹ Eine kürzlich abgeschlossene Case-Control-Studie von Patienten der DETECT-Studie konnte in- unter Alltagsbedingungen gewonnenen peripheren Plasmaproben, messbare Konzentrationen von miRNAs nachweisen lassen. Interessanterweise waren die bestimmten miRNAs, die alle beschriebene regulatorische Funktionen bei atherosklerose-assoziierten Pathomechanismen wie Alterungsprozessen¹²⁶, Inflammationsvorgängen¹³², metabolisch-mitochondrialen Veränderungen¹³³ und der myokardialen Homeostase¹³⁴ übernehmen, mit dem Endpunkt "All



cause-Mortality“ im fünfjährigen Follow-Up –Zeitraum assoziiert und verbesserten die Vorhersagekraft der Risikofaktoren alleine deutlich. (**Abbildung 5**).

Zusammenfassend scheinen zirkulierende miRNAs und vermutlich auch andere nicht-kodierende RNA-Fragmente (long-non-coding-RNAs) interessante Biomarker-Kandidaten für das Feld der kardiovaskulären Primärprävention zu sein, gerade weil Sie kausal auch schon in sehr frühe Atherosklerose-Vorgänge eingebunden sind, aber hier sind eine Standardisierung der Messmethodik und weitere grosse translationale Validierungsstudien dringlich von Nöten.

Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Patientenincompliance (gesamt, grün), bzw. bzgl. Verhaltensmassnahmen (rot), bzw. bzgl. Medikation zur Risikofakoreneinstellung (blau) in der DETECT-Studie (Leistner, et al: under review)



Schlussendlich darf bei allen Bemühungen über eine exakte Risikoprofilkenntnis unter Beachtung „neuer“ Risikofaktoren und über neu-identifizierter Biomarker Hochrisiko-Patienten zu detektieren, der wichtigste Faktor nicht ausser Acht gelassen werden, und das ist die Einstellung des Patienten selbst und dessen Bereitschaft, primärpräventiv Risikofaktoren zu modifizieren und so ein kardiovaskuläres Event zu vermeiden.

Gemeinsam in einem Team mit Psychologen, Epideminologen und Versorgungsforschern ist es uns in der DETECT-Studie gelungen, Patientencompliance erfassbar und messbar zu machen.¹³⁵ Dies inkludiert die Adherence von Patienten, verschriebene Medikamente zur Risikofaktorenkontrolle (Statine, medikamentöse Hypertonie) zuverlässig und regelmässig einzunehmen, wie auch die Bereitschaft vom Hausarzt empfohlene Massnahmen zur „LifeSyle-Modifikation“ umzusetzen.¹³⁵ Interessanterweise zeigt sich dabei, dass beides Verhaltens- und Medikamenten-Incompliance in einer nahezu direkten Dosis-Wirkungsbeziehung mit dem Auftreten eines Major Cardiovascular Events stehen (HR=6.14, CI=2.58-14.60 bzw. HR=6.80, CI=2.43-19.0, **Abbildung 6**). Dabei ist „Incompliance“ stärker als die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem MACE assoziiert. In einer multivariaten Analyse können Alter, männliches Geschlecht, Arbeitslosigkeit, häufige Arztbesuche, eine hohe Anzahl an Medikamenten und ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil als Einflussfaktoren auf eine schlechte Patienten-Compliance ausgemacht werden, und sollten künftig Ansatzpunkte für Massnahmen zur Compliance-Verbesserung sein.

E) Zusammenfassung:

Kardiovaskuläre Erkrankungen dominieren die Todesursachenstatistik aller industrialisierten Länder. Ihre Entstehung basiert im Wesentlichen auf dem Einwirken von verschiedenen Risikofaktoren, die schädigende Wirkung auf die myokardiale Pumpfunktion oder das koronare Gefässbett haben.

Eugene Braunwald, einer der Wegbereiter der modernen klinischen Kardiologie konnte im Jahr 1991 das Konzept des „kardiovaskulären Kontinuums“ vorstellen, das schematisch den Zusammenhang zwischen den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus oder Adipositas und der Entstehung einer koronaren Herzerkrankung mit den fatalen Folgen eines akuten Myokardinfarkts oder einer terminalen Herzinsuffizienz pathophysiologisch schematisiert zusammenfasst. (**Abbildung 7**)

Um den Eintritt in diesen „circulus vitiosus“ zu verhindern, ist eine effektive Primärprävention unabdingbar: Diese setzt neben einer exakten Kenntnis und Beachtung des kardiovaskulären Risikoprofils voraus, dass frühzeitig „High-Risk-Patienten“ identifiziert werden können. Hierfür bietet sich jede Art von sogenannten Biomarkern an, die jegliche charakteristische biologische Eigenschaft und Merkmal sein kann, das quantifizierbar ist und auf physiologische oder pathophysiologische Prozesse hinweisen kann.

In der vorliegenden Arbeit würde der Stellenwert des Risikofaktors „psychischer Stress“ näher untersucht, in dem die epideminologische Auswirkung in der „Worldcup Event-Studie“ untersucht wurde. Dabei konnte gezeigt werden, dass Fussballspiele anlässlich der Fussball-Weltmeisterschaft 2006 die Rate an kardiovaskulären Ereignissen in der deutschen Bevölkerung deutlich erhöht haben. Mit einem im Zellkulturexperiment detektierten pathophysiologischen Link, konnte zudem erstmals ein Zusammenhang zwischen einer β -Endorphin-Ausschüttung im Rahmen einer Stressreaktion, und deren schädigenden Auswirkung auf das Gefässendothel als möglicher Pathomechanismus identifiziert werden.

In der DETECT-Studie, einer der weltweit grössten primärärztlichen Studien, wurde der Stellenwert verschiedener neuer, in der Primärprävention einfach zu erhebender Biomarker untersucht: Hierbei konnte einerseits gezeigt werden, dass die sekundärpräventiv etablierten Blutbiomarker NT-pro-BNP, hs-CRP und hs-Troponin auch die Risikoprädiktion in der Primärprävention effektiv verbessern können und, dass diese zusammen mit einer einzigen kurzen Frage nach „belastungsabhängigen Brustschmerzen“ rund 50% der Primärpräventionspatienten hätte effektiver risikostratifizieren lassen. Eine prognostische Rolle einer Herzfrequenzmessung in der hausärztlichen Primärprävention konnte nicht nachgewiesen werden.

Schliesslich wurde der Stellenwert von zirkulierenden Mikro-RNAs (miR) als Biomarker zur Detektion vulnerabler Koronarplaques in einem translationalen Forschungsansatz in vivo untersucht: Hierfür wurde bei Patienten im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung in der Aorta und im Koronarvenensinus Blut entnommen, daraus der transkoronare Konzentrationsgradient bestimmt, und dieser mit der mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) aufgezeichneten quantitativen und qualitativen koronaren Plaquelast assoziiert. Hierbei zeigte sich, dass vor allem die vaskulären miRs miR-126 und miR-145 eng mit dem Vorhandensein rupturgefährdeter Koronarplaques vergesellschaftet sind.

Unter Beachtung dieser neu-gewonnenen Erkenntnisse sollte das Modell des kardiovaskulären Kontinuums angepasst werden und der Risikofaktor „psychischer Stress“, ebenso wie die Biomarker Brustschmerzanamnese, Nt-pro-BNP, hs-TnI, hs-CRP und miR-126, sowie miR-145 ergänzt werden. Nur so kann eine effektive kardiovaskuläre Primärprävention sichergestellt sein, die täglich das Leben von Patientinnen und Patienten retten kann. (**Abbildung 7**)

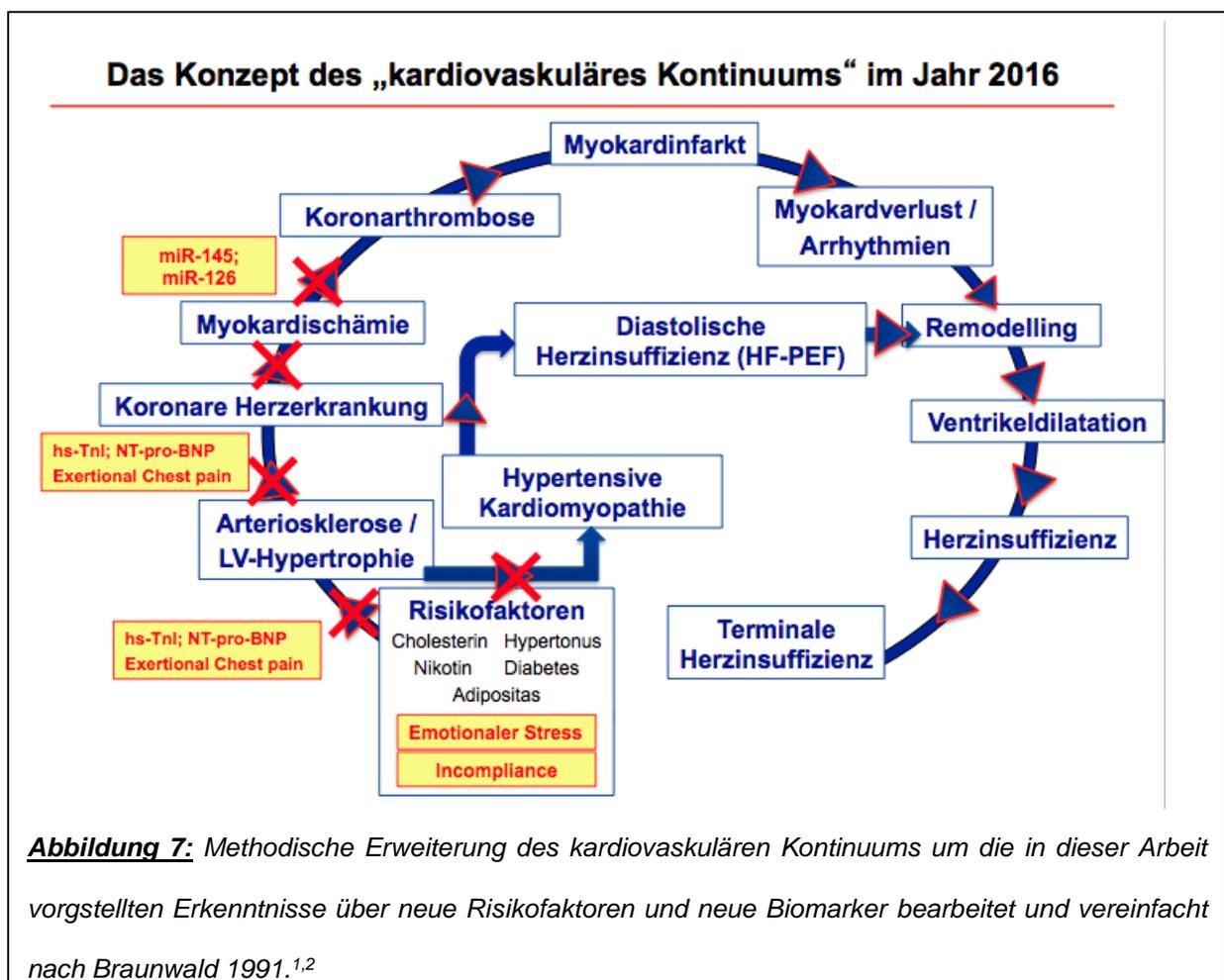


Abbildung 7: Methodische Erweiterung des kardiovaskulären Kontinuums um die in dieser Arbeit vorgestellten Erkenntnisse über neue Risikofaktoren und neue Biomarker bearbeitet und vereinfacht nach Braunwald 1991.^{1,2}

F) Literaturverzeichnis

1. Dzaou V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *American heart journal* 1991;121:1244-63.
2. Dzaou VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation* 2006;114:2871-91.
3. Bohler S, Glaesmer H, Pittrow D, et al. Diabetes and cardiovascular risk evaluation and management in primary care: progress and unresolved issues - rationale for a nationwide primary care project in Germany. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2004;112:157-70.
4. Pieper L, Wittchen HU, Glaesmer H, et al. [Cardiovascular high-risk constellations in primary care. DETECT Study 2003]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2005;48:1374-82.
5. Wittchen HU, Glaesmer H, Marz W, et al. Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates--the DETECT program. *Current medical research and opinion* 2005;21:619-30.
6. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European heart journal* 2006;27:2285-93.
7. Statistisches Bundesamt F, Reihe 4, 2014: Seite 4.
8. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal* 2012;33:1635-701.
9. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2011;123:551-65.
10. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2001;69:89-95.
11. Hoefer IE, Steffens S, Ala-Korpela M, et al. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *European heart journal* 2015;36:2635-42.
12. Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *The New England journal of medicine* 1996;334:413-9.
13. Meisel SR, Kutz I, Dayan KI, et al. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet* 1991;338:660-1.
14. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
15. Jutta K. Fußball - mehr als ein Spiel. Informationen zur politischen Bildung (Heft 290) 2006.
16. Vöpel HS, Max. Wirtschaftsfaktor Fussball - Globale Entwicklungen und die regionalwirtschaftlichen Potenziale des HSV. HSH Nordbank 2013;http://www.hwwi.org/fileadmin/hwwi/Publikationen/Partnerpublikationen/HSH/Fussballstudie_14_B.pdf.
17. Carroll D, Ebrahim S, Tilling K, Macleod J, Smith GD. Admissions for myocardial infarction and World Cup football: database survey. *Bmj* 2002;325:1439-42.
18. Toubiana L, Hanslik T, Letrilliart L. French cardiovascular mortality did not increase during 1996 European football championship. *Bmj* 2001;322:1306.
19. Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S, et al. Cardiovascular events during World Cup soccer. *The New England journal of medicine* 2008;358:475-83.
20. Ahmad M, Afzal S, Malik IA, Mushtaq S, Mubarak A. An autopsy study of sudden cardiac death. *JPM The Journal of the Pakistan Medical Association* 2005;55:149-52.
21. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European heart journal* 2013;34:719-28.
22. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
23. Fuster V, Moreno PR. Atherothrombosis as a systemic, often silent, disease. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine* 2005;2:431.
24. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, Poon M, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part II: approaches by noninvasive computed tomographic/magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:1209-18.
25. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:937-54.
26. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973;179:1011-4.
27. Dalayeun JF, Nores JM, Bergal S. Physiology of beta-endorphins. A close-up view and a review of the literature. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 1993;47:311-20.

28. Wilbert-Lampen U, Trapp A, Barth S, Plasse A, Leistner D. Effects of beta-endorphin on endothelial/monocytic endothelin-1 and nitric oxide release mediated by mu1-opioid receptors: a potential link between stress and endothelial dysfunction? *Endothelium : journal of endothelial cell research* 2007;14:65-71.
 29. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:1666-75.
 30. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.
 31. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
 32. Asimov I. *Von Zeit und Raum*. Schweizer Verlags-Haus, ISBN 978-3-7263-6189-1 1977.
 33. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-65.
 34. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, Investigators B. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
 35. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817-21.
 36. Leistner DM, Klotsche J, Palm S, et al. Resting heart rate as a tool for risk stratification in primary care: does it provide incremental prognostic information? *European journal of preventive cardiology* 2012;19:275-84.
 37. Chevalier H, De Bustamente JS. Angina Pectoris. *Biochemical clinics* 1963;2:235-47.
 38. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal* 2013;34:2949-3003.
 39. Frieling T. [Noncardiac chest pain (NCCP) in German chest pain units]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2015;53:335-6.
 40. Frieling T, Bergdoldt G, Allescher HD, Riemann JF. [Chest pain - not always the heart! Clinical impact of gastrointestinal diseases in non-cardiac chest pain]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2015;53:120-4.
 41. Devon HA, Rosenfeld A, Steffen AD, Daya M. Sensitivity, specificity, and sex differences in symptoms reported on the 13-item acute coronary syndrome checklist. *Journal of the American Heart Association* 2014;3:e000586.
 42. Keogh E, Hamid R, Hamid S, Ellery D. Investigating the effect of anxiety sensitivity, gender and negative interpretative bias on the perception of chest pain. *Pain* 2004;111:209-17.
 43. Gutterman DD. Silent myocardial ischemia. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2009;73:785-97.
 44. Chiariello M, Indolfi C. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1996;93:2089-91.
 45. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bulletin of the World Health Organization* 1962;27:645-58.
 46. (NICE) NifHaCE, . Chest pain of recent onset: Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. . Clinical Guidance CG95, National Institute for Health and Clinical Excellence, London, <http://guidancenice.org.uk/CG95>
- 2010.
47. Leistner DM, Klotsche J, Palm S, et al. Prognostic value of reported chest pain for cardiovascular risk stratification in primary care. *European journal of preventive cardiology* 2014;21:727-38.
 48. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317-25.
 49. Tonkin AM, Blankenberg S, Kirby A, et al. Biomarkers in stable coronary heart disease, their modulation and cardiovascular risk: The LIPID biomarker study. *International journal of cardiology* 2015;201:499-507.
 50. Marson P, Zanchin G, Stefanutti C. [Some historical considerations on the inflammatory theory of atherosclerosis]. *Reumatismo* 2004;56:215-9.
 51. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000-6.
 52. Fichtlscherer S, Zeiher AM. Endothelial dysfunction in acute coronary syndromes: association with elevated C-reactive protein levels. *Annals of medicine* 2000;32:515-8.
 53. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37:839-46.
 54. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England journal of medicine* 2008;359:2195-207.
 55. Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:2096-106.
 56. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2009;361:868-77.

57. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *European heart journal* 2003;24:1735-43.
58. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:902-12.
59. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2016;37:267-315.
60. Chen HH, Burnett JC. Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. *Current cardiology reports* 2000;2:198-205.
61. Leistner DM, Klotsche J, Pieper L, et al. Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2013;102:259-68.
62. Leistner DM, Klotsche J, Pieper L, et al. Circulating troponin as measured by a sensitive assay for cardiovascular risk assessment in primary prevention. *Clinical chemistry* 2012;58:200-8.
63. Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 2001;294:862-4.
64. Fichtlscherer S, Zeiher AM, Dimmeler S. Circulating microRNAs: biomarkers or mediators of cardiovascular diseases? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2011;31:2383-90.
65. De Rosa S, Fichtlscherer S, Lehmann R, Assmus B, Dimmeler S, Zeiher AM. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs. *Circulation* 2011;124:1936-44.
66. Leistner DM BJ, Reis SM, Thome CE, De Rosa R, Keller T, Palapies L, Fichtlscherer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Transcoronary gradients of vascular miRNAs and coronary atherosclerotic plaque characteristics. *European heart journal* 2016;Online first.
67. Witte DR, Bots ML, Hoes AW, Grobbee DE. Cardiovascular mortality in Dutch men during 1996 European football championship: longitudinal population study. *Bmj* 2000;321:1552-4.
68. Nowak B, Giannitsis E, Riemer T, et al. Self-referral to chest pain units: results of the German CPU-registry. *European heart journal Acute cardiovascular care* 2012;1:312-9.
69. Steptoe A, Brydon L. Emotional triggering of cardiac events. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2009;33:63-70.
70. Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, et al. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *European heart journal* 2012;33:2796-803.
71. Chi JS, Poole WK, Kandefer SC, Kloner RA. Cardiovascular mortality in New York City after September 11, 2001. *The American journal of cardiology* 2003;92:857-61.
72. Rosa FD, Van Rothen J, Dongay B, Pathak A. We are CHARLIE: emotional stress from "Charlie Hebdo attack" extensively relayed by media increases the risk of cardiac events. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2016.
73. Kark JD, Goldman S, Epstein L. Iraqi missile attacks on Israel. The association of mortality with a life-threatening stressor. *Jama* 1995;273:1208-10.
74. Hurst RT, Prasad A, Askew JW, 3rd, Sengupta PP, Tajik AJ. Takotsubo cardiomyopathy: a unique cardiomyopathy with variable ventricular morphology. *JACC Cardiovascular imaging* 2010;3:641-9.
75. Medeiros K, O'Connor MJ, Baicu CF, et al. Systolic and diastolic mechanics in stress cardiomyopathy. *Circulation* 2014;129:1659-67.
76. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *The New England journal of medicine* 2005;352:539-48.
77. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 2015;373:929-38.
78. Farzaneh-Far R, Farzaneh-Far A. Cardiovascular events during World Cup soccer. *The New England journal of medicine* 2008;358:2408-9; author reply 9.
79. Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS, et al. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 1988;318:1005-12.
80. Ironson G, Taylor CB, Boltwood M, et al. Effects of anger on left ventricular ejection fraction in coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 1992;70:281-5.
81. LaVeau PJ, Rozanski A, Krantz DS, et al. Transient left ventricular dysfunction during provocative mental stress in patients with coronary artery disease. *American heart journal* 1989;118:1-8.
82. Pert CB, Pasternak G, Snyder SH. Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain. *Science* 1973;182:1359-61.
83. Wilbert-Lampen U, Nickel T, Leistner D, et al. Modified serum profiles of inflammatory and vasoconstrictive factors in patients with emotional stress-induced acute coronary syndrome during World Cup Soccer 2006. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:637-42.
84. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *The New England journal of medicine* 2005;352:1951-8.
85. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *European heart journal* 2005;26:967-74.

86. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
 87. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886-94.
 88. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clinical and experimental hypertension* 2004;26:637-44.
 89. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr., Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *American heart journal* 1987;113:1489-94.
 90. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *American journal of epidemiology* 1999;149:853-62.
 91. Tverdal A, Hjellevik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379,843 men and women aged 40-45 years. *European heart journal* 2008;29:2772-81.
 92. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *Journal of hypertension* 2006;24:603-10.
 93. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs* 2006;66:133-44.
 94. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001;104:1477-82.
 95. Haasenritter J, Biroga T, Keunecke C, et al. Causes of chest pain in primary care--a systematic review and meta-analysis. *Croatian medical journal* 2015;56:422-30.
 96. Haasenritter J, Donner-Banzhoff N, Bosner S. Chest pain for coronary heart disease in general practice: clinical judgement and a clinical decision rule. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 2015;65:e748-53.
 97. Bosner S, Haasenritter J, Keller H, et al. The diagnosis of coronary heart disease in a low-prevalence setting: follow-up data from patients whose CHD was misdiagnosed by their family doctors. *Deutsches Arzteblatt international* 2011;108:445-51.
 98. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovascular journal of Africa* 2013;24:286-9.
 99. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal* 2014;35:3033-69, 69a-69k.
 100. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2014;35:2873-926.
 101. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012;33:1787-847.
 102. Sinning C, Keller T, Blankenberg S. [Role of biomarkers for risk stratification in the prevention of cardiovascular diseases]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2009;134:2019-22.
 103. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, et al. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:2006-12.
 104. deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, et al. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clinical chemistry* 2012;58:1342-51.
 105. Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clinical chemistry* 2009;55:2098-112.
 106. Eindhoven JA, Roos-Hesselink JW, van den Bosch AE, et al. High-sensitive troponin-T in adult congenital heart disease. *International journal of cardiology* 2015;184:405-11.
 107. Szardien S, Nef HM, Mollmann H, et al. Transient elevation of NT-pro-BNP as a predictor for myocardial ischemia. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2010;99:857-9.
 108. Pihl MEC. Der Hausarzt als Lotse im System der ambulanten Gesundheitsversorgung?
- Empirische Analysen zum Einfluss der individuellen Hausarztbindung auf die Zahl der Arztbesuche. Diskussionspapiere aus der Fakultät für Sozialwissenschaft, 04-4;Ruhr-Universität Bochum 2004, ISSN 0943 - 6790.
109. Labordienstleistungen Rvs. KARDIALES TROPONIN IN DER PRIMÄRPRÄVENTION - Überraschendes Ergebnis der DETECT-Studie: Der Akutmarker hsTnI zeigt auch die Langzeitprognose an. http://www.synlab.de/fileadmin/user_upload/general/DE/Fachinformationen/de/RS_labor_Werte_1_12_Kardiales_Troponin_web-clean_RGBpdf 2012.
 110. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *European heart journal* 2009;30:773-81.
 111. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine* 2008;358:2107-16.
 112. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *Jama* 2010;304:2503-12.

113. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *Jama* 2009;302:49-57.
114. Riwanto M, Rohrer L, Roschitzki B, et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling. *Circulation* 2013;127:891-904.
115. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:618-25.
116. Tushuizen ME, Diamant M, Sturk A, Nieuwland R. Cell-derived microparticles in the pathogenesis of cardiovascular disease: friend or foe? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2011;31:4-9.
117. Rautou PE, Vion AC, Amabile N, et al. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis. *Circulation research* 2011;109:593-606.
118. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circulation research* 2010;107:677-84.
119. Zeller T, Keller T, Ojeda F, et al. Assessment of microRNAs in patients with unstable angina pectoris. *European heart journal* 2014;35:2106-14.
120. Liebetau C, Mollmann H, Dorr O, et al. Release kinetics of circulating muscle-enriched microRNAs in patients undergoing transcatheter ablation of septal hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:992-8.
121. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2011;51:872-5.
122. Hergenreider E, Heydt S, Treguer K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nature cell biology* 2012;14:249-56.
123. Hinkel R, Penzkofer D, Zuhlke S, et al. Inhibition of microRNA-92a protects against ischemia/reperfusion injury in a large-animal model. *Circulation* 2013;128:1066-75.
124. Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y, et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. *Nature medicine* 2014;20:368-76.
125. Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. *Nature* 2009;460:705-10.
126. Boon RA, Iekushi K, Lechner S, et al. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function. *Nature* 2013;495:107-10.
127. Sinclair H, Bourantas C, Bagnall A, Mintz GS, Kunadian V. OCT for the identification of vulnerable plaque in acute coronary syndrome. *JACC Cardiovascular imaging* 2015;8:198-209.
128. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003;108:1772-8.
129. Niccoli G, Montone RA, Di Vito L, et al. Plaque rupture and intact fibrous cap assessed by optical coherence tomography portend different outcomes in patients with acute coronary syndrome. *European heart journal* 2015;36:1377-84.
130. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *European heart journal* 2015;36:2984-7.
131. Boeckel JN, Thome CE, Leistner D, Zeiher AM, Fichtlscherer S, Dimmeler S. Heparin selectively affects the quantification of microRNAs in human blood samples. *Clinical chemistry* 2013;59:1125-7.
132. Haneklaus M, Gerlic M, O'Neill LA, Masters SL. miR-223: infection, inflammation and cancer. *Journal of internal medicine* 2013;274:215-26.
133. Carrer M, Liu N, Grueter CE, et al. Control of mitochondrial metabolism and systemic energy homeostasis by microRNAs 378 and 378*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012;109:15330-5.
134. Boon RA, Dimmeler S. MicroRNAs in myocardial infarction. *Nature reviews Cardiology* 2015;12:135-42.
135. Klotsche J, Leistner DM, Pieper L, Pittrow D, Zeiher AM, Wittchen HU. The DETECT adherence score--structure and psychometric exploration of a novel approach to measure adherence to drug and non-drug interventions in primary care. *International journal of methods in psychiatric research* 2011;20:82-92.

G) Danksagung

Mein herzlicher Dank für das Erreichen dieses Meilensteins der akademischen Ausbildung gebührt in erster Linie meinen Eltern Dres. med Christian und Evelyne Leistner, die mich von frühester Kindheit an mit Ihrer eigenen Faszination für den Arztberuf angesteckt haben, dadurch meinen Weg in die Medizin geebnet und diesen immer nach Kräften unterstützt haben. Ebenso bin ich meiner (künftigen) Frau Dr. med Julia Steiner und meinen Schwiegereltern Herrn Prof. Dr. Hans-Herbert Steiner und Frau Dr. Hedwig Steiner-Milz, genauso wie meinen Geschwistern Patrick, Sarah, Vanessa und Rebecca Leistner für die immer währende moralische Unterstützung in allen Lebenslagen, die letztendlich auch zur Vollendung dieser Arbeit geführt haben, sehr dankbar.

Menschen wachsen immer an Idealen und Vorbildern. Diese sind auch für meine akademische Ausbildung entscheidend gewesen: Während meines Studiums waren dies Herr Dr. med Tilmann Pohl und Prof. Dr. Peter Boekstegers, die in mir im Rahmen der Anfertigung meiner Doktorarbeit in Ihrer Arbeitsgruppe, die Begeisterung für interventionelle Kardiologie und für klinische kardiovaskuläre Forschung entflammt haben. Eine besondere Rolle für meine Entscheidung und die in dieser Arbeit gipfelnden akademischen Karriere hat ohne Frage die Ausbildung an der Universitätsklinik Frankfurt durch Prof. Dr. Andreas Zeiher gespielt, der mir nicht nur alle - für eine eigenständige wissenschaftlichen Tätigkeit notwendigen - Handwerkszeuge mit enormem persönlichen Einsatz beibringen konnte, sondern der mir – genauso wie Frau Prof. Dr. Stefanie Dimmeler – eine die Forschungstätigkeit in den Lebensmittelpunkt stellende Lebenseinstellung aktiv vorgelebt hat, was mir in schwierigen Zeiten Halt gegeben hat.

Im Rahmen meiner Facharztausbildung an der Uniklinik Frankfurt wurde mein akademisches Denken durch weitere Protagonisten geprägt, denen im Rahmen dieser Arbeit auch grosser Dank gebührt: Prof. Dr. Stefan H. Hohnloser, Prof. Dr. Volker Schächinger, Prof. Dr. Stephan Fichtlscherer, Frau Prof. Dr. Birgit Assmus, Prof. Dr. Joachim Ehrlich und Prof. Dr. Ralf Lehmann. Einen besonderen Dank bin ich meinem Freund Prof. Dr. Florian Seeger schuldig,

der mir vorgelebt hat, dass ärztliches Können, Empathie, gute Lehrtätigkeit und wissenschaftliche Leistungen miteinander einhergehen können und sich im günstigsten Fall sogar komplementär ergänzen können.

Schlussendlich möchte ich meinem Chef Prof. Dr. Ulf Landmesser sehr herzlich danken, dass er mich in sein Team an der Charite Berlin geholt hat und mir vom ersten Tag an die Möglichkeit gibt, mich klinisch und wissenschaftlich nach Kräften weiterzuentwickeln und mir die Chance gibt, das zu tun, was mir am meisten Freude bereitet: Klinisches Wissen und klinische Forschung auf höchstem Niveau zusammenzuführen.

H) Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- Weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt wurde oder angemeldet wurde,
- Die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- Mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, 11.03.2016

Dr. med David Leistner