

Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie  
Campus Benjamin Franklin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Hochsensitives Troponin T und Outcome bei Patienten mit  
Myokardschädigung ohne Koronarobstruktion**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marei Teresa Kerschl

aus Garmisch-Partenkirchen

Datum der Promotion: 25. November 2022



Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Steiner J, Kerschl M, Erbay A, Abdelwahed YS, Jakob P, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Impact of renal function on outcomes of patients with cardiac troponin elevation and non-obstructive coronary arteries. *International Journal of Cardiology*. 2021; 333: 29-34. / 20. Februar 2021

Steiner J, Kerschl M, Erbay A, Mochmann H-C, Nolte C, Skurk C, Lauten A, Endres M, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Diagnoses and Outcomes Following Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA): Insights from the Charité Cath Registry. Poster für die 85. DGK-Jahrestagung, Mannheim 2019. / 24.-27.04.2019



*One may compare the art of healing with a work of art,  
which from different standpoints and under different lighting reveals  
ever new and surprising beauty.*

Werner T. O. Forßmann  
Medizin-Nobelpreisrede 1956 [1]

## **Inhaltsverzeichnis**

Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Zusammenfassung.....	9
Abstract.....	10
1 Einleitung.....	11
1.1 Hintergrund.....	11
1.1.1 Definition Myokardinfarkt.....	11
1.1.2 Entwicklung der kardialen Diagnostik.....	13
1.1.3 Erforschung kardialer Biomarker.....	14
1.1.4 Entwicklung des hochsensitiven Troponin-Tests.....	15
1.2 Bedeutung eines erhöhten Troponins.....	16
1.3 Zielsetzung der Arbeit.....	20
2 Methodik.....	21
2.1 Studiendesign und -population.....	21
2.2 Retrospektive Datenerhebung.....	22
2.3 Statistische Auswertung.....	23
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Charakteristik der Studienpopulation.....	24
3.2 Medikamentöse Therapie.....	25
3.3 Laborwerte, Geschlechts- und Altersunterschiede.....	26
3.4 Niereninsuffizienz.....	30
3.5 Überlebensanalyse.....	31
3.6 Pathophysiologie und Outcome.....	33
3.7 Prädiktoren der Gesamtsterblichkeit.....	35
4 Diskussion.....	37
4.1 Vergleich des Patientenkollektivs.....	37
4.2 Medikamentöse Therapie.....	39

4.3	Pathophysiologie .....	40
4.4	Troponin T und Risikoprädiktoren.....	42
4.5	30-Tage-Mortalität .....	45
4.6	Limitationen und methodische Einschränkungen .....	46
4.7	Fazit und Ausblick .....	47
5	Literaturverzeichnis .....	49
	Eidesstattliche Versicherung .....	56
	Anteilerklärung.....	57
	Lebenslauf.....	58
	Publikationsliste .....	59
	Danksagung .....	60

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Beispiel des Umfangs der Ätiologien einer Myokardschädigung .....	12
Abbildung 2: Schematische Darstellung der kardialen Troponinkinetik im Serum in Abhängigkeit der Zeit ab Symptombeginn bei akutem Myokardinfarkt und chronischer Myokardschädigung.....	17
Abbildung 3: Prozess der Patientenextraktion .....	22
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives Überleben der Studienpopulation in den ersten 30 Tagen des Follow-ups .....	32
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve: Geschlechterspezifisches kumulatives Überleben in den ersten 30 Tagen des Follow-ups.....	32

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Entwicklung und Eigenschaften der Biomarker-Assays .....	15
Tabelle 2: Beispiele der Ursachen erhöhter kardialer Troponine .....	19
Tabelle 3: Patientencharakteristik.....	25
Tabelle 4: Kardiologisch relevante Medikation bei Erstkontakt und Entlassung .....	26
Tabelle 5: Kardiologisch relevante Laborwerte bei Erstkontakt, die Maxima der kardialen Biomarker vor bzw. nach der Koronarangiographie sowie die LVEF .....	28
Tabelle 6: Geschlechterunterschiede der Maxima der kardialen Biomarker .....	29
Tabelle 7: Einteilung in die Stadien der Niereninsuffizienz sowie Vergleich des maximalen hs-Troponin T .....	30
Tabelle 8: 30-Tage- und kardiovaskuläre Mortalität der Studienpopulation mit Aufteilung nach Geschlecht.....	32
Tabelle 9: Einteilung der Studienpopulation in Diagnosegruppen und erfasste Todesfälle .....	34
Tabelle 10: Die Höhe des maximalen hs-Troponin-Wertes der patientenstärksten Diagnosegruppen sowie die Hazard Ratio der Gesamtsterblichkeit .....	35
Tabelle 11: Prädiktoren der Gesamtsterblichkeit: Uni- und multivariate Analyse.....	36

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CI	Konfidenzintervall
CK	Creatine Kinase
CK-MB	Creatine Kinase Myocardial Band
CK-MM	Creatine Kinase Muscle Type
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
cTn	kardiales Troponin
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiographie
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESC	European Society of Cardiology
HR	Hazard Ratio
hs-Troponin T	hochsensitives Troponin T
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	männlich

MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MINOCA	Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
n	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction
NT-pro BNP	N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide
ORW	Oberer Referenzwert
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
r	Korrelationskoeffizient
RAAS-Inhibitoren	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren
ROS	Reactive Oxygen Species
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-segment Elevation Myocardial Infarction
TNF $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$
w	weiblich
WHF	World Heart Federation
WHO	World Health Organization

*In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten aber gleichermaßen für männliche, weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten.*

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der Myokardinfarkt gilt als zweithäufigste kardiovaskuläre Todesursache in Deutschland. Zur Diagnostik eines Myokardschadens sind kardiale Biomarker von großer Bedeutung. Ziel dieser Arbeit ist es, Patienten zu analysieren und charakterisieren, die ein erhöhtes hochsensitives (hs-) Troponin T, jedoch keine koronare Obstruktion aufweisen. Dadurch soll eine bessere Prognoseeinschätzung und Risikobewertung dieser Patienten ermöglicht werden.

**Methodik:** Analysiert wurden Daten von insgesamt 570 Patienten mit erhöhtem hs-Troponin T, die in den Jahren 2015 bis 2017 in der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, eine Koronarangiographie erhalten hatten. Ausschlusskriterien waren ein normwertiges hs-Troponin T, eine koronare Herzkrankheit oder die Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisation. Für jeden Patienten wurde ein Prüfbogen ausgefüllt. Die dokumentierten Daten wurden anschließend statistisch ausgewertet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtsterblichkeit.

**Ergebnisse:** Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 69 Jahre bei nahezu ausgeglichenem Geschlechterverhältnis. Das Patientenkollektiv wies zahlreiche kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Die häufigsten Ursachen der Myokardschädigung waren Rhythmusstörungen, hypertensive Entgleisungen, andere kardiale Ursachen und Infektionen. Der Unterschied in der hs-Troponin T-Erhöhung in diesen Gruppen war nicht signifikant. In den ersten 30 Tagen des Follow-ups verstarben 32 Patienten (5,6 %), davon 14 (2,5 %) aufgrund kardiovaskulärer Ursachen. Bei infektiöser Genese bestand eine signifikant erhöhte Mortalität. Als Prädiktoren der Gesamtmortalität konnten der Zustand nach Bypassoperation, die Nierenfunktion, der maximale CK-MB-Wert (*Creatine Kinase Myocardial Band*) sowie der maximale hs-Troponin T-Wert identifiziert werden.

**Fazit:** Patienten mit erhöhtem hs-Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien stellen sich häufig mit dem Bild eines Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkts und den Symptomen Angina pectoris und Dyspnoe vor. Eine genaue Diagnostik der Genese der Troponinerhöhung ist aufgrund des heterogenen Patientenkollektivs von hoher therapeutischer Relevanz. Dabei gebühren der Nierenfunktion als signifikanten Prädiktor der Gesamtmortalität und den infektiösen Ursachen der hs-Troponin T-Erhöhung besondere Aufmerksamkeit.

## **Abstract**

**Background:** Myocardial infarction is the second most common cause of cardiovascular death in Germany. Cardiac biomarkers, like high-sensitive (hs-) troponin T, play an important role in the diagnosis of myocardial damage. The aim of this study is to analyse and characterize patients with an elevated hs-troponin T but without coronary obstruction, thereby contributing to an advanced characterisation and risk stratification of these patients.

**Methods:** A total of 570 hs-troponin T positive patients who underwent coronary angiography at the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, between 2015 and 2017 were included in the analysis. Exclusion criteria were normal hs-troponin T, obstructive coronary artery disease, or the need for coronary revascularisation. For every patient a case report form was completed and the documented data were evaluated statistically. The primary endpoint of the study was all-cause mortality.

**Results:** The mean age of the study population was 69 years with 47,2 % of the patients being women. The patients had numerous cardiovascular risk factors. The most common reasons for myocardial damage were rhythm disorders, hypertensive urgency / emergency, other cardiac disorders and infections. The hs-troponin T did not show a significant difference in these groups. During the first 30 days of the follow-up, a total of 32 patients (5,6 %) died, 14 (2,5 %) patients due to cardiovascular causes. Infectious diseases were significantly related to mortality. Predictors of all-cause mortality were prior coronary artery bypass grafting, kidney dysfunction, maximum hs-troponin T-values and maximum creatine kinase myocardial band-values.

**Conclusion:** Patients with cardiac troponin elevation without obstruction of the coronary arteries presented mostly with non-ST-segment elevation myocardial infarction, angina and dyspnoea. Because of the heterogenous patient collective an exact diagnosis of the troponin etiology is therapeutically relevant. Especially kidney function as a significant all-cause mortality predictor and infectious causes of the hs-troponin T elevation may require special attention in the clinical setting.

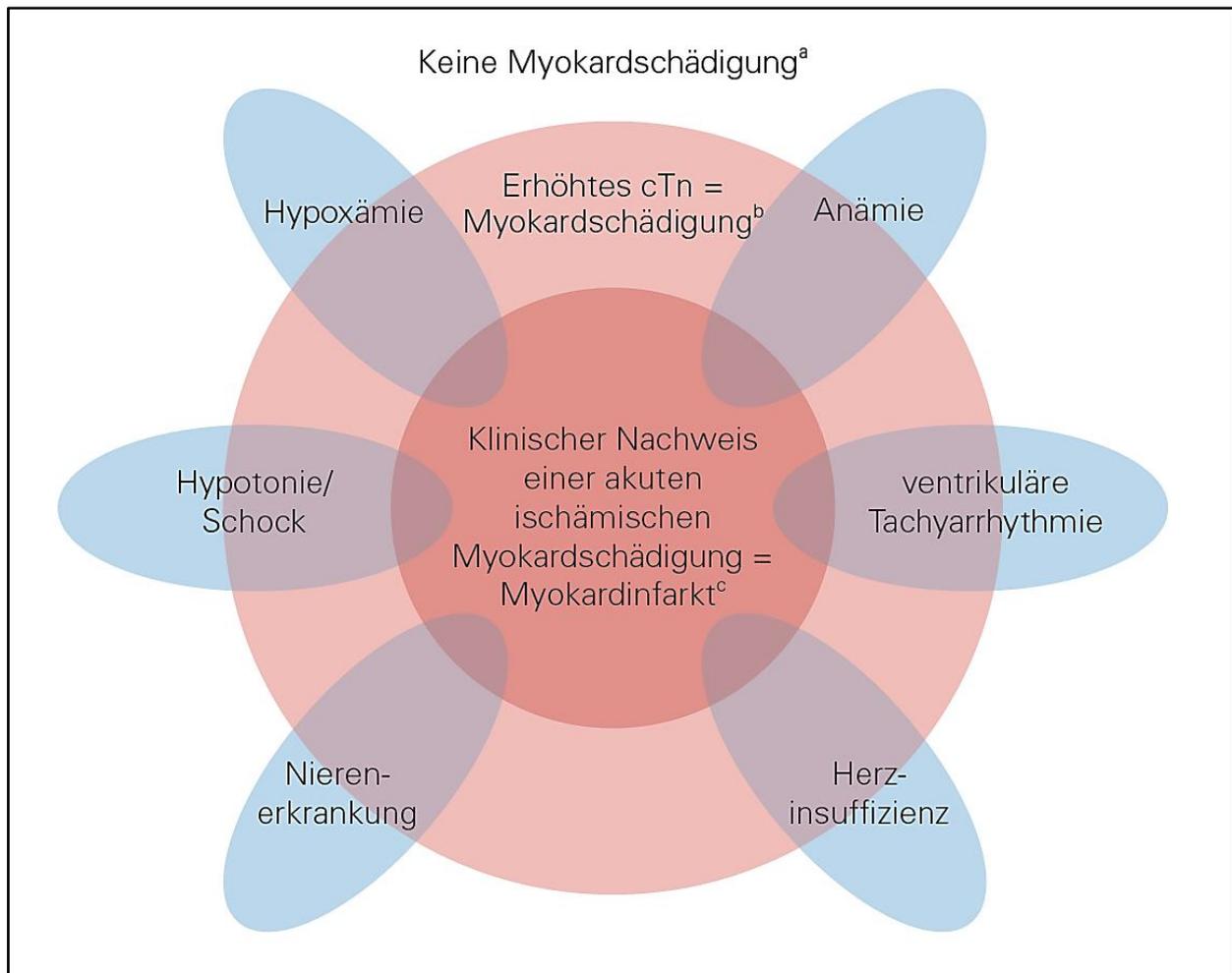
## **1 Einleitung**

### **1.1 Hintergrund**

#### **1.1.1 Definition Myokardinfarkt**

Im Jahr 2018 zählte der Myokardinfarkt in Deutschland zu der zweithäufigsten kardiovaskulären Todesursache mit einer Lebenszeitprävalenz bei 40- bis 79-Jährigen von 4,7 %. [2, 3] Im gleichen Jahr veröffentlichten die *European Society of Cardiology* (ESC), das *American College of Cardiology* (ACC), die *American Heart Association* (AHA) und die *World Heart Federation* (WHF) eine von der *World Health Organization* (WHO) angenommene, einheitliche vierte Definition des Myokardinfarkts. Um eine bessere und einheitliche Einordnung der verschiedenen Ätiologien einer Myokardschädigung bis hin zum Myokardinfarkt zu ermöglichen (Abbildung 1), wurde in dieser Definition die Bandbreite der unterschiedlichen Myokardschädigungen herausgearbeitet und spezifiziert. [4]

Eine Myokardschädigung liegt vor, wenn der kardiale Troponin-Wert (cTn) über der 99. Perzentile des oberen Referenzwertes liegt. Kommt es zu einem dynamischen Anstieg oder Abfall des Troponins, deutet dies auf ein akutes Geschehen hin. Bei chronischer Schädigung des Myokards kann es zu anhaltend hohen Troponin-Werten kommen. Treten zusätzlich Zeichen einer Myokardischämie auf, handelt es sich um einen Myokardinfarkt. [4]



**Abbildung 1:** Beispiel des Umfangs der Ätiologien einer Myokardschädigung:

<sup>a</sup> cTn  $\leq$  99. Perzentile des oberen Referenzwertes (ORW) oder nicht nachweisbar

<sup>b</sup> cTn  $>$  99. Perzentile ORW

<sup>c</sup> klinischer Nachweis einer Myokardischämie sowie Anstieg und/oder Abfall der cTn-Werte  $>$  99. Perzentile ORW

(cTn: kardiales Troponin; Abbildung entnommen aus ESC Pocket Guidelines 2018, [5])

Die Ätiologie des Myokardinfarktes wird in fünf Subkategorien unterteilt: Bei einer atherosklerotischen Plaqueruptur oder -erosion als Ursache wird der Myokardinfarkt als Typ 1 kategorisiert. Ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot wird als Typ 2 klassifiziert. Lassen sich bei einem mutmaßlichen Herztod die Biomarker nicht mehr rechtzeitig bestimmen oder wurde dieser in einer Autopsie bestätigt, wird dies als Myokardinfarkt Typ 3 eingestuft. Des Weiteren kann ein Myokardinfarkt im Zusammenhang mit einer perkutanen koronaren Intervention (*Percutaneous Coronary Intervention*, PCI) auftreten: periinterventionell (Typ 4a), als Stent-Thrombose (Typ 4b) oder aufgrund einer Restenose (Typ 4c). Der Myokardinfarkt Typ 5 ist Bypass-assoziiert. [4]

Einem Myokardschaden mit Myokardischämie kann eine Vielzahl an Ursachen zu Grunde liegen. Dank der stetigen Weiterentwicklung kardiologischer Untersuchungen, wie beispielsweise Echokardiographie, Koronarangiographie, kardiale Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Myokardszintigraphie sowie spezifischer Biomarker, gelingt die genaue Identifizierung immer besser, bleibt aber weiterhin herausfordernd.

### **1.1.2 Entwicklung der kardialen Diagnostik**

Seit dem 18. Jahrhundert ist bekannt, dass ein Blutgerinnsel eine Herzkranzarterie verschließen kann. Der erste Myokardinfarkt am lebenden Menschen wurde durch den deutschen Militärarzt Adam Hammer im Jahre 1876 diagnostiziert. [6]

Seitdem befindet sich die Forschung über Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Myokardinfarktes in einem stetigen Wandel. 1929 zeigte der Berliner Arzt Werner Forßmann, dass das Herz mit einem Katheter über die linke Armvene zu erreichen ist. Diese Errungenschaft wird als die Geburtsstunde der Herzkatheteruntersuchung gesehen. [7]

Zwei Jahre später stellt er auf dem 55. Deutschen Chirurgenkongress in Berlin seine Ergebnisse der Kontrastmittel-Injektion via Herzkatheter vor. Für diese neuartige Technik der Herzdiagnostik und pathologische Veränderungen im Kreislaufsystem erhielt Forßmann zusammen mit André Frédéric Cournand und Dickinson W. Richards 1956 den Medizin-Nobelpreis. [8] 1959 veröffentlichte die WHO einen ersten Report zur koronarvaskulären Erkrankung, Hypertension und Herzinfarkt-Diagnostik. [9]

Mit der Zeit differenzierte sich die apparative Diagnostik des Myokardinfarkts immer mehr durch technische Entwicklungen wie Elektrokardiographie (EKG), Echokardiographie, Kardiales-MRT und -CT, Koronarangiographie sowie Myokardszintigraphie. Auch die laborchemische Diagnostik verfeinerte sich stetig.

Vor allem für die Akutdiagnostik eines Myokardinfarkts in der Notaufnahme sind schnelle, sichere, kostengünstige und ubiquitär verfügbare Diagnostik-Möglichkeiten essenziell. Aktuell erfolgt die Diagnose eines Myokardinfarktes in der Akutsituation primär durch Evaluation der klinischen Symptomatik, eines EKGs und der Bestimmung kardialer Biomarker. [5] Daher wird der Erforschung dieser Biomarker und der Entwicklung sensitiver und spezifischer Tests zur Biomarker-Erfassung eine besondere Bedeutung beigemessen.

### 1.1.3 Erforschung kardialer Biomarker

Den ersten Biomarker des akuten Myokardinfarktes stellte 1954 die Aspartat-Aminotransferase (AST) dar (Tabelle 1). [10] Da die AST kein spezifisches Enzym des Herzgewebes ist, sondern sich in den Mitochondrien und im Zytoplasma von Herzmuskel-, Skelettmuskel- und Leberzellen befindet, wurde in den 1950er Jahren zusätzlich das Enzym Laktatdehydrogenase (LDH) und das für einen Myokardschaden aussagekräftigere Isoenzym LDH-1 zur Diagnostik verwendet. [11] Seit 1960 diente die für die Myokardinfarkt-diagnostik spezifischere Kreatinkinase (*Creatine Kinase*, CK) als Biomarker. [12] 1978 gelang es das erste Mal Myoglobin im Blutserum nachzuweisen. [13]

Dieses kleine, kugelförmige, sauerstofftragende Molekül der glatten Herz- und der gestreiften Skelettmuskulatur steigt bereits eine Stunde nach akuter Myokardschädigung an. Es erreicht sein Maximum nach vier bis sechs Stunden und nach spätestens 1,5 Tagen hat es sich wieder normalisiert. [14]

Bis in die 1990er Jahre stellte das Myoglobin einen hilfreichen Biomarker für die schnelle Diagnostik bei vermutetem Myokardinfarkt dar. Mittlerweile hat das Myoglobin durch die Entwicklung spezifischerer Biomarker an Bedeutung verloren. Sein Einsatz wird heutzutage weder als einzelner kardialer Marker noch im Zusammenhang mit anderen Laborparametern empfohlen. [15]

Durch Fortschritte des Elektrophorese-Verfahrens ist es seit den 1980er Jahren möglich, spezifische Isoenzyme der CK und LDH zu bestimmen und so eine Herzmuskelschädigung genauer zu detektieren [16]: Das Isoenzym *Creatine Kinase Myocardial Band* (CK-MB) ist im Herzmuskel weitaus häufiger zu finden (25 – 30 %) als im Skelettmuskel (1 %), in dem vermehrt der Isotyp *Creatine Kinase Muscle Type* (CK-MM) vorkommt. [12] Die neue Messmethode stellte einen enormen Fortschritt in der Differentialdiagnostik des Myokardinfarktes dar, so dass die WHO 1979 empfahl, die quantitative Bestimmung dieses Enzyms und die Beobachtung der Enzym-Dynamik zur Diagnostik bei vermutetem akuten Myokardinfarkt einzusetzen. [17]

Nichtsdestotrotz blieb bei Bestimmung dieser Biomarker eine hohe Rate an falsch-positiven Diagnosen eines Myokardinfarktes, sodass nach weiteren, spezifischeren und sensitiveren Verfahren geforscht wurde. [13]

Biomarker	Entwicklungsjahr	Molekulares Gewicht, Dalton	Kinetik			Sensitivität	Spezifität
			Beginn der Erhöhung, Stunden	Maximalwert, Stunden	Normalisierung, Tage		
AST	1954	105.000	3 - 4	15 - 28	5	++	+
LDH	1955	140.000	5 - 10	60 - 144	12	++	+
CK gesamt, Aktivität	1960	83.000	3 - 9	10 - 20	3	++	+
CK-MB, Aktivität	1972	83.000	3 - 8	10 - 20	3	++	++
Myoglobin	1978	17.800	1 - 3	4 - 7	1 - 1,5	+++	+
CK-MB Masse	1985	83.000	3 - 12	12 - 18	2 - 3	+++	+++
cTnI	1987	23.900	3 - 7	10 - 20	10	++++	++++
cTnT	1989	37.000	3 - 8	15 - 120	14	++++	++++

**Tabelle 1:** Entwicklung und Eigenschaften der Biomarker-Assays sowie Sensitivität und Spezifität bezüglich der Myozytennekrose (AST: Aspartat-Aminotransferase; CK: *Creatine Kinase*; CK-MB: *Creatine Kinase Myocardial Band*; cTnI: kardiales Troponin I; cTnT: kardiales Troponin T; LDH: Laktatdehydrogenase; Tabelle in Anlehnung an Danese et al., [11])

#### 1.1.4 Entwicklung des hochsensitiven Troponin-Tests

Die biochemische, physiologische sowie strukturelle Grundlage der Muskelkontraktion wurde in den 1940er und 1950er Jahren erforscht: Die kleinste Einheit des kontraktiven Apparates, das Sarkomer, besteht aus zwei Filamenten. Eine Kontraktion der Zelle kommt zustande, wenn das Protein Myosin im „dicken“ Filament mit dem Protein Aktin im „dünnen“ Filament interagiert. Die beiden Filamente gleiten dabei unter Adenosintriphosphat-Verbrauch aneinander vorbei und bringen die Zellen näher zusammen. Der japanische Physiologe Setsurō Ebashi bewies, dass für diesen Vorgang zusätzlich Calcium nötig ist. [18]

1963 zeigte er die Existenz eines dritten Faktors auf, der neben Aktin und Myosin für die Muskelkontraktion nötig ist und dem Aktomyosin die Calciumsensitivität verleiht: das Troponin. [19] Ebashi bewies, dass dieses Protein die Bindungsstelle des Calciums darstellt und veröffentlichte 1968 den berichtigen Ablauf der Muskelkontraktion. [20] Es

gibt drei verschiedene Isoformen des Troponins, die von unterschiedlichen Genen kodiert werden: eine in der glatten Herzmuskulatur (kardiales Troponin, cTn) sowie zwei verschiedene Isoformen in der langsamen und schnellen Skelettmuskulatur. [21]

Seit Ende der 1970er Jahre forscht der deutsche Mediziner und Kardiologe Prof. Dr. med. Hugo A. Katus an Bluttests, welche einen Myokardinfarkt verlässlich identifizieren. Den ersten Immunassay zur Bestimmung des kardialen Troponins entwickelte er 1989. [22] Dieser wurde durchgeführt mit Hilfe eines *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) und zwei Antikörpern, die an eine spezifische Aminosäuresequenz des kardialen Troponins binden. 1992 wurde das Immunassay in Zusammenarbeit mit der Firma Boehringer Mannheim (heute Roche Diagnostics) automatisiert. [21]

Der quantitative Nachweis des Troponins und die Troponin-Kinetik zeigen die höchste Sensitivität und Spezifität aller kardialer Biomarker und bisherigen Enzymtests für die Diagnose des Myokardinfarktes. Deshalb ist die Troponin-Testung bis heute der Goldstandard der Myokardinfarkt Diagnostik. [4]

Seit 2010 hat sich die fünfte Generation der Troponin T-Tests etabliert, der sogenannte hochsensitive (hs-) Troponin T-Assay. Er deckt signifikant mehr Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkte (*Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction*, NSTEMI) im Vergleich zum konventionellen Assay auf und führt gleichzeitig signifikant schneller zur Diagnose. [23]

Der negative prädiktive Wert für den Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes durch den hs-Troponin T-Assay liegt bei Testung der Patienten bei Ankunft in der Notaufnahme bei über 95 % und beträgt nahezu 100 % bei wiederholter Testung innerhalb von 3 Stunden. [24, 25]

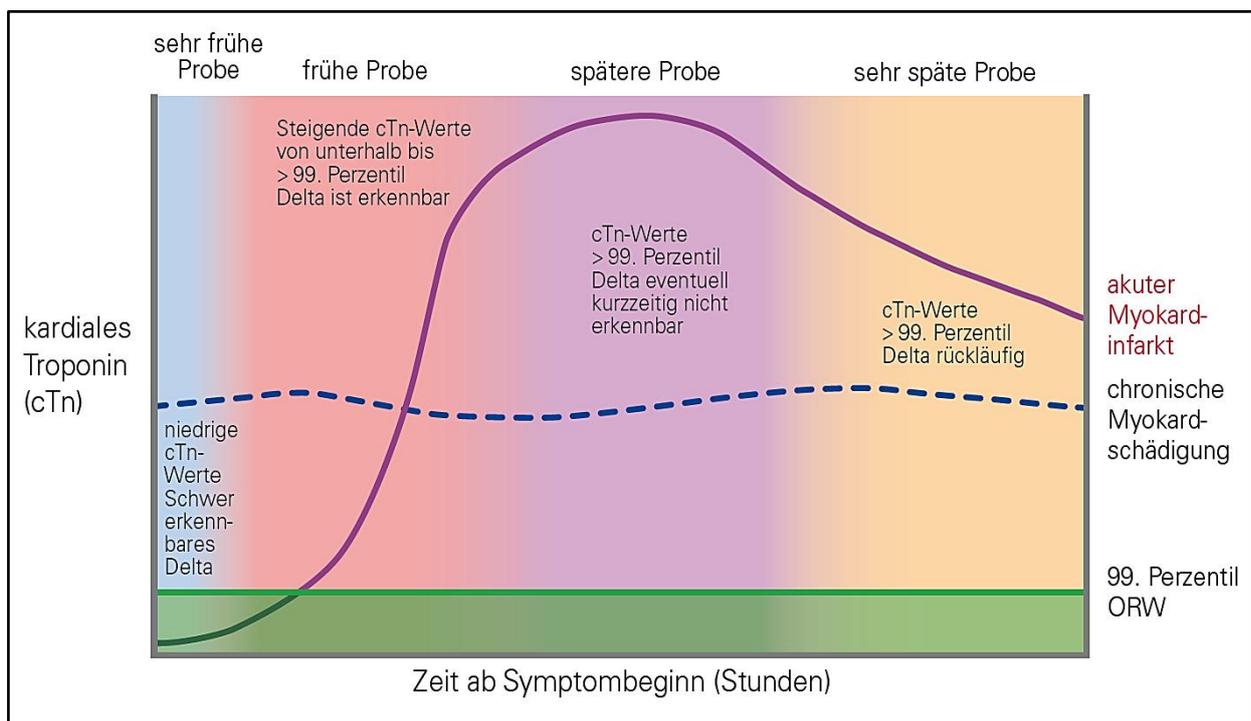
## **1.2 Bedeutung eines erhöhten Troponins**

Mit dem Aktinfilament des kardialen Sarkomers verbunden sind 92 % bis 97 % des kardialen Troponins, 3 % bis 8 % Prozent liegen frei im Zytoplasma der Kardiomyozyten. [26] Der Pool aus frei im Zytoplasma vorliegendem Troponin wird bei Myokardschädigung direkt und als erster Peak durch die Troponin-Assays bestimmbar. [26] Dieser Peak einer transienten Myokardschädigung oder -ischämie hält nur kurzzeitig an, da die Halbwertszeit des kardialen Troponin T bei circa zwei Stunden liegt. [13] Im Gegensatz dazu ist das gebundene cTn bei andauernder und ausgepräg-

ter Myokardschädigung über einen längeren Zeitraum frei, sodass ein erhöhtes Troponin noch 7 bis 14 Tage im Blutserum nachweisbar ist. [26] Die genaue Art der Eliminierung des Troponins im Körper ist bisher noch nicht abschließend geklärt. Vermutlich wird das Troponin wie die CK, die eine ähnliche Molekülgröße besitzt, unter Beteiligung des renalen retikulohistiozytären Systems abgebaut und lediglich kleine Troponin-Fragmente direkt renal ausgeschieden. [13, 27]

Da es sich um einen quantitativen Biomarker handelt, impliziert eine stärkere Erhöhung des cTn eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen akuten Myokardinfarkt. [28]

Um die Dynamik der im Serum messbaren Troponinerhöhung beurteilen zu können, wird eine serielle Troponinmessung empfohlen (Abbildung 2). Das Ergebnis des ersten Troponin T-Tests sollte innerhalb von 60 Minuten nach Kontakt in der Erstversorgung verfügbar sein. Bei Verwendung eines hochsensitiven Tests muss dieser nach ein bis drei Stunden wiederholt werden. [29] Bei erhöhten Werten ist die Ursache der Myokardschädigung zu identifizieren, um eine adäquate Therapie einzuleiten. [30]



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der kardialen Troponinkinetik im Serum in Abhängigkeit der Zeit ab Symptombeginn bei akutem Myokardinfarkt und chronischer Myokardschädigung (ORW: Oberer Referenzwert; Abbildung entnommen aus ESC Pocket Guidelines 2018, [5])

Die Schädigung kann sowohl durch einen akuten Myokardinfarkt als auch durch andere akute oder chronische Ursachen bedingt sein (Tabelle 2). Hierzu zählen beispielsweise dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungenembolie, hypertensive Entgleisung, dekompensierte Herzklappenfehler, schwere Niereninsuffizienz oder entzündliche Geschehen wie zum Beispiel eine Myokarditis oder Sepsis. [5] Bei chronisch kranken Patienten mit koronarer Herzkrankheit, chronischer Niereninsuffizienz oder chronischer Herzinsuffizienz können sich die Troponinwerte teilweise dauerhaft signifikant erhöht zeigen. Da auch Patienten ohne akutes Koronarsyndrom bei erhöhten Troponinwerten eine schlechte Prognose zeigen, ist die Differenzierung der zugrunde liegenden Ursache der Myokardschädigung äußerst relevant. [31]

Nur eine genaue Differenzierung der Ätiologie ermöglicht eine bedarfsgerechte Therapie, die bei der Vielfalt der Erkrankungsursachen deutlich variieren kann. [32]

#### **Myokardschädigung in Verbindung mit akuter Myokardischämie**

→ Aufbrechen atherosklerotischer Plaques mit Thrombose

#### **Myokardschädigung in Verbindung mit akuter Myokardischämie wegen Missverhältnis im Sauerstoffangebot/-bedarf**

##### *Verringerte Myokardperfusion:*

- Koronarspasmus, mikrovaskuläre Dysfunktion
- koronare Embolie
- Koronardissektion
- anhaltende Bradyarrhythmie
- Hypotonie oder Schock
- respiratorische Insuffizienz
- schwere Anämie

##### *Erhöhter Sauerstoffbedarf des Myokards:*

- persistierende Tachyarrhythmie
- schwere Hypertonie mit oder ohne linksventrikuläre Hypertrophie

## Andere Ursachen der Myokardschädigung

### *Herzkrankheiten:*

- Herzinsuffizienz
- Myokarditis
- Kardiomyopathie (jeder Art)
- Takotsubo-Kardiomyopathie
- koronare Revaskularisation
- andere kardiale Interventionen als Revaskularisation
- Katheterablation
- Defibrillation
- kardiale Kontusion

### *Systemische Erkrankungen:*

- Sepsis, Infektionskrankheit
- chronische Nierenerkrankung
- Schlaganfall, Subarachnoidalblutung
- Lungenembolie, pulmonale Hypertonie
- infiltrative Erkrankungen, z.B. Amyloidose, Sarkoidose
- Chemotherapeutika
- kritisch kranke Patienten
- anstrengende sportliche Betätigung

**Tabelle 2:** Beispiele der Ursachen erhöhter kardialer Troponine  
(Tabelle in Anlehnung an ESC Pocket Guidelines 2018, [5])

### **1.3 Zielsetzung der Arbeit**

Um eine verlässliche und praktikable Diagnosefindung und Risikostratifizierung der Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien zu ermöglichen, ist eine detaillierte Analyse der Genese der Myokardschädigung erforderlich.

Diese Arbeit hat das Ziel, das Profil der Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien genauer zu charakterisieren, insbesondere unter der Berücksichtigung ausgewählter Parameter wie Geschlecht, Alter, Nierenfunktion und hs-Troponin T. Zudem werden die zugrunde liegenden Ursachen und Mortalitätsprädiktoren herausgearbeitet. Dies soll einen Beitrag zur Beantwortung der Frage nach der Prognose dieser Patienten leisten und eine Hilfestellung zur Risikobewertung geben.

Dazu werden in dieser Arbeit Patienten analysiert, die aufgrund einer akuten Myokardinfarkt-Symptomatik und einem erhöhtem hs-Troponin T eine Koronarangiographie erhalten haben, in der jedoch keine relevante koronare Obstruktion nachgewiesen werden konnte.

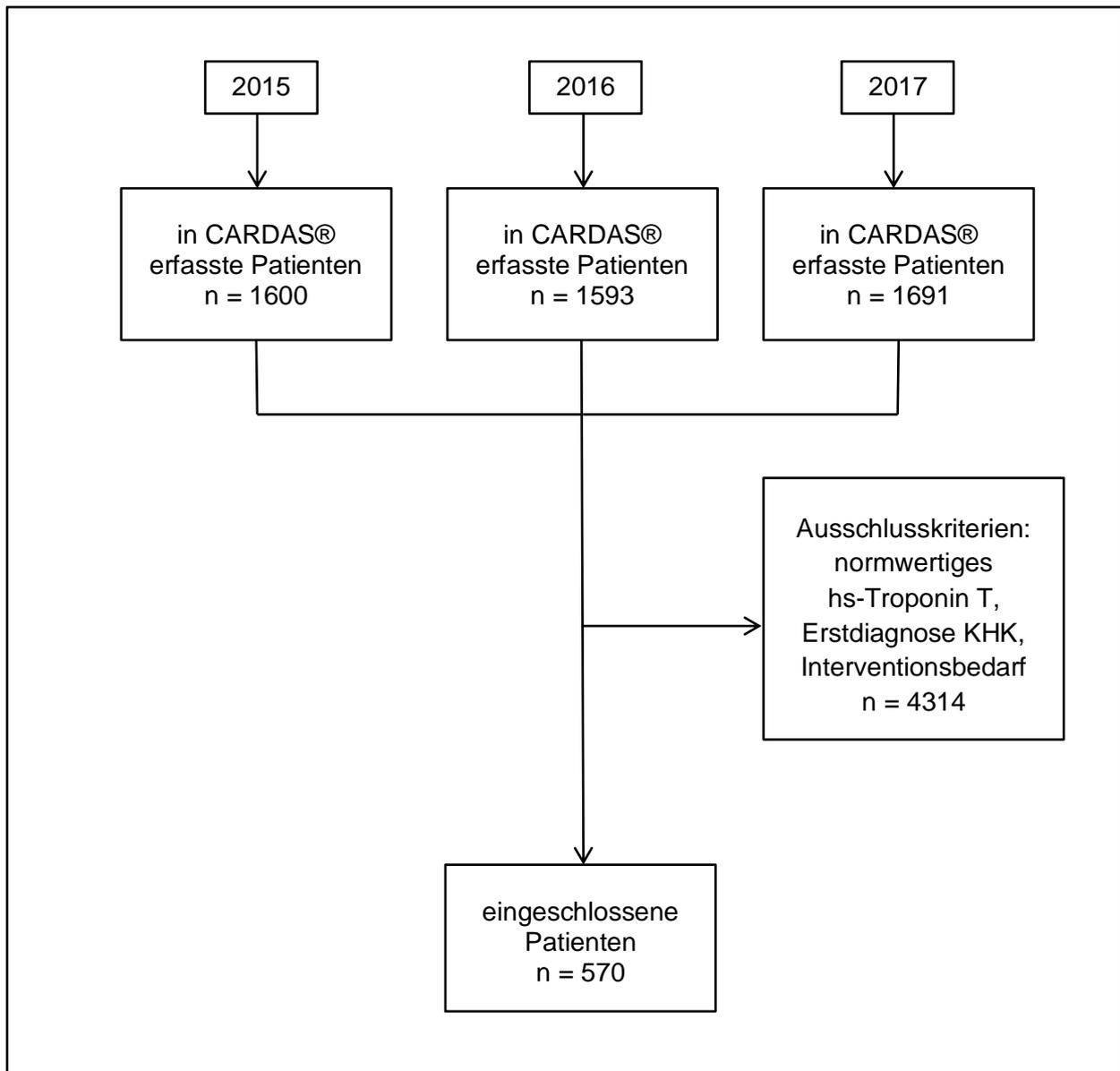
## **2 Methodik**

### **2.1 Studiendesign und -population**

Für die retrospektive Studie wurde aus dem klinikinternen CARDAS®-Dokumentationssystem eine Patientenliste extrahiert, die im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2017 eine Koronarangiographie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, erhalten hatten. Es wurden Patienten selektiert, die das typische klinische Beschwerdebild eines Myokardinfarktes, eine eindeutig positive hs-Troponin T – Erhöhung über 50 ng/l aufwiesen und in der Koronarangiographie keine therapiebedürftige Obstruktion der epikardialen Gefäße zeigten. [4, 32, 33]

In dieser Studie war es das Ziel, nur Patienten zu analysieren, die einen invasiven Ausschluss einer koronaren Obstruktion mithilfe der Koronarangiographie erhalten hatten. Ausschlusskriterien waren ein nicht vorliegendes oder normwertiges hs-Troponin T sowie Patienten mit der Erstdiagnose einer koronaren Herzkrankheit oder mit Indikation einer Intervention an den Herzkranzgefäßen. Von insgesamt 4884 Patienten wurden in einem ersten Analyseschritt 4314 Patienten ausgeschlossen, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen. Es verblieben 570 Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden konnten (Abbildung 3). Die Datenerhebung erfolgte zwischen November 2017 und Juni 2018.

Alle Patienten wurden nach den zum Zeitpunkt des Klinikaufenthaltes gültigen evidenzbasierten Leitlinien und Empfehlungen behandelt. [30, 32, 34] Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt und nach den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki (Fassung von 2013) durchgeführt. Die Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurde berücksichtigt.



**Abbildung 3:** Prozess der Patientenextraktion aus den Jahren 2015 bis 2017  
(KHK: koronare Herzkrankheit; n: Anzahl)

## 2.2 Retrospektive Datenerhebung

Aus der elektronischen Akte im klinikinternen Dokumentationssystem SAP® wurden Informationen zum Klinikaufenthalt, in dem die Koronarangiographie durchgeführt wurde, dokumentiert. Ein Prüfbogen für jeden ausgewählten Patienten erfasste folgende Daten:

Baseline Charakteristika der Patienten, Medikamente bei Vorstellung, Symptome bei Vorstellung, Baseline Laborwerte, Maxima der kardialen Biomarker vor der Koronarangiographie, kardiopulmonaler Unterstützungsbedarf, Daten der

Koronarangiographie, Daten der aussagekräftigsten Echokardiographie, Haupt- und Nebendiagnosen, Laborwerte nach der Koronarangiographie und vor Entlassung sowie die verordneten Medikamente bei Entlassung. Zudem wurde erhoben: Komplikationen als Folge der Koronarangiographie, Mortalität, Rehospitalisationen und deren Gründe, der Bedarf einer erneuten Koronarangiographie sowie der letzte Patientenkontakt. Das Follow-up wurde bis zum Recherchedatum (November 2017 bis Juni 2018) erfasst. Als Startzeitpunkt des Follow-ups wurde das Datum der Koronarangiographie festgelegt. Dabei wurden sämtliche nach Erstkontakt erfolgten Klinikaufenthalte und Kontaktaufnahmen zur Klinik mit Grund und Dauer tabellarisch aufgenommen. Zudem wurde, falls vorhanden, der Todestag wie im klinikinternen Dokumentationssystem SAP<sup>®</sup> dokumentiert mit Todesursache erfasst. Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtsterblichkeit.

### **2.3 Statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten wurden mit Microsoft<sup>®</sup> Excel<sup>®</sup> (2010) tabellarisch gelistet und anschließend mit Hilfe der Statistik- und Analyse-Software IBM SPSS<sup>®</sup> Version 25 sowie CRAN R Version 3.2 ausgewertet.

Kategoriale Variablen wurden als Verhältnis in Prozent angegeben und mit dem McNemar-Test verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) angegeben und mit dem Man-Whitney-U- oder dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Korrelationen zwischen zwei kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten gemessen und die Effektstärke nach Cohen (1992) bewertet.

Die in der univariaten Analyse bei einem 95%-Konfidenzintervall (CI) signifikant ( $p < 0,05$ ) mit der Mortalität assoziierten Variablen wurden in einer multivariaten Cox-Regression auf mögliche Abhängigkeiten und Interaktionen zwischen den Parametern untersucht. Es wurde eine zweiseitige statistische Signifikanz von  $p < 0,05$  festgelegt. Die Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristik der Studienpopulation

Von 570 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 47,2 % weiblich und 52,8 % männlich bei einem Durchschnittsalter von 69 Jahren (Tabelle 3). Diese Patienten stellten sich zu 48,6 % mit Angina Pectoris vor; 47,3 % Patienten verspürten Dyspnoe. In 3,0 % der Fälle konnte bei Aufnahme eine ST-Strecken-Hebung im EKG aufgezeichnet werden (*ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*, STEMI).

Das Patientenkollektiv war stark vorerkrankt und wies viele kardiovaskuläre Risikofaktoren auf (Tabelle 3): 68,3 % litten unter arterieller Hypertonie; 24,2 % an Diabetes mellitus; 34,2 % an Dyslipidämie; 28,8 % betrieben Nikotinabusus und 7,1 % zeigten eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer koronaren Herzkrankheit (KHK-Familienanamnese positiv).

Weiterhin wies ein Drittel der Patienten eine vorbekannte koronare Herzkrankheit (30,8 %) oder eine chronische Niereninsuffizienz (30,1 %) auf. Bei 28,1 % des Patientenkollektivs wurde bereits zuvor eine koronararterielle Revaskularisation durchgeführt. In diesem Rahmen hatten 11,2 % der Patienten einen Koronararterien-Bypass (*Coronary Artery Bypass Grafting*, CABG) erhalten und 21,0 % eine PCI. Sechs Patienten (1,1 %) waren in der Vergangenheit kardiopulmonal reanimiert worden (*Cardiopulmonary Resuscitation*, CPR).

#### Baseline-Charakteristika

Alter, Jahre (SD)	69,4	(15,2)
weibliches Geschlecht, n (%)	269	(47,2)
Krankenhaus-Aufenthalt, Tage (SD)	10	(11)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD)	26,81	(6,1)
Dyspnoe, n (%)	254	(47,3)
Angina pectoris, n (%)	261	(48,6)
STEMI, n (%)	16	(3,0)
Diabetes mellitus, n (%)	134	(24,0)
arterielle Hypertonie, n (%)	385	(68,3)
Dyslipidämie, n (%)	192	(34,2)

Nikotinabusus, n (%)	162	(28,8)
KHK-Familienanamnese positiv, n (%)	41	(7,3)
vorbekannte KHK, n (%)	173	(30,8)
koronare Revaskularisation, n (%)	158	(28,1)
CABG, n (%)	63	(11,2)
PCI, n (%)	118	(21,0)
cerebrovaskuläre Erkrankung, n (%)	51	(9,1)
pAVK, n (%)	49	(8,7)
COPD, n (%)	76	(13,5)
Herzinsuffizienz, n (%)	28	(5,0)
chronisches Nierenversagen, n (%)	169	(30,1)
Vorhofflimmern, n (%)	136	(24,2)
Zustand nach CPR, n (%)	6	(1,1)
Tumorerkrankung, n (%)	97	(17,3)
Demenz, n (%)	13	(2,3)

**Tabelle 3:** Patientencharakteristik

(BMI: *Body Mass Index*; CABG: *Coronary Artery Bypass Grafting*; COPD: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*; CPR: *Cardiopulmonary Resuscitation*; KHK: *Koronare Herzkrankheit*; n: *Anzahl*; pAVK: *periphere Arterielle Verschlusskrankheit*; PCI: *Percutaneous Coronary Intervention*; SD: *Standardabweichung*; STEMI: *ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*)

### 3.2 Medikamentöse Therapie

In Tabelle 4 ist die kardiologisch relevante Medikation bei Erstkontakt sowie bei Entlassung aufgeführt. Im Vergleich zur Aufnahme wurden den Patienten bei Entlassung folgende Medikamente häufiger verschrieben: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)-Inhibitoren, d.h. *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)*-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (53,5 % vs. 79,5 %); Betablocker (49,6 % vs. 77,8 %); Statine (36,5 % vs. 62,3 %); Diuretika (38,7 % vs. 61,3 %); Aspirin (32,7 % vs. 47,0 %); orale Antikoagulantien, d.h. Marcumar bzw. direkte orale Antikoagulantien (20,1 % vs. 33,7 %); Calcium-Antagonisten (18,9 % vs. 26,7 %). Die Häufigkeit der Verordnung von

Insulin (9,8 % vs. 10,0 %) und von P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Antagonisten (9,1 % vs. 9,8 %) veränderte sich hingegen nicht signifikant.

Medikamente bei Erstkontakt	Baseline	Entlassung	p-Wert
Aspirin, n (%)	137 (32,7)	197 (47,0)	< 0,001
P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> -Rezeptor-Antagonisten, n (%)	38 (9,1)	41 (9,8)	0,678
orale Antikoagulation, n (%)	84 (20,1)	141 (33,7)	< 0,001
RAAS-Inhibitoren, n (%)	224 (53,5)	333 (79,5)	< 0,001
Betablocker, n (%)	208 (49,6)	326 (77,8)	< 0,001
Calcium-Antagonisten, n (%)	79 (18,9)	112 (26,7)	< 0,001
Diuretika, n (%)	162 (38,7)	257 (61,3)	< 0,001
Statine, n (%)	153 (36,5)	261 (62,3)	< 0,001
Insulin, n (%)	41 (9,8)	42 (10,0)	1,0

**Tabelle 4:** Kardiologisch relevante Medikation bei Erstkontakt und Entlassung (n: Anzahl; RAAS-Inhibitoren: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren)

### 3.3 Laborwerte, Geschlechts- und Altersunterschiede

Bei Erstkontakt zeigten sich die Laborwerte der Patienten wie in Tabelle 5 dargestellt. Das C-reaktive Protein (CRP) lag im Mittel bei 30 mg/l bei ebenfalls erhöhten Leukozyten von 18 /nl. Die kardialen Biomarker *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* (NT-pro BNP), CK, sowie CK-MB lagen über den jeweiligen Referenzwerten. Kreatinin war im Mittel auf 1,9 mg/dl erhöht. Das hs-Troponin T lag zum Zeitpunkt des Erstkontakts bei 213 ng/l. Innerhalb des Referenzbereiches lagen die Mittelwerte der Thrombozyten mit 234 /nl wie auch die des *Low Density Lipoprotein* Cholesterins (LDL) mit 100 mg/dl. Das Hämoglobin lag bei 13,3 g/dl und somit an der unteren Referenzgrenze.

Zudem wurden die maximalen Werte der kardialen Biomarker vor der Koronarangiographie vermerkt (Tabelle 5). Dabei lagen die Mittelwerte des hs-Troponin T bei 326 ng/l, der CK bei 421 U/l und der CK-MB bei 55 U/l. Nach der Koronarangiographie stieg die CK auf 760 U/l an.

In der Lävokardiographie betrug der Mittelwert der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) 53 % und lag somit etwas unterhalb des unteren Normwertes von 55 % (Tabelle 5). [35]

Die LVEF der Lävokardiographie sowie die Maxima der kardialen Biomarker hs-Troponin T, CK, CK-MB vor Koronarangiographie und das Maximum der CK nach Koronarangiographie wurden hinsichtlich Unterschiede zwischen den Geschlechtern untersucht (Tabelle 6). Hierbei zeigte sich, dass die LVEF bei der männlichen Studienpopulation (Mittelwert 51 %) signifikant niedriger war als bei der weiblichen (Mittelwert 55 %;  $p = 0,014$ ). Auch das Maximum der gemessenen CK vor der Koronarangiographie zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern mit einem Mittelwert bei den Männern von 511 U/l und bei den Frauen von 319 U/l ( $p = 0,003$ ). Die LVEF und das Geschlecht korrelierten signifikant ( $p = 0,013$ ) mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von  $r = 0,15$ . Ebenso wiesen der Maximalwert der CK und das Geschlecht bei  $r = 0,12$  eine signifikante Korrelation auf ( $p = 0,003$ ). Dies entsprach nach Cohen jeweils einer geringen Effektstärke. Das hs-Troponin T zeigte keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede.

<b>Laborwerte Baseline</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Referenzbereiche [35, 36]</b>
CRP, mg/l (SD)	30 (55)	< 5 mg/l
NT-proBNP, ng/l (SD)	5496 (8750)	< 44 Jahre < 97 ng/l bis 54 Jahre < 121 ng/l bis 64 Jahre < 198 ng/l bis 74 Jahre < 285 ng/l > 74 Jahre < 526 ng/l
Kreatinin, mg/dl (SD)	1,9 (9,5)	Männer: 0,7 - 1,2 mg/dl Frauen: 0,5 - 0,9 mg/dl
hs-Troponin T, ng/l (SD)	213 (537)	< 14 ng/l
CK, U/l (SD)	282 (777)	Männer: < 190 U/l Frauen: < 167 U/l
CK-MB, U/l (SD)	46 (54)	< 24 U/l
Hämoglobin, g/dl (SD)	13,3 (4,9)	Männer ≤ 65 Jahre: 13,5 - 17,0 g/dl > 65 Jahre: 12,5 - 17,2 g/dl Frauen ≤ 65 Jahre: 12,0 - 15,6 g/dl > 65 Jahre: 11,8 - 15,8 g/dl
Leukozyten, /nl (SD)	18 (119)	3,9 - 10,5 /nl
Thrombozyten, /nl (SD)	234 (77)	150 - 370 /nl
INR (SD)	1,70 (6,68)	1,0
LDL, mg/dl (SD)	100 (35)	< 130 mg /dl

#### **Laborwert-Maximum vor Koronarangiographie**

hs-Troponin T, ng/l (SD) 326 (740)

CK, U/l (SD) 421 (1156)

CK-MB, U/l (SD) 55 (72)

#### **Laborwert-Maximum nach Koronarangiographie**

CK, U/l (SD) 760 (3803)

#### **Lävokardiographie**

LVEF, % (SD) 53 (18) > 55 %

**Tabelle 5:** Kardiologisch relevante Laborwerte bei Erstkontakt, die Maxima der kardialen Biomarker vor bzw. nach der Koronarangiographie sowie die LVEF (CK: *Creatine Kinase*; CK-MB: *Creatine Kinase Myocardial Band*; CRP: C-Reaktives Protein; hs-Troponin T: hochsensitives Troponin T; INR: *International Normalized Ratio*; LDL: Low Density Lipoprotein; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-pro BNP: *N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide*; SD: Standardabweichung)

Wert	Geschlecht	n	Mittelwert	p-Wert	r
LVEF, % (SD)	m	132	51 (17)	0,014	0,15
	w	134	55 (20)		
hs-Troponin T max., ng/l (SD)	m	301	320 (646)	0,062	
	w	269	333 (834)		
CK max., U/l (SD)	m	301	511 (1357)	0,003	0,12
	w	268	319 (869)		
CK-MB max., U/l (SD)	m	292	52 (55)	0,437	
	w	259	59 (87)		
CK max. n. Koro., U/l (SD)	m	166	700 (2315)	0,073	
	w	148	828 (4978)		

**Tabelle 6:** Geschlechterunterschiede der Maxima der kardialen Biomarker (CK: *Creatine Kinase*; CK-MB: *Creatine Kinase Myocardial Band*; hs-Troponin T: hochsensitives Troponin T; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; m: männlich; n: Anzahl; n. Koro: nach Koronarangiographie; r: Korrelationskoeffizient; SD: Standardabweichung; w: weiblich)

### 3.4 Niereninsuffizienz

Die Nierenfunktion wurde bei 564 Patienten mit erfasstem Kreatinin-Wert durch die eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) mithilfe der *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)-Formel bestimmt (Tabelle 7). Die Einteilung erfolgte nach den Guidelines der chronischen Niereninsuffizienz der *National Kidney Foundation* in vier Stadien der Dysfunktion anhand der eGFR [37]: Normal bzw. Stadium 1 bei über 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, Stadium 2 von 60 bis 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, Stadium 3 von 30 bis 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, sowie Stadium 4 niedriger als 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Bei einer durchschnittlichen eGFR von 61 ml/min/1,73m<sup>2</sup> wiesen 41,0 % der Studienpopulation eine Niereninsuffizienz in Stadium 3 auf, gefolgt von 34,6 % in Stadium 2. Eine normale oder in Stadium 1 befindliche Filtrationsrate zeigte sich bei 12,9 % der Patienten; in Stadium 4 der Niereninsuffizienz waren 11,5 % der Patienten.

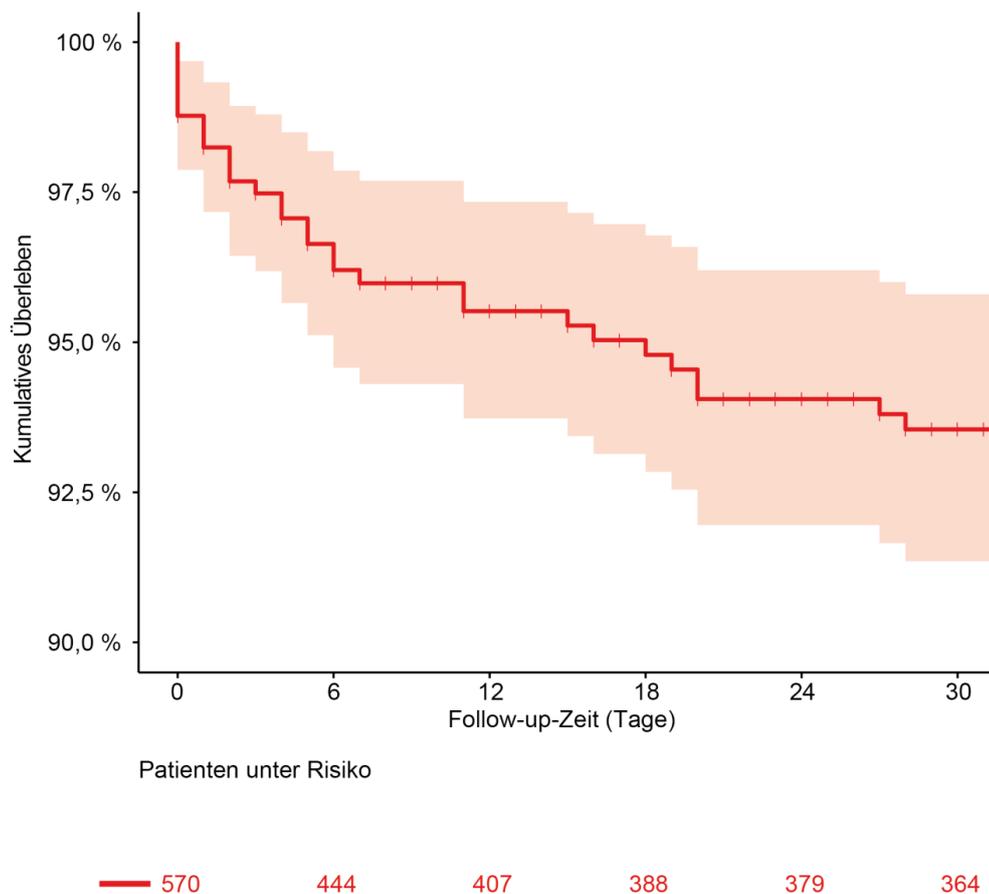
Das maximale hs-Troponin T im Stadium 1 zeigte sich signifikant höher (433 ng/l) als im Stadium 4 der Niereninsuffizienz (277 ng/l;  $p = 0,002$ ) bei einem signifikanten Korrelationskoeffizienten nach Spearman von  $r = -0,158$  ( $p < 0,001$ ) und folglich geringerer Effektstärke nach Cohen (Tabelle 7).

<b>Niereninsuffizienz</b>	<b>n</b>	<b>Prozent, %</b>	<b>hs-Troponin T max., ng/l (SD)</b>
Stadium 1 / normal	73	12,9	433 (619)
Stadium 2	195	34,6	316 (619)
Stadium 3	231	41	321 (906)
Stadium 4	65	11,5	277 (557)

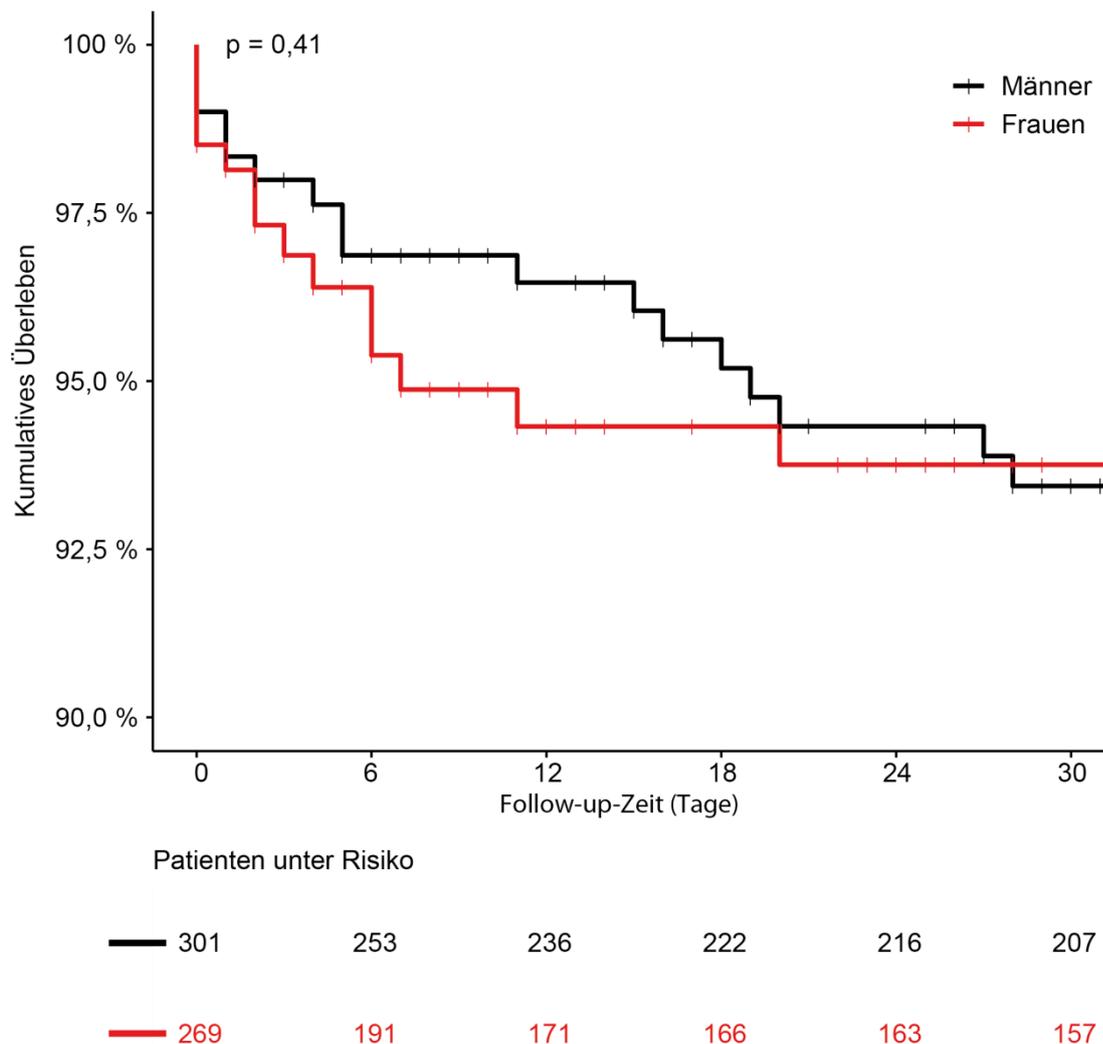
**Tabelle 7:** Einteilung in die Stadien der Niereninsuffizienz sowie Vergleich des maximalen hs-Troponin T (Mittelwerte);  $p = 0,002$ ;  $r = -0,158$  mit  $p < 0,001$  (n: Anzahl; r: Korrelationskoeffizient; SD: Standardabweichung)

### 3.5 Überlebensanalyse

Die durchschnittliche Follow-up-Zeit der Studienpopulation betrug 28,9 Monate bei einem 95 prozentigen CI von 27,7 bis 30,1 Monaten. Die Dauer des Follow-ups begann am Tag der durchgeführten Koronarangiographie. In Abbildung 4 ist die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt, die das kumulative Überleben der Studienpopulation in den ersten 30 Tagen des Follow-ups zeigt. Während dieser Zeit verstarben 32 Patienten (5,6 %): 18 Männer und 14 Frauen (Tabelle 8). Der unterschiedliche Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven für Patientinnen und Patienten (Abbildung 5) war nicht signifikant ( $p = 0,41$ ). Von den 32 Patienten verstarben 14 an einer kardiovaskulären Todesursache (Tabelle 8). Dies entspricht 43,8 % der in diesem Zeitraum verstorbenen Patienten und 2,5 % der gesamten Studienpopulation. Die Dropout-Rate für diesen Zeitraum beträgt 30,5 %: Für diese Patienten waren keine weiteren Daten in der elektronischen Patientenakte dokumentiert.



**Abbildung 4:** Kaplan-Meier-Kurve: Kumulatives Überleben der Studienpopulation und 95-prozentiges CI in den ersten 30 Tagen des Follow-ups (CI: Konfidenzintervall)



**Abbildung 5:** Kaplan-Meier-Kurve: Geschlechterspezifisches kumulatives Überleben der Patientinnen (rot) und Patienten (schwarz) in den ersten 30 Tagen des Follow-ups ( $p = 0,41$ )

	Männlich	Weiblich	insgesamt
30-Tage-Mortalität, n (%)	18 (3,16)	14 (2,46)	32 (5,61)
kardiovaskuläre Ursache, n (%)	8 (1,40)	6 (1,05)	14 (2,45)

**Tabelle 8:** 30-Tage- und kardiovaskuläre Mortalität der Studienpopulation in den ersten 30 Tagen des Follow-ups mit Aufteilung nach Geschlecht (n: Anzahl)

### 3.6 Pathophysiologie und Outcome

Die Ursache der Troponinerhöhung wird im Folgenden zusammengefasst (Tabelle 9): Bei 168 Patienten lag eine rhythmogene Ursache der Troponinerhöhung zu Grunde (unter anderem ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern, Kammerflimmern, Atrioventrikulärer-Block). Patienten mit einer rhythmogenen Diagnose stellten mit 29,5 % die größte Gruppe dar. In dieser Gruppe verstarben während des gesamten Follow-ups 16 Patienten (9,5 % der Gruppenpopulation). Dies entspricht 28,1 % der insgesamt 57 Verstorbenen während des Follow-ups. Somit stellt diese Gruppe den zweitgrößten Anteil der erfassten Todesfälle dar (Dropout-Rate nach 2 Jahren 84 %). Bei 14,6 % des Patientenkollektivs fanden sich andere kardiale Ursachen (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; dilatative Kardiomyopathie; kardiale Dekompensation; ischämische Kardiomyopathie; hypertensive Kardiomyopathie; links-, rechts-, oder biventrikuläre Dysfunktion; diastolische Funktionsstörung sowie Herzinsuffizienz mit erhaltener oder reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion). Eine hypertensive Entgleisung war bei 14,2 % der Grund der hs-Troponin T-Erhöhung.

Die höchste Gesamtmortalität lag in der viertgrößten Gruppe vor: 65 Patienten zeigten eine Infektion als Ursache der Troponinerhöhung. Hierbei handelte es sich vor allem um infektexazerbierte COPD, Sepsis oder virale Infektion. Von diesen wurde bei 19 Patienten der Tod während des gesamten Beobachtungszeitraumes dokumentiert. Dies entspricht 29,2 % der Patienten in dieser Gruppe und einem Drittel aller erfassten Verstorbenen.

Aufgrund einer Klappendysfunktion („valvulär“; hierzu zählten vor allem Aortenstenose, Aorteninsuffizienz, Mitralinsuffizienz, Trikuspidalinsuffizienz) zeigte sich bei 7,2 % (41 Patienten) das hs-Troponin T erhöht. Cerebrovaskuläre Ursachen (ischämischer Hirninfarkt oder zerebrale Blutung) begründeten bei zehn Patienten (1,8 %) die Troponinerhöhung. Als andere extrakardiale Ursachen wurden bei 18 Patienten (3,2 %) Lungenarterienembolie, terminale Niereninsuffizienz, Hypothermie, anaphylaktischer Schock, Synkope oder Drogenabusus erfasst.

Aus den Gruppen „Myokarditis“, „Anämie“, „mikrovaskuläre Dysfunktion“, „inflammatorische Erkrankung“ (Vaskulitis und systemische Sklerose) sowie „unbekannte Ursache“ wurde kein Todesfall während des Follow-ups dokumentiert.

Der Unterschied der Mittelwerte des maximalen hs-Troponin T in den vier patientenstärksten Diagnosegruppen („rhythmogene Ursache“, „hypertensive Entgleisung“,

„Infektion“, „andere kardiale Ursache“) stellte sich bei einem p-Wert von 0,089 als nicht signifikant dar. Die Diagnosegruppe „Infektion“ zeigte eine signifikant höhere Gesamtsterblichkeit mit einer Hazard Ratio (HR) von 7,00 (95 % CI 3,17 - 15,49;  $p < 0,001$ ; Tabelle 10).

Diagnosegruppe	Anzahl, n	Anteil Studienpopulation, %	Verstorben, n	Anteil, %
rhythmogene Ursache	168	29,5	16	9,5
andere kardiale Ursache	83	14,6	8	9,6
hypertensive Entgleisung	81	14,2	5	6,2
Infektion	65	11,4	19	29,2
valvuläre Ursache	41	7,2	5	12,2
Myokarditis	37	6,5	0	0,0
Takotsubo Kardiomyopathie	27	4,7	2	7,4
cerebrovaskuläre Ursache	10	1,8	1	10
Anämie	9	1,6	0	0,0
mikrovaskuläre Dysfunktion	6	1,1	0	0,0
inflammatorische Erkrankung	2	0,4	0	0,0
andere extra-kardiale Ursache	18	3,2	1	5,6
unbekannte Ursache	23	4,0	0	0,0

**Tabelle 9:** Einteilung der Studienpopulation in Diagnosegruppen und insgesamt erfasste Todesfälle (n: Anzahl)

Diagnose	Anzahl, n	hs-Troponin max., ng/l (SD)	HR (95 % CI)	p-Wert
rhythmogene Ursache	168	203 (287)	1,79 (0,79 - 4,04)	0,164
andere kardiale Ursache	83	308 (498)	1,66 (0,64 - 4,31)	0,296
hypertensive Entgleisung	81	213 (221)	1,37 (0,46 - 4,09)	0,574
Infektion	65	509 (1548)	7,00 (3,17 - 15,49)	< 0,001

**Tabelle 10:** Die Höhe des maximalen hs-Troponin-Wertes der patientenstärksten Diagnosegruppen (Mittelwerte;  $p = 0,089$ ) sowie die Hazard Ratio der Gesamtsterblichkeit (HR: Hazard Ratio; n: Anzahl; SD: Standardabweichung)

### 3.7 Prädiktoren der Gesamtsterblichkeit

In univariaten Analysen wurden die Einflussfaktoren der Gesamtmortalität untersucht (Tabelle 11). Die hierbei als signifikant bewerteten Variablen „Alter“, „Diabetes mellitus“, „vorbekannte koronare Herzkrankheit“, „frühere Revaskularisation“, „CABG“, „periphere arterielle Verschlusskrankheit“ (pAVK), „chronische Niereninsuffizienz“, „Vorhofflimmern“, „eGFR“ sowie die Maxima des hs-Troponin T, der CK-MB und der CK vor der Koronarangiographie wurden anschließend in der multivariaten Analyse getestet. Dabei stellten sich die Variablen „CABG“ ( $p = 0,032$ ), „hs-Troponin T, max.“ ( $p = 0,006$ ), „CK-MB, max.“ ( $p < 0,001$ ) und „eGFR“ ( $p < 0,001$ ) als signifikante Prädiktoren der Gesamtsterblichkeit dar (Tabelle 11).

Variable	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
Alter	1,04 (1,02 - 1,07)	0,001	1,02 (1,00 - 1,05)	0,102
weibliches Geschlecht	0,80 (0,47 - 1,37)	0,415		
BMI	0,99 (0,94 - 1,05)	0,802		
Diabetes mellitus	2,96 (1,72 - 5,08)	< 0,001	1,66 (0,93 - 2,95)	0,087
arterielle Hypertonie	0,89 (0,51 - 1,54)	0,669		
Dyslipidämie	0,96 (0,54 - 1,68)	0,874		
Nikotinabusus	0,92 (0,51 - 1,67)	0,791		
KHK-Familienanamnese positiv	0,23 (0,03 - 1,68)	0,148		
vorbekannte KHK	2,54 (1,49 - 4,31)	0,001	1,53 (0,34 - 6,92)	0,578
koronare Revaskularisation	2,49 (1,47 - 4,24)	0,001	0,81 (0,37 - 1,76)	0,595
CABG	3,36 (1,83 - 6,19)	< 0,001	2,01 (1,06 - 3,80)	0,032
PCI	1,56 (0,87 - 2,78)	0,137		
cerebrovaskuläre Erkrankung	1,05 (0,42 - 2,64)	0,914		
pAVK	3,50 (1,88 - 6,52)	< 0,001	1,43 (0,69 - 2,97)	0,340
COPD	1,08 (0,51 - 2,29)	0,841		
Herzinsuffizienz	1,73 (0,69 - 4,34)	0,243		
chronische Niereninsuffizienz	2,33 (1,37 - 3,95)	0,002	0,66 (0,36 - 1,23)	0,190
Vorhofflimmern	1,95 (1,13 - 3,35)	0,017	1,59 (0,88 - 2,89)	0,124
Zustand nach CPR	1,40 (0,19 - 10,10)	0,742		
LVEF	1,00 (0,98 - 1,02)	0,977		
hs-Troponin T, max.	1,00 (1,00 - 1,00)	< 0,001	1,00 (1,00 - 1,00)	0,006
CK, max.	1,00 (1,00 - 1,00)	0,008	1,00 (1,00 - 1,00)	0,811
CK-MB, max.	1,01 (1,00 - 1,01)	< 0,001	1,00 (1,00 - 1,01)	< 0,001
eGFR	0,96 (0,95 - 0,97)	< 0,001	0,97 (0,96 - 0,98)	< 0,001

**Tabelle 11:** Prädiktoren der Gesamtsterblichkeit: Uni- und multivariate Analyse (BMI: *Body Mass Index*; CABG: *Coronary Artery Bypass Grafting*; CI: Konfidenzintervall; CK: *Creatine Kinase*; CK-MB: *Creatine Kinase Myocardial Band*; COPD: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*; CPR: *Cardiopulmonary Resuscitation*; eGFR: *estimated Glomerular Filtration Rate*; HR: Hazard Ratio; hs-Troponin T: hochsensitives Troponin T; KHK: Koronare Herzkrankheit; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; pAVK: periphere Arterielle Verschlusskrankheit; PCI: *Percutaneous Coronary Intervention*)

## 4 Diskussion

Mit dieser Studie wurden Patienten untersucht, die ein erhöhtes hs-Troponin T, jedoch keine relevante koronare Obstruktion aufwiesen. Es erfolgte eine genaue Charakterisierung des Patientenkollektivs, eine Analyse der Ursachen der hs-Troponin T-Erhöhung und der 30-Tage-Mortalität sowie ein Herausarbeiten der Risikoprädiktoren der Gesamtsterblichkeit.

### 4.1 Vergleich des Patientenkollektivs

Mithilfe großer Myokardinfarkt-Register wurde in den letzten Jahren vermehrt die Prävalenz, Ätiologie und das Outcome von Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien untersucht. Die Prävalenz eines erhöhten Troponins und nicht-obstruktiven Koronarien unter allen diagnostizierten akuten Myokardinfarkten liegt nach dem ESC/ACC/AHA/WHF-Experten-Konsensus zur vierten Definition des Myokardinfarktes zwischen 6 bis 8 %. [4] In Studien variiert die Prävalenz bei unterschiedlichen Studienpopulationen von 1 % bis 25 %. [32, 38, 39]

In der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) wurde eine Lebenszeit-Prävalenz des akuten Myokardinfarktes von 4,7 % erhoben (erste Erhebungswelle 2008 - 2011). [2] Bei Frauen lag die Prävalenz bei 2,5 % und somit um mehr als die Hälfte niedriger als bei Männern mit 7 %. Die größte Lebenszeitprävalenz lag bei männlichen Patienten in der Altersgruppe von 70 bis 79 Jahren vor. [2] Von der Myokardschädigung mit Obstruktion der Koronararterien sind häufiger Männer als Frauen betroffen. [40, 41]

In der vorliegenden Studie, welche Patienten mit erhöhtem hs-Troponin T ohne signifikante Stenosen der epikardialen Herzkranzgefäße in der Koronarangiographie untersuchte, lag der Anteil der weiblichen Patienten bei 47,2 %, was einem nahezu ausgeglichenen Geschlechterverhältnis entspricht. Das Durchschnittsalter betrug 69 Jahre. Als Nebendiagnose wiesen die Patienten am häufigsten eine arterielle Hypertonie auf, gefolgt von den weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren Dyslipidämie, Nikotinabusus und Diabetes mellitus. Ein Drittel der Patienten wies eine KHK in der Anamnese auf. Ebenso viele waren chronisch niereninsuffizient. Ein Drittel der Patienten hatte bereits eine koronare Revaskularisation erhalten (2/3 PCI, 1/3 CABG).

Dieses Ergebnis entspricht der aktuellen Studienlage: Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien sind häufiger weiblich und jünger als Patienten mit Myokardinfarkt und obstruktiver koronarer Herzkrankheit und weisen weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. [38, 42–45] Zudem hatten diese Patienten seltener einen akuten Myokardinfarkt, ein akutes Koronarsyndrom oder eine Herzinsuffizienz in ihrer Anamnese. [43] Hjort et al. wiesen eine höhere Rate der Hyperlipidämie bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien im Vergleich zu Patienten mit Myokardinfarkt und obstruktiver koronarer Herzkrankheit nach, fanden jedoch keinen Unterschied des Alters sowie der Prävalenz von arterieller Hypertonie und eingeschränkter eGFR. [45]

In der vorliegenden Studie wiesen 34,2 % der Patienten eine vorbekannte Dyslipidämie auf. Dies entspricht in etwa der Prävalenz der diagnostizierten Dyslipidämie der deutschen Durchschnittsbevölkerung. In der DEGS1-Studie zeigte sich eine Prävalenz der Dyslipidämie von 64,5 % bei Männern und 65,7 % bei Frauen, wobei die Diagnose bei jeweils mehr als der Hälfte der Patienten bis zum Studienzeitpunkt unbekannt war. [46] Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie lag bei der vorliegenden Studienpopulation doppelt so hoch wie in der deutschen Durchschnittsbevölkerung (68,3 % vs. 31,6 %). [47]

Die Patienten stellten sich in dieser Studie vornehmlich mit einem NSTEMI und den klinischen Symptomen Angina pectoris und/oder Dyspnoe vor. Diese Beobachtung ist kongruent mit den Ergebnissen der VIRGO-Studie (*Variation In Recovery: Role of Gender on Outcomes of young acute myocardial infarction patients*) von Safdar et al., welche Angina pectoris als häufigstes Symptom bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien beobachtete. [38] Sowohl in der VIRGO-Studie als auch in einer Studie von Rakowski et al. aus dem polnischen ORPKI-Register (nationales polnisches PCI-Register) und in einer südkoreanischen Studie von Choo et al. wurden bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien ein NSTEMI deutlich häufiger beobachtet als ein STEMI. [38, 42, 48]

## 4.2 Medikamentöse Therapie

Bei Entlassung wurden den Patienten dieser Studie im Vergleich zur Aufnahmemedikation vermehrt Betablocker, RAAS-Inhibitoren, Statine und Diuretika verordnet. Auch die Blutverdünnung mit Aspirin und oralen Antikoagulantien (Marcumar oder direkten oralen Antikoagulantien) wurde intensiviert.

Die Studie von Lindahl et al. mit Patienten aus dem schwedischen SWEDEHEART-Register (*Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies*) zeigte 2017, dass RAAS-Inhibitoren das Outcome nicht nur bei Herzinfarkt mit reduzierter LVEF positiv beeinflussen, sondern auch bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien die Mortalität und Rate der Reinfarkte mindern. Verschiedene Mechanismen scheinen hierbei eine Rolle zu spielen: So senken RAAS-Inhibitoren den Blutdruck, senken den Sympathikotonus, vermindern die endotheliale Dysfunktion und üben antifibrotische Effekte auf das Myokard aus. Ebenso zeigte der Einsatz von Statinen diese positiven Effekte für die Sekundärprävention bei mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien. Grund hierfür ist vermutlich der pleiotrope Effekt von Statinen. Sie verlangsamen den atherosklerotischen Prozess und weisen einen protektiven Effekt auf die endotheliale Funktion auf. Zudem stabilisieren Statine Gefäßplaques, welche auch bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien einen Myokardinfarkt verursachen können. [49]

Auch Choo et al. zeigte, dass Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien, die mit RAAS-Inhibitoren und Statinen behandelt wurden, ein erniedrigtes 2-Jahres-Mortalitätsrisiko aufwiesen. [48]

Der Einsatz von Betablockern hingegen zeigte keinen relevanten Vorteil im Hinblick auf die Rate schwerer kardiovaskulärer Events. [48, 49] Jedoch zeigten Betablocker als einziges Medikament in der SWEDEHEART-Studie ein erniedrigtes Myokardinfarkt-Risiko bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien. [49]

Bei Einsatz von dualer Antikoagulation wurde kein Zusammenhang mit schweren kardialen Komplikationen nachgewiesen. Calcium-Antagonisten zeigten ebenfalls keinen Einfluss auf die Mortalität. [48, 49]

### 4.3 Pathophysiologie

Einer Troponinerhöhung bei Patienten ohne signifikante, interventionsbedürftige Koronarstenose liegt eine Vielzahl an Pathologien zugrunde. Zu den häufigsten Ursachen gehören eine Plaqueruptur oder -erosion, Koronararterienspasmus, koronare Embolie (verursacht durch Thromben, Calcium oder Vegetationen aus den Vorhöfen oder Ventrikeln), Koronararteriendissektion (eventuell mit intrakoronarem Hämatom), Tachyarrhythmien oder Bradykardien, Kardiomyopathien, Myokarditis, hypovolämischer Schock, Sepsis, hypertensive Entgleisung oder Hypotension. [32, 50, 51]

In dieser Studie fand sich als Ursache am häufigsten eine rhythmogene Störung, gefolgt von anderen kardialen Ursachen (wie Kardiomyopathien, kardiale Dekompensation oder diastolische Funktionsstörung), zudem hypertensive Entgleisungen, Infektionen, Herzklappenerkrankungen, Myokarditiden und Takotsubo-Kardiomyopathien. Die Diversität der Diagnosen macht deutlich, dass eine genaue Differenzierung und Behandlung der Ursache der Troponinerhöhung notwendig ist, um das bestmögliche Outcome zu erzielen.

Unter den vier patientenstärksten Gruppen (rhythmogene Ursache, andere kardiale Ursache, hypertensive Entgleisung, Infektion) stellte sich das maximale hs-Troponin T nicht signifikant unterschiedlich dar. Ein möglicher Pathomechanismus, der der Troponin T-Erhöhung in diesen vier Gruppen zu Grunde liegen könnte, ist eine Ischämie aufgrund eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. [4] Mögliche Ursachen für den erhöhten Sauerstoffbedarf oder das verminderte Sauerstoffangebot sind vielfältig. Dazu zählen unter anderem Rhythmusstörungen wie Tachy- oder Bradyarrhythmien, Kardiomyopathien und hypertensive Entgleisungen, ebenso wie Anämie, Koronarspasmen, Koronardissektion, Hypovolämie, Hypotension und die thyreotoxische Krise. [50, 51] Weitere Pathomechanismen, die zu der Troponin T-Erhöhung bei diesen Patienten führen können, sind koronare Embolien oder Thrombosen. Andere mögliche und häufige Ursachen scheinen Gerinnungsstörungen im Sinne einer Hyperkoagulabilität zu sein (z.B. Faktor-V-Leiden, Faktor VIII-Erhöhung, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Antiphospholipid-Syndrom, Heparin-induzierte Thrombozytopenie, Protein C/S-Mangel). So wird die Prävalenz einer Thrombophilie bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien mit 14 % angegeben. [52] Die Embolie bzw. Thrombose kann folglich zu Myokardnekrosen führen, wodurch Troponin T im Serum messbar wird. Bei Patienten mit erhöhtem Tro-

ponin und nicht-obstruktiven Koronarien ist hierbei entweder das mikrovaskuläre System betroffen oder es fand eine spontane (eventuell nur partielle) Rekanalisation des Gefäßes statt. [32, 51, 53]

Lag in der vorliegenden Studie der hs-Troponin T-Erhöhung eine Infektion zu Grunde, war dies ein äußerst starker Prädiktor der Gesamtmortalität (Mortalität bei vorliegender Infektion 33,3 %). Dies zeigt, dass bei dieser Patienten-Subgruppe nicht unbedingt die kardiale Symptomatik das Outcome beeinflusste, sondern die Grunderkrankung. Bei einer Infektion kommt der Körper in eine katabole Stoffwechsellage. Es werden vermehrt Katecholamine und inflammatorische Zytokine, wie Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-1 (IL-1) freigesetzt. [50] Diese Zytokine begünstigen unter anderem das Entstehen von reaktiven Sauerstoffspezies (*Reactive Oxygen Species*, ROS). ROS interagieren mit Membranphospholipiden der Zelle, wodurch sich deren Permeabilität ändert und die Durchlässigkeit für zytosolische Proteine erhöht wird. Durch diese Dysfunktion der Zellmembran entsteht ein Calcium-Überschuss im Zytosol, der Proteasen aktiviert. Zusätzlich zur katabolen Stoffwechsellage trägt dies zur Proteolyse von Muskelfasern bei. Dies macht sich besonders in der Skelettmuskulatur bemerkbar, aber auch die glatte Herzmuskulatur ist hiervon betroffen: Troponin T-Bestandteile gelangen folglich in die Blutbahn. [54, 55] In Tierstudien konnte nachgewiesen werden wie IL-6, TNF $\alpha$  und zirkulierende katabole Moleküle an speziellen Membranrezeptoren der Kardiomyozyten binden, eine intrazelluläre Kaskade aktivieren und dadurch Protein-Veränderungen induzieren: Die Proteinkinase B, ein Schlüsselprotein in dieser Kaskade, vermindert die Phosphorylierung des Enzyms *mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR) und setzt somit dessen Aktivität herab. Dies unterstützt den pro-katabolischen Effekt in der Zelle, da dadurch die Synthese von Überlebensproteinen (wie *eukaryotic initiation factor binding protein-1* und *S6 ribosomal protein*) inhibiert und das Ubiquitin-Proteasom-System aktiviert wird, was zum Abbau der intrazellulären Proteine führt. [56]

Des Weiteren führt die Bindung von TNF $\alpha$  an den Death-Rezeptor über den Caspase-8 vermittelten Signalweg zur Einleitung der Apoptose der Zelle. [57]

Die spezielle Pathogenese der kardialen Schädigung im Rahmen einer Sepsis wurde bereits genauer wissenschaftlich untersucht, weshalb sich hier die Pathophysiologie der Troponinfreisetzung gut nachvollziehen lässt. Die septische Kardiomyopathie ist eine bekannte Komplikation der Sepsis und führt häufig zum Tod kritisch kranker Patienten. [58] In der Regel handelt es sich bei der septischen Kardiomyopathie um

eine globale Dysfunktion mit linksventrikulärer Dilatation bei normalen oder erniedrigten Füllungsdrücken, einer erniedrigten LVEF und der Normalisierung der Herzfunktion innerhalb von 7 bis 10 Tagen. [59, 60] Teilweise geht dies auch mit einer normalen LVEF einher, verursacht durch die komplexen hämodynamischen Veränderungen während einer Sepsis. [60] Die Pathophysiologie besteht hierbei in der Freisetzung von Endotoxinen, endogenen inflammatorischen Zytokinen (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1) und einer erhöhten Produktion von Stickstoffmonoxid (NO). Eine hohe Konzentration von NO vermindert die myofibrilläre Reaktion auf Calcium, reguliert die beta-adrenergen Rezeptoren herunter und führt zu einer globalen mitochondrialen Dysfunktion. [59] Daraus resultiert der bereits beschriebene Proteinabbau. Der kontraktile Apparat wird beschädigt und die mikrovaskuläre Permeabilität der Kardiomyozyten erhöht, wodurch letztendlich Troponin im Serum nachweisbar wird. Zudem bauen die inflammatorischen Zytokine, wie TNF $\alpha$ , IL-1 und IL-6, Proteine in kleinere Fragmente ab. Sie ermöglichen somit die Freisetzung von niedermolekularen freien Troponin-Bruchstücken über die permeable Membran der Kardiomyozyten in den systemischen Blutkreislauf. [55] Dies könnte eine Erklärung für das Vorhandensein von Troponin T im Blutserum im Rahmen einer Sepsis bei fehlender Myozytennekrose liefern.

Mehrfach konnte, wie auch in dieser Studie, nachgewiesen werden, dass erhöhte kardi-ale Troponine mit einer signifikant höheren Mortalität bei Sepsis-Patienten assoziiert sind. [59–61] Eine Troponinbestimmung bei Sepsis-Patienten dient also nicht nur der Identifizierung eines akuten Myokardinfarktes, sondern insbesondere auch einer besseren Prognoseeinschätzung.

#### **4.4 Troponin T und Risikoprädiktoren**

Die kardialen Biomarker CK, CK-MB und hs-Troponin zeigten sich bei der vorliegenden Studienpopulation deutlich erhöht bei fast normaler LVEF. Die linksventrikuläre systoli-sche Funktion war dabei bei Frauen signifikant besser als bei Männern.

Die CK vor Koronarangiographie war bei Männern signifikant höher als bei Frauen, ebenfalls mit geringer Effektstärke. Dies ist teilweise durch die größere Muskelmasse von Männern erklärbar, weshalb auch die Referenzwerte der CK geschlechterspezifisch unterschiedlich sind. [36]

Die eGFR, hs-Troponin T und CK-MB konnten als signifikante Prädiktoren der Gesamtmortalität identifiziert werden. Die VIRGO-Studie zeigte, dass Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien signifikant niedrigere Troponin-Peaks aufwiesen als Patienten mit Myokardinfarkt und obstruktiver koronarer Herzkrankheit bei ähnlicher LVEF. [38]

Eine Beobachtung, welche auch von Hjort et al. in einer Untersuchung des SWEDEHEART-Registers bestätigt wurde. [45] Zudem wiesen Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien im Verlauf der Studie von Hjort et al. eine signifikant niedrigere Rate kardiovaskulärer Ereignisse auf. Ein höheres hs-Troponin T bedeutete eine schlechtere Prognose und eine erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse (vor allem erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz), jedoch nicht in Bezug auf die Gesamtmortalität. Hjort et al. wiesen als eine der Ersten nach, dass das hs-Troponin T nicht nur bei Patienten mit Myokardinfarkt und obstruktiver koronarer Herzkrankheit, sondern auch bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien einen wichtigen prognostischen Stellenwert besitzt: Ein höheres hs-Troponin T bedeutete unabhängig von anderen Einflüssen ein schlechteres Outcome und war genauso vorhersagekräftig bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien wie bei Patienten mit Myokardinfarkt und obstruktiver koronarer Herzkrankheit. [45]

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied des maximalen hs-Troponin T in den vier patientenstärksten Gruppen festgestellt werden. Auch das maximale hs-Troponin T bei infektiöser Genese, die in dieser Studie mit der höchsten Gesamtmortalität assoziiert war, zeigte sich nicht signifikant höher und besaß somit in dieser Studie keinen prognostischen Stellenwert in Bezug auf eine erhöhte Gesamtmortalität. Dies liegt vermutlich in der relativ kleinen Gruppengröße von 65 Patienten begründet. Zudem lassen sich die Daten der Gesamtmortalität in der vorliegenden Studie nur eingeschränkt beurteilen, da aufgrund des retrospektiven Designs keine lückenlose Nachverfolgung und Erfassung aller Todesfälle der Patienten möglich war (Dropout-Rate nach 2 Jahren 84%).

Dass Patienten mit Myokardinfarkt und obstruktiver koronarer Herzkrankheit insgesamt ein höheres hs-Troponin T aufweisen als Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien, lässt sich aus der Pathogenese schlussfolgern. Bei Patienten mit Myokardinfarkt und obstruktiver koronarer Herzkrankheit resultiert aus der Obstruktion einer oder mehrerer Koronararterien eine Ischämie des durch die Arterie

versorgten myokardialen Arealen. Studien haben gezeigt, dass dadurch mehr Zellen nekrotisch werden und somit mehr Troponin T im Blut messbar ist als bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien. [4, 45]

In dieser Studie wiesen Patienten mit einer erhaltenen Nierenfunktion höhere hs-Troponin T-Werte auf als Patienten mit einer Niereninsuffizienz. Eine vorbekannte chronische Niereninsuffizienz hatten 30 % der Patienten, jedoch zeigte sich bei 75,6 % der Patienten während des klinischen Aufenthaltes eine Niereninsuffizienz im Stadium 2 oder 3. Lediglich 12 % der Patienten zeigten eine eGFR im normwertigen Bereich. Dabei wiesen Patienten mit einer erhaltenen Nierenfunktion höhere hs-Troponin-Werte auf als Patienten mit einer eGFR im Stadium 4. Es ist mehrfach gezeigt worden, dass Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung ein erhöhtes hs-Troponin T auch in Abwesenheit einer koronaren Herzkrankheit aufweisen und eine Nierenfunktionsstörung mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Störungen assoziiert ist. [4, 62] Mögliche Ursachen hierfür sind unter anderem Anämie, Hypotonie, erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke, eine mikrovaskuläre Obstruktion sowie eine direkte toxische Auswirkung der Urämie auf das Myokard. [63]

Die in dieser Arbeit niedrigeren hs-Troponin T-Werte der niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zu solchen mit erhaltener Nierenfunktion stehen im Widerspruch zur bekannten Studienlage. [4, 5, 62, 64, 65] Ein möglicher Grund hierfür ist unter anderem das multimorbide Patientenkollektiv. Die Identifizierung eines bestimmten Faktors war jedoch mit den zur Verfügung stehenden Daten nicht möglich.

Dennoch stellt auch in dieser Studie die Nierenfunktion und somit die eGFR einen signifikanten Prädiktor der Gesamtmortalität dar. Dies konnte ebenso bei Patienten mit obstruktiver Koronarerkrankung gezeigt werden. [66, 67] Eine Analyse des deutschen *Chest Pain Unit*-Registers dokumentierte, dass Troponin-positive Patienten ohne Bedarf für eine Revaskularisation häufiger eine Niereninsuffizienz aufwiesen als Patienten, die eine Revaskularisation der Koronararterien erhalten hatten. [68]

Es lässt sich schlussfolgern, dass die Nierenfunktion bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien das Outcome der Patienten stark beeinflusst, weshalb die Aufmerksamkeit während der Behandlung besonders auf diese Funktion gerichtet sein sollte.

#### 4.5 30-Tage-Mortalität

Die 30-Tage-Mortalität betrug in dieser Studie 5,6 %, die kardiovaskuläre Mortalität in diesem Zeitraum 2,5 %. Die Kaplan-Meier-Kurven von Männern und Frauen zeigten keinen signifikanten Unterschied. Aufgrund einer Dropout-Rate in diesem Zeitraum von 30,5 % lassen sich die Daten der 30-Tage-Mortalität in diesem retrospektiven Kollektiv nur eingeschränkt beurteilen.

Die 12-Monats-Sterblichkeit von allen Myokardinfarktpatienten in Deutschland im Jahr 2008 wurde mit 28,1 % angegeben. [69] Die südkoreanische Studie von Choo et al. zeigte, dass das Auftreten von ST-Hebungen im EKG bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien mit einer größeren Gesamtsterblichkeit verbunden war. Das Risiko für einen kardiovaskulär bedingten Tod und erneuten Myokardinfarkt war für Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien gleich hoch wie für Patienten mit Myokardinfarkt und obstruktiver koronarer Herzkrankheit. Insgesamt zeigten allerdings Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien bei niedrigerem Risikoprofil ein ähnliches Outcome wie Patienten mit Myokardinfarkt und obstruktiver koronarer Herzkrankheit. [48] Auch in der US-amerikanischen VIRGO-Studie zeigte sich bei jungen Patienten bis 55 Jahren in Bezug auf Mortalität wie auch in Bezug auf psychosoziale und funktionelle Outcome-Parameter kein Unterschied zwischen Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien und Patienten mit Myokardinfarkt und obstruktiver koronarer Herzkrankheit. [38]

Andere Studien zeigen für Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien allerdings eine niedrigere Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisrate im Vergleich zu Patienten mit Myokardinfarkt und obstruktiver koronarer Herzkrankheit. Solche Unterschiede zwischen Studien sind unter anderem auf die große Heterogenität der Pathogenese mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien, auf unterschiedliche Definitionen sowie Unterschiede in Bezug auf Einschlusskriterien zurückzuführen. [43, 48] Beispielsweise waren in einer Studie der *University of Virginia* von Ouellette et al. die jährliche kardiale Mortalität, das Auftreten eines nicht tödlichen Myokardinfarktes sowie das Auftreten anderer kardialer Ereignisse bei Patienten mit Myokardinfarkt und obstruktiver koronarer Herzkrankheit deutlich größer als im Vergleich zu Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien. [44] Auch schwere kardiale Komplikationen und die Rehospitalisierungsrate aufgrund eines

akuten Myokardinfarktes oder einer Herzinsuffizienz im Ein-Jahres-Follow-up wurden bei Patienten mit Myokardinfarkt und obstruktiver koronarer Herzkrankheit im Vergleich zu Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien vermehrt beobachtet. [43]

#### **4.6 Limitationen und methodische Einschränkungen**

Die Studie weist durch ihr monozentrisches und retrospektives Design Limitationen auf. Es wurde eine große Population mit ausgeglichenem Geschlechterverhältnis über mehrere Jahre erfasst. Dem klinischen Alltag geschuldet, war die vorhandene Dokumentation auf die zurückgegriffen wurde zum Teil unvollständig. Dadurch war eine lückenlose Datenerhebung nicht für alle Studienteilnehmer möglich. Ebenso war aufgrund der Retrospektivität keine vollständige Nachverfolgung und Erfassung aller Todesfälle der Studienpopulation möglich, mit dem Ergebnis einer hohen Dropout-Rate. Dies schmälert insbesondere die Aussagekraft bezüglich der Mortalität dieses Patientenkollektives und erschwert die Bewertung der Risikoprädiktoren und des Outcomes der Patienten. Um die Überlebensanalyse mit weniger Verzerrung beurteilen zu können wurde die 30-Tage-Mortalität verwendet.

Die Studienpopulation entspricht nicht exakt der aktuell gültigen MINOCA Definition (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*; Myokardinfarkt ohne relevante Koronarobstruktion  $\geq 50\%$  in einem großen epikardialen Gefäß), weshalb das Patientenkollektiv nicht damit bezeichnet werden konnte. [4] Grund hierfür ist die Datenerfassung vor der Veröffentlichung des Konsensusdokuments 2018. [4, 5] Dies hat zur Folge, dass in dieser Studie generell Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiver koronarer Herzerkrankung in der Koronarangiographie eingeschlossen wurden, auch solche mit beispielsweise finaler Diagnose einer Myokarditis oder Takotsubo-Kardiomyopathie, die nach aktueller Definition nicht der MINOCA-Diagnose zugeordnet werden. [4] Dies erschwert auf der einen Seite den Vergleich zu Studien mit MINOCA-Patienten, andererseits war so die Charakterisierung einer interessanten breitgefächerten Patientenpopulation möglich.

Es wurden die Ausgangs-Laborwerte inklusive der kardialen Biomarker vor der Herzkatheteruntersuchung erfasst. Jedoch war es aufgrund des retrospektiven Designs der Studie nicht möglich gewesen, den weiteren Verlauf und die Dynamik der Laborwerte zu standardisierten Zeitpunkten zu erheben, sodass keine Aussage über die Dynamik der Laborwerte getroffen werden konnte. Insbesondere für die kardialen Biomarker

hs-Troponin T, CK und CK-MB wäre der Verlauf mit standardisierten Erhebungszeitpunkten interessant zu analysieren und sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Die Einteilung der Ätiologie der hs-Troponin T-Erhöhung war nicht immer eindeutig möglich, da retrospektiv nicht mit letzter Bestimmtheit definiert werden konnte, welche der vielfältigen Diagnosen die führende war. Verschiedene Pathologien (wie Vasospasmus, Koronardissektion, Plaqueruptur) ließen sich in dieser Studie nicht identifizieren, da sie eine spezielle Diagnostik (wie optische Kohärenztomografie, intravaskulärer Ultraschall, Vasospasmus induzierender Provokationstest oder kardiales MRT) erfordern, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht standardmäßig in der Medizinischen Klinik für Kardiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin durchgeführt wurden. Somit standen im retrospektiven Rahmen dieser Studie diese Daten nicht zur Auswertung zur Verfügung. Trotz eines multivariablen Ansatzes ist es möglich, dass gewisse zusätzliche Einflussfaktoren nicht berücksichtigt wurden. Ebenso kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden, da ausschließlich Patienten erfasst wurden, bei welchen eine Koronarangiographie durchgeführt wurde.

Nichtsdestotrotz liefert diese Studie durch ihr großes Patientenkollektiv zahlreiche aufschlussreiche Informationen über mögliche Ursachen und prognostische Bedeutung der hs-Troponin T-Erhöhung sowie Outcome und Risikoprädiktoren der Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien.

#### **4.7 Fazit und Ausblick**

Bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien ist die spezifische Pathogenese im klinischen Alltag weiter zu eruieren. Weitere Studien mit prospektivem, multizentrischen und randomisierten Design zur genauen Untersuchung der Ätiologie der Troponin T-Erhöhung bei diesen Patienten sind wünschenswert, um gezieltere Informationen über die Ursachen dieses Beschwerdebildes zu bekommen und folglich eine adäquate, an die Pathologie adaptierte weitere Diagnostik und Therapie zu gewährleisten. Hierfür ist Diagnostik zur detaillierten Evaluierung der Koronararterien mittels Koronarangiographie, intravaskulärem Ultraschall, optischer Kohärenztomographie, Vasospasmus-Provokationstest sowie auch ein kardiales MRT von großer Wichtigkeit. Auch die Dynamik der kardialen Biomarker ist von Relevanz für

zukünftige Untersuchungen mit dem Ziel, einen geeigneten Algorithmus für das diagnostische und therapeutische Vorgehen zu etablieren. Der zukünftige Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen und Patienten mit obstruktiven Koronarien kann eine weitere Differenzierung des in dieser Arbeit ermittelten Risikoprofils ermöglichen. Ein Langzeit-Follow-up ist nötig, um die therapeutischen Strategien zu beurteilen: Die seit Dezember 2019 laufende multinationale, multizentrische und randomisierte Phase-4-Studie MINOCA-BAT (*Randomized Evaluation of Beta Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor / Angiotensin Receptor Blocker Treatment in Patients with Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*) untersucht aktuell den Einfluss von Betablockern, ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern bei Patienten mit erhöhtem Troponin und nicht-obstruktiven Koronarien bezüglich Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse. Die Arbeit wird weitere wichtige Informationen über die therapeutischen Effekte und Langzeitwirkungen bei den betroffenen Patienten geben. Das Ende der Studie ist für Oktober 2024 geplant. [70]

## 5 Literaturverzeichnis

1. Forßmann W. The Role of Heart Catheterization and Angiocardiology in the Development of Modern Medicine; Nobel Lecture. 1956  
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1956/forssmann/lecture/>.  
Stand: 06.02.2021.
2. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2013; 56(5-6):650–5.
3. Statistisches Bundesamt (Destatis). Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2018. 2020 <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html>. Stand: 26.07.2020.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD: the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Circulation. 2018; 138(20):e618-e651.
5. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2019) ESC Pocket Guidelines. 4. Definition des Myokardinfarktes. Version 2018, Börm Bruckmeier Verlag GmbH Grünwald Kurzfassung des Joint ESC/ACC/AHA/WHF Expert Consensus Document on the 2018 Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction.
6. Hammer A. Ein Fall von thrombotischem Verschlusse einer der Kranzarterien des Herzens. Wiener Medizinische Wochenschrift. 1878; 28(5):98–102.
7. Forßmann W. Die Sondierung des Rechten Herzens. Klinische Wochenschrift. 1929; 8(45):2085–7.
8. Nicholls M. Werner Forssmann Nobel Prize for physiology or medicine 1956; Nobel Laureate series. Eur Heart J. 2020; 41(9):980–2.
9. World Health Organization Expert Committee. Hypertension and coronary heart disease: classification and criteria for epidemiological studies: First report of the expert committee on cardiovascular diseases and hypertension. World Health Organ Tech Rep Ser. 1959; 58(168):1–28.
10. Ladue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. Science. 1954; 120(3117):497–9.

11. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016; 4(10):194.
12. Panteghini M. Enzyme and muscle diseases. *Current opinion in rheumatology.* 1995; 7(6):469–74.
13. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, Plein S, Mueller C, Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med.* 2017; 12(2):147–55.
14. Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E, Abbottsmith C, Hedges JR, Barsan WG, Sperling M, Chen I-W, Embry S, Kereiakes D. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Annals of Emergency Medicine.* 1987; 16(8):851–6.
15. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjöld A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *American Heart Journal.* 2004; 148(4):574–81.
16. Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. *Clin Chim Acta.* 2006; 369(2):179–87.
17. World Health Organization. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease: Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation.* 1979; 59(3):607–9.
18. Endo M. Obituary: Setsuro Ebashi (1922-2006): Physiologist who uncovered the regulatory role of calcium in cells. *Nature.* 2006; 442(7106):996.
19. Ebashi S. Third Component Participating in the Superprecipitation of 'Natural Actomyosin'. *Nature.* 1963; 200:1010.
20. Ebashi S, Endo M. Calcium and muscle contraction. *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* 1968; 18:123–83.
21. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem.* 1992; 38(3):386–93.
22. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kübler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 1989; 21(12):1349–53.
23. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem.* 2010; 56(2):254–61.

24. Carlton EW, Cullen L, Than M, Gamble J, Khattab A, Greaves K. A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. *Heart*. 2015; 101(13):1041–6.
25. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *American Heart Journal*. 2011; 162(1):81–8.
26. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 1991; 67(16):1360–7.
27. Freda BJ, Tang WHW, van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: Review and Clinical Implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40(12):2065–71.
28. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. 2014; 35(9):552–6.
29. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020; 00:1–79.
30. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 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). *Eur Heart J*. 2016; 37(3):267–315.
31. El Sabbagh A, Prasad M, Zack CJ, Widmer RJ, Karon BS, Lerman A, Jaffe AS. High-Sensitivity Troponin in Patients With Coronary Artery Endothelial Dysfunction. *J Invasive Cardiol*. 2018; 30(11):406–10.
32. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, de Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen K, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017; 38(3):143–53.

33. Nordenskjöld AM, Baron T, Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. *Int J Cardiol.* 2018; 261:18–23.
34. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2):119–77.
35. Herold G. *Innere Medizin 2016: eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Köln, Gerd Herold. 2015. p. 210-218.
36. Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH. Leistungsverzeichnis Labor Berlin <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis/>. Stand: 01.08.2020.
37. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; (39):1-266.
38. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, Reynolds HR, Geda M, Bueno H, Dziura JD, Krumholz HM, D'Onofrio G. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(13):e009174.
39. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice- Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2019; 8(1):54–62.
40. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, Simes RJ, White HD, van de Werf F, Topol EJ, Hochman JS, Newby LK, Harrington RA, Califf RM, Becker RC, Douglas PS. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA.* 2009; 302(8):874–82.
41. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CNB, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, Douglas PS, Krone RJ, McKay CR, Block PC, Hewitt K, Weintraub WS, Peterson ED. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation.* 2008; 117(14):1787–801.
42. Rakowski T, de Luca G, Siudak Z, Plens K, Dziewierz A, Kleczyński P, Tokarek T, Węgiel M, Sadowski M, Dudek D. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. *J Thromb Thrombolysis.* 2019; 47(3):462–6.

43. Dreyer RP, Tavella R, Curtis JP, Wang Y, Pauspathy S, Messenger J, Rumsfeld JS, Maddox TM, Krumholz HM, Spertus JA, Beltrame JF. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: outcomes in a Medicare population. *Eur Heart J*. 2020; 41(7):870–8.
44. Ouellette ML, Löffler AI, Beller GA, Workman VK, Holland E, Bourque JM. Clinical Characteristics, Sex Differences, and Outcomes in Patients With Normal or Near-Normal Coronary Arteries, Non-Obstructive or Obstructive Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(10):e007965.
45. Hjort M, Lindahl B, Baron T, Jernberg T, Tornvall P, Eggers KM. Prognosis in relation to high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *American Heart Journal*. 2018; 200:60–6.
46. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, Gößwald A, Busch MA. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013; 56(5-6):661–7.
47. Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, Diederichs C, Ellert U. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. *J Hum Hypertens*. 2015; 29(4):247–53.
48. Choo EH, Chang K, Lee KY, Lee D, Kim JG, Ahn Y, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Kim H-S, Jeong MH, KAMIR-NIH Investigators. Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(14):e011990.
49. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, Jernberg T. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017; 135(16):1481–9.
50. Sternberg M, Pasini E, Chen-Scarabelli C, Corsetti G, Patel H, Linardi D, Onorati F, Faggian G, Scarabelli T, Saravolatz L. Elevated Cardiac Troponin in Clinical Scenarios Beyond Obstructive Coronary Artery Disease. *Med Sci Monit*. 2019; 25:7115–25.
51. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, Lerman A, Cushman M, Kumbhani DJ, Arslanian-Engoren C, Bolger AF, Beltrame JF; on behalf of the American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery

- Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(18):e891-e908.
52. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015; 131(10):861–70.
  53. Kovacs IB, Gorog DA, Yamamoto J. Enhanced spontaneous thrombolysis: a new therapeutic challenge. *J Thromb Thrombolysis*. 2006; 21(3):221–7.
  54. Mittal TK, Reichmuth L, Ariff B, Rao PPG, Baltabaeva A, Rahman-Haley S, Kabir T, Wong J, Dalby M. Imaging diagnoses and outcome in patients presenting for primary angioplasty but no obstructive coronary artery disease. *Heart*. 2016; 102(21):1728–34.
  55. Pasini E, Corsetti G, Aquilani R, Romano C, Picca A, Calvani R, Dioguardi FS. Protein-Amino Acid Metabolism Disarrangements: The Hidden Enemy of Chronic Age-Related Conditions. *Nutrients*. 2018; 10(4).
  56. Flati V, Pasini E, D'Antona G, Specca S, Toniato E, Martinotti S. Intracellular mechanisms of metabolism regulation: the role of signaling via the mammalian target of rapamycin pathway and other routes. *The American Journal of Cardiology*. 2008; 101(11A):16E-21E.
  57. Scarabelli TM, Gottlieb RA. Functional and clinical repercussions of myocyte apoptosis in the multifaceted damage by ischemia/reperfusion injury: old and new concepts after 10 years of contributions. *Cell Death Differ*. 2004; 11:144-52.
  58. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent J-L, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41(2):580–637.
  59. Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care*. 2015; 3:48.
  60. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care*. 2014; 29(4):500–11.
  61. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, Poterucha JT, Kashyap R, Kashani K, Jaffe AS, Jentzer JC. Role of Admission Troponin-T and Serial Troponin-T Testing in Predicting Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9):e005930.
  62. Wang F, Ye P, Luo L, Xu R, Bai Y, Wu H. Association of glomerular filtration rate with high-sensitivity cardiac troponin T in a community-based population study in Beijing. *PLoS ONE*. 2012; 7(5):e38218.

63. Januzzi JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J*. 2012; 33(18):2265–71.
64. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, Kleijnen VW, van der Sande FM, Wodzig WK, Kooman JP, van Dieijen-Visser MP. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem*. 2009; 46(Pt 4):283–90.
65. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger P, Puelacher C, Rentsch K, Honegger U, Schumacher C, Zurbruggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation*. 2015; 131(23):2041–50.
66. Stähli BE, Gebhard C, Gick M, Ferenc M, Mashayekhi K, Buettner HJ, Neumann F-J, Toma A. Outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion according to baseline renal function. *Clin Res Cardiol*. 2018; 107(3):259–67.
67. Best PJM, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, Berger PB. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39(7):1113–9.
68. Illmann A, Riemer T, Erbel R, Giannitsis E, Hamm C, Haude M, Heusch G, Maier LS, Münzel T, Schmitt C, Schumacher B, Senges J, Voigtländer T, Mudra H. Disease distribution and outcome in troponin-positive patients with or without revascularization in a chest pain unit: results of the German CPU-Registry. *Clin Res Cardiol*. 2014; 103(1):29–40.
69. Heller G, Babitsch B, Günster C, Möckel M. Mortality following myocardial infarction in women and men: an analysis of insurance claims data from inpatient hospitalizations. *Dtsch Arztebl Int*. 2008; 105(15):279–85.
70. ClinicalTrials.gov. Randomized Evaluation of Beta Blocker and ACEI/ARB Treatment in MINOCA Patients - MINOCA-BAT; ClinicalTrials.gov Identifier NCT03686696, EudraCT number 2018-000889-11: Uppsala University. 2018 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03686696>. Stand: 19.09.2020.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marei Teresa Kersch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*„Hochsensitives Troponin T und Outcome bei Patienten mit Myokardschädigung ohne Koronarobstruktion“*

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

---

Datum

---

Unterschrift

## **Anteilserklärung**

Frau Marei Teresa Kerschl hatte folgenden Anteil an der Publikation:

Steiner J, Kerschl M, Erbay A, Abdelwahed YS, Jakob P, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Impact of renal function on outcomes of patients with cardiac troponin elevation and non-obstructive coronary arteries. International Journal of Cardiology. 2021; 333: 29-34.

Beitrag im Einzelnen: Erhebung der Primärdaten, Mitarbeit bei statistischen Analysen, Mitarbeit beim Verfassen des Manuskriptes.

---

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Publikationsliste**

### **2021**

Steiner J, Kerschl M, Erbay A, Abdelwahed YS, Jakob P, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Impact of renal function on outcomes of patients with cardiac troponin elevation and non-obstructive coronary arteries. *International Journal of Cardiology*. 2021; 333: 29-34.

### **2019**

Steiner J, Kerschl M, Erbay A, Mochmann H-C, Nolte C, Skurk C, Lauten A, Endres M, Landmesser U, Leistner DM, Stähli BE. Diagnoses and Outcomes Following Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA): Insights from the Charité Cath Registry. Poster für die 85. DGK-Jahrestagung, Mannheim 2019

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben, meinen Dank aussprechen:

Zunächst möchte ich Frau Professorin Barbara Elisabeth Stähli für die Möglichkeit danken, meine Dissertation in der Medizinischen Klinik für Kardiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin anfertigen und trotz räumlicher Distanz beenden zu können.

Frau Dr. Julia Steiner danke ich für die Betreuung und Erreichbarkeit vor Ort.

Herzlich danken möchte ich meinen Eltern Eva und Rupert Kerschl wie auch meiner Patentante Andrea Jahnen für Rückhalt und Unterstützung in Wort und Tat während meiner gesamten bisherigen Ausbildung und der Dissertation. Ohne Euch wäre vieles nicht möglich gewesen.

Ebenso meinem Bruder Julian Kerschl für stetige Erreichbarkeit, Motivation und Support: Danke, dass ich immer auf dich zählen kann.

Carsten Scheffers danke ich für fortwährendes Verständnis und Ermutigung, insbesondere während des Endspurts.