



**Technische Universität München**  
**TUM School of Medicine and Health**

**Diagnostischer Wert des hochsensitiven Troponins T zur  
Vorhersage eines Myokardinfarkts Typ 1 bei Patienten mit  
akuter Herzinsuffizienz**

**Alisa Schneider**

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer  
Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

**Vorsitz:** **apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger**

**Prüfer der Dissertation:** **1. Prof. Dr. Christian Kupatt-Jeremias**  
**2. Prof. Dr. Hendrik Sager**

Die Dissertation wurde am 02.02.2023 bei der  
Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 15.08.2023 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	4
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	5
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	6
<b>1. Einleitung</b> .....	8
1.1 Akute Herzinsuffizienz.....	8
1.2 Das hochsensitive Troponin .....	10
1.3 Der Nicht-ST-Hebungsinfarkt im Kontext der akuten Herzinsuffizienz .....	12
1.3.1 Die Myokardschädigung und die Myokardinfarkt Typen 1 und 2.....	13
1.3.2 Das diagnostische Dilemma .....	15
1.4 Zielsetzung und Fragestellung der Studie .....	16
<b>2. Material und Methoden</b> .....	18
2.1 Studiendesign und Studienpopulation .....	18
2.2 Datenerhebung .....	19
2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	19
2.2.2 Weiterführende nicht-invasive Diagnostik.....	20
2.2.3 Laborchemische Bestimmung des hochsensitiven Troponins T und weiterer Blutwerte.....	21
2.2.4 Invasive Koronarangiographie und Revaskularisation .....	22
2.2.5 Diagnostische Kriterien: Myokardschädigung, Myokardinfarkt Typen 1 und 2 .....	22
2.2.6 Follow-up.....	24
2.3 Statistik .....	24
2.3.1 Veranschaulichung der diagnostischen Gütekriterien .....	25
<b>3. Ergebnisse</b> .....	27
3.1 Baseline-Charakteristika der Studienpopulation .....	27
3.2 Ergebnisse der weiterführenden Diagnostik .....	30
3.2.1 Elektrokardiographie .....	30
3.2.2 Echokardiographie .....	31
3.2.3 Laborchemische Diagnostik .....	32
3.2.4 Ergebnisse der invasiven Koronarangiographie und Revaskularisation .....	33

3.3	Diagnostische Genauigkeit des hochsensitiven Troponins T zur Identifikation eines Myokardinfarkts Typ 1 .....	33
3.4	Klinisches Outcome .....	36
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>38</b>
4.1	Einordnung der Hauptergebnisse in den aktuellen Stand der Forschung .....	38
4.2	Troponinerhöhungen bei akuter Herzinsuffizienz.....	44
4.2.1	Die Häufigkeit von Troponinerhöhungen bei Herzinsuffizienz.....	44
4.2.2	Ursachen einer Troponinerhöhung .....	45
4.2.3	Konsequenzen für die klinische Anwendung .....	50
4.3	Klinisches Outcome .....	52
4.4	Limitationen.....	53
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>55</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>57</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>69</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Schematische Darstellung des Troponinkomplexes und der Myofilamente .....	11
<b>Abbildung 2:</b> Vereinfachte Darstellung zur Definition eines akuten Myokardinfarkts .....	13
<b>Abbildung 3:</b> Diagnostische Einteilung der Patienten mit einer Troponinerhöhung oberhalb der 99. Perzentile .....	14
<b>Abbildung 4:</b> Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
<b>Abbildung 5:</b> Übersichtliche Darstellung der für die Studie genutzten Kriterien für eine Myokardschädigung und einen Myokardinfarkt .....	23
<b>Abbildung 6:</b> Studienflussdiagramm .....	27
<b>Abbildung 7:</b> Anteil der Kriterien eines akuten Koronarsyndroms in der Studienpopulation mit akuter Herzinsuffizienz.....	28
<b>Abbildung 8:</b> ROC-Analyse für die Vorhersage eines Myokardinfarkts Typ 1 anhand des hs-cTnT.....	35
<b>Abbildung 9:</b> Vorhersageanalyse in Abhängigkeit von hs-cTnT-Konzentrationen .....	36
<b>Abbildung 10:</b> Regressionsanalyse für den Einfluss eines Myokardinfarkts Typ 1 auf die 30-Tages-Mortalität .....	37
<b>Abbildung 11:</b> Darstellung von beispielhaften myokardschädigenden Faktoren – Myokardschädigung und Myokardinfarkt Typ 2 .....	49

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Vierfeldertafel zur Untersuchung der diagnostischen Testgüte des hs-cTnT .....	25
<b>Tabelle 2:</b> Berechnung der diagnostischen Gütekriterien .....	26
<b>Tabelle 3:</b> Baseline-Charakteristika .....	29
<b>Tabelle 4:</b> Elektrokardiographische Ergebnisse.....	30
<b>Tabelle 5:</b> Echokardiographische Ergebnisse.....	31
<b>Tabelle 6:</b> Ergebnisse der laborchemischen Diagnostik .....	32
<b>Tabelle 7:</b> Koronarangiographische Ergebnisse .....	33
<b>Tabelle 8:</b> Diagnostische Genauigkeit verschiedener hs-cTnT-Grenzwerte zur Vorhersage eines Myokardinfarkts Typ 1.....	34

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADHF	Akut dekompensierte Herzinsuffizienz
AHA	American Heart Association
AHF	Akute Herzinsuffizienz
AUC	Area under curve
CABG	Koronararterien-Bypass
CHF	Chronische Herzinsuffizienz
CK	Kreatinkinase
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig reduzierter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
hs-cTn	hochsensitives kardiales Troponin
hs-cTnI	hochsensitives kardiales Troponin I
hs-cTnT	hochsensitives kardiales Troponin T
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
NPV	negativer prädiktiver Wert
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NT-proBNP	n-terminal pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association

pAVK .....periphere arterielle Verschlusskrankheit  
PCI .....Perkutane Koronarintervention  
PPV .....positiver prädiktiver Wert  
ROC .....Receiver Operating Characteristic  
RV/RA Gradient ..... systolischer Druckgradient zwischen dem rechten Ventrikel und  
rechten Atrium  
STEMI ..... ST-Hebungsinfarkt  
T1MI .....Myokardinfarkt Typ 1  
T2MI .....Myokardinfarkt Typ 2  
TAPSE..... tricuspid annular plane systolic excursion  
TTE..... transthorakale Echokardiographie  
V.a. .... Verdacht auf  
WHF ..... World Heart Federation

# 1. Einleitung

## 1.1 Akute Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, das aufgrund einer strukturellen oder funktionellen kardialen Beeinträchtigung mit einem erniedrigten Herzzeitvolumen, erhöhten kardialen Füllungsdrücken oder deren Kombination einhergeht (McDonagh et al., 2021). Hieraus resultieren eine inadäquate Blut- und Sauerstoffversorgung des Körpers in Ruhe oder bei Belastung (Hoppe et al., 2005).

Eine akute Herzinsuffizienz (AHF) kann als eine akut auftretende Erstmanifestation, eine sog. de-novo AHF oder als eine akute symptomatische Verschlechterung einer vorbekannten chronischen Herzinsuffizienz (CHF) auftreten. Man spricht im zweiten und häufigeren Fall von einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz (ADHF). In beiden Fällen sind aufgrund der akuten Klinik eine rasche Diagnostik und Therapieeinleitung essentiell. (McDonagh et al., 2021)

Etwa 1–2 % der westlichen Bevölkerung leiden an einer Herzinsuffizienz (Conrad et al., 2018; Mosterd & Hoes, 2007). Die mit dem Alter ansteigende Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung (Bleumink et al., 2004; McMurray & Stewart, 2000) stellen in Hinblick auf den demographischen Wandel und der damit einhergehenden älteren Bevölkerungsstruktur sowohl eine große Last für die Versorgungsstruktur im Gesundheitswesen als auch eine gesundheitsökonomische Herausforderung dar (Heidenreich et al., 2013). Im Jahr 2006 war die Herzinsuffizienz erstmals der führende Hospitalisierungsgrund Deutschlands (Neumann et al., 2009). Nahezu ein Viertel der Patienten wird innerhalb der ersten dreißig Tage (Joynt & Jha, 2011) und etwa die Hälfte der Patienten innerhalb eines Jahres erneut rehospitalisiert (Maggioni et al., 2013). Die Mortalität der Herzinsuffizienz ist insbesondere in den ersten dreißig Tagen nach Hospitalisierung mit ca. 11 % sehr hoch (Bueno et al., 2010; Krumholz et al., 2009). Nach fünf Jahren leben nur noch annähernd 50 % der Betroffenen (Roger et al., 2004). Die epidemiologischen Daten verdeutlichen somit eindeutig den Stellenwert dieser Erkrankung im Gesundheitswesen.

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt eine der häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz dar (Niemenen et al., 2006) und ist bei mehr als der Hälfte der Patienten als Komorbidität vorzufinden (Fox et al., 2001; Gheorghide et al., 2005; Niemenen et al., 2006). Einzelne kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas und Nikotinabusus können den Ausgangspunkt für die Entwicklung einer KHK oder eines Myokardinfarkts sein und über eine akute myokardiale



Schädigung sowie längerfristige kardiale Umbauprozesse (kardiales Remodeling) eine ischämische Herzinsuffizienz hervorrufen (Dzau & Braunwald, 1991). Weitere Erkrankungen und Faktoren, die zu einer Herzinsuffizienz führen oder zur Entwicklung dieser beitragen, sind beispielsweise nicht-ischämische Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, tachykarde oder bradykarde Herzrhythmusstörungen, die arterielle Hypertonie, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), die chronische Niereninsuffizienz, infektiöse oder infiltrative Erkrankungen, endokrine Störungen, kardiotoxische Medikamente sowie Alkohol- und Drogenabusus (McDonagh et al., 2021). Je nach Ausprägung besteht bei einigen der genannten Ursachen die Möglichkeit einer akuten Manifestation der Erkrankung im Sinne einer AHF. Eine unzureichende Verschreibung oder Einnahme der Herzinsuffizienzmedikation kann ferner zur symptomatischen Verschlechterung führen (Ponikowski et al., 2016). Neben der akuten Aortendissektion und der Lungenarterienembolie ist insbesondere ein Myokardinfarkt aufgrund der hämodynamischen Auswirkungen und Komplikationen ein bedeutender Auslöser, der rasch in einer AHF münden kann (McDonagh et al., 2021).

Es werden verschiedene Klassifikationen für die Herzinsuffizienz genutzt. Je nachdem, welcher Ventrikel primär beeinträchtigt ist, werden eine führende Linksherzinsuffizienz, eine führende Rechtsherzinsuffizienz oder bei biventrikulärer Beeinträchtigung eine globale Herzinsuffizienz unterschieden. Außerdem kann eine systolische Dysfunktion, die mit einer verminderten Kontraktionskraft und einem reduzierten Schlagvolumen einhergeht, von einer diastolischen Dysfunktion abgegrenzt werden. Bei letzterer kommt es zu einer Abnahme der ventrikulären Relaxation bzw. passiven Dehnbarkeit mit verminderter ventrikulärer Füllung und erhöhtem Füllungsdruck (Mandinov et al., 2000). Aufgrund der bei vielen Patienten bestehenden kombinierten Funktionsstörung wird die Herzinsuffizienz heutzutage echokardiographisch in Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) (McDonagh et al., 2021), die dem Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen linksventrikulären Füllungsvolumen entspricht (Stierle & Weil, 2020), eingeteilt. Es wird hierbei eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), d.h. einer LV-EF von  $\geq 50\%$ , jedoch diastolischer Dysfunktion, von einer Herzinsuffizienz mit mäßiggradig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF), d.h. einer LV-EF von 41–49% und einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), d.h. einer LV-EF  $\leq 40\%$  abgegrenzt (McDonagh et al., 2021).

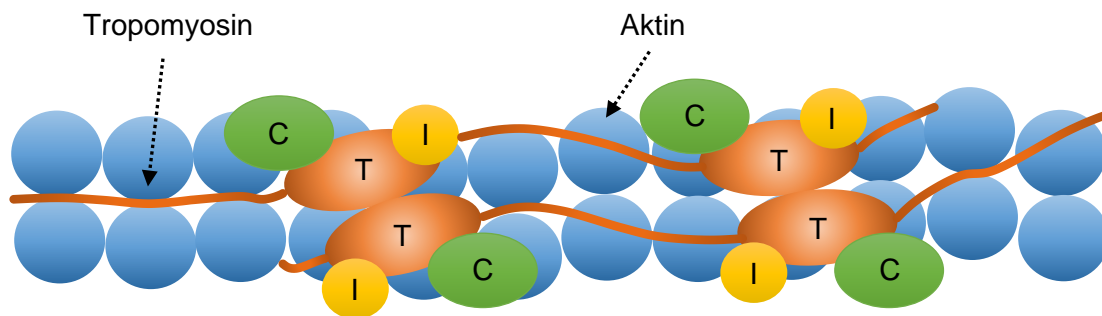
Die Symptome und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz sind in der Mehrheit eher unspezifisch und können die Abgrenzung zu anderen Krankheiten erschweren (McDonagh et al., 2021). Wie von Arrigo et al. und Harjola et al. zusammengefasst, sind Zeichen einer Hypoperfusion sowie einer pulmonal- und systemvenösen Stauung charakteristisch. Die

Folgen einer linksführenden Herzinsuffizienz können einerseits eine pulmonalvenöse Stauung, Pleuraergüsse oder gar ein Lungenödem sein. Als klinisches Korrelat sind oftmals Dyspnoe, Orthopnoe und auskultierbare Rasselgeräusche vorzufinden. Andererseits kann eine Hypoperfusion der Peripherie mit einer Abnahme der Belastbarkeit sowie Beeinträchtigung der Organfunktionen resultieren. Die klinischen Konsequenzen können neben einer arteriellen Hypotonie ferner eine Beeinträchtigung der Myokard-, Nieren- und Gehirnperfusion mit Angina pectoris, Oligurie und gestörter Vigilanz sein. Im ungünstigsten Fall kommt es zu einem kardiogenen Schock. Bei einer führenden Rechtsherzinsuffizienz besteht dagegen ein Rückstau des Blutes in den systemvenösen Kreislauf mit möglicherweise peripheren Ödemen, Jugularvenenstauung durch Erhöhung des zentralvenösen Drucks, Stauung der Organe (Stauungsleber, Stauungsgastritis, Stauungsniere) und Aszites (Arrigo et al., 2016; Harjola et al., 2017).

Der Organismus versucht das reduzierte Herzzeitvolumen und die erhöhten kardialen Füllungsdrücke über bestimmte adaptive Mechanismen, u.a. neurohormonelle Aktivierung, RAAS-Aktivierung und ventrikuläres Remodeling zu kompensieren, die allerdings langfristig zur Progression der Herzinsuffizienz beitragen (Kemp & Conte, 2012).

## **1.2 Das hochsensitive Troponin**

Troponine sind Proteine, die calciumabhängig die Interaktion zwischen den kontraktile Myofilamenten Aktin und Myosin regulieren und über diesen Mechanismus die Muskelkontraktion im quergestreiften Herz- und Skelettmuskelgewebe steuern (Adams et al., 1993). Man unterscheidet drei Untereinheiten, die zusammen den Troponinkomplex bilden: Troponin T, Troponin I und Troponin C (Greaser & Gergely, 1971, 1973). Troponin T verankert als Tropomyosin-bindende Untereinheit das Troponin am Aktin (Raggi et al., 1989), Troponin I hemmt die Interaktion zwischen Aktin und Myosin im erregungsfreien Intervall (Cummins & Perry, 1978) und Troponin C bindet Calciumionen (Greaser & Gergely, 1973) aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (Parmacek & Leiden, 1991). Hierdurch wird eine calciumabhängige Konformationsänderung des Troponins I und Tropomyosins ausgelöst, sodass die Aktin-Myosin-Interaktion, das Gleiten der Myofilamente und die Muskelkontraktion ermöglicht werden (Parmacek & Leiden, 1991). (Abbildung 1)



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des Troponinkomplexes und der Myofilamente

Anmerkung. C: Troponin C; I: Troponin I; T: Troponin T.

Eigene Darstellung nach (Collinson et al., 2001)

Während der Großteil des kardialen Troponins T (cTnT) und des kardialen Troponins I (cTnI) strukturell gebunden am kontraktilem Apparat vorliegt, befinden sich dagegen etwa 6–8 % des cTnT (Katus et al., 1991; Voss et al., 1995) und 3–4 % des cTnI (Adams et al., 1994; Mair et al., 1996) im Zytoplasma der Kardiomyozyten. Im Gegensatz zum Troponin C, von dem es nur eine Isoform gibt, existieren für das Troponin T und Troponin I je nach Ort der Expression unterschiedliche, darunter auch herzmuskelspezifische Isoformen, die zur Diagnostik von Myokardschädigungen genutzt werden können (Wettersten & Maisel, 2015). Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität sind das cTnI und das cTnT seit dem Jahr 2000 als Standardbiomarker in der Diagnostik von Myokardschäden und insbesondere eines Myokardinfarkts etabliert (Alpert et al., 2000). Im Falle einer Myokardschädigung oder eines -infarkts beginnt die Troponinfreisetzung innerhalb der ersten drei Stunden (Morrow et al., 2007). Aufgrund einer initialen Freisetzung des intakten zytoplasmatischen Troponins und einer späteren Freisetzung des degradierten Troponins ergibt sich eine biphasische Freisetzungskinetik (Mair et al., 1992) mit einer maximalen Konzentration nach ungefähr zwölf Stunden und einem nochmaligen Konzentrationsanstieg mit Plateau nach 48 Stunden (Collinson et al., 2001). Dies gilt insbesondere für das cTnT, wohingegen das cTnI angesichts des geringeren Anteils des zytoplasmatisch gebundenen cTnI eine eher monophasische bis gering biphasische Kinetik zeigt (Collinson et al., 2001). Der laborchemische Nachweis von cTnT und cTnI gelingt durch Immunoassays, die eine Bindung spezieller Antikörper an bestimmte Aminosäuresequenzen des Troponins erkennen (Katus et al., 1992; Larue et al., 1993). Die Nachweisbarkeit von cTnT kann 10–14 Tage und die von cTnI bis zu einer Woche betragen (Morrow et al., 2007). Umso höher das Troponin ist, desto größer ist im Allgemeinen der myozytäre Schaden (Hickman et al., 2010).

Die älteren konventionellen Assays detektieren Troponinkonzentrationen im Bereich von Mikrogramm. Aufgrund der technischen Weiterentwicklung ist mittlerweile durch hochsensitive Assays bereits ein Nachweis von geringsten Troponinkonzentrationen im Bereich von Nanogramm und Pikogramm möglich. (Wettersten & Maisel, 2015)

Ein hochsensitiver kardialer Troponin (hs-cTn)-Assay zeigt einerseits nach den Kriterien der International Federation of Clinical Chemistry und der Vierten allgemeinen Definition des Myokardinfarkts eine optimale Genauigkeit mit geringer Streuung (Variationskoeffizient von  $\leq 10\%$ ) im Bereich des Grenzwerts der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation, der den oberen Referenzwert darstellt (Apple et al., 2007; Thygesen et al., 2018). Andererseits sollten sich mindestens 50 % bzw. idealerweise über 95 % der gemessenen Troponinkonzentrationen unterhalb der 99. Perzentile befinden (Apple & Collinson, 2012). Der große Vorteil der hs-cTn-Assays ist eine frühere Detektion des Troponins im Blut (Reichlin et al., 2009), sodass sich das troponinblinde Intervall im Frühstadium eines Myokardinfarkts, währenddessen Troponine noch nicht nachgewiesen werden können, reduziert hat (Collet et al., 2021). Außerdem konnte das notwendige Zeitintervall zwischen der ersten und zweiten Blutabnahme zur Detektion einer Troponindynamik verkürzt werden (Badertscher et al., 2018), sodass mittlerweile in der aktuellen Leitlinie ein 0h/1h- oder ein 0h/2h-Algorithmus zum Ausschluss eines Nicht-ST-Hebungsinfarkts (NSTEMI) empfohlen wird (Collet et al., 2021). Positive Auswirkungen dieser verkürzten diagnostischen Periode sind eine schnellere Therapieeinleitung, ein kürzerer Patientenaufenthalt in der Notaufnahme und damit verbundene Kosteneinsparungen (Badertscher et al., 2018). Ein Nachteil der höheren Sensitivität ist jedoch die gestiegene Prävalenz der Patienten mit Troponinerhöhungen, sodass die Interpretation des Laborparameters erschwert wird (Januzzi et al., 2012).

### **1.3 Der Nicht-ST-Hebungsinfarkt im Kontext der akuten Herzinsuffizienz**

Das akute Koronarsyndrom (ACS) lässt sich elektrokardiographisch und laborchemisch in die drei verschiedenen Manifestationsformen unterteilen: ST-Hebungsinfarkt (STEMI), NSTEMI und instabile Angina pectoris. Das zeitgleiche Vorliegen eines ACS und einer AHF verschlechtert die Prognose der Patienten zusätzlich (Steg et al., 2004; Tarvasmaki et al., 2014). Obwohl das ACS eine häufige Ursache für eine AHF darstellt (Ponikowski et al., 2016), wird bei Patienten mit AHF und ACS seltener eine passende pharmakologische Therapie angesetzt und seltener eine invasive Koronarangiographie mit Option zur Revaskularisation durchgeführt als dies bei Patienten mit alleinigem ACS der Fall ist (Jeger

et al., 2017; Steg et al., 2004). Dabei führt der koronarangiographische Nachweis einer KHK zu einer verringerten Mortalität (Rossi et al., 2008), indem Patienten öfter eine evidenzbasierte Therapie in Form von Medikamenten oder einem Revaskularisationsverfahren erhalten (Flaherty et al., 2009). Diese Beobachtung lenkt den Verdacht darauf, dass eine leitliniengerechte Diagnostik und Therapie bei Patienten mit einer AHF zu selten stattfindet.

### 1.3.1 Die Myokardschädigung und die Myokardinfarkt Typen 1 und 2

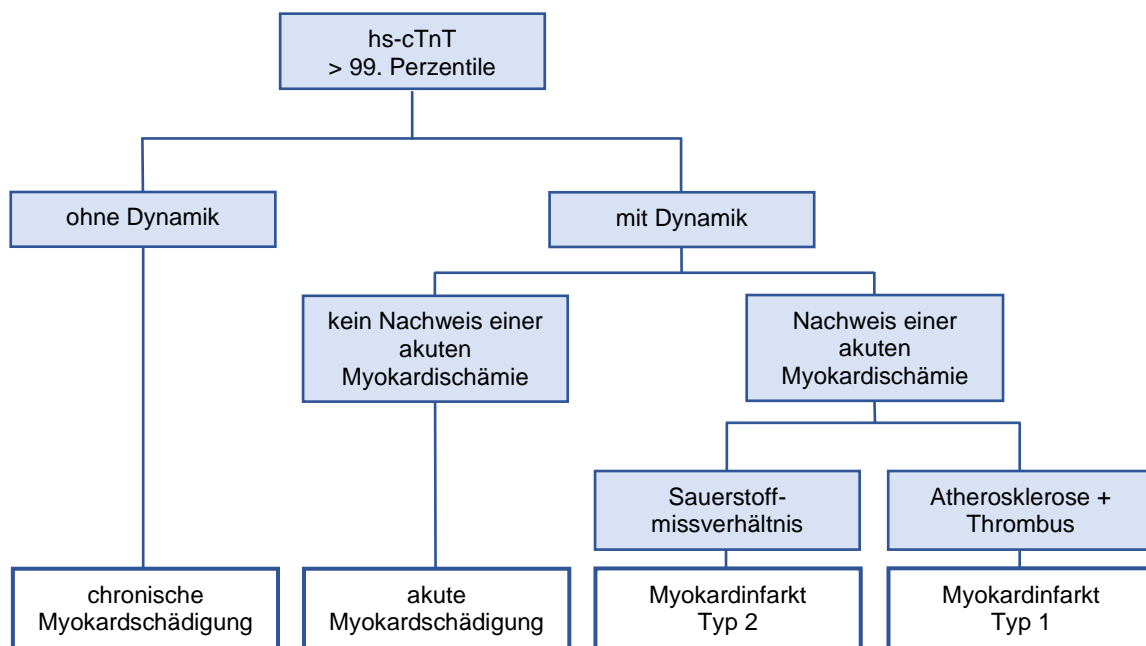
Zur Diagnostik eines Myokardinfarkts werden bestimmte Kriterien genutzt, die von einer Global Task Force, bestehend aus der European Society of Cardiology (ESC), des American College of Cardiology (ACC), der American Heart Association (AHA) und der World Heart Federation (WHF), erarbeitet wurden. Seit der 2012 veröffentlichten Dritten allgemeinen Definition des Myokardinfarkts wird eine im englischen Sprachgebrauch geläufigere „myocardial injury“, sprich Myokardschädigung, von einem Myokardinfarkt abgegrenzt (Thygesen et al., 2012). Die aktuelle Vierte allgemeine Definition des Myokardinfarkts aus dem Jahr 2018 hebt die Myokardschädigung nochmals als eigenständige Entität hervor. Eine Myokardschädigung, für die es grundsätzlich diverse Ursachen gibt, liegt bei einer Troponinkonzentration vor, die den 99. Perzentilenwert einer gesunden Referenzpopulation übersteigt. Hierbei können eine akute und eine chronische Myokardschädigung differenziert werden. Eine akute Myokardschädigung ist durch eine dynamische Entwicklung (Anstieg oder Abfall,  $\geq 20\%$  Variabilität) des seriell gemessenen Troponins gekennzeichnet. Eine chronische Myokardschädigung besteht dagegen bei stabilen Verlaufskonzentrationen. Ein Myokardinfarkt bezeichnet darauf aufbauend, wie in Abbildung 2 dargestellt, eine akute Myokardschädigung mit einem zusätzlichen klinischen Nachweis einer akuten Myokardischämie (Thygesen et al., 2018).



**Abbildung 2:** Vereinfachte Darstellung zur Definition eines akuten Myokardinfarkts

Eigene Darstellung nach (Thygesen et al., 2018)

Eine akute Myokardischämie wird nach Thygesen et al. entweder durch einen direkten Nachweis eines Koronararterienthrombus oder indirekt durch typische Symptome, neu auftretende Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), wie ST-Senkungen, T-Negativierungen und pathologische Q-Zacken oder regionale Wandbewegungsstörungen, die allesamt hinweisend für eine Ischämie sind, angenommen. Ein Myokardinfarkt, der primär aus einer spontanen Ruptur, Erosion, Ulzeration oder Dissektion einer atherosklerotischen Plaque entsteht und meist auf einer KHK beruht, bezeichnet man als Myokardinfarkt Typ 1 (T1MI). Hierbei kommt es zu einer Thrombusbildung und möglichen Embolisation bis Okklusion einer oder mehrerer Koronararterien mit konsekutiver akuter Myokardischämie und -nekrose. Ein Myokardinfarkt Typ 2 (T2MI) ist dagegen auf ein Missverhältnis des myokardialen Sauerstoffangebots und -bedarfs zurückzuführen. Ein thrombotischer Verschluss liegt definitionsgemäß nicht vor. Insgesamt sind bei einer Troponinerhöhung oberhalb der 99. Perzentile, wie in Abbildung 3 nachgebildet, eine (chronische und akute) Myokardschädigung, ein T2MI und ein T1MI voneinander abzugrenzen (Thygesen et al., 2018).



**Abbildung 3:** Diagnostische Einteilung der Patienten mit einer Troponinerhöhung oberhalb der 99. Perzentile

Anmerkung. Hs-cTnT: hochsensitives kardiales Troponin T.

Eigene Darstellung nach (Thygesen et al., 2018)

Die Herzinsuffizienz kann aufgrund ihrer Pathophysiologie wesentlich zum Sauerstoffmissverhältnis beitragen (Neumann et al., 2017). Weitere häufige Ursachen für einen T2MI sind eine Anämie, Arrhythmien, eine Sepsis (Gupta et al., 2017), eine hypertensive Krise (Smilowitz et al., 2018) und eine respiratorische Insuffizienz (Saaby et al., 2013). Je nach Ätiologie kann ein Myokardinfarkt in die Typen 1 bis 6 unterteilt werden, von denen die Unterscheidung zwischen einem T1MI und einem T2MI für die vorliegende Arbeit und für den klinischen Alltag am relevantesten ist (Thygesen et al., 2018). Die Abgrenzung eines T1MI von einem T2MI oder einer Myokardschädigung als ursächlichen Mechanismus hinter einer Troponinerhöhung ist von großer Wichtigkeit, da sich die weiterführende Diagnostik und therapeutische Konsequenz unterscheiden. Insbesondere die Identifikation eines T1MI ist entscheidend, da eine sofortige invasive Koronarangiographie und Revaskularisation notwendig sind (Collet et al., 2021). Im Falle eines T2MI ist dagegen eine individuelle Korrektur des Sauerstoffmissverhältnisses vor Durchführung einer Koronarangiographie zu empfehlen, die bei andauernder Symptomatik und klinischen Zeichen sekundär durchgeführt werden sollte (Harjola et al., 2020).

### **1.3.2 Das diagnostische Dilemma**

Patienten mit einer AHF und dem Verdacht auf (V.a.) einen NSTEMI stellen im frühen klinischen Setting eine Herausforderung dar, da sie sich aufgrund einer ähnlichen Symptomatik sowie ähnlichen laborchemischen und apparativen Befunden oft als ein homogenes Patientenspektrum präsentieren. Einerseits kann ein Myokardinfarkt bei Herzinsuffizienz oft asymptomatisch oder atypisch verlaufen (Brieger et al., 2004; Roffi et al., 2016). Andererseits kann die Symptomatik von Patienten mit einer alleinigen AHF der von Patienten mit einem zusätzlichen ACS sehr ähneln, sodass eine Unterscheidung anhand der Symptomatik deswegen nicht möglich ist (Lettman et al., 2002). Elektrokardiographisch kann die Identifikation eines STEMI schnell gelingen. In allen anderen Fällen ergibt sich jedoch die Frage, ob ischämieverdächtige Endstreckenveränderungen, wie ST-Senkungen oder Veränderungen der T-Welle, Ausdruck eines akuten Myokardinfarkts sind (Collet et al., 2021). Ein vergangener Myokardinfarkt oder kardiale Vorerkrankungen können aufgrund von unspezifischen elektrokardiographischen Auffälligkeiten die Diagnostik erschweren (Harjola et al., 2020; Khan et al., 2007). Außerdem kann ein NSTEMI in über 30 % der Fälle ohne elektrokardiographische Veränderungen einhergehen (Collet et al., 2021), sodass ein EKG-Befund nicht immer wegweisend ist.

Echokardiographisch nachweisbare regionale Wandbewegungsstörungen können auf einen Myokardinfarkt hinweisen. Die Interpretation des echokardiographischen Bildes kann allerdings bei Patienten mit AHF infolge von z.B. ventrikulärer Dysfunktion, Dilatationen und Hypokinesien erschwert sein. Zudem können residuelle Wandbewegungsstörungen aufgrund von vergangenen Myokardinfarkten bestehen. (Harjola et al., 2020; Januzzi et al., 2012)

Zum Ausschluss eines Myokardinfarkts und zur prognostischen Einschätzung geben die aktuellen Leitlinien eine Klasse I Empfehlung für die laborchemische Troponinbestimmung bei Patienten mit AHF ab (McDonagh et al., 2021; Yancy et al., 2017). Bei der Mehrheit der Patienten mit AHF bzw. über 90 % kann durch hs-cTn-Assays eine erhöhte Troponinkonzentration gemessen werden (Felker et al., 2015; Pascual-Figal et al., 2012). Ein ACS liegt jedoch nur bei etwa 13–14 % dieser Patienten vor (Chioncel et al., 2017; Tavazzi et al., 2013). Dies erschwert die Interpretation des Laborparameters zunehmend, sodass sich ein diagnostisches Dilemma ergibt (Januzzi et al., 2012; Kociol et al., 2010). Ob im jeweiligen Patientenfall ein akuter revaskularisationsbedürftiger Myokardinfarkt vorliegt, ist schwierig zu differenzieren, insbesondere bei unbekanntem Koronarstatus (Januzzi et al., 2012; Thygesen et al., 2018).

#### **1.4 Zielsetzung und Fragestellung der Studie**

Bei der Mehrheit der Patienten mit einer AHF ist laborchemisch eine Erhöhung des hs-cTn nachweisbar (Felker et al., 2015; Pascual-Figal et al., 2012). In welchen Fällen letztendlich ein revaskularisationsbedürftiger NSTEMI vorliegt, ist bei initialer Patientenvorstellung aufgrund ähnlicher Klinik und ähnlichen Befunden nicht-invasiver Diagnostiken oft schwierig abzugrenzen und erfordert einen kombinierten Einsatz von verschiedenen diagnostischen Methoden. In der Vergangenheit wurden Patienten mit einer AHF und einem ACS innerhalb von Studien selten untersucht. Bis dato existieren keine Studien, die die diagnostische Genauigkeit des hs-cTn hinsichtlich eines Myokardinfarkts bei Patienten mit AHF evaluieren. Insbesondere die schnelle und richtige Identifikation eines T1MI ist entscheidend, da eine sofortige invasive Diagnostik in Form einer Koronarangiographie und eine umgehende Revaskularisation als therapeutische Konsequenz notwendig sind. Dies könnte einerseits das klinische Outcome dieser Patienten verbessern und andererseits bei fehlendem T1MI eine verzichtbare sofortige invasive Koronardiagnostik verhindern.

Ziel dieser Arbeit war es, den diagnostischen Wert des hochsensitiven kardialen Troponins T (hs-cTnT) zur Vorhersage eines T1MI bei Patienten mit AHF unter Nutzung der innerhalb von sechs Stunden ermittelten maximalen Konzentration des hs-cTnT zu evaluieren. Hierfür



wurden verschiedene Grenzwerte des hs-cTnT auf deren diagnostische Güte geprüft und ein Grenzwert ermittelt, der die bestmögliche Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage eines T1MI bot. Weiterhin wurde der prognostische Einfluss eines T1MI auf die Kurzzeitmortalität von Patienten mit AHF untersucht.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektiv angelegte monozentrische Beobachtungsstudie. Es wurde ein Register mit Patienten erstellt, die nach notfallmäßiger Vorstellung in der internistischen Notaufnahme im Klinikum rechts der Isar im Zeitraum von 2012 bis 2019 mit der primären Diagnose einer AHF stationär (Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Kardiologie) aufgenommen wurden. Die Diagnose einer AHF wurde entsprechend den Informationen aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der weiterführenden Diagnostik von zwei unabhängigen Kardiologen gemäß den aktuellen Leitlinien gestellt. Es wurden sowohl Patienten mit einer de-novo AHF als auch einer ADHF einbezogen. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abbildung 4) zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung ergab sich die Studienpopulation.

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li><li>• Primäre Hospitalisierungsdiagnose: Akute Herzinsuffizienz (de-novo akute Herzinsuffizienz oder akut dekompensierte Herzinsuffizienz)</li></ul>
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"><li>• Palliativmedizinischer Therapieansatz</li><li>• Therapielimitierung (DNR)</li><li>• Fehlende Durchführung einer invasiven Koronarangiographie</li><li>• Fehlende laborchemische Bestimmung des hs-cTnT (mindestens zwei Messwerte) innerhalb der ersten sechs Stunden nach initialer notfallmäßiger Vorstellung</li><li>• Kardiogener Schock</li></ul>

**Abbildung 4:** Ein- und Ausschlusskriterien

*Anmerkung.* DNR: do-not-resuscitate; hs-cTnT: hochsensitives kardiales Troponin T.

Patienten mit einem STEMI, dessen Verdachtsdiagnose primär elektrokardiographisch gestellt wird, oder Patienten mit einem kardiogenen Schock wurden aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit für einen T1MI nicht untersucht. Dies führte zu einer beabsichtigten

Selektion einer klinisch homogenen und diagnostisch herausfordernden Studienpopulation mit AHF und V.a. NSTEMI mit ähnlichen Symptomen, klinischen Zeichen und Befunden der weiterführenden Diagnostik. Zusätzlich zu diversen Baseline-Daten wurden klinische Daten gesammelt, die während der Indexhospitalisierung sowie eines 30-Tages-Follow-ups generiert wurden. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München bewilligt und entsprechend den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Aufgrund des retrospektiven Studiencharakters wurde auf eine Einverständniserklärung verzichtet.

## **2.2 Datenerhebung**

Die klinischen Informationen wurden durch ein Doktorandenteam sowie Kardiologen aus elektronisch oder in Papierform hinterlegten Daten herausgearbeitet, geprüft und nachfolgend in eine Datenbank zur Erstellung eines klinikinternen Registers für AHF eingepflegt. Neben Informationen aus der Anamnese, der medizinischen Vorgeschichte, der körperlichen Untersuchung, den laborchemischen Auswertungen von Blutproben und den apparativen nicht-invasiven sowie invasiven Diagnostiken lagen Follow-up Daten für den Hospitalisierungszeitraum vor. Es wurde die von den Leitlinien empfohlene Diagnostik bei V.a. AHF und V.a. NSTEMI berücksichtigt. Insgesamt wurde sich für die Studie auf bestimmte Parameter beschränkt, die nun im Weiteren vorgestellt werden.

### **2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung**

Für alle Patienten der Studie wurden das Alter und das Geschlecht erfasst. Die anamnestisch erhobene Symptomatik wurde auf das Vorliegen einer Angina pectoris und Dyspnoe zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung untersucht. Anhand der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation wurden die Patienten je nach Schweregrad der Herzinsuffizienzsymptomatik bzw. dem Ausmaß der Dyspnoe und der Leistungseinschränkung in verschiedene Stadien eingeteilt. Diese reichen von NYHA I (keine Einschränkung der Belastbarkeit, asymptomatisch), NYHA II (Dyspnoe und körperliche Erschöpfung bei alltäglicher Belastung), NYHA III (Dyspnoe und körperliche Erschöpfung bei geringer Belastung) bis NYHA IV (Ruhedyspnoe) (The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994). Außerdem wurden die im Folgenden genannten kardiovaskulären Vorerkrankungen und Risikofaktoren ins Register aufgenommen: Arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Raucherstatus, Diabetes mellitus, KHK, Z.n. Myokardinfarkt, Vorhofflimmern/-flattern, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK),

Z.n. Apoplex oder transitorischer ischämischer Attacke, chronische Niereninsuffizienz, COPD. Eine chronische Niereninsuffizienz wurde bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von < 60 ml/min erfasst. Vor der Indexhospitalisierung durchgeführte koronare Revaskularisationsverfahren, wie ein Koronararterien-Bypass (CABG) oder eine perkutane Koronarintervention (PCI), wurden berücksichtigt. Eine vergangene Device-Implantation, wie die eines Herzschrittmachers, eines implantierbaren Cardioverter-Defibrillators (ICD) oder eines Devices zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT), wurde zusätzlich festgehalten. Der in der körperlichen Untersuchung vermerkte Ödemstatus und etwaige pulmonale Rasselgeräusche dienten zur Erfassung von körperlichen Zeichen einer peripheren bzw. pulmonalvenösen Stauung.

### **2.2.2 Weiterführende nicht-invasive Diagnostik**

Bei initialer Vorstellung der Patienten in der Notaufnahme wurden unmittelbar die Vitalparameter gemessen. Für einen Großteil der Patienten gelang es, die periphere Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz und die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte retrospektiv zu ermitteln.

Außerdem wurden Rhythmusstörungen, Erregungsbildungs- und Erregungsrückbildungsstörungen, die sich in den 12-Kanal-EKGs zeigten, registriert. Im Speziellen wurden für die Studie Vorhofflimmern/-flattern, ST-Streckensenkungen, T-Wellen-Negativierungen und Schenkelblockbilder (Rechts- und Linksschenkelblock) erfasst.

Eine röntgenologische Untersuchung des Thorax diente zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung zur Diagnostik von pulmonalen Stauungszeichen. Als röntgenologische pulmonale Stauungszeichen waren für das Register eine vermehrte Gefäßzeichnung, Pleuraergüsse und ein perihiläres oder interstitielles Lungenödem relevant.

Innerhalb der ersten Tage nach Hospitalisierung diente die transthorakale Echokardiographie (TTE) zur Beurteilung der systolischen linksventrikulären Funktion, rechtsventrikulären Funktion, Rechts- und Linksherzbelastung, Wandbewegungsstörungen und Herzklappenvitien. Es erfolgte eine leitliniengetreue Klassifikation der Herzinsuffizienz anhand der LV-EF in eine HFpEF (LV-EF  $\geq$  50 %), HFmrEF (LV-EF 41–49 %) und HFrEF (LV-EF  $\leq$  40 %) (McDonagh et al., 2021). Zusätzlich wurden der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) und der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser (LVESD) ermittelt (Stierle & Weil, 2020). Die rechtsventrikuläre, insbesondere longitudinale Funktion konnte durch die sog. tricuspid annular plane systolic excursion

(TAPSE), die sich durch die im M-Mode nach apikal gemessene Vorwärtsbewegung des Trikuspidalanulus von der Enddiastole zur Endsystole ergibt, eingeschätzt werden (Lang et al., 2015; Zoghbi et al., 2017). Der systolische Druckgradient zwischen dem rechten Ventrikel und rechten Atrium (RV/RA Gradient), der anhand der maximalen Flussgeschwindigkeit eines vorhandenen Trikuspidalinsuffizienz-Jets quantifiziert wird, war zur Berechnung des systolischen Pulmonalarteriendrucks und hiermit zur Verdachtsdiagnose einer pulmonalen Hypertonie von Bedeutung (Lang et al., 2015; Zoghbi et al., 2017). Die Herzklappenvitien wurden je nach Schweregrad in ein leichtgradiges, mittelgradiges oder hochgradiges Vitium unterteilt (Hagendorff et al., 2020).

### **2.2.3 Laborchemische Bestimmung des hochsensitiven Troponins T und weiterer Blutwerte**

Es wurden verschiedene Laborparameter in das Register aufgenommen, die für die meisten Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden nach initialer Vorstellung aus Blutproben erhoben und mit den standardisierten Methoden des klinikinternen Labors bestimmt wurden. Für die vorliegende Studie waren folgende Parameter von Interesse: hs-cTnT, Kreatinkinase (CK), Hämoglobin, Kreatinin, eGFR. Das hs-cTnT diente als laborchemischer Parameter für den Nachweis einer Myokardschädigung (Thygesen et al., 2018). Die CK kann für eine derartige Schädigung auch hinweisend sein, hat jedoch im Vergleich zum hs-cTn eine niedrigere Sensitivität und Spezifität (Collet et al., 2021). Da eine Niereninsuffizienz mit einer Troponinerhöhung einhergehen kann (Chesnaye et al., 2019; Palazzuoli et al., 2014), wurde diese Komorbidität als theoretische Einflussgröße auf die Troponinkonzentrationen durch das Kreatinin und die eGFR erfasst. Als Berechnungsgrundlage für die eGFR diente die Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), die auf dem Kreatininspiegel im Plasma, dem Alter und dem Geschlecht basiert (Levey et al., 2009). Der Hämoglobinspiegel war von Interesse, da eine Anämie ebenfalls zu einer Myokardschädigung mit Troponinfreisetzung (Sedighi et al., 2021) und je nach Ausmaß auch zu einem T2MI führen kann (Saaby et al., 2013).

Die laborchemische Bestimmung des hs-cTnT erfolgte bei den Studienpatienten zu Beginn der Hospitalisierung und mindestens ein weiteres Mal im Intervall von sechs Stunden. Zur quantitativen Messung der Plasmakonzentration des Troponins wurde die fünfte Generation des Elecsys hs-cTnT-Assays (cobas e 411 Analysegerät) von Roche Diagnostics (Basel, Schweiz) genutzt, die seit dem Jahr 2012 im klinikinternen Labor eingesetzt wurde. Der hs-cTnT-Assay hat eine Erfassungsgrenze von 3 ng/l und eine Nachweisgrenze von 5 ng/l. Der obere Referenzwert, der der 99. Perzentile einer gesunden

Referenzpopulation entspricht, beträgt 14 ng/l. Durch einen Variationskoeffizienten von  $\leq 10\%$  bei einer Konzentration von 13 ng/l erfüllt der Elecsys hs-cTnT-Assay von Roche die Kriterien der International Federation of Clinical Chemistry (Apple et al., 2007) und der ESC/ACC/AHA/WHF (Thygesen et al., 2018) für einen hs-cTn-Assay. Da bis dato nur der hs-cTnT-Assay der Firma Roche existiert, ist eine gute Vergleichbarkeit mit anderen Studien gegeben, die das hs-cTnT nutzen.

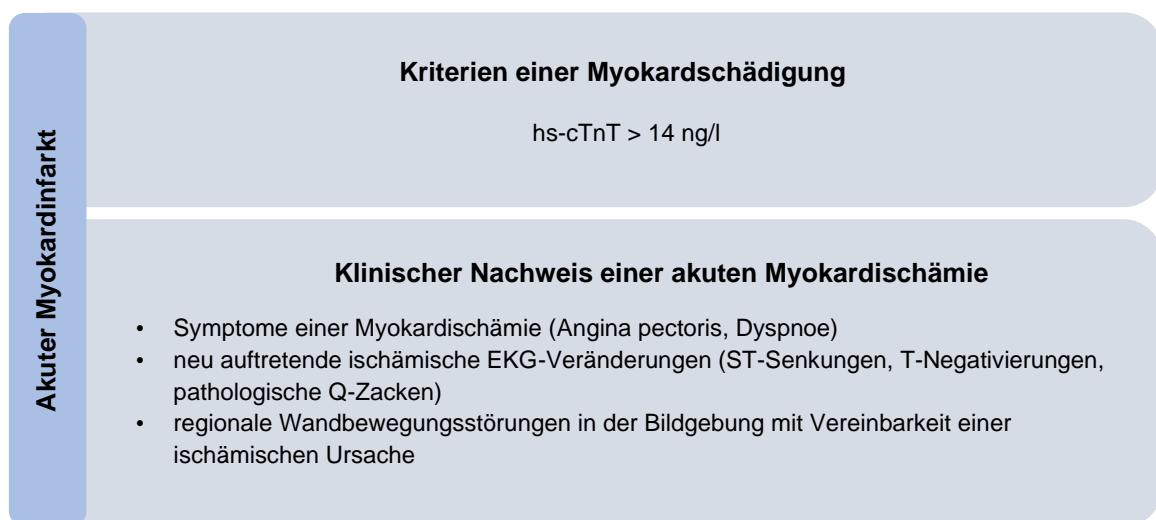
#### **2.2.4 Invasive Koronarangiographie und Revaskularisation**

Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die während ihrer Hospitalisierung eine invasive Diagnostik in Form einer Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie erhalten haben. Die invasive koronarangiographische Untersuchung gilt hierbei als Standardmethode zur Diagnostik eines T1MI und bietet gleichzeitig eine therapeutische Interventionsmöglichkeit (Collet et al., 2021; Thygesen et al., 2018). Sie ist u.a. bei Patienten mit einem NSTEMI und einem entsprechend hohen Risiko für koronare revaskularisationsbedürftige Stenosen bzw. einer symptomatischen, medikamentös refraktären KHK indiziert (Collet et al., 2021; Knuuti et al., 2020; Neumann et al., 2018) und gilt auch noch heute als genaueste Methode zur Diagnostik von Koronarstenosen (Harjola et al., 2020; Knuuti et al., 2020). Das Ergebnis der invasiven Koronarangiographie wurde in der Studie als Referenzstandard zur Bewertung der diagnostischen Güte des hs-cTnT verwendet. Mittels Kontrastmittel gelang die röntgenologische Darstellung der Koronararterien und die Detektion relevanter Stenosen bzw. der Nachweis eines Koronararterienthrombus. Im Rahmen dessen konnte eine KHK je nach Schweregrad in eine Ein-, Zwei- oder Drei-Gefäß-KHK eingeteilt werden. Über die Indikation zur invasiven Koronarangiographie, Revaskularisation sowie über die Durchführbarkeit und Wahl des jeweiligen Revaskularisationsverfahrens entschieden die behandelnden Kardiologen gemäß den damaligen gültigen Leitlinien. Die Befunde dieser koronarangiographischen Untersuchungen und Prozeduren wurden in dem Register erfasst. Das Bildmaterial der Koronarangiographien wurde zusätzlich retrospektiv durch einen erfahrenen Kardiologen gesichtet, sodass eine genauere Einteilung der Patienten in die im Folgenden aufgeführten Entitäten möglich war.

#### **2.2.5 Diagnostische Kriterien: Myokardschädigung, Myokardinfarkt Typen 1 und 2**

Die Studienpopulation wurde retrospektiv nach Zusammenschau aller Befunde, insbesondere unter Berücksichtigung der Kriterien einer Myokardschädigung und eines

Myokardinfarkts, des Assay spezifischen Grenzwerts der 99. Perzentile sowie der koronarangiographischen Befunde in Subgruppen unterteilt. Es erfolgte eine Unterscheidung zwischen einem T1MI, einem T2MI und einer Myokardschädigung. Bei einer Erhöhung des hs-cTnT oberhalb des 99. Perzentilenwerts ( $> 14 \text{ ng/l}$ ) bestand definitionsgemäß eine Myokardschädigung. Im Übrigen wurden die Patienten gemäß der Vierten allgemeinen Definition des Myokardinfarkts auf das Vorliegen eines Myokardinfarkts untersucht, der sich aufgrund des Studiendesigns als NSTEMI präsentierte. (Abbildung 5)



**Abbildung 5:** Übersichtliche Darstellung der für die Studie genutzten Kriterien für eine Myokardschädigung und einen Myokardinfarkt

Anmerkung. Hs-cTnT: hochsensitives kardiales Troponin T.

Eigene Darstellung nach (Thygesen et al., 2018)

Es erfolgte eine weitere Differenzierung des NSTEMI in einen T1MI und T2MI. Ein T1MI lag bei koronarangiographischem Nachweis eines Koronararterienthrombus durch die Ruptur, Erosion, Ulzeration oder Dissektion einer atherosklerotischen Plaque vor. Ein T2MI wurde stattdessen im Falle eines Sauerstoffmissverhältnisses anhand der zur Verfügung stehenden klinischen Informationen eruiert. Um die diagnostische Güte des hs-cTnT zu untersuchen, wurde die Studienpopulation in die folgenden zwei Subgruppen aufgeteilt:

- T1MI (+): Patienten mit T1MI
- T1MI (-): Patienten ohne T1MI

### **2.2.6 Follow-up**

Der prognostische Einfluss eines T1MI auf die Kurzzeitmortalität wurde für einen Zeitraum von dreißig Tagen innerhalb des Hospitalisierungszeitraums betrachtet. Es wurden die 30-Tages-Mortalität der Studienpopulation und der jeweiligen Subgruppen T1MI (+) und T1MI (–) untersucht.

## **2.3 Statistik**

Kategoriale Variablen wurden als absolute Zahlen und Prozentwerte angegeben. Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des nach Lilliefors erweiterten Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung untersucht und als Median mit einem Interquartilsabstand oder einer Standardabweichung dargestellt. Es erfolgte eine Einteilung der Studienpopulation in zwei Subgruppen: T1MI (+) und T1MI (–). Der Vergleich dieser Subgruppen gelang für die kategorialen Variablen durch den Chi-Quadrat-Test oder den Exakten Fisher-Test und für die kontinuierlichen Variablen durch den Mann-Whitney-U-Test oder den Student T-Test. Zur Evaluation des diagnostischen Werts der maximalen im 6-Stunden-Intervall gemessenen hs-cTnT-Konzentration zur Vorhersage eines T1MI wurden verschiedene hs-cTnT-Grenzwerte untersucht. Als statistische Gütekriterien dienten die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV). Zur Bewertung der diagnostischen Qualität des hs-cTnT wurden mehrere Grenzwerte evaluiert und eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse durchgeführt. Die dazugehörige ROC-Kurve bzw. Grenzwertoptimierungskurve veranschaulichte die diagnostische Güte verschiedener Grenzwerte. Als Qualitätsmaß diente die aus der ROC-Kurve hervorgehende Area under curve (AUC). Der Youden-Index galt als Berechnungsgrundlage für einen optimalen hs-cTnT-Grenzwert. Die 30-Tages-Mortalität wurde in Abhängigkeit eines vorhandenen T1MI beurteilt. Im Rahmen eines multivariablen logistischen Regressionsmodells wurde die 30-Tages-Mortalität nachfolgend um den Einfluss relevanter Variablen bereinigt, die in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede zeigten. Hierfür wurden jeweils die Odds Ratio berechnet und ein Konfidenzintervall (KI) von 95 % genutzt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software Statistical Package for the Social Science (SPSS) der Firma IBM (Armonk, New York, USA). Es wurde die Software-Version 26 verwendet. Ein p-Wert von  $< 0.05$  galt als statistisch signifikant.



### 2.3.1 Veranschaulichung der diagnostischen Gütekriterien

Zur Ermittlung der diagnostischen Gütekriterien kann zum besseren Verständnis und zur Veranschaulichung eine Vierfeldertafel angelegt werden (Tabelle 1). Der Grenzwert der 99. Perzentile und die anderen untersuchten Grenzwerte teilten die Patienten in jeweils zwei Gruppen auf. Das Testergebnis wurde genau dann als positiv (+) definiert, sobald die maximale hs-cTnT-Konzentration, die innerhalb der ersten sechs Stunden nach initialer Vorstellung gemessen wurde, die jeweils untersuchte Grenzwertkonzentration überschritt. Das Testergebnis war wiederum negativ (–), wenn eine hs-cTnT-Konzentration  $\leq$  des Grenzwerts gemessen wurde. Die invasive Koronarangiographie als Standardverfahren für den Nachweis eines T1MI (Collet et al., 2021; Thygesen et al., 2018) konnte als Referenzmethode die Ergebnisse der Troponindiagnostik verifizieren. Die Befunde T1MI (+) und T1MI (–), die sich aufgrund der Ergebnisse der Koronarangiographie und unter Beachtung aller Myokardinfarktkriterien ergaben, wurden den Testergebnissen hs-cTnT (+) und hs-cTnT (–) in der Vierfeldertafel gegenübergestellt. Mithilfe der Vierfeldertafel lassen sich für unterschiedliche Grenzwerte jeweils die Sensitivität, die Spezifität, der PPV sowie der NPV (Tabelle 2) errechnen. Die Sensitivität beschreibt in diesem Fall den Anteil der durch den jeweiligen hs-cTnT-Grenzwert richtig positiv erkannten Patienten an allen Patienten mit einem koronarangiographisch nachweisbaren T1MI (Richtig-Positiv-Rate). Die Spezifität stellt dagegen den Anteil der durch den jeweiligen hs-cTnT-Grenzwert richtig negativ erkannten Patienten an den Patienten dar, die keinen koronarangiographisch nachweisbaren T1MI hatten (Richtig-Negativ-Rate). Der PPV bemisst die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit einem positiven Testergebnis tatsächlich einen T1MI hat. Der NPV gibt wiederum die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Patient mit einem negativen Testergebnis tatsächlich keinen T1MI aufweist.

**Tabelle 1:** Vierfeldertafel zur Untersuchung der diagnostischen Testgüte des hs-cTnT

	<b>T1MI (+)</b>	<b>T1MI (–)</b>	<b>Gesamt</b>
<b>hs-cTnT (+)</b>	richtig positiv	falsch positiv	alle hs-cTnT (+)
<b>hs-cTnT (–)</b>	falsch negativ	richtig negativ	alle hs-cTnT (–)
<b>Gesamt</b>	alle T1MI (+)	alle T1MI (–)	Gesamte Studienpopulation (100 %)

*Anmerkung.* Hs-cTnT: hochsensitives kardiales Troponin T; hs-cTnT (+): hs-cTnT > Grenzwert; hs-cTnT (–): hs-cTnT  $\leq$  Grenzwert; T1MI: Myokardinfarkt Typ 1; T1MI (+): koronarangiographischer Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1; T1MI (–): koronarangiographisch kein Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1.

**Tabelle 2:** Berechnung der diagnostischen Gütekriterien

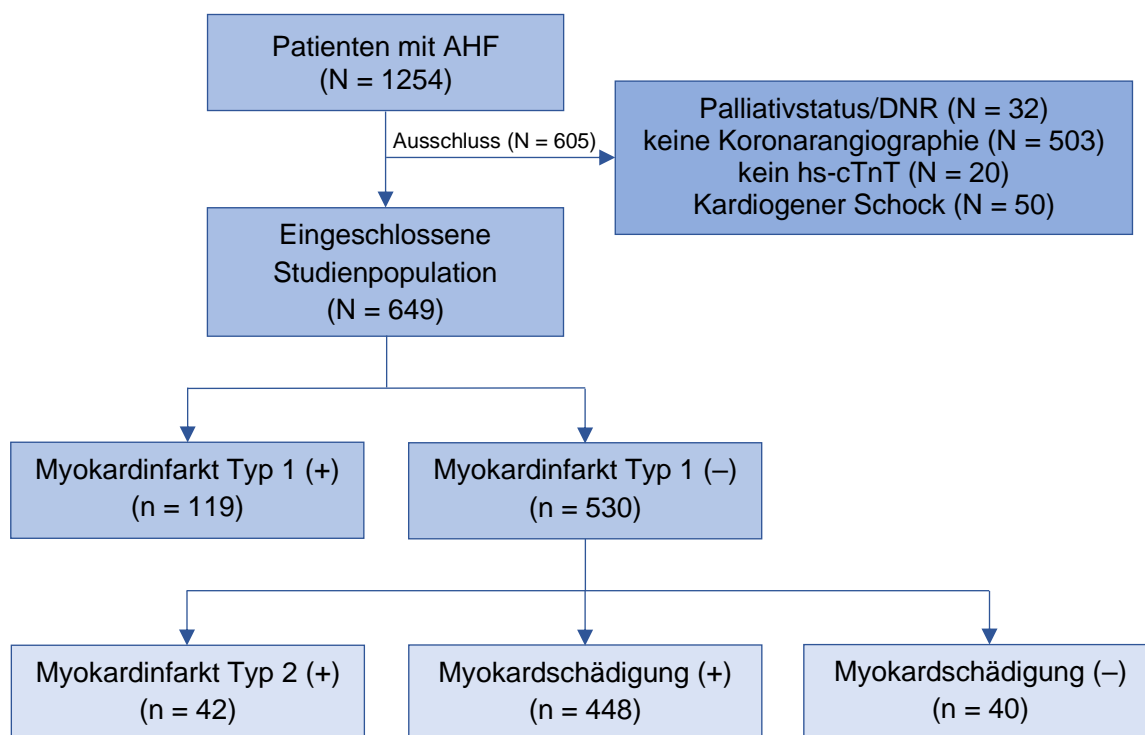
Gütekriterium	Formel
<b>Sensitivität</b>	$\frac{\text{richtig positiv}}{\text{alle T1MI (+)}}$
<b>Spezifität</b>	$\frac{\text{richtig negativ}}{\text{alle T1MI (-)}}$
<b>PPV</b>	$\frac{\text{richtig positiv}}{\text{alle hs-cTnT (+)}}$
<b>NPV</b>	$\frac{\text{richtig negativ}}{\text{alle hs-cTnT (-)}}$

*Anmerkung.* Hs-cTnT: hochsensitives kardiales Troponin T; hs-cTnT (+): hs-cTnT > Grenzwert; hs-cTnT (-): hs-cTnT ≤ Grenzwert; NPV: negativer prädiktiver Wert; PPV: positiver prädiktiver Wert; T1MI: Myokardinfarkt Typ 1; T1MI (+): koronarangiographischer Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1; T1MI (-): koronarangiographisch kein Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Baseline-Charakteristika der Studienpopulation

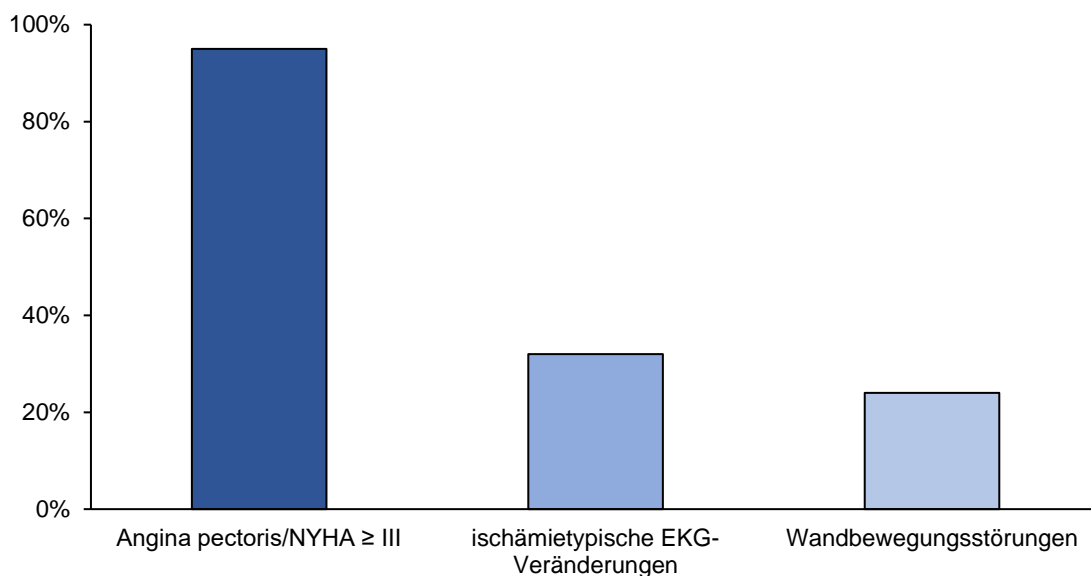
Es wurden insgesamt 1254 Patienten mit der primären Diagnose einer AHF, die im Zeitraum von 2012 bis 2019 im Klinikum rechts der Isar stationär aufgenommen wurden, in dem klinikinternen Register erfasst. Unter Beachtung der genannten Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden in die vorliegende Studie 649 Patienten eingeschlossen und 605 Patienten ausgeschlossen. An einem T1MI litten 119 Patienten (18 %) der eingeschlossenen Studienpopulation. Bei den restlichen 530 Patienten (82 %) konnte kein T1MI festgestellt werden. Unter dieser zuletzt genannten Subgruppe T1MI (–) lagen bei 42 Patienten (7 %) ein T2MI und bei 448 Patienten (69 %) eine Myokardschädigung vor. Die restlichen 40 Patienten (6 %) zeigten dagegen keine Myokardschädigung. Es ergab sich hieraus als Veranschaulichung das Studienflussdiagramm in Abbildung 6.



**Abbildung 6:** Studienflussdiagramm

*Anmerkung.* Werte dargestellt als Anzahl. AHF: akute Herzinsuffizienz; DNR: do-not-resuscitate; hs-cTnT: hochsensitives kardiales Troponin T.

Die Baseline-Charakteristika der beiden Subgruppen T1MI (+) und T1MI (-) sind in der Tabelle 3 dargestellt. Im Median waren in beiden Subgruppen die Patienten 78 Jahre alt. Die Studienpopulation bestand insgesamt zu 63 % aus Männern und 37 % aus Frauen. Patienten mit einem T1MI litten signifikant häufiger an einer arteriellen Hypertonie und an einem Diabetes mellitus. Außerdem wurden bei diesen Patienten in der Patientenvorgeschichte öfter ein Myokardinfarkt (35 % vs. 25 %;  $p = 0.03$ ) diagnostiziert und eine PCI (47 % vs. 35 %;  $p = 0.01$ ) durchgeführt. In der Subgruppe T1MI (-) gab es signifikant häufiger Patienten mit einem implantierten CRT und einer pAVK als Vordiagnose. Beide Subgruppen präsentierten sich initial ähnlich oft mit den in der Studie untersuchten klinischen Symptomen und Zeichen, wie periphere Ödeme, Angina pectoris und höhergradige Dyspnoe (NYHA  $\geq$  III) (Abbildung 7). Außerdem zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der gemessenen Vitalparameter (Sauerstoffsättigung, systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz).



**Abbildung 7:** Anteil der Kriterien einer akuten Myokardischämie in der Studienpopulation mit akuter Herzinsuffizienz

*Anmerkung.* Balkendiagramm zur Darstellung des Anteils der verschiedenen Kriterien einer akuten Myokardischämie in der Studienpopulation. Darstellung der Prozentwerte als Balken. EKG: Elektrokardiogramm; NYHA: New York Heart Association, wobei  $\geq$  III: Herzinsuffizienzsymptomatik bei geringer körperlicher Belastung oder in Ruhe.

**Tabelle 3: Baseline-Charakteristika**

	<b>T1MI (+) (n = 119)</b>	<b>T1MI (-) (n = 530)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahren)</b>	78 (70–83)	78 (71–83)	0.29
<b>Weiblich</b>	32 % (38)	38 % (203)	0.19
<b>Arterielle Hypertonie</b>	92 % (110)	85 % (449)	0.03
<b>Dyslipidämie</b>	61 % (73)	47 % (249)	0.05
<b>Raucher</b>	40 % (47)	39 % (207)	0.93
<b>Diabetes mellitus</b>	52 % (62)	33 % (176)	< 0.001
<b>Z.n. PCI</b>	47 % (56)	35 % (183)	0.01
<b>Z.n. CABG</b>	13 % (15)	12 % (63)	0.83
<b>Z.n. Myokardinfarkt</b>	35 % (41)	25 % (130)	0.03
<b>Z.n. Apoplex/TIA</b>	13 % (16)	15 % (81)	0.61
<b>pAVK</b>	12 % (14)	18 % (97)	0.03
<b>Vorhofflimmern/-flattern</b>	56 % (66)	61 % (322)	0.29
<b>COPD</b>	19 % (74)	14 % (37)	0.09
<b>Schrittmacher</b>	10 % (12)	10 % (54)	0.97
<b>ICD</b>	8 % (9)	6 % (30)	0.43
<b>CRT</b>	2 % (2)	7 % (35)	0.046
<b>Chronische Niereninsuffizienz (eGFR &lt; 60 ml/min)</b>	60 % (71)	53 % (277)	0.16
<b>Klinische Zeichen/Symptome</b>			
<b>Pulmonale Stauung</b>	80 % (95)	76 % (403)	0.38
<b>Periphere Ödeme</b>	71 % (84)	71 % (374)	1.00
<b>Angina Pectoris</b>	35 % (41)	34 % (179)	0.89
<b>NYHA ≥ III</b>	93 % (111)	93 % (493)	0.92
<b>Vitalparameter</b>			
<b>Sauerstoffsättigung (%)</b>	92 (88–96)	94 (88–96)	0.10
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	140 (120–160)	140 (124–159)	0.71
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>	80 (70–95)	80 (72–94)	0.25
<b>Herzfrequenz (Schläge/min)</b>	84 (68–100)	84 (69–104)	0.66

*Anmerkung.* Werte dargestellt als Prozentangabe (Anzahl) oder als Median (Interquartilsabstand). CABG: Koronararterien-Bypass; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CNI: chronische Niereninsuffizienz, angenommen bei eGFR < 60 ml/min; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, berechnet nach der CKD-EPI-Formel (chronic kidney disease epidemiology collaboration); ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; NYHA: New York Heart Association, wobei ≥ III: Herzinsuffizienzsymptomatik bei geringer körperlicher Belastung oder in Ruhe; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI: Perkutane Koronarintervention; TIA: Transitorische ischämische Attacke; T1MI (+): Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1; T1MI (–): kein Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1.

## 3.2 Ergebnisse der weiterführenden Diagnostik

### 3.2.1 Elektrokardiographie

Ischämische EKG-Veränderungen (ST-Senkungen und T-Negativierungen) zeigten sich bei 32 % der gesamten Studienpopulation (Abbildung 7). Selbst in der Subgruppe T1MI (–) konnten diese bei 27 % der Patienten vorgefunden werden.

Bei initialer Vorstellung hatten Patienten mit einem T1MI im EKG jedoch eindeutig häufiger ST-Senkungen (13 % vs. 6 %;  $p = 0.005$ ). Dagegen wurde in der Subgruppe T1MI (–) signifikant häufiger ein Vorhofflimmern/-flattern detektiert. Hinsichtlich Schenkelblockbildern (Rechts-, Linksschenkelblock) oder T-Negativierungen haben sich keine größeren Unterschiede herausgestellt. (Tabelle 4)

**Tabelle 4:** Elektrokardiographische Ergebnisse

	<b>T1MI (+) (n = 119)</b>	<b>T1MI (–) (n = 530)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Vorhofflimmern/-flattern</b>	35 % (41)	47 % (250)	0.01
<b>RSB</b>	8 % (9)	9 % (47)	0.87
<b>LSB</b>	13 % (15)	13 % (71)	0.82
<b>ST-Senkungen</b>	13 % (16)	6 % (32)	0.005
<b>T-Negativierungen</b>	26 % (31)	24 % (126)	0.60

*Anmerkung.* Werte dargestellt als Prozentangabe (Anzahl). LSB: Linksschenkelblock; RSB: Rechtsschenkelblock; T1MI (+): Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1; T1MI (–): kein Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1.

### 3.2.2 Echokardiographie

Wandbewegungsstörungen wurden bei 24 % der Studienpatienten mit AHF gefunden (Abbildung 7).

Bei den Patienten mit einem T1MI zeigten sich einerseits eine geringere LV-EF (40 % [31–50] vs. 45 % [33–55];  $p = 0.01$ ) und andererseits häufiger Wandbewegungsstörungen (46 % vs. 19 %;  $p < 0.001$ ). Außerdem konnte in dieser Patientengruppe signifikant öfter eine höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz gemessen werden. (Tabelle 5)

**Tabelle 5:** Echokardiographische Ergebnisse

	<b>T1MI (+) (n = 119)</b>	<b>T1MI (–) (n = 530)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>LV-EF (%)</b>	40 (31-50)	45 (33-55)	0.01
<b>HFpEF</b>	33 % (39)	38 % (203)	0.28
<b>HFmrEF</b>	34 % (40)	25 % (134)	0.06
<b>HFrEF</b>	33 % (39)	36 % (192)	0.51
<b>Wandbewegungsstörungen</b>	46 % (54)	19 % (101)	< 0.001
<b>≥ mittelgradige Aortenklappenstenose</b>	24 % (28)	18 % (96)	0.17
<b>≥ mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz</b>	2 % (2)	4 % (21)	0.22
<b>≥ mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz</b>	21 % (25)	24 % (127)	0.49
<b>≥ mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz</b>	13 % (15)	23 % (120)	0.02
<b>LVEDD (mm)</b>	53 (46–57)	52 (46–58)	0.68
<b>LVESD (mm)</b>	41 (33–47)	39 (31–46)	0.73
<b>TAPSE (mm)</b>	18 (14–21)	16 (14–20)	0.68
<b>RV-RA Gradient (mmHg)</b>	40 (37–50)	40 (36–50)	0.81

*Anmerkung.* Werte dargestellt als Median (Interquartilsabstand) oder als Prozentzahl (absolute Zahl). Normwerte LVEDD bzw. LVESD: 4,2–5,8 cm (Männer) und 3,8–5,2 cm (Frauen) bzw. 2,5–4,0 cm (Männer) und 2,2–3,5 cm (Frauen) (Hagendorff et al., 2020). Normwert TAPSE: > 17 mm (Hagendorff et al., 2020). HFmrEF: Herzinsuffizienz mit mäßiggradig reduzierter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; RV-RA Gradient: systolischer

Druckgradient zwischen dem rechten Ventrikel und rechten Atrium; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; T1MI (+): Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1; T1MI (-): kein Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1.

### 3.2.3 Laborchemische Diagnostik

Beide Patientengruppen, sowohl die Patienten mit als auch die ohne T1MI, zeigten Troponinerhöhungen. Bei den Patienten mit T1MI wurden jedoch signifikant höhere mediane Troponinkonzentrationen gemessen (39 ng/l vs. 34 ng/l;  $p < 0.001$ ). Dies galt auch für die maximale Troponinkonzentration, die innerhalb von sechs Stunden nach Krankenhausaufnahme detektiert werden konnte (44 ng/l vs. 35 ng/l;  $p < 0.001$ ). Unter der gesamten Studienpopulation mit AHF konnte bei 94 % mindestens ein hs-cTnT-Wert oberhalb des Grenzwerts der 99. Perzentile ( $> 14$  ng/l) gemessen werden. Dies war jedoch mit 98 % signifikant häufiger bei Patienten mit einem T1MI der Fall ( $p = 0.001$ ). In der Vergleichsgruppe T1MI (-) zeigten lediglich 88 % diese Troponinerhöhung oberhalb des genannten Grenzwerts. Hinsichtlich der Laborwerte Kreatinin und Hämoglobin ergaben sich leichte Unterschiede, die in der Auswertung eine statistische Signifikanz, jedoch keine klinische Relevanz zeigten. Hierbei wies die Subgruppe T1MI (+) leicht höhere Kreatinin- und leicht niedrigere Hämoglobinwerte auf. (Tabelle 6)

**Tabelle 6:** Ergebnisse der laborchemischen Diagnostik

	<b>T1MI (+) (n = 119)</b>	<b>T1MI (-) (n = 530)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1.2 (1.0–1.7)	1.2 (0.9–1.6)	0.03
<b>eGFR (ml/min)</b>	57 (38–79)	57 (38–75)	0.08
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	12.4 (10.9–13.9)	12.5 (10.7–14.1)	0.03
<b>hs-cTnT (ng/l)</b>	39 (23–69)	34 (20–55)	$< 0.001$
<b>Maximales hs-cTnT (ng/l)</b>	44 (26–72)	35 (22–62)	$< 0.001$
<b>hs-cTnT <math>&gt; 14</math> ng/l</b>	98 % (119)	88 % (467)	0.001
<b>Kreatinkinase (U/l)</b>	97 (60–145)	101 (64–169)	0.56

*Anmerkung.* Werte dargestellt als Median (Interquartilsabstand) oder als Prozentzahl (absolute Zahl). eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; hs-cTnT: hochsensitives Troponin T; T1MI (+): Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1; T1MI (-): kein Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1.



### 3.2.4 Ergebnisse der invasiven Koronarangiographie und Revaskularisation

Eine KHK wurde bei 68 % der Patienten unserer Studienpopulation gefunden. In der Gruppe der Patienten mit einem T1MI wurde signifikant häufiger eine KHK diagnostiziert (100 % vs. 62 %;  $p < 0.001$ ). Darüber hinaus zeigte sich in der Auswertung, dass eine Mehrgefäß-KHK ( $\geq 2$ -Gefäß-KHK) deutlich häufiger in dieser Subgruppe koronarangiographisch zur Darstellung kam (2-Gefäß-KHK 27 % vs. 15 %;  $p = 0.001$  und 3-Gefäß-KHK 62 % vs. 29 %;  $p < 0.001$ ). Für die Patienten ohne einen T1MI wurde im Falle einer KHK genauso wie in der Vergleichsgruppe in der Mehrzahl eine 3-Gefäß-KHK nachgewiesen. Eine Revaskularisation, die meist in Form einer PCI gelang, wurde mit 97 % im Vergleich zu 20 % in der Subgruppe T1MI (+) öfter durchgeführt. Der Anteil der Patienten, bei denen eine chirurgische Revaskularisation durch ein CABG erfolgte, war etwa gleich. (Tabelle 7)

**Tabelle 7:** Koronarangiographische Ergebnisse

	<b>T1MI (+)</b> <b>(n = 119)</b>	<b>T1MI (-)</b> <b>(n = 530)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>KHK</b>	100 % (119)	62 % (324)	< 0.001
<b>1-Gefäß-KHK</b>	11 % (13)	18 % (94)	0.07
<b>2-Gefäß-KHK</b>	27 % (32)	15 % (77)	0.001
<b>3-Gefäß-KHK</b>	62 % (74)	29 % (153)	< 0.001
<b>Revaskularisation</b>	97 % (116)	20 % (103)	< 0.001
<b>PCI</b>	94 % (112)	16 % (82)	< 0.001
<b>CABG</b>	3 % (4)	4 % (21)	0.76

*Anmerkung.* Werte dargestellt als Prozentzahl (absolute Zahl). CABG: Koronararterien-Bypass; KHK: Koronare Herzerkrankung; PCI: Perkutane Koronarintervention; T1MI (+): Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1; T1MI (-): kein Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1.

### 3.3 Diagnostische Genauigkeit des hochsensitiven Troponins T zur Identifikation eines Myokardinfarkts Typ 1

Der konventionelle Grenzwert der 99. Perzentile (hs-cTnT > 14 ng/l), der in den aktuellen Leitlinien als diagnostisches Kriterium für einen Myokardinfarkt genutzt wird, lieferte eine

hohe Sensitivität von 100 % bei äußerst niedriger Spezifität von 8 % zur Identifikation eines T1MI in dem Patientenkollektiv der AHF. Bei einer Prävalenz eines T1MI von 18 % betragen der NPV 100 % und der PPV 20 %. In der Tabelle 8 sind die Ergebnisse der verschiedenen Gütekriterien für den Grenzwert der 99. Perzentile (hs-cTnT > 14 ng/l) sowie anderer Grenzwerte aufgelistet. Es konnten hierdurch mit zunehmender Höhe des Grenzwerts eine abnehmende Sensitivität und ein abnehmender NPV dargestellt werden. Dagegen stiegen die Spezifität und der PPV mit zunehmender Höhe des Grenzwerts an.

**Tabelle 8:** Diagnostische Genauigkeit verschiedener hs-cTnT-Grenzwerte zur Vorhersage eines Myokardinfarkts Typ 1

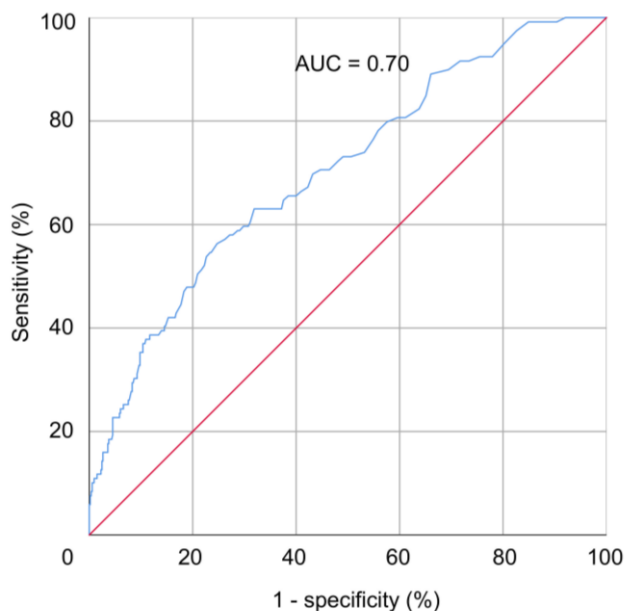
	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
<b>hs-cTnT &gt; 14 ng/l</b>	100 %	8 %	20 %	100 %
<b>hs-cTnT &gt; 20 ng/l</b>	95 %	20 %	21 %	95 %
<b>hs-cTnT &gt; 30 ng/l</b>	81 %	40 %	23 %	90 %
<b>hs-cTnT &gt; 40 ng/l</b>	70 %	57 %	27 %	89 %
<b>hs-cTnT &gt; 50 ng/l</b>	63 %	68 %	31 %	89 %
<b>hs-cTnT &gt; 60 ng/l</b>	55 %	76 %	34 %	88 %
<b>hs-cTnT &gt; 70 ng/l</b>	47 %	82 %	37 %	87 %
<b>hs-cTnT &gt; 80 ng/l</b>	40 %	86 %	39 %	86 %
<b>hs-cTnT &gt; 90 ng/l</b>	39 %	88 %	43 %	87 %
<b>hs-cTnT &gt; 100 ng/l</b>	36 %	90 %	44 %	86 %

*Anmerkung.* Auflistung der Gütekriterien für verschiedene Grenzwerte. Werte dargestellt als Prozentwerte. Hs-cTnT: hochsensitives Troponin T; NPV: negativ prädiktiver Wert; PPV: positiv prädiktiver Wert.

Zur Bewertung der diagnostischen Qualität des hs-cTnT wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Hierbei ergaben sich für jeden untersuchten Grenzwert Wertepaare für die Sensitivität und die Spezifität. Die graphische Darstellung der dazugehörigen ROC-Kurve (in blau) ist der Abbildung 8 zu entnehmen. Die AUC, die die diagnostische Trennschärfe quantifiziert, betrug in dieser vorliegenden Untersuchung 0.70. Die Winkelhalbierende (in rot), die eine AUC von 0.5 hat, ist als Referenzkurve abgebildet. (Abbildung 8)

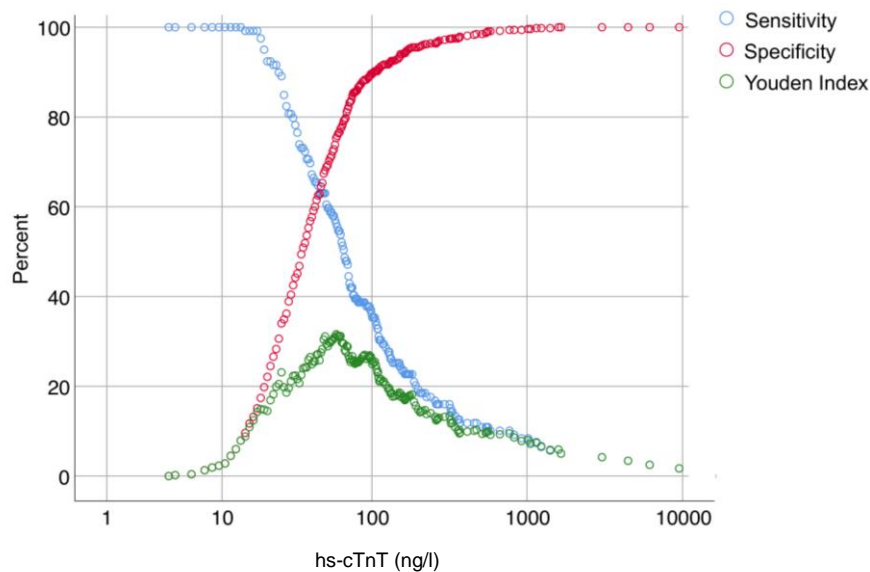
Um einen optimalen Grenzwert zu finden, der sowohl eine bestmögliche Sensitivität als auch Spezifität bietet, um die Patienten mit und ohne T1MI voneinander zu unterscheiden, wurde der Youden-Index berechnet. Der optimale, vom Youden-Index abgeleitete Grenzwert des hs-cTnT zur Vorhersage eines T1MI betrug 0,50 ng/l mit einer moderaten Sensitivität von 63 % und Spezifität von 68 %. In der Abbildung 9 wurden die Sensitivität, Spezifität und die Youden-Index Scatter Plot Analyse in Abhängigkeit der hs-cTnT-Konzentration dargestellt.

Die Kombination des optimalen Grenzwerts und der echokardiographische Nachweis von Wandbewegungsstörungen, die signifikant öfter bei einem T1MI vorzufinden waren ( $p < 0.001$ ), führte zwar zu einer hohen Spezifität von 93 %, bei jedoch geringer Sensitivität von 23 %.



**Abbildung 8:** ROC-Analyse für die Vorhersage eines Myokardinfarkts Typ 1 anhand des hs-cTnT

*Anmerkung.* Die ROC-Kurve stellt den Anteil der richtig-positiven Testergebnisse (Sensitivität; y-Achse) und den Anteil der falsch-positiven Ergebnisse (1 – Spezifität; x-Achse) für die verschiedenen untersuchten Grenzwerte gegenüber. x-Achse: 1 – Spezifität in Prozent (Falsch-Positiv-Rate); y-Achse: Sensitivität in Prozent (Richtig-Positiv-Rate). Blau: ROC-Kurve; Rot: Winkelhalbierende als Referenz. AUC: Area under curve.

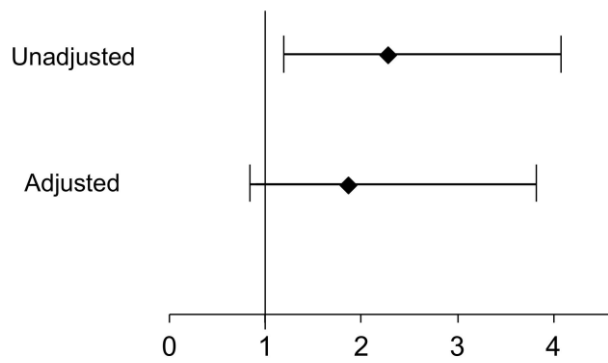


**Abbildung 9:** Vorhersageanalyse in Abhängigkeit von hs-cTnT-Konzentrationen

*Anmerkung.* Graphische Darstellung der Sensitivität, Spezifität und des Youden-Index. X-Achse: logarithmische Skalierung, hs-cTnT in ng/l; y-Achse in Prozent. Blau: Sensitivität; Rot: Spezifität; Grün: Youden-Index. Hs-cTnT: hochsensitives kardiales Troponin T.

### 3.4 Klinisches Outcome

Innerhalb der ersten dreißig Tage nach der Indexhospitalisierung verstarben 9 % der Studienpatienten. Die Subgruppe T1MI (+) zeigte im Vergleich zur Subgruppe T1MI (–) vorerst eine höhere 30-Tages-Mortalität von 16 % im Vergleich zu 8 % (OR 2.27 [95 % KI 1.26–4.07];  $p = 0.005$ ). Es ergaben sich hierbei mehrere Einflussvariablen aus den Baseline-Charakteristika, die einen signifikanten Unterschied in der univariaten Regressionsanalyse zeigten: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Z.n. PCI, Z.n. Myokardinfarkt, pAVK, CRT, Vorhofflimmern/-flattern und ST-Senkungen im EKG bei Krankenhausaufnahme, Kreatinin, Hämoglobin, LV-EF, Wandbewegungsstörungen,  $\geq$  mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz. Nach der Durchführung einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse, die einerseits diese Einflussvariablen gleichgewichtig berücksichtigte und den Effekt dieser Einflussvariablen durch eine Adjustierung bereinigte, war ein T1MI nicht mehr mit einer signifikant erhöhten 30-Tages-Mortalität assoziiert (OR 1.86 [95 % KI 0.91–3.81];  $p = 0.09$ ) (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Regressionsanalyse für den Einfluss eines Myokardinfarkts Typ 1 auf die 30-Tages-Mortalität

*Anmerkung.* Analyse der 30-Tages-Mortalität je nach Vorliegen oder Fehlen eines Myokardinfarkts Typ 1. Die Odds Ratio wurde mit einem Konfidenzintervall von 95 % und Patienten ohne Myokardinfarkt Typ 1 als Referenz berechnet.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Einordnung der Hauptergebnisse in den aktuellen Stand der Forschung**

Die vorliegende Studie ist die erste größere Studie, die den diagnostischen Wert des hs-cTnT zur Vorhersage eines T1MI bei Patienten mit einer AHF untersucht. Hierfür wurde die diagnostische Güte verschiedener Grenzwerte analysiert und ein optimaler Grenzwert mit einer bestmöglichen Sensitivität und Spezifität ermittelt. Darüber hinaus wurde der prognostische Einfluss eines T1MI auf die Kurzzeitmortalität bei AHF evaluiert.

Die Haupteckkenntnisse der vorliegenden Studie sind zusammengefasst Folgende:

Der in der Leitlinie genutzte Grenzwert von  $> 14$  ng/l bot für Patienten mit AHF, insbesondere aufgrund der niedrigen Spezifität von 8 %, keine ausreichende diagnostische Genauigkeit zur Vorhersage eines T1MI.

Die diagnostische Güte des hs-cTnT verbesserte sich durch ein Anheben der Grenzwerte. Ein optimaler Grenzwert von 50 ng/l erbrachte trotzdem nur eine moderate Sensitivität und Spezifität.

Die diagnostische Güte des hs-cTnT reichte somit nicht zur sicheren Identifikation eines T1MI bei Patienten mit AHF aus.

In der Vergangenheit gab es verschiedene Studien, die einerseits den diagnostischen Wert des Troponins untersuchten, einen NSTEMI auszuschließen bzw. vorherzusagen und andererseits einen T1MI von einem T2MI zu unterscheiden. In diesen Studien handelte es sich jedoch um Patientenpopulationen, die nicht primär an einer AHF litten. Insgesamt existieren in Zusammenschau der aktuellen Forschungsdaten nur wenige diagnostische Studien, die Patienten mit einer AHF und einem ACS untersuchten. Bis dato wurde in Hinblick auf das Forschungsthema unserer Studie ermittelt, ob anhand des Troponins eine Abgrenzung einer ischämischen von einer nicht-ischämischen Genese bei AHF gelingt. Es wurde jedoch noch nie der diagnostische Wert des hs-cTn untersucht, einen T1MI innerhalb des diagnostisch anspruchsvollen Patientenspektrums der AHF zu identifizieren. Dabei ist die schnelle Detektion eines T1MI für die Einleitung einer passenden Therapie und für die weitere Prognose entscheidend.

Beide Patientengruppen unserer Studie, sowohl die Patienten mit einem T1MI als auch die ohne einen T1MI, präsentierten sich mit sehr ähnlichen Symptomen. Dies betont das

homogene klinische Bild dieser Patientengruppe mit AHF und V.a. NSTEMI (Brieger et al., 2004; Lettman et al., 2002). In anderen Studien konnte beobachtet werden, dass ein T2MI (Neumann et al., 2017; Sandoval et al., 2014; Wereski et al., 2021) und eine akute Myokardschädigung (Wereski et al., 2021) seltener mit einer Angina pectoris einhergehen als ein T1MI. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass die Patienten unserer Studie alle akut herzinsuffizient waren und diese, wie in den Ergebnissen von Lettmann et al. präsentiert wurde, unabhängig eines akuten ischämischen Geschehens ohnehin oft infarktverdächtige Symptome zeigen (Lettman et al., 2002). Obwohl nur 25 % der Patienten unserer Studienpopulation einen Myokardinfarkt hatten, konnten bei 32 % der Patienten ischämische Endstreckenveränderungen im EKG festgestellt werden. Dies bestätigt die Beobachtung, dass im Rahmen einer AHF in einigen Fällen elektrokardiographische ischämietypische Auffälligkeiten vorliegen, die auf eine zugrundeliegende Herzerkrankung oder einen vergangenen Myokardinfarkt zurückzuführen sind (Januzzi et al., 2012).

Bisherige Studien kamen ungeachtet einer bestehenden AHF zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem T1MI eine signifikant höhere Troponinkonzentration als Patienten mit einem T2MI aufweisen (Arora et al., 2018; Saaby et al., 2013; Sandoval et al., 2014). Putot et al. konnten sogar achtmal höhere Troponinkonzentrationen bei einem T1MI messen (Putot et al., 2019). Eine neuere Studie, die zusätzlich Patienten mit einer akuten Myokardschädigung als Subgruppe analysierte, demonstrierte, dass die untersuchten Patienten mit einem T1MI höhere Troponinkonzentrationen bei Aufnahme aufweisen und die absolute sowie relative Konzentrationsänderung größer als bei einem T2MI oder einer akuten Myokardschädigung sind (Wereski et al., 2021). Ein NSTEMI geht mit höheren Troponinkonzentrationen und -dynamiken als andere Ursachen einher, die zu einer Troponinerhöhung führen (Mueller et al., 2012). Außerdem ist eine ischämische AHF, den Ergebnissen von Drexler et al. zufolge, mit einer stärkeren Myokardschädigung und damit signifikant höheren Troponinkonzentrationen als eine nicht-ischämische AHF verbunden (Drexler et al., 2012). Unsere Studie konnte hierzu passend ähnliche Resultate bieten. Bei den Patienten mit einer AHF und einem zusätzlichen T1MI waren innerhalb eines 6-Stunden-Intervalls nach Hospitalisierung signifikant höhere initiale und insbesondere maximale Troponinkonzentrationen als bei Patienten ohne einen T1MI messbar. Die beschriebenen Ergebnisse deuten grundsätzlich darauf hin, dass ein T1MI mit einer entsprechend hohen Troponinkonzentration einhergeht, die einen diagnostischen Hinweis geben könnte.

Für den Grenzwert der 99. Perzentile konnten in unserer Studie eine Sensitivität und ein NPV von jeweils 100 % nachgewiesen werden, sodass einerseits der Troponingrenzwert der Leitlinie innerhalb unserer Patientenpopulation den Zweck erfüllte, Patienten mit einem

möglichen T1MI zu identifizieren und somit kein T1MI unentdeckt blieb. Andererseits hatten alle Patienten, bei denen eine Troponinkonzentration unterhalb des Grenzwerts messbar war, tatsächlich keinen T1MI. Wie von der aktuellen ESC NSTEMI Leitlinie hervorgehoben wird, ist das Troponin, insbesondere das aktuell genutzte hs-cTn, als laborchemischer Parameter dazu in der Lage, einen NSTEMI bei Patienten auszuschließen (Collet et al., 2021). Dies konnte in verschiedenen Studien für Patienten ohne primäre AHF, jedoch V.a. NSTEMI dargelegt werden. Reichlin et al. zeigten dies im Jahr 2009 in einer prospektiven multizentrischen Studie, in der Patienten mit ischämieverdächtigen Symptomen und V.a. NSTEMI untersucht wurden. Für den 99. Perzentilenwert des hs-cTnT konnte ein NPV von 99 % zum Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts dokumentiert werden (Reichlin et al., 2009). Mueller et al. untersuchten speziell Patienten, bei denen unabhängig einer Symptomatik eine Troponinkonzentration oberhalb der 99. Perzentile nachweisbar war. Hierfür nutzten sie ebenfalls Troponinkonzentrationen, die innerhalb von sechs Stunden durch einen hs-cTnT-Assay bestimmt wurden. Die erfasste absolute Konzentrationsänderung konnte einen NSTEMI ausschließen und zeigte dabei eine höhere diagnostische Genauigkeit (AUC 0.898; PPV 48,7 %; NPV 96,5 %) als die relative Konzentrationsänderung und die maximale Troponinkonzentration (Mueller et al., 2012). Die Anwendung des aktuell in der ESC Leitlinie empfohlenen 0h/1h Algorithmus und der sog. Rule-out-Werte, ab deren Unterschreitung ein NSTEMI als primäre Verdachtsdiagnose ausgeschlossen werden kann (Collet et al., 2021), konnte in einer aktuelleren Studie einen NPV von etwa 99,8 % für hs-cTnT-Assays erreichen (Twerenbold et al., 2018).

Um zu beurteilen, ob das hs-cTnT als Laborparameter Patienten mit einem T1MI sicher identifizieren bzw. einen T1MI vorhersagen kann, sind jedoch auch die Spezifität bzw. der PPV entscheidend. Der Grenzwert von 14 ng/l zeigte in unserer Studie eine mangelhafte Spezifität von 8 %. Dies sagt aus, dass der Test mit einer Wahrscheinlichkeit von nur 8 % negativ ausfällt, wenn kein T1MI vorliegt. Der PPV von 20 % bedeutet für unsere Studie, dass nur einer von fünf Patienten einen T1MI hatte, obwohl die gemessene Troponinkonzentration den Grenzwert der 99. Perzentile überschritt. Folglich könnte laut diesen Ergebnissen bei zu vielen Patienten mit einer AHF fälschlicherweise ein T1MI angenommen werden. Es wäre denkbar, dass im klinischen Alltag viele Patienten dem Risiko einer invasiven Koronardiagnostik ausgesetzt werden, obwohl kein akut revaskularisationspflichtiger Koronarbefund vorliegt und die Prozedur in diesen Fällen nicht primär therapieentscheidend wäre. Höhere Grenzwerte führten zwar zu einer verbesserten Spezifität, dies jedoch zu Lasten einer niedrigeren Sensitivität. Zugleich nahm hierdurch die Anzahl der falsch negativen Ergebnisse zu. Bei hohen Grenzwerten würde grundsätzlich die Gefahr bestehen, fälschlicherweise Patienten heraus zu selektieren, die an einem T1MI



leiden. Insgesamt wird hiermit auch die Relevanz von seriellen Troponinbestimmungen ersichtlich. Zur Detektion einer Dynamik bzw. höheren Troponinkonzentrationen, die spezifischer für einen T1MI sind, ist aufgrund der speziellen Freisetzungskinetik des Troponins (Collinson et al., 2001) ein bestimmtes Zeitintervall notwendig. Als optimaler Grenzwert mit einer verbesserten diagnostischen Güte stellte sich in unserer Studie 0,50 ng/l heraus, der trotzdem nur eine moderate Sensitivität und Spezifität sowie einen geringen PPV von 31 % zeigte. Die AUC von 0.70 bedeutet, dass ein an einem T1MI erkrankter Patient mit einer Wahrscheinlichkeit von 70 % eine höhere Troponinkonzentration aufweist als ein Patient ohne T1MI. Dabei gilt für die Interpretation der AUC bezüglich der Fragestellung dieser Arbeit: Umso größer die Fläche unter der ROC-Kurve, die sog. AUC ist, desto besser ist das hs-cTnT als diagnostischer Parameter dazu in der Lage, im Rahmen der AHF zwischen Patienten mit und ohne T1MI zu differenzieren. Ein Testverfahren, das eine AUC von 0.5 hat und damit einem Münzwurf mit gleichen Wahrscheinlichkeiten gleicht, bietet, wie von Lalkhen und McCluskey erklärt, keinerlei diagnostischen Nutzen. Ein Test, der dagegen für alle Fälle eine richtige Vorhersage trifft, besitzt eine AUC von 1 (Lalkhen & McCluskey, 2008). Nach Hosmer und Lemeshow hat das hs-cTnT in unserer Studie eine noch akzeptable Testgüte ( $0.7 \leq \text{AUC} < 0.8$ ). Dagegen würden eine AUC von  $0.8 \leq \text{AUC} < 0.9$  bzw. ab 0.9 auf eine ausgezeichnete bzw. hervorragende Testgüte hinweisen (Hosmer et al., 2000).

Drexler et al. untersuchten eine Studienpopulation mit einer primären AHF und prüften die diagnostische Güte des konventionellen und sensitiven Troponins zur Identifikation einer ischämischen AHF. Es zeigte sich ein unzureichender Nutzen des Troponins zur Unterscheidung einer ischämischen von einer nicht-ischämischen AHF (AUC 0.61). Bei einem Vergleich der Ergebnisse von Drexler et al. mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist zu beachten, dass ein sehr breites Patientenspektrum mit u.a. einem STEMI, einer KHK und Z.n. Myokardinfarkt zur Subgruppe der ischämischen AHF gehörte, von denen nur 11 % einen NSTEMI hatten. Die Einteilung der Patienten durch Drexler et al. in eine ischämische oder nicht-ischämische Genese ist problematisch, da auch Patienten mit einer KHK als Komorbidität eine AHF entwickeln können, die in erster Linie auf einer anderen Ursache beruht. Deswegen kann es in der Studie von Drexler et al. zu einer fehlgeleiteten Klassifikation der Patienten gekommen sein (Drexler et al., 2012). Die Stärke unserer Studie ist dagegen, dass bei allen Patienten Ergebnisse einer invasiven koronarangiographischen Untersuchung zum Nachweis eines T1MI vorlagen und somit eine deutlichere und einfachere Abgrenzung erfolgen konnte. Reichlin et al. konnten eine Spezifität von 80 % und einen PPV von 50 % für den hs-cTnT-Grenzwert der 99. Perzentile nachweisen. Die AUC war mit 0.96 sehr hoch, um Patienten mit und ohne einen NSTEMI

zu unterscheiden (Reichlin et al., 2009). Nach den ESC NSTEMI Leitlinien ist ein Myokardinfarkt umso wahrscheinlicher, je höher die Troponinkonzentration ist. Die Leitlinie hat für alle hs-cTn-Assays neben einem Rule-out-Wert einen sog. Rule-in-Wert oberhalb des 99. Perzentilenwerts für den derzeit empfohlenen 0h/1h Algorithmus festgelegt, ab dem mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von einem Myokardinfarkt ausgegangen werden kann (Collet et al., 2021). Hierbei zeigten sich in aktuellen Studien für den 0h/1h Algorithmus und die Rule-in-Werte eine Spezifität von 94,1 % und ein PPV von 72,5 % (Boeddinghaus et al., 2018) bzw. ein PPV zwischen 62,3 % und 74,5 % (Twerenbold et al., 2018). Arslan et al. nutzten gezielt Studien für ihre Metaanalyse, die die Vorhersagekraft von hohen hs-cTnT-Konzentrationen untersuchten. Hierfür orientierten sie sich mit einem Grenzwert von 50 ng/l an dem Rule-in-Wert von 52 ng/l für den hs-cTnT-Assay (Roffi et al., 2016), der gleichzeitig unserem durch den Youden-Index errechneten optimalen Grenzwert von 50 ng/l entsprach. Konzentrationen oberhalb von 50 ng/l zeigten in der Metaanalyse von Arslan et al. eine hohe Spezifität von 95,2 % zur Vorhersage eines akuten Myokardinfarkts. Der PPV variierte aufgrund unterschiedlicher Prävalenzen eines Myokardinfarkts (7,3 % bis 56 %) in den untersuchten Studien sehr stark zwischen 28,3 % und 86,5 % (Arslan et al., 2020). Bei der Interpretation des PPV und NPV muss grundsätzlich beachtet werden, dass diese von der Prävalenz einer Erkrankung abhängig sind (Baron, 1994). Arslan et al. schlussfolgerten deswegen, dass man zur Vorhersage eines NSTEMI die Vortestwahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt berücksichtigen muss (Arslan et al., 2020). Mueller et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, in dem die diagnostische Genauigkeit nur in einer Subgruppe mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit, bestehend aus Patienten mit einem NSTEMI und einer instabilen AP, ausreichte, um auf einen Myokardinfarkt zu schließen (AUC von 0.941; PPV 82,8%; NPV 93%) (Mueller et al., 2012).

Bezüglich der Diagnostik eines T1MI im Speziellen konnte in vergangenen Studien eine nur unzureichende Trennschärfe des Troponins festgestellt werden. Das Troponin war nicht in der Lage, einen T1MI sicher von einem T2MI bei Patienten ohne einer primären AHF zu unterscheiden (Sandoval et al., 2014; Wereski et al., 2021). Sandoval et al. wiesen für absolute Troponinkonzentrationen und Troponindynamiken eine geringe AUC zwischen 0.51 und 0.62 nach (Sandoval et al., 2014). Diese Ergebnisse scheinen darauf hinzuweisen, dass man anhand der Troponinkonzentration nicht auf die Genese des Myokardinfarkts schließen kann. Wereski et al. untersuchten zur Unterscheidung zwischen einem T1MI, T2MI und einer Myokardschädigung bei Patienten mit v.a. ACS verschiedene Grenzwertkonzentrationen und Konzentrationsänderungen des hochsensitiven Troponins I (hs-cTnI). Sie kamen zu dem Schluss, dass trotz höherer Troponinkonzentrationen bei einem T1MI der Unterschied aufgrund von Überschneidungen nicht ausreichte, um einen

T1MI vorherzusagen. Eine Überschreitung des Grenzwerts der 99. Perzentile war zwar zu 92 % spezifisch für einen T1MI, der PPV lag jedoch nur bei 48 % und konnte durch Nutzung höherer Grenzwerte nicht ausreichend ansteigen. Die Hinzunahme der absoluten oder relativen Konzentrationsänderung führte ebenfalls zu keiner ausreichenden Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft. Erst als die Studienpopulation primär auf Patienten mit typischen ACS-Symptomen reduziert und hiermit eine Vorselektion getätigt wurde, verbesserte sich der PPV zumindest auf 72 % (Wereski et al., 2021). Dieses Ergebnis betont, genauso wie die obigen Ergebnisse von Arslan et al. und Mueller et al., dass der PPV von der Vortestwahrscheinlichkeit und der Prävalenz einer Erkrankung in einer bestimmten Population abhängig ist. In unserer Studienpopulation hatten 18 % einen T1MI. Da ein ACS ein häufiger Auslöser für eine AHF ist (Gheorghide et al., 2005; Januzzi et al., 2012; O'Connor et al., 2005), wäre anzunehmen, dass der PPV positiv beeinflusst wird. Zusätzlich hat sich die Vortestwahrscheinlichkeit für einen T1MI vermutlich durch das Studiendesign mit zwingend durchgeführter Koronarangiographie erhöht. Es muss jedoch gleichzeitig berücksichtigt werden, dass die Patienten mit einem vorrangigen symptomatischen ACS ohne relevante AHF oder mit einem STEMI nicht in unsere Studienpopulation aufgenommen wurden, was die Prävalenz von Patienten mit einer AHF und einem T1MI verringerte.

Zur besseren Differenzierung der Myokardinfarkttypen wurde in anderen Studien ein kombinierter Einsatz von laborchemischen Parametern untersucht, der zu leicht verbesserten Ergebnissen führte (Nowak et al., 2018; Putot et al., 2019). Beispielsweise gibt es den Hinweis, dass ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) (AUC 0.84) (Putot et al., 2019) oder ein erhöhtes n-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) (Nowak et al., 2018) bei der Identifikation eines T2MI helfen, in dem diese in ein Verhältnis zum Troponin gesetzt werden. Consuegra-Sánchez et al. verglichen den Vorhersagewert von bestimmten unabhängigen klinischen Parametern und von Troponindynamiken miteinander. Als unabhängige Prädiktoren für einen T1MI haben sich in deren Studie das Alter, das männliche Geschlecht und elektrokardiographische ischämische Endstreckenveränderungen wie T-Negativierungen und ST-Streckensenkungen gezeigt. Mit diesen klinischen Prädiktoren wurde eine AUC von 0.81 erreicht. Insgesamt stellte die Troponindiagnostik kein zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel gegenüber den klinischen Parametern dar (Consuegra-Sánchez et al., 2018). In unserer Studie zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich bestimmter klinischer Parameter und Merkmale (Diabetes mellitus, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. PCI, ST-Streckensenkungen, HFrEF, Wandbewegungsstörungen, höhergradige KHK). Insbesondere hinsichtlich des echokardiographischen Nachweises von Wandbewegungsstörungen in der Subgruppe

T1MI (+) konnte ein hoch signifikanter Unterschied gezeigt werden, sodass ein kombinierter Einsatz dieses Parameters zusammen mit dem errechneten optimalen Grenzwert geprüft wurde. Trotz der relativ hohen Spezifität konnte auch diese Kombination aufgrund einer geringen Sensitivität nicht zu einer ausreichend hohen für den klinischen Alltag nutzbaren diagnostischen Gesamtgüte führen. Dies weist darauf hin, dass die diagnostische Aussagekraft zusätzlicher Diagnostiken bei Patienten mit einer AHF niedriger ist als bei Patienten mit alleinigem V.a. ACS. Von den Patienten ohne einen T1MI hatten 25 % in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt, sodass sich ischämische EKG-Veränderungen (ST-Senkungen und T-Negativierungen) oder Wandbewegungsstörungen in der Subgruppe T1MI (-) relativ häufig bei 27 % bzw. 19 % der Patienten zeigten. Dies erschwert insbesondere bei fehlenden Vorbefunden die Unterscheidung von residuellen und neuen Veränderungen.

Unser Ergebnis hat gezeigt, dass ein höherer hs-cTnT-Grenzwert von 50 ng/l eine verbesserte diagnostische Güte bei Patienten mit AHF aufweist. Insgesamt bietet das hs-cTnT jedoch keine ausreichende diagnostische Genauigkeit, um einen T1MI unter Patienten mit AHF sicher zu detektieren. Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen anderer Arbeitsgruppen, hat die Troponindiagnostik in der Patientengruppe ohne primäre AHF als Komorbidität eine bessere Vorhersagekraft für einen Myokardinfarkt. Im Folgenden werden verschiedene Einflussfaktoren, insbesondere die AHF als Grunderkrankung, auf die unzureichende Trennschärfe des Troponins dargestellt.

## **4.2 Troponinerhöhungen bei akuter Herzinsuffizienz**

### **4.2.1 Die Häufigkeit von Troponinerhöhungen bei Herzinsuffizienz**

Bei 94 % der Patienten unserer Studienpopulation mit AHF konnte eine Erhöhung des hs-cTnT oberhalb des Grenzwerts der 99. Perzentile gemessen werden. Diese Beobachtung steht im Konsens mit den Ergebnissen vieler anderer Studien, die erhöhte Troponinkonzentrationen sowohl bei CHF als auch AHF nachweisen konnten. Im Jahr 1997 entdeckten Missov et al. erstmals bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz eine erhöhte Troponinkonzentration im Blut, die nicht auf eine akute Ischämie zurückzuführen war (Missov et al., 1997). Latini et al. konnten mehrere Jahre später im Rahmen der Val-HeFT Studie bei 10,4 % der Patienten mit CHF eine Erhöhung des konventionellen cTnT nachweisen, wohingegen dies durch die Nutzung eines hs-cTnT-Assays für 92 % dieser Patienten gelang. Bei einem Großteil dieser Patienten überschritt die Konzentration auch die Grenzwertkonzentration der 99. Perzentile (Latini et al., 2007). Hinsichtlich der AHF gibt

es noch eindrücklichere Daten. Pascual-Figal et al. bestätigten einen hs-cTn-Nachweis bei 98 % der Patienten mit AHF, deren Konzentrationen wiederum in 81 % der Fälle oberhalb der 99. Perzentile lagen (Pascual-Figal et al., 2012). Die RELAX-AHF Studie konnte unter Nutzung des hs-cTnT diese deutlich erhöhten Troponinkonzentrationen bei sogar 90 % der Patienten mit AHF finden (Felker et al., 2015). Die Stärke der hs-cTn-Assays wurde hierbei durch eine höhere Detektionsquote von Troponinerhöhungen deutlich (Latini et al., 2007; Pascual-Figal et al., 2012). Bisher ließ sich eine positive Korrelation zwischen höheren Troponinkonzentrationen und der Schwere einer Herzinsuffizienz feststellen (Latini et al., 2007). Zudem lassen sich bei einer AHF im Vergleich zu einer CHF etwa doppelt so hohe Troponinkonzentrationen detektieren (Biolo et al., 2010). Selbst bei Patienten mit stabiler CHF lag die mediane hs-cTnT-Konzentration bei 12 ng/l (Latini et al., 2007) und somit nahe des in den Leitlinien genutzten Grenzwerts für den hs-cTnT-Assay.

Die Daten dieser genannten Studien zeigen sehr gut, dass das in unserer Studie untersuchte Patientenspektrum aufgrund der AHF als primäres Krankheitsbild ohnehin meist erhöhte Troponinkonzentrationen aufweist. Die Prävalenz von Troponinkonzentrationen oberhalb der 99. Perzentile ist mit 94 % in unserer Studie vergleichsweise hoch. Das Studiendesign kann hierbei zu einer Selektion von Hochrisikopatienten mit hohen Troponinkonzentrationen geführt haben, da eine invasive Koronarangiographie leitliniengerecht vor allem bei einem stärkeren V.a. ein ACS oder klinisch relevante Koronarstenosen indiziert ist (Collet et al., 2021; Knuuti et al., 2020; Neumann et al., 2018).

#### **4.2.2 Ursachen einer Troponinerhöhung**

Ein Myokardinfarkt stellt eine zentrale Ursache für Troponinfreisetzen bei AHF dar und sollte deswegen stets in Betracht gezogen und vorrangig ausgeschlossen werden (Januzzi et al., 2012; McDonagh et al., 2021). Ein Myokardinfarkt mündet aufgrund eines vollständigen ATP-Verbrauchs in einer Nekrose, die den Hauptmechanismus der Troponinfreisetzung bei einem Myokardinfarkt darstellt (Piper et al., 2003). Letztendlich führt die Nekrose zu einer lokalen Inflammation und einem Ödem mit Ausbildung eines Granulations- und Narbengewebes (Pfeffer & Braunwald, 1990). Der Prozess führt zum Abbau der Myofibrillen mit Freisetzung des Troponins (Hammarsten et al., 2018). Noch vor Eintritt der Nekrose werden die ischämischen Zellen zusätzlich apoptotisch (Anversa et al., 1998). Es wurde beobachtet, dass selbst eine nicht anhaltende reversible Ischämie, die nicht in einem Infarkt endet, eine Apoptose mit Troponinfreisetzung auslösen kann (Weil et al., 2017). In unserer Studie erfassten wir ausschließlich Patienten mit einem NSTEMI, der

unter Berücksichtigung der Patienten mit T1MI und T2MI bei ca. 25 % der Studienpopulation mit AHF vorzufinden war. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die 7 % der Patienten mit einem T2MI, der laut Wereski et al. mit höheren maximalen Troponinkonzentrationen als eine Myokardschädigung einhergeht (Wereski et al., 2021), die Troponinkonzentration innerhalb der T1MI (-) Subgruppe angehoben und einen Einfluss auf die mangelnden Trennschärfe ausgeübt haben.

Abgesehen von einem Myokardinfarkt gibt es diverse andere Ursachen, die nur mit kurzfristiger Ischämie oder sogar ohne ischämische Prozesse verbunden sind und trotzdem zu einer Myokardschädigung mit Troponinfreisetzung führen (Thygesen et al., 2018). Feng et al. konnten schon im Jahr 1998 innerhalb einer experimentellen Studie an Schweinen eine Troponinfreisetzung unabhängig von nekrotischen Prozessen belegen (Feng et al., 1998). Außerdem wurden Troponinerhöhungen sowohl bei Patienten mit ischämischer als auch nicht-ischämischer Herzinsuffizienz gemessen (La Vecchia et al., 1997). Dies bestätigte sich in unserer Studie, da auch in der Subgruppe T1MI (-) unabhängig einer relevanten Koronarläsion erhöhte Troponinkonzentrationen zu beobachten waren. In der ADHERE Studie wurde unter den Patienten mit einer AHF bei den Patienten mit sowie ohne Troponinerhöhung in etwa über 50 % der Fälle eine ischämische AHF festgestellt. Dies verdeutlicht einerseits, dass es auch nicht-ischämische Ursachen für eine Troponinfreisetzung gibt. Andererseits weist diese Beobachtung darauf hin, dass man anhand der Troponinkonzentration möglicherweise keine Aussage über eine zugrundeliegende Ätiologie treffen kann (Peacock et al., 2008). Es werden vielfältige Mechanismen hinter der Troponinfreisetzung bei einer Herzinsuffizienz vermutet, die bisher noch nicht gänzlich geklärt sind (Januzzi et al., 2012; Kociol et al., 2010). Allen gemeinsam ist eine Myokardschädigung, die zur Progression der Erkrankung beiträgt (Kociol et al., 2010). Im Rahmen einer Herzinsuffizienz scheinen teils auch nur kurz anhaltende akute kardiale Volumen-, Druck- und Spannungsbelastungen zur Troponinfreisetzung zu führen (Feng et al., 2001; Logeart et al., 2001; Weil et al., 2018). Kardiale Dehnungszustände können demnach eine Apoptose und Nekrose auslösen (Teiger et al., 1996). Es besteht zusätzlich die Annahme, dass sich eine erhöhte Spannungs- und Druckbelastung der Ventrikelwand negativ auf die subendokardiale Durchblutung auswirkt (Logeart et al., 2001) und den Calciumstoffwechsel der Kardiomyozyten beeinträchtigt (Feng et al., 2001). Die erhöhte Wandspannung soll aufgrund einer veränderten Membranpermeabilität mit Integritätsverlust in einem Troponinaustritt aus dem zytoplasmatischen Pool noch intakter Kardiomyozyten münden (Perna et al., 2004). Dies kann direkt oder indirekt über einen integrinvermittelten dehnungsabhängigen Mechanismus ausgelöst werden (Hessel et al., 2008). Es wird außerdem, wie von Hickman et al. zusammengefasst, davon ausgegangen,

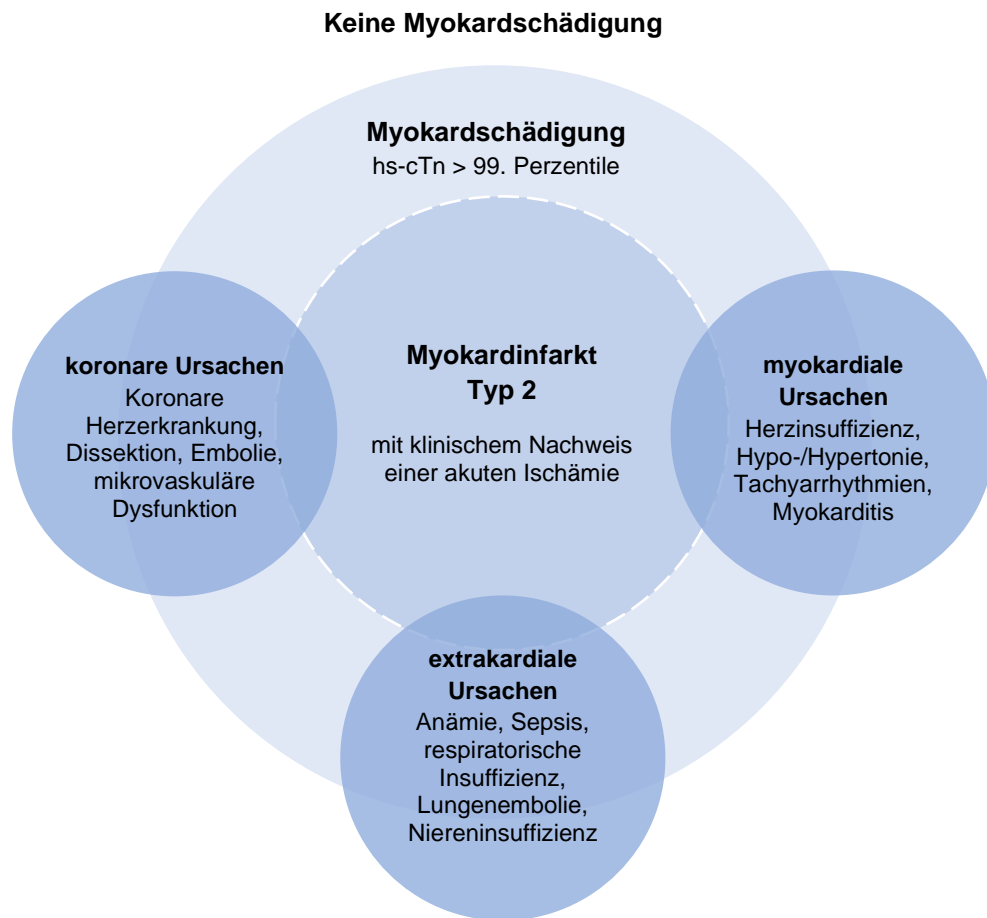
dass es zu Membranausstülpungen kommt, die sich zu Vesikeln („blebs“) umformen. Bei nur kurz andauernder Ischämie ist dies ein reversibler Mechanismus mit Resorption der Vesikel oder Abgabe in den Blutkreislauf und folglich nur geringen Erhöhungen des ursprünglich zytoplasmatischen Troponins. Im Gegensatz dazu kommt es bei andauernder Ischämie zum Platzen der Vesikel, zur Nekrose und Freisetzung des strukturell gebundenen Troponins (Hickman et al., 2010). Weitere Gründe werden in den adaptiven kompensatorischen Prozessen bei einer Herzinsuffizienz gesehen, die eine zytotoxische Wirkung auf Kardiomyozyten haben (Eggers & Lindahl, 2017). Hierzu gehören die RAAS-Aktivierung (Leri et al., 1998) sowie neurohumorale Prozesse, die mit einer erhöhten Sympathikusaktivität, Katecholaminfreisetzung (Mann et al., 1992), Zytokinausschüttung (Levine et al., 1990) und oxidativem Stress (Ungvári et al., 2005) verknüpft sind. Die Herzinsuffizienz als Grunderkrankung kann in Zusammenschau der Forschungsdaten somit eigenmächtig zu einer Troponinfreisetzung führen.

Gleichzeitig können jedoch auch andere kardiale – koronare und myokardiale – sowie extrakardiale Ursachen für eine Troponinfreisetzung bzw. Myokardschädigung vorliegen. Eine KHK, die bei 68 % der Patienten unserer Studienpopulation koronarangiographisch als Komorbidität zur AHF nachgewiesen werden konnte, kann eine Ursache darstellen (Omland et al., 2009). Dieses Ergebnis passt zu den Daten anderer Studien, in denen Prävalenzen einer KHK von ca. 50–70 % beobachtet wurden (Fox et al., 2001; O'Connor et al., 2011; Rossi et al., 2008). Koronararterienembolien, -dissektionen, -spasmen und mikrovaskuläre Dysfunktionen können die Koronarperfusion beeinträchtigen und zu einem Sauerstoffmangel führen (Thygesen et al., 2018). Vorhofflimmern (Hijazi et al., 2012) und andere Tachykardien führen durch den frequenzbedingten erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf und das erniedrigte Sauerstoffangebot durch eine verkürzte Diastolendauer zu einem Sauerstoffmissverhältnis (Jeremias & Gibson, 2005). Ein Vorhofflimmern/-flattern zeigte sich in unserer Studie öfter in der Subgruppe T1MI (–). In anderen Studien zeichnete sich ein ähnliches Ergebnis ab, indem ein Vorhofflimmern, das eine häufige Ursache eines T2MI sein kann, öfter in der Subgruppe T2MI (Saaby et al., 2013) oder in der Subgruppe einer AHF ohne ACS gefunden wurde (AlFaleh et al., 2016). Ein Vorhofflimmern kann deswegen zu einer Anhebung der nachweisbaren Troponinkonzentrationen in unserer Subgruppe T1MI (–) geführt haben. Troponinfreisetzungen wurden bisher auch bei der hypertrophen Kardiomyopathie (Sato et al., 2003), der Aortenklappenstenose mit den verbundenen hämodynamischen und strukturellen kardialen Auswirkungen (Nunes et al., 2003) und der Myokarditis (Lauer et al., 1997) vorgefunden. Es können jedoch auch Erkrankungen anderer Organe oder systemische Ursachen zu einer Myokardschädigung mit Troponinfreisetzung führen. Hier

sind u.a. folgende Ursachen zu nennen: Hypertensive Krisen (Acosta et al., 2020), hypotone oder hypovoläme klinische Zustände (Arlati et al., 2000), Anämie (Sedighi et al., 2021), pulmonale Hypertonie (Torbicki et al., 2003), Lungenembolie (Becattini et al., 2007), Amyloidose (Cantwell et al., 2002), Apoplex (Jensen et al., 2007), kardiotoxische Chemotherapeutika (Sawaya et al., 2011). Ein Troponinnachweis im Rahmen einer Sepsis (Masson et al., 2016) scheint durch den kardiotoxischen Einfluss von Endotoxinen, Zytokinen und Durchblutungsstörungen bedingt zu sein [Turner et al., 1999, zitiert nach (Sheyin et al., 2015)]. Zur Troponinerhöhung bei Niereninsuffizienz (Lindner et al., 2014) gibt es verschiedene nicht vollends geklärte Annahmen. Die Hypothese einer ursächlichen verminderten Clearance der Troponinfragmente (Diris et al., 2004) ist umstritten und konnte beispielsweise durch Ellis et al. nicht bestätigt werden (Ellis et al., 2001). Andere Annahmen sind, dass vielmehr die Urämie eine direkte toxische Wirkung auf das Myokard ausübt (Chesnaye et al., 2019) und das kardioresnale Syndrom eine Rolle spielt (Palazzuoli et al., 2014). Das Kreatinin als Nierenfunktionsparameter war in unserer Studie bei Patienten mit einem T1MI höher als in der Vergleichsgruppe. Zwar war dieses Ergebnis statistisch signifikant, jedoch klinisch nicht relevant. Es ist nicht auszuschließen, dass eine zusätzlich vorliegende Niereninsuffizienz als häufige kardiovaskuläre Komorbidität zu Troponinerhöhungen bei den Patienten unserer Studie beigetragen hat. Eine Troponinerhöhung oberhalb des Normbereichs kann jedoch sogar unabhängig von kardiovaskulären Erkrankungen bei Gesunden unter exzessiver körperlicher Anstrengung (Klinkenberg et al., 2016) oder aufgrund eines gewissen normalen kardiomyozytären Zellumsatzes vorzufinden sein (Januzzi et al., 2012).

Die Gründe für das bei einem T2MI vorliegende ursächliche myokardiale Sauerstoffmissverhältnis können vielfältig sein, sodass Patienten mit einem T2MI eine heterogene Gruppe bilden (Januzzi et al., 2012; Thygesen et al., 2018). Viele der oben genannten Ereignisse können, wie Thygesen et al. darstellen, nicht nur zu einer Myokardschädigung, sondern je nach Ausmaß auch bei klinischem Nachweis einer akuten Myokardischämie zu einem T2MI führen (Abbildung 11). Die KHK, die koronarangiographisch oft nachgewiesen werden kann, bestimmt hierbei maßgeblich das Ausmaß des Missverhältnisses, das für eine Nekrose notwendig ist (Thygesen et al., 2018).





**Abbildung 11:** Darstellung von beispielhaften myokardschädigenden Faktoren – Myokardschädigung und Myokardinfarkt Typ 2

*Anmerkung.* Hs-cTnT: hochsensitives kardiales Troponin T.

Eigene Darstellung nach (Eckner et al., 2020; Thygesen et al., 2018)

In Anlehnung an die aktuelle Definition des Myokardinfarkts der ESC/ACC/AHA/WHF von 2018 ergeben sich demnach für eine Troponinerhöhung oberhalb der 99. Perzentile im Rahmen einer AHF drei Ursachen: eine Myokardschädigung, ein T1MI oder ein T2MI. In unserer Vergleichsgruppe T1MI (–) befanden sich sowohl Patienten mit einem T2MI als auch einer Myokardschädigung, die 8 % bzw. 69 % der Studienpopulation ausmachten. Bei diesen insgesamt 77 % der Studienpatienten können demnach manche der oben genannten Gründe zur Troponinerhöhung beigetragen haben.

### 4.2.3 Konsequenzen für die klinische Anwendung

Vergleicht man die bisherigen Forschungsergebnisse untereinander und mit dem Ergebnis unserer Studie erscheint die diagnostische Genauigkeit des Troponins außerhalb einer AHF Population höher zu sein. In unserer Studie ergibt sich der Hinweis, dass das hs-cTnT zum Ausschluss eines T1MI bei Patienten mit einer AHF dienen kann. Eine höhere Grenzwertkonzentration bot innerhalb unserer Studienpopulation mit AHF eine verbesserte akzeptable diagnostische Aussagekraft. Dies hat jedoch nicht dafür ausgereicht, einen T1MI sicher zu identifizieren. Bei der großen Mehrheit der Patienten unserer Studie wurde eine hs-cTnT-Konzentration oberhalb der 99. Perzentile gemessen. In Anbetracht der Ergebnisse stellt sich der Verdacht, dass das Troponin im Falle einer bestehenden AHF aufgrund der ohnehin erhöhten Troponinkonzentrationen nicht ausreichend spezifisch für einen T1MI ist. Die zahlreichen Komorbiditäten der Studienpopulation und die möglichen Ursachen, die grundsätzlich zu einer Troponinfreisetzung führen können, tragen zusätzlich zur unzureichenden Spezifität bei. Dabei wird erst durch die hohe Sensitivität des hs-cTnT-Assays ein derart häufiger Troponinnachweis möglich (Latini et al., 2007; Pascual-Figal et al., 2012). Obwohl im Falle eines T1MI höhere Troponinkonzentrationen nachweisbar waren, ist innerhalb des sechsständigen Intervalls nicht regelhaft eine zusätzliche Troponinerhöhung zustande gekommen, deren Ausmaß zur sicheren Diagnostik genutzt werden konnte. In Hinblick auf die maximalen hs-cTnT-Konzentrationen hätte man bei den Patienten mit einem T1MI vermutlich höhere Konzentrationen und einen deutlicheren Unterschied im Vergleich zu den Patienten ohne T1MI erwartet. Dies könnte einerseits durch die Tatsache bedingt sein, dass Patienten mit einem STEMI, der mit einem größeren Infarktareal (Sarafoff et al., 2013) und Myokardschäden bzw. höheren Troponinkonzentrationen (Harvell et al., 2016) als ein NSTEMI einhergeht, in der Studie nicht berücksichtigt wurden. Andererseits wurden nur die maximalen hs-cTnT-Konzentrationen innerhalb eines sechsständigen Zeitintervalls berücksichtigt, um einen für die klinische Entscheidungsfindung und diagnostische Urteilsbildung relevanten Zeitraum abzubilden. Hierdurch konnten keine höheren Troponinkonzentrationen, die auf die spezielle Freisetzungskinetik des cTnT mit einem ersten Peak ab zwölf Stunden (Collinson et al., 2001) zurückzuführen sind, erfasst werden. Die aktuelle Vierte allgemeine Definition des Myokardinfarkts besagt, dass das Troponin als sehr sensitiver und spezifischer Biomarker lediglich eine Myokardschädigung anzeigt (Thygesen et al., 2018). Welche Art der Myokardschädigung, welche Ursache und welche damit verbundenen pathophysiologischen Prozesse im jeweiligen Fall vorliegen, vermag die Troponinkonzentration jedoch nicht auszusagen (Alpert et al., 2000; Thygesen et al., 2018). Ein zu starker diagnostischer Fokus auf das Troponin birgt bei Patienten mit AHF folglich

die Gefahr, dass eine zeitnahe invasive Koronarangiographie mitsamt den prozedurspezifischen Risiken und Kosten sowie den patientenspezifischen Risiken zu oft in Betracht gezogen werden könnte. Hierbei ist anzumerken, dass grundsätzlich zwei verschiedene Fälle unterschieden werden müssen. Erstens: Patienten mit einem T1MI und dem Bedarf einer sofortigen Koronarangiographie mit Revaskularisation. Zweitens: Patienten, bei denen eine Koronarangiographie im Verlauf der Hospitalisierung wichtige diagnostische Informationen liefert und eine Revaskularisation aufgrund einer stenosierenden KHK klinisch sinnvoll ist. Die Patienten unserer Subgruppe T1MI (–) hatten zu 62 % eine KHK und erhielten in 20 % der Fälle eine revaskularisierende Therapie. Die aktuellen ESC Leitlinien bekräftigen, dass bei Patienten mit AHF und einem ACS, die grundsätzlich eine Hochrisikogruppe darstellen, eine sehr zeitnahe invasive Koronarangiographie durchgeführt werden sollte (Collet et al., 2021; McDonagh et al., 2021). Außerdem sollte eine invasive Koronarangiographie bei Patienten mit AHF und persistierender ischämieverdächtiger Symptomatik, einer HFrEF oder einer gewissen Vortestwahrscheinlichkeit bzw. auffälligen Ergebnissen in den nicht-invasiven Untersuchungen zur Diagnostik einer KHK dienen (McDonagh et al., 2021).

Abschließend lässt das Ergebnis der Studie in Zusammenschau der aktuellen Forschungsdaten darauf schließen, dass das hs-cTn, wie in den Leitlinien und bestimmten Reviews empfohlen, immer in Zusammenschau aller klinischen Befunde (Symptomatik, klinische Zeichen in der körperlichen Untersuchung, EKG, laborchemische Ergebnisse, Echokardiographie und andere bildgebende Methoden) interpretiert werden sollte, um einen T1MI von anderen Ursachen abzugrenzen, die mit einer Troponinerhöhung einhergehen (Collet et al., 2021; Harjola et al., 2020; Januzzi et al., 2012). Dabei sollten, wie von Thygesen et al. beschrieben, alle Kriterien für den klinischen Nachweis einer akuten Myokardischämie beachtet werden, um das Messergebnis besser einzuordnen und zusätzlich Faktoren evaluiert werden, die zu einem Sauerstoffmissverhältnis und einem T2MI führen könnten. Ein in der Vergangenheit erhobener koronarangiographischer Befund kann bei der Interpretation der Troponinkonzentrationen helfen (Thygesen et al., 2018). Gleichwohl Symptome, klinische Zeichen und nicht-invasive diagnostische Befunde in ihrer Gesamtheit wichtige Hinweise auf das vorliegende Geschehen geben, kann oft erst eine invasive koronarangiographische Untersuchung ein definitiver Befund erbringen (Kociol et al., 2010).

Auch wenn in unserer Studie ein kombinierter Einsatz von klinischen Parametern im Gegensatz zu anderen präsentierten Studien keinen ausreichenden diagnostischen Nutzen erbrachte, wäre es interessant zu wissen, ob andere Parameter zur Identifikation eines T1MI helfen könnten. Für Patienten mit V.a. ACS wurde bereits gezeigt, dass klinische

Scores, wie der HEART (Backus et al., 2010) oder der GRACE Score (Fox et al., 2006), die zur Risikostratifizierung von Patienten mit Angina pectoris ausgearbeitet wurden, bei der Diagnostik und dem Management, insbesondere zum Ausschluss eines Myokardinfarkts, hilfreich sein können. Es könnte deswegen zukünftig aufschlussreich sein, ob das Troponin und andere klinische Parameter eine Art Score bilden könnten, die insgesamt eine höhere diagnostische Güte zur Identifikation eines T1MI bieten.

### 4.3 Klinisches Outcome

Die 30-Tages-Mortalität unserer gesamten Studienpopulation betrug 9 %. Das Ergebnis gleicht den Ergebnissen anderer Studien, die für hospitalisierte Patienten mit Herzinsuffizienz eine 30-Tages-Mortalität von etwa 11 % darlegten (Bueno et al., 2010; Krumholz et al., 2009). Troponinerhöhungen bei Patienten mit AHF hatten anderen Studien zufolge einen negativen prognostischen Einfluss auf die Kurzzeit- (Peacock et al., 2008; Yousufuddin et al., 2016) als auch Langzeit-Mortalität (Perna et al., 2005; Yousufuddin et al., 2016). Das Troponin erwies sich in manchen Studien als unabhängiger Mortalitätsfaktor (Peacock et al., 2008; You et al., 2007). Für die Studienpopulation ist deswegen unabhängig eines T1MI eine erhöhte Mortalität annehmbar.

In unserer Studie wiesen die Patienten mit AHF und einem zusätzlichen T1MI zunächst eine höhere 30-Tages-Mortalität als die Patienten ohne einen T1MI auf. Nach einer multivariablen Regressionsanalyse wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang jedoch knapp verfehlt (OR 1.86 [95 % KI 0.91–3.81];  $p = 0.09$ ). Mehrere Studienergebnisse zeigten, dass Patienten mit einer AHF und einem zusätzlichen ACS insbesondere in den ersten Wochen nach Hospitalisierung im Vergleich zu Patienten mit alleiniger AHF eine höhere Kurzzeitmortalität haben (AlFaleh et al., 2016; Tarvasmaki et al., 2014). In der Studie von Tarvasmaki et al. ähnelte die 30-Tages-Mortalität der Patienten mit AHF und einem zusätzlichen ACS mit 13 % unserem Ergebnis. Patienten ohne ein zusätzliches ACS hatten dagegen eine geringere 30-Tages-Mortalität von 8 %. Dieser Unterschied blieb, anders als in unserer Studie, auch nach einer multivariablen Regressionsanalyse bestehen. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Langzeit-Mortalität (Tarvasmaki et al., 2014). AlFaleh et al. konnten für Patienten mit einer AHF und einem zusätzlichen ACS neben einer höheren Krankenhausmortalität ebenfalls eine erhöhte 30-Tages-Mortalität (10,1 % vs. 7,4 %;  $p = 0.044$ ) zeigen. Nach Durchführung einer Regressionsanalyse blieb dieser Zusammenhang jedoch nur noch für die Krankenhausmortalität bestehen. Es zeigte sich auch hier kein Unterschied hinsichtlich der Langzeit-Mortalität (AlFaleh et al., 2016). Arrigo et al. hoben hervor, dass die Mortalität insbesondere innerhalb der ersten Wochen

nach Hospitalisierung am höchsten ist (Arrigo et al., 2017). Bei einem Vergleich mit diesen Studien ist zu beachten, dass deren Subgruppen in Abhängigkeit eines vorliegenden ACS anstatt eines T1MI generiert wurden. Dies umfasste methodisch entweder alle Entitäten des ACS (Arrigo et al., 2017; Tarvasmaki et al., 2014) oder zumindest einen NSTEMI und einen STEMI (AlFaleh et al., 2016). Es liegen keine passenderen Vergleichsdaten zu unserer Studie vor.

Patienten mit einem T2MI scheinen der Metaanalyse von Gupta et al. zufolge eine höhere 30-Tages-Mortalität als Patienten mit einem T1MI aufzuweisen (Gupta et al., 2017). Gründe werden laut Arora et al. in dem tendenziell höheren Alter, den Komorbiditäten und einer seltener durchgeführten Koronarangiographie sowie leitliniengerechten Therapie gesehen. Todesursachen sind bei einem T2MI zudem häufiger als bei einem T1MI nicht-kardiovaskulär bedingt (Arora et al., 2018). Es handelte sich hierbei jedoch um Studienpopulationen ohne eine primäre AHF. Die Mehrheit der Subgruppe T1MI (-) aus der vorliegenden Arbeit bestand aus Patienten mit einer Myokardschädigung. Nur 7 % der Studienpopulation hatten einen T2MI. Es kann sein, dass es zu einem größeren Einfluss gekommen wäre, wenn der Anteil der Patienten mit einem T2MI größer ausgefallen wäre.

#### **4.4 Limitationen**

Aufgrund des monozentrischen Studiendesigns sind eine Verallgemeinerung und generelle Übertragbarkeit der Ergebnisse limitiert. Durch die retrospektive Datenerhebung kann ein systematischer Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. In vergangenen Studien zur AHF wurden Patienten meist in Abhängigkeit eines vorliegenden ACS gegenübergestellt. Da diese Studien alle Entitäten eines ACS berücksichtigten, ist es nur eingeschränkt möglich, einen Vergleich zu ziehen. Bei allen Patienten der Studienpopulation wurde eine invasive Koronarangiographie als diagnostische Referenzmethode während der Indexhospitalisierung durchgeführt. Dies kann jedoch zu einer Selektion von Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt geführt haben, sodass eine Überrepräsentation eines T1MI in der Studienpopulation möglich ist. Da eine invasive Koronarangiographie bei Patienten mit einem T2MI seltener und variabel realisiert wird (Sandoval & Jaffe, 2019), kann es wiederum zusätzlich zu einer Unterrepräsentation der Patienten mit einem T2MI gekommen sein. Diese Überlegung kann grundsätzlich auch auf Patienten mit einer Myokardschädigung zutreffen. Die vorliegenden Ergebnisse sind auf einen hs-cTnT-Assay beschränkt und können deswegen nicht auf andere hs-cTnI-Assays übertragen werden. Die diagnostische Wertigkeit der Troponindynamik wurde aufgrund der speziellen Forschungsfrage nicht überprüft. Außerdem konnte der zusätzliche

prognostische Nutzen der natriuretischen Peptide nicht geprüft werden, da diese nicht regelhaft bestimmt wurden. Durch die koronarangiographische Untersuchung konnte eine gute Verifizierung eines T1MI gelingen. Obwohl die invasive Koronarangiographie die Standardmethode zur Diagnostik von Koronarstenosen darstellt (Harjola et al., 2020; Knuuti et al., 2020), kann diese nicht immer zur richtigen Differenzierung eines T1MI führen (DeFilippis et al., 2019). Die Interpretation des koronarangiographischen Bilds ist genauso wie viele andere diagnostische Methoden untersucherabhängig (Zir et al., 1976). Es kann weiterhin nicht ausgeschlossen werden, dass ein T2MI fälschlicherweise zu oft oder zu selten diagnostiziert wurde. Die Umsetzung der Definition eines T2MI ist nicht immer eindeutig, sodass der Übergang zwischen einem T2MI und einer Myokardschädigung im klinischen Alltag in bestimmten Patientenfällen fließend sein kann (Sandoval et al., 2014; Thygesen et al., 2018). Erschwerend kommt hinzu, dass ischämieverdächtige Symptome und klinische Zeichen, die zu den klinischen Leitlinienkriterien einer akuten Ischämie gehören (Thygesen et al., 2018), bei Patienten mit einer AHF häufig auftreten (Lettman et al., 2002). Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung besteht die Möglichkeit, dass bestimmte Ursachen für einen T2MI aufgrund von fehlenden Informationen nicht berücksichtigt werden konnten. Hinsichtlich der Berechnung des Youden-Index ist zu beachten, dass eine Gleichgewichtung der Sensitivität und Spezifität und der damit verbundenen Falsch-Positiv-Rate sowie Falsch-Negativ-Rate erfolgt. Bei diagnostischen Tests lässt sich jedoch grundsätzlich diskutieren, ob in der klinischen Praxis eine höhere Sensitivität oder eine höhere Spezifität von größerem Nutzen ist. Andere Bildgebungsmethoden, wie die Kardio-Magnetresonanztomographie, wurden nicht einheitlich bei allen Patienten genutzt, sodass hierüber keine Aussagen getroffen werden konnten. Da bei vielen Patienten zudem keine elektro- oder echokardiographischen Vorbefunde einsehbar waren, war eine Differenzierung von neu aufgetretenen oder vorbestehenden pathologischen Veränderungen nicht möglich. Aufgrund des speziellen Fokus der Arbeit wurden die diagnostischen Ergebnisse nur für die Subgruppen T1MI (+) und T1MI (-) gegenübergestellt. Ein Vergleich der Subgruppe T1MI (+) mit Subgruppen, jeweils bestehend aus Patienten mit einem T2MI oder einer Myokardschädigung, wurde deswegen nicht vorgenommen. Da lediglich ein 30-Tages-Follow-up zur Untersuchung der Mortalität erhoben wurde, liegen keine Daten über das Langzeit-Outcome der Subgruppen vor. Außerdem kann keine Aussage über die Todesursache getroffen werden, da keine Differenzierung in kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Ursachen vorgenommen wurde.

## 5. Zusammenfassung

Die akute Herzinsuffizienz stellt aufgrund der hohen Prävalenz sowie Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate ein klinisches Syndrom mit großer Relevanz für das Gesundheitssystem dar. Das akute Koronarsyndrom als häufige Komorbidität verschlechtert die Prognose von Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz zusätzlich. Eine laborchemische Troponinbestimmung soll deswegen leitliniengerecht bei allen Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz erfolgen. Durch die hochsensitiven Troponinassays ist heutzutage ein früherer und häufigerer Nachweis von Troponinerhöhungen möglich. Bei der Mehrheit der Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz sind unabhängig einer akuten Ischämie erhöhte Troponinkonzentrationen nachweisbar. Erschwerend kommt hinzu, dass sich Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz, bei denen der Verdacht auf einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt besteht, mit ähnlichen Symptomen, klinischen Zeichen und diagnostischen Befunden präsentieren, sodass eine Differenzierung im frühen klinischen Setting eine diagnostische Herausforderung darstellt. Insbesondere der zügige Nachweis eines Myokardinfarkts Typ 1, der koronarangiographisch diagnostiziert und durch eine Revaskularisation therapiert werden kann, ist prognostisch entscheidend.

Ziel der Studie war es daher, den diagnostischen Wert des hochsensitiven Troponins T (hs-cTnT) zur Vorhersage eines Myokardinfarkts Typ 1 bei Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz zu evaluieren. Zusätzlich wurde der prognostische Einfluss eines Myokardinfarkts Typ 1 auf die 30-Tages-Mortalität ermittelt.

Hierfür wurde die diagnostische Güte verschiedener hs-cTnT-Grenzwerte bestimmt (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV) und mittels des Youden-Index ein optimaler Grenzwert errechnet. Nachfolgend wurde die Trennschärfe des Troponins anhand der AUC bewertet.

Insgesamt wurden 649 Patienten retrospektiv in die Studie eingeschlossen, die im Zeitraum von 2012 bis 2019 im Klinikum rechts der Isar mit der primären Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden. Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt wurden nicht berücksichtigt. Die Patienten wurden in Abhängigkeit eines zusätzlichen Myokardinfarkts Typ 1, dessen Diagnose unter Berücksichtigung der Leitlinienkriterien und des koronarangiographischen Befunds gestellt wurde, in zwei Subgruppen eingeteilt. Bei 18 % der Patienten konnte ein Myokardinfarkt Typ 1 nachgewiesen werden. Bei dem Rest der Patienten lag in 69 % der Fälle eine Myokardschädigung und in 7 % ein Myokardinfarkt Typ 2 vor. Bei 6 % dieser Patienten konnte stattdessen keine Myokardschädigung nachgewiesen werden. Es erfolgte ein Vergleich der Subgruppen mit und ohne

Myokardinfarkt Typ 1 hinsichtlich Baseline-Charakteristika und klinischen Befunden (EKG, Laborparameter, Echokardiographie, invasive Koronarangiographie), die während der Hospitalisierung erhoben wurden. Der diagnostische Wert des hs-cTnT reichte innerhalb der Patientenpopulation mit einer akuten Herzinsuffizienz aufgrund einer unzureichenden Spezifität von 8 % nicht aus, um einen Myokardinfarkt Typ 1 sicher vorherzusagen. Ein ermittelter optimaler Grenzwert von 50 ng/l, der den in der Leitlinie empfohlenen Grenzwert der 99. Perzentile übersteigt, führte zu einer verbesserten, jedoch insgesamt nur moderaten diagnostischen Güte. Ein kombinierter Einsatz des optimalen Grenzwerts zusammen mit dem echokardiographischen Nachweis von Wandbewegungsstörungen, der statistisch hoch signifikant mit einem Myokardinfarkt Typ 1 assoziiert war, bot insgesamt ebenfalls keinen ausreichenden diagnostischen Nutzen. Nach Durchführung einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse war ein Myokardinfarkt Typ 1 nicht mit einer signifikant höheren 30-Tages-Mortalität assoziiert (OR 1.86 [95 % KI 0.91–3.81];  $p = 0.09$ ).

Aufgrund der akuten Herzinsuffizienz sowie weiteren kardialen und systemischen Ursachen für Troponinerhöhungen, die Ausdruck einer Myokardschädigung sind, erscheint die Troponindiagnostik nicht ausreichend spezifisch für einen Myokardinfarkt zu sein. Die hochsensitiven Troponinassays tragen aufgrund der hohen Prävalenz der Patienten mit Troponinerhöhungen zusätzlich zu dem diagnostischen Dilemma bei. Zusammenfassend lässt sich unter Berücksichtigung der Studienlage sagen, dass sich mittels eines höheren Grenzwerts von 50 ng/l eine verbesserte Vorhersage für einen Myokardinfarkt Typ 1 treffen lässt. Trotzdem reicht das hs-cTnT als diagnostischer Parameter nicht aus, um einen Myokardinfarkt Typ 1 bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz sicher vorherzusagen. Es ist stattdessen eine Berücksichtigung aller klinischen Befunde notwendig, um eine weiterführende diagnostische und therapeutische Entscheidung zu treffen.



## 6. Literaturverzeichnis

- Acosta, G., Amro, A., Aguilar, R., Abusnina, W., Bhardwaj, N., Koromia, G. A., Studeny, M., & Irfan, A. (2020). Clinical Determinants of Myocardial Injury, Detectable and Serial Troponin Levels among Patients with Hypertensive Crisis. *Cureus*, *12*(1), e6787. doi:10.7759/cureus.6787
- Adams, J. E., 3rd, Bodor, G. S., Davila-Roman, V. G., Delmez, J. A., Apple, F. S., Ladenson, J. H., & Jaffe, A. S. (1993). Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*, *88*(1), 101-106. doi:10.1161/01.cir.88.1.101
- Adams, J. E., 3rd, Schechtman, K. B., Landt, Y., Ladenson, J. H., & Jaffe, A. S. (1994). Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem*, *40*(7 Pt 1), 1291-1295.
- AlFaleh, H., Elasfar, A. A., Ullah, A., AlHabib, K. F., Hersi, A., Mimish, L., Almasood, A., Al Ghamdi, S., Ghabashi, A., Malik, A., Hussein, G. A., Al-Murayeh, M., Abuosa, A., Al Habeeb, W., & Kashour, T. S. (2016). Acute heart failure with and without acute coronary syndrome: clinical correlates and prognostic impact (From the HEARTS registry). *BMC Cardiovasc Disord*, *16*, 98. doi:10.1186/s12872-016-0267-6
- Alpert, J. S., Thygesen, K., Antman, E., & Bassand, J. P. (2000). Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, *36*(3), 959-969. doi:10.1016/s0735-1097(00)00804-4
- Anversa, P., Cheng, W., Liu, Y., Leri, A., Redaelli, G., & Kajstura, J. (1998). Apoptosis and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*, *93 Suppl 3*, 8-12. doi:10.1007/s003950050195
- Apple, F. S., & Collinson, P. O. (2012). Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*, *58*(1), 54-61. doi:10.1373/clinchem.2011.165795
- Apple, F. S., Jesse, R. L., Newby, L. K., Wu, A. H., Christenson, R. H., Cannon, C. P., Francis, G., Morrow, D. A., Ravkilde, J., Storrow, A. B., Tang, W., Jaffe, A. S., Mair, J., Ordonez-Llanos, J., Pagani, F., Panteghini, M., & Tate, J. (2007). National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Clin Chem*, *53*(4), 547-551. doi:10.1373/clinchem.2006.084715
- Arlati, S., Brenna, S., Prencipe, L., Marocchi, A., Casella, G. P., Lanzani, M., & Gandini, C. (2000). Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med*, *26*(1), 31-37. doi:10.1007/s001340050008
- Arora, S., Strassle, P. D., Qamar, A., Wheeler, E. N., Levine, A. L., Misenheimer, J. A., Cavender, M. A., Stouffer, G. A., & Kaul, P. (2018). Impact of Type 2 Myocardial Infarction (MI) on Hospital-Level MI Outcomes: Implications for Quality and Public Reporting. *J Am Heart Assoc*, *7*(7). doi:10.1161/JAHA.118.008661
- Arrigo, M., Gayat, E., Parenica, J., Ishihara, S., Zhang, J., Choi, D. J., Park, J. J., Alhabib, K. F., Sato, N., Miro, O., Maggioni, A. P., Zhang, Y., Spinar, J., Cohen-Solal, A., Iwashyna, T. J., & Mebazaa, A. (2017). Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail*, *19*(2), 201-208. doi:10.1002/ejhf.682
- Arrigo, M., Parissis, J. T., Akiyama, E., & Mebazaa, A. (2016). Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *European Heart Journal Supplements*, *18*(suppl\_G), G11-G18. doi:10.1093/eurheartj/suw044
- Arslan, M., Dedic, A., Boersma, E., & Dubois, E. A. (2020). Serial high-sensitivity cardiac troponin T measurements to rule out acute myocardial infarction and a single high

- baseline measurement for swift rule-in: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 9(1), 14-22. doi:10.1177/2048872618819421
- Backus, B. E., Six, A. J., Kelder, J. C., Mast, T. P., van den Akker, F., Mast, E. G., Monnick, S. H., van Tooren, R. M., & Doevendans, P. A. (2010). Chest pain in the emergency room: a multicenter validation of the HEART Score. *Crit Pathw Cardiol*, 9(3), 164-169. doi:10.1097/HPC.0b013e3181ec36d8
- Badertscher, P., Boeddinghaus, J., Twerenbold, R., Nestelberger, T., Wildi, K., Wussler, D., Schwarz, J., Puelacher, C., Rubini Giménez, M., Kozhuharov, N., du Fay de Lavallaz, J., Cerminara, S. E., Potlukova, E., Rentsch, K., Miró, Ò., López, B., Martin-Sanchez, F. J., Morawiec, B., Muzyk, P., Keller, D. I., Reichlin, T., & Mueller, C. (2018). Direct Comparison of the 0/1h and 0/3h Algorithms for Early Rule-Out of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 137(23), 2536-2538. doi:10.1161/circulationaha.118.034260
- Baron, J. A. (1994). Uncertainty in Bayes. *Med Decis Making*, 14(1), 46-51. doi:10.1177/0272989X9401400106
- Becattini, C., Vedovati, M. C., & Agnelli, G. (2007). Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*, 116(4), 427-433. doi:10.1161/circulationaha.106.680421
- Biolo, A., Fisch, M., Balog, J., Chao, T., Schulze, P. C., Ooi, H., Siwik, D., & Colucci, W. S. (2010). Episodes of acute heart failure syndrome are associated with increased levels of troponin and extracellular matrix markers. *Circ Heart Fail*, 3(1), 44-50. doi:10.1161/circheartfailure.108.844324
- Bleumink, G. S., Knetsch, A. M., Sturkenboom, M. C., Straus, S. M., Hofman, A., Deckers, J. W., Witteman, J. C., & Stricker, B. H. (2004). Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 25(18), 1614-1619. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.038
- Boeddinghaus, J., Twerenbold, R., Nestelberger, T., Badertscher, P., Wildi, K., Puelacher, C., du Fay de Lavallaz, J., Keser, E., Rubini Gimenez, M., Wussler, D., Kozhuharov, N., Rentsch, K., Miro, O., Martin-Sanchez, F. J., Morawiec, B., Stefanelli, S., Geigy, N., Keller, D. I., Reichlin, T., Mueller, C., & Investigators, A. (2018). Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*, 64(9), 1347-1360. doi:10.1373/clinchem.2018.286906
- Brieger, D., Eagle, K. A., Goodman, S. G., Steg, P. G., Budaj, A., White, K., Montalescot, G., & Investigators, G. (2004). Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*, 126(2), 461-469. doi:10.1378/chest.126.2.461
- Bueno, H., Ross, J. S., Wang, Y., Chen, J., Vidan, M. T., Normand, S. L., Curtis, J. P., Drye, E. E., Lichtman, J. H., Keenan, P. S., Kosiborod, M., & Krumholz, H. M. (2010). Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. *Jama*, 303(21), 2141-2147. doi:10.1001/jama.2010.748
- Cantwell, R. V., Aviles, R. J., Bjornsson, J., Wright, R. S., Freeman, W. K., Oh, J. K., Hoyer, J. D., Markovic, S., & Jaffe, A. S. (2002). Cardiac amyloidosis presenting with elevations of cardiac troponin I and angina pectoris. *Clin Cardiol*, 25(1), 33-37. doi:10.1002/clc.4950250109
- Chesnaye, N. C., Szummer, K., Bárány, P., Heimbürger, O., Magin, H., Almquist, T., Uhlin, F., Dekker, F. W., Wanner, C., Jager, K. J., & Evans, M. (2019). Association Between Renal Function and Troponin T Over Time in Stable Chronic Kidney Disease Patients. *J Am Heart Assoc*, 8(21), e013091. doi:10.1161/jaha.119.013091
- Chioncel, O., Mebazaa, A., Harjola, V. P., Coats, A. J., Piepoli, M. F., Crespo-Leiro, M. G., Laroche, C., Seferovic, P. M., Anker, S. D., Ferrari, R., Ruschitzka, F., Lopez-Fernandez, S., Miani, D., Filippatos, G., Maggioni, A. P., & Investigators, E. S. C. H. F. L.-T. R. (2017). Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for

- acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 19(10), 1242-1254. doi:10.1002/ejhf.890
- Collet, J. P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliguet, T., Gale, C. P., Gilard, M., Jobs, A., Jüni, P., Lambrinou, E., Lewis, B. S., Mehilli, J., Meliga, E., Merkely, B., Mueller, C., Roffi, M., Rutten, F. H., Sibbing, D., & Siontis, G. C. M. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 42(14), 1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
- Collinson, P. O., Boa, F. G., & Gaze, D. C. (2001). Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem*, 38(Pt 5), 423-449. doi:10.1177/000456320103800501
- Conrad, N., Judge, A., Tran, J., Mohseni, H., Hedgecott, D., Crespillo, A. P., Allison, M., Hemingway, H., Cleland, J. G., McMurray, J. J. V., & Rahimi, K. (2018). Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*, 391(10120), 572-580. doi:10.1016/s0140-6736(17)32520-5
- Consuegra-Sánchez, L., Martínez-Díaz, J. J., de Gadiana-Romualdo, L. G., Wasniewski, S., Esteban-Torrella, P., Clavel-Ruipérez, F. G., Bardají, A., Castillo-Moreno, J. A., & Kaski, J. C. (2018). No additional value of conventional and high-sensitivity cardiac troponin over clinical scoring systems in the differential diagnosis of type 1 vs. type 2 myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med*, 56(5), 857-864. doi:10.1515/cclm-2017-0609
- Cummins, P., & Perry, S. V. (1978). Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. *Biochem J*, 171(1), 251-259. doi:10.1042/bj1710251
- DeFilippis, A. P., Chapman, A. R., Mills, N. L., de Lemos, J. A., Arbab-Zadeh, A., Newby, L. K., & Morrow, D. A. (2019). Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. *Circulation*, 140(20), 1661-1678. doi:10.1161/circulationaha.119.040631
- Diris, J. H., Hackeng, C. M., Kooman, J. P., Pinto, Y. M., Hermens, W. T., & van Dieijen-Visser, M. P. (2004). Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation*, 109(1), 23-25. doi:10.1161/01.Cir.0000109483.45211.8f
- Drexler, B., Heinisch, C., Balmelli, C., Lassus, J., Siirilä-Waris, K., Arenja, N., Socrates, T., Noveanu, M., Potocki, M., Meune, C., Haaf, P., Degen, C., Breidhardt, T., Reichlin, T., Nieminen, M. S., Veli-Pekka, H., Osswald, S., & Mueller, C. (2012). Quantifying cardiac hemodynamic stress and cardiomyocyte damage in ischemic and nonischemic acute heart failure. *Circ Heart Fail*, 5(1), 17-24. doi:10.1161/circheartfailure.111.961243
- Dzau, V., & Braunwald, E. (1991). Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*, 121(4 Pt 1), 1244-1263. doi:10.1016/0002-8703(91)90694-d
- Eckner, D., Pauschinger, M., Ademaj, F., & Martinovic, K. (2020). Klinische Bedeutung der 4. Universellen Definition des Myokardinfarkts. *Herz*, 45(6), 520-527. doi:10.1007/s00059-020-04948-6
- Eggers, K. M., & Lindahl, B. (2017). Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem*, 63(1), 223-235. doi:10.1373/clinchem.2016.261495
- Ellis, K., Dreisbach, A. W., & Lertora, J. L. (2001). Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South Med J*, 94(10), 993-996.
- Felker, G. M., Mentz, R. J., Teerlink, J. R., Voors, A. A., Pang, P. S., Ponikowski, P., Greenberg, B. H., Filippatos, G., Davison, B. A., Cotter, G., Prescott, M. F., Hua, T. A., Lopez-Pintado, S., Severin, T., & Metra, M. (2015). Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail*, 17(12), 1262-1270. doi:10.1002/ejhf.341

- Feng, J., Schaus, B. J., Fallavollita, J. A., Lee, T. C., & Canty, J. M., Jr. (2001). Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*, 103(16), 2035-2037. doi:10.1161/01.cir.103.16.2035
- Feng, Y. J., Chen, C., Fallon, J. T., Lai, T., Chen, L., Knibbs, D. R., Waters, D. D., & Wu, A. H. (1998). Comparison of cardiac troponin I, creatine kinase-MB, and myoglobin for detection of acute ischemic myocardial injury in a swine model. *Am J Clin Pathol*, 110(1), 70-77. doi:10.1093/ajcp/110.1.70
- Flaherty, J. D., Rossi, J. S., Fonarow, G. C., Nunez, E., Stough, W. G., Abraham, W. T., Albert, N. M., Greenberg, B. H., O'Connor, C. M., Yancy, C. W., Young, J. B., Davidson, C. J., & Gheorghiade, M. (2009). Influence of coronary angiography on the utilization of therapies in patients with acute heart failure syndromes: findings from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*, 157(6), 1018-1025. doi:10.1016/j.ahj.2009.03.011
- Fox, K. A., Dabbous, O. H., Goldberg, R. J., Pieper, K. S., Eagle, K. A., Van de Werf, F., Avezum, A., Goodman, S. G., Flather, M. D., Anderson, F. A., Jr., & Granger, C. B. (2006). Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Bmj*, 333(7578), 1091. doi:10.1136/bmj.38985.646481.55
- Fox, K. F., Cowie, M. R., Wood, D. A., Coats, A. J., Gibbs, J. S., Underwood, S. R., Turner, R. M., Poole-Wilson, P. A., Davies, S. W., & Sutton, G. C. (2001). Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J*, 22(3), 228-236. doi:10.1053/euhj.2000.2289
- Gheorghiade, M., Zannad, F., Sopko, G., Klein, L., Piña, I. L., Konstam, M. A., Massie, B. M., Roland, E., Targum, S., Collins, S. P., Filippatos, G., & Tavazzi, L. (2005). Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*, 112(25), 3958-3968. doi:10.1161/circulationaha.105.590091
- Greaser, M. L., & Gergely, J. (1971). Reconstitution of troponin activity from three protein components. *J Biol Chem*, 246(13), 4226-4233. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4253596>
- Greaser, M. L., & Gergely, J. (1973). Purification and properties of the components from troponin. *J Biol Chem*, 248(6), 2125-2133. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4266138>
- Gupta, S., Vaidya, S. R., Arora, S., Bahekar, A., & Devarapally, S. R. (2017). Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Diagn Ther*, 7(4), 348-358. doi:10.21037/cdt.2017.03.21
- Hagendorff, A., Fehske, W., Flachskampf, F. A., Helfen, A., Kreidel, F., Kruck, S., La Rosée, K., Tiemann, K., Voigt, J.-U., von Bardeleben, R. S., Zahn, R., & Knebel, F. (2020). Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe*, 14(5), 396-431. doi:10.1007/s12181-020-00402-3
- Hammarsten, O., Mair, J., Mockel, M., Lindahl, B., & Jaffe, A. S. (2018). Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. *Biomarkers*, 23(8), 725-734. doi:10.1080/1354750X.2018.1490969
- Harjola, V. P., Mullens, W., Banaszewski, M., Bauersachs, J., Brunner-La Rocca, H. P., Chioncel, O., Collins, S. P., Doehner, W., Filippatos, G. S., Flammer, A. J., Fuhrmann, V., Lainscak, M., Lassus, J., Legrand, M., Masip, J., Mueller, C., Papp, Z., Parissis, J., Platz, E., Rudiger, A., Ruschitzka, F., Schafer, A., Seferovic, P. M., Skouri, H., Yilmaz, M. B., & Mebazaa, A. (2017). Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*, 19(7), 821-836. doi:10.1002/ejhf.872

- Harjola, V. P., Parissis, J., Bauersachs, J., Brunner-La Rocca, H. P., Bueno, H., Celutkiene, J., Chioncel, O., Coats, A. J. S., Collins, S. P., de Boer, R. A., Filippatos, G., Gayat, E., Hill, L., Laine, M., Lassus, J., Lommi, J., Masip, J., Mebazaa, A., Metra, M., Miro, O., Mortara, A., Mueller, C., Mullens, W., Peacock, W. F., Pentikainen, M., Piepoli, M. F., Polyzogopoulou, E., Rudiger, A., Ruschitzka, F., Seferovic, P., Sionis, A., Teerlink, J. R., Thum, T., Varpula, M., Weinstein, J. M., & Yilmaz, M. B. (2020). Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, *22*(8), 1298-1314. doi:10.1002/ejhf.1831
- Harvell, B., Henrie, N., Ernst, A. A., Weiss, S. J., Oglesbee, S., Sarangarm, D., & Hernandez, L. (2016). The meaning of elevated troponin I levels: not always acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med*, *34*(2), 145-148. doi:10.1016/j.ajem.2015.09.037
- Heidenreich, P. A., Albert, N. M., Allen, L. A., Bluemke, D. A., Butler, J., Fonarow, G. C., Ikonomidis, J. S., Khavjou, O., Konstam, M. A., Maddox, T. M., Nichol, G., Pham, M., Piña, I. L., & Trogdon, J. G. (2013). Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*, *6*(3), 606-619. doi:10.1161/HHF.0b013e318291329a
- Hessel, M. H., Atsma, D. E., van der Valk, E. J., Bax, W. H., Schalij, M. J., & van der Laarse, A. (2008). Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch*, *455*(6), 979-986. doi:10.1007/s00424-007-0354-8
- Hickman, P. E., Potter, J. M., Aroney, C., Koerbin, G., Southcott, E., Wu, A. H., & Roberts, M. S. (2010). Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*, *411*(5-6), 318-323. doi:10.1016/j.cca.2009.12.009
- Hijazi, Z., Oldgren, J., Andersson, U., Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Hohnloser, S. H., Reilly, P. A., Vinereanu, D., Siegbahn, A., Yusuf, S., & Wallentin, L. (2012). Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation*, *125*(13), 1605-1616. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038729
- Hoppe, U. C., Bohm, M., Dietz, R., Hanrath, P., Kroemer, H. K., Osterspey, A., Schmaltz, A. A., Erdmann, E., & Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie--Herz- und Kreislaufforschung e. V. (2005). [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol*, *94*(8), 488-509. doi:10.1007/s00392-005-0268-4
- Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & Cook, E. (2000). Applied logistic regression 2nd edition. *New York: John Wiley and Sons Inc.*
- Januzzi, J. L., Jr., Filippatos, G., Nieminen, M., & Gheorghiade, M. (2012). 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*, *33*(18), 2265-2271. doi:10.1093/eurheartj/ehs191
- Jeger, R. V., Pfister, O., Radovanovic, D., Eberli, F. R., Rickli, H., Urban, P., Pedrazzini, G., Stauffer, J. C., Nossen, J., Erne, P., & Investigators, A. M.-P. (2017). Heart failure in patients admitted for acute coronary syndromes: A report from a large national registry. *Clin Cardiol*, *40*(10), 907-913. doi:10.1002/clc.22745
- Jensen, J. K., Kristensen, S. R., Bak, S., Atar, D., Hoilund-Carlsen, P. F., & Mickley, H. (2007). Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol*, *99*(1), 108-112. doi:10.1016/j.amjcard.2006.07.071
- Jeremias, A., & Gibson, C. M. (2005). Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med*, *142*(9), 786-791. doi:10.7326/0003-4819-142-9-200505030-00015
- Joynt, K. E., & Jha, A. K. (2011). Who has higher readmission rates for heart failure, and why? Implications for efforts to improve care using financial incentives. *Circ*

- Katus, H. A., Looser, S., Hallermayer, K., Remppis, A., Scheffold, T., Borgya, A., Essig, U., & Geuss, U. (1992). Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem*, 38(3), 386-393. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1547556>
- Katus, H. A., Remppis, A., Scheffold, T., Diederich, K. W., & Kuebler, W. (1991). Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 67(16), 1360-1367. doi:10.1016/0002-9149(91)90466-x
- Kemp, C. D., & Conte, J. V. (2012). The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*, 21(5), 365-371. doi:10.1016/j.carpath.2011.11.007
- Khan, N. K., Goode, K. M., Cleland, J. G., Rigby, A. S., Freemantle, N., Eastaugh, J., Clark, A. L., de Silva, R., Calvert, M. J., Swedberg, K., Komajda, M., Mareev, V., Follath, F., & EuroHeart Failure Survey, I. (2007). Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge. *Eur J Heart Fail*, 9(5), 491-501. doi:10.1016/j.ejheart.2006.11.003
- Klinkenberg, L. J., Luyten, P., van der Linden, N., Urgel, K., Sniijders, D. P., Knackstedt, C., Dennert, R., Kietselaer, B. L., Mingels, A. M., Cardinaels, E. P., Peeters, F. E., van Suijlen, J. D., Ten Kate, J., Marsch, E., Theelen, T. L., Sluimer, J. C., Wouters, K., Bekers, O., Bekkers, S. C., van Loon, L. J., van Dieijen-Visser, M. P., & Meex, S. J. (2016). Cardiac Troponin T and I Release After a 30-km Run. *Am J Cardiol*, 118(2), 281-287. doi:10.1016/j.amjcard.2016.04.030
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., Masip, J., Muneretto, C., Valgimigli, M., Achenbach, S., Bax, J. J., & Group, E. S. C. S. D. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 41(3), 407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
- Kociol, R. D., Pang, P. S., Gheorghide, M., Fonarow, G. C., O'Connor, C. M., & Felker, G. M. (2010). Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 56(14), 1071-1078. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.016
- Krumholz, H. M., Merrill, A. R., Schone, E. M., Schreiner, G. C., Chen, J., Bradley, E. H., Wang, Y., Wang, Y., Lin, Z., Straube, B. M., Rapp, M. T., Normand, S. L., & Drye, E. E. (2009). Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2(5), 407-413. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256
- La Vecchia, L., Mezzena, G., Ometto, R., Finocchi, G., Bedogni, F., Soffiati, G., & Vincenzi, M. (1997). Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol*, 80(1), 88-90. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9205029>
- Lalkhen, A. G., & McCluskey, A. (2008). Clinical tests: sensitivity and specificity. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 8(6), 221-223. doi:10.1093/bjaceaccp/mkn041
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28(1), 1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
- Larue, C., Calzolari, C., Bertinchant, J. P., Leclercq, F., Grolleau, R., & Pau, B. (1993). Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of

- acute myocardial infarction. *Clin Chem*, 39(6), 972-979. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8504566>
- Latini, R., Masson, S., Anand, I. S., Missov, E., Carlson, M., Vago, T., Angelici, L., Barlera, S., Parrinello, G., Maggioni, A. P., Tognoni, G., & Cohn, J. N. (2007). Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*, 116(11), 1242-1249. doi:10.1161/circulationaha.106.655076
- Lauer, B., Niederau, C., Kühl, U., Schannwell, M., Pauschinger, M., Strauer, B. E., & Schultheiss, H. P. (1997). Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 30(5), 1354-1359. doi:10.1016/s0735-1097(97)00317-3
- Leri, A., Claudio, P. P., Li, Q., Wang, X., Reiss, K., Wang, S., Malhotra, A., Kajstura, J., & Anversa, P. (1998). Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell. *J Clin Invest*, 101(7), 1326-1342. doi:10.1172/jci316
- Lettman, N. A., Sites, F. D., Shofer, F. S., & Hollander, J. E. (2002). Congestive heart failure patients with chest pain: incidence and predictors of acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med*, 9(9), 903-909. doi:10.1111/j.1553-2712.2002.tb02191.x
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., 3rd, Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., & Coresh, J. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150(9), 604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
- Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., Fillit, H. M., & Packer, M. (1990). Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 323(4), 236-241. doi:10.1056/nejm199007263230405
- Lindner, G., Pfortmueller, C. A., Braun, C. T., & Exadaktylos, A. K. (2014). Non-acute myocardial infarction-related causes of elevated high-sensitive troponin T in the emergency room: a cross-sectional analysis. *Intern Emerg Med*, 9(3), 335-339. doi:10.1007/s11739-013-1030-y
- Logeart, D., Beyne, P., Cusson, C., Tokmakova, M., Leban, M., Guiti, C., Bourgoin, P., & Solal, A. C. (2001). Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J*, 141(2), 247-253. doi:10.1067/mhj.2001.111767
- Maggioni, A. P., Dahlström, U., Filippatos, G., Chioncel, O., Crespo Leiro, M., Drozd, J., Fruhwald, F., Gullestad, L., Logeart, D., Fabbri, G., Urso, R., Metra, M., Parissis, J., Persson, H., Ponikowski, P., Rauchhaus, M., Voors, A. A., Nielsen, O. W., Zannad, F., & Tavazzi, L. (2013). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*, 15(7), 808-817. doi:10.1093/eurjhf/hft050
- Mair, J., Dienstl, F., & Puschendorf, B. (1992). Cardiac troponin T in the diagnosis of myocardial injury. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 29(1), 31-57. doi:10.3109/10408369209105245
- Mair, J., Genser, N., Morandell, D., Maier, J., Mair, P., Lechleitner, P., Calzolari, C., Larue, C., Ambach, E., Dienstl, F., Pau, B., & Puschendorf, B. (1996). Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta*, 245(1), 19-38. doi:10.1016/0009-8981(95)06168-1
- Mandinov, L., Eberli, F. R., Seiler, C., & Hess, O. M. (2000). Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res*, 45(4), 813-825. doi:10.1016/s0008-6363(99)00399-5
- Mann, D. L., Kent, R. L., Parsons, B., & Cooper, G. t. (1992). Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*, 85(2), 790-804. doi:10.1161/01.cir.85.2.790
- Masson, S., Caironi, P., Fanizza, C., Carrer, S., Caricato, A., Fassini, P., Vago, T., Romero, M., Tognoni, G., Gattinoni, L., & Latini, R. (2016). Sequential N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin Measurements During

- Albumin Replacement in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock. *Crit Care Med*, 44(4), 707-716. doi:10.1097/ccm.0000000000001473
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., Lam, C. S. P., Lyon, A. R., McMurray, J. J. V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Francesco Piepoli, M., Price, S., Rosano, G. M. C., Ruschitzka, F., & Kathrine Skibelund, A. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- McMurray, J. J., & Stewart, S. (2000). Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*, 83(5), 596-602. doi:10.1136/heart.83.5.596
- Missov, E., Calzolari, C., & Pau, B. (1997). Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*, 96(9), 2953-2958. doi:10.1161/01.cir.96.9.2953
- Morrow, D. A., Cannon, C. P., Jesse, R. L., Newby, L. K., Ravkilde, J., Storrow, A. B., Wu, A. H., Christenson, R. H., & National Academy of Clinical, B. (2007). National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*, 115(13), e356-375. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182882
- Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2007). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93(9), 1137-1146. doi:10.1136/hrt.2003.025270
- Mueller, M., Biener, M., Vafaie, M., Doerr, S., Keller, T., Blankenberg, S., Katus, H. A., & Giannitsis, E. (2012). Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem*, 58(1), 209-218. doi:10.1373/clinchem.2011.171827
- Neumann, F. J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., Byrne, R. A., Collet, J. P., Falk, V., Head, S. J., Juni, P., Kastrati, A., Koller, A., Kristensen, S. D., Niebauer, J., Richter, D. J., Seferovic, P. M., Sibbing, D., Stefanini, G. G., Windecker, S., Yadav, R., & Zembala, M. O. (2018). [2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]. *Kardiol Pol*, 76(12), 1585-1664. doi:10.5603/KP.2018.0228
- Neumann, J. T., Sörensen, N. A., Rübsamen, N., Ojeda, F., Renné, T., Qaderi, V., Teltrop, E., Kramer, S., Quantius, L., Zeller, T., Karakas, M., Blankenberg, S., & Westermann, D. (2017). Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J*, 38(47), 3514-3520. doi:10.1093/eurheartj/ehx457
- Neumann, T., Biermann, J., Erbel, R., Neumann, A., Wasem, J., Ertl, G., & Dietz, R. (2009). Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int*, 106(16), 269-275. doi:10.3238/arztebl.2009.0269
- Nieminen, M. S., Brutsaert, D., Dickstein, K., Drexler, H., Follath, F., Harjola, V. P., Hochadel, M., Komajda, M., Lassus, J., Lopez-Sendon, J. L., Ponikowski, P., & Tavazzi, L. (2006). EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*, 27(22), 2725-2736. doi:10.1093/eurheartj/ehl193
- Nowak, R. M., Jacobsen, G., Christenson, R. H., Moyer, M., Hudson, M., & McCord, J. (2018). Differentiating type 1 and 2 acute myocardial infarctions using the N-terminal pro B-type natriuretic peptide/cardiac troponin T ratio. *Am J Emerg Med*, 36(10), 1849-1854. doi:10.1016/j.ajem.2018.06.073
- Nunes, J. P., Mota Garcia, J. M., Farinha, R. M., Carlos Silva, J., Magalhães, D., Vidal Pinheiro, L., & Abreu Lima, C. (2003). Cardiac troponin I in aortic valve disease. *Int J Cardiol*, 89(2-3), 281-285. doi:10.1016/s0167-5273(02)00502-8
- O'Connor, C. M., Fiuzat, M., Lombardi, C., Fujita, K., Jia, G., Davison, B. A., Cleland, J., Bloomfield, D., Dittrich, H. C., Delucca, P., Givertz, M. M., Mansoor, G., Ponikowski, P., Teerlink, J. R., Voors, A. A., Massie, B. M., Cotter, G., & Metra, M. (2011). Impact



- of serial troponin release on outcomes in patients with acute heart failure: analysis from the PROTECT pilot study. *Circ Heart Fail*, 4(6), 724-732. doi:10.1161/cirheartfailure.111.961581
- O'Connor, C. M., Stough, W. G., Gallup, D. S., Hasselblad, V., & Gheorghide, M. (2005). Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail*, 11(3), 200-205. doi:10.1016/j.cardfail.2004.08.160
- Omland, T., de Lemos, J. A., Sabatine, M. S., Christophi, C. A., Rice, M. M., Jablonski, K. A., Tjora, S., Domanski, M. J., Gersh, B. J., Rouleau, J. L., Pfeffer, M. A., Braunwald, E., & Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Trial, I. (2009). A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 361(26), 2538-2547. doi:10.1056/NEJMoa0805299
- Palazzuoli, A., Masson, S., Ronco, C., & Maisel, A. (2014). Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin. *Heart Fail Rev*, 19(2), 267-284. doi:10.1007/s10741-013-9391-x
- Parmacek, M. S., & Leiden, J. M. (1991). Structure, function, and regulation of troponin C. *Circulation*, 84(3), 991-1003. doi:10.1161/01.cir.84.3.991
- Pascual-Figal, D. A., Casas, T., Ordonez-Llanos, J., Manzano-Fernández, S., Bonaque, J. C., Boronat, M., Muñoz-Esparza, C., Valdés, M., & Januzzi, J. L. (2012). Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am Heart J*, 163(6), 1002-1010. doi:10.1016/j.ahj.2012.03.015
- Peacock, W. F. t., De Marco, T., Fonarow, G. C., Diercks, D., Wynne, J., Apple, F. S., Wu, A. H., & Investigators, A. (2008). Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*, 358(20), 2117-2126. doi:10.1056/NEJMoa0706824
- Perna, E. R., Macin, S. M., Canella, J. P., Augier, N., Stival, J. L., Cialzeta, J. R., Pitzus, A. E., Garcia, E. H., Obregon, R., Brizuela, M., & Barbagelata, A. (2004). Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation*, 110(16), 2376-2382. doi:10.1161/01.CIR.0000145158.33801.F3
- Perna, E. R., Macín, S. M., Cimbaro Canella, J. P., Alvarenga, P. M., Ríos, N. G., Pantich, R., Augier, N., Farías, E. F., Jantus, E., Brizuela, M., & Medina, F. (2005). Minor myocardial damage detected by troponin T is a powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*, 99(2), 253-261. doi:10.1016/j.ijcard.2004.01.017
- Pfeffer, M. A., & Braunwald, E. (1990). Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*, 81(4), 1161-1172. doi:10.1161/01.cir.81.4.1161
- Piper, H. M., Meuter, K., & Schäfer, C. (2003). Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg*, 75(2), S644-648. doi:10.1016/s0003-4975(02)04686-6
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., Gonzalez-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., & van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 69(12), 1167. doi:10.1016/j.rec.2016.11.005
- Putot, A., Jeanmichel, M., Chagué, F., Avondo, A., Ray, P., Manckoundia, P., Zeller, M., & Cottin, Y. (2019). Type 1 or Type 2 Myocardial Infarction in Patients with a History of Coronary Artery Disease: Data from the Emergency Department. *J Clin Med*, 8(12). doi:10.3390/jcm8122100
- Raggi, A., Grand, R. J., Moir, A. J., & Perry, S. V. (1989). Structure-function relationships in cardiac troponin T. *Biochim Biophys Acta*, 997(1-2), 135-143. doi:10.1016/0167-4838(89)90145-3
- Reichlin, T., Hochholzer, W., Bassetti, S., Steuer, S., Stelzig, C., Hartwiger, S., Biedert, S., Schaub, N., Buerge, C., Potocki, M., Noveanu, M., Breidhardt, T., Twerenbold, R., Winkler, K., Bingisser, R., & Mueller, C. (2009). Early diagnosis of myocardial

- infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*, 361(9), 858-867. doi:10.1056/NEJMoa0900428
- Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A., Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., & Windecker, S. (2016). 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*, 37(3), 267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
- Roger, V. L., Weston, S. A., Redfield, M. M., Hellermann-Homan, J. P., Killian, J., Yawn, B. P., & Jacobsen, S. J. (2004). Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *Jama*, 292(3), 344-350. doi:10.1001/jama.292.3.344
- Rossi, J. S., Flaherty, J. D., Fonarow, G. C., Nunez, E., Gattis Stough, W., Abraham, W. T., Albert, N. M., Greenberg, B. H., O'Connor, C. M., Yancy, C. W., Young, J. B., Davidson, C. J., & Gheorghide, M. (2008). Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes: a report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Eur J Heart Fail*, 10(12), 1215-1223. doi:10.1016/j.ejheart.2008.09.009
- Saaby, L., Poulsen, T. S., Hosbond, S., Larsen, T. B., Pyndt Diederichsen, A. C., Hallas, J., Thygesen, K., & Mickley, H. (2013). Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med*, 126(9), 789-797. doi:10.1016/j.amjmed.2013.02.029
- Sandoval, Y., & Jaffe, A. S. (2019). Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 73(14), 1846-1860. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.018
- Sandoval, Y., Thordsen, S. E., Smith, S. W., Schulz, K. M., Murakami, M. M., Pearce, L. A., & Apple, F. S. (2014). Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 3(4), 317-325. doi:10.1177/2048872614538411
- Sarafoff, N., Schuster, T., Vochem, R., Fichtner, S., Martinoff, S., Schwaiger, M., Schömig, A., & Ibrahim, T. (2013). Association of ST-elevation and non-ST-elevation presentation on ECG with transmural and size of myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Electrocardiol*, 46(2), 100-106. doi:10.1016/j.jelectrocard.2012.12.017
- Sato, Y., Taniguchi, R., Nagai, K., Makiyama, T., Okada, H., Yamada, T., Matsumori, A., & Takatsu, Y. (2003). Measurements of cardiac troponin T in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 89(6), 659-660. doi:10.1136/heart.89.6.659
- Sawaya, H., Sebag, I. A., Plana, J. C., Januzzi, J. L., Ky, B., Cohen, V., Gosavi, S., Carver, J. R., Wiegers, S. E., Martin, R. P., Picard, M. H., Gerszten, R. E., Halpern, E. F., Passeri, J., Kuter, I., & Scherrer-Crosbie, M. (2011). Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*, 107(9), 1375-1380. doi:10.1016/j.amjcard.2011.01.006
- Sedighi, S. M., Fulop, T., Mohammadpour, A., Nguyen, M., Prud'Homme, P., & Khalil, A. (2021). Elevated Cardiac Troponin Levels in Geriatric Patients Without ACS: Role of Comorbidities. *CJC Open*, 3(3), 248-255. doi:10.1016/j.cjco.2020.07.017
- Sheyin, O., Davies, O., Duan, W., & Perez, X. (2015). The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Heart Lung*, 44(1), 75-81. doi:10.1016/j.hrtlng.2014.10.002
- Smilowitz, N. R., Subramanyam, P., Gianos, E., Reynolds, H. R., Shah, B., & Sedlis, S. P. (2018). Treatment and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial injury compared with type 1 myocardial infarction. *Coron Artery Dis*, 29(1), 46-52. doi:10.1097/MCA.0000000000000545
- Steg, P. G., Dabbous, O. H., Feldman, L. J., Cohen-Solal, A., Aumont, M. C., Lopez-Sendon, J., Budaj, A., Goldberg, R. J., Klein, W., Anderson, F. A., Jr., & Global

- Registry of Acute Coronary Events, I. (2004). Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*, 109(4), 494-499. doi:10.1161/01.CIR.0000109691.16944.DA
- Stierle, U., & Weil, J. (2020). *Klinikleitfaden Kardiologie*: Elsevier Health Sciences.
- Tarvasmaki, T., Harjola, V. P., Nieminen, M. S., Siirila-Waris, K., Tolonen, J., Tolppanen, H., Lassus, J., & Group, F.-A. S. (2014). Acute heart failure with and without concomitant acute coronary syndromes: patient characteristics, management, and survival. *J Card Fail*, 20(10), 723-730. doi:10.1016/j.cardfail.2014.07.008
- Tavazzi, L., Senni, M., Metra, M., Gorini, M., Cacciato, G., Chinaglia, A., Di Lenarda, A., Mortara, A., Oliva, F., Maggioni, A. P., & Investigators, I.-H. O. (2013). Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail*, 6(3), 473-481. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000161
- Teiger, E., Than, V. D., Richard, L., Wisnewsky, C., Tea, B. S., Gaboury, L., Tremblay, J., Schwartz, K., & Hamet, P. (1996). Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat. *J Clin Invest*, 97(12), 2891-2897. doi:10.1172/jci118747
- The Criteria Committee of the New York Heart Association. (1994). Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. *Little, Brown & Co, Boston, 9th ed*, pp. 253–256.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D., Mickley, H., Crea, F., Van de Werf, F., Bucciarelli-Ducci, C., Katus, H. A., Pinto, F. J., Antman, E. M., Hamm, C. W., De Caterina, R., Januzzi, J. L., Jr., Apple, F. S., Alonso Garcia, M. A., Underwood, S. R., Canty, J. M., Jr., Lyon, A. R., Devereaux, P. J., Zamorano, J. L., Lindahl, B., Weintraub, W. S., Newby, L. K., Virmani, R., Vranckx, P., Cutlip, D., Gibbons, R. J., Smith, S. C., Atar, D., Luepker, R. V., Robertson, R. M., Bonow, R. O., Steg, P. G., O'Gara, P. T., & Fox, K. A. A. (2018). [Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)]. *Kardiol Pol*, 76(10), 1383-1415. doi:10.5603/KP.2018.0203
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D., Joint, E. S. C. A. A. H. A. W. H. F. T. F. f. t. U. D. o. M. I., Katus, H. A., Lindahl, B., Morrow, D. A., Clemmensen, P. M., Johanson, P., Hod, H., Underwood, R., Bax, J. J., Bonow, R. O., Pinto, F., Gibbons, R. J., Fox, K. A., Atar, D., Newby, L. K., Galvani, M., Hamm, C. W., Uretsky, B. F., Steg, P. G., Wijns, W., Bassand, J. P., Menasche, P., Ravkilde, J., Ohman, E. M., Antman, E. M., Wallentin, L. C., Armstrong, P. W., Simoons, M. L., Januzzi, J. L., Nieminen, M. S., Gheorghide, M., Filippatos, G., Luepker, R. V., Fortmann, S. P., Rosamond, W. D., Levy, D., Wood, D., Smith, S. C., Hu, D., Lopez-Sendon, J. L., Robertson, R. M., Weaver, D., Tendera, M., Bove, A. A., Parkhomenko, A. N., Vasilieva, E. J., & Mendis, S. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 126(16), 2020-2035. doi:10.1161/CIR.0b013e31826e1058
- Torbicki, A., Kurzyna, M., Kuca, P., Fijałkowska, A., Sikora, J., Florczyk, M., Pruszczyk, P., Burakowski, J., & Wawrzyńska, L. (2003). Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*, 108(7), 844-848. doi:10.1161/01.Cir.0000084544.54513.E2
- Twerenbold, R., Neumann, J. T., Sorensen, N. A., Ojeda, F., Karakas, M., Boeddinghaus, J., Nestelberger, T., Badertscher, P., Rubini Gimenez, M., Puelacher, C., Wildi, K., Kozhuharov, N., Breitenbuecher, D., Biskup, E., du Fay de Lavallaz, J., Flores, D., Wussler, D., Miro, O., Martin Sanchez, F. J., Morawiec, B., Parenica, J., Geigy, N., Keller, D. I., Zeller, T., Reichlin, T., Blankenberg, S., Westermann, D., & Mueller, C. (2018). Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 72(6), 620-632. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.040

- Ungvári, Z., Gupte, S. A., Recchia, F. A., Bátkai, S., & Pacher, P. (2005). Role of oxidative-nitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure. *Curr Vasc Pharmacol*, 3(3), 221-229. doi:10.2174/1570161054368607
- Voss, E. M., Sharkey, S. W., Gernert, A. E., Murakami, M. M., Johnston, R. B., Hsieh, C. C., & Apple, F. S. (1995). Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium. Infarct sizing using serum profiles. *Arch Pathol Lab Med*, 119(9), 799-806. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7668937>
- Weil, B. R., Suzuki, G., Young, R. F., Iyer, V., & Canty, J. M., Jr. (2018). Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *J Am Coll Cardiol*, 71(25), 2906-2916. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.029
- Weil, B. R., Young, R. F., Shen, X., Suzuki, G., Qu, J., Malhotra, S., & Canty, J. M., Jr. (2017). Brief Myocardial Ischemia Produces Cardiac Troponin I Release and Focal Myocyte Apoptosis in the Absence of Pathological Infarction in Swine. *JACC Basic Transl Sci*, 2(2), 105-114. doi:10.1016/j.jacbts.2017.01.006
- Wereski, R., Kimenai, D. M., Taggart, C., Doudesis, D., Lee, K. K., Lowry, M. T. H., Bularga, A., Lowe, D. J., Fujisawa, T., Apple, F. S., Collinson, P. O., Anand, A., Chapman, A. R., & Mills, N. L. (2021). Cardiac Troponin Thresholds and Kinetics to Differentiate Myocardial Injury and Myocardial Infarction. *Circulation*, 144(7), 528-538. doi:10.1161/circulationaha.121.054302
- Wettersten, N., & Maisel, A. (2015). Role of Cardiac Troponin Levels in Acute Heart Failure. *Card Fail Rev*, 1(2), 102-106. doi:10.15420/cfr.2015.1.2.102
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr., Colvin, M. M., Drazner, M. H., Filippatos, G. S., Fonarow, G. C., Givertz, M. M., Hollenberg, S. M., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., McBride, P. E., Peterson, P. N., Stevenson, L. W., & Westlake, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*, 23(8), 628-651. doi:10.1016/j.cardfail.2017.04.014
- You, J. J., Austin, P. C., Alter, D. A., Ko, D. T., & Tu, J. V. (2007). Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am Heart J*, 153(4), 462-470. doi:10.1016/j.ahj.2007.01.027
- Yousufuddin, M., Abdalrhim, A. D., Wang, Z., & Murad, M. H. (2016). Cardiac troponin in patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*, 11(6), 446-454. doi:10.1002/jhm.2558
- Zir, L. M., Miller, S. W., Dinsmore, R. E., Gilbert, J. P., & Harthorne, J. W. (1976). Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation*, 53(4), 627-632. doi:10.1161/01.cir.53.4.627
- Zoghbi, W. A., Adams, D., Bonow, R. O., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Hahn, R. T., Han, Y., Hung, J., Lang, R. M., Little, S. H., Shah, D. J., Sherman, S., Thavendiranathan, P., Thomas, J. D., & Weissman, N. J. (2017). Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*, 30(4), 303-371. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Karl-Ludwig Laugwitz für die Möglichkeit bedanken, mein Dissertationsvorhaben an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I (Kardiologie) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München umzusetzen.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christian Kupatt und meinem Mentor PD Dr. med. Jakob Ledwoch für die intensive und zuverlässige Betreuung, fachliche Kompetenz sowie konstruktiven Anregungen während den verschiedenen Phasen des Dissertationsprojekts. Darüber hinaus möchte ich Herrn PD Dr. med. Jakob nicht nur für die statistische Aufarbeitung der Daten, sondern auch dafür danken, dass er meine Begeisterung für die Kardiologie geweckt und hiermit meine bisherige berufliche Laufbahn mitgeprägt hat.

Dem gesamten wissenschaftlichen Team und den Promovierenden spreche ich meinen Dank für die gute Zusammenarbeit und den bereichernden fachlichen Austausch aus.

Außerdem danke ich meinen Freundinnen und Freunden für die Anregungen und die moralische Unterstützung.

Weiterhin möchte ich meinen Eltern danken, die mich auf meinem schulischen und akademischen Weg stets bestärkt und gefördert haben. Zu guter Letzt danke ich besonders meinem Freund, der mir mit viel Rückhalt und Verständnis bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit beiseite stand.