

Universität des Saarlandes
Medizinische Fakultät

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
an der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

Troponinregister Saarland

Troponinwerterhöhungen bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen und ohne Koronarobstruktion

*Eine Querschnittsstudie zur Identifikation von Prädiktoren für
ein Troponin-positives akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen bei
Patienten ohne revaskularisationsbedürftige Koronarstenosen
und zur Abbildung des 6-Monats Krankheitsverlaufs*

vorgelegt von Stefanie Germer

Betreuer: PD. Dr. med. Magnus Baumhäkel

September, 2018

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich im Rahmen dieser Dissertation unterstützt haben.

Ganz besonders möchte ich Herrn PD. Dr. Baumhäkel danken, der meine Arbeit durch seine fachliche und persönliche Unterstützung begleitet hat.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir durch ihre Unterstützung mein Studium ermöglicht haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Patienten mit einer Troponinerhöhung ohne revaskularisationsbedürftigen Koronarbefund machen unter den Patienten mit der klinischen Diagnose eines NSTEMI-ACS (non-ST elevation acute coronary syndrome) einen Prozentanteil von bis zu 10% aus (Lanza & Crea, 2014), (Raskovalova *et al.*, 2013), (Gehrie *et al.*, 2009). Kenntnisse zu Risikofaktoren, Charakteristika sowie dem längerfristigen Krankheitsverlauf dieser Patientengruppe sind bislang unzureichend. Zur Verbesserung der Diagnostik bzw. für die Entwicklung von Diagnosealgorithmen für diese Patienten sind diese Kenntnisse unerlässlich.

Forschungsgegenstand: Ziel der vorliegenden Studie war die Identifikation von Prädiktoren für ein NSTEMI-ACS mit einer Troponinerhöhung ohne interventionspflichtige Koronarobstruktion. Des Weiteren wurde der Krankheitsverlauf dieser Patienten sechs Monate nach dem Erhebungszeitpunkt erfasst und mit den Angaben der Patienten, die eine Koronarintervention erhalten haben, verglichen.

Methodik: Das Forschungsvorhaben wurde in Form einer Querschnittsstudie umgesetzt. Die Erhebung fand in der Zeit von Mai 2015 bis Oktober 2016 statt und umfasste eine Studienkohorte von 563 männlichen und weiblichen Patienten über dem 18. Lebensjahr. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Troponinwerterhöhung ohne elektrokardiographische ST-Hebungen, bei denen eine koronarinvasive Diagnostik durchgeführt wurde. Aus diesem Patientenkollektiv wurden zwei Subgruppen gebildet. Patienten bei denen eine interventionsbedürftige Koronarobstruktion vorlag und Patienten bei denen keine Koronarintervention erforderlich war. Als Ausschlusskriterium galt das fehlende schriftliche Einverständnis. Die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse erfolgte mit der Statistik Software SPSS®. Es wurden eine uni- und bivariate Analyse sowie eine binär logistische Regression zur Identifikation von Risikofaktoren durchgeführt. In die multivariate Analyse wurden als Variablen das Geschlecht, der CK-, CK-MB- und Troponinwert, der Raucherstatus und die instabile Angina Pectoris einbezogen. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ festgelegt.

Ergebnisse: Im Rahmen eines NSTEMI-ACS ist die Wahrscheinlichkeit für das Fehlen einer interventionsbedürftigen Koronarobstruktion bei Frauen (OR: 2,5) sowie bei Patienten ohne Erhöhung der CK- (OR: 1,9) und CK-MB-Werte (OR: 2,4) signifikant erhöht. Bei einer Troponinwerterhöhung größer 1000% über dem Laborreferenzwert (OR: 0,8), bei einem positiven (Ex-) Raucherstatus (OR: 0,5) und bei Vorliegen einer instabilen Angina Pectoris (OR: 0,4) ist das Risiko für das Vorliegen eines nicht revaskularisationsbedürftigen Koronarbefunds signifikant erniedrigt. Innerhalb des ersten halben Jahres nach dem Troponin-positiven NSTEMI-ACS verstarben 4,1% der Patienten ohne Koronarintervention gegenüber 2,8% mit einer Stenosierung/Intervention der Gefäße. Zusätzlich litten 21,6% der Probanden ohne revaskularisationsbedürftigen Koronarbefund innerhalb der sechs Monate Nachbeobachtungszeit an einer Angina pectoris bei leichter körperlicher Anstrengung, nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS), gegenüber 10% aus der Patientengruppe mit einer Intervention.

Fazit: Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten Prädiktoren und Patientencharakteristika identifiziert werden, die bei Patienten mit Troponin-positivem akutem Koronarsyndrom ohne interventionsbedürftige Koronarstenosen signifikant häufiger nachweisbar sind. Der weitere Krankheitsverlauf war unabhängig von einer initialen Koronarintervention, das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse war bei Patienten mit und ohne interventionsbedürftigen Koronarstenosen im Rahmen eines Troponin-positiven NSTEMI-ACS vergleichbar. Dies bedeutet, dass auch Patienten mit einer Troponinerhöhung im Rahmen des NSTEMI-ACS ohne Notwendigkeit einer Koronarintervention bei fehlender relevanter Koronarobstruktion einer Hochrisikogruppe angehören. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie dienen daher als Grundlage für eine weitere Identifizierung und Stratifizierung dieser Risikopatienten.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	-12-
1.1 Problemhintergrund	-12-
1.2 Fragestellung	-16-
2. Stand der Forschung	-17-
2.1 Myokardinfarkt	-17-
2.1.1 Definition und Einteilung	-17-
2.1.2 Symptome	-18-
2.1.3 Diagnostik	-19-
2.1.4 Therapie	-21-
2.2 Kardialer Nekroseparameter Troponin	-21-
2.2.1 Definition und Einteilung	-21-
2.2.2 Troponinassays beim Myokardinfarkt	-21-
2.2.3 Diagnosealgorithmus	-22-
2.2.4 Differentialdiagnosen bei Troponinerhöhung	-24-
2.3 Troponin-positives NSTEMI/ACS ohne Koronarobstruktion	-25-
2.3.1 Risikopopulation	-25-
2.3.2 Laborparameter	-27-
2.3.3 Diagnostische Befunde	-27-
2.3.4 Krankheitsverlauf der Patienten	-28-
3. Methodik	-30-
3.1 Studiendesign	-30-
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	-30-
3.3 Definition einer obstruktiven, revaskularisationsbedürftigen koronaren Herzerkrankung	-31-
3.4 Evaluationsbogen	-31-
3.5 Studienablauf	-34-
3.6 Statistische Analysen	-34-
3.6.1 Anonymisierung der Daten	-34-
3.6.2 Normierung der Labordaten	-35-

3.6.3	Univariate Analyse	-35-
3.6.4	Bivariate Analyse	-35-
3.6.5	Multivariate Analyse	-36-
3.6.6	Interne Validierung des Modells	-36-
4.	Ergebnisse	-37-
4.1	Ergebnisse der univariaten Analyse	-37-
4.1.1	Geschlechterverteilung	-37-
4.1.2	Altersverteilung	-38-
4.1.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	-39-
4.1.4	Vorerkrankungen	-40-
4.1.5	Symptome bei Aufnahme	-41-
4.1.6	Instabile Angina Pectoris	-42-
4.1.7	Symptom-Klassifikation nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)	-43-
4.1.8	Laborparameter und Troponindynamik	-43-
4.1.9	Häufigkeitsverteilung revaskularisationsbedürftiger Koronarbefunde	-45-
4.2	Ergebnisse der bivariaten Ergebnisse	-46-
4.2.1	Koronare Revaskularisation und Populationscharakteristika	-46-
4.2.2	Koronare Revaskularisation und kardiovaskuläre Risikofaktoren/manifeste Atherosklerose	-46-
4.2.3	Koronare Revaskularisation und kardiologische Symptomatik	-47-
4.2.4	Koronare Revaskularisation und kardiologische Befunde bei Aufnahme	-48-
4.2.5	Koronare Revaskularisation und endgültige Diagnose	-48-
4.2.6	Koronare Revaskularisation und Laborparameter	-51-
4.2.7	Signifikante Variablen der bivariaten Analyse	-55-

4.3	Ergebnisse der multivariaten Analyse	-56-
4.3.1	Binär Logistische Regression	-56-
4.3.2	Receiver Operating Characteristics (ROC-Kurve)	-58-
4.4	Ergebnisse der Verlaufskontrolle	-59-
4.4.1	Hospitalisierung während der Verlaufskontrolle	-59-
4.4.2	Kardiovaskuläre Ereignisse während der Verlaufskontrolle	-60-
4.4.3	Kardiologische Symptome während der Verlaufskontrolle	-61-
4.4.4	Koronare Revaskularisation und Hospitalisierung während der Verlaufskontrolle	-63-
4.4.5	Koronare Revaskularisation und kardiovaskuläre Ereignisse während der Verlaufskontrolle	-64-
4.4.6	Koronare Revaskularisation und kardiologische Symptome während der Verlaufskontrolle	-66-
5.	Diskussion	-68-
5.1	Diskussion der Ergebnisse	-68-
5.2	Diskussion der Methodik	-80-
5.3	Stärken und Limitationen dieser Arbeit	-81-
6.	Fazit	-83-
7.	Literaturverzeichnis	-84-
8.	Anhang	-89-

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: 0 Std./ 3 Std. Ausschluss-Algorithmus von NSTEMI-ACS durch Nutzung von hoch-sensitiven Troponin Assays	-23-
Abb. 2: Definitive Diagnosen aus dem Dokumentationsbogen	-33-
Abb. 3: Geschlechterverteilung der Studienpopulation	-37-
Abb. 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren	-39-
Abb. 5: Vorerkrankungen	-40-
Abb. 6: Verteilung instabile Angina Pectoris (AP)	-42-
Abb. 7: Verteilung Angina Pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)	-43-
Abb. 8: Troponindynamik des Median	-44-
Abb. 9: Verteilung revaskularisationsbedürftige Koronarbefunde	-45-
Abb. 10: Koronare Revaskularisation und Troponinwerte zum 1. und 2. Messzeitpunkt	-51-
Abb. 11: Koronare Revaskularisation und Troponin-Delta vom 1. Und 2. Messzeitpunkt	-52-
Abb. 12: Koronare Revaskularisation und CK-Messungen zu vier Messzeitpunkten	-53-
Abb. 13: Koronare Revaskularisation und CK-MB-Messungen zu vier Messzeitpunkten	-54-
Abb. 14: Receiver Operating (ROC) – Kurve zur benignen logistischen Regression	-58-
Abb. 15: Stabile Angina Pectoris (AP) nach der CCS-Klassifikation während der Verlaufskontrolle	-61-
Abb. 16: Dyspnoe nach der New York Heart Association (NYHA) während der Verlaufskontrolle	-62-
Abb. 17: Koronare Revaskularisation und kardiovaskuläre Ereignisse während der Verlaufskontrolle	-64-
Abb. 18: Koronare Revaskularisation und stabile Angina Pectoris nach der CCS-Klassifikation während der Verlaufskontrolle	-66-
Abb. 19: Koronare Revaskularisation und Dyspnoe nach der NYHA-Klassifikation während der Verlaufskontrolle	-67-

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Differentialdiagnosen des akuten Koronarsyndroms bei akuten Brustschmerzen	-25-
Tab. 2: Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie	-30-
Tab. 3: Häufigkeitsverteilung des Alters in 10-Jahresgruppen	-38-
Tab. 4: Häufigkeitsverteilung von klassifizierten Symptomen bei Aufnahme	-41-
Tab. 5: Mittelwerte der Laborparameter bei stationärer Aufnahme	-43-
Tab. 6: Koronare Revaskularisation und Populationscharakteristika	-46-
Tab. 7: Koronare Revaskularisation und kardiovaskuläre Risikofaktoren	-47-
Tab. 8: Koronare Revaskularisation und kardiologische Symptomatik	-48-
Tab. 9: Koronare Revaskularisation und kardiologische Befunde	-48-
Tab. 10: Koronare Revaskularisation und endgültige Diagnose	-50-
Tab. 11: Übersicht der signifikante Variablen der bivariaten Analyse	-55-
Tab. 12: Binär logistische Regression nach der Methode Einschluss für das Fehlen eines revaskularisationsbedürftigen Koronarbefundes	-57-
Tab. 13: Kardiovaskuläre Ereignisse während der Verlaufskontrolle	-60-
Tab. 14: Kardiovaskuläre Revaskularisation und Hospitalisierung während der Verlaufskontrolle	-63-
Tab. 15: Koronare Revaskularisation und kardiovaskuläre Ereignisse während der Verlaufskontrolle	-65-

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
ACB	Aortokoronarer Bypass
aHT	Arterielle Hypertonie
AP	Angina Pectoris
AV	Atrioventrikulär
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Isoenzym MB (muscle/ brain) der Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
FFR	Fraktionelle Flussreserve
FS	Verkürzungsfraction
HB	Hämoglobin
HLP	Hyperlipoproteinämie
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IDDM	Insulinpflichtiger Diabetes Mellitus
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MACE	Major adverse cardiac events
MINOCA	Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

MRT	Magnetresonanztomographie
NIDDM	Nicht-insulinpflichtiger Diabetes Mellitus
NINS	Niereninsuffizienz
NYHA	New York Heart Association
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken Hebungsinfarkt (Non-ST-elevation myocardial infarction)
NSTE-ACS	akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen (non-ST elevation acute coronary syndrome)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
RVSP	Rechtsventrikulärer systolischer Druck
STEMI	ST-Strecken Hebungsinfarkt (ST-elevation myocardial infarction)
SM	Schrittmacher
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TP-NOCA	Troponin-positive non-obstructive coronary arteries
TTE	Transthorakale Echokardiographie

1. Einleitung

1.1 Problemhintergrund

Ein akuter Myokardinfarkt ist weltweit die häufigste Todesursache und in Deutschland der Grund für 1,3% aller Hospitalisierungen jährlich (Freisinger et al., 2014), (Thygesen et al. 2012). Es wird zwischen einem STEMI (ST-Streckenhebungsinfarkt) und einem NSTEMI (Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt) unterschieden. Neben dem STEMI und NSTEMI werden der plötzlichen Herztod und die instabile Angina Pectoris zu dem Begriff des „akuten Koronarsyndroms“ (ACS) zusammengefasst.

Pathoanatomisches Substrat des akuten Koronarsyndroms ist die instabile oder auch als „vulnerabel“ bezeichnete, atherosklerotische Plaque (Finn ATVB 2010), deren fibröse Deckplatte einreißt oder erodiert, so dass der hoch thrombogene Lipidkern dem Blutstrom exponiert wird, wodurch es zur Thrombozytenadhäsion und –aggregation („weißer“ Thrombus) und sekundär zur Aktivierung der plasmatischen Gerinnung mit Anheftung eines „roten“ Thrombus kommt. Die akute Koronarischämie ist Folge der rasch progredienten Verlegung des Koronarlumens. Durch Mikroembolisationen von thrombotischem Material aus der instabilen Plaques in die Gefäßperipherie oder einen thrombotischen Totalverschluss kommt es zur Myokardnekrose.

Basierend auf der Diagnostik mit einem Elektrokardiogramm (EKG) sind laut European Society of Cardiology (ESC) zwei Patientenpopulationen beim ACS zu unterscheiden:

- ACS mit persistierender ST-Strecken-Hebung (STEMI): Patienten mit akutem Brustschmerz und persistierender ST-Streckenhebung über 20 Minuten. Das pathoanatomische Korrelat ist in der Regel ein thrombotischer Totalverschluss einer epikardialen Kranzarterie (Roffi *et al.*, 2015).
- ACS ohne persistierende ST-Streckenhebung (NSTEMI-ACS): Das EKG bei dieser Patientengruppe kann vorübergehende ST-Streckenhebungen als auch – Senkungen aufweisen. Ebenso sind T-Wellen-Inversionen, flache T-Wellen als auch ein normales EKG möglich. Pathoanatomisches Substrat ist die Teilverlegung des Koronarlumens durch die vulnerable Plaque. Kommt es zu Embolisationen aus der instabilen Plaque in das von der betroffenen Koronararterie abhängige Myokardterritorium, gehen Kardiomyozyten zugrunde und es wird Troponin in die Blutbahn freigesetzt. Man spricht in

diesem Fall von einem Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI). Bleiben Myozytennekrosen aus, erkennbar am fehlenden Anstieg der Troponinkonzentration im Blut, spricht man von einer instabilen Angina pectoris (ebd).

Für den Nachweis einer Myokardnekrose ist neben der elektrokardiographischen Diagnostik das Herzenzym Troponin entscheidend. Seit 2011 empfiehlt die ESC bei entsprechender Symptomatik die Bestimmung der Troponinkonzentration im Serum, Plasma oder Vollblut bei stationärer Aufnahme und eine bzw. drei Stunden danach mittels eines hochsensitiven Assays (Jobs & Thiele 2015). Bei der instabilen Angina Pectoris liegt die Troponinkonzentration unterhalb der 99. Perzentile gesunder Referenzprobanden. Bei einem Myokardinfarkt steigt die Troponinkonzentration über die 99. Perzentile dieses Referenzbereichs an. Die ESC-Leitlinie besagt hierzu: „liegt kein Troponinwert gemäß dem 0h/3h- bzw. 0h/1h-Protokoll oberhalb der 99. Perzentile der gesunden Bevölkerung, ist ein Myokardinfarkt mit hoher negativer Vorhersagewahrscheinlichkeit ausgeschlossen“ (Jobs & Thiele 2015).

Sowohl bei einem STEMI als auch bei einem NSTEMI ist die Revaskularisation der Gefäße vor allem mit Hilfe der PCI das Therapieziel (Roffi et al., 2015). Im Jahr 2009 wurde bei 66,6% aller STEMI- und bei 36,6% aller NSTEMI-Patienten eine PCI durchgeführt (Ärzte Zeitung 2014). Innerhalb der letzten Dekade wurden jedoch insbesondere bei initialer Arbeitsdiagnose eines NSTEMI vermehrt das Fehlen einer Obstruktion der Koronararterien beobachtet, (Gehrie *et al.*, 2009), (Lanza & Crea, 2014), (Raskovalova *et al.*, 2013). Hierzu untersuchten Patel et al. in einer Studienkohorte von 38.301 Patienten mit einem NSTEMI die Prävalenz, Risikofaktoren und das Outcome. Bei 3.306 (8,9%) Patienten lag keine Stenosierung der Koronargefäße vor (Patel *et al.*, 2014). Mit einer Prävalenz von 10% in einer Studienpopulation von 55.514 Teilnehmern beschreiben auch Gehrie et al. die Abwesenheit einer koronaren Obstruktion bei Patienten mit einer NSTEMI-Konstellation (Gehrie *et al.*, 2009). Die Forscher konstatieren, dass eine NSTEMI-Konstellation nicht zwingend eine obstruktive Koronarsklerose voraussetzt (ebd.). Bei der klinischen Präsentation typischer Symptome, die an ein ACS denken lassen, müssen laut Lanza et al. weitere Differentialdiagnosen berücksichtigt werden (Lanza & Crea, 2014). Das Tako-Tsubo-Syndrom, eine Spastik der Koronararterien, eine koronararterielle Embolie, eine Lungenembolie, eine hypertensive Entgleisung oder eine Myokarditis können mit einer typischen Angina pectoris, ischämiesuspekten EKG-

Veränderungen und einem signifikanten Konzentrationsanstieg der myokardialen Nekrosemarker einhergehen. Des Weiteren kann ein erhöhter Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels z.B. unter intensiver körperlicher Belastung bei unzureichender Durchblutungsreserve Ursache der Symptomkonstellation sein. Hier ist insbesondere an Patienten mit einer Kardiomyopathie, linksventrikulärer Hypertrophie und Diabetes mellitus zu denken, das heißt an Erkrankungen, die zu einer mikrovaskulären Dysfunktion der Gefäße führen können (ebd.).

Beim Vergleich der Studienteilnehmer mit und ohne Koronarobstruktion fiel auf, dass Patienten mit einem Troponin-positiven thorakalen Schmerzereignis ohne Nachweis koronarer Obstruktionen häufiger weiblich und jüngeren Alters sind. Ebenso weisen diese im geringeren Ausmaß kardiovaskuläre Risikofaktoren auf und leiden häufiger an einer Niereninsuffizienz (Lanza & Crea, 2010), (Planer *et al.*, 2014).

Bei der Untersuchung des klinischen Outcomes dieser Patienten zeigt sich sechs Monate bzw. ein Jahr nach der initialen Koronarangiographie ein höheres kardiovaskuläres Risiko als erwartet (Bugiardini *et al.*, 2006). In einer retrospektiven klinischen Studie kam es bei 2,1% der Patienten innerhalb eines Jahres nach der diagnostischen Koronarangiographie zu einer Rehospitalisierung aufgrund schwerer Erkrankungsereignisse. Zehn Prozent der Studienteilnehmer litten erneut an einer Angina pectoris. Weiterhin kam es bei 1,2% der Patienten zu einem akuten Myokardinfarkt, 1% der Patienten verstarb während des Follow-Up (Bugiardini *et al.*, 2006).

Zur Beschreibung und Identifikation von Patienten mit einem Troponin-positiven Koronarsyndrom ohne revaskularisationsbedürftigen Koronarbefund wurden im Jahr 2017 durch verschiedene Forschungsgruppen einige wichtige Begrifflichkeiten eingeführt:

Myocardial injury: Chapman *et al.* ergänzen die Myokardinfarktdefinitionen Typ 1-5 von Thygesen *et al.* mit einer weiteren Subgruppe: Myocardial injury. Die Ursachen für die Schädigung des Myokards können sowohl chronisch, z.B. bei einer Herzinsuffizienz, als auch akut wie bei Tachykardien sein. Diese Mechanismen können ebenfalls eine Troponinausschüttung verursachen ohne dass eine Myokardischämie, wie bei einem „klassischen“ Myokardinfarkt, vorliegt. Bei der chronischen Form der Myokardschädigung sind erhöhte Troponinwerte in Folge messbar. Bei der akuten Form lässt sich eine Dynamik der erhöhten Troponinwerte bei aufeinanderfolgenden Messungen feststellen.

MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries): Definitionsgemäß lässt sich laut Agewall et al. bei einem MINOCA ein Anstieg oder Abfall von kardialen Biomarkern messen (insbesondere dem Troponin), wobei mindestens ein Wert über der 99. Perzentile einer gesunden Referenzbevölkerung liegt. Ergänzend finden sich ischämietypische Veränderungen im EKG, wie ST-Streckenveränderungen oder ein neuer Linksschenkelblock, eine Q-Welle etc. Die Abwesenheit einer relevanten Stenose >30% in der Koronarangiographie, die eine Myokardischämie bedingt, und keine offensichtlich weitere spezifische Ursache für die klinische Präsentation sind entscheidend für ein MINOCA. Als Beispiele für ein MINOCA sind Pathologien der Koronarien, wie eine Plaquesdissektion oder ein Koronarspasmus zu nennen (Agewall *et al.* 2017), (Pasupathy *et al.* 2017).

TP-NOCA (troponin-positive nonobstructive coronary arteries): Pasupathy et al. führten 2017 den Begriff TP-NOCA ein. Definitionsgemäß sind hier Patienten einzuordnen, die sowohl die Kriterien für ein MINOCA erfüllen aber auch Pathologien des Myokards aufweisen, wie eine Myokarditis oder Kardiomyopathien. Ebenfalls können nicht-kardiale Ursachen hinzugezählt werden, die zu einem troponin-positiven pektanginösen Schmerzeignis führen, wie beispielsweise eine Lungenarterienembolie (Pasupathy *et al.* 2017).

In der vorliegenden Arbeit wird bei Vorliegen eines Troponin-positiven Koronarsyndroms ohne revascularisationsbedürftigen Koronarbefund die Begrifflichkeit des Troponin-positiven NSTEMI-ACS verwendet, da bei Studieneinschluss eine Spezifizierung nach den oben genannten Einteilungen noch nicht möglich war.

Die Erkenntnisse zu Risikofaktoren, Charakteristika und Outcome von Patienten mit einem Troponin-positiven thorakalen Schmerzeignis ohne Koronarobstruktion sind sowohl international als auch deutschlandweit begrenzt (Gehrie *et al.*, 2009). Die Notwendigkeit, weitere Studien durchzuführen, um die Versorgung dieser Patienten zu optimieren, wird in vielen Publikationen betont (ebd.). Laut Lanza et al. ist es dringend erforderlich, auf Basis von Studien die Ursache für Troponin-positive kardiale Ereignisse ohne Koronarobstruktion zu untersuchen, um eine adäquate Risikostratifizierung vorzunehmen und entsprechende therapeutische Maßnahmen abzuleiten (Lanza & Crea, 2010).

1.2 Fragestellung

Wie im vorherigen Kapitel dargestellt, ist die Datenlage zu Populationscharakteristika, Risikofaktoren und Outcome von Patienten mit einem Troponin-positiven akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung und ohne relevante Koronarobstruktion bislang unzureichend. Um eine bessere Versorgung dieser Personen zu erzielen, ist es notwendig, diese Faktoren besser zu untersuchen.

Die in der vorliegenden Arbeit zugrundeliegende Forschungsfrage lautet demnach:

Welche Risikofaktoren weisen Patienten mit einem Troponin-positiven akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung und ohne Koronarobstruktion im Vergleich zu Patienten mit einem koronarobstruktivem NSTEMI auf?

Wie ist das klinische Outcome im 6 Monats Follow-Up dieser Patienten im Vergleich zu Patienten, die eine Koronarintervention erhielten?

2. Stand der Forschung

2.1 Myokardinfarkt

2.1.1 Definition und Einteilung

Ein Myokardinfarkt ist definiert als Zelltod der Kardiomyozyten durch eine prolongierte Ischämie, bedingt durch eine unzureichende Koronarperfusion (Thygesen et al., 2012). Der Eintritt bis zum histologischen Zelltod dauert bis zu 20 Minuten und ist zusätzlich abhängig von der Restperfusion des stenosierten/okkludierten Gefäßes, von der Versorgung des Ischämiegebietes durch Kollateralgefäße sowie vom aktuellen Bedarf an Sauerstoff und Nährstoffen (ebd.).

Für die unmittelbare klinische Weiterbehandlung von Patienten mit Verdacht auf einen Myokardinfarkt ist zunächst die Einteilung in einen Myokardinfarkt mit einer ST-Streckenhebung (in zwei EKG-Ableitungen (STEMI) über mindestens zwanzig Minuten) und in einen Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) notwendig (Thygesen *et al.*, 2012). Pathogenetisch unterscheidet man fünf verschiedene Myokardinfarkttypen:

1. Spontaner Myokardinfarkt (Myokardinfarkt Typ 1)

Der Auslöser ist meist eine artherosklerotische Plaqueruptur, die einen intraluminalen Thrombus einer oder mehrerer Koronargefäße verursacht und zu einer Myokardischämie führt. Auch beim Myokardinfarkt Typ 1 zeigen 5-20% der Patienten in der Koronarangiographie keine obstruktive Koronarstenosen (< 50% Stenose) oder keine angiographisch nachweisbare koronare Herzkrankheit (Thygesen *et al.*, 2012).

2. Sekundärer Myokardinfarkt (Myokardinfarkt Typ 2)

Ursächlich ist ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot- und Nachfrage, das durch andere endogene oder exogene Faktoren ausgelöst wird als die KHK. Beispielsweise kann ein operativer Eingriff zu einer erhöhten Ausschüttung von Katecholaminen führen, die einen direkten toxischen Effekt auf Myokardzellen haben können. Ebenso können tachy- oder bradykarde Herzrhythmusstörungen, ein Blutverlust sowie Vasospasmen oder eine endotheliale Dysfunktion eine Myokardischämie verursachen.

3. Plötzlicher Herztod durch einen Myokardinfarkt (Myokardinfarkt Typ 3)

Eine weitere Patientengruppe stellen Personen dar, die an einem plötzlichen Herztod versterben. Die Patienten weisen zwar häufig Ischämiezeichen oder einen

Linksschenkelblock im EKG auf, versterben aber, bevor kardiale Biomarker bestimmt werden konnten.

4. + 5. Iatrogen Myokardinfarkt (Myokardinfarkt Typ 4 und Typ 5)

Während einer Reperfusionstherapie, wie einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA – Typ 4) oder einer aortocoronaren Venenbypass-Operation (ACVB – Typ 5) kann durch die mechanische Manipulation an den Koronargefäßen ein Myokardinfarkt ausgelöst werden. Thygesen et al. definieren für die verschiedenen Revaskularisationsverfahren Troponingrenzwerte, anhand derer ein postprozeduraler Myokardinfarkt diagnostiziert werden kann (ebd.).

2.1.2 Symptome

Laut der MONICA-Studie zeigen 40% der Patienten mit einem Myokardinfarkt typische Infarktsymptome (Ängerud *et al.*, 2012). Hierzu gehören retrosternale Schmerzen, die häufig zum Hals, in den Unterkiefer, in die Schulterregion und vorwiegend in den linken Arm ausstrahlen (Herold, 2017). Vegetative Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen und Schwächegefühl sowie Angst können ebenfalls auftreten. Bei 95% der Patienten mit einem Myokardinfarkt werden Herzrhythmusstörungen, wie Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardien oder AV (atrioventrikuläre)-Blockierungen diagnostiziert. Bei einigen Patienten werden Blutdruckabfälle festgestellt, die mit zerebralen Funktionsstörungen einhergehen können. Symptome, die mit einer Linksherzinsuffizienz einhergehen, wie Luftnot, sind bei einem Drittel der Patienten festzustellen. Bei einem Infarkt im rechtsventrikulären Bereich tritt gehäuft eine Halsvenenstauung oder eine Bradykardie auf.

Ohne die typischen Symptome gehen circa 20% der Infarkte einher. Gehäuft treten diese bei Patienten mit Diabetes mellitus aufgrund einer diabetischen Neuropathie auf. Atypische Symptome wie Oberbauchbeschwerden treten oft bei Frauen und älteren Menschen auf (ebd.).

2.1.3 Diagnostik

Die Elektrokardiographie erweist sich bei einem Drittel der Patienten mit Myokardinfarkt als unauffällig. Zu den häufigsten pathologischen Befunden gehören ST-Strecken-Senkungen, transiente ST-Strecken-Hebungen und Veränderungen der T-Welle (Roffi *et al.*, 2015). Bei einem ST-Hebungsinfarkt sind eine kurzfristige T-Überhöhung als Frühzeichen, eine ST-Streckenhebung über $\geq 0,25$ mV bei Männern bzw. $\geq 0,15$ mV bei Frauen in den Ableitungen V2 und V3 und $\geq 0,1$ mV in den übrigen Ableitungen zu finden. Als Zwischenstadium sind ein R-Zacken-Verlust, ein pathologisches Q sowie eine T-Negativierung typisch. Eine tiefe Q-Zacke bleibt als chronisches Stadium meist lebenslang bestehen (ebd.). Aufgrund der hier zentral stehenden Forschungsfrage wird nicht näher auf die gesonderte Diagnostik des STEMI's eingegangen.

Beim Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) sind „persistierende oder dynamische ST-Streckenveränderungen“, veränderte T-Wellen aber auch unauffällige EKG-Befunde typisch (Herold, 2017, Seite 252).

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) sollte in jeder Notaufnahme oder Chest Pain Unit verfügbar sein und von erfahrenen Ärzten im Falle eines NSTEMI-ACS durchgeführt werden können (Roffi *et al.*, 2015). Eine TTE hilft bei der Evaluation der linksventrikulären Funktion und ist wichtig zur Abschätzung der Prognose (ebd.). Herold et al. erläutern, dass insbesondere bei einem frischen Myokardinfarkt regionale Wandbewegungsstörungen, wie z.B. Hypo- oder Dyskinesien zu einem sehr frühen Zeitpunkt, häufig vor Anstieg der Herzenzyme oder Veränderungen im EKG, mittels TTE diagnostiziert werden können. Fehlen diese, spricht das mit einem 95%igen Vorhersagewert gegen einen Herzinfarkt (Herold, 2017). Bei regionalen Funktionsstörungen des Myokards erweist sich die Kontrastechokardiographie als valide diagnostische Ergänzung (Grenne *et al.*, 2010).

Die pharmakologische Stressechokardiographie mit Dobutamin, Adenosin oder Dipyridamol hat insbesondere bei Patienten mit einem unauffälligen EKG, negativen myokardialen Nekrosemarkern und intermittierender Beschwerdefreiheit einen großen diagnostischen Nutzen. Die Untersuchung ist mit einem hohen negativen prädiktiven Wert für die Diagnose einer Myokardischämie verbunden (Shah *et al.*, 2013), (Gaibazzi *et al.*, 2011).

Die Kardio-Magnetresonanztomographie (MRT) kann sowohl Wandbewegungs- und aktuelle Perfusionsstörungen diagnostizieren als auch Narbengewebe detektieren (Cury *et al.*, 2008). Einige Studien haben gezeigt, dass Patienten mit pektanginösen Beschwerden,

die zur Diagnostik eine Stress-Kardio-MRT erhielten, eine „ausgezeichnete“ Kurz- und mittellange Prognose haben (Ingkanisorn *et al.*, 2006).

Durch die Entwicklung sensitiver Nachweisverfahren von spezifischen Biomarkern für das Myokard ist es möglich, geringe Myokardschäden oder einen myokardialen Gewebsuntergang zu diagnostizieren (Thygesen *et al.*, 2012). Biomarker komplettieren die Diagnostik, stratifizieren das Risiko und haben Einfluss auf das weitere therapeutische Vorgehen (Roffi *et al.*, 2015). Folgende Biomarker werden in die Diagnostik eines akuten Myokardinfarkts miteinbezogen:

Troponin

Auf das Herzenzym Troponin und seine diagnostische Relevanz wird im Abschnitt „kardialer Nekroseparameter Troponin“ ausführlich eingegangen.

Kreatinkinase (CK)

Der Untergang von Kardiomyozyten beim Myokardinfarkt, aber auch bei anderen myokardialen Schädigungen wie der Myokarditis kann durch den Anstieg der Plasma- oder Serumkonzentration verschiedener Proteine, wie der CK detektiert werden (Herold, 2017). Es gilt als unspezifisches Leitenzym für Herz- und Skelettmuskelschäden, dessen Maximum nach 12-24 Stunden gemessen werden kann (Chan & Ng, 2010).

Kreatinkinase Typ „Muscle-Brain“ (CK-MB)

Das Isoenzym der Kreatinkinase vom Typ „Muscle-Brain“ (CK-MB) mit einer M- und B-Untereinheit ist im Myokard lokalisiert. Ein CK-MB-Anteil von 6-20% an der Gesamt-CK spricht für eine Schädigung der Herzmuskulatur und korreliert mit der Infarktgröße (ebd).

Das Maximum der CK-MB-Konzentration ist nach 12-24 Stunden erreicht und zeigt nach Ablauf eines Myokardinfarkts einen schnelleren Rückgang. Ebenso kann die CK-MB als Marker für einen Reinfarkt hinzugezogen werden. (Roffi *et al.*, 2015). Die European Society of Cardiology empfiehlt seit 2012 den Gebrauch von geschlechterspezifischen diagnostischen Grenzwerten (ebd.).

Laktatdehydrogenase (LDH)

Die Laktatdehydrogenase (LDH) ist ein spezifisches Enzym für Erythrozyten, Herzmuskel- und Nierenzellen. LDH reichert sich aus lysierten Zellen im Blut an und kann somit als Laborparameter für einen pathologischen Zellschaden genutzt werden. Dieses Enzym spielt insbesondere bei der Spät Diagnostik eine wichtige Rolle, da sein Maximum erst nach 2-7 Tagen erreicht ist (Chan & Ng, 2010).

2.1.4 Therapie

Nach der Diagnose eines Myokardinfarkts ist eine zeitnahe Reperfusionstherapie durch eine PTCA mit Ballondilatation und/oder Stenteinlage anzustreben (Herold, 2017). Bei einem ST-Hebungsinfarkt sollte diese frühestmöglich innerhalb der ersten 90-120 Minuten nach Symptombeginn erfolgen. Bei einem NSTEMI sollten bis zu einer invasiven Maßnahme in Abhängigkeit vom individuellen Risiko maximal 72 Stunden vergehen. Eine operative Therapie, wie ein aortokoronarer Bypass (ACB), ist bei frustraner Reperfusion oder bei Hauptstammstenose sowie Zwei- oder Dreifäßerkrankung indiziert (ebd).

2.2 Kardialer Nekroseparameter Troponin

2.2.1 Definition und Einteilung

Das Troponin ist ein Strukturprotein des kontraktiven Apparates des Myokards und übernimmt eine wichtige Funktion bei der elektromechanischen Kopplung (DGK, 2010). Für diagnostische Zwecke unterscheidet man das Troponin I (inhibitorische) und T (Tropomyosin). Das Troponin ist seit der Entwicklung des Troponin-T-Assays fester Bestandteil der Leitlinien zur Diagnostik des Herzinfarkts (ebd.). Das Troponin als Biomarker für einen Myokardschaden ist sensitiver und spezifischer als andere Biomarker, wie CK, CK-MB oder Myoglobin (Roffi *et al.*, 2015).

2.2.2 Troponinassays beim Myokardinfarkt

Durch die Entwicklung von hochsensitiven Nachweismethoden kardialer Biomarker gewinnen diese bei der Diagnostik immer mehr an Bedeutung. So wird laut European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose eines (spontanen Typ I) Myokardinfarkts bei beiden Hauptkriterien die Troponindiagnostik mit einbezogen (Schofer *et al.*, 2014).

Hierzu gehört ein Troponingrenzwert über der 99. Perzentile des Referenzwerts bei Aufnahme bzw. nach 3-6 Stunden und ein relevanter Anstieg/Abfall des Troponinwerts innerhalb von 3-6 Stunden. Als Nebenkriterien werden Symptome der Ischämie, EKG-Kriterien und bildgebende Kriterien betrachtet (ebd.).

Die ESC empfiehlt in der dritten Definition des Myokardinfarkts bei der Diagnostik eine „präferenzielle Verwendung“ von kardialen Troponin I- und T-Assays (Schofer *et al.*, 2014). Testspezifische Grenzwerte werden mithilfe von Troponinkonzentrationen eines gesunden Referenzkollektivs ermittelt. Ein erhöhter Troponinwert ist definiert als Assay-spezifische Konzentration oberhalb der 99. Perzentile des Referenzkollektivs. Empfohlen werden zudem Assays, die im Bereich ihres spezifischen Grenzwertes eine möglichst große analytische Präzision aufweisen. Der Variationskoeffizient muss daher <10% im Bereich des 99. Perzentils des Assays liegen. Dieses Kriterium erfüllen die kontemporären sensitiven als auch die hochsensitiven Troponinassays. Beispielhaft zu nennen sind hier die Assays „Architect STAT High Sensitive Troponin I, High Sensitive Troponin T und das Troponin I Ultra“ (ebd.).

Durch einen niedrigen Variationskoeffizienten von unter 10% an der 99%-Perzentile werden bereits kleine Änderungen der Troponinkonzentration präzise gemessen. Größere Variationskoeffizienten (10-20% an der 99%-Perzentile) erschweren die Definition einer signifikanten Konzentrationsänderung, gelten aber noch als klinisch akzeptabel. Assays mit einem Variationskoeffizienten von >20% an der 99%-Perzentile werden von der Task Force der European Society of Cardiology abgelehnt (Schofer *et al.*, 2014).

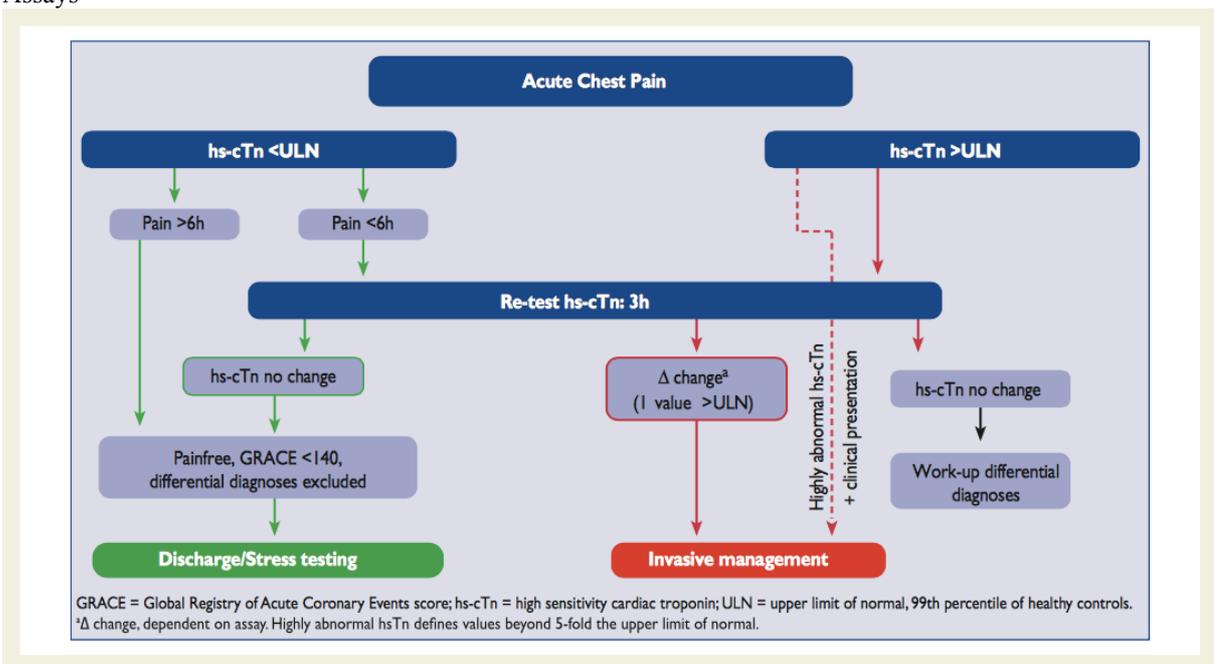
2.2.3 Diagnosealgorithmus

Durch den Einsatz hochsensitiver Troponin-Assays kann laut Jobs *et al.* die Zeit bis zur endgültigen Diagnose verkürzt werden (Jobs & Thiele, 2015). Dies hat zum Vorteil, dass der Aufenthalt in der Notaufnahme verkürzt, Kosten gesenkt und das Outcome des Patienten positiv beeinflusst werden kann.

Algorithmen zum Ein- oder Ausschluss eines invasiven Verfahrens sollten laut Roffi *et al.* in Zusammenschau aller verfügbaren klinischen Informationen angewendet werden, wie beispielsweise EKG-Befunde und Schmerzcharakteristik. Die erste Bestimmung der Troponinkonzentration sollte unmittelbar nach Eintreffen des Patienten in der medizinischen Notfallaufnahme oder Chest Pain Unit erfolgen, um die zeitliche Vorgabe des Algorithmus einhalten zu können (ebd.).

Derzeit wird laut ESC zur Diagnostik eines NSTEMI-ACS ein 0h / 3h-Algorithmus empfohlen (siehe Abb. 1). Wird bei einem Patienten mit pektanginösen Beschwerden ein hochsensitives Troponin über der 99. Perzentile der Referenzbevölkerung gemessen (upper limit of normal=ULN), wird eine erneute Troponinkontrolle nach drei Stunden durchgeführt. Ein invasives Vorgehen wird empfohlen wenn der erste gemessene Troponinwert über dem 5-fachen des ULN liegt, oder der erste gemessene Wert über dem ULN und der nach drei Stunden gemessene Wert ein assayspezifisches Troponin- Δ überschreitet. Ist die Differenz zwischen erstem und zweitem gemessenen Wert nicht größer als das Fünffache, sollten andere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden (Roffi *et al.*, 2015). Die Anwendung des 0h/3h-Algorithmus für Patienten mit Indikation für eine invasive Diagnostik bzw. Therapie hat in validierten Studien einen negativen prädiktiven Wert von 98% ergeben (ebd, S.277).

Abb 1: 0 std./ 3std. Ausschluss-Algorithmus von NSTEMI-ACS durch Nutzung von hoch-sensitiven Troponin Assays



Quelle der Grafik: Roffi et al. (2015): ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, S. 278

Algorithmen mit einer erneuten Troponinwertkontrolle nach einer Stunde, ein 0h/1h-Algorithmus, werden laut ESC empfohlen, wenn es Assay-spezifische, in klinischen Studien als valide getestete cut-off levels gibt (Roffi *et al.*, 2015). Der positive prädiktive Wert für Patienten, bei denen nach diesem Algorithmus ein invasives Verfahren indiziert ist, beträgt 75-80%. Derzeit sind für einige der Assays die Werte für Cut-off-levels noch in Entwicklung.

Bei Patienten, die die Kriterien für eine invasive Maßnahme erfüllen, bei denen aber kein Myokardinfarkt diagnostiziert werden kann, sind Differentialdiagnosen wie z.B. eine Myokarditis oder eine Tako-Tsubo Kardiomyopathie in Betracht zu ziehen. Diese Krankheitsbilder benötigen zur sicheren Diagnose meist eine Koronarangiographie. Ein Diagnosealgorithmus für diese Patienten wäre hilfreich (ebd S.277). Roffi et al. weisen darauf hin, dass es eine "heterogene Gruppe" von Patienten gibt, die sich mit dem 0/3h- bzw. 0/1h- Algorithmus nicht zuordnen lassen und weisen bezüglich alternativer Erklärungen für eine Troponinerhöhung auf verstärkten Forschungsbedarf hin (Roffi *et al.*, 2015).

Nach den beschriebenen Diagnosealgorithmen und der Zusammenschau klinischer Befunde sollen Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für einen interventionsbedürftigen Befund eine invasive Maßnahme erhalten. Für Patienten, bei denen kein Interventionsbedarf zu erwarten ist, wäre ggf. eine CT-Angiographie der Koronargefäße eine alternative und weniger invasive Möglichkeit zur Diagnostik (ebd.).

Für den Ausschluss eines Myokardinfarkts und somit eines invasiven Vorgehens existieren bisher zwei Ansätze: die Beurteilung des Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) – Risikoscores und der EKG-Befund zusammen mit einem hochsensitiven Troponinassay (Roffi *et al.*, 2015). Hierfür geben Roffi et al. einen negativen prädiktiven Wert von 40% an (ebd.). Des Weiteren kann zum Ausschluss eines NSTEMI's ein normaler Troponinwert zusammen mit einer niedrigen Copeptin Konzentration (<10pmol/L) herangezogen werden (Raskovalova *et al.*, 2013). Letztere Ausschlussmethode zeigte in Studien einen hohen negativen prädiktiven Wert, und dessen sichere Anwendung wird derzeit in Studien weiter untersucht (ebd.).

Die Notwendigkeit der Entwicklung von Leitlinien und Entscheidungshilfen zum Ausschluss eines Herzinfarktes bei signifikant erhöhter Troponinkonzentration aber fehlender Koronarobstruktion betonen auch Lanza et al. (Lanza & Crea, 2014).

2.2.4 Differentialdiagnosen bei Troponinerhöhung

Bei der Konstellation aus pektanginösen Beschwerden und einer erhöhten Troponinkonzentration sollten zur definitiven Diagnosestellung weitere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Studien zeigen, dass nur bei 15-20% der Patienten mit akutem Brustschmerz ein NSTEMI diagnostiziert werden konnte

(Möckel *et al.*, 2015). Weitere 10% weisen eine instabile Angina Pectoris auf, 5-10% einen STEMI und bei 50% liegen nicht kardiale Ursachen zu Grunde (ebd.). Zu diesen potentiell lebensbedrohlichen Differentialdiagnosen gehören unter anderem eine Aortendissektion, eine Lungenarterienembolie sowie ein spontaner Pneumothorax. Zu den kardialen Differentialdiagnosen bei akutem Brustschmerz zählen laut Roffi *et al.* unter anderem eine Perimyocarditis, eine dilatative, hypertrophe sowie restriktive Kardiomyopathie (siehe Tabelle 1). Auch Diagnosen aus anderen medizinischen Fachbereichen, wie der Gastroenterologie, Neurologie oder aus der Orthopädie müssen zur Abklärung der Beschwerden bedacht werden.

Tabelle 1: Differentialdiagnose des akuten Koronarsyndroms bei akutem Brustschmerz

Kardiologie	Pulmologie	Angiologie/ Neurologie	Gastroenterologie	Orthopädie	Andere
Myoperikarditis	Lungenarterien- embolie	Aortendissektion	Ösophagitis,- Reflux, Spasmus	Muskulo-skelettale Ursachen	Angststörungen
Kardiomyopathien	Pneumothorax	Symptomatisches Aortenaneurysma	Peptische Ulcera Gastritis	Thoraxtrauma	Herpes zoster
Akute Herzinsuffizienz	Bronchitis Pneumonie	Schlaganfall	Pankreatitis	Entzündliche Muskelerkrankungen	Anämie
Hypertensiver Notfall	Pleuritis		Cholezystitis	Costochondritis	
Aortenklappen- stenose				Pathologien im Hals und Rückenbereich	
Tako-Tsubo Kardiomyopathie					
Koronarspasmus					
Herztrauma					

Fett markiert: häufigste und wichtigste Differentialdiagnose

Quelle der Tabelle (übersetzt): Roffi *et al.* (2015): ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, S. 278

2.3. Troponin- positives NSTEMI- ACS ohne Koronarobstruktion

2.3.1 Risikopopulation

Die Untersuchung der Risikofaktoren für einen nach ESC-Kriterien diagnostizierten NSTEMI-ACS ohne angiographisch nachweisbare Koronarstenose > 50% wurde unter anderem in der ACUITY-Studie (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) mit 6921 Patienten untersucht (Planer *et al.*, 2014). Als Prädiktor für ein Troponin-positives und nicht-obstruktives Koronarsyndrom hat sich unter anderem das weibliche Geschlecht erwiesen (ebd.). In einer Metaanalyse von Lanza *et al.* wird ebenfalls das weibliche Geschlecht als Prädiktor angegeben (Lanza & Crea, 2014). Dass Frauen mit

einer NSTEMI-Konstellation häufiger als Männer keine relevanten Koronarstenosen aufweisen, belegen auch Daten aus der CRUSADE-Studie (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines), bei der bei 5538 Patienten keine Koronarobstruktion gefunden wurde. Hier lag bei 15,1% der weiblichen Patienten keine Stenose der Koronargefäße vor im Vergleich zu nur 6,8% unter den männlichen Teilnehmern ($p < 0,0001$) (Gehrie *et al.*, 2009). In der retrospektiven Studie mit 1352 Patienten von Wassef *et al.* sind „mehr weibliche Patienten in der Studiengruppe ohne Koronarobstruktion als in der Gruppe mit einer interventionsbedürftigen Koronarstenose“ (Wassef *et al.*, 2014, S. 44). Ohlow *et al.* verglichen Patientenkollektive mit NSTEMI-Konstellation mit und ohne relevante Koronarstenosen, nachdem zuvor alle Fälle mit identifizierbarer nichtkoronarer Ursache der Troponinerhöhung (z.B. Myokarditis oder Takotsubo-Syndrom) ausgeschlossen wurden. Während in der solcherart bereinigten Gruppe von NSTEMI-Patienten ohne signifikante Koronarstenose praktisch eine Gleichverteilung der Geschlechter herrschte (Frauenanteil 49,3%), waren Frauen bei NSTEMIs mit signifikanter Koronarstenose unterrepräsentiert (Frauenanteil 29,9%, $p < 0,01$) (Ohlow *et al.*, 2015).

Die Patienten mit einer NSTEMI-Konstellation ohne interventionsbedürftige Koronarstenose sind häufiger jüngeren Alters als die Patienten, bei denen eine invasive Maßnahme notwendig ist (Lanza & Crea, 2014). In der ACUITY-Studie sind Patienten mit einem NSTEMI ohne Koronarstenose ebenfalls jüngeren Alters mit einem durchschnittlichen Alter von 54 Jahren. Patienten mit einer obstruktiven Koronarstenose waren gemittelt 60 Jahre alt (Planer *et al.*, 2014).

Als kardiovaskulärer Risikofaktor, der ebenfalls bei Patienten ohne Koronarstenose mit NSTEMI-Konstellation gehäuft festgestellt wurde, ist der aktuelle Raucherstatus. Planer *et al.* ermittelten für den Raucherstatus ein Odds Ratio von 0,45 (95%-KI 0,31-0,65) für ein nicht-obstruktives Koronarsyndrom. Rauchen senkt die Wahrscheinlichkeit für ein Troponin-positives akutes Koronarsyndrom ohne Obstruktion. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem (Ex-) Raucher eine Koronarstenose diagnostiziert wird, ist hingegen erhöht. Der statistische Zusammenhang erweist sich laut Planer *et al.* als signifikant ($p < 0,01$).

Für den kardiovaskulären Risikofaktor arterieller Bluthochdruck berechnen Planer *et al.* ein Odds Ratio von 1,07 (95%-KI 0,74-1,54) für eine nicht-obstruktive KHK bei NSTEMI-ACS Patienten ($p = 0,72$). Patel *et al.* beschreiben, dass eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg die Wahrscheinlichkeit für einen nicht revascularisationsbedürftigen Koronarbefund um 5% senkt (OR:0,95; 95%-KI: 0,94-0,96).

2.3.2 Laborparameter

Patienten, die keine interventionsbedürftige Stenosierung der Koronargefäße haben, weisen im Vergleich zu den Patienten mit einer Stenose eine niedrigere Troponinkonzentration bei stationärer Aufnahme auf (Planer *et al.*, 2014). Planer *et al.* berichten, dass der Median der Troponin-T-Konzentration der Patienten ohne Koronarobstruktion tendenziell auf das 3,6-fache oberhalb der 99%-Perzentile erhöht war. Im Gegensatz dazu hatten Patienten, die eine PCI erhalten haben, im Trend einen 6,3-fach erhöhten Troponinwert oberhalb der 99%-Perzentile. Eine tendenziell erniedrigte Konzentration bei Patienten ohne Obstruktion lässt sich auch bei der Troponin I-Konzentration feststellen. Hier liegt der Median der Troponin-Konzentration bei einer 6,9-fachen Erhöhung, im Gegensatz zu der intervenierten Patientengruppe (9,0-fachen Erhöhung, oberhalb der 99%-Perzentilen (ebd.) ($p > 0,05$).

Ebenfalls erniedrigt ist die Konzentration für die CK-MB bei Patienten ohne Indikation für eine Koronarintervention. Planer *et al.* berichten von einem 1,5-fach erhöhten Median (95%-KI: 0,69-3,57) der CK-MB bei Patienten ohne stenosierende KHK oberhalb des Referenzwerts. Im Gegensatz dazu weisen Patienten mit interventionsbedürftiger Stenose der Koronargefäße einen 2,2-fach erhöhten Median über der 99. Perzentile auf (95%-KI: 0,87-5,65) ($p < 0,01$) (Planer *et al.*, 2014).

2.3.3 Diagnostische Befunde

In der Elektrokardiographie werden bei Patienten ohne Stenosierung der Koronargefäße bei stationärer Aufnahme vermehrt Arrhythmien festgestellt (McCathy *et al.* 2017). McCathy *et al.* erläutern, dass bei einem tachykarden Vorhofflimmern aufgrund der gesteigerten Herzfrequenz der Sauerstoffbedarf höher liegt als das Angebot, was zu einer Troponinerhöhung im Sinne eines NSTEMI führen kann. Krankheitsbilder, wie eine Kardiomyopathie, eine linksventrikuläre Hypertrophie und weitere Erkrankungen, die mit einer mikrovaskulären Dysfunktion einhergehen, können ebenfalls Auslöser von Arrhythmien sein und müssen somit bei der Diagnostik mit in Betracht gezogen werden (ebd.). McCarthy *et al.* beschreiben eine „hohe diagnostische Bedeutung des hochsensitiven Troponins bei der Identifikation von Herzrhythmusstörungen“ (McCathy *et al.*, 2017, S.1407). Auch Eggers und Lindhal beschreiben, dass gehäuft bei

Herzrhythmusstörungen, wie z.B. supraventrikulären Arrhythmien eine Erhöhung des Troponinwertes gemessen werden kann (Eggers & Lindahl 2016). Bugiardini et al. beschreiben, dass 59% der Patienten ohne Koronarstenose pathologische Veränderungen im EKG zeigen. Zusätzlich weist er darauf hin, dass es bei der EKG-Diagnostik als optimale „Risikostratifizierung“ bei Patienten mit Angina Pectoris ohne Koronarstenose weiteren Forschungsbedarf gibt, um die Versorgung dieser zu optimieren (Bugiardini *et al.*, 2006).

Als Differentialdiagnosen für ein NSTEMI-ACS ohne Koronarstenose beschreiben Lanza et al. unter anderem einen Spasmus der epikardialen Koronararterien (Lanza & Crea, 2014). Diese Patienten zeigen bei stationärer Aufnahme häufig eine instabile Angina Pectoris und eine ST-Streckenhebung im EKG (ebd.). Zusätzlich kann ein mikrovaskulärer Spasmus bzw. eine Konstriktion der Koronararterien in Betracht gezogen werden. Bei der Angiographie dieser Gefäße kann man laut Lanza et al. einen verlangsamten Blutfluss in den betroffenen Gefäßen feststellen (Lanza & Crea, 2010). Dies kann zu pektanginösen Beschwerden und ST-Streckenveränderungen führen (ebd.). In der Studie von Lanza et al. weisen 8,1% der Patienten ohne Artherosklerose der Koronargefäße das Tako-Tsubo Syndrom auf (Planer *et al.*, 2014). Diesen Befund, so beschreiben Planer et al., findet man häufiger bei Patienten mit einer nicht signifikanten Stenosierung der Koronargefäße. Eine infektiöse Ursache der Beschwerden wie eine Myokarditis muss bei einer nicht obstruktiven NSTEMI-Konstellation ebenfalls in Betracht gezogen werden. Eine Myokarditis, die mit einer entzündlichen Reaktion der Koronargefäße einhergehen kann, kann zu einer Myokardinfarkt-typischen Symptomatik führen (ebd.).

2.3.4 Krankheitsverlauf der Patienten

Die Prognose von Patienten mit einem NSTEMI-ACS ohne Koronarstenosen ist laut Planer et al. bisher weitestgehend unbekannt (Planer *et al.*, 2014). In der ACUTY Studie haben Planer et al. bei 197 ACS Patienten ohne Koronarobstruktion ein 30-Tages und 1-Jahres Follow-Up durchgeführt. Nach einem Jahr Follow-Up-Zeit zeigte sich mit 2,1% eine tendenziell höhere nicht kardial bedingte Mortalität unter den Patienten bei denen keine Koronarobstruktion festgestellt werden konnte. Von den Patienten mit einer Interventionsindikation verstarben 1,2% der Betroffenen an nicht kardial bedingten Ursachen in diesem Zeitraum. Alle Patienten, bei denen eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie zum Studienzeitpunkt diagnostiziert wurde, blieben im 1-Jahres Follow-

Up ohne ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis (Planer *et al.* 2014). Ohlow *et al.* beschreiben eine Mortalität von 4,9% in der Studiengruppe, die keine Koronarintervention erhielten im Vergleich zu 14,3% der Patienten mit einem interventionsbedürftigen NSTEMI (Ohlow *et al.*, 2015). In einer 1-Jahres Follow-Up Studie von Bugiardini *et al.* mit Daten von 710 Patienten von 7656 Studienteilnehmern, die keine Koronarobstruktion aufwiesen, erlitten innerhalb eines Jahres 1,2% der Patienten einen Myokardinfarkt (Bugiardini *et al.*, 2006). Bugiardini *et al.* unterscheiden hier Patienten mit einer beginnenden Form der KHK (Stenose <50%) und Patienten, bei denen eine KHK ausgeschlossen wurde. Von den Patienten mit einer beginnenden KHK erlitten 1,6% einen Myokardinfarkt. Aus der Patientengruppe ohne eine KHK erlitten 0,9% in dem angegebenen Zeitraum einen Myokardinfarkt. Unter den Patienten mit einer beginnenden KHK verstarben 1,6% der Probanden und weitere 0,6% der Patienten ohne eine KHK. An einer instabilen Angina Pectoris-Symptomatik litten in der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit noch 12% der Patienten mit einer beginnenden KHK und 8,4% der Patienten ohne Artherosklerose der Koronargefäße ($p=0,15$). Eine erneute Koronarangiographie war bei 1,6% der Patienten mit einer beginnenden KHK notwendig, wobei bei keinem Probanden ohne KHK im Verlauf eine erneute Koronarangiographie nötig war ($p=0,02$).

Lanza *et al.* weisen darauf hin, dass Erkrankungen wie Nierenfunktionseinschränkungen, Lungenfunktionsstörungen, hämatologische Erkrankungen, Malignome und Gefäßerkrankungen bei Patienten ohne Koronarstenose beachtet und deren Therapie optimiert werden sollte, um die Prognose dieser Patienten zu verbessern (Lanza & Crea, 2014). Des Weiteren fehlen Langzeitbeobachtungen dieser Patienten, deren Ergebnisse bei der verbesserten Versorgung dieser Personen helfen können. Bugiardini *et al.* weisen darauf hin, dass das Outcome der Patienten mit einer subkritischen Stenose der Koronararterien oder der Abwesenheit einer KHK nicht so „benigne“ ist, wie bisher angenommen (Bugiardini *et al.*, 2006).

3. Methodik

3.1 Das Studiendesign

Zur empirischen Überprüfung der hier zentral stehenden Fragestellung wurde das Studiendesign einer Querschnittsstudie gewählt. Dieses ist laut Razum et al. geeignet, die relative Häufigkeit von Risikofaktoren und das Auftreten bestimmter Populationsmerkmale zu erfassen und abzubilden (Razum *et al.*, 2011). Bestehende Erkrankungen oder Expositionen werden in einer Studienpopulation zu einem bestimmten Zeitpunkt erfasst (Weiß, 2013). Durch die Anwendung dieses Studiendesigns wird „eine natürliche Sichtweise auf die Forschungsfrage ermöglicht, da der Forscher als Beobachter die Ergebnisse der Erhebung nicht beeinflusst und so eine Verzerrung verhindert wird“ (Field *et al.*, 2011). Somit ist laut Field eine hohe natürliche Validität der Daten gegeben (ebd).

Bei dem vorliegenden Forschungsvorhaben betrug der Erhebungszeitraum ein Jahr und sechs Monate. Mit einer geeigneten Analyseverfahren konnte nach abgeschlossener Datenerhebung untersucht werden, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen erhobenen Prädiktorvariablen und dem Vorliegen eines NSTEMI-ACS ohne Interventionsbedarf in der Koronarangiographie besteht. Dieser lässt sich „mittels Assoziationsmaße wie dem Odds Ratio quantifizieren“ (ebd, S.266).

Die Datenerhebung fand in der Zeit vom 1.Mai 2015 bis zum 31.Oktober 2016 statt. Die Studienkohorte setzte sich aus 563 Patienten der kardiologischen Kliniken dreier regionaler Krankenhäuser zusammen: Caritas Klinikum St. Theresia Saarbrücken, Marienhausklinik Ottweiler und Marienhausklinik Saarlouis-Dillingen.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren wie folgt:

Alter	18-∞Jahre
Geschlecht	männlich, weiblich
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Patienten mit Troponin-positivem akutem Koronarsyndrom ohne elektrokardiographische ST-Hebungen• Koronarinvasive Diagnostik/Intervention• schriftliche Einverständniserklärung
Ausschlusskriterien	fehlende schriftliche Einverständniserklärung

Tabelle 2: Ein-/Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

Ausgeschlossen von der Datenerhebung wurden Patienten, die nicht zu einem Einverständnis fähig sind oder bei fehlender schriftlicher Einverständniserklärung.

Die Teilnahme sowie auch die abgelehnte Teilnahme an der Studie hatten keinerlei Auswirkungen auf die Therapie. Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlands genehmigt (Ethikantrag-Nummer 246/14). Der Ethikantrag geht mit der Declaration of Helsinki, der 64. Revision von 2013, konform (World Medical Association, 2013).

3.3 Definition einer obstruktiven, revaskularisationsbedürftigen koronaren Herzerkrankung

Als revaskularisationsbedürftige obstruktive koronare Herzerkrankung wurden in der vorliegenden Arbeit sowohl eine schwere fortgeschrittene KHK mit relevanten (>70%) Koronarstenosen ohne sinnvolle Interventionsmöglichkeit, eine perkutane Koronarintervention (PCI), eine Indikation für einen aortocoronaren Venenbypass (ACVB) und eine koronare Revaskularisation im Rahmen einer Operationsindikation bei einem Herzklappenitium definiert.

3.4 Evaluationsbogen

Der Evaluationsbogen wies 79 Fragen auf, die sich zu folgenden thematischen Blöcken zusammenfassen lassen (siehe Anhang):

- individuelle Patientendaten
- kardiale Risikofaktoren
- Anamnese, Krankheitsgeschehen, Symptome

Symptom Angina pectoris

- Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurden die Patienten nach vorhandenen vorherrschenden Symptomen befragt, die in Symptomkomplexe klassifiziert wurden. Pektanginöse Beschwerden wurden nochmal gesondert in eine stabile und eine instabile Form unterteilt.
- Die Anzahl an Patienten, die pektanginöse Beschwerden als Symptom bei stationärer Aufnahme nannten, kann mit der Anzahl an Patienten, bei denen als definitive Diagnose eine instabile Angina pectoris diagnostiziert worden ist, abweichen. Die definitive Diagnose einer instabilen Angina pectoris, die

zur NSTEMI-ACS Konstellation geführt haben kann, wurde anhand des Arztbriefes entnommen.

- Laborparameter:
 - vier aufeinander folgende Messwerte von Troponin, CK und CKMB mit Uhrzeit und Datum der Messung
 - einmaliger Messwert für LDH, Kreatinin, Hämoglobin (Hb), C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten zum Zeitpunkt des höchsten Troponinwertes
- EKG- Befund mit Angabe von ST-Senkungen und –Hebungen und Arrhythmien (Vorhofflimmern- und -flattern, ventrikuläre Arrhythmien, AV-Blockierungen, Brady- und Tachykardien etc.)
- Koronarangiographie: Laevokardiographisch bestimmte Ejektionsfraktion (EF), linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP), Beurteilung der Wandbewegung, relevante Vitien, KHK-Einteilung, fraktionelle Flussreserve (FFR), Durchführung einer PCI und eines Rechtsherzkatheters
- Echokardiographie: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), fractional shortening (FS), EF, rechtsventrikulärer systolischer Druck (RVSP), diastolische Septum- und Hinterwanddicke, Beurteilung der Wandbewegung, Größe des linken Vorhofs, Beurteilung der rechten Herzhöhlen, Vitien, Perikarderguss
- Definitive Diagnosen: Die definitiven Diagnosen wurden mit Hilfe des Entlassungsbriefes erfasst. Wenn diesbezüglich keine Informationen verfügbar waren, wurde der wahrscheinlichste Grund aufgrund der vorhandenen Daten verwendet. Der Begriff der instabilen Angina pectoris wird in der vorliegenden Arbeit unabhängig von der Troponinerhöhung verwendet, um Zeitverlauf, Intensität, Frequenz und Triggerschwelle der Angina pectoris zu charakterisieren.

Bei der Angabe der definitiven Diagnosen waren Mehrfachnennungen möglich. Die Auswahl der definitiven Diagnosen umfasst (siehe Abbildung 2):

DEFINITIVE DIAGNOSE:

Instabile Angina pectoris NSTEMI STEMI Koronarembolie
 Hypertensive Myokardschädigung
 Tachykardiebedingte / Bradykardiebedingte Myokardschädigung
 Myokardschädigung bei dekompensierter Herzinsuffizienz
 Vitienbedingte Myokardschädigung: _____
 Takotsubo-Syndrom
 Myokarditis Toxische Myokardschädigung durch: _____
 Kardiomyopathie: _____
 Akute Rechtsherzbelastung durch: _____
 Anämie
 Ischämischer Schlaganfall SAB Hirnblutung
 Aortendissektion: Stanford Typ A Stanford Typ B
 Niereninsuffizienz: akut chronisch akut-auf-chronisch
 Respiratorische Insuffizienz: global partial
 Sepsis durch: _____
 post OP: _____

 Sonstige: _____

Abb.2: Definitive Diagnosen aus dem Evaluationsbogen

Der Fragebogen, der zur telefonischen Verlaufskontrolle eingesetzt wurde, beinhaltete 5 Fragen, die folgende Parameter innerhalb eines halben Jahres nach der Koronarangiographie erfassten:

- Hospitalisierung in den letzten 6 Monaten: Datum, Dauer, Grund und Fachrichtung
- Kardiovaskuläres Ereignis in den letzten Monaten, wie NSTEMI, STEMI, TIA/Schlaganfall, ICD-/SM-/CRT-Implantation, kardiovaskulärer Tod, Koronarangiographie etc. Sowohl bei einer ACB-Operation als auch bei Implantation eines ICD/SM/CRT wird im Ergebnisteil aufgeführt, ob es sich um eine bereits bei Aufnahme geplante Intervention handelt oder ob diese Indikation erst im Verlauf gestellt wurde. Geplante Interventionen, wie eine Bypass-Operation oder die Implantation eines ICD/SM/CRT wurden nicht als Ereignis gezählt.
- Stabile Angina Pectoris in den letzten 6 Monaten
- Erfassung von Beschwerden nach der NYHA-Klassifikation
- Weitere Bemerkungen

3.5 Studienablauf

Bei Vorliegen der Einschlusskriterien erfolgte zunächst die Patientenaufklärung durch das zuständige ärztliche Personal. Hierbei wurden die Ziele des Forschungsvorhabens sowie die Freiwilligkeit an der Teilnahme erläutert. Mit seiner Unterschrift und der Angabe der privaten Telefonnummer auf der ersten Seite des Fragebogens erklärte sich der Patient mit der Teilnahme sowie der späteren Kontaktaufnahme zur Verlaufskontrolle einverstanden. Die Koronarangiographie wurde von den verantwortlichen Ärzten durchgeführt und diagnostische sowie therapeutische Ergebnisse und weitere Besonderheiten dokumentiert. Sechs Monate nach der Koronarangiographie fand eine telefonische Kontaktaufnahme statt, wobei der Patient nach seinem aktuellen Gesundheitszustand sowie einer eventuellen Rehospitalisierung und einer erneuten Behandlungsnotwendigkeit befragt wurde.

3.6 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen und Auswertungen erfolgten mit dem Statistical Package for Social Sciences SPSS® 23 und den darin verfügbaren Methoden und Anwendungen. Die Vorbereitungen und Arbeitsschritte für die durchzuführenden Berechnungen werden im Folgenden näher erläutert.

Zur Vorbereitung der statistischen Analyse wurden die im Erhebungsinstrument enthaltenen Fragen als Variablen kodiert. Diese wurden mit einem unterschiedlichen Messniveau klassiert und mit mindestens zwei bis höchstens sechs Wertelabels versehen. Für die statistische Aufbereitung erfolgten für die Variablen Alter, Symptome bei Aufnahme und Troponin-Delta Recode- und Computeprozesse. Fehlende Werte wurden durchgängig als systemdefiniert „fehlend“ verarbeitet. Die in die Berechnungen eingegangenen Fallzahlen wurden jeweils mit $n=X$ angegeben.

3.6.1 Anonymisierung der Daten

Zur Anonymisierung der Patientendaten wurde bei der elektronischen Erfassung eine Kombination von Buchstabenkürzel und Zahlen angewandt, welche auf den Patientenfragebogen ebenfalls vermerkt wurden. Eine nachträgliche Rückverfolgung war somit jederzeit möglich.

3.6.2 Normierung der Labordaten

Da in den drei teilnehmenden Krankenhäusern unterschiedliche Laborreferenzwerte für die kardialen Biomarker und insbesondere für das Troponin verwendet wurden, mussten alle Werte normiert werden, um diese in der Analyse vergleichen zu können. In zwei von den drei Häusern wurde zudem im Studienverlauf auf die Verwendung eines hochsensitiven Troponinassays umgestellt. Der Laborreferenzwert des Troponins in der Caritas Klinik St. Theresia betrug 0,02 ng/ml und ab September 2015 0,04 ng/ml. In der Marienhausklinik Ottweiler wurde ein Troponingrenzwert von 0,05 ng/ml verwendet und in der Marienhausklinik Saarlouis-Dillingen galt ab Ende Mai 2015 ein Referenzwert von <14 ng/l. Die einzelnen Troponinwerte wurden in prozentuale Werte wie beispielsweise für die Caritasklinik wie folgt umgerechnet:

$$\text{normierter Troponinwert} = \left(\frac{\text{gemessener Troponinwert}}{\text{hausspezifischer Laborreferenzwert}} \right) * 100$$

3.6.3 Univariate Analyse

Mit Hilfe von univariaten Analyseverfahren wie der Häufigkeitsauszählung wurden die Patienten hinsichtlich ihrer Populationscharakteristika untersucht und nach prozentualen und absoluten Häufigkeiten analysiert. Variablen wie das Lebensalter wurden aus statistischen Gründen in 10-Jahresgruppen zusammengefasst. Die Darstellung der hier ermittelten Ergebnisse erfolgt meist in Form von Balkendiagrammen.

3.6.4 Bivariate Analyse

Um einen möglichen statistischen Zusammenhang zwischen der abhängigen Variablen „Intervention erfolgt“ und anderen relevanten unabhängigen Variablen zu untersuchen wurden Kreuztabellen berechnet und auf das Vorliegen von Signifikanz hin untersucht. Um die statistische Unabhängigkeit der vergleichenden Variablen zu prüfen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet und das Signifikanzniveau auf $\alpha=0,05$ festgesetzt.

Zum Vergleich der Mittelwerte der beiden Stichproben: „interventionsbedürftig“ vs. „nicht interventionsbedürftig“ wurde der T-Test für zwei unverbundene Stichproben angewandt.

Bei der Skalierung der Variablen für das Troponin wurden die aktuellen Diagnosealgorithmen der European Society of Cardiology berücksichtigt. So wurde

beispielsweise die Skalierung zu den verschiedenen Messzeitpunkten in der bivariaten Analyse auf 0-100%, 100-1000% und >1000% festgesetzt. Ebenso berücksichtigt wurden die aktuellen Empfehlungen der ESC bei der Skalierung der Variablen des Troponin- Δ . Liegt der erste Troponinwert über dem 5.ULN oder zwischen dem ersten und dem zweiten Messpunkt die Differenz über einem assayspezifischen Delta, wird laut ESC ein invasives Verfahren empfohlen. Dementsprechend wurde die Variable in <-500, -500% bis <0%, 0 bis 500% und > 500% skaliert.

Die anderen kardialen Biomarker wie die CK und die CK-MB gelten bei Überschreiten des Laborreferenzwerts, also bei den normierten Werten über 100%, als erhöht.

3.6.5 Multivariate Analyse

Als multivariates Analyseverfahren wurde eine binär logistische Regression durchgeführt. Hierfür wurden die für die Forschungsfrage relevanten unabhängigen Variablen ausgewählt, auch diejenigen, die sich als nicht signifikant erwiesen. Die logistische Regression erfolgte zunächst vor- und rückwärts nach Wald. Daraufhin fand eine Selektion der signifikanten Variablen statt. Eine erneute Regression wurde nach der Methode Einschluss berechnet.

3.6.6. Interne Validierung des Modells

Zur Validierung des Modells wurden bei der logistischen Regression das Nagelkerke-R-Quadrat, das Intercept und der Youden-Index berechnet. Zur internen Validierung des Modells wurde eine ROC-Kurve erstellt, bei der Sensitivität und Spezifität dargestellt werden. Hierbei wurde die Übereinstimmung der berechneten vorhergesagten Wahrscheinlichkeit mit dem tatsächlich eingetretenen Ereignis ermittelt. Die Fläche unterhalb der Kurve „AUC“ (Area under curve) nimmt hierbei den Wert 0,760 ein.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der univariaten Analyse

4.1.1 Geschlechterverteilung

Die Studienpopulation, die im angegebenen Erhebungszeitraum koronarangiografiert wurde, setzte sich aus 563 Patienten der Kliniken St. Theresia Caritasklinik Saarbrücken, der Marienhauskliniken Ottweiler und Saarlouis-Dillingen zusammen. Hiervon waren 61,1% (n=344) männlich und 38,9% (n=219) weiblich (siehe Abbildung 3).

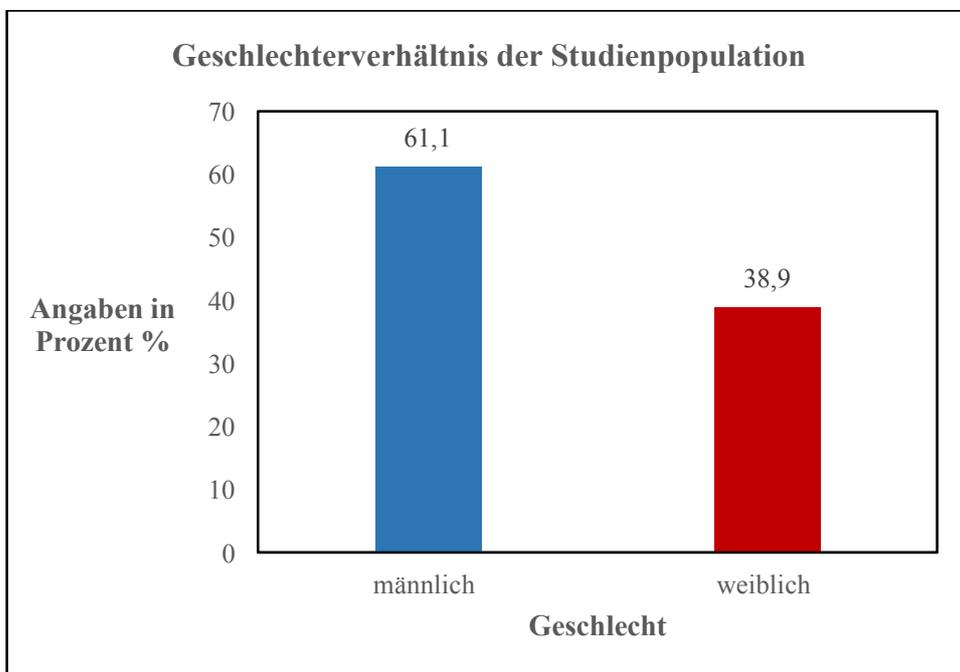


Abb. 3: Geschlechterverteilung der Studienpopulation, in Prozent %, n-gesamt: 563

4.1.2 Altersverteilung

Das Alter der 563 Studienteilnehmer lag zwischen dem 20. und 93. Lebensjahr. Der Median für das Alter der Probanden betrug 69 Jahre. Die Illustration des Alters erfolgt aufgrund der vereinfachten Darstellung in 10-Jahresgruppen. Die Altersgruppe der 71 bis 80-Jährigen war mit 30% (n=169) am häufigsten vertreten (siehe Tabelle 3). Der prozentuale Anteil der 61 bis 70-Jährigen betrug 20,6% (n=116) und der Anteil der 51 bis 60-Jährigen machte 20,4% (n=115) aus. Diese beiden Altersgruppen waren am zweit- und am dritthäufigsten repräsentiert. Der prozentuale Anteil in den übrigen Gruppen lag zwischen 0,2% (n=1) und 16,7% (n=94).

Tab. 3: Häufigkeitsverteilung des Alters in 10-Jahresgruppen, n-gesamt: 563

Altersgruppe	Absolute Häufigkeit	Prozent %
11-20 Jahre	1	0,2
21-30 Jahre	2	0,4
31-40 Jahre	10	1,8
41-50 Jahre	54	9,6
51-60 Jahre	115	20,4
61-70 Jahre	116	20,6
71-80 Jahre	169	30,0
81-90 Jahre	94	16,7
91-100 Jahre	2	0,4
Gesamt	563	100

4.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Als häufigster kardiovaskulärer Risikofaktor mit 82% (n=460) war bei der Studienpopulation die arterielle Hypertonie zu verzeichnen. Die Hälfte der Patienten (50,3%) wies zum Zeitpunkt der Erhebung oder in der Vergangenheit einen Nikotinabusus auf (n=282). Eine familiäre Vorbelastung bezüglich eines akuten Koronarsyndroms gaben 16,5% der Patienten an (n=92).

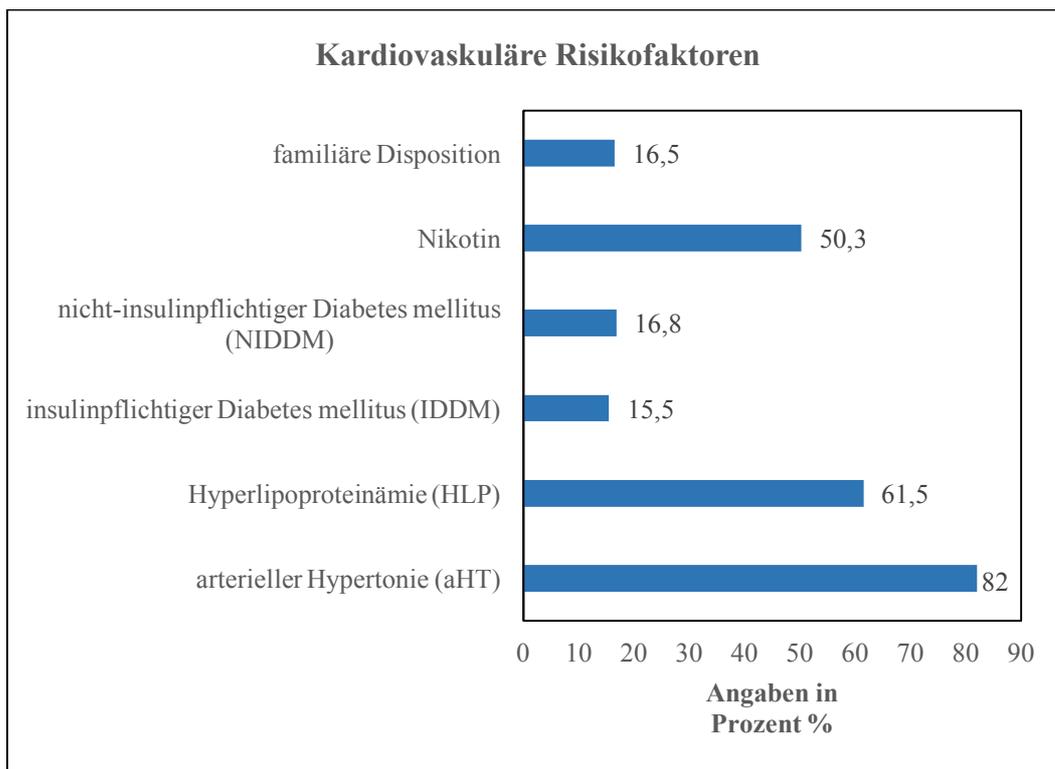


Abb. 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren, in Prozent %, n-gesamt: 561, fehlende Angaben bei n=2

4.1.4 Vorerkrankungen

Die häufigste kardiovaskuläre Vorerkrankung in der Studienpopulation war mit 29,1% (n=164) die koronare Herzkrankheit. Unter einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit litten zum Zeitpunkt der Befragung 12,3% (n=69). Eine arterielle Verschlusskrankheit der Hals- und Kopfgefäße wiesen 11,5% (n=65) der Patienten auf.

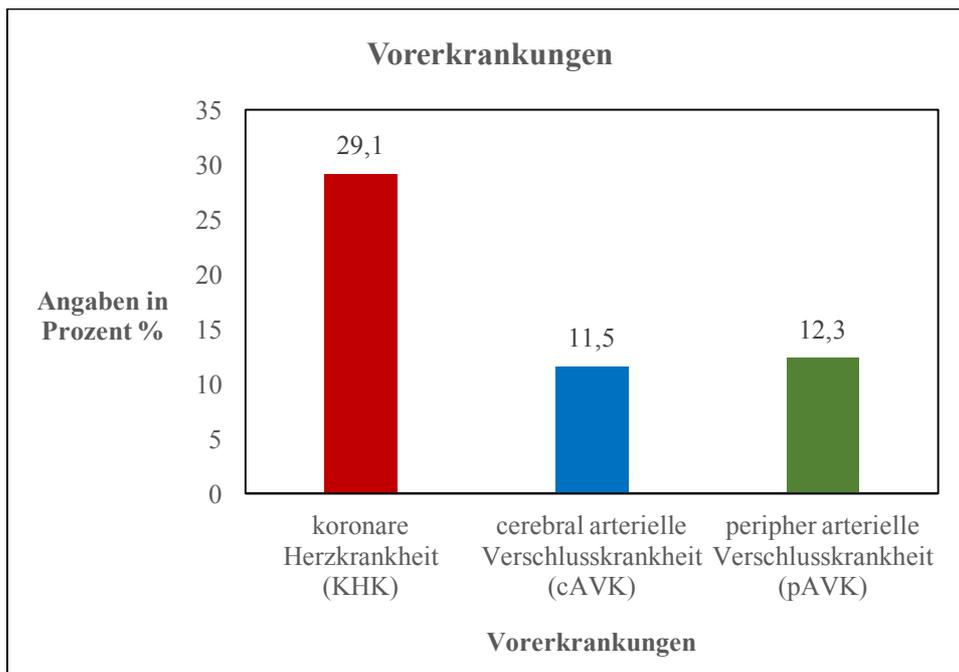


Abb. 5: Vorerkrankungen, in Prozent %, n-gesamt: 563

4.1.5 Symptome bei Aufnahme

Das häufigste führende Symptom bei stationärer Aufnahme war mit 66,4% die Angina pectoris (AP). Dies entspricht einer absoluten Häufigkeit von 367 Patienten (siehe Tabelle 4). Hiervon waren 72,3% Männer und 57,1% Frauen. Dyspnoe war das zweithäufigste Symptom (n=94). Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 17%. Von diesen Patienten waren 15,2% männlich und 19,8% weiblich. Der statistische Zusammenhang zwischen den klassifizierten Symptomen und dem Geschlecht erwies sich als signifikant (p=0,005).

Tab. 4: Häufigkeitsverteilung von klassifizierten Symptomen bei Aufnahme, n-gesamt: 553, p=0,005, fehlende Angabe bei n=10

Symptome klassifiziert	Absolute Häufigkeit (in Prozent%)		
	Mann	Frau	Gesamt
Angina pectoris (AP)	243 (72,3)	124 (57,1)	367 (66,4)
Dyspnoe	51 (15,2)	43 (19,8)	94 (17)
Synkope und vegetative Symptome	18 (5,4)	17 (7,8)	35 (6,3)
Herzrhythmusstörungen	11 (3,3)	15 (6,9)	26 (4,7)
Epigastrische Symptome	5 (1,5)	13 (6,0)	18 (3,3)
Eingeschränkte Sensibilität	4 (1,2)	2 (0,9)	6 (1,1)
Reanimationsbedürftigkeit	3 (0,9)	2 (0,9)	5 (0,9)
Hyperventilation	0	1 (0,5)	1 (0,2)
Sonstige	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Gesamt	336 (100)	217 (100)	553 (100)
Chi-Quadrat nach Pearson			p=0,005

4.1.6 Instabile Angina pectoris

Bei 450 Probanden wurde eine instabile Angina pectoris diagnostiziert (n=562). Dies macht einen prozentualen Anteil von 80,1% aus.

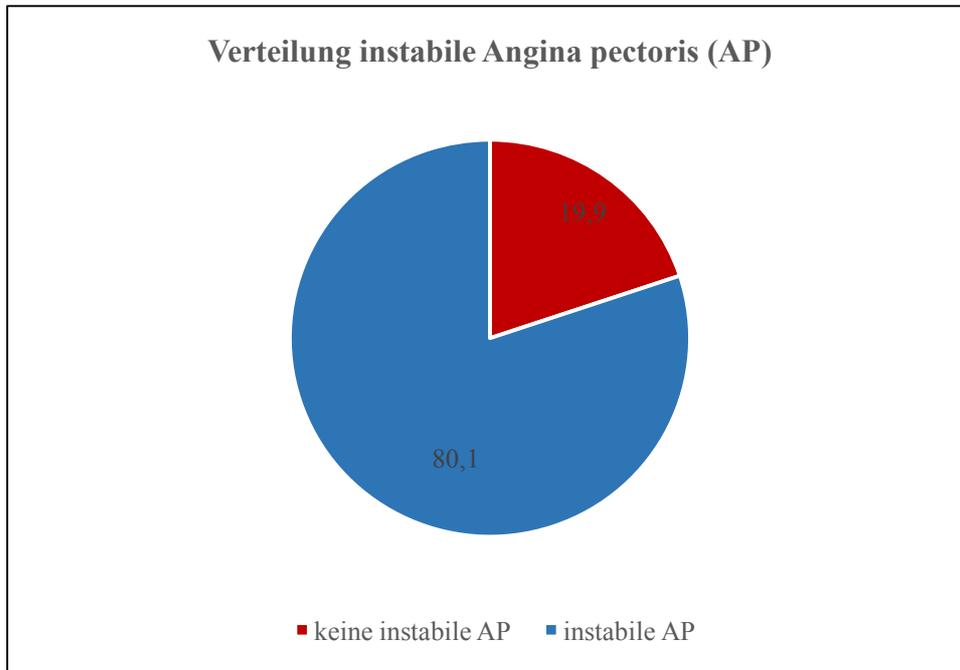


Abb. 6: Verteilung instabile Angina pectoris (AP), in Prozent %, n-gesamt: 562, fehlende Angabe bei n=1

4.1.7 Symptom-Klassifikation nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Nach der CCS-Klassifikation wurden die pektanginösen Beschwerden bei stationärer Aufnahme am häufigsten als CCS III klassifiziert (n=321). Dementsprechend traten Beschwerden bei leichter körperlicher Aktivität auf. Bei 17,6% der Studienteilnehmer traten Symptome in Ruhe auf, was der CCS IV Klassifikation entspricht (n=98).

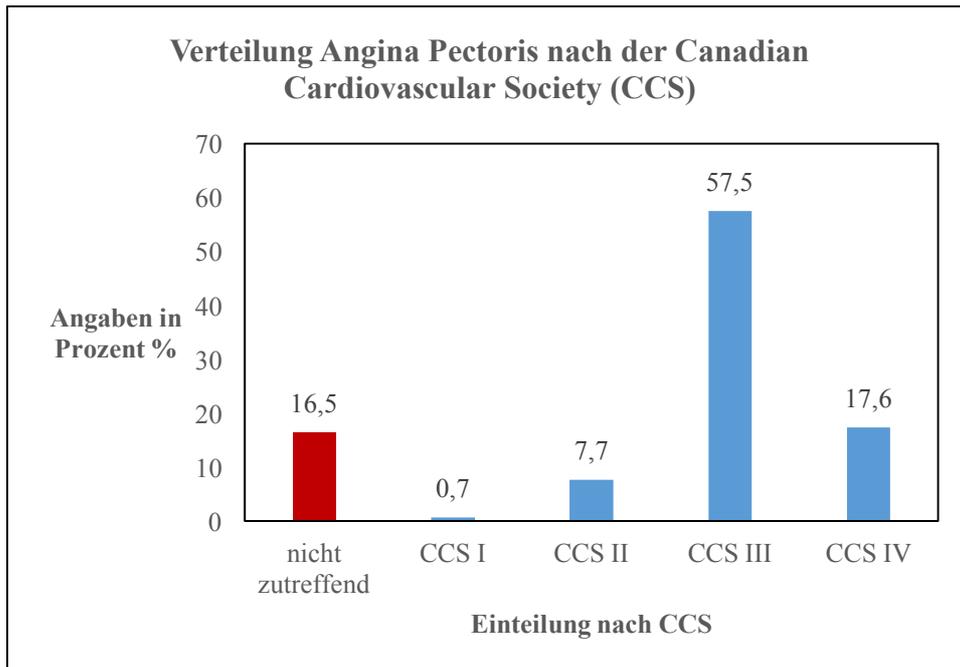


Abb. 7: Verteilung Angina Pectoris-Symptomatik nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS), in Prozent %, n-gesamt: 558, fehlende Angaben bei n=5

4.1.8 Laborparameter und Troponindynamik

Der Mittelwerte und die Gesamtanzahl der erhobenen Laborparameter sind der untenstehenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 5: Mittelwerte der Laborparameter bei stationärer Aufnahme, fehlende Angaben bei n=49, n=17, n=15, n=20, n=18

Laborparameter	Mittelwert (±Standardabweichung)	Gesamt
LDH (U/I)	274,26 (± 150,77)	514
Kreatinin (mg/dl)	1,24 (± 3,5)	546
Hämoglobin (g/dl)	13,82 (± 2,7)	548
CRP (mg/dl)	21,97 (± 64,5)	543
Leukozyten (10³/µl)	9,76 (± 4,7)	545

Die Laborwerte für das Troponin wurden zu vier verschiedenen Messzeitpunkten abgenommen. Zum ersten Messzeitpunkt konnten 523 Laborwerte bestimmt werden. Die Verwendung von unterschiedlichen Referenzwerten für das Troponin in den teilnehmenden Krankenhäusern machte eine Normierung der Daten notwendig, die Messwerte wurden in Prozent umgerechnet. Die Angabe des Troponinwertes erfolgt in dieser Grafik als Median, da die Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte durch Ausreißer verzerrt waren.

Der Median vom normierten Troponinwert zum ersten Zeitpunkt betrug 318% über dem oberen hausspezifischen Laborgrenzwert (siehe Abbildung 8). Zum zweiten Messpunkt lag der Median 550% über dem oberen Grenzwert (n=360). Ein dritter Troponinwert wurde bei 158 Probanden ermittelt. Hier lag der Median bei 650% über dem oberen Grenzwert. Bei 76 Patienten konnte der vierte Troponinwert untersucht werden. Hier lag der Median bei 757% über dem oberen Grenzwert.

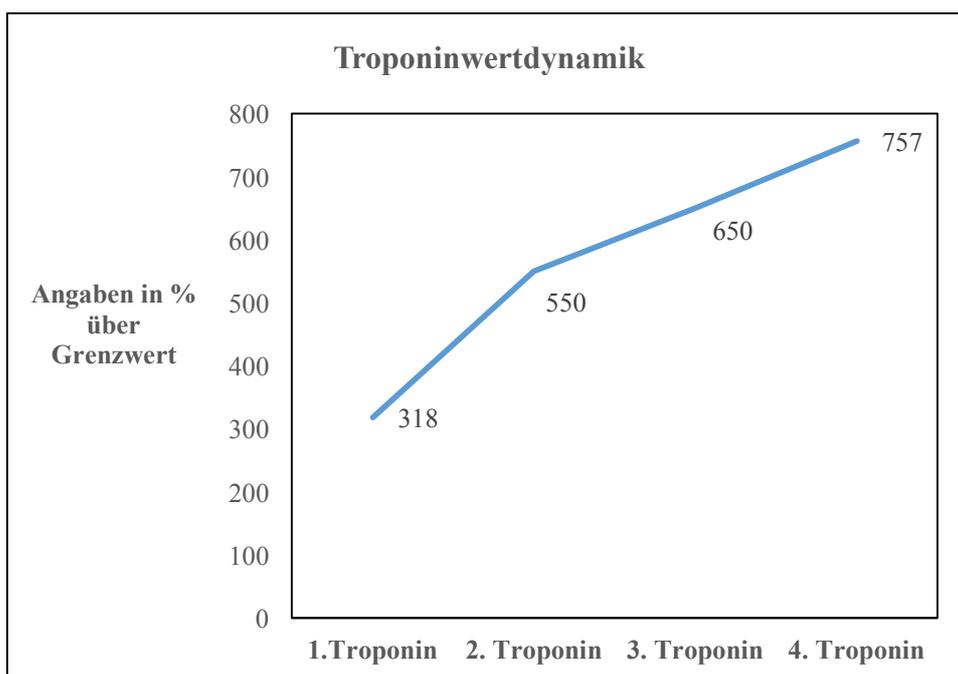


Abb. 8: Troponindynamik des Median, in Prozent %, n1-gesamt: 523, n2-gesamt:360, n3-gesamt: 158, n4-gesamt: 76, fehlende Angaben bei n= 40, n=203, n=405, n=487

4.1.9 Häufigkeitsverteilung revaskularisationsbedürftiger Koronarbefunde

Bei 361 Patienten des Studienkollektivs wurde eine Koronarintervention durchgeführt. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 64,1%. Als revaskularisationsbedürftige Koronarbefunde galten sowohl eine schwer fortgeschrittene KHK mit relevanten (>70%) Koronarstenosen ohne sinnvolle Interventionsindikation (n=6), eine perkutane Koronarintervention (PCI) (n=263), eine Indikation für eine aortocoronare Bypass-Operation (ACB) (n=90) sowie Koronarrevaskularisationen im Rahmen von Klappenoperationen bei einem Herzklappenvitium (n=2).

Bei 35,9% der Patienten bestand keine Interventionsindikation (n=202).

Der Anteil dieser Patienten wies keine oder eine beginnende KHK auf, die keiner Revaskularisierung bedurfte.

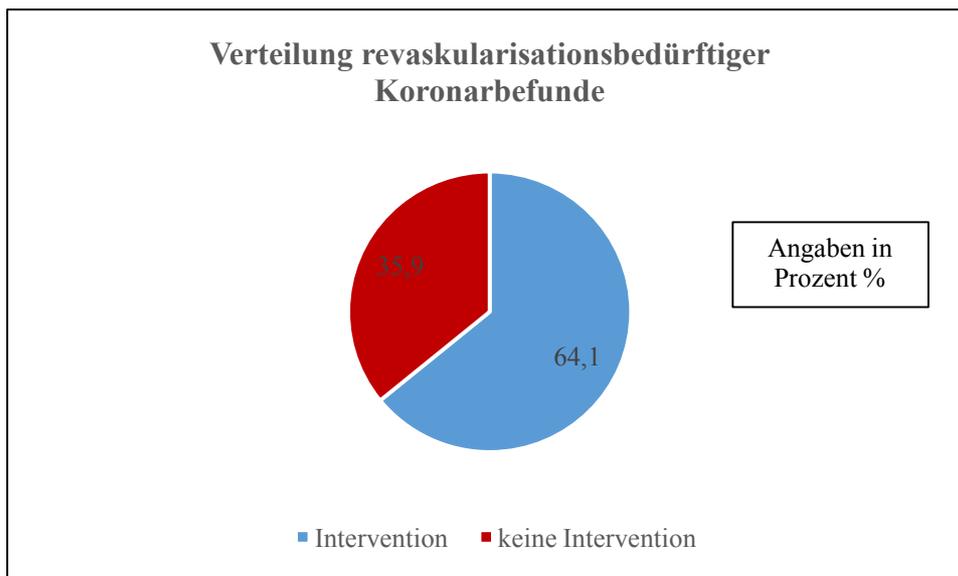


Abb. 9: Verteilung revaskularisationsbedürftiger Koronarbefunde, in Prozent %, n-gesamt: 563

4.2 Ergebnisse der bivariaten Analyse

4.2.1 Koronare Revaskularisation und Populationscharakteristika

Im Folgenden sind tabellarisch die Ergebnisse der bivariaten Analyse zwischen einer koronaren Revaskularisation und den Populationscharakteristika Geschlecht, Alter und BMI aufgeführt. Als signifikant erwies sich hierbei der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einer koronaren Revaskularisation $p < 0,001$ (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Koronare Revaskularisation und Populationscharakteristika, n=563

Populations- charakteristika	Revaskularisation			Chi- Quadrat nach Pearson
	Revaskularisation (Angabe in %)	Keine Revaskularisation (Angabe in %)	Gesamt (Angabe in %)	
Weibliches Geschlecht	110 (50,2)	109 (49,8)	219 (100)	$p < 0,001$
Männliches Geschlecht	251 (73)	93 (27)	344 (100)	$p < 0,001$
Alter in Jahren (Mittelwert \pm SD)	66,49 \pm 12,92	68,38 \pm 13,13	563 (100)	$p = 0,099$
BMI in kg/m^2 (Mittelwerte \pm SD)	33,43 \pm 38,56	31,60 \pm 31,32	452 (100)	$p = 0,164$

4.2.2 Koronare Revaskularisation und Kardiovaskuläre Risikofaktoren / manifeste Atherosklerose

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen kardialen Risikofaktoren und einer (Nicht-)Revaskularisation zeigt sich beim Risikofaktor Nikotin ($p < 0,001$). Von allen Personen, die zum Erhebungszeitpunkt rauchten oder zuvor geraucht haben, wurde bei 73% der Patienten eine Intervention durchgeführt (n=206). Als weiterer statistisch signifikanter Risikofaktor erwies sich die familiäre Disposition ($p = 0,043$). Bei 73,9% (n=68) der Patienten, die in der Familienanamnese ein koronares Ereignis aufwiesen, wurde eine PCI durchgeführt.

Tabelle 7: Koronare Revaskularisation und kardiovaskuläre Risikofaktoren / Niereninsuffizienz /manifeste Atherosklerose, n=563

	Revaskularisation			
Kardiovaskuläre Risikofaktoren/ Niereninsuffizienz/ manifeste Atherosklerose	Revaskularisation (Angabe in %)	Keine Revaskularisation (Angabe in %)	Gesamt	Chi-Quadrat nach Pearson
KHK	104 (63,4)	60 (36,6)	164 (29,1)	p=0,823
cAVK	46 (70,8)	19 (29,2)	65 (11,5)	p=0,235
pAVK	45 (65,5)	24 (34,8)	69 (12,3)	p=0,839
aHT	298 (64,8)	162 (35,2)	460 (82,0)	p=0,648
Niereninsuffizienz	41 (51,9)	38 (48,1)	79 (14,2)	p=0,288
HLP	227 (65,8)	118 (34,2,)	345 (61,5)	p=0,366
IDDM	54 (62,1)	33 (37,9)	87 (15,5)	p=0,629
NIDDM	65 (69,1)	29 (30,9)	94 (16,8)	p=0,287
Aktueller oder zurückliegender Tabakabusus	206 (73,0)	76 (27,0)	282 (50,3)	p<0,001
Familiäre Disposition	68 (73,9)	24 (26,1)	92 (16,4)	p=0,043

KHK= koronare Herzkrankheit, cAVK= zerebrale arterielle Verschlusskrankheit, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, aHT= arterielle Hypertonie, HLP= Hyperlipoproteinämie, IDDM= insulinpflichtiger Diabetes Mellitus, NIDDM= nicht insulinpflichtiger Diabetes Mellitus

4.2.3 Koronare Revaskularisation und kardiologische Symptomatik

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der bivariaten Analyse zwischen einer koronaren Revaskularisation und der kardiologischen Symptomatik aufgeführt. Der Zusammenhang zwischen der CCS-Einteilung einer stabilen Angina Pectoris und dem Auftreten einer instabilen Angina Pectoris erwies sich als signifikant (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: kardiologische Revaskularisation und kardiologische Symptomatik, n=557, n=562, n=557, fehlende Angaben bei n=6, n=1, n=6. Bei den Variablen NYHA I-IV wurde die Gesamtheit der NYHA-Klassifikation getestet.

Kardiologische Symptome	Revaskularisation			Chi-Quadrat nach Pearson
	Revaskularisation (Angabe in %)	Keine Revaskularisation (Angabe in %)	Gesamt	
CCS 0+I	44 (45,8)	52 (54,2)	96 (100)	p<0,001
CCS II	29 (67,4)	14 (32,6)	43 (100)	p<0,001
CCS III	217 (67,6)	104 (32,4)	321 (100)	p<0,001
CCS IV	69 (70,4)	29 (29,6)	98 (100)	p<0,001
Instabile AP	305 (67,8)	145 (32,2)	450 (100)	p<0,001
NYHA I	149 (61,6)	93 (38,4)	242 (100)	p=0,570
NYHA II	52 (70,3)	22 (29,7)	74 (100)	p=0,570
NYHA III	95 (65,1)	51 (34,9)	146 (100)	p=0,570
NYHA IV	62 (65,3)	33 (34,7)	95 (100)	p=0,570

4.2.4 Koronare Revaskularisation und kardiologische Befunde bei Aufnahme

Einen signifikanten Zusammenhang erbrachte die Analyse zwischen einer koronaren Revaskularisation und den kardiologischen Befunden bei stationärer Aufnahme (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Koronare Revaskularisation und kardiologische Befunde n=562, n=560, n=467, fehlende Angaben bei n=1, n=3, n=96

Kardiologische Befunde	Revaskularisation			Chi-Quadrat nach Pearson
	Revaskularisation (Angabe in %)	Keine Revaskularisation (Angabe in %)	Gesamt	
ST-Senkungen	157 (72,7)	59 (27,3)	216 (100)	p<0,001
Arrhythmien	111 (55,8)	88 (44,2)	199 (100)	p<0,001
Vitien	34 (52,3)	31 (47,7)	65 (100)	p=0,045

4.2.5 Koronare Revaskularisation und endgültige Diagnose

Als endgültige Diagnose (Mehrfachnennungen möglich) wurde bei 349 Patienten ein NSTEMI angegeben. Hiervon wiesen alle Patienten einen revaskularisationsbedürftigen Koronarbefund auf. Bei 98 Patienten wurde eine Kardiomyopathie angegeben (siehe Tabelle 10). Bei 16,6% (n=34) von diesen Patienten wurde keine Intervention durchgeführt. Bei 86 Probanden wurde eine hypertensive Myokardschädigung diagnostiziert, wovon 23,9% (n=49) keine Intervention erhalten haben. Eine tachykardiebedingte Myokardschädigung konnte bei 28 Studienteilnehmern festgestellt werden. Ein Anteil von 11,2% (n=23) blieb dabei ohne Intervention. Eine Tako-Tsubo Kardiomyopathie wurde 24-mal diagnostiziert, wovon 9,8% (n=20) keine Intervention erhalten haben. Eine Hirnblutung, eine Subarachnoidalblutung und eine akute Rechtsherzbelastung wurden ebenfalls erfragt, jedoch bei keinem Teilnehmer diagnostiziert.

Tabelle 10: Koronare Revaskularisation und endgültige Diagnose, n=558

endgültige Diagnose	Intervention (Angabe in %)	Keine Intervention (Angabe in %)	Gesamt aller Patienten (Angabe in %)	Chi-Quadrat nach Pearson
NSTEMI	349 (64,0)	0	349 (46,5)	p<0,001
Kardiomyopathien	64 (11,7)	34 (16,6)	98(13,1)	p=0,805
Hypertensive Myokardschädigung	37 (6,8)	49 (23,9)	86 (11,5)	p<0,001
Dekompensierte Herzinsuffizienz	33 (6,1)	29 (14,1)	62 (8,3)	p=0,055
Tachykardiebedingte Myokardschädigung	5 (0,9)	23 (11,2)	28 (3,7)	p<0,001
Anämie	16 (2,9)	9 (4,4)	25 (3,3)	p=0,971
Vitienbedingte Myokardschädigung	14 (2,6)	10 (4,9)	24 (3,2)	p=0,543
Tako-Tsubo-Kardiomyopathie	4 (0,7)	20 (9,8)	24 (3,2)	p<0,001
Instabile Angina pectoris	6 (1,1)	13 (6,3)	19 (2,6)	p=0,001
STEMI	12 (2,2)	0	12 (1,7)	p=0,006
Myokarditis	0	7 (3,3)	7 (0,9)	p<0,001
Bradykarde Myokardschädigung	0	4 (2,0)	4 (0,5)	p=0,007
Ischämischer Schlaganfall	2 (0,4)	2 (1,0)	4 (0,5)	p=0,548
post-operatives Ereignis	1 (0,2)	2 (1,0)	3 (0,4)	p= 0,261
Koronarembolie	1 (0,2)	2 (1,0)	3 (0,4)	p= 0,260
Aortendissektion	0	1 (0,5)	1 (0,1)	p= 0,179
Sepsis	1 (0,2)	0	1 (0,1)	p= 0,457
Gesamtnennungen	545 (100)	205 (100)	750 (100)	

4.2.6 Koronare Revaskularisation und Laborparameter

Koronare Revaskularisation und Troponinwerte zum 1. und 2. Messzeitpunkt

Der Troponinwert zum ersten Messzeitpunkt lag bei 16,3% Patienten (n=31), die keine Intervention erhalten haben, im Laborreferenzbereich (siehe Abbildung 10). Bei 62,6% der Probanden (n=119), die keine Intervention erhalten haben, war der Troponinwert um 100% bis 1000% erhöht. Bei 21,1% (n=40) der Probanden war der Referenzwert um über 1000% erhöht (p=0,002). Zum zweiten Messzeitpunkt (n=360) betrug der prozentuale Anteil der Patienten ohne Intervention, deren Troponinwert nicht erhöht war, 6,8% (n=10). Der prozentuale Anteil mit einer 100 bis 1000%igen und über 1000%-igen Erhöhung war zum zweiten Zeitpunkt im Vergleich zur ersten Messung mit 68,2% (n=101) und 25% (n=37) erhöht (p=0,001).

Von den Patienten, die eine Intervention erhalten haben, wies der größte prozentuale Anteil von 48,3% (n=161) bei der ersten Messung eine 100 bis 1000%-ige Erhöhung auf (p=0,002). Der Anteil mit einer über 1000%-igen Erhöhung betrug 35,5% (n=118). Zum zweiten Messzeitpunkt betrug dieser 44,8% (p=0,001).

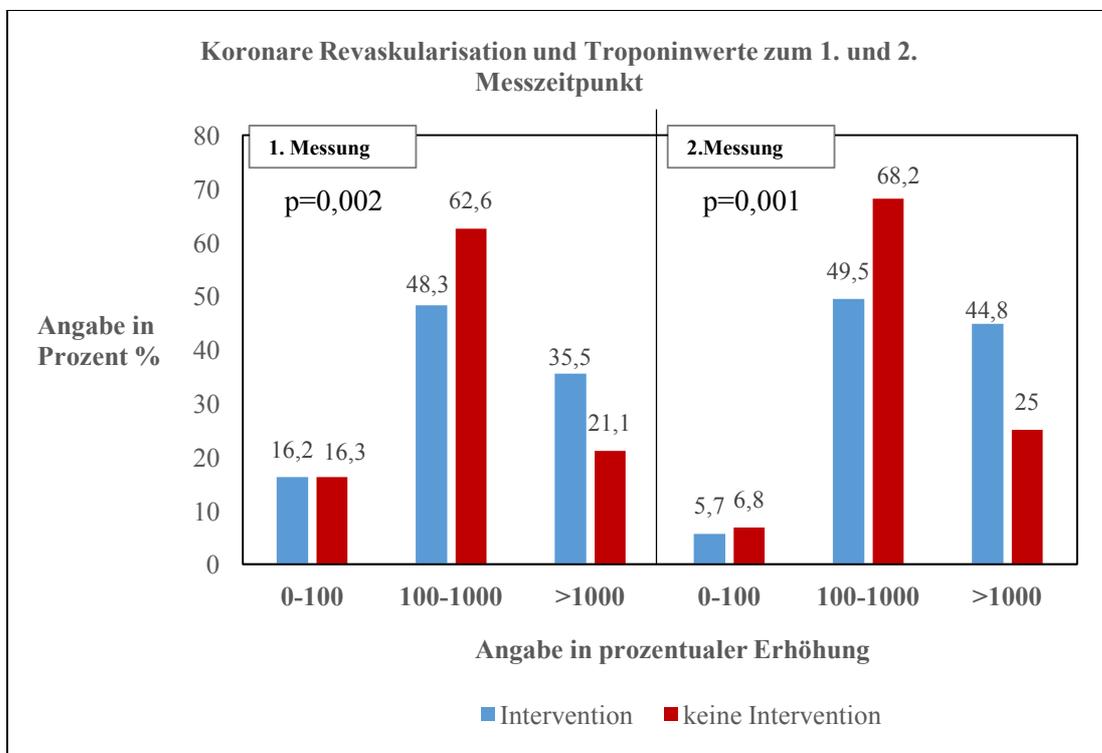


Abb. 10: Koronare Revaskularisation und Troponinwerte zum 1. und 2. Messzeitpunkt in Prozent, n1-gesamt: 523, n2-gesamt: 360, p=0,002, p=0,001, fehlende Angaben bei n1=40, n2=203

Koronare Revaskularisation und Troponin-Delta vom 1. und 2. Messzeitpunkt

Unter den Patienten, die keine Intervention erhielten, verzeichneten 51,7% einen Anstieg des Troponin von bis zu 500% über dem Normwert zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt (n=76) (siehe Abbildung 11). Der Anteil mit einer über 500%-igen Erhöhung betrug 18,4% (n=27). Auch in der Patientengruppe, die eine PCI erhalten hat, war der prozentuale Anteil mit einer bis zu 500%-igen Erhöhung über dem Normwert mit 41,5% (n=86) am größten. Der Anteil mit einer über 500%-igen Erhöhung war bei den Patienten mit einer Intervention im Vergleich zu den Patienten, die keine PCI erhalten haben, mit 38,2% (n=79) signifikant erhöht ($p=0,001$).

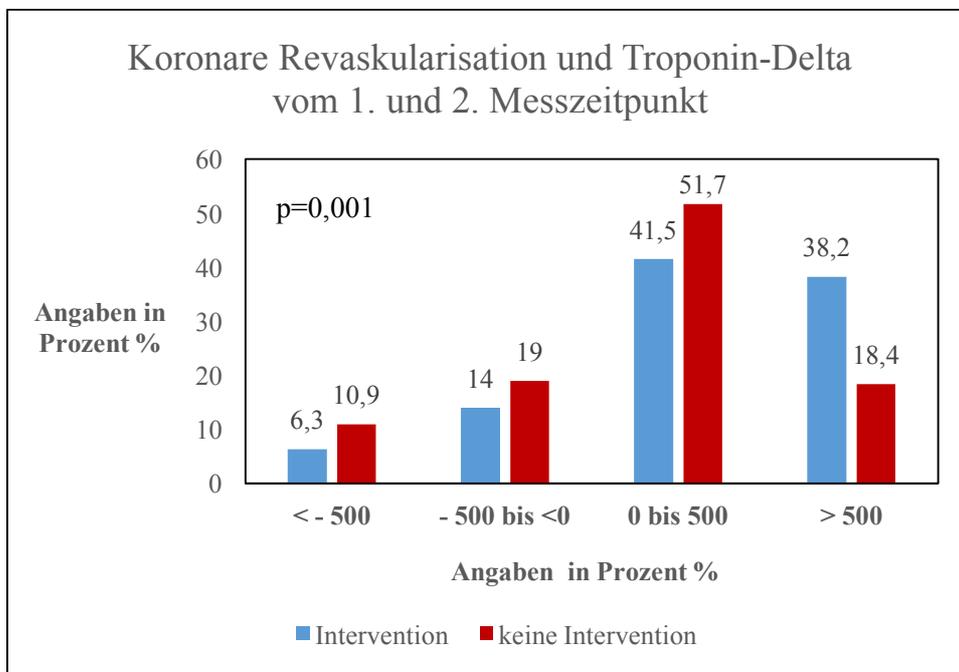


Abb.11: Koronare Revaskularisation und Troponin-Delta vom 1. und 2. Messzeitpunkt in Prozent, n=354, $p=0,001$, fehlende Angaben bei n=209

Koronare Revaskularisation und CK-Messungen zu vier Messzeitpunkten

Zu allen vier Messzeitpunkten wiesen Patienten mit einer Koronarintervention häufiger eine CK-Konzentration oberhalb des Referenzbereiches auf als Patienten ohne Interventionsbedarf (siehe Abbildung 12, $p < 0,001$).

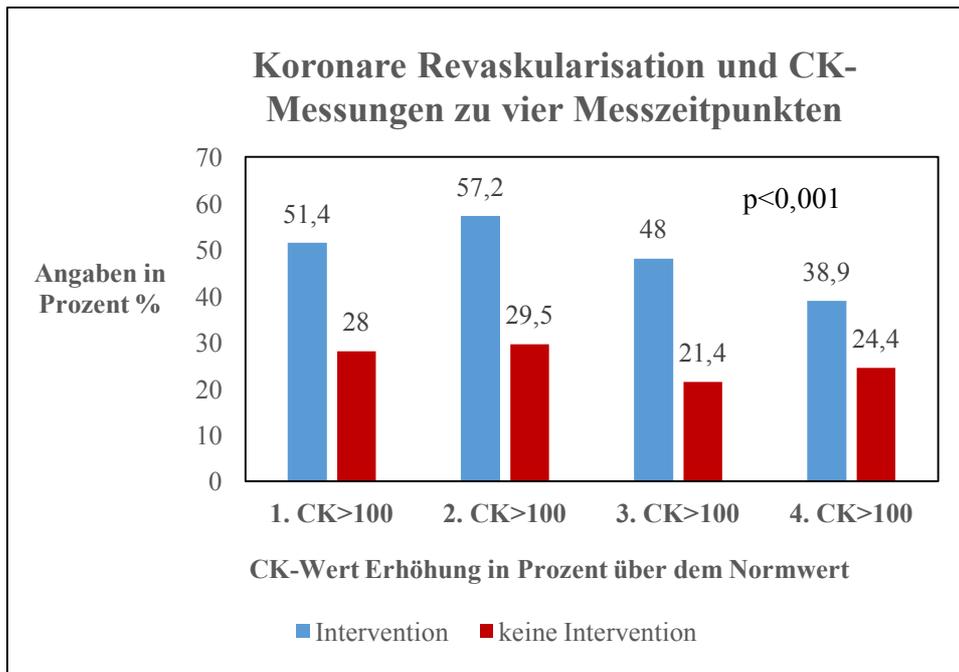


Abb.12: Koronare Revaskularisation und CK-Messungen zu vier Messzeitpunkten in Prozent, $n_1=526$, $n_2=465$, $n_3=379$, $n_4=272$, $p < 0,001$, fehlende Angaben bei $n_1=37$, $n_2=98$, $n_3=184$, $n_4=291$

Koronare Revaskularisation und CK-MB-Messungen zu vier Messzeitpunkten

Patienten mit einem revaskularisationsbedürftigen Koronarbefund wiesen häufiger erhöhte CK-MB-Werte auf als Patienten ohne Koronarintervention. Zum zweiten Messzeitpunkt wurde bei 59,2% (n=145) der Patienten mit einer Intervention ein CK-MB-Wert über dem Referenzwert gemessen. In der Patientengruppe ohne Interventionsbedarf lag das Maximum an Patienten mit einer CK-MB-Wert Erhöhung über dem Referenzwert bei 29,5% (n=42) zum ersten Messzeitpunkt ($p < 0,001$).

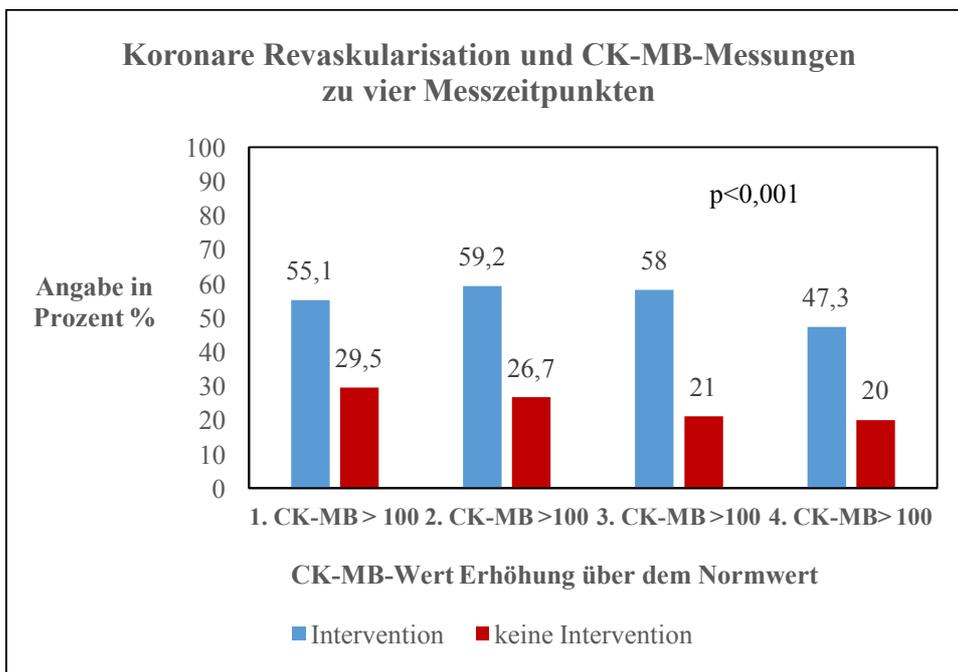


Abbildung 13: Koronare Revaskularisation und CK-MB-Messungen zu vier Messzeitpunkten in Prozent, $n_1=402$, $n_2=380$, $n_3=276$, $n_4=172$, $p < 0,001$, fehlende Angaben bei $n_1=161$, $n_2=183$, $n_3=287$, $n_4=391$

4.2.7 Signifikante Variablen der bivariaten Analyse

In der nachfolgenden Tabelle sind alle signifikanten Ergebnisse der bivariaten Analyse zwischen den einzelnen Variablen in Abhängigkeit einer koronaren Revaskularisation zusammenfassend dargestellt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht der signifikanten Variablen in der bivariaten Analyse

	Koronare Revaskularisation
Geschlecht	p< 0,001
Nikotin	p< 0,001
Familiäre Disposition	p= 0,043
Angina pectoris	p< 0,001
Instabile Angina pectoris	p< 0,001
ST-Senkungen	p= 0,001
Arrhythmien	p= 0,003
1. und 2. Troponinwert	p= 0,002 / p= 0,001
Troponin-Delta	p= 0,001
CK-Wert zu allen Messzeitpunkten	p< 0,001
CK-MB-Wert zu allen Messzeitpunkten	p< 0,001
Vitien in der Koronarangiographie	p= 0,011
Hypertensive Myokardschädigung	p< 0,001
Tachykardiebedingte Myokardschädigung	p< 0,001
Tako-Tsubo Kardiomyopathie	p< 0,001
Myokarditis	p< 0,001
Bradykarde Myokardschädigung	p= 0,007

4.3 Multivariate Analyse

4.3.1 Binär Logistische Regression

Nach der binär logistischen Regression nach Wald (vorwärts und rückwärts) wurden für die binär logistische Regression (nach Einschluss) die signifikanten Variablen aus der vor- und rückwärts Regression: Geschlecht, 2.Troponinwert, Nikotinabusus, instabile Angina pectoris, 2.CK-Wert und der 2.CKMB-Wert ausgewählt und das Odds-Ratio berechnet. Die übrigen Variablen erwiesen sich hierbei als nicht signifikant und wurden in die binär logistische Regression nach Einschluss nicht berücksichtigt.

Das weibliche Geschlecht weist in der binär logistischen Regression eine 2,5-mal so hohe Wahrscheinlichkeit gegenüber männlichen Probanden für ein NSTE-ACS ohne Revaskularisationsbedarf auf (95%-KI: 1,4-4,40). Liegt der zweite gemessene CK-MB-Wert im Normbereich, ist die Wahrscheinlichkeit 2,4-mal so hoch für das Fehlen eines revaskularisationsbedürftigen Koronarbefund (95%-KI:12,4-4,6) gegenüber einer Erhöhung über dem Normwert (siehe Tabelle). Beim 2. gemessenen CK-Wert im Laborreferenzbereich ist die Wahrscheinlichkeit für das Fehlen einer Interventionsindikation 1,9-mal so hoch (95%-KI: 1,0-3,7) gegenüber einem Wert über dem Referenzwert. Liegt der 2. gemessene Troponinwert über einer 1000%-igen Erhöhung über dem Referenzwert, ist die Wahrscheinlichkeit für eines revaskularisationsbedürftigen Befundes erhöht (OR: 0,8; 95%-KI: 0,5-1,4). Ein (Ex)-Nikotinabusus (OR: 0,5; 95%-KI: 0,3-0,8) erhöht ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für einen revaskularisationsbedürftigen Koronarbefund im Vergleich zu Nichtrauchern. Liegt eine instabile Angina Pectoris-Symptomatik bei stationärer Aufnahme vor, verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass keine interventionsbedürftige KHK vorliegt (OR: 0,4; 95%-KI: 0,2-0,8).

Die Konstante der logistischen Regression beträgt 0,275. Das Nagelkerke R-Quadrat, als Maß für die Modellgüte beträgt 0,256. Ein Wert von 1 würde für das Modell eine perfekte Vorhersagewahrscheinlichkeit bedeuten. Der Youden-Index, wurde manuell berechnet und beträgt 0,401. Dieser Schwellenwert beschreibt den Wert, der am besten dazu geeignet ist, eine Messung bei zwei Gruppen voneinander zu trennen. Der Hosmer-Lemeshow-Test, der die Differenz zwischen beobachteten und erwarteten Werten beschreibt, beträgt 0,568 (Field 2011).

Tabelle 12: Binär logistische Regression nach der Methode Einschluss für das Fehlen eines revaskularisationsbedürftigen Koronarbefundes

Eingegebene Variablen	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig	Exp(B)	95%-Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Weibliches Geschlecht	0,919	0,287	10,223	1	0,001	2,507	1,427	4,403
2. Troponin-Wert	-0,169	0,251	0,453	1	0,501	0,844	0,516	1,382
RF Nikotin	-0,710	0,279	6,491	1	0,011	0,492	0,285	0,849
Instabile AP	-0,891	0,345	6,660	1	0,010	0,410	0,208	0,807
2. CK-Wert	0,654	0,329	3,951	1	0,047	1,923	1,009	3,666
2. CK-MB-Wert	0,874	0,335	6,808	1	0,009	2,398	1,243	4,624
Konstante (Intercept)	-0,275	0,559	0,242	1	0,623	0,759		

Df=Freiheitsgrade

Sig= Signifikanz

Exp(B)= Odds-Ratio

Youden-Index	0,401
Nagelkerkes R-Quadrat	0,256
Hosmer-Lemeshow-Test	0,568

4.3.2 Receiver Operating Chacaracteristics (ROC-Kurve)

Zur Berechnung der ROC-Kurve wird als Zustandsvariable die Variable „keine Intervention“ ausgewählt. Die ROC-Kurve beschreibt die Aussagekraft der zuvor durchgeführten logistischen Regression. Die Fläche unter der Kurve nimmt im besten Fall einen Wert von 1 an. Als Testvariablen wurden die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten, die zuvor in der binär logistischen Regression berechnet wurden, eingesetzt. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,760 (95%-KI: 0,704-0,817) ($p < 0,001$).

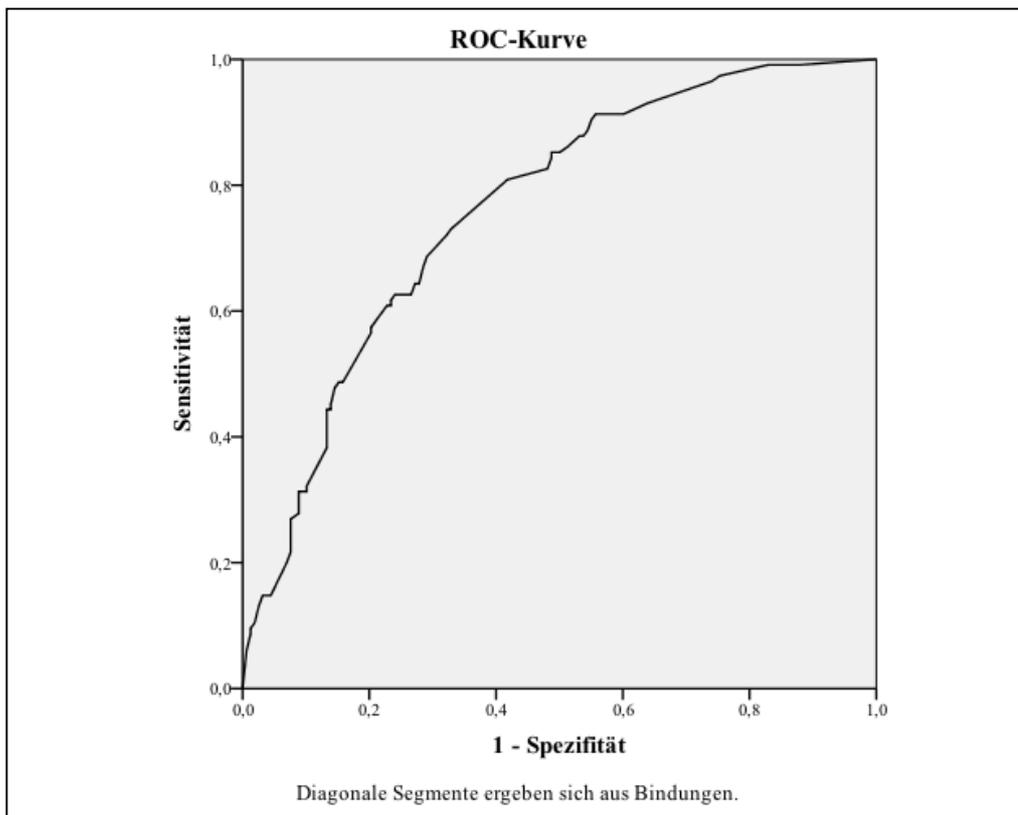


Abb 14: Receiving Operating Chacaracteristics (ROC)-Kurve zur bivariaten logistischen Regression

4.4 Ergebnisse der Verlaufskontrolle

Von 563 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, konnten 462 Personen nach Ablauf von 6 Monaten nach dem Erhebungszeitpunkt für das Follow-Up telefonisch erreicht werden. Dies entspricht einer Drop-Out-Quote von 17,9%. Gründe für das Ausscheiden der Patienten waren in erster Linie Änderungen oder Falschangaben der Telefonnummern oder Verzug. Die Suche nach einer aktuellen oder alternativen Telefonnummer in der Dokumentationssoftware oder über den Hausarzt der Patienten blieb bis auf wenige Einzelfälle ohne Erfolg. Zudem musste den geltenden Datenschutzrichtlinien Rechnung getragen werden. Die Patienten wurden bis zu fünf Mal auf telefonischem Wege kontaktiert bevor diese als Drop-Out dokumentiert wurden.

4.4.1 Hospitalisierung während der Verlaufskontrolle

Von den Teilnehmern sind 30% der Personen (n=170) in den sechs Monaten nach der Erhebung erneut hospitalisiert worden. Hiervon wurden 81,8% (n=139) erneut kardiologisch stationär aufgenommen. 4,7% der 170 Probanden (n=8) wurden in der Angiologie oder in der Neurologie behandelt. 13,5% der Patienten (n=23) sind in anderen Bereichen behandelt worden, die als sonstige zusammengefasst wurden.

4.4.2 Kardiovaskuläre Ereignisse während der Verlaufskontrolle

Innerhalb der sechsmonatigen Nachverfolgung der Patienten kam es bei 14,1% (n=65) zu einem kardiovaskulären Ereignis. Bei einem großen Teil der Patienten (n=70) wurde eine bereits zum Erhebungszeitpunkt geplante ACB-Operation durchgeführt. Bei 16 Studienteilnehmern wurde eine erneute Koronarangiographie- bzw. Intervention durchgeführt. Die Hälfte der erneut durchgeführten Koronarangiographien sind Re-Koronarangiographien, die ebenso wie die oben aufgeführten koronaren Bypassoperation nicht als neu aufgetretenes Ereignis gewertet wurden und in der Berechnung nicht mitgezählt wurden, da diese bereits zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses terminiert wurden. 18,5% der Patienten (n=12) verstarben innerhalb der sechs monatigen Follow-Up Zeit. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 2,7% aller Follow-Up- Patienten.

Tabelle 13: Kardiovaskuläre Ereignisse während der Verlaufskontrolle, n-gesamt: 447, fehlende Angaben bei n=15

Kardiovaskuläres Ereignis	Häufigkeit der geplanten Ereignisse (Angabe in %)	Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse (Angabe in % /Gesamtereignisse)	Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse (Angabe in % /Gesamtpopulation)
NSTEMI	0	5 (7,7)	5 (1,1)
Instabile Angina pectoris	0	4 (6,1)	4 (0,9)
Akute Extremitätenischämie	0	5 (7,7)	5 (1,1)
TIA / Schlaganfall	0	1 (1,5)	1 (0,2)
ICD/CRT	9 (10,3)	0	9 (2,0)
Kardiovaskulärer Tod / Tod	0	12 (18,5)	12 (2,7)
ACB-OP	70 (80,5)	0	70 (15,7)
Koronarangiographie-Intervention	8 (9,2)	8 (12,3)	16 (3,6)
sonstige	0	30 (46,2)	30 (6,7)
Gesamt	87 (100)	65 (100)	447 (100)

4.4.3 Kardiologische Symptome während der Verlaufskontrolle

Stabile Angina Pectoris und CCS Klassifikation in der Verlaufskontrolle

Von 439 Personen, die zu der Frage nach stabiler Angina pectoris eine Aussage machen konnten, hatten 68,9% der Patienten (n=293) im Rahmen der 6-monatigen Nachbeobachtung keine Beschwerden (siehe Abbildung 15). Von den Patienten, die unter pektanginösen Beschwerden in dieser Zeit litten, hat die Mehrzahl (14%, n=60) Beschwerden bei leichter körperlicher Anstrengung (CCS III) nach der CCS-Klassifikation angegeben.

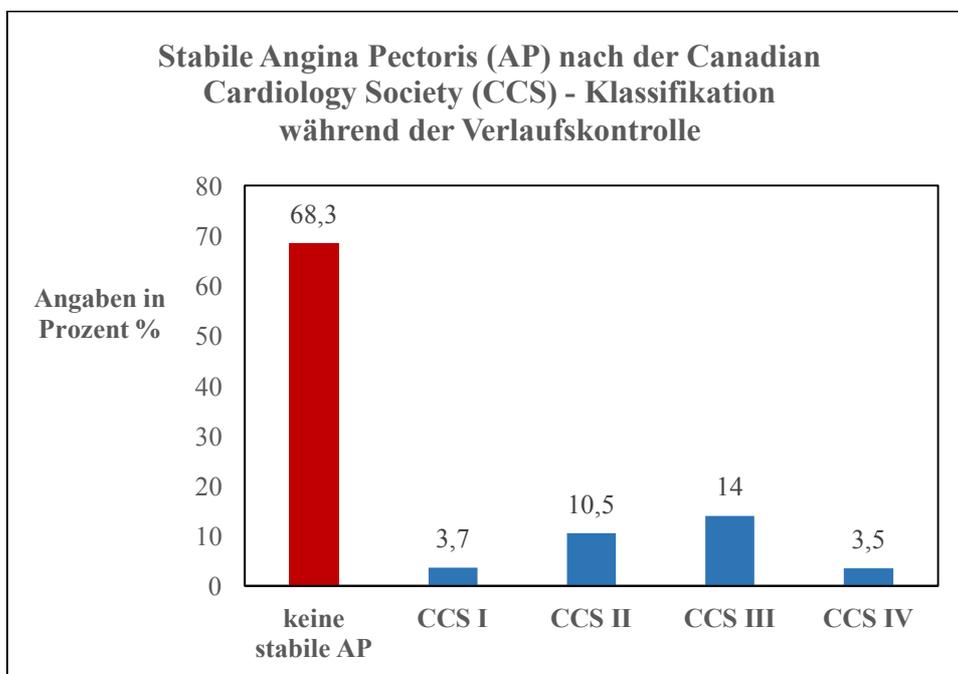


Abb 15: Stabile Angina pectoris (AP) nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikation während der Verlaufskontrolle in Prozent, n=439, fehlende Angaben bei n=23

Symptome nach der NYHA-Klassifikation in der Verlaufskontrolle

Von 439 Patienten hatten 21,4% (n=94) keine Dyspnoe innerhalb der sechs Monate nach der Erhebung (siehe Abbildung 16). Am häufigsten wurden mit 30,5% (n=134) Beschwerden nach NYHA III angegeben.

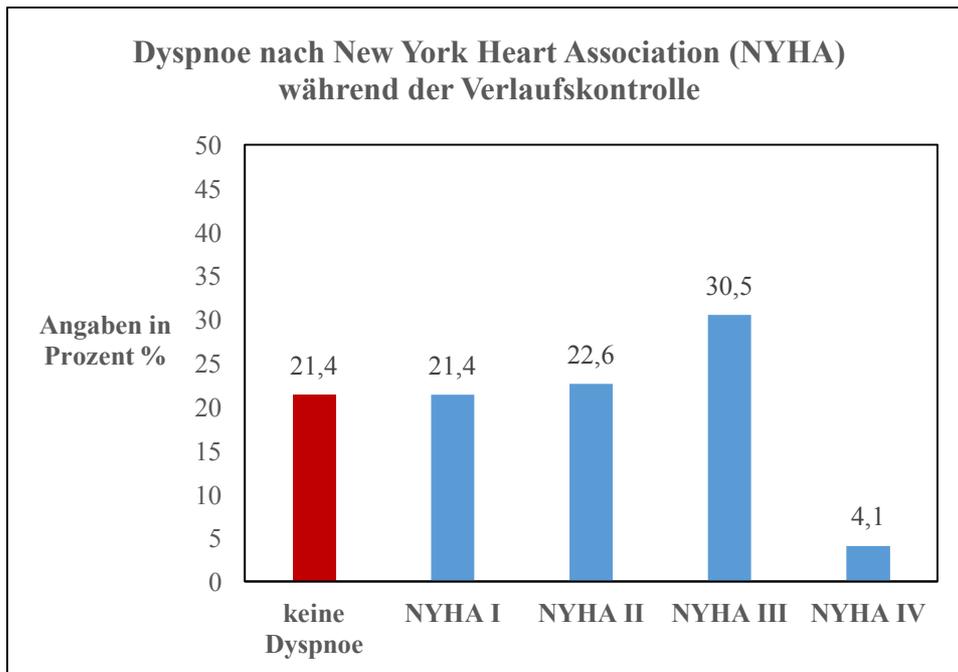


Abb 16: Dyspnoe nach der New York Heart Association (NYHA) während der Verlaufskontrolle in Prozent, n=439, fehlende Angaben bei n=23

4.4.4 Koronare Revaskularisation und Hospitalisierung während der Verlaufskontrolle

Patienten ohne revaskularisationsbedürftigen Koronarbefund wurden während der Verlaufskontrolle (6-Monate) seltener hospitalisiert als Patienten mit koronarer Intervention ($p=0,254$). Die fachspezifische Differenzierung der Hospitalisierungen sind in Tabelle 14 aufgeführt. In der Tabelle wurden Patienten mit geplanten Eingriffen oder Interventionen in dieser Zeit nicht berücksichtigt.

Tabelle 14: Koronare Revaskularisation und Hospitalisierung während der Verlaufskontrolle, fehlende Angaben bei $n=14$

Hospitalisierung	Intervention (Angabe in %)	Keine Intervention (Angabe in %)	Gesamt aller Patienten im Follow-Up (Angabe in %)
Keine Hospitalisierung	174 (59,4)	104 (67,1)	278 (62,1)
Kardiologie	100 (34,1)	39 (25,2)	139 (31,0)
Angiologie	1 (0,3)	3 (1,9)	4 (0,9)
Neurologie	2 (0,7)	2 (1,3)	4 (0,9)
sonstige	16 (5,5)	7 (4,5)	23 (5,1)
Gesamt	293 (100)	155 (100)	448 (100)
Chi-Quadrat			$p=0,254$

4.4.5 Koronare Revaskularisation und kardiovaskuläre Ereignisse während der Verlaufskontrolle

Von den Patienten, bei denen initial kein revaskularisationsbedürftiger Koronarbefund vorlag ist bei 20,3% (n=30) in den sechs Folgemonaten ein kardiovaskuläres Ereignis (MACCE= major adverse cardiac and cerebrovascular events: NSTEMI, instabile Angina pectoris, akute Extremitätenischämie, Transitorische ischämische Attacke (TIA), Schlaganfall) aufgetreten (siehe Abbildung 17). Geplante Ereignisse, wie die Implantation eines ICD (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator), kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), ACB-Operation und eine Re-Koronarangiographie gingen nicht mit in die Berechnung ein (siehe Tabelle 15). In der Gruppe der Patienten, die eine Intervention erhalten haben (n=212), ist bei 16,5% der Probanden (n=35) ein kardiovaskuläres Ereignis eingetreten. Der Zusammenhang zwischen einem kardiovaskulären Ereignis im 6-Monatsverlauf und einem revaskularisationsbedürftigen Koronarbefund erwies sich, trotz nur geringer Unterschiede in der Anzahl der jeweiligen Gruppen, als statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Bei der Betrachtung der Daten muss darauf hingewiesen werden, dass weniger Daten zu einem kardiovaskulären Ereignis (n=360) während der Nachbeobachtungszeit erhoben wurden, als zu einer erneuten Hospitalisierung (n=448).

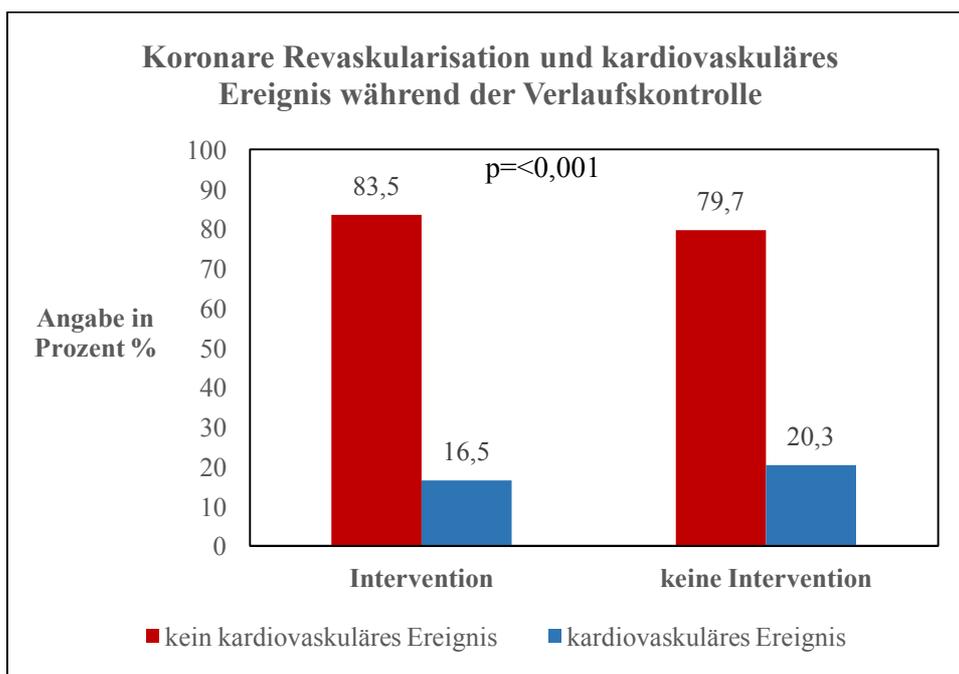


Abb 17: Koronare Revaskularisation und kardiovaskuläres Ereignis während der Verlaufskontrolle, n=360
 $p < 0,001$, fehlende Angaben bei n=14

Tabelle 15: Koronare Revaskularisation und kardiovaskuläre Ereignisse während der Verlaufskontrolle, fehlende Angaben bei n=102

Kardiovaskuläres Ereignis	Intervention	Keine Intervention	Gesamt aller Patienten im Follow-Up	Chi-Quadrat nach Pearson
NSTEMI	3 (1,4)	2 (1,4)	5 (1,4)	p=1,0
Instabile Angina pectoris	1 (0,5)	3 (2,0)	4 (1,1)	p=0,1
Akute Extremitätenischämie	3 (1,4)	2 (1,6)	5 (1,4)	p=1,0
TIA / Schlaganfall	1 (0,5)	0	1 (0,3)	p=1,0
ICD/ CRT	4 (alle geplant)	5 (alle geplant)	9 (alle geplant)	
Kardiovaskulärer Tod / Tod	6 (2,8)	6 (4,1)	12 (3,3)	p=0,36
ACB-OP	70 (alle geplant)	0	70 (alle geplant)	
Koronarangiographie-Intervention	12 (6 geplant=2,8)	4 (2,7) (2 geplant=1,6)	16 (8 geplant=2,2)	p=0,59
Sonstiges Ereignis	15 (7,1)	15 (10,1)	30 (8,3)	p=0,76
MACCE's Gesamt	35 (16,5)	30 (20,3)	65 (18,1)	p=0,001
Gesamt	212 (100)	148 (100)	360 (100)	

Als sonstiges Ereignis wurden weitere Gründe für Hospitalisierungen erfasst. Hierzu zählten: eine symptomatische Anämie, Bandscheibenprolaps, operativer femoropoplitealer-Bypass, hypertensive Entgleisung, Stentangioplastie der A.iliaca, akutes Nierenversagen, Darmperforation, Implantation eines Herzschrittmachers, unspezifischer Schwindel, eine Chemotherapie und eine elektrophysiologische Untersuchung mit Ablation.

4.4.6 Koronare Revaskularisation und kardiologische Symptome während der Verlaufskontrolle

Koronare Revaskularisation und stabile Angina pectoris nach der CCS-Klassifikation in der Verlaufskontrolle

Im Rahmen der Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten konnte bei Patienten ohne vorherige Revaskularisation signifikant häufiger eine AP-Symptomatik im klinischen Stadium CCS-III dokumentiert werden ($p=0,003$). Die Anzahl der Patienten ohne AP-Beschwerden war in beiden Gruppen vergleichbar (siehe Abbildung 18).

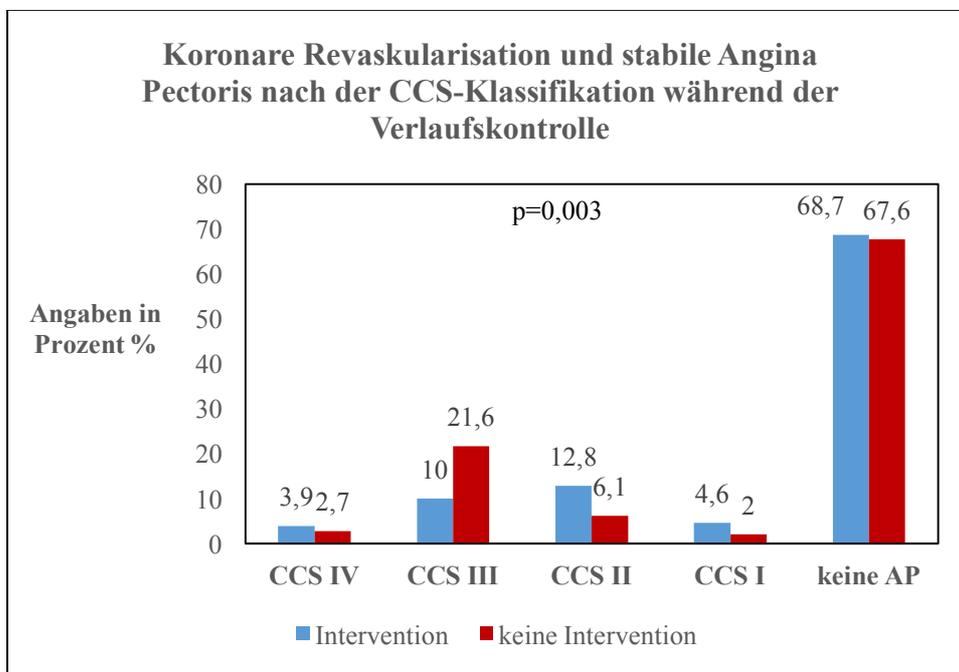


Abb. 18: Revaskularisation und stabile Angina pectoris (AP) nach der CCS Klassifikation während der Verlaufskontrolle, $n=429$, $p=0,003$, fehlende Angaben bei $n=33$

Koronare Revaskularisation und Dyspnoe nach NYHA während der Verlaufskontrolle

Innerhalb der sechs Monate nach dem Erhebungszeitpunkt zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der klinischen Dyspnoesympptomatik nach der NYHA-Klassifikation in den untersuchten Patientengruppen. Bei Patienten mit initialer Revaskularisation lag tendenziell häufiger ein NYHA-Stadium II vor (siehe Abbildung 19).

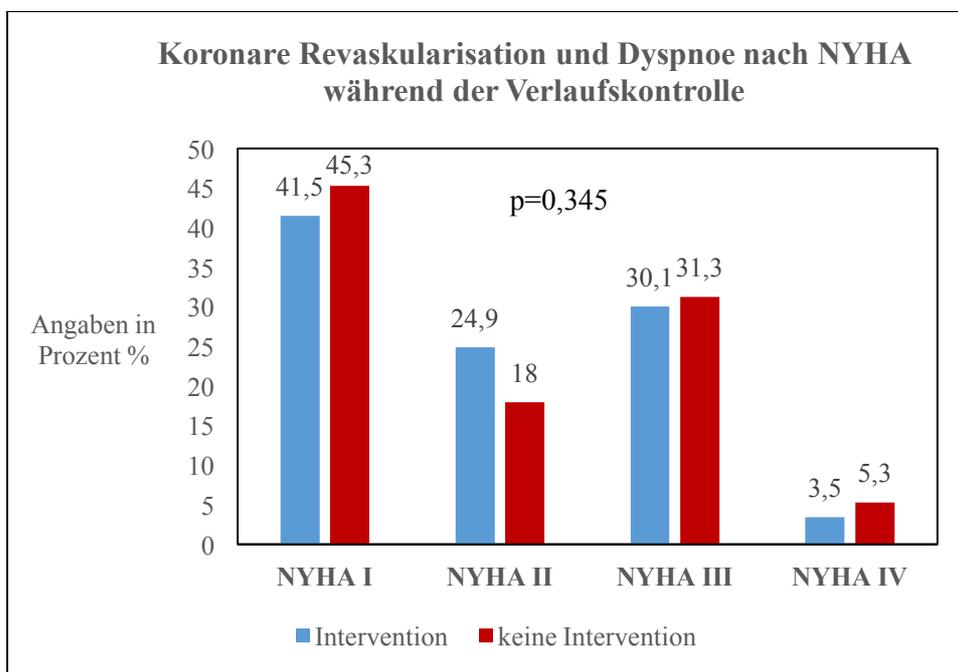


Abb. 19: Koronare Intervention und Dyspnoe nach NYHA während der Verlaufskontrolle in Prozent, n=439, p=0,345, fehlende Angaben bei n=23

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Populationscharakteristika und Risikofaktoren

In diesem Forschungsvorhaben wiesen 35,9% (n=202) der insgesamt 563 Probanden ein NSTEMI-ACS mit Troponinerhöhung ohne Obstruktion der Koronarien auf.

Eine größere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines NSTEMI-ACS ohne Interventionsindikation besteht um das 2,5-fache für das weibliche Geschlecht, das 1,9-fache bei einem CK- und um das 2,4-fache bei einem CK-MB-Wert im Laborreferenzbereich. Bei Vorliegen einer instabilen Angina pectoris und einem positiven (Ex-) Raucherstatus ist die Wahrscheinlichkeit für eine interventionsbedürftige KHK signifikant erhöht. Innerhalb des ersten halben Jahres nach der Erhebung verstarben 4,1% der Patienten ohne Koronarintervention gegenüber 2,8% mit einer relevanten Stenosierung und Intervention der Gefäße. Zusätzlich litten signifikant mehr Patienten ohne initiale Revaskularisation innerhalb der sechs Monate an einer Angina pectoris-Symptomatik.

Innerhalb der letzten Dekade wurde insbesondere bei der Diagnose eines NSTEMI-ACS vermehrt das Fehlen einer Obstruktion der Koronararterien beobachtet (Gehrie *et al.*, 2009), (Lanza & Crea, 2014), (Patel *et al.*, 2006). In der Studie von Patel *et al.* mit einer Studienkohorte von 38.301 Patienten wurde bei 8,9% mit einer formalen NSTEMI Konstellation keine Obstruktion diagnostiziert (ebd.). Auch Gehrie *et al.* berichten von einem Ausschluss einer KHK bei 10% der Probanden in einem Studienkollektiv von 55.514 Patienten (Gehrie *et al.*, 2009). Der prozentuale Anteil der Patienten, die bei dieser Studie keine interventionsbedürftige KHK aufwiesen, betrug 35,9%. (n=202). Beim Vergleich dieser Zahlen mit den Ergebnissen anderer Studien ist zu berücksichtigen, dass die Patienten mit keiner KHK und einer beginnenden KHK in diesem Forschungsvorhaben zusammengefasst wurden. Dennoch lässt sich konstatieren, dass der Anteil von Patienten mit einem NSTEMI-ACS ohne Interventionsindikation weiterhin zu steigen scheint.

Als Risikofaktoren für ein Troponin-positives akutes Koronarsyndrom ohne Koronarobstruktion nennen Planer *et al.* sowie Lanza und Crea *et al.* das weibliche Geschlecht (Planer *et al.*, 2014), (Lanza & Crea 2014). In der ACUITY Studie waren 54% der Patienten ohne eine KHK weiblich (Planer *et al.*, 2014). Auch Gehrie *et al.* beschreiben in der CRUSADE Studie, dass bei 15,1% der weiblichen Studienteilnehmerinnen mit

einer formalen NSTEMI Konstellation keine KHK diagnostiziert wurde ($p < 0,01$) (Gehrie *et al.*, 2009). Im Vergleich dazu lag bei den männlichen Teilnehmern lediglich in 6,8% der Fälle keine Koronarstenose vor. In der retrospektiven Studie mit 1352 Patienten von Wassef *et al.* sind „mehr weibliche Patienten in der Studiengruppe ohne Koronarobstruktion als in der Gruppe mit einer interventionsbedürftigen Koronarstenose“ (Wassef *et al.*, 2014, S. 44). Auch Ohlow *et al.* berichten von einem größeren Anteil mit 49,3% an Frauen in der Patientengruppe ohne Koronarstenose, im Gegensatz zu dem Anteil von 28,9% weiblicher Probanden in der Patientengruppe mit einer Koronarobstruktion (Ohlow *et al.*, 2015).

In der hier vorliegenden Studie lag bei 49,8% ($n=109$) der Frauen keine Interventionsindikation vor. Bei 27% ($n=93$) der männlichen Studienteilnehmer lag ebenfalls kein revaskularisationsbedürftiger Koronarbefund vor. Die binär logistische Regression ergab für ein NSTEMI-ACS ohne relevante Koronarstenose ein Odds Ratio von 2,5 (95%-KI: 1,43-4,4) für das weibliche Geschlecht. Dementsprechend weisen Frauen ein 2,5-mal so hohe Wahrscheinlichkeit für eine nicht obstruktive koronare Herzerkrankung auf. Das weibliche Geschlecht erweist sich somit als Prädiktor für ein nicht interventionsbedürftiges NSTEMI-ACS. Dieses Studienergebnis bestätigt somit die Erkenntnisse anderer Studien.

Als weiterer Risikofaktor für ein NSTEMI-ACS ohne Koronarobstruktion wird im Vergleich zu Patienten mit einer Koronarobstruktion ein jüngeres Lebensalter angegeben (Planer *et al.*, 2014). In der ACUITY-Studie waren die Patienten ohne Interventionsindikation durchschnittlich 54 Jahre alt. Patienten mit einer Interventionsindikation waren durchschnittlich 60 Jahre alt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten keinen signifikanten Unterschied bzgl. des Alters der Patienten mit (66,49 Jahre) und ohne (68,38 Jahre) koronare Intervention. Dieses Ergebnis könnte gegebenenfalls auf regionale demographische Unterschiede zurückzuführen sein. Ebenfalls muss an dieser Stelle berücksichtigt werden, dass eine revaskularisationsbedürftige KHK in dieser Studie ab einer Stenose von $>70\%$ vorliegt. In der Studie von Planer *et al.* liegt eine obstruktive koronare Herzkrankheit vor, wenn die Stenose des Gefäßes $>50\%$ liegt. Die Definition eines revaskularisationsbedürftigen Befundes muss somit als mögliche Einflussvariable in Hinblick auf das Alter gewertet werden.

Als kardiovaskulärer Risikofaktor steht in dieser Studie der aktuelle oder ehemalige Nikotinkonsum in einem signifikanten Zusammenhang mit einem NSTEMI-ACS. Auch andere Studien verweisen hierbei auf den Einfluss von Nikotin (Bugiardini *et al.*, 2006), (Planer *et al.*, 2014). Planer *et al.* beschreiben das Rauchen als Risikofaktor für eine interventionsbedürftige Koronarobstruktion. Jedoch wird auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Auftreten eines akuten Koronarsyndroms ohne Obstruktion der herzversorgenden Gefäße beschrieben. (Planer *et al.*, 2014).

Unter den Patienten dieser Studie, die den Risikofaktor Rauchen aufwiesen, wurde bei einem Anteil von 27% (n=76) nicht interveniert. In der multivariaten Analyse wurde für das (Ex-)Rauchen ein Odds Ratio von 0,49 (95%-KI: 0,3-0,8) für das Vorliegen eines NSTEMI-ACS ohne Koronarobstruktion berechnet. Planer *et al.* berechnet für Patienten mit einer Raucheranamnese ein vergleichbares Odds Ratio von 0,45 (95%-KI: 0,31-0,65). Dementsprechend haben Patienten mit (Ex-) oder aktuellem Raucherstatus ein erhöhtes Risiko für einen NSTEMI-ACS mit revaskularisationsbedürftigem Koronarbefund, was die aktuelle Studienlage bestätigt. In Zusammenschau der publizierten Studienergebnisse von Planer *et al.* und Bugiardini *et al.* gilt das Rauchen in erster Linie als Risikofaktor für eine stenosierende KHK.

Bei Aufnahme der Patienten in das Krankenhaus wurde bei dem vorliegenden Forschungsvorhaben bei 80,1% (n=450) der Studienteilnehmer eine instabile Angina pectoris dokumentiert. Unter den Patienten, bei denen keine Indikation für eine Revaskularisation bestand, hatten 71,8 % (n=145) eine instabile AP im Gegensatz zu 84,7% (n=305), die eine Intervention erhielten. In der bivariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer instabilen Angina pectoris und einem interventionsbedürftigen Koronarbefund. Auch in anderen Studien wird dieser Zusammenhang als signifikant beschrieben (Planer *et al.*, 2014), (Lanza & Crea, 2014). In der multiplen logistischen Regression dieser Studie wird ein Odds Ratio von 0,41 (95%-KI 0,21-0,81) für einen nicht revaskularisationsbedürftigen Koronarbefund berechnet. Eine instabile Angina pectoris-Symptomatik, die initial einen Bestandteil der Myokardinfarkt-Definition darstellt und per se einem akuten Koronarsyndrom äquivalent ist, ist ein starker Prädiktor für das Vorliegen eines revaskularisationsbedürftigen Koronarbefundes.

Laborparameter

Bei der Diagnostik eines akuten Koronarsyndroms spielt der kardiale Biomarker Troponin eine entscheidende Rolle. Der aktuell von der ESC/DGK empfohlene Algorithmus sieht eine Kontrolle der Troponinkonzentration bei stationärer Aufnahme und nach drei bzw. sechs Stunden vor (Roffi *et al.*, 2015). Als erhöhter Wert gilt laut DGK ein Wert über der 99. Perzentile einer Referenzgruppe. Zum ersten Abnahmezeitpunkt liegt bei 62,6% (n=119) der Patienten dieser Studie ohne Interventionsindikation die Troponinkonzentration oberhalb des oberen Laborreferenzwerts. Eine über 1000%-ige Erhöhung des ersten Messwertes fand sich bei 21,1% (n=40). Bei Patienten mit einer Interventionsindikation wurde bei 48,3% (n=161) eine >100-1000%-ige Erhöhung und bei 35,5% (n=118) eine über 1000%-ige Erhöhung festgestellt. Im Vergleich zwischen der Patientengruppe mit und ohne Intervention fällt auf, dass der größte Teil der Patientengruppe ohne Intervention eine Erhöhung der Troponinkonzentration aufweist, die zwischen 100 und 1000% des Referenzwertes liegt. In der Gruppe mit einer Erhöhung über 1000% waren hingegen mehr Patienten vertreten, bei denen eine Interventionsindikation gestellt wurde. Planer *et al.* geben einen 3,6-fach erhöhten Median über dem Referenzwert des ersten Troponin T-Werts unter den Patienten mit einer nicht-obstruktiven KHK an, im Gegensatz zu einem 6,3-fach erhöhten Median über dem Referenzwert bei den Probanden mit einer obstruktiven KHK.

In der binär logistischen Regression zeigt sich in der vorliegenden Arbeit ein Odds Ratio von 0,844 für den 2. gemessenen Troponinwert. Demnach haben Patienten mit einer Troponinwerterhöhung zwischen 100 bis 1000% über dem Laborreferenzwert ein geringeres Risiko für eine Intervention als Patienten mit einer Erhöhung >1000%. Dieses Ergebnis bestätigt bisher publizierte Studienergebnisse, beispielsweise von Planer *et al.*, die einen höheren Troponinwert bei Patienten mit Interventionsindikation beschreiben (Planer *et al.*, 2014).

Die European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt ein invasives Vorgehen, wenn der erste gemessene Troponinwert über dem 5-fachen des ULN oder der erste Wert über dem ULN und die Differenz zwischen erstem und zweitem Troponinwert, das Troponin- Δ , über einem assayspezifischen Referenzwertes liegt. Ist die Differenz zwischen erstem und zweitem gemessenen Wert nicht größer als der assayspezifische Referenzwert, sollten andere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden (Roffi *et al.*, 2015). Der Anteil mit einer über 500%-igen Erhöhung ist in dieser Studie bei den Patienten mit einer Intervention im Vergleich zu den Patienten, die keine PCI erhalten haben, mit 38,2%

(n=79) gegenüber 18,4% (n=27) erhöht. Der statistische Zusammenhang erwies sich als signifikant. Von den Patienten deren Troponin- Δ zwischen dem 1. und 2. Messzeitpunkt unter dem 5-fachen lag, erhielten 51,7% Patienten (n=76) keine Revaskularisation. Dem gegenüber stehen 41,5% (n=86) Patienten mit revaskularisationsbedürftigen Koronarbefund. Die in dieser Studie erhobenen Daten bestätigen somit die aktuellen Empfehlungen des ESC-Algorithmus.

Insgesamt sind in der Fachliteratur jedoch nur unzureichende Studienergebnisse verfügbar, die Troponinwerte zu verschiedenen Messzeitpunkten bei Patienten ohne Interventionsbedarf vergleichen. Insbesondere wäre hier ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Interventionsbedarf wünschenswert, um diesen für die Optimierung bzw. für die Entwicklung von Diagnosealgorithmen nutzen zu können.

Ein weiterer Biomarker, der bei Myokardschäden herangezogen werden kann, ist die Kreatinkinase und das Isoenzym CK-MB. Zu allen vier Messzeitpunkten zeigt sich, dass die Mehrheit der CK-Werte bei den Patienten, bei denen keine Intervention notwendig war, im Normbereich lagen. Unter den Patienten, die eine Koronarintervention erhalten haben, wiesen zum zweiten Messzeitpunkt 57,2% (n=171) eine Erhöhung der CK-Konzentration über dem Normwert auf. Weitere 29,5% unter den Patienten ohne Koronarintervention wiesen eine CK-Erhöhung zu diesem Zeitpunkt auf. In der bivariaten Analyse zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem normwertigen CK-Wert zu allen vier Messzeitpunkten und einem nicht interventionsbedürftigen NSTEMI-ACS. Die multivariate Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,92 (95%-KI: 1,01-2,67). Demnach ist bei Patienten mit einer normwertigen Kreatinkinase die Wahrscheinlichkeit für das Fehlen einer interventionsbedürftigen Stenose signifikant erhöht.

Als herzspezifischer Biomarker kann neben dem Troponin ebenfalls die CK-MB herangezogen werden. Planer et al. ermittelten in einer Studie einen niedrigeren Median bei Patienten ohne eine stenosierende KHK als bei Patienten mit einer Koronarobstruktion (Planer *et al.*, 2014). Die Berechnungen dieser Studie bestätigen die Ergebnisse von Planer et al. Zu allen vier Messzeitpunkten weisen über 70% der Patienten, die keine Koronarintervention erhalten haben, eine normwertige Konzentration für die CK-MB auf. Zudem lässt sich erkennen, dass der Anteil mit einer Erhöhung über dem Laborreferenzwert bei der ersten Messung am höchsten ist und mit jeder Messung weiter absinkt. Bei über der Hälfte der Patienten mit einer KHK, die eine Intervention erforderte, wurde bei den ersten drei Messzeitpunkten eine Erhöhung der CK-MB Konzentration dokumentiert, die in der vierten Messung absank. Roffi et al. erläutern, dass die

Konzentration der CK-MB bei Patienten mit einem Myokardinfarkt im zeitlichen Verlauf schneller absinkt als bei Patienten, die keine Obstruktion der Koronarien aufweisen (Roffi *et al.*, 2015). Dies lässt sich bei den hier vorliegenden Ergebnissen nicht bestätigen.

In der binär logistischen Regression lässt sich für Patienten mit einer CK-MB Konzentration im Laborreferenzbereich ein Odds Ratio von 2,4 (95%-KI: 1,2-4,6) berechnen. Dementsprechend ist, wie auch Planer *et al.* berichten, die Wahrscheinlichkeit für eine nicht stenosierende KHK höher bei Vorliegen einer normwertigen CK-MB-Konzentration. Weitere Studien, die die CK-MB Konzentration bei Patienten mit und ohne obstruktive KHK vergleichen, wären notwendig, um die Relevanz dieses Biomarkers bei der Diagnostik von Patienten mit einem NSTEMI ohne Interventionsbedarf zu untersuchen.

Für einen möglichen Diagnosealgorithmus bei Patienten mit NSTEMI ohne interventionsbedürftige KHK können also die Messwerte der CK und der CK-MB im Normbereich herangezogen werden. Studienergebnisse, wie die von Planer *et al.*, die ebenfalls eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine nicht-obstruktive KHK bei normwertiger CK und CK-MB ermittelt haben, bestärken diesen Ansatz (Planer *et al.*, 2014). Die Höhe des kardialen Nekroseparameter Troponin sollte in einem Diagnosealgorithmus ebenfalls mitberücksichtigt werden. Auch die hier ermittelten Ergebnisse lassen sich auf aktuelle Studienergebnisse wie von Planer *et al.* übertragen. Die Entscheidung für ein invasives Verfahren bei diesen Patienten sollte unter Beachtung der aktuellen Leitlinien der ESC erfolgen. In einem möglichen Risikoscore für Patienten mit einem NSTEMI sollten dementsprechend alle signifikanten Variablen aus der multivariaten Analyse dieses Forschungsvorhabens Berücksichtigung finden (weibliches Geschlecht, Nikotinkonsum, instabile Angina Pectoris, der CK- und CK-MB-Wert).

Die für diese Studie erhobenen Daten reichen aufgrund der insgesamt niedrigen Patientenzahl jedoch nicht aus, um einen validen Risikoscore zu erstellen. Die Unterschiede erwiesen sich aufgrund der geringen Fallzahl in einem möglichen Risikoscore zu gering.

Differentialdiagnosen bei Troponinerhöhung ohne Koronarobstruktion

Kardiomyopathie / Tako Tsubo-Syndrom

Als Differentialdiagnose bei einem Troponin-positiven NSTEMI-ACS müssen mehrere Krankheitsbilder in Betracht gezogen werden. Hierzu gehört unter anderem das Tako-Tsubo Syndrom. Lanza et al. berichten von einem prozentualen Anteil von 8,1% der Patienten, bei denen ein Tako-Tsubo Syndrom bei Abwesenheit einer interventionsbedürftigen koronaren Herzkrankheit diagnostiziert wurde (Lanza & Crea 2014). Insgesamt wurde in der hier vorliegenden Studie bei 4,3% der Probanden (n= 24) ein Tako-Tsubo Syndrom diagnostiziert. Unter den Patienten, bei denen keine Intervention notwendig war, wurde bei 20 Patienten ein Tako-Tsubo Syndrom festgestellt. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 7% unter den Patienten mit einem nicht interventionsbedürftigen Koronarbefund. Der statistische Zusammenhang zwischen dem Vorkommen eines Tako-Tsubo Syndroms und einem nicht interventionsbedürftigen NSTEMI-ACS erweist sich als signifikant. Das Tako-Tsubo Syndrom ist somit als wichtige Differentialdiagnose mit zu berücksichtigen. Auch andere Kardiomyopathien (dilatative, hypertrophe (obstruktive) und restriktive) spielen als Differentialdiagnose eine Rolle. So wiesen 16,6% (n=34) der Patienten ohne revascularisationsbedürftigen Koronarbefund eine dieser Kardiomyopathien auf. Auffällig jedoch ist, dass unter allen Patienten mit einer Tako-Tsubo Kardiomyopathie (n=24) insgesamt 20 Patienten keine Koronarintervention erhielten. Dementsprechend muss diese Form der Kardiomyopathie besondere Berücksichtigung als Differentialdiagnose finden.

Arrhythmien

Lanza et al. beschreiben bei stationärer Aufnahme vermehrt Arrhythmien bei Patienten mit einem NSTEMI-ACS ohne eine Koronarobstruktion (Lanza & Crea, 2010). Auch Bugiardini et al. berichten über elektrokardiographische Unregelmäßigkeiten, in Form von Arrhythmien, bei diesen Patienten (Bugiardini *et al.* 2006). In der vorliegenden Studie konnte in der bivariaten Analyse zwischen dem Vorliegen einer Arrhythmie und einer nicht stenosierenden KHK ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass bei 43,3% (n=88) der Patienten, die keine Intervention erhalten haben, eine Arrhythmie im EKG bei Aufnahme dokumentiert werden konnte. Hierbei handelte es sich in den meisten Fällen um ein Vorhofflimmern. Der Anteil der Patienten,

die eine Intervention erhalten haben und bei denen ebenfalls eine Arrhythmie im EKG festgestellt wurde, betrug lediglich 31% (n=111). Diese Effekte waren jedoch in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant. McCarthy et al. beschreiben eine „hohe diagnostische Bedeutung des hochsensitiven Troponins bei der Identifikation von Herzrhythmusstörungen“ (McCarthy *et al.*, 2017, S.1407). Auch Eggers und Lindahl weisen darauf hin, dass gehäuft bei Herzrhythmusstörungen, wie z.B. supraventrikulären Arrhythmien, eine Erhöhung des Troponinwertes gemessen werden kann (Eggers & Lindahl 2016). Arrhythmien stellen somit eine wichtige Differentialdiagnose bei Patienten mit erhöhter Troponinkonzentration dar. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sowie der zuvor publizierten Studiendaten scheinen jedoch zu zeigen, dass der prädiktive Wert einer Arrhythmie zu gering ist, um diese in einem möglichen Algorithmus zur Risikostratifizierung zu berücksichtigen.

Arterielle Hypertonie / hypertensive Entgleisung

Planer et al. zeigten, dass bei 52,6% (n=103) der Patienten aus der ACUITY-Studie ohne eine stenosierende KHK eine arterielle Hypertonie als vorbestehender Risikofaktor existiert (Planer *et al.*, 2014). Unter den Patienten mit einer interventionsbedürftigen Stenose der Koronargefäße ist dieser Anteil mit 58,4% (n=1308) höher. Hinsichtlich des Risikofaktors „arterielle Hypertonie“ ergab sich in dieser Forschungsarbeit kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Ergebnisse dieses Forschungsvorhabens zeigen, dass der Mittelwert des ersten gemessenen systolischen Blutdruckwerts der Gruppe ohne Interventionsbedarf bei 147,5 mmHg liegt. Der Mittelwert der Patientengruppe, bei denen eine Interventionsindikation gestellt wurde, ist mit 142,3 mmHg niedriger. Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Wassef et al. beschreiben einen „signifikant höheren Anteil an Patienten ohne eine revascularisationsbedürftige Koronarobstruktion mit hypertensiven Blutdruckwerten (63%) bei stationärer Aufnahme, im Vergleich zu den Patienten mit erhöhtem Blutdruck (51%), die eine Interventionsindikation erhielten“ (Wassef *et al.*, 2014, S.44). Die fehlende Signifikanz des Ergebnisses in der vorliegenden Studie ist im Vergleich zu den Daten von Wassef et al. a.e. auf die kleinere Patientenpopulation zurückzuführen. Die höheren Blutdruckwerte unter den Patienten ohne Interventionsindikation könnten zudem auf eine hypertensive Entgleisung bzw. einen hypertensiven Notfall zurückzuführen sein. Roffi et al. beschreiben die hypertensive Entgleisung als „eine der wichtigsten

Differentialdiagnosen bei einem troponin-positivem akutem Koronarsyndrom“ (Roffi *et al.*, 2015, S.278). Bei der Interpretation der Daten muss berücksichtigt werden, dass es sich bei dem ersten gemessenen Blutdruckwert dieser Arbeit um den Wert bei stationärer Aufnahme handelt. Eine vorherige medikamentöse Senkung durch Intervention des Notarztes ist nicht auszuschließen, sodass in manchen Fällen ein falsch niedriger Wert vorliegen kann. Der erste Blutdruckwert konnte nur in einigen Fällen aus den Notarztprotokollen entnommen werden, so dass zurückliegende hypertensive Entgleisungen in Gänze nicht erfasst und ausgewertet werden konnten.

Myokarditis

Eine Infektion des Myokards kann laut Lanza *et al.* ebenfalls eine infarkttypische Symptomkonstellation verursachen (Lanza *et al.*, 2014). In der vorliegenden Arbeit wurde in insgesamt 7 Fällen differentialdiagnostisch eine Myokarditis diagnostiziert. Bei diesen Patienten war in keinem Fall eine Intervention erforderlich. Zwischen einer nicht erforderlichen Revaskularisation und dem Auftreten einer Myokarditis zeigt sich in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang, aufgrund der geringen Inzidenz der Myokarditis ist dieses Ergebnis jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. Trotzdem muss insbesondere bei jungen Patienten eine Myokarditis als weitere Differentialdiagnose mit in Betracht gezogen werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse im Krankheitsverlauf

Bugiardini *et al.* weisen darauf hin, dass Patienten mit einem akutem Koronarsyndrom ohne Koronarobstruktion im zeitlichen Verlauf eine vergleichbare Ereignisrate im Follow-Up haben wie die Patienten, bei denen eine interventionsbedürftige Stenose festgestellt und behandelt wurde (Bugiardini *et al.*, 2006).

Im Gegensatz hierzu berichten Planer *et al.* in einem 1-Jahres Follow Up unter den Patienten mit einer nicht obstruktiven KHK von einer Myokardinfarkt-Inzidenz von 2,1%. Unter den Patienten, bei denen eine obstruktive KHK vorlag, erlitten 10,5% der Probanden erneut einen Myokardinfarkt (Planer *et al.*, 2014). In der halbjährlichen Nachbeobachtungszeit der vorliegenden Studie ist bei 20,3% (n=30) der Probanden, die keine Intervention erhielten, ein kardiovaskuläres Ereignis eingetreten. Unter den Patienten, bei denen eine Interventionsindikation gestellt wurde, trat in 16,5% der Fälle

(n=35) ein kardiovaskuläres Ereignis auf. Hierbei handelt es sich um ungeplante Ereignisse. Bereits zum Erhebungszeitpunkt geplante Eingriffe, wie eine ACB-Operation oder die Implantation eines ICDs, Schrittmachers bzw. CRTs wurden nicht mitberücksichtigt. 1,4% der Patienten (n=2) ohne Interventionsindikation erlitten während des Follow-Up einen NSTEMI ebenso wie 1,4% (n=3) aus der Gruppe der Probanden mit Interventionsindikation. In der ACUITY Studie verstarben während des Follow-Up 4,7% der Patienten ohne Koronarstenose und 3,6% der Probanden, bei denen eine Intervention stattfand (Planer *et al.*,2014). Von den Patienten ohne einen revaskularisationsbedürftigen Koronarbefund verstarben 2,1% an einer nicht-kardialen Ursache. Aus der Gruppe mit einer Obstruktion der Koronargefäße betrug dieser Anteil 1,2%. Auch in der Nachbeobachtungszeit dieser Studie starb ein größerer Anteil der Patienten ohne interventionsbedürftige Stenosen (4,1%) gegenüber den Patienten mit einer relevanten Stenosierung und Intervention (2,8%). Die Gründe für die Todesfälle ließen sich hierbei, aufgrund fehlender Auskunftsmöglichkeit, nicht erheben.

Zusammenfassend lässt sich zum 6-monatigen Krankheitsverlauf dieser Studie sagen, dass Patienten ohne eine koronare Intervention in Bezug auf die Mortalität eine zumindest vergleichbar und tendenziell sogar schlechtere Prognose zeigten. Bislang sind zum Outcome dieser Patientengruppe noch nicht viele Studienergebnisse verfügbar. Zudem sind die Ergebnisse der Studien hinsichtlich des Outcomes sehr unterschiedlich.

Aldous *et al.* berichten, dass „Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, mit einem erhöhtem Troponinwert und fehlender Obstruktion der Koronararterien ein sehr geringes Risiko für einen kardiovaskulären Tod (0,6%), für einen Myokardinfarkt (1,4%) oder andere Ereignisse (2,0%) im 2-Jahres Follow-Up aufweisen“ (Aldous *et al.*, 2015, S. 869). Wassef *et al.* kommen zu dem Ergebnis, dass Patienten ohne stenosierende KHK „das gleiche Mortalitätsrisiko im 30-Tages und 1-Jahres Follow-Up aufweisen im Vergleich zu den Patienten mit einer Koronarobstruktion“ (Wassef *et al.*, 2014, S. 41). In der ACUITY-Studie hingegen verstarb ein größerer Anteil an Patienten ohne Koronarobstruktion (Planer *et al.*,2014). Die Gründe für eine höhere Mortalität in der Gruppe der Patienten ohne Koronarstenose „sind bisher noch nicht vollständig verstanden“ (Wassef *et al.*, 2014, S.47). Diese Erkenntnisse sollten laut Hamm *et al.* dazu führen, dass „erhöhte Troponinwerte bei diesen Patienten nicht als falsch-positive Werte und die Stratifizierung dieser Patientengruppe nicht als niedrig-risikoreich bewertet wird“ (Hamm *et al.*,2012, S.77). Eine Sekundärprophylaxe dieser Patientengruppe, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst, sollte in Betracht gezogen werden (ebd.).

Mehta et al., die ebenfalls eine höhere Mortalität bei Patienten ohne stenosierende KHK beobachten, diskutieren als Gründe für eine höhere Mortalität „eine rupturierte instabile Plaque“, die sich als nicht signifikant in der Koronarangiographie gezeigt hat“ (Mehta *et al.*, 2007, S.624). Andere Mechanismen, wie ein „endothelial leakage“ oder eine mikrovaskuläre Gefäßläsion sind denkbar und wurden diskutiert (Patil *et al.* 2011, S.723). Planer et al. spekulieren diesbezüglich, ob eine frühzeitig eingeleitete antithrombotische Therapie sogar eine instabile Plaque mit thrombotischen Auflagerungen maskieren und in der anschließenden Koronarangiographie als nicht signifikant erscheinen lassen kann (Planer *et al.*, 2014, S.291).

Die dargestellten Erkenntnisse zeigen, dass die Patienten mit NSTEMI-ACS ohne Koronarobstruktion nicht wie bisher angenommen eine Niedrigrisikogruppe darstellen (Wassef *et al.*, 2014). „Formen der Sekundärprophylaxe, die einen malignen Krankheitsverlauf abwenden, wie eine engmaschige Beobachtung“, sind zu überdenken und einzuleiten (Planer et al.20, S.291).

Innerhalb des ersten halben Jahres nach der Erhebung gaben 21,6% der Studienteilnehmer ohne interventionsbedürftige koronare Stenosen weiterhin Beschwerden in Form einer stabilen Angina pectoris nach CCS III an. Nur 10% der Probanden mit einer Interventionsindikation zum Erhebungszeitpunkt gaben eine stabile Angina pectoris nach CCS III an. Als Gründe für eine Beschwerdepersistenz im Krankheitsverlauf geben Planer et al. einen Vasospasmus der Koronarien sowie eine Tako-Tsubo Kardiomyopathie an (Planer *et al.*, 2014). Ebenfalls ist bei pekt-anginösen Beschwerden ohne signifikante Stenosen der Koronararterien an eine mikrovaskuläre Dysfunktion oder hypertensive Entgleisung zu denken. Gerade im Hinblick auf eine mögliche mikrovaskuläre Dysfunktion ist zu überlegen, ob diesbezüglich eine Erweiterung der invasiven Diagnostik sinnvoll sein könnte (ebd). Satoh et al. schlagen diesbezüglich eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung, eine optische Kohärenztomographie, eine CT-Angiographie oder eine MRT-Untersuchung des Herzens vor, um zwischen einer Plaqueruptur, einer Plaqueerosion, einer Myokarditis, einer Kardiomyopathie oder einem Tako-Tsubo-Syndrom zu unterscheiden (Satoh et al. 2013). Bei Vorliegen einer mikrovaskulären Dysfunktion, was laut Ong & Sechtem als Differentialdiagnose einer Angina pectoris bislang wenig berücksichtigt wird, wurde ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Krankheitsverlauf beobachtet (Ong & Sechtem 2015). Bezüglich der medikamentösen Therapie bei einer mikrovaskulären Dysfunktion fehlt bislang jedoch noch jegliche

Evidenz. Es wird lediglich eine symptomatische Therapie der Angina pectoris Symptomatik empfohlen (ebd.).

Die Erkenntnisse der vorliegenden Studie lassen sich bezüglich der Nachbeobachtungszeit mit der ACUITY-Studie und den Studienergebnissen von Bugiardini et al. vergleichen. Die erhöhte Mortalität und Beschwerdepersistenz in Form von einer instabilen oder stabilen Angina pectoris ist unter den Teilnehmern ohne Interventionsindikation höher als unter den Patienten, die eine interventionsbedürftige Koronarobstruktion aufwiesen. Diese Studie bestätigt das bereits von Bugiardini et al. beschriebene tendenziell schlechtere gesundheitliche Outcome der Patienten ohne Interventionsindikation im Vergleich zu den Patienten, die eine Intervention erhielten.

5.2 Diskussion der Methodik

Die Erhebung der Daten mit Hilfe des Fragebogens war aus den Dokumenten der jeweiligen Kliniken problemlos möglich. Lediglich eine Angabe über die ethnische Zugehörigkeit war aufgrund fehlender Dokumentation nicht möglich. Die kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinabusus oder arterielle Hypertonie konnte für alle 563 Patienten ermittelt werden. Das aktuelle Krankheitsgeschehen wie der zeitliche Beginn der Symptomatik konnte in 95 Fällen nicht erfasst werden. Insbesondere bei den Patienten, die aus anderen Krankenhäusern für eine invasive Maßnahme in die teilnehmenden Krankenhäuser verlegt wurden, waren diesbezüglich nur eingeschränkt Angaben hinterlegt. Kardiologische Untersuchungen wie eine Echokardiographie und ein EKG Befund von Patienten, die für eine Koronarangiographie in die betroffenen Krankenhäuser verlegt worden sind, waren ebenfalls in einigen Fällen nicht verfügbar.

Im Rahmen des Follow-Up konnten 17,9% der Patienten nicht erreicht werden. Gründe hierfür waren nicht gültige Telefonnummern oder mehrfach nicht zu erreichende Patienten. In wenigen Fällen waren die Probanden am Telefon nicht bereit Angaben zum aktuellen Gesundheitszustand zu machen.

Um die erhobenen Laborparameter der Krankenhäuser miteinander vergleichen zu können, war bei der statistischen Analyse eine Normierung der Werte notwendig. Da internationale und nationale Analysen kardialer Biomarker von anderen Forschern meist nicht normiert worden sind, konnten diese nicht direkt miteinander in Bezug gesetzt werden. Dennoch konnte bei Angabe der entsprechenden Laborreferenzwerte ein Vergleich mit anderen Daten durchgeführt werden.

Bei der statistischen multivariaten Analyse der Ergebnisse wurde nach der Regression, die vor- und rückwärts nach Wald berechnet wurde, eine Selektion der Variablen für die Regression nach Einschluss gewählt. Hierbei wurden einerseits die erhobenen Variablen gewählt, die sich nach der vorherigen Literaturrecherche als relevant für die Regression erwiesen haben. Zum anderen wurden die Variablen ausgewählt, die sich in der bivariaten Analyse als signifikant erwiesen haben. Eine derartige Analyse, die Angaben zum Risiko als Odds Ratio verschiedener Risikofaktoren macht, ist international und national bisher selten.

5.3 Stärken und Limitationen dieser Arbeit

Die Studienlage zu Prädiktoren für ein NSTEMI-ACS ohne Koronarobstruktion ist international und national unzureichend. Trotz der hohen Anzahl an Patienten, die sich mit dem Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom und einem erhöhten Troponinwert einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen und nicht interveniert werden, sind bislang kaum Studienergebnisse zur Häufigkeit und insbesondere zu Prädiktoren dieser Patientengruppe veröffentlicht. Die hier vorliegende Studie beinhaltet Daten zur Häufigkeit und zu Prädiktoren der Patienten, bei denen keine Interventionsindikation für eine Koronarintervention gestellt wurde. Durch die bivariate Analyse konnten unabhängige Variablen als statistisch signifikant zusammenhängend identifiziert werden. Diese Erkenntnisse können als Grundlage für die Untersuchung von Prädiktoren dieser Patientengruppe in weiteren Forschungsarbeiten dienen. Die bisher verfügbaren Daten könnten, beispielsweise in Form einer Meta-Analyse, ebenfalls zur Risikoabschätzung dieser Patienten genutzt werden.

Ebenso erfolgte der Vergleich der verwendeten Biomarker zwischen der Patientengruppe mit einer Obstruktion der Koronarien und ohne eine relevante Stenosierung. Insbesondere beim Troponinwert konnte bei den Patienten ohne Koronarstenose eine nur mäßige Erhöhung zwischen 100-1000% festgestellt werden. Bei interventionsbedürftigen Patienten lag dieser Wert meist höher. Weitere Forschungsvorhaben, die diese Erkenntnis bestätigen, sind notwendig und könnten perspektivisch als Grundlage für Diagnosealgorithmen für dieses Patientenkontingent genutzt werden.

Diese Studie liefert zusätzlich Daten zum Krankheitsverlauf bei diesen Patienten. Die Ergebnisse zeigen, dass dieser im Vergleich zu Patienten, die bei Vorliegen einer Koronarobstruktion eine Intervention erhielten, vergleichbar und tendenziell sogar schlechter ausfällt. Es verstarben in den 6-Monaten Follow-Up Zeit insgesamt 4,1% der Patienten ohne Koronarstenose im Vergleich zu 2,8% mit Koronarobstruktion. Zusätzlich litten 21,6% der Patienten ohne Stenosierung weiterhin unter pektanginösen Beschwerden gegenüber 10% mit einer signifikanten, intervenierten Stenose. Entsprechend der vorliegenden Daten handelt es sich bei diesen Patienten also um eine Hoch-Risiko-Population. Durch die Identifizierung der Patienten mit konsekutiver Risikostratifizierung könnten Maßnahmen zur Sekundärprophylaxe eingeleitet werden um zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern.

Als Limitationen dieser Arbeit kann die geringe Anzahl an Probanden über einen Erhebungszeitraum von 18 Monaten gewertet werden. Mit einer größeren Studienkohorte

hätten weitergehende Analysen, auch im Hinblick auf die Ereignisraten im Verlauf, durchgeführt werden können. Die Fallzahl war ebenfalls zu klein für die Entwicklung eines Risikoscores mit Hilfe des Predictive Modellings oder für eine wie bei Planer et al. durchgeführte Risikoadjustierung z.B. mittels Propensity Score Matching.

Das Follow-Up weist eine Drop-Out Quote von 17,9% auf. Durch Angabe falscher oder nicht mehr gültiger Telefonnummern konnten einige der Patienten nicht zum Nachbeobachtungszeitpunkt von sechs Monaten erreicht werden. Das Outcome dieser Patienten fehlt folglich in der Analyse.

Auch bei der Fallzahl von 563 Probanden sind die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit als wichtige Erkenntnis insbesondere für die Diagnostik von Patienten mit einem NSTEMI-ACS ohne Interventionsbedarf in der Koronarangiographie zu werten. Die Identifikation von Risikofaktoren ergänzt bisherige Studienerkenntnisse, und die Berechnung des Odds Ratio als Risikoeinschätzung erfolgte bisher international und national selten. Somit können die Ergebnisse als Grundlage für zukünftige Forschungsvorhaben und die Entwicklung von Diagnosealgorithmen für diese Patienten dienen.

6. Fazit

Die in diesem Forschungsvorhaben durchgeführte Untersuchung ermittelte die Häufigkeit von Patienten mit einem NSTEMI-ACS ohne koronare Interventionsindikation. Somit leistet diese Ausarbeitung einen wesentlichen Beitrag zur Darstellung der Prävalenz. Die bereits in internationalen Studien beschriebene ansteigende Häufigkeit von NSTEMIs mit fehlender Koronarobstruktion sollte zukünftig zur detaillierten Untersuchung dieser Patientengruppe führen.

Ebenso werden Prädiktoren dieser Patienten im Vergleich zu Patienten mit der Notwendigkeit einer Koronarintervention dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit für einen NSTEMI-ACS ohne Interventionsindikation in der Koronarangiographie ist 2,5-mal so hoch für das weibliche Geschlecht, 1,9-mal so hoch bei einem CK- und 2,4-mal so hoch bei einem CK-MB-Wert im Laborreferenzbereich. Die Wahrscheinlichkeit einer nicht-interventionsbedürftigen Koronarobstruktion ist bei einem Troponinwert über einer 1000%-igen Erhöhung (OR 0,8), einem positiven (Ex-) Raucherstatus (OR 0,5) und einer instabilen Angina pectoris (OR 0,4) erniedrigt. Die erhobenen Daten können als Basis für die Entwicklung von Handlungsempfehlungen dienen, um die Diagnostik von Patienten mit einem NSTEMI-ACS ohne eine stenosierende, koronare Herzkrankheit zu optimieren, beispielsweise in Form von einem Risikoscore oder einem Diagnosealgorithmus.

Zusätzlich wurde nach einem halben Jahr eine Verlaufskontrolle durchgeführt, die nationale Daten zum gesundheitlichen Outcome dieser Patienten liefert. Das in einigen internationalen Studien ermittelte schlechtere Outcome der Patienten im zeitlichen Verlauf ist gegenüber den Patienten, bei denen eine Koronarintervention notwendig war, mindestens vergleichbar und bestätigt sich auch in dieser Studie. Innerhalb des ersten halben Jahres nach der Erhebung verstarben 4,1% der Patienten ohne Koronarintervention gegenüber 2,8% mit einer relevanten Stenosierung und Intervention der Gefäße. Zusätzlich litten 21,6% der Probanden innerhalb der sechs Monate an einer Angina pectoris nach CCS III gegenüber 10% aus der Patientengruppe mit einer Intervention.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen den weiteren Forschungsbedarf bezüglich der Risikofaktoren und Charakteristika von Patienten mit einem NSTEMI-ACS ohne revascularisationsbedürftige Koronarstenose. Durch die Identifikation dieser kann sowohl die Diagnostik, die Therapie, als auch das gesundheitliche Outcome dieser Patienten positiv beeinflusst werden.

7. Literaturverzeichnis

Agewall S, John F. B, Harmony R. Reynolds, Alexander N, Giuseppe R, Alida L. P. C, Raffaele DC, Marco Z, Roffi M, Keld Kjeldsen, Dan Atar, J C. Kaski, U Sechtem, Tornvall P, 2017. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal* 38: 143-153.

Aldous S, Elliott J, McClean D, Puri A, Richards M. 2015. Outcomes in Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Acute Coronary Syndrome with Elevated Cardiac Troponin but Non-obstructive Coronary Disease on Angiography. *Heart, Lung and Circulation* 24: 869–878.

Ängerud, Brulin, Näslund, Eliasson. 2012. Patients with diabetes are not more likely to have atypical symptoms when seeking care of a first myocardial infarction. An analysis of 4028 patients in the Northern Sweden MONICA Study. *Diabetic Medicine* 29: e82–e87.

Ärzte Zeitung. 2014. NSTEMI verdrängt STEMI. Online verfügbar unter URL: <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/herzkreislauf/herzinfarkt/article/855986/herzinfarkt-deutschland-nstemi-verdraengt-stemi.html>

Bohlscheid V. 2015. Externe stationäre Qualitätssicherung Koronarangiographie und PCI. *Gemeinsamer Bundesausschuss , 7. Qualitätssicherungskonferenz.*

Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B. 2008. Perkutane Koronarinterventionen (PCI). *Clin Res Cardiol.* 97: 513-547.

Bugiardini R, Manfrini O, Ferrari G. 2006. Unanswered Questions for Management of Acute Coronary Syndrome: Risk Stratification of Patients With Minimal Disease or Normal Findings on Coronary Angiography. *Archives of Internal Medicine* 166: 1391–1395.

Chan D, Ng L. 2010. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Medicine* 8: 1–11.

Chapman AR, Adamson PD, Mills NL. 2017. Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice. *Heart* 2017;103:10–18.

Cheezum M, Kim A, Bittencourt M, Kassop D, Nissen A, Thomas D, Nguyen B, Glynn R, Shah N, Villines T. 2017. Association of tobacco use and cessation with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* **257**: 201–207.

Cury R, Shash K, Nagurney J, Rosito G, Shapiro M, Nomura C, Abbara S, Bamberg F, Ferencik M, Schmidt E, et al. 2008. Cardiac Magnetic Resonance With T2-Weighted Imaging Improves Detection of Patients With Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department. *Circulation* **118**: 837–844.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2010: F. van Buuren. 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland Eine Datenerhebung mit Unterstützung der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2008. *Springer Verlag*

Eggers K, Lindahl B. 2016. Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome. *Clinical chemistry* **63**: 223–235.

Field A, Miles J, Field Z. 2011. *Discovering Statistics Using SPSS*. Los Angeles: SAGE .

A. V. Finn, Masataka N., Jagat N., Frank D. Kolodgie, Renu V. 2010. Concept of Vulnerable/Unstable Plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1282-1292.

Freisinger E, Fuerstenberg T, Malyar NM, Wellmann J, Keil U, Breithardt G, Reinecke H. 2014. German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life. *European heart journal* **35**: 979–88.

Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. 2011. Usefulness of Contrast Stress-Echocardiography or Exercise-Electrocardiography to Predict Long-Term Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting With Chest Pain Without Electrocardiographic Abnormalities or 12-Hour Troponin Elevation. *The American Journal of Cardiology* **107**: 161–167.

Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Newby LK, Peterson ED, Hochman JS. 2009. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA

Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *American heart journal* **158**: 688–94.

Grenne B, Eek C, Sjøli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol P, Skulstad H, Smiseth O, Edvardsen T, Brunvand H. 2010. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart* **96**: 1550–1556.

Hamm C, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, et al. 2012. ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* **65**: 173.

Herold G. 2017. Innere Medizin.

Ingkanisorn P, Kwong R, Bohme N, Geller N, Rhoads K, Dyke C, Paterson I, Syed M, Aletras A, Arai A. 2006. Prognosis of Negative Adenosine Stress Magnetic Resonance in Patients Presenting to an Emergency Department With Chest Pain. *Journal of the American College of Cardiology* **47**: 1427–1432.

Jobs A, Thiele H. 2015. [ESC guidelines 2015 : Non-ST-elevation acute coronary syndrome]. *Herz* **40**: 1027–33.

Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda F, Roth A, Bickel C, Baldus S, Sinning C, et al. 2009. Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* **55**: 2096–106.

Lanza G, Crea F. 2010. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* **121**: 2317–25.

Lanza, Crea. 2014. Acute Coronary Syndromes Without Obstructive Coronary Atherosclerosis: The Tiles of a Complex Puzzle. *Circulation: Cardiovascular Interventions* **7**: 278–281.

Maisel A, Mueller C, Neath S-X, Christenson R, Morgenthaler N, McCord J, Nowak R, Vilke G, Daniels L, Hollander J, et al. 2013. Copeptin Helps in the Early Detection of Patients With Acute Myocardial Infarction Primary Results of the CHOPIN Trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *Journal of the American College of Cardiology* **62**: 150–160.

McCarthy C, Yousuf O, Alonso A, Selvin E, Calkins H, McEvoy J. 2017. High-Sensitivity Troponin as a Biomarker in Heart Rhythm Disease. *The American Journal of Cardiology* **119**: 1407–1413.

Möckel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Müller C, Muller R, et al. 2015. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *European Heart Journal* **36**: 369–376.

Ohlow M-A, Wong V, Brunelli M, von Korn H, Farah A, Memisevic N, Richter S, Tukhiashvili K, Lauer B. 2015. Acute coronary syndrome without critical epicardial coronary disease: prevalence, characteristics, and outcome. *The American Journal of Emergency Medicine* **33**: 150–154.

Ong, Sechtem. 2015. Koronare mikrovaskuläre Dysfunktion. *Der Kardiologe* **9**: 187–196.

Pasupathy S, Tavella H, John F. B 2017. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) The Past, Present, and Future Management. *Circulation*. 2017;135:1490–1493.

Patel M, Chen A, Peterson E, Newby K, Pollack C, Brindis R, Gibson M, Kleiman N, Saucedo J, Bhatt D, et al. 2006. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: Results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *American Heart Journal* **152**: 641–647.

Patil H, Vaidya O, Bogart D. 2011. A Review of Causes and Systemic Approach to Cardiac Troponin Elevation. *Clinical Cardiology* **34**: 723–728.

Planer D, Mehran R, Ohman M, White H, Newman J, Xu K, Stone G. 2014. Prognosis of Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease Propensity-Matched Analysis From the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions* **7**: 285–293.

Programm für Nationale Versorgungsleitlinien 2016. Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische KHK Langfassung. Bundesärztekammer Kassenärztliche Bundesvereinigung Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Online verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf>

Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson P, Keller T, Bouvaist H, Folli C, Giavarina D, Lotze U, Eggers K, Dupuy A-M, et al. 2013. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* **3**: 18–27.

Razum O, Breckenkamp J, Brzoska P. 2011. *Epidemiologie für Dummies*. Weinheim: Wiley Verlag.

Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax J, Borger M, Brotons C, Chew D, et al. 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* **37**: 267–315.

Schofer N, Hamm C, Katus HA, Kelm M, Blankenberg S. 2014. Kommentar zur dritten allgemeinen Definition des Myokardinfarktes der gemeinschaftlichen ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force. *Der Kardiologe*.

Shah B, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy I, Ahmadvazir S, Senior R. 2013. Incremental Diagnostic and Prognostic Value of Contemporary Stress Echocardiography in a Chest Pain Unit Mortality and Morbidity Outcomes From a Real-World Setting. *Circulation: Cardiovascular Imaging* **6**: 202–209.

Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Simoons M, Chaitman B, White H, on behalf of the for the of Infarction W. 2012. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Global Heart* **7**: 275–295.

Wassef N, Ehtisham J, Petal N, Shaukat N. 2014. Prognosis of Troponin-Positive Patients with Non-Obstructive Coronary Artery Disease. *Cardiology and Therapy* **3**: 41–51.

WeiB C. 2013. *Basiswissen medizinische Statistik*. Heidelberg: Springer Verlage.

World Medical Association 2013. WMA Declaration of Helsinki- ethical principles for medical Research involving human subjects. Online verfügbar unter URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

8. Anhang

Ethikantrag

An den Vorsitzenden der
Ethikkommission des Saarlandes
Herrn Prof. Dr. med. G. Rettig-Stürmer
Faktoreistr. 4
66111 Saarbrücken

Ethikantrag

Troponinregister für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST- Hebungen, Saarbrücken/Ottweiler/Saarlouis

A. Formales:

1. Bezeichnung des Vorhabens:

Prospektives Register zur Erfassung von Patientendaten im Rahmen eines akuten, troponinpositiven Koronarsyndroms. Die Erfassung erfolgt zur internen Qualitätssicherung sowie zur Auswertung im Rahmen eines klinisch-wissenschaftlichen Projektes.

2. Antragsteller:

PD Dr. med. M. Baumhäkel, Oberarzt der Medizinischen Klinik für Interventionelle Kardiologie/Angiologie, CaritasKlinikum Saarbrücken St. Theresia.

Prof. Dr. med. M. Kindermann, Chefarzt der Medizinischen Klinik für Interventionelle Kardiologie/Angiologie, CaritasKlinikum Saarbrücken St. Theresia.

PD Dr. med. P. Müller-Best, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, Marienhausklinik Ottweiler

PD Dr. med. E. Friedrich, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin II, Marienhaus Klinikum Saarlouis-Dillingen

3. Verantwortliche ärztliche Leiter:

PD Dr. med. M. Baumhäkel, Prof. Dr. med. M. Kindermann, PD Dr. med. P. Müller-Best,
PD Dr. med. E. Friedrich

4. Prüfstellen:

Medizinische Klinik für Interventionelle Kardiologie/Angiologie, CaritasKlinikum
Saarbrücken St. Theresia.

Klinik für Innere Medizin, Marienhausklinik Ottweiler.

Klinik für Innere Medizin II, Marienhaus Klinikum Saarlouis-Dillingen.

5. Weitere Anträge an anderer Stelle

Es wurde kein Antrag bei einer anderen Ethikkommission gestellt.

6. Studienbedingte Mehrkosten / Finanzierung

Durch das geplante Register entstehen keine weiteren Kosten. Es werden keine
Verlaufsuntersuchungen durchgeführt. Die stationäre oder ambulant ärztliche
Versorgung wird hierdurch weder beeinträchtigt noch ersetzt.

7. Kosten für den vorliegenden Ethikantrag

Die durch die Ethikkommission anfallende Beratungsgebühr für diesen Antrag wird nach
Zusendung einer Rechnung von den Antragstellern beglichen. Da es sich um ein Register
ohne Fremdsponsoring handelt, bitten wir von einer Bearbeitungsgebühr abzusehen.

B. Beschreibung:

1. Wissenschaftliche Zielsetzung:

Im Rahmen des geplanten Registers sollen alle Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen und einer Erhöhung der Troponinblutkonzentration (NSTEMI-ACS), bei denen eine Koronarangiographie durchgeführt wird, erfasst werden.

Ziel des klinisch wissenschaftlichen Projektes ist die Evaluation von Patienten mit erhöhten Troponinwerten im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms, bei denen eine relevante, behandlungsbedürftige koronare Herzerkrankung invasiv ausgeschlossen werden konnte. Insbesondere die Höhe und Dynamik der Troponinwerte sollen mit möglichen differentialdiagnostischen Ursachen für das akute Koronarsyndrom korreliert werden.

Hintergrund:

Der Myokardinfarkt wird in den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) folgendermaßen definiert:

Nachweis eines Anstiegs oder Abfalls kardialer Biomarker (v.a. Troponin) oberhalb der 99sten Perzentile des oberen Normbereiches zusammen mit dem Nachweis einer Ischämie (Symptome der Ischämie und/oder EKG-Veränderungen und/oder Nachweis einer neu aufgetretenen Wandbewegungsstörung bzw. Minderperfusion des Myokards) (1). Hierbei besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Höhe des gemessenen Troponins und der Morbidität bzw. Mortalität der Patienten (2).

Bei ca. 10% der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne elektrokardiographische ST-Hebungen (NSTEMI-ACS), jedoch mit erhöhten kardialen Biomarkern, kann keine bzw. keine relevante koronare Herzerkrankung nachgewiesen werden (3). Nichtsdestotrotz ist auch bei diesen Patienten die Mortalität, insbesondere die nicht-kardiale Mortalität in den ersten Jahren nach dem Ereignis signifikant erhöht (4). Man kann daher nicht zwangsweise von einem „falsch-positiv“ erhöhten Troponin sprechen.

Mögliche Ursachen für ein erhöhtes Troponin bei fehlender relevanter koronarer Herzerkrankung sind folgende:

Kardiale Ursachen:

Tachykardie, Brady-/Tachyarrhythmie

Akute Herzinsuffizienz, dekompensierte Vitien

Perikarditis/Myokarditis

Tako-Tsubo-Kardiomyopathie

Kardiale Kontusion

Kardiale Beteiligung bei Amyloidose/Hämochromatose/Sarkoidose

Vasospastische Angina

Kardiotoxische Medikamente (z.B. Adriamycin, 5-FU, Herceptin)

Nicht kardiale Ursachen:

Akute/chronische Niereninsuffizienz

Lungenembolie, pulmonale Hypertonie

Hypertensive Entgleisung

Sepsis, Multiorganversagen

Schlaganfall, subarachnoidale Blutung

Extreme körperliche Belastung

Fortgeschrittenes Malignom

Respiratorische Insuffizienz

Hypothyreose

Rhabdomyolyse

Verbrennungen (>30% der Körperoberfläche)

Die zu Grunde liegenden Mechanismen der Troponinerhöhungen sind letztlich unklar. Neben einem möglichen thrombotisch und spontan lysierten Koronarverschluss werden auch transiente Störungen der myokardialen Membranintegrität mit konsekutiver Troponinausschüttung aber auch mikrovaskuläre Ereignisse diskutiert (5). Bislang liegen

jedoch keinerlei Daten bezüglich einer Korrelation der Höhe des Troponins mit möglichen differentialdiagnostischen Erkrankungen vor.

Ziel des prospektiven Registers ist es mögliche Troponingrenzwerte bzw. definierte Troponinwertschwankungen zu dokumentieren, die mit spezifischen Differentialdiagnosen des akuten Koronarsyndroms bei Patienten ohne relevante koronare Herzerkrankung assoziiert sind bzw. korreliert sind. Hierdurch ist ggf. eine frühe Risikostratifizierung der Patienten möglich, um hierdurch auch die Indikation zu einer koronarinvasiven Diagnostik, trotz erhöhtem Troponin, strenger zu stellen.

2. Prüfplan:

Nach schriftlichem Einverständnis der Patienten (Anhang A) werden in den drei teilnehmenden Zentren ein Jahr lang die Daten von allen Patienten mit einem Troponin positiven akuten Koronarsyndrom ohne elektrokardiographische ST-Hebungen in den Register-Vordruck (Anhang B) übertragen. Die Teilnahme an der Datenregistrierung hat keinen Einfluss auf die Art und/oder Dauer der Therapie. Eine Nachverfolgung oder Nachuntersuchung ist im Rahmen des Registers nicht vorgesehen.

3. Vorgesehene Eingriffe und Belastungen:

Aus der Teilnahme an dem Register ergeben sich für den Patienten keine zusätzlichen medizinischen Maßnahmen.

4. **Patientenauswahl:**

Alter	18-∞Jahre
Geschlecht	männlich, weiblich
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Patienten mit Troponin positivem akutem Koronarsyndrom ohne elektrokardiographische ST-Hebungen• schriftliche Einverständniserklärung• Durchführung einer koronarinvasiven Diagnostik
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• fehlende schriftliche Einverständniserklärung

5. Art der Prüfung:

Prospektives Register

6. Gesetzliche Bestimmungen:

entfällt

7. Arzneimittelzulassung:

entfällt

8. Mögliche Komplikationen und / oder Risiken:

Aus der Teilnahme an dem Register ergibt sich keine Konsequenz für die Diagnostik oder Therapie der Patienten. Es besteht daher kein zusätzliches Risiko.

9. Nutzen und Risiko

Es besteht kein zusätzliches Risiko für die Patienten. Der Nutzen besteht in der Generierung von Daten hinsichtlich der Bedeutung der Erhöhung bzw. der Dynamik des Troponins bei Patienten ohne relevante Koronarstenosen. Durch die gewonnenen Daten wird anhand der Troponinerhöhung/-dynamik sowie der differentialdiagnostischen Ursachen für die Troponinerhöhung eine Risikostratifizierung von Patienten mit erhöhtem Troponin ermöglicht. Hierdurch kann ggf. eine koronarinvasive Diagnostik vermieden bzw. der Zeitpunkt der koronarinvasiven Diagnostik in Bezug auf die Ko-Morbiditäten der Patienten optimiert werden.

10. Zwischenauswertung und Abbruchkriterien

entfällt

11. Patientenaufklärung

s. Anhang A

12. Einwilligungserklärung

s. Anhang A

13. Datenschutz

Die während der Untersuchung erhobenen Daten unterliegen dem Datenschutz. Alle an der Durchführung und Auswertung der Untersuchung beteiligten Personen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Eine Weitergabe der Patientendaten an andere Zentren zur Auswertung ist nicht vorgesehen. Im Rahmen möglicher Publikationen werden die Patientendaten anonymisiert.

14. Versicherungsschutz

entfällt

15. Kostendeckung der Studie

Es entstehen keine zusätzlichen Kosten bezüglich der Diagnostik und Therapie der Patienten. Die Kosten für die logistische Umsetzung werden von der Abteilung getragen.

PD Dr. med. M. Kindermann

PD Dr. med. M. Baumhäkel

PD Dr. med. P. Müller-Best

PD Dr. med. E. B. Friedrich

Anhang:

A Patientenaufklärung und Einwilligung

B Registerprotokoll

Literatur:

- 1) ESC-Guidelines Eur Heart J 2012;33:2551-2567
- 2) Planer et al. Circ Cardiovasc Interv 2014;7:285-293
- 3) Bugiardini et al. Arch Intern Med 2006;166:1391-1395
- 4) Planer et al. JACC 2011;58:387
- 5) Patil et al. Clin Cardiol 2011;34:723-728

Anhang A:

Teilnahme am NSTEMI-Troponinregister Saarbrücken- Ottweiler-Saarlouis

Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

Sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie einladen, an einem Patientenregister teilzunehmen:

Hintergrund und Ziele des Registers

Im Rahmen der bei Ihnen durchgeführten Untersuchungen (Elektrokardiogramm, Blutwerte, Ihre Symptome) wurde ein sogenannter Nicht-ST-Hebungs-Infarkt diagnostiziert, der eine Herzkatheteruntersuchung erforderlich macht, um ggf. vorhandene Engstellen an den Herzkranzgefäßen behandeln zu können. In etwa 10% der Fälle liegt jedoch keine relevante Engstelle der Herzkranzgefäße vor, so dass die Ursache für die erhöhten Herzwerte im Blut unklar bleibt.

Ziel des Registers ist die klinikübergreifende Datenerhebung (CaritasKlinikum St. Theresia, Marienhaus Klinikum Saarlouis, Marienhaus Klinikum Ottweiler) von Patienten mit erhöhten Herzwerten im Blut ohne eine erkennbare Ursache (Verengung der Herzkranzgefäße). Durch die Erhebung der Daten ermöglichen Sie es uns, andere Erkrankungen als Auslöser für die erhöhten Herzwerte zu identifizieren.

Was ist ein Patientenregister?

Das Wichtigste vorweg. Die Teilnahme an dem Patientenregister hat **keinen** Einfluß auf die Art der Untersuchung oder die durchgeführte Therapie. Im Gegensatz zu einer Studie werden in einem Register einem Patienten keine Therapieverfahren zugewiesen sondern es werden lediglich Daten bezüglich Ihrer Behandlung gespeichert und später anonym statistisch ausgewertet. Das heißt, außer der gesonderten Datenspeicherung ändert sich für Sie nichts.

Ablauf im Rahmen des Registers

Es ändert sich für Sie weder der ambulante noch stationäre Ablauf der Behandlung. Ihr betreuender Arzt ist weiterhin Ihr Hausarzt, Internist oder Kardiologe. Für die Teilnahme an dem Register benötigen wir zu Beginn der Behandlung lediglich Ihr schriftliches Einverständnis. Die für das Register benötigten Daten entnehmen wir Ihrer Patientenakte.

Im Rahmen dieses Register sind keine weiteren Nachuntersuchungen oder Nachverfolgungen (persönlich oder mittels Telefon) erforderlich.

Wenn Sie an dem Patientenregister in der oben beschriebenen Form teilnehmen möchten, bitten wir Sie die folgende Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Selbstverständlich können Sie Ihre Einwilligung zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Einwilligungserklärung:

Über die Teilnahme an dem genannten Patientenregister bin ich ausreichend informiert worden und habe den Inhalt und den Ablauf verstanden. Mir wurde Möglichkeit zu Rückfragen gegeben, so dass zum jetzigen Zeitpunkt keine weiteren Fragen bestehen.

Ich bin mit der Teilnahme an dem oben genannten Patientenregister einverstanden und bin informiert worden, dass ich dieses Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus nachteilige Folgen entstehen.

Die im Rahmen des Registers geplanten erhobenen Daten werden in anonymisierter Form ausgewertet. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind gewährleistet. Wir weisen jedoch darauf hin, dass zu Kontrollzwecken den Aufsichtsbehörden bzw. speziell autorisierten Personen eine Einsichtnahme in Ihre Krankenakte gestattet wird. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an dem Register stimmen Sie auch dieser Offenlegung zu. Wir versichern Ihnen jedoch, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen.

Saarbrücken, den

Unterschrift

Saarbrücken, den

Arzt Unterschrift

Troponinstudie Protokoll: Fragebogen

Protokoll

Troponinregister Saarbrücken-Saarlouis-Ottweiler

Ziele:

- Erfassung des Anteils von nicht durch Obstruktionen der epikardialen Herzkranzarterien hervorgerufenen, akuten Myokardschädigungen bei Patienten, die unter dem Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom (ACS) koronarangiographiert werden
- Identifikation von Mechanismen, die zur akuten, nichtkoronararteriell bedingten Myokardschädigung führen
- Analyse von ätiologiespezifischen klinischen Mustern, welche die koronarobstruktive (ACS) von der nicht koronarobstruktiven akuten Myokardschädigung abgrenzen

Setting:

- Drei saarländische Krankenhäuser mit etablierter 24-Stunden-Notfallversorgung zur Behandlung akuter Koronarsyndrome

Design:

- Prospektive konsekutive Erfassung von Behandlungsfällen in drei Krankenhäusern mit Hilfe eines einheitlichem Standarddatenbogens

Einschlusskriterien:

- Alle Patienten mit dokumentierter Erhöhung der Troponinserumkonzentration, die sich einer Koronarangiographie unterziehen
- Vorliegende schriftliche Einwilligung des Patienten zur anonymisierten Erfassung der Behandlungsdaten im Register

Studienintervention:

- Die Aufnahme in das Register ist nicht mit einer medikamentösen oder technischen Intervention verbunden
- Patienten, die ihre Einwilligung zur Datenerfassung im Register geben, werden – ebenso wie Patienten, die nicht mit der Aufnahme in das Register einverstanden sind – nach den aktuellen Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften behandelt

Datenblatt Troponinregister

Id-Nr.: _____

Patientenaufkleber

KIS-Fall#: _____ HKT#: _____ Alter: ____J Geschlecht: m f
Aufnahmedatum: ____/____/____ Entlassungsdatum: ____/____/____
Ethnie: schwarz andere Größe: ____m Gewicht: ____kg
RR_{max} bei Aufnahme: ____/____ mmHg SO₂ (____l/min O₂): ____%
Vorerkrankungen: KHK? nein ja: _____
cAVK? nein ja: _____ pAVK? nein ja: _____
CVRF: aHT HLP IDDM NIDDM Nikotin fam. Disposition

Klinisches Hauptsymptom: _____
Beginn der Symptomatik: Datum: ____/____/____ Uhrzeit: ____:____ Uhr
Aufnahmediagnose: _____
Stabile Angina pectoris: nein ja CCS I II III IV
Instabile A.P.: nein ja: Braunwald I II III A B C
NYHA-Klasse: I II III IV Killip-Klasse: I II III IV

EKG bei Aufnahme: _____
ST-Hebungen: nein ja: _____
ST-Senkungen: nein ja: _____
Arrhythmien: nein ja: _____

Troponintest-Marke: _____ Einheit: ng/ml pg/ml
Konzentrationsverlauf myokardialer Nekrosemarker mit Datum & Uhrzeit:
1. Troponin: ____ CK: ____ U/l CK-MB: ____ U/l (____/____; ____:____ Uhr)
2. Troponin: ____ CK: ____ U/l CK-MB: ____ U/l (____/____; ____:____ Uhr)
3. Troponin: ____ CK: ____ U/l CK-MB: ____ U/l (____/____; ____:____ Uhr)
4. Troponin: ____ CK: ____ U/l CK-MB: ____ U/l (____/____; ____:____ Uhr)
LDH mitbestimmt nein ja: _____
Kreatinin: ____mg/dl Hb: ____g/dl CRP: ____mg/l Leukozyten: ____10³/µl

Herzkatheteruntersuchung: Datum: ____/____/____ Uhrzeit: ____:____ Uhr
LV-EF: ____% (Normalschlag postextrasystolisch) LVEDP: ____mmHg
Wandbewegung: normal pathologisch: _____
Relevante Vitien: nein ja: _____
Koronarangiographie: Glatte Koronararterien Tortuositas
 "Beginnende" KHK (Stenosen < 50%) KHK-1 KHK-2 KHK-3
FFR bestimmt? nein ja: _____
PCI durchgeführt? nein ja: _____
Rechtsherzkatheter durchgeführt? nein ja: _____

Kommentare: _____

Datenblatt Troponinregister

Id-Nr.: _____

Echokardiographie: Datum: ____/____/____ Uhrzeit: ____:____ Uhr
LVEDD: ____ mm FS: ____% EF: ____% RVSP: ____ mmHg + ZVD
Septumdicke_{dia}: ____ mm Hinterwanddicke_{dia}: ____ mm
Wandbewegung: normal pathologisch: _____
LA: ____ mm LAVI: ____ ml/m² Ao.wurzel: ____ mm Ascendens: ____ mm
Rechte Herzhöhlen: normal pathologisch: _____
Relevante Vitien: nein ja: _____
Perikarderguss: nein ja: _____
Kommentare: _____

Weitere richtungsweisende Befunde (z.B. starke körperliche Anstrengung):

DEFINITIVE DIAGNOSE:

- Instabile Angina pectoris NSTEMI STEMI Koronarembolie
- Hypertensive Myokardschädigung
- Tachykardiebedingte / Bradykardiebedingte Myokardschädigung
- Myokardschädigung bei dekompensierter Herzinsuffizienz
- Vitienbedingte Myokardschädigung: _____
- Takotsubo-Syndrom
- Myokarditis Toxische Myokardschädigung durch: _____
- Kardiomyopathie: _____
- Akute Rechtsherzbelastung durch: _____
- Anämie
- Ischämischer Schlaganfall SAB Hirnblutung
- Aortendissektion: Stanford Typ A Stanford Typ B
- Niereninsuffizienz: akut chronisch akut-auf-chronisch
- Respiratorische Insuffizienz: global partial
- Sepsis durch: _____
- post OP: _____

Sonstige: _____

Troponinstudie Protokoll: Fragebogen Follow-Up

6 Monate - Follow-Up

Datum:

Hospitalisierung in den letzten 6 Monaten

Kardiologie Angiologie Neurologie sonstige _____

Datum der Hospitalisierung:

Dauer der Hospitalisierung:

Grund der Hospitalisierung:

Kardiovaskuläres Ereignis in den letzten 6 Monaten

NSTEMI STEMI Instab. AP andere (z.B. akute Extremitätenischämie)

TIA/Schlaganfall neu aufgetretenes Vorhofflimmern ICD/SM/CRT

Tod kardiovaskulärer Tod

ACVB-OP Koronarangiographie Koronarintervention Herzinsuffizienz

sonstige vaskuläre Intervention/OP _____

Datum des kardiovaskulären Ereignisses:

Stabile Angina pectoris: nein ja CCS I II III IV

NYHA-Klasse: I II III IV

Bemerkungen

Ehrenwörtliche Erklärung

Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich/entgeltlich geholfen:

1. PD. Dr. med. Baumhäkel
2. Prof. Dr. med. Kindermann
3. PD. Dr. med Friedrich
4. PD. Dr. med. Patrick Müller-Best
5. Daniel Rapp, MSc. Public Health

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides Statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Bielefeld, den _____