

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II

PROF. DR. LARS S. MAIER

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Evaluation eines innovativen Biomarker-Panels bei Patienten mit  
akutem Brustschmerz

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Julian Johannes Magnus Hupf

2018

Für Tina

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II

PROF. DR. LARS S. MAIER

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Evaluation eines innovativen Biomarker-Panels bei Patienten mit  
akutem Brustschmerz

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Julian Johannes Magnus Hupf

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Carsten Jungbauer

2. Berichterstatter: PD Dr. Markus Zimmermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2018

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1. Rolle von Biomarkern in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms .....	6
1.1.1. Kardiales Troponin in der Diagnostik des akuten Myokardinfarkts.....	7
1.1.2. Neue Biomarker zur Diagnostik des akuten Myokardinfarkts .....	9
1.2. Biomarker der akuten und chronischen Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt.....	10
1.2.1. NT-proBNP als Biomarker der Herzinsuffizienz .....	11
1.2.2. Weitere Biomarker in der Herzinsuffizienzdiagnostik .....	13
1.3. Innovative Biomarker bei Patienten mit akutem Brustschmerz.....	13
1.3.1 Interleukin 6 (IL-6).....	14
1.3.2 Growth and differentiation factor 15 (GDF-15) .....	14
1.3.3 Angiopoietin 2 (ANG-2).....	15
1.3.4 Osteopontin (OPN).....	16
1.3.5 Soluble suppression of tumorigenicity-2 protein (sST2).....	17
1.3.6 Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7).....	18
2. Material und Methoden .....	19
2.1. Studiendesign.....	19
2.2. Probenanalyse .....	21
2.3. Echokardiographische Untersuchungen.....	22
2.4. Datenerfassung und statistische Auswertung .....	22
3. Ergebnisse.....	24
3.1. Baseline-Charakteristika der Studienpopulation.....	24
3.2. Korrelationsanalyse der Biomarker in der Baseline-Messung .....	26
3.3. Klinische Parameter und Biomarkerwerte der Baseline-Messung.....	26

3.4. Biomarkerkonzentrationen der Baseline-Messung im Kontext der Entlassdiagnose .....	27
3.5. Serumkonzentration der Biomarker bei Patienten mit Myokardinfarkt.....	28
3.7. Biomarker in Relation zu echokardiographischen Parametern.....	31
3.7.1. Echokardiographische Untersuchung zum Zeitpunkt der Baseline-Messung .....	31
3.7.2. Echokardiographische Untersuchung während des stationären Aufenthaltes.....	33
4. Diskussion .....	38
4.1. Biomarker zur Differentialdiagnose des akuten Brustschmerzes .....	38
4.2. Evaluation der diagnostischen Eigenschaften des Multimarkerpanels bei Patienten mit Brustschmerzen hinsichtlich eines Myokardinfarkts .....	39
4.3. Biomarkerkonzentrationen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom.....	42
4.4. Kinetik der Biomarker bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt .....	44
4.5. Biomarker zur Diagnose einer eingeschränkten LVEF .....	45
4.5.1. Evaluation der Baseline-Messung.....	45
4.5.2. Evaluation der Verlaufsmessung.....	46
5. Zusammenfassung .....	48
6. Anhang .....	49
6.1. Standardisierter Abfragebogen für Patientendaten im Rahmen der Studie....	49
6.2. Biomarkerkonzentrationen bei Patienten mit und ohne Myokardinfarkt.....	63
6.3. Biomarkerkonzentrationen in der Baseline-Messung nach Entlassdiagnose .	64
6.4. Boxplot Analyse der Baseline-Messung nach Entlassdiagnose .....	65
6.4.1. hsTnT.....	65
6.4.2. NT-proBNP .....	65
6.4.3. IL-6.....	66
6.4.4. sST2.....	66

6.4.5. ANG-2 .....	67
6.4.6. IGFBP7 .....	67
6.4.7. OPN .....	68
6.4.8. GDF-15 .....	68
7. Literaturverzeichnis .....	69
8. Danksagung .....	
9. Lebenslauf .....	

# 1. Einleitung

## 1.1. Rolle von Biomarkern in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms

Jedes Jahr werden in Deutschland etwa 20 Millionen Patienten in Notaufnahmen versorgt [1]. Die Anzahl der internistischen Fälle beträgt je nach Organisationsstruktur der Notaufnahme ca. 30% [2] und dabei stellt der akute Brustschmerz eines der häufigsten Leitsymptome dar [2–4]. Ziel der klinischen Notfall- und Akutversorgung dieses Patientenkollektivs ist es, lebensbedrohliche Krankheitsbilder, wie z.B. einen Myokardinfarkt, einen Pneumothorax, eine Lungenembolie oder eine Aortendissektion, frühzeitig zu erkennen und zu therapieren, um potentielle Folgeschäden vom Patienten abzuwenden [5]. Während eine Vielzahl an diagnostischen Mitteln zur Evaluation des akuten Brustschmerzes zur Verfügung steht, stellt der effiziente Einsatz dieser Diagnostika in einem ressourcenlimitierten Umfeld, wie der Notaufnahme, eine große Herausforderung dar.

Eine der häufigen und potentiell vital bedrohlichen Differenzialdiagnosen des Brustschmerzes ist der akute Myokardinfarkt. Bis zur Einführung von Biomarkern waren sequentielle Elektrokardiogramme und die Klinik des Patienten entscheidend für die Diagnose eines Myokardinfarktes [6]. Auch heute noch ist das EKG die erste Maßnahme in der Diagnostik des akuten Brustschmerzes, um einen ST-Streckenhebungs-Infarkt frühzeitig zu erkennen [7–9]. Jedoch zeigen nicht alle Herzinfarkte akute EKG-Veränderungen, so dass die Sensitivität des EKGs limitiert ist und eine akute Unterscheidung zwischen einem Nicht-ST-Streckenhebungs-Infarkt und einer instabilen Angina pectoris nur mittels EKG nicht möglich ist [9]. Diese Differenzierung gelingt jedoch mit Biomarkern, die einen kardialen Zellerfall bei einem Myokardinfarkt anzeigen können. Als erster Biomarker eines Myokardinfarktes wurde 1954 die Aspartat-Aminotransferase (AST bzw. GOT) beschrieben [10], jedoch ist eine Erhöhung der GOT unspezifisch und ein messbarer Anstieg ist erst nach 7-9h zu erwarten [11], was den modernen Versorgungsprinzipien des Herzinfarktes nicht gerecht wird. Neben der GOT wurden im Verlauf weitere Biomarker wie die Laktatdehydrogenase (LDH) [12], Kreatinkinase (CK) [13], CK-MB-Masse (CK-MB) oder das Myoglobin [14] im klinischen Alltag etabliert. Keiner dieser Marker kann eine Kombination aus schnell ansteigender Kinetik und hoher Sensitivität bei gleichzeitig akzeptabler Spezifität zur Diagnose des akuten Myokardinfarkts bieten.

### 1.1.1. Kardiales Troponin in der Diagnostik des akuten Myokardinfarkts

1965 wurde das Troponin entdeckt [15], ein regulatorischer Proteinkomplex aus den Untereinheiten Troponin T, Troponin I und C [16]. In seiner physiologischen Funktion ist dieser Komplex via Tropomyosin an die Aktinfilamente angelagert und blockiert im Ruhezustand die Bindungsstellen zwischen Aktin und Myosin. Durch Calciumeinstrom während der Muskelkontraktion aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, kommt es zu einer Strukturänderung des Troponins, wodurch die Bindungsstellen freiliegen und der Querbrückenzyklus eine Muskelkontraktion hervorruft [17].

Während der Troponinkomplex ubiquitär in allen Skelettmuskelzellen vorkommt, sind die kardialen Isoformen Troponin T und I spezifisch für Kardiomyozyten. Bei einer Schädigung von Kardiomyozyten, wie z.B. durch Ischämie, wird Troponin freigesetzt und zirkuliert in der Blutstrombahn nach wenigen Stunden in einer nachweisbaren Menge [18,19]. Dadurch ist das kardiale Troponin ein idealer Marker für den Myokardinfarkt. Mit der Entwicklung sensitiver und verlässlicher Immunoassays [20] zur Messung von kardialem Troponin im Serum begann eine neue Ära der Herzinfarktdiagnostik. Erhöhte Serumwerte von kardialem Troponin sind hochspezifisch für eine myokardiale Schädigung und mit konventionellen Tests der ersten bis dritten Generation ca. 4 bis 10 Stunden nach Beschwerdebeginn zu erwarten [21,22]. Mit der vierten und fünften Generation (sensitive und hochsensitive Troponintests) konnte die Nachweisschwelle für kardiales Troponin I oder T im Blut weiter gesenkt bzw. die Sensitivität erhöht werden, was die Zeit bis zur Diagnosestellung eines Myokardinfarkts weiter verkürzte [23,24] und zur Entwicklung des 3-Stunden-Algorithmus geführt hat [8,24]: Zeigen sich bei Aufnahme und im Abstand von drei Stunden Troponinserumkonzentrationen unterhalb der 99% Perzentile einer gesunden Population, kann ein akuter Myokardinfarkt mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Falls jedoch nach drei Stunden der Troponinwert oberhalb des Normwertes ist, sollte unter der Annahme eines akuten Myokardinfarkts eine invasive Diagnostik durchgeführt werden (Abbildung 1).

Aktuelle hochsensitive Tests können Troponin T oder I auch in einer gesunden Population quantitativ erfassen [25] und da es bei einem Myokardinfarkt zu einem Anstieg des Troponins im Blut durch zunehmende Freisetzung aus Kardiomyozyten kommt, wurde mittels hochsensitiven Troponin-Tests der 1-Stunden-Algorithmus

entwickelt: Überschreitet die Serumkonzentration bei Aufnahme einen bestimmten (herstellerspezifischen) Wert oder steigt der Troponinwert innerhalb einer Stunde mindestens um einen (ebenfalls testspezifischen) bestimmten Wert, so kann die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes gestellt werden („rule-in“-Algorithmus, Abbildung 1) [8]. Eine Blutentnahme nach drei Stunden ist nicht mehr notwendig.

Aufgrund der hohen Sensitivität und der mittlerweile deutlich reduzierten Zeit bis zur Diagnosestellung sind die kardialen Troponine, zusammen mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und dem EKG, Grundpfeiler der modernen Herzinfarkt Diagnostik [6,8].

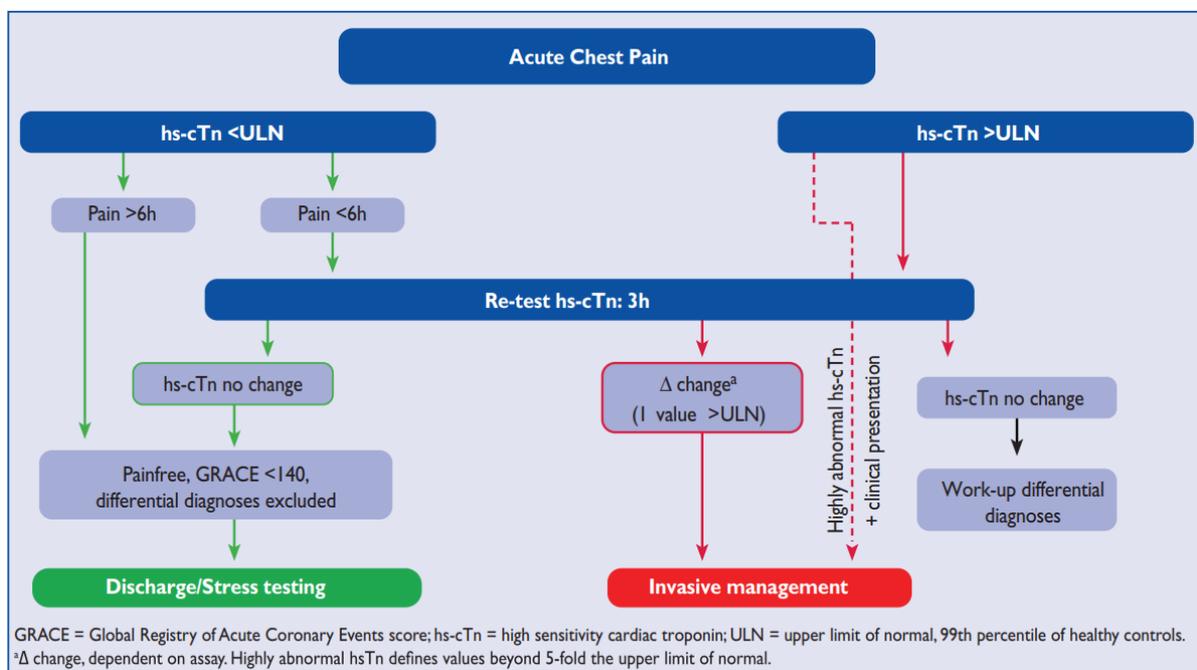


Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus der aktuellen ESC-Leitlinien beim Nicht-ST-Streckenhebungs-ACS. Bildquelle: [8]

Auch wenn die kardialen Troponine spezifisch für Kardiomyozyten sind, so ist dies nicht gleichbedeutend mit Spezifität zur Diagnose des akuten Myokardinfarkts. So kommt es bei einer Vielzahl an kardialen (z.B. kardiale Dekompensation, strukturelle Herzerkrankung, Myokarditis, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie) oder primär extrakardialen Erkrankungen (Lungenarterienembolie, Sepsis, hypertensive Krise, subarachnoideale Blutung, chronische Niereninsuffizienz etc.) zu einer Erhöhung von

Troponin I/T im Serum oberhalb der 99. Perzentile einer gesunden Population [6]. Zwar gelingt durch serielle Troponinbestimmungen eine Abgrenzung zwischen akuten und chronischen Erhöhungen, dennoch lässt sich die Ursache der akuten Erhöhung nur durch eine klinische Einschätzung und gegebenenfalls weitere Untersuchungsverfahren näher differenzieren [26].

### 1.1.2. Neue Biomarker zur Diagnostik des akuten Myokardinfarkts

Um die Zeit bis zur Diagnose des Myokardinfarkts weiter zu verkürzen und die Spezifität hinsichtlich anderer Ursachen der Kardiomyozytenschädigung zu erhöhen, wurden weitere Biomarker in den letzten Jahren erforscht.

Copeptin bzw. C-terminales proAVP ist ein Peptid, das bei der Synthese und Aufspaltung des Prohormons von Vasopressin entsteht und entsprechend mit Vasopressin sezerniert wird. Die Copeptinwerte im Blut sind bei verschiedenen Erkrankungen mit gesteigertem endogenem „Stress-Level“ für den Organismus erhöht, wie z.B. Sepsis, Herzinsuffizienz, Infektionen oder akutem Myokardinfarkt [27,28]. Bei einem akuten Myokardinfarkt steigt die Copeptin-Serumkonzentration bereits unmittelbar nach Beginn der Ischämie, sinkt jedoch in weniger als drei Stunden wieder nahezu in den Normbereich, sodass sich die höchste Sensitivität bei einer Bestimmung kurz nach Schmerzbeginn ergibt [29]. Die Messung von Copeptin hat somit nur in einem Zeitfenster kurz nach Ischämie- bzw. Schmerzbeginn diagnostischen Zusatznutzen, in dem noch keine Troponinerhöhung zu erwarten ist. In einem Multimarker-Algorithmus kann die Kombination aus niedrigen Serumspiegeln beider Marker bei einem selektierten Patientenkollektiv mit nur einer Abnahme einen sicheren Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts ermöglichen [29–34]. Die Kombination aus kardialem Troponin und Copeptin erhöht durch die unterschiedlichen Kinetikprofile die Sensitivität und verringert die Zeit bis zur Diagnose des akuten Myokardinfarkts. Eine zweite Blutentnahme, wie bei den konventionellen hsTn-0/1h- bzw. hsTn-0/3h-Algorithmen ist dann nicht erforderlich, was die Verweildauer in der Notaufnahme reduziert und insgesamt einen positiven ökonomischen Aspekt vermuten lässt.

Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) ist ein weiterer diagnostischer Biomarker bei der Abklärung des akuten Brustschmerzes. H-FABP ist ein

zytoplasmatisches Protein, das in seiner physiologischen Funktion in den Transport von Fettsäuren von der Zellmembran zu den Mitochondrien involviert ist. Die Isoform H-FABP ist relativ spezifisch für Kardiomyozyten, kommt jedoch, wenn auch in deutlich geringerem Maße, auch in Skelettmuskeln und anderen Organen vor [35]. Ähnlich wie Troponin wird es bei Schädigung von Kardiomyozyten [36–38] freigesetzt und ein Anstieg des Serumspiegels von H-FABP zeigt sich bereits eine Stunde nach Beginn des akuten Myokardinfarkts [39]. H-FABP hat alleine keinen Vorteil gegenüber hochsensitivem Troponin in der Diagnostik des akuten Myokardinfarkts [40], jedoch ist unklar, ob die Kombination mit H-FABP die Testcharakteristik von Troponin weiter verbessern kann [41–43].

Zusammenfassend bietet das kardiale Troponin optimale Eigenschaften als Biomarker des akuten Myokardinfarktes. Am Beispiel Copeptin zeigt sich jedoch, dass durch die Kombination mit einem weiteren Marker sich die Effizienz von Troponin weiter steigern lässt. Zu diesem Zweck sollten weitere Biomarker bei Patienten mit akutem Brustschmerz evaluiert werden. Zudem können andere Serummarker eventuell zu einer verbesserten Differenzierung hinsichtlich der Genese der kardialen Schädigung führen und somit eine Abgrenzung zu anderen Differentialdiagnosen des akuten Brustschmerzes ermöglichen, bei denen sich häufig ebenfalls eine Troponinerhöhung findet (Herzinsuffizienz, Lungenarterienembolie etc.). Darüber hinaus können andere Biomarker gegebenenfalls zusätzliche diagnostische Informationen bei Troponin-negativen Krankheitsbildern (instabile Angina pectoris) bieten.

## 1.2. Biomarker der akuten und chronischen Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt

Nach einem akuten Myokardinfarkt kommt es nicht selten im Verlauf zu Komplikationen [44–46], jedoch ist die Inzidenz durch frühzeitige Revaskularisationsstrategien deutlich rückläufig [47,48]. Die akute oder chronische Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt ist mit einer Inzidenz von ca. 40% aller Infarktpatienten dabei die häufigste intrahospitale Komplikation [49] und ist in hohem Maße assoziiert mit der Kurz- und Langzeitmortalität in diesem Kollektiv [50–53]. Die frühzeitige Erkennung und dementsprechende Therapie einer infarktassozierten Herzinsuffizienz hat relevanten prognostischen Einfluss für den Patienten [7,52–55].

Neben der klinischen Einschätzung des Patienten, ist die Echokardiographie das primäre Untersuchungsverfahren, um eine eingeschränkte ventrikuläre Funktion zu diagnostizieren [53,56]. Obwohl die Echokardiographie in nahezu jedem Krankenhaus verfügbar ist, stellt sie dennoch ein zeitlich und personell ressourcenintensives Verfahren dar, das zudem für eine korrekte Einschätzung ein Mindestmaß an Erfahrung voraussetzt. Serumbiomarker hingegen bieten eine kosteneffiziente, einfache und objektive diagnostische Alternative.

#### 1.2.1. NT-proBNP als Biomarker der Herzinsuffizienz

Brain natriuretic peptide (BNP) gehört zur Familie der natriuretischen Peptide und wird bei kardialer Volumen- oder Druckbelastung durch Dehnung der Herzkammern von Kardiomyozyten freigesetzt. Bei der Synthese entsteht zuerst das Propeptid proBNP, welches enzymatisch in BNP und N-terminales proBNP (NT-proBNP) gespalten wird. Beide Peptide werden dabei in die Blutstrombahn freigesetzt. In seiner physiologischen Funktion wirkt BNP vasodilatierend mit konsekutiver Senkung der kardialen Vor- und Nachlast. Zudem wirkt es diuretisch und natriuretisch.

In vielfachen Studien wurden die diagnostischen Eigenschaften von BNP und NT-proBNP hinsichtlich der Herzinsuffizienz untersucht. So ist die Messung der BNP-Konzentration im Blut sehr gut geeignet, um die Diagnose einer akuten [56–59] oder chronischen Herzinsuffizienz [60–63] bei Patienten mit entsprechender Symptomatik (Ödeme, Dyspnoe) zu unterstützen bzw. eine Herzinsuffizienz auszuschließen. Das N-terminale pro-BNP (NT-proBNP) gilt dadurch als Goldstandard in der Biomarkerdiagnostik der Herzinsuffizienz [56]. Trotz dieser guten Eigenschaften als diagnostischer Test, finden sich BNP-Erhöhungen auch bei anderen kardialen (akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Myokarditis) und nichtkardialen Erkrankungen (Sepsis, Verbrennungen, Anämie, Pneumonie) abseits der Herzinsuffizienz [64], wodurch die diagnostischen Eigenschaften z.B. kurz nach einem Myokardinfarkt limitiert sind [53,56]. Dabei ist wahrscheinlich die Kreislaufbelastung im Rahmen dieser kritischen Erkrankungen ursächlich für die Erhöhung von NT-proBNP. Der Schweregrad einer Herzinsuffizienz korreliert mit der Blutkonzentration von BNP und bietet daher auch prognostische Informationen [56,57].

NT-proBNP ist im Gegensatz zu BNP physiologisch inert und die Halbwertszeit ist länger als die des BNP. Bei gesunden Personen ist die Blutkonzentration von BNP und NT-proBNP nahezu identisch. Durch die längere Halbwertszeit steigt die Konzentration von NT-proBNP mit höherer Krankheitsschwere stärker an als die des BNP. Der prognostische und diagnostische Wert der Bestimmung ist vergleichbar mit BNP [65,66]. Im Gegensatz zu BNP ist NT-proBNP unter einer Medikation mit einem Angiotensin-Rezeptor-/Nepriylsin-Inhibitor weiterhin interpretierbar, während die BNP-Serumspiegel durch den verminderten Abbau artifiziell erhöht sind [67,68].

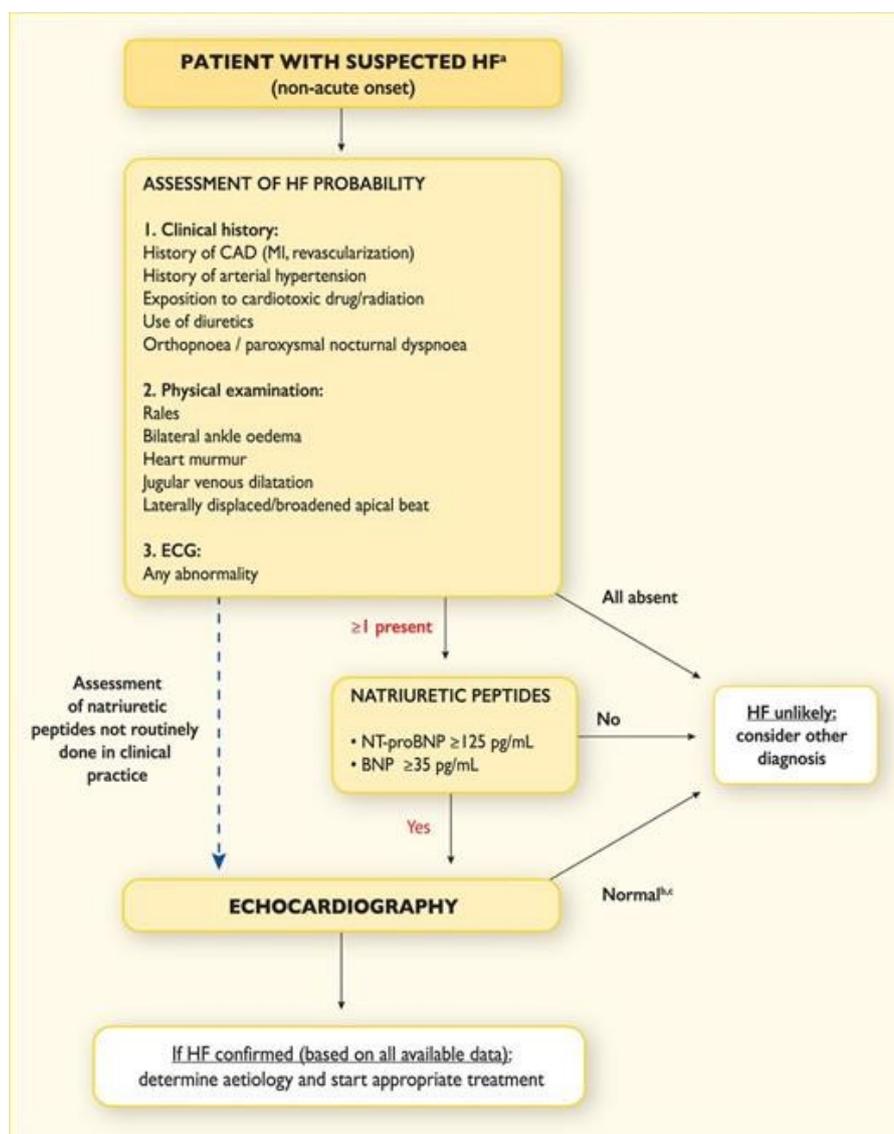


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie bei Verdacht auf eine Herzinsuffizienz Bildquelle: [56]

### 1.2.2. Weitere Biomarker in der Herzinsuffizienzdiagnostik

In der aktuellen europäischen Leitlinie zur Therapie und Diagnostik der Herzinsuffizienz werden weitere Biomarker zusätzlich zu BNP bzw. NT-proBNP nicht aufgeführt. Im Gegensatz dazu werden in einer Aktualisierung der Leitlinie des American College of Cardiology [64] additive Biomarker (SST2, Galectin-3, Copeptin, Adrenomedullin) zur Risikostratifizierung bei chronischer Herzinsuffizienz empfohlen.

Eine Kombination aus NT-proBNP und anderen Biomarkern kann dessen prädiktiven Wert scheinbar noch erhöhen [69], was zu einer Evaluation weiterer Biomarker in dieser Situation führt.

### 1.3. Innovative Biomarker bei Patienten mit akutem Brustschmerz

Ziel der Arbeit ist es ein neuartiges Biomarkerpanel (hochsensitives Troponin T, NT-proBNP, IL-6, sST2, GDF-15, ANG-2, OPN, IGFBP7) auf sein diagnostisches Potential hinsichtlich des akuten Koronarsyndroms und einer eingeschränkten linksventrikulären systolischen Funktion nach Myokardinfarkt in einem Patientenkollektiv zu untersuchen, das sich mit akutem Brustschmerz in einer Notaufnahme vorstellt. Als Maßstab werden dafür die bereits etablierten Marker kardiales Troponin T (hinsichtlich der Diagnose des Myokardinfarkts) und NT-proBNP (hinsichtlich der Diagnose einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion) herangezogen. Dabei sollen nicht nur die Testeigenschaften hinsichtlich eines akuten Myokardinfarkts betrachtet werden, sondern insbesondere auch die Abgrenzung zu anderen Differentialdiagnosen (instabile Angina pectoris, stabile koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, extrakardiale Ursachen etc.). Die insgesamt acht Biomarker decken verschiedene wichtige pathophysiologische Prozesse (Troponin T als Marker für Nekrose von Kardiomyozyten, NT-proBNP als Marker für kardiale Druck- und Volumenbelastung, IL-6 als Marker für Inflammation und sST2, OPN, GDF-15, ANG-2 und IGFBP7 als Marker für kardiales Remodelling) des Herzmuskels ab und wurden in dieser Kombination bisher nicht an einem solchen Patientenkollektiv untersucht.

Die Analyse der Marker soll nicht nur isoliert, sondern insbesondere kombiniert in einem Multimarker-Ansatz erfolgen. Dadurch sollen die jeweiligen Stärken und pathophysiologischen Hintergründe einzelner Marker mittels Regressionsanalyse kombiniert werden, um letztlich die diagnostischen Eigenschaften zu optimieren.

### 1.3.1 Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin 6 (IL-6) ist ein proinflammatorisches Zytokin aus der Gruppe der Interleukine. Im Rahmen inflammatorischer Prozesse ist es Teil der Akuten-Phase-Reaktion und wird durch eine Vielzahl von endogenen (z.B. Gewebnekrose) und exogenen Stimuli (z.B. bakterielle Zellwandbestandteile) freigesetzt. Es penetriert frei die Blut-Hirn-Schranke und induziert im Hypothalamus die Synthese von PGE<sub>2</sub>, wodurch Fieber entsteht. Bei infektiösen Krankheitsbildern (Pneumonie, Sepsis) ist IL-6 ein sehr sensibler, jedoch unspezifischer Marker. Dies limitiert den diagnostischen Nutzen, da eine ursächliche Zuordnung der Inflammation nicht möglich ist. Interleukin 6 spielt bei vielen Erkrankungen (Atherosklerose, rheumatoide Erkrankungen etc.) eine wichtige pathophysiologische Rolle und ist daher nicht nur ein diagnostisches, sondern auch ein therapeutisches Ziel [70]. Des Weiteren wird Interleukin 6 auch durch Adipozyten sezerniert, was eine chronische Inflammation erzeugt. Diese wird als eine Ursache des erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils durch Adipositas betrachtet [71,72]. Auch für Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung wurden im Vergleich zur Normalpopulation erhöhte IL-6-Spiegel festgestellt [73]. Durch die Gewebnekrose bei einer myokardialen Ischämie wird bereits früh eine inflammatorische Kaskade induziert, was zu rasch ansteigenden IL-6-Spiegeln im Blut führt [74–77]. Im weiteren Verlauf führt die durch IL-6 vermittelte Inflammation zu einer Migration von Leukozyten in das ischämische Gewebe, Narbenformation und kardialem Remodelling. Die Interleukin-6-Spiegel im Blut korrelieren dabei unter anderem mit der Infarktschwere [78].

Trotz einer geringen Spezifität ist IL-6 aufgrund seiner Assoziation zu Atherosklerose, koronarer Herzerkrankung und akutem Myokardinfarkt ein interessanter Biomarker mit schneller Kinetik nach Einsetzen des Akutereignisses.

### 1.3.2 Growth and differentiation factor 15 (GDF-15)

GDF-15 ist ein Zytokin der transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) Familie. Es ist involviert in die Regulation inflammatorischer Prozesse und je nach Kontext kann eine pro- oder antiinflammatorische Wirkung überwiegen. Die Sekretion von GDF-15 wird

durch zellulären Stress, wie z.B. Hypoxie, oxidativen Stress oder Inflammation getriggert [79]. So wird z.B. im Rahmen eines Myokardinfarktes und der damit entstehenden Entzündungsreaktion die Freisetzung von GDF-15 induziert [80]. Im Vergleich zur Normalpopulation finden sich auch bei Patienten mit stabiler Angina pectoris erhöhte Werte [81]. Noch höhere Serumkonzentrationen als beim akuten Myokardinfarkt finden sich jedoch bei Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz. Bei diesen Patienten korreliert GDF-15 mit der Schwere der Herzinsuffizienz. Aufgrund der fehlenden kardialen Spezifität fanden bisherige Studien nur eingeschränkten diagnostischen Nutzen in der Akutversorgung [82,83], jedoch ist GDF-15 ein starker und unabhängiger Serummarker für kardiovaskuläres Risiko und Mortalität [84], insbesondere nach einem Myokardinfarkt bzw. bei einer koronaren Herzerkrankung [81].

### 1.3.3 Angiopoietin 2 (ANG-2)

ANG-2 gehört zur Gruppe der vascular growth factor family (VEGF) und wird von Endothelzellen produziert. ANG-2 fungiert in vivo als Antagonist zu ANG-1 zur Regulation der Angiogenese und die Expression wird durch Inflammation und Hypoxie getriggert. Hierbei fördert ANG-2 Apoptose, Inflammation, Destabilisation der endothelialen Barriere und bewirkt eine Gefäßdestabilisierung. Aufgrund des Agonist-Antagonist-Verhältnisses, ist nicht nur der absolute Wert von ANG-2, sondern wahrscheinlich auch das Verhältnis von ANG-1 zu ANG-2 entscheidend. Eine pathophysiologische Rolle von ANG-2 wird in einer Vielzahl von Erkrankungen diskutiert, wie z.B. Wachstum von Malignomen, Sepsis, Infektionen oder ARDS [85].

In Myokardbiopsien von Patienten mit akuter myokardialer Ischämie konnte im Vergleich zum gesunden Myokard eine signifikant erhöhte ANG-2 Expression nachgewiesen werden [86]. Diese durch Ischämie und begleitende Inflammation erhöhte ANG-2 Expression führt auch zu einem Anstieg der ANG-2-Serumkonzentration bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt im Vergleich zur gesunden Population [87]. Darüber hinaus sind auch bei einer stabilen koronaren Herzerkrankung chronisch erhöhte Werte feststellbar [88]. Auch bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz fanden sich in mehreren Studien erhöhte ANG-2 Serumspiegel im Vergleich zum Normalkollektiv [89,90].

Nachdem die Regulation von Angiogenese und endothelialer Barriere bei Inflammation und Hypoxie ein ubiquitär vorkommender Prozess ist, wird ANG-2 als Biomarker für eine Vielzahl von kardialen (akute und chronische Koronarischemie, Herzinsuffizienz) und nicht-kardialen Erkrankungen (Sepsis, SIRS, ARDS, diverse Malignome) diskutiert. Besonders erwähnenswert ist dabei, dass ANG-2 in der Diagnostik und Prognoseabschätzung der Herzinsuffizienz in einzelnen Studien vergleichbare Testeigenschaften wie NT-proBNP zeigte [91,92].

#### 1.3.4 Osteopontin (OPN)

Osteopontin ist ein ubiquitär im menschlichen Körper vorkommendes Matrixprotein. In seiner physiologischen Funktion bindet OPN an die Knochenmatrix, reduziert dort die Mineralisation und reguliert somit den geordneten Knochenaufbau, indem ein ungehindertes Kristallwachstum verhindert wird. Die Regulation von OPN selbst findet hauptsächlich durch enzymatische Degradation und somit Inaktivierung statt.

Daneben wird OPN auch in einer Vielzahl anderer Gewebe bzw. Zellarten – unter anderem auch Immunzellen – exprimiert. Die Expression wird hier z.B. durch Inflammation getriggert. OPN moduliert durch Bindung an diverse Integrinrezeptoren von Leukozyten die Immunreaktion und hat sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften [93]. Zudem wird eine Rolle in der Wundheilung postuliert. OPN ist in die Pathophysiologie einer Vielzahl von Krankheitsbildern, wie z.B. rheumatoide Arthritis [94] oder Tumorerkrankungen [93], involviert.

Im Herzen wird OPN unter normalen Bedingungen nur in geringen Mengen exprimiert. Experimentelle Daten deuten auf einen proapoptotischen Effekt von OPN auf Kardiomyozyten hin [95]. Zudem scheint OPN durch eine profibrotische Wirkung ein kardiales Remodelling in Tiermodellen zur kardialen Fibrose zu verstärken [96].

Die Expression im Herzmuskel ist ebenso wie die Plasmaspiegel bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt oder einer Herzinsuffizienz gesteigert [97–99] und deutet wiederum auf eine Beteiligung im kardialen Remodelling hin. In Gewebeproben von Endomyokardbiopsien bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie fand sich eine deutlich erhöhte OPN-Expression, wobei die Höhe mit der Schwere der Herzinsuffizienz und kardialen Fibrose korrelierte [100]. Erhöhte OPN-Serumwerte korrelieren zudem mit der Schwere einer Einschränkung der LVEF sowie der Schwere

einer Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt [101,102] oder bei chronischer Herzinsuffizienz [103].

Es ist unklar, inwiefern OPN Mediator, Regulator oder Endstrecke der pathophysiologischen Prozesse bei Herzinsuffizienz und Remodelling nach Myokardinfarkt ist. Dennoch ist OPN ein potentieller Serummarker für kardiale Fibrose und Remodelling.

#### 1.3.5 Soluble suppression of tumorigenicity-2 protein (sST2)

IL-33 ist ein Interleukin und Mitglied der IL-1 Familie. Eine Vielzahl an Zellen und Geweben produziert IL-33, jedoch finden sich die höchsten Konzentrationen in Stromazellen, wie z.B. Fibroblasten. ST2 ist der Signalrezeptor für IL-33 und existiert in zwei Isoformen: dem Transmembranrezeptor ST2L und der sezernierten löslichen Form sST2. ST2L wird primär auf hämatopoetischen Stammzellen, Endothelzellen und Kardiomyozyten exprimiert [104]. Die Expression von IL-33 in Endothelzellen, kardialen Fibroblasten und Kardiomyozyten wird durch Druck- und Volumenbelastung sowie Angiotensin-II induziert [105]. Ebenso wird die Expression von ST2 in seiner transmembranösen und löslichen Isoform in Kardiomyozyten und Endothelzellen durch mechanische Belastung und auch Ischämie induziert [106,107]. Die Aktivierung von ST2L durch IL-33 reduziert in vitro und in vivo die Apoptose von Kardiomyozyten, kardiale Fibrosevorgänge oder eine Hypertrophie von Kardiomyozyten [105,107,108]. In einem Rattenmodell konnte IL-33 über die Aktivierung ST2L die Infarktgröße und das Fibrosevolumen nach einem induzierten Myokardinfarkt reduzieren, so dass das IL-33/ST2L-System als kardioprotektiv zu werten ist [108]. Zudem scheint das IL-33/ST2L-System als protektiver Faktor für Atherosklerose zu wirken [109].

Im Gegensatz dazu ist sST2 ein nonfunktionaler Decoy-Rezeptor für IL-33 und blockiert dessen physiologische Funktionen. Die Sekretion von sST2 wird ebenfalls durch myokardiale Ischämie und mechanische Belastung des Herzens induziert [106]. Erhöhte sST2 Werte wurden in einer Vielzahl von akuten Krankheitsbildern wie z.B. akutem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Lungenerkrankungen (Asthma, Lungenfibrose) oder Aortendissektion beschrieben. Bis dato wurde in Studien primär der prognostische Wert von sST2 untersucht, weniger die diagnostischen Fähigkeiten. Erhöhte Werte sind mit einem schlechten Outcome bei akuter [110] und chronischer [111] Herzinsuffizienz oder dem akuten Myokardinfarkt [112,113] beschrieben.

Aus pathophysiologischer Sicht wirkt sST2 den protektiven Effekten des IL-33/ST2L-Systems entgegen und verstärkt kardiales Remodelling nach einem Myokardinfarkt. Dies ist eine mögliche kausale Erklärung für die Korrelation zwischen erhöhten sST2-Serumspiegeln und einem schlechteren Outcome im Rahmen des akuten Myokardinfarktes und stärkt die Theorie, dass sST2 nicht nur Marker des kardialen Remodellingvorgangs ist, sondern relevanter Bestandteil des Remodellingprozesses an sich.

#### 1.3.6 Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7)

Insulin-like growth factors (IGF) sind Proteine mit einer ähnlichen Struktur wie Insulin, haben jedoch eine völlig unterschiedliche physiologische Funktion. Sie zählen zu den sogenannten Somatomedinen und haben vielfältige Funktionen im Bereich Wachstum und Zelldifferenzierung [114]. Die Wirkung von IGF-1 und -2 wird über IGF-binding Proteine (IGFBP) moduliert, die in der Blutstrombahn IGF-1/2 binden und dadurch die Interaktion mit entsprechenden Rezeptoren verhindern oder teilweise auch optimieren. Zudem wird die biologische Halbwertszeit der IGFs durch einen verminderten Abbau bei Bindung an die IGFBPs verlängert. IGFBP7 gehört nicht zur klassischen Genfamilie der IGFBP mit hoher Affinität (IGFBP 1-6), sondern ist ein „IGFBP related peptide“ mit geringer Affinität zu IGF-1 [115].

IGFBP7 hat als Biomarker im Urin eine etablierte Rolle in der frühzeitigen Diagnostik des akuten Nierenversagens [116], da renale Tubuluszellen IGFBP7 unter Einfluss von zellulärem Stress exprimieren und sezernieren.

Erste Hinweise auf IGFBP7 als Marker für kardiales Remodelling und Herzinsuffizienz ergaben sich aus tierexperimentellen Proteomikstudien [117]. Erhöhte IGFBP7-Serumkonzentrationen wurden bei Patienten nach Myokardinfarkt [118] und bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF beschrieben [119]. Dabei scheint IGFBP7 ein prognostischer Prädiktor für eine Herzinsuffizienz zu sein [120,121].

Auch wenn die genauen pathophysiologischen Vorgänge unklar sind, ist IGFBP7 ein potentieller Biomarker für kardiales Remodelling und Herzinsuffizienz.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Die Studie wurde von März bis Oktober 2015 im Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt. Einschlusskriterium war das Leitsymptom „akuter Brustschmerz“ als primärer Grund der Vorstellung in der Notaufnahme. Ausschlusskriterien waren ein Alter unter 18 Jahren oder die Unfähigkeit, die Einverständniserklärung zur Studie zu verstehen bzw. zu unterzeichnen. Von März bis Oktober 2015 wurden insgesamt 609 Patienten mit dem Leitsymptom „akuter Brustschmerz“ als primärer Vorstellungsgrund in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Regensburg hinsichtlich eines Studieneinschlusses geprüft. Bei 207 Patienten konnte keine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme eingeholt werden, so dass insgesamt 402 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Der Studienablauf entsprechend den STARD-Kriterien [122] ist in Abbildung 3 dargestellt.

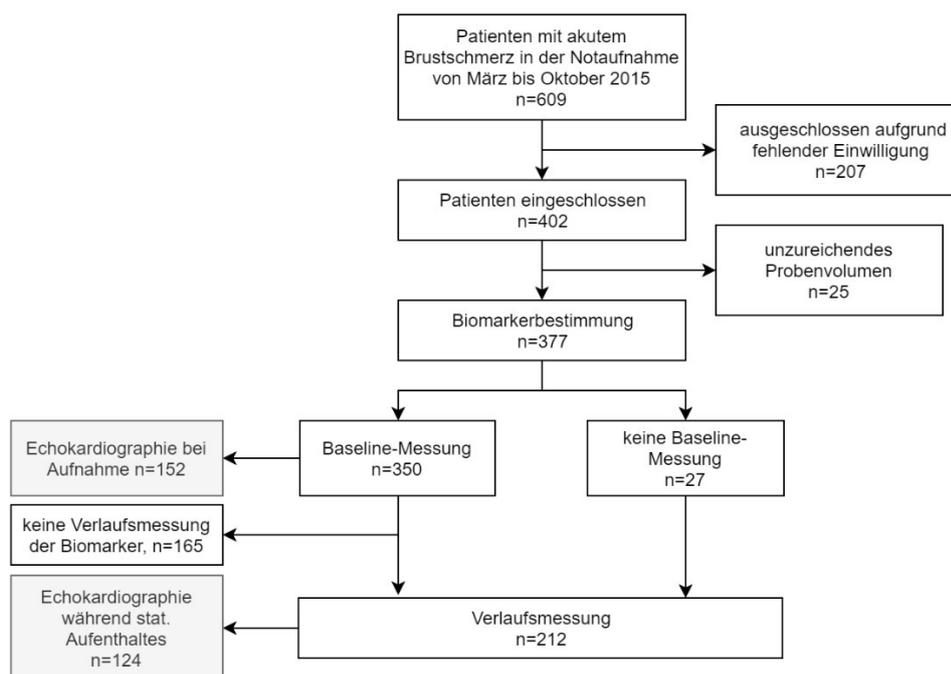


Abbildung 3: Darstellung des Studienablaufs

Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt und unter Achtung der Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Bei Aufnahme in der Notaufnahme erfolgte bei den Patienten die erste venöse Blutentnahme (Baseline-Messung). Sofern eine stationäre Aufnahme des Patienten am Universitätsklinikum Regensburg erfolgte, wurde eine zweite venöse Blutentnahme am Tag nach einer Koronarangiographie (Verlaufsmessung) durchgeführt. Aufgrund von teilweise zu geringen Volumina der Blutproben konnten die Biomarkermessungen nicht bei der vollständigen Anzahl der Patienten durchgeführt werden. Insgesamt erfolgte bei 377 Patienten eine Bestimmung des Biomarkerpanels im Serum, davon hatten 350 Patienten eine Baseline-Messung und 212 Patienten eine Verlaufsmessung, da bei einem relevanten Anteil der Patienten keine stationäre Aufnahme erfolgte (Abbildung 3).

Im weiteren Verlauf hatten alle Patienten im Rahmen der Brustschmerzabklärung eine Anamnese, eine umfassende körperliche Untersuchung und ein 12-Kanal-EKG. Weitere technische Untersuchungsverfahren, wie z.B. CT- bzw. MRT-Untersuchungen, Koronarangiographien, Röntgenuntersuchungen des Thorax oder eine Echokardiographie, wurden je nach klinischer Indikation und Einschätzung des behandelnden Arztes zur weiteren Brustschmerzabklärung eingesetzt.

Die durch die behandelnden Ärzte in der Notaufnahme oder während einer Hospitalisierung gestellte Entlassdiagnose wurde durch einen kardiologischen Facharzt anhand aller zur Verfügung stehenden Unterlagen (u.a. auch von vorherigen ambulanten oder stationären Fällen) zu Studienzwecken überprüft. Die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes mit oder ohne ST-Streckenhebung sowie einer instabilen Angina pectoris erfolgte anhand der aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie [7,8,123]. Zur Differenzierung zwischen NSTEMI und instabiler Angina pectoris wurde ein 0h/3h-Algorithmus mit einem hochsensitiven Troponin-I-Test eingesetzt. Die Diagnose Brustwandsyndrom wurde bei laborchemisch und im EKG fehlenden Zeichen einer myokardialen Ischämie, nicht-ischämietypischen thorakalen Beschwerden sowie einer insgesamt niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit für eine koronare Herzerkrankung gestellt.

Die Entlassdiagnose der Patienten wurde in vordefinierte Kategorien eingeteilt:

- ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI)
- Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI)
- Instabile Angina pectoris

- Herzinsuffizienz (CHF)
- Myokarditis
- Arterielle Hypertonie (HTN)
- Herzrhythmusstörungen
- pneumologische Erkrankungen (exazerbierte COPD, Pneumonie)
- oder gastrointestinale Erkrankungen
- Brustwandsyndrom
- andere (Lungenarterienembolie, valvuläre Herzkrankheit, Aortendissektion, Endokarditis)

## 2.2. Probenanalyse

Nach Abnahme der Blutprobe wurde diese umgehend ins Zentrallabor des Universitätsklinikums Regensburg verbracht. Hier erfolgte die Routinebestimmung von klinischer Chemie, Blutbild und Gerinnung innerhalb von 2 Stunden. Aliquots der Blutproben wurden zentrifugiert und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  zur späteren Probenanalyse eingefroren. SST2 Serumkonzentrationen wurden mittels dem Presage ST 2 Assay [124] entsprechend den Vorgaben des Herstellers (Critical Diagnostics, USA) gemessen. Die Bestimmungen der Serumkonzentration der weiteren Biomarker hsTnT, NT-proBNP, IL-6, GDF-15, OPN und IGFBP7 wurden von Roche Diagnostics in Penzberg mittels Elektrochemilumineszenzmethode durchgeführt: Für hsTnT, NTpro-BNP, IL-6 und GDF-15 wurde ein Elecsys Assay von Roche Diagnostics (Mannheim, Deutschland) verwendet. Der analytische Bereich war für hsTnT 3-10000, für NTpro-BNP 5-35000, für GDF-15 15.6-1000 und für IL-6 1.5-5000 pg/ml. Für die Bestimmungen von IGFBP7, ANG-2 und OPN wurde ein Forschungsprototyp Elecsys Assay von Roche R&D (Penzberg, Deutschland) verwendet. Die untere Nachweisgrenze für die Messungen von IGFBP7, ANG-2 und OPN waren 0.01, 0.042 und 0.01ng/ml. Alle Assays zeigten eine hohe Präzision und Spezifität.

### 2.3. Echokardiographische Untersuchungen

Sofern möglich und im Rahmen der ambulanten oder stationären Versorgung indiziert erfolgte bei den Studienpatienten eine Echokardiographie in der Notaufnahme oder während eines stationären Aufenthaltes. Die echokardiographischen Untersuchungen wurden in der Notaufnahme mit einem Philips CX-50 und während eines stationären Aufenthaltes mit einem Philips iE33 durchgeführt. Alle Untersuchungen wurden entsprechend den Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie durchgeführt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde entsprechend der Methode nach Simpson mittels Planimetrie gemessen oder semiquantitativ (normal, leichtgradig, mittelgradig, schwergradig eingeschränkte LVEF) gemäß den Empfehlungen der European Association of Cardiovascular Imaging [125] abgeschätzt.

### 2.4. Datenerfassung und statistische Auswertung

Alle personenbezogenen Daten bzw. Variablen wurde entsprechend der gültigen Datenschutzrichtlinien in pseudonymisierter Form mittels eines standardisierten Abfragebogens erfasst (Anhang 6.1.) und elektronisch in eine Access-Datenbank (Version 2013, Microsoft Corporation, Redmond, USA) überführt. Ebenso wurden die Laborwerte pseudonymisiert in einer Access- oder Excel-Datenbank gespeichert und mit den erfassten klinischen Variablen zusammengeführt. Die Testung von ROC-Kurven auf statistisch signifikante Unterschiede erfolgte mittels MedCalc 18.10.2 (MedCalc Software, Ostend, Belgium), die gesamte weiteren Datenanalyse erfolgte mit SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Für kontinuierliche und normalverteilte Variablen wurde zur Auswertung der Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) und für nicht-normalverteilte Variablen der Median ( $\pm$  Interquartilsabstand 25%/75%) kalkuliert. Korrelationen sowie Berechnung von Korrelationskoeffizienten und Signifikanzniveaus wurden nach der Methode von Spearman durchgeführt. Zur Testung einzelner Gruppen auf signifikante Unterschiede der Verteilungen untereinander wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test (bei zwei Gruppen) oder der Kruskal-Wallis-Test (bei mehr als zwei Gruppen) verwendet. Dichotome Variablen hingegen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test evaluiert.

Sofern notwendig, wurde zur Korrektur des Alphafehlers bei multiplen Testen das Signifikanzniveau entsprechend der Methode von Holm und Bonferroni angepasst.

Um Unterschiede zwischen einzelnen Subgruppen der Studienpopulation zu visualisieren, wurden Boxplot-Analysen durchgeführt. Die Skala der Biomarkerwerte wurde, sofern dies für eine übersichtliche Darstellung notwendig war, logarithmisch (Basis 10) transformiert.

Um die diagnostischen Eigenschaften der Biomarker als Test hinsichtlich bestimmter Patientenmerkmale (z.B. Myokardinfarkt ja/nein) zu evaluieren, wurden Receiver-Operator-Characteristic-Analysen (ROC) durchgeführt. Zur Bestimmung der optimalen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte wurde für jede mögliche Konstellation der Youden-Index berechnet, die Sensitivitäts-/Spezifitätswerte mit dem höchsten Index ausgewählt wurden ausgewählt. Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen zwei ROC-Kurven wurde nach der Methode von DeLong getestet [126].

Die Kombination mehrerer Biomarker zur Testung auf ein Patientenmerkmal erfolgte mittels binär logistischer Regressionsanalyse. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein des Merkmals ergibt sich anhand der im Modell für jeden Marker  $i$  berechneten Regressionskoeffizienten  $b_i$ , dem Markerwert  $c_i$  und der Modellkonstanten  $k$  [127]:

$$P(\text{Merkmal}) = \frac{e^{k + \sum b_i c_i}}{1 + e^{k + \sum b_i c_i}}$$

Der optimale Grenzwert für  $P(\text{Merkmal})$  wurde mittels ROC-Analyse und Vierfeldertafel ermittelt.

Um den Einfluss von Kovariablen auf den unabhängigen prädiktiven Wert einzelner Biomarker zu evaluieren, wurden die binäre und logistische Regessionsanalyse in einer multivariaten Analyse verwendet. Überprüfte Kovariablen in den jeweiligen Modellen waren Alter, Geschlecht, hsTnT, Body-Mass-Index (BMI) als kontinuierliche Variablen sowie Vorhandensein von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), koronarer Herzerkrankung, Vorhofflimmern, peripher arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), Apoplex oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <90ml/h) als binäre Variablen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Baseline-Charakteristika der Studienpopulation**

Innerhalb des Screening-Zeitraums konnten insgesamt 402 Patienten mit akutem Brustschmerz in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Regensburg in die Studie eingeschlossen werden.

Die Baseline-Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 1 aufgeführt. Der überwiegende Anteil der Patienten war männlich (69,8%) und fortgeschrittenen Alters (Median 63 Jahre). Der überwiegende Anteil der Patienten hatte eine arterielle Hypertonie (64,5%), Hyperlipidämie (55,7%) und einen aktiven (24,4%) oder sistierten (40,1%) Nikotinabusus. 42,4% der Patienten in der Studienpopulation hatten eine vorbekannte koronare Herzerkrankung.

Die Inzidenz an kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Übergewicht, arterielle Hypertonie, eingeschränkte Nierenfunktion, Hyperlipidämie) war im Patientenkollektiv mit einer Verlaufsmessung höher als bei Patienten mit einer Baseline-Messung. Zudem zeigte sich in diesem Kollektiv ein erhöhtes Vorkommen von kardiovaskulären Erkrankungen (KHK, PAVK, Apoplex). Während in der Patientengruppe mit einer Baseline-Messung ein hoher Anteil (28,9%) der Patienten eine nicht-kardiale Genese der Brustschmerzen hatte, fanden sich im Kollektiv mit der Verlaufsmessung in überwiegender Anzahl Patienten mit kardialem Brustschmerz (94,4%).

	GESAMTPOPULATION		PATIENTEN MIT BASELINE-MESSUNG		PATIENTEN MIT VERLAUFSMESSUNG	
<b>N=</b>	377		350		212	
<b>ALTER</b>	63 ± 23		63 ± 23		66 ± 22	
<b>MÄNNLICH</b>	69.8%	(263)	69.4%	(243)	72.6%	(154)
<b>KARDIOGENER SCHOCK</b>	3.7%	(14)	3.1%	(11)	6.1%	(13)
<b>DIABETES MELLTIUS</b>	26.5%	(100)	27.1%	(95)	34.0%	(72)
<b>ÜBERGEWICHT</b>	29.7%	(112)	28.6%	(100)	33.5%	(71)
<b>ARTERIELLE HYPERTONIE</b>	64.5%	(243)	63.7%	(223)	70.8%	(150)
<b>RAUCHER</b>	24.4%	(92)	24.0%	(84)	22.2%	(47)
<b>EX-RAUCHER</b>	40.1%	(151)	40.6%	(142)	41.5%	(88)
<b>COPD</b>	6.1%	(23)	6.0%	(21)	5.2%	(11)
<b>KHK</b>	42.4%	(160)	42.3%	(148)	46.7%	(9)
<b>VORHOFFLIMMERN</b>	13.0%	(49)	12.9%	(45)	11.8%	(25)
<b>PAVK</b>	9.0%	(34)	8.9%	(31)	10.4%	(22)
<b>APOPLEX</b>	5.6%	(21)	5.7%	(20)	6.1%	(13)
<b>HYPERLIPIDÄMIE</b>	55.7%	(210)	55.1%	(193)	59.0%	(125)
<b>KDIGO KATEGORIE</b>						
G1/2	74.3%	(275)	74.9%	(262)	70.2%	(144)
G3/4/5	25.7%	(95)	25.1%	(88)	29.8%	(61)
<b>DAUERMEDIKATION</b>						
BETABLOCKER	43.8%	(165)	44.3%	(155)	45.8%	(97)
ACE INHIBITOREN/ARB	45.1%	(170)	45.1%	(158)	49.5%	(105)
DIURETIKA	31.3%	(118)	31.7%	(111)	33.0%	(70)
SPIONOLACTON	4.8%	(18)	4.6%	(16)	7.1%	(15)
CALCIUMKANALBLOCKER	17.5%	(66)	18.0%	(63)	19.3%	(41)
<b>ENTLASSDIAGNOSE</b>						
STEMI	16.2%	(61)	14.0%	(49)	27.4%	(48)
NSTEMI	19.1%	(72)	18.9%	(66)	29.7%	(63)
INSTABILE AP	23.9%	(90)	24.3%	(85)	29.7%	(63)
HERZINSUFFIZIENZ	3.4%	(13)	3.1%	(11)	2.4%	(5)
MYOKARDITIS	1.1%	(4)	1.1%	(4)	1.9%	(4)
ARTERIELLE HYPERTONIE	5.0%	(19)	5.4%	(19)	1.4%	(3)
ARRHYTHMIE	4.2%	(16)	4.3%	(15)	1.9%	(4)
PNEUMOLOGISCHE ERKRANKUNG	2.7%	(10)	2.9%	(10)	0.5%	(1)
GASTROINTESTINALE ERKRANKUNG	2.1%	(8)	2.3%	(8)	0%	(0)
BRUSTWANDSYNDROM	19.4%	(73)	20.6%	(72)	3.3%	(7)
ANDERE	2.9%	(11)	3.1%	(11)	1.9%	(4)

Tabelle 1: Baseline Charakteristika der Studienpopulation

### 3.2. Korrelationsanalyse der Biomarker in der Baseline-Messung

In einer Korrelationsanalyse (Tabelle 2) zeigten alle Biomarker des Panels – mit Ausnahme von sST2 – eine signifikante positive Korrelation zum Alter ( $p < 0,05$ ) und eine signifikante negative Korrelation zur abgeschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR nach CKD-EPI,  $p < 0,05$  jeweils). Zudem zeigten alle Biomarker eine positive signifikante Korrelation untereinander ( $p < 0,05$  jeweils).

	NT-proBNP	hsTnT	ANG-2	sST2	IGFBP7	OPN	IL-6	GDF-15
Alter	0.589 <sup>#</sup>	0.350 <sup>#</sup>	0.328 <sup>#</sup>	0.097	0.624 <sup>#</sup>	0.678 <sup>#</sup>	0.273 <sup>#</sup>	0.634 <sup>#</sup>
eGFR (CKD-EPI)	-0.563 <sup>#</sup>	-0.337 <sup>#</sup>	-0.386 <sup>#</sup>	-0.104	-0.715 <sup>#</sup>	-0.754 <sup>#</sup>	-0.292 <sup>#</sup>	-0.631 <sup>#</sup>
Grad der LVEF Einschränkung	0.602 <sup>#</sup>	0.620 <sup>#</sup>	0.532 <sup>#</sup>	0.233 <sup>§</sup>	0.231 <sup>§</sup>	0.320 <sup>#</sup>	0.377 <sup>#</sup>	0.359 <sup>#</sup>
NT-proBNP		0.618 <sup>#</sup>	0.617 <sup>#</sup>	0.304 <sup>#</sup>	0.543 <sup>#</sup>	0.621 <sup>#</sup>	0.476 <sup>#</sup>	0.611 <sup>#</sup>
hsTnT			0.476 <sup>#</sup>	0.384 <sup>#</sup>	0.357 <sup>#</sup>	0.403 <sup>#</sup>	0.519 <sup>#</sup>	0.497 <sup>#</sup>
ANG-2				0.369 <sup>#</sup>	0.508 <sup>#</sup>	0.423 <sup>#</sup>	0.462 <sup>#</sup>	0.508 <sup>#</sup>
sST2					0.292 <sup>#</sup>	0.159 <sup>§</sup>	0.402 <sup>#</sup>	0.377 <sup>#</sup>
IGFBP7						0.667 <sup>#</sup>	0.319 <sup>#</sup>	0.676 <sup>#</sup>
OPN							0.368 <sup>#</sup>	0.643 <sup>#</sup>
IL-6								0.536 <sup>#</sup>

Tabelle 2: Korrelationsanalyse der Baseline-Messung. Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten. Signifikanzniveau: \*  $p < 0,05$ , §  $p < 0,01$ , #  $p < 0,001$

### 3.3. Klinische Parameter und Biomarkerwerte der Baseline-Messung

Patienten mit einem Myokardinfarkt und klinischen Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz (Ödeme, pulmonal feuchte Rasselgeräusche, Killip Klasse 2 bis 4) hatten signifikant erhöhte Serumkonzentrationen aller Biomarker ( $p < 0,001$ ). Patienten, die zusätzlich zu Brustschmerzen, auch Dyspnoe hatten, zeigten signifikant höhere Serumkonzentrationen in der Baseline-Messung von ANG-2, IGFBP7, OPN, NT-proBNP, GDF-15 und hsTnT (jeweils  $p < 0,05$ ) als Patienten ohne Dyspnoe.

Die CCS Klasse war nur in geringem Maß positiv korreliert mit den Serumkonzentrationen von IL-6 ( $r=0,25$ ,  $p<0,001$ ), GDF-15 ( $r=0,23$ ,  $p=0,001$ ), ANG-2 ( $r=0,23$ ,  $p=0,001$ ) und IGFBP7 ( $r=0,19$ ,  $p=0,005$ ).

### 3.4. Biomarkerkonzentrationen der Baseline-Messung im Kontext der Entlassdiagnose

Die Relationen der Baseline-Serumkonzentrationen zwischen den Entlassdiagnosen waren zwischen den einzelnen Biomarkern unterschiedlich (Abbildung 4, Anhang 6.3. und 6.4.). HsTnT war spezifisch erhöht bei Patienten mit Myokardinfarkt (Anhang 6.4.1.) bzw. Krankheitsbildern mit akuter myokardialer Schädigung (z.B. Myokarditis), während bei anderen Krankheitsbildern nur deutlich geringere Serumkonzentrationen festzustellen waren. NT-proBNP waren spezifisch erhöht bei Patienten mit Herzinsuffizienz als primäre Diagnose (Anhang 6.4.2.), in geringerem Ausmaß jedoch auch bei Patienten mit Myokardinfarkt oder Arrhythmien. Im Gegensatz dazu zeigten sST2, ANG-2, IGFBP7, OPN, IL-6 und GDF-15 weniger spezifische Profile der Serumkonzentrationen, jedoch fanden sich bei allen Markern erhöhte Werte bei Patienten Myokardinfarkt und akuter Herzinsuffizienz.

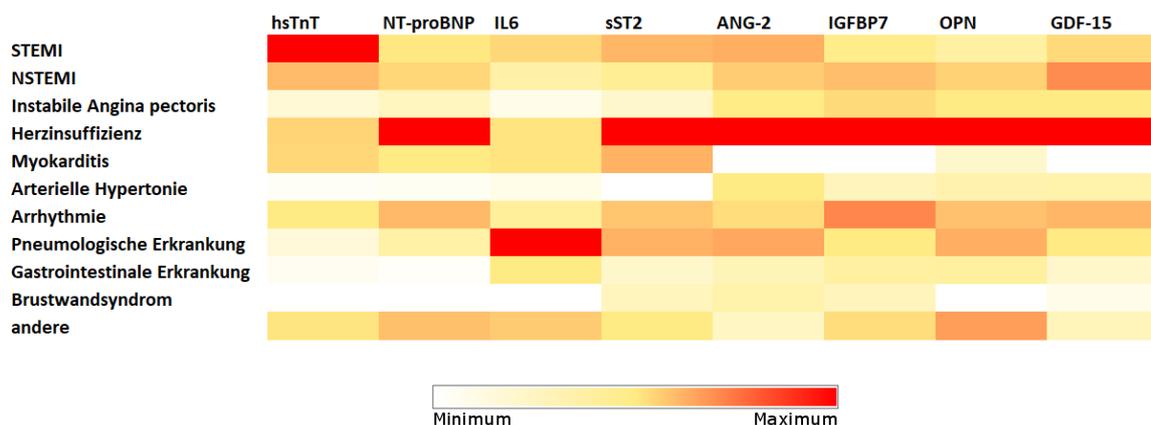


Abbildung 4: Heatplot der Serumkonzentrationen aller Biomarker bei Aufnahme (Baseline-Messung).

### 3.5. Serumkonzentration der Biomarker bei Patienten mit Myokardinfarkt

Die Serumkonzentrationen aller Biomarker (hsTnT, NT-proBNP, ANG-2, sST2, OPN, IL-6, GDF-15, IGFBP7) waren signifikant erhöht bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI) im Vergleich zu Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Brustwandsyndrom als Entlassdiagnose (jeweils  $p < 0,05$ , Anhang 6.2., Abbildung 5).

In der Verlaufsmessung zeigten sich die Serumkonzentrationen von hsTnT, NT-proBNP, ANG-2, sST2, IL-6, OPN und GDF-15 -nicht jedoch von IGFBP7- bei Patienten mit Myokardinfarkt (STEMI und NSTEMI) im Vergleich zu Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Brustwandsyndrom signifikant erhöht (jeweils  $p < 0,05$ , Anhang 6.2.).

In der ROC-Analyse hatten alle Biomarker in der Baseline-Messung ausreichend prädiktive Eigenschaften um Patienten mit einem Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI) von Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Brustwandsyndrom zu differenzieren (Abbildung 6, Tabelle 3). HsTnT zeigte im Vergleich zu den anderen Biomarkern die besten Testeigenschaften mit einer AUC von 0,96 (95% Konfidenzintervall 0,94-0,98,  $p < 0,001$ ). Die Kombination von hsTnT mit anderen Biomarkern in einer logistischen Regressionsanalyse konnte nicht dessen diagnostischen Eigenschaften zur Identifikation von Patienten mit Myokardinfarkt verbessern (jeweils  $p = n.s.$ ).

Die Serumkonzentrationen von hsTnT, NT-proBNP, IL-6, GDF-15 und ANG-2 zeigten einen signifikanten stufenweisen Anstieg von Brustwandsyndrom zu instabiler Angina pectoris und NSTEMI ( $p < 0,05$  jeweils, Anhang 6.3. und 6.4.). In einer ROC-Analyse zur Differenzierung zwischen instabiler Angina pectoris und Brustwandsyndrom konnte kein Marker eine ausreichende Testcharakteristik vorweisen ( $p = n.s.$ ).

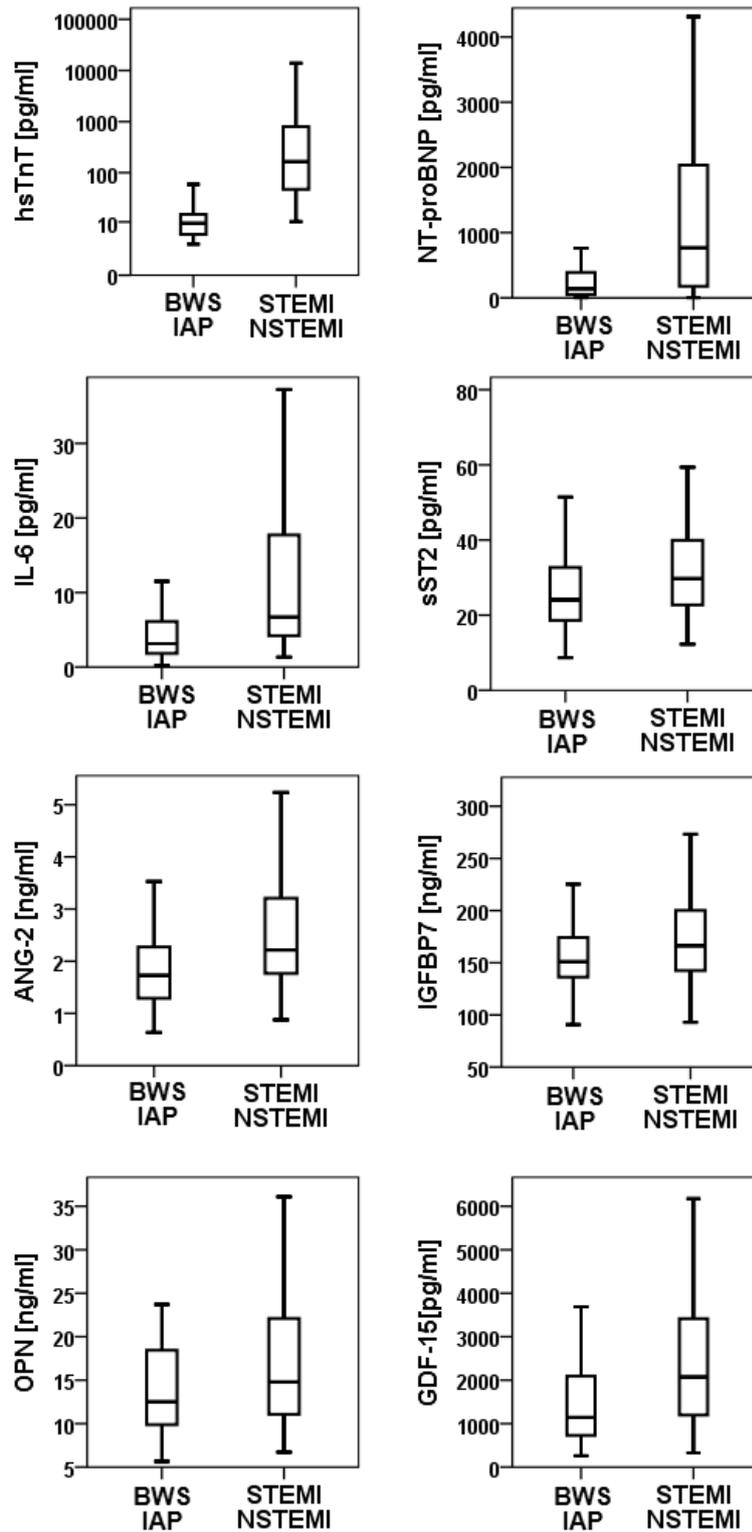


Abbildung 5: Mediane Biomarkerkonzentrationen in der Baseline-Messung im Vergleich zwischen den Gruppen Brustwand Syndrom (BWS) / instabiler AP (IAP) und Myokardinfarkt (STEMI/NSTEMI).

Biomarker	AUC	95% Konfidenzintervall	p	Cut-off Wert	Sensitivität	Spezifität	Youden Index
hsTnT	0,96	0,94-0,98	<0,0001	25,16 pg/ml	88,7%	93,6%	0,82
GDF-15	0,69	0,63-0,75	<0,0001	1123,35 pg/ml	81,6%	49,7%	0,31
sST2	0,64	0,57-0,71	<0,0001	21,90 pg/ml	79,6%	43,3%	0,23
IL-6	0,74	0,68-0,80	<0,0001	4,10 ng/ml	78,1%	65,0%	0,43
NT-proBNP	0,73	0,67-0,79	<0,0001	220,92 pg/ml	71,3%	65,6%	0,37
ANG-2	0,69	0,60-0,76	<0,0001	1,92 ng/ml	69,6%	64,3%	0,34
OPN	0,60	0,53-0,67	0,005	13,37 ng/ml	60,0%	58,0%	0,18
IGFBP7	0,58	0,51-0,65	0,019	157,51 ng/ml	60,0%	56,7%	0,17

Tabelle 3: Ergebnisse der ROC-Analyse der Baseline-Messung aller Biomarker zur Differenzierung zwischen Myokardinfarkt und Brustwandsyndrom / instabiler Angina pectoris.

Die Veränderung der Biomarkerkonzentrationen von hsTnT, NT-proBNP, sST2, IL-6 und GDF-15 zwischen Baseline- und Verlaufsmessung in jedem Patienten zeigte im Median einen signifikant höheren Anstieg bei Patienten mit Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI) im Vergleich zu Patienten mit instabiler AP oder Brustwandsyndrom (jeweils  $p < 0,05$ , Anhang 6.2.).

In einer Korrelationsanalyse wurde die Zeitdauer seit Symptombeginn des Brustschmerzes bis Vorstellung in der Notaufnahme mit dem Anstieg der Serumkonzentration zwischen Baseline- und Verlaufsmessung einzelner Marker verglichen. Die mediane Symptombdauer bei Patienten mit Myokardinfarkt von Beginn des Brustschmerzes bis Vorstellung in der Notaufnahme betrug 3,9h. Es fand sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Konzentrationsanstieg von hsTnT ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,001$ ), NT-proBNP ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,02$ ) und sST2 ( $r = -0,20$ ,  $p = 0,007$ ) zur Symptombdauer in Stunden.

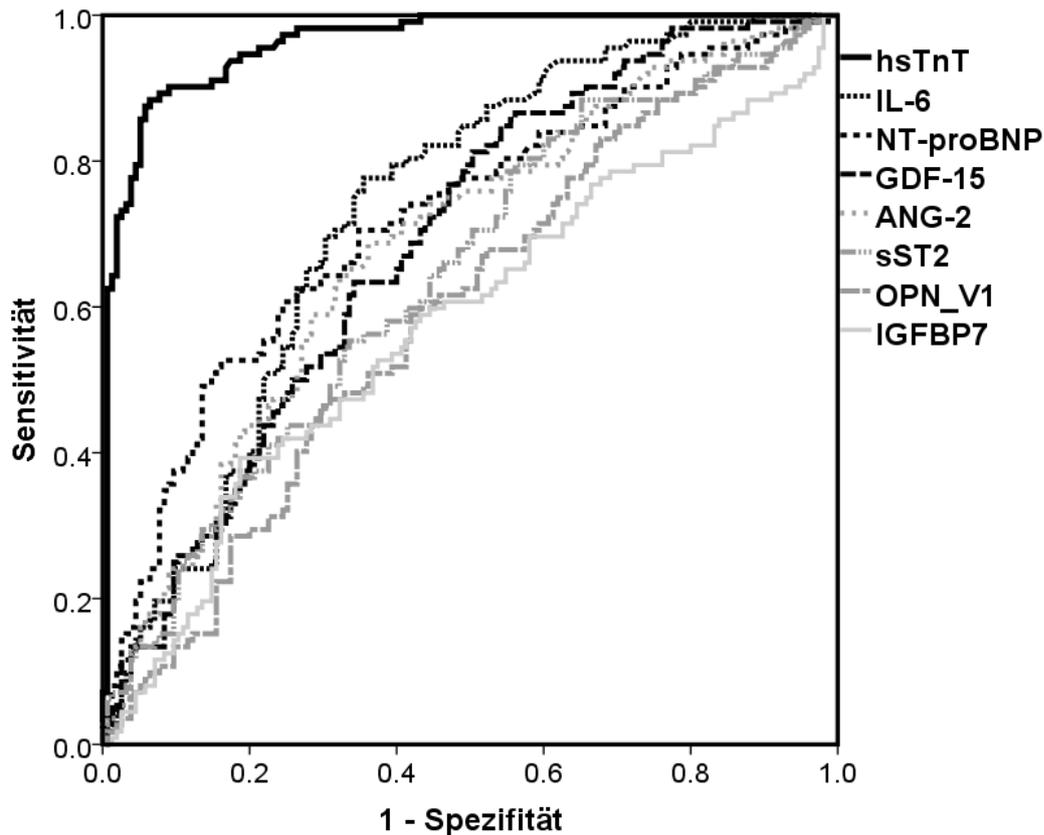


Abbildung 6: ROC-Kurven der Biomarker in der Baseline-Messung hinsichtlich Identifikation von Patienten mit Myokardinfarkt im Vergleich zu Patienten mit Brustwand Syndrom oder instabiler AP. AUC-Werte sind für hsTnT 0.96, IL-6 0.74, NT-proBNP 0.73, GDF-15 0.69, ANG-2 0.69, sST2 0.64, OPN 0.60 und IGFBP7 0.58.

### 3.7. Biomarker in Relation zu echokardiographischen Parametern

#### 3.7.1. Echokardiographische Untersuchung zum Zeitpunkt der Baseline-Messung

Bei 152 Patienten wurde während des Aufenthaltes in der Notaufnahme, somit zum Zeitpunkt der Baseline-Messung, eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Schweregrad einer Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und den Serumkonzentrationen in der Baseline-Messung aller Biomarker des Panels (jeweils  $p < 0,05$ , Tabelle 2). Patienten mit einer Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Aufnahme hatten signifikant höhere Serumkonzentrationen als Patienten mit normaler LVEF ( $p < 0,0001$  für hsTnT, ANG-2, NT-proBNP, GDF-15, IL-6 und OPN,  $p=0,022$  für sST2 und  $p=0,021$  für IGFBP7).

In einer ROC-Analyse zeigten alle Marker bis auf IGFBP7 eine signifikante Diskrimination, um Patienten mit einer eingeschränkten LVEF zu identifizieren (Tabelle 4), dabei fand sich die beste AUC für hsTnT.

<b>Biomarker</b>	<b>AUC</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p</b>
<b>hsTnT</b>	0,87	0,81-0,93	<0,0001
<b>NT-proBNP</b>	0,83	0,75-0,90	<0,0001
<b>ANG-2</b>	0,78	0,70-0,86	<0,0001
<b>IL-6</b>	0,69	0,59-0,78	<0,0001
<b>GDF-15</b>	0,67	0,58-0,76	0,001
<b>OPN</b>	0,66	0,57-0,75	0,001
<b>sST2</b>	0,62	0,52-0,71	0,02
<b>IGFBP7</b>	0,59	0,49-0,70	n.s.

Tabelle 4: Ergebnisse der ROC-Analyse für die Baseline-Messung aller Biomarker hinsichtlich eingeschränkter LVEF in Notaufnahme.

Anmerkung: auf die Angabe von Sensitivitäts- und Spezifitätswerten wurde bei negativer Regressionsanalyse verzichtet.

In einer logistischen Regressionsanalyse mit dem kategorialen Merkmal „Myokardinfarkt“ als Kovariate waren nur NT-proBNP (HR 1,0004, 95% Konfidenzintervall 1,00002-1,0008, p=0,04) und ANG-2 (HR 1,91, 95% Konfidenzintervall 1,28-2,85, p=0,002) signifikante unabhängige Prädiktoren einer eingeschränkten LVEF. Die anderen Marker (hsTnT, IL-6, OPN, IGFBP7, GDF-15 und sST2) waren keine signifikanten Prädiktoren nach Korrektur mit der signifikanten Kovariaten „Myokardinfarkt“ (p=n.s.).

### 3.7.2. Echokardiographische Untersuchung während des stationären Aufenthaltes

Bei den Patienten, die stationär aufgenommen wurden und eine Verlaufsmessung des Biomarkerpanels erhalten haben, zeigten alle Biomarker eine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad der LVEF-Einschränkung in einer Echokardiographie während des stationären Aufenthaltes und der Serumkonzentration (jeweils  $p < 0,05$ ). ANG-2 hatte dabei im Vergleich zu allen anderen Biomarkern den höchsten Korrelationskoeffizienten ( $r = 0,613$ ,  $p < 0,001$ , Abbildung 7). Im Vergleich zu Patienten mit einer normalen LVEF zeigten sich bei Patienten mit einer eingeschränkten LVEF signifikant höhere Serumkonzentrationen aller Biomarker (jeweils  $p < 0,01$ ). Zudem fand sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der Serumkonzentration von ANG-2 und der quantitativen Bestimmung der LVEF ( $r = -0,58$ ,  $p < 0,001$ ).

In einem Regressionsmodell mit logarithmischer Kurvenkorrektur war die Serumkonzentration von ANG-2 in der Verlaufsmessung eine signifikante Variable zur Prädiktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion ( $R^2 = 0,304$ ,  $p = 0,001$ , Abbildung 8).

In einer ROC-Analyse hinsichtlich Identifikation von Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion zeigte ANG-2 in der Verlaufsmessung die beste Testcharakteristik mit einer AUC von 0,84 (95% Konfidenzintervall 0,76-0,91) bei einer Sensitivität von 82% und einer Spezifität von 78% am optimalen Grenzwert. Die ROC-Analyse für NT-proBNP war mit einer AUC von 0,80 (95% Konfidenzintervall 0,72-0,88, Sensitivität 78%, Spezifität 74%) schlechter, wenn auch nicht statistisch signifikant unterschiedlich zu der ROC-Analyse von ANG-2. Die anderen Biomarker im Panel zeigten schlechtere Testcharakteristiken (Tabelle 5).

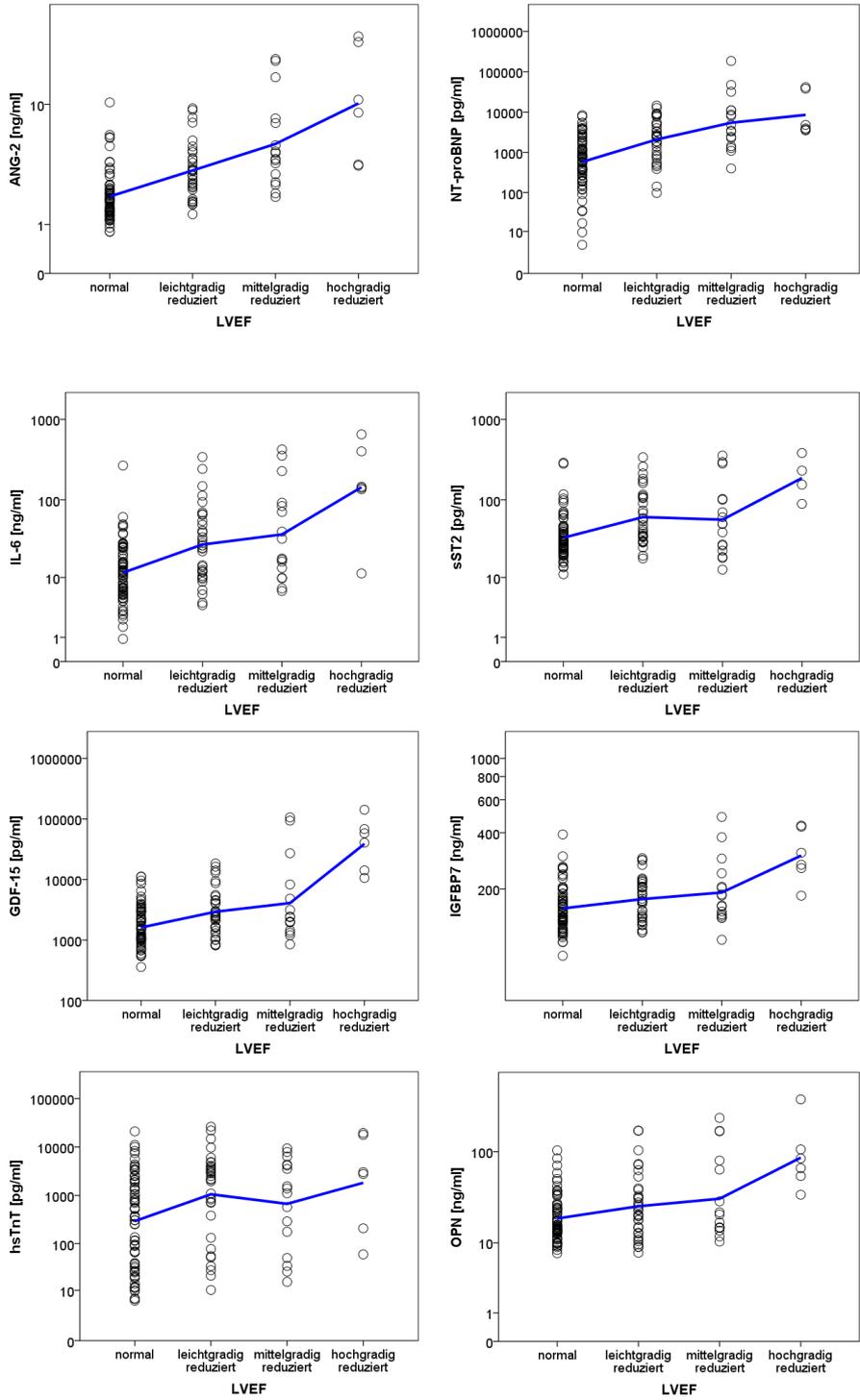


Abbildung 7: Korrelation zwischen dem semiquantitativen Schweregrad der LVEF-Einschränkung und der Serumkonzentration der Biomarker in der Verlaufsmessung. Die Skala wurde log-skaliert zur besseren Übersicht.

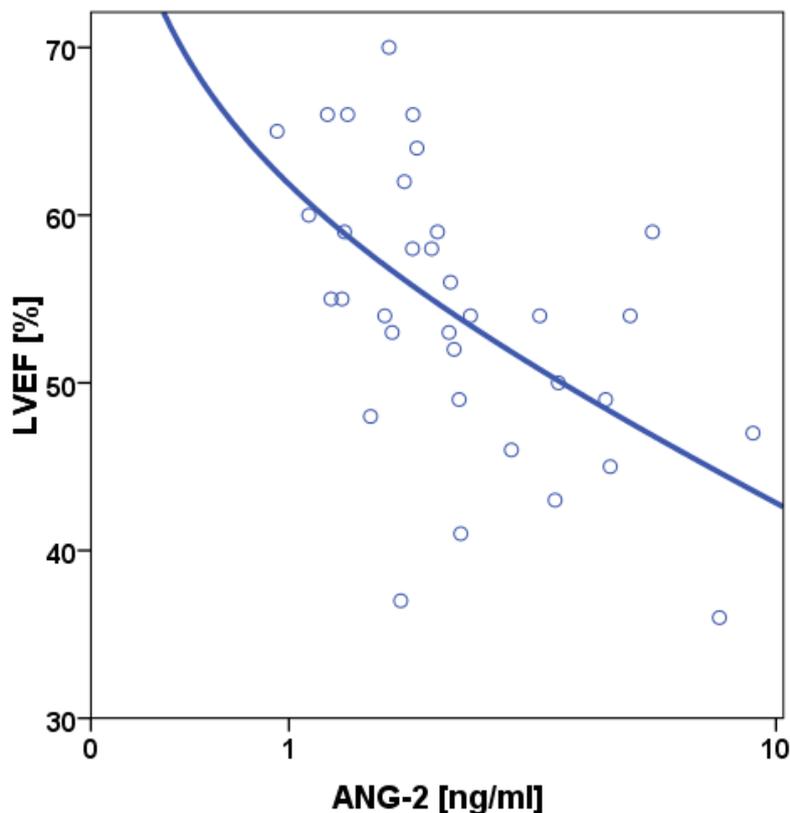


Abbildung 8: Ergebnis eines logarithmisch korrigierten Regressionsmodells der quantitativen LVEF mit den ANG-2 Serumkonzentrationen der Verlaufsmessung als Variable. Die dargestellte Kurve stellt das errechnete Modell zur Prädiktion der LVEF dar. Die Datenpunkte sind die im Modell berücksichtigten Wertepaare von ANG-2 und LVEF einzelner Patienten. Anmerkung: bei fehlender Korrelation wurden die weiteren Biomarker nicht dargestellt.

Biomarker	AUC	95% KI	p	Cut-off Wert	Sensitivität	Spezifität	Youden Index
<b>ANG-2</b>	0,84	0,76-0,91	<0,0001	2,37 ng/ml	81,8%	78,3%	0,601
<b>NT-proBNP</b>	0,80	0,72-0,88	<0,0001	1271 pg/ml	78,2%	73,9%	0,521
<b>IL-6</b>	0,75	0,66-0,83	<0,0001	16,25 ng/ml	65,5%	68,1%	0,336
<b>sST2</b>	0,73	0,64-0,82	<0,0001	35,57 pg/ml	67,3%	68,1%	0,354
<b>GDF-15</b>	0,7	0,60-0,79	<0,0001	2347,4 pg/ml	61,8%	67,2%	0,290
<b>IGFBP7</b>	0,67	0,58-0,77	0,001	168,6 ng/ml	60,0%	68,1%	0,281
<b>hsTnT</b>	0,66	0,57-0,76	0,002	699 pg/ml	67,3%	58,0%	0,252
<b>OPN</b>	0,65	0,55-0,75	0,004	18,21 ng/ml	65,5%	60,9%	0,263

Tabelle 5: Ergebnisse der ROC-Analyse der Verlaufsmessungen aller Biomarker hinsichtlich eingeschränkter LVEF in einer Echokardiographie während des stationären Aufenthaltes

In einer binär logistischen Regressionsanalyse der Kovariaten ANG-2 und NT-proBNP (in der Verlaufsmessung) und der abhängigen Variablen „eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion“ waren ANG-2 und NT-proBNP jeweils unabhängige signifikante Prädiktoren einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion. In einer multivariaten Regressionsanalyse waren hsTnT, Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, COPD, koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern, pAVK, Apoplex oder Einschränkung der Nierenfunktion nichtsignifikante Kovariaten ( $p=n.s.$  jeweils). ANG-2 (HR=1.62, 95% CI 1.14-2.31,  $p=0.008$ ) und NT-proBNP (HR=1.0005, 95% CI 1.0002-1.0008,  $p=0.001$ ) blieben die einzigen signifikanten unabhängigen Prädiktoren einer eingeschränkten LVEF.

Das errechnete Modell (Konstante  $k=-2,373$ ) aus der Kombination von ANG-2 (Regressionskoeffizient  $b=0,446$ ) und NT-proBNP (Regressionskoeffizient  $b=0,00032$ ) zeigte in einer ROC-Analyse im Vergleich zu den zwei Biomarkern einzeln eine bessere Testcharakteristik (AUC 0,85, 95% Konfidenzintervall 0,78-0,91), um Patienten mit einer eingeschränkten LVEF zu identifizieren (Abbildung 9), wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war.

In der weiteren Auswertung der ROC-Kurven zeigte sich, dass die bessere AUC im Vergleich zu ANG-2 und NT-proBNP primär durch einen Zugewinn an Sensitivität bei länger erhaltener Spezifität gekennzeichnet ist. Am optimalen Grenzwert der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit  $P(\text{Myokardinfarkt})$  fand sich eine Sensitivität von 95% bei einer Spezifität von 64% (Cutoff-Wert 0,239, Youden-Index 0,583). Bei einer Sensitivität von 95% zeigten ANG-2 und NT-proBNP einzeln im Vergleich zum kombinierten Modell eine schlechtere Spezifität sowie einen geringeren positiv bzw. negativ prädiktiven Wert (Tabelle 6).

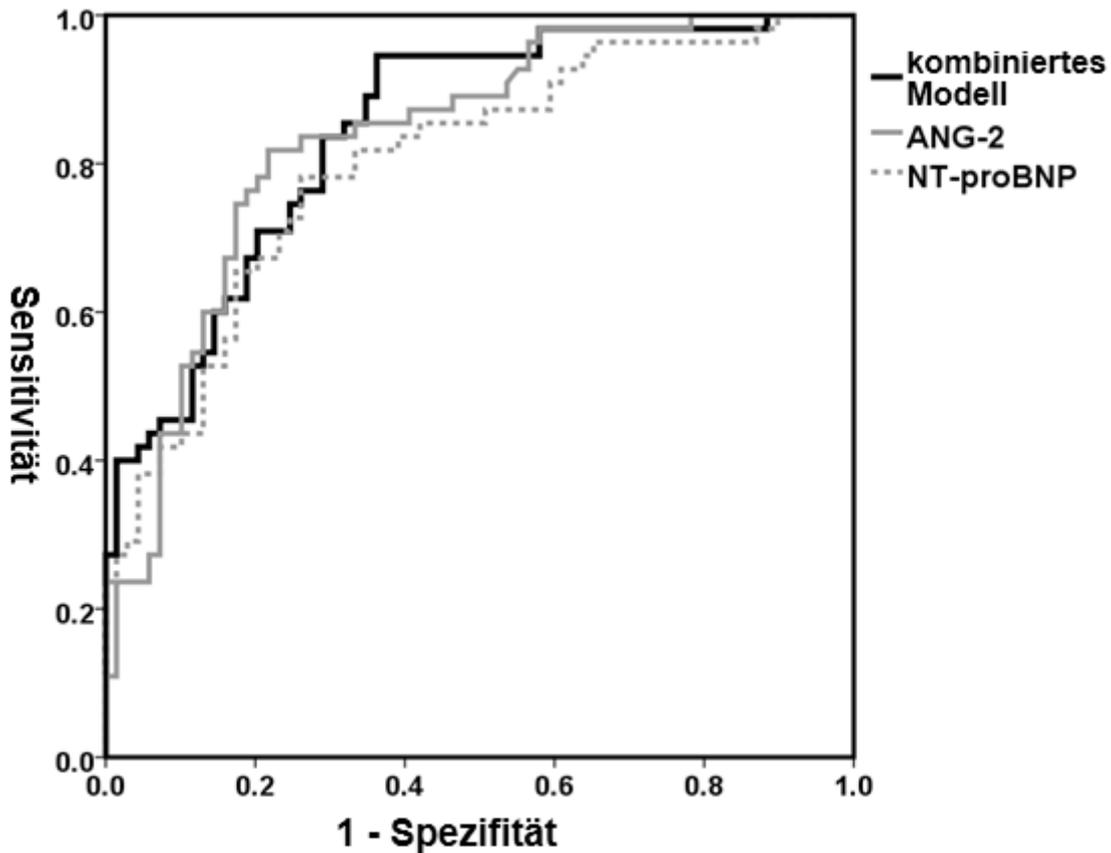


Abbildung 9: ROC-Kurven von ANG-2, NT-proBNP (in der Verlaufsmessung) und der Kombination aus beiden Markern („combined model“) zur Identifikation von Patienten mit einer eingeschränkten LVEF.

	Cutoff-Wert	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
<b>ANG-2</b>	1,71 ng/ml	94,5%	43,5%	57,4%	90,4%
<b>NT-proBNP</b>	389 pg/ml	94,5%	34,8%	54,2%	89,2%
<b>Kombiniertes Modell</b>	0,29	94,5%	63,8%	67,5%	93,6%

Tabelle 6: Ergebnisse der ROC-Analyse für ANG-2, NT-proBNP und das kombinierte Modell bei hoher Sensitivität.

## 4. Diskussion

Die Differentialdiagnostik des akuten Brustschmerzes in einem heterogenen Patientenkollektiv wie der Notaufnahme stellt eine schwierige Aufgabe für die behandelnden Ärzte dar [9]. Biomarker sind hierbei ein wichtiger Teil der Diagnostik und im klinischen Alltag fest verankert [8]. Ziel dieser Arbeit war es ein neuartiges Biomarkerpanel, bestehend aus acht Biomarkern mit unterschiedlichem pathophysiologischen Hintergrund, in einem heterogenen Patientenkollektiv zu evaluieren, das sich mit akutem Brustschmerz in einer Notaufnahme vorgestellt hat. Untersucht wurde die diagnostische Aussagekraft der Biomarker hinsichtlich der Differentialdiagnose des Brustschmerzes in der Akutversorgung sowie einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Aufnahme und im Verlauf der stationären Versorgung.

### 4.1. Biomarker zur Differentialdiagnose des akuten Brustschmerzes

Jeder der Marker zeigte ein spezifisches Profil der Serumkonzentrationen der Baseline-Messung in Abhängigkeit von der Entlassdiagnose. HsTnT, als spezifischer Marker von kardialer Myonekrose hatte erwartungsgemäß die höchsten Serumkonzentrationen bei akuter myokardialer Ischämie und Nekrose (STEMI, NSTEMI). Dennoch fanden sich auch bei Myokarditis und Herzinsuffizienz deutlich erhöhte Werte im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen. NT-proBNP war insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht, weniger bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, instabiler AP, Myokarditis, Arrhythmie oder pneumologischen Erkrankungen. IL-6 zeigte erwartungsgemäß im Mittel die höchsten Serumkonzentrationen bei infektiösen Krankheitsbildern wie z.B. der Pneumonie oder auch Myokarditis. Interessanterweise fanden sich auch bei Patienten mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz hohe IL-6-Serumkonzentrationen. Beim akuten Myokardinfarkt [74] und akuter Herzinsuffizienz [56] sind die rasche Induktion inflammatorischer Prozesse bekannt und erklären die erhöhten IL-6 Spiegel.

Im Gegensatz dazu hatten sST2, GDF-15, IGFBP7, OPN und ANG-2 weniger spezifische Muster. Bei jedem dieser fünf Marker fanden sich die höchsten medianen Serumkonzentrationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz als finale Diagnose. Die

sST2 Konzentrationen waren darüber hinaus insbesondere auch bei Patienten mit Myokardinfarkt und pneumologischen Krankheitsbildern erhöht, was der bestehenden Literatur entspricht [128]. ANG-2 Serumkonzentrationen waren bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen etwa gleich hoch wie beim Myokardinfarkt.

#### 4.2. Evaluation der diagnostischen Eigenschaften des Multimarkerpanels bei Patienten mit Brustschmerzen hinsichtlich eines Myokardinfarkts

Der akute Brustschmerz ist eines der häufigsten Symptome der Akut- und Notfallmedizin, stellt die behandelnden Ärzte jedoch immer wieder vor diagnostische und ökonomische Herausforderungen. Einerseits müssen vital bedrohliche Erkrankungen rasch erkannt werden, um Folgeschäden für den Patienten abzuwenden. Andererseits müssen Diagnostikalgorithmien den zeitlichen und ökonomischen Limitationen der Notfallversorgung gerecht werden. Eine dieser vital bedrohlichen Erkrankungen ist der akute Myokardinfarkt. Das Ziel der Notfall-Diagnostik ist die Diagnose so früh wie möglich zu stellen („rule-in“), um Folgeschäden für den Patienten abzuwenden. Andererseits muss bei anderen Ursachen für Brustschmerzen eine akute myokardiale Ischämie in vertretbarer Zeit möglichst sicher ausgeschlossen werden („rule-out“). Neben der hierbei geforderten hohen Sensitivität muss ein Test jedoch auch eine ausreichende Spezifität aufweisen, da die Diagnose Myokardinfarkt invasive Prozeduren mit potentieller Gefährdung des Patienten nach sich zieht. Des Weiteren besteht Bedarf an prognostischen Biomarkern, die Komplikationen des akuten Myokardinfarkts, wie z.B. eine Herzinsuffizienz, frühzeitig anzeigen und eine zielgerichtete Behandlung ermöglichen.

Zu diesem Zweck wurden die Testeigenschaften zur Diagnose eines Myokardinfarkts des neuartigen Biomarkerpanels, bestehend aus acht Biomarkern (hsTnT, NT-proBNP, IL-6, sST2, ANG-2, GDF-15, OPN und IGFBP7) mit unterschiedlichen pathophysiologischen Hintergründen, in einem Multimarkeransatz bei Patienten mit akutem Brustschmerz in der Notaufnahme evaluiert.

Es zeigten sich für alle Biomarker signifikant höhere Serumkonzentrationen in der Baseline-Messung bei Patienten mit Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI) im Vergleich zu Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Brustwandsyndrom, was bereits in der

Literatur für jeden dieser Marker beschrieben wurde [6,74,82,87,98,106,118,129]. Die signifikant erhöhten Serumkonzentrationen der Biomarker beim akuten Myokardinfarkt bestätigten sich auch in der Verlaufsmessung mit Ausnahme von IGFBP7. In einer ROC-Analyse der Baseline-Messung konnten alle Biomarker eine ausreichende Diskrimination zwischen Patienten mit Myokardinfarkt oder instabiler AP/Brustwandsyndrom gewährleisten. Dabei hatte hsTnT als etablierter Marker des Myokardinfarkts erwartungsgemäß die besten Testeigenschaften mit einer Sensitivität von 88,7% und einer Spezifität 93,6% bei einem Cut-off-Wert von 25,16 pg/ml. Die Kombination von hsTnT mit anderen Markern des Panels konnte die Testeigenschaften nicht weiter optimieren. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Testeigenschaften mit einer AUC von 0,96 in der ROC-Analyse bereits nahezu ideal sind. Zudem betrug die mediane Zeitdauer seit Symptombeginn bei den Patienten mit Myokardinfarkt 3,9h in diesem Kollektiv. Dadurch ist bei Verwendung eines hochsensitiven Troponinassays bereits bei dem überwiegenden Teil der Patienten mit Myokardinfarkt eine Troponinerhöhung vorhanden und ein Zusatznutzen ist durch Marker mit schnellerer Kinetik als Troponin nicht mehr zu erwarten.

Auch die Serumkonzentrationen von NT-proBNP, einem Marker kardialer Volumen- und Druckbelastung, waren erhöht bei Patienten mit Myokardinfarkt. Erhöhte Werte von NT-proBNP im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts wurden bereits beschrieben [129]. Ursächlich hierfür sind wahrscheinlich akute hämodynamische Veränderungen im Rahmen der Ischämie. NT-proBNP zeigte im Vergleich zu den anderen Biomarkern des Panels nur mittelmäßige Testeigenschaften hinsichtlich der Diagnose eines Myokardinfarkts.

Interleukin 6 wird als proinflammatorisches Zytokin durch die Entzündungsreaktion beim akuten Myokardinfarkt getriggert und in die Blutstrombahn sezerniert [74,130], dabei korrelieren die Serumkonzentrationen u.a. mit der Infarktausdehnung [78]. In dieser Arbeit waren die IL-6 Serumkonzentrationen bei Patienten mit Myokardinfarkt signifikant erhöht im Vergleich zu Patienten mit instabiler AP und Brustwandsyndrom. Mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 65% in der ROC-Analyse zeigte sich eine ausreichende Testcharakteristik, die jedoch im Vergleich mit den anderen Biomarkern dieser Arbeit nur im Durchschnitt lag. In zwei Studien [73,131] wurde ebenfalls IL-6 bei Patienten mit Brustschmerz in der Notaufnahme evaluiert und IL-6 war hierbei signifikanter unabhängiger Prädiktor für einen Myokardinfarkt. Die

Testeigenschaften waren dabei ebenfalls akzeptabel und auf dem Niveau der Ergebnisse dieser Arbeit. Die Baseline-Charakteristika der Studien von Ferroni [131] und Mowafy [73] sind mit dieser Arbeit vergleichbar, jedoch war die Studienpopulation deutlich kleiner.

Auch GDF-15 zeigte einen nur begrenzten diagnostischen Nutzen hinsichtlich eines Myokardinfarkts in dieser Arbeit. In zwei weiteren Studien [80,82] fanden sich ebenfalls erhöhte Serumkonzentrationen von GDF-15 bei Patienten mit Myokardinfarkt. Schaub et al. [82] fanden in der ROC-Analyse eine zu dieser Arbeit vergleichbare Testcharakteristik von GDF-15 hinsichtlich eines Myokardinfarktes, wobei die Evaluation ebenfalls in einem heterogenen Notaufnahmekollektiv erfolgte. Diese Ergebnisse sprechen gegen einen Einsatz von GDF-15 als diagnostischer Marker für einen Myokardinfarkt.

Hinsichtlich sST2 sind erhöhte Serumkonzentrationen bei einem Myokardinfarkt mehrfach in der Literatur beschrieben [106] und sST2 wurde bereits in zwei Studien in einem heterogenen Notaufnahmekollektiv evaluiert. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit fanden Brown et al. [132] keine signifikant erhöhten sST2 Werte bei Patienten mit Myokardinfarkt. Der Anteil der Patienten mit Myokardinfarkt in jener Studie war jedoch mit 4,9% sehr gering, so dass die Studienpopulation zu dieser Arbeit nicht vergleichbar war. Marino et al. [133] hingegen konnten signifikant erhöhte sST2 Serumkonzentrationen beim akuten Myokardinfarkt nachweisen, untersuchten jedoch nicht die genauen Testeigenschaften von sST2 in einer ROC-Analyse. Zusammenfassend zeigte sST2 durchaus ein diskriminatorisches Potential in der ROC-Analyse, die Testeigenschaften sind jedoch nur durchschnittlich im Vergleich zu den anderen evaluierten Biomarkern.

Für IGFBP7 [118], ANG-2 [87] und OPN [98] existieren nur wenige Studien mit kleineren und artifiziellen Patientenkollektiven, die die Serumkonzentrationen bei Patienten mit Myokardinfarkt untersucht haben. Für alle drei Marker wurden dabei erhöhte Werte beschrieben, jedoch wurde in dieser Arbeit zum ersten Mal deren diagnostisches Potential in einer ROC-Analyse näher evaluiert. ANG-2 zeigte dabei durchschnittliche, OPN und IGFBP7 unterdurchschnittliche Testeigenschaften im Vergleich zu den anderen Markern.

Zusammenfassend wiesen alle Biomarker in dem Panel ein diagnostisches Potential auf um Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt zu identifizieren. Dennoch waren die genauen Testeigenschaften deutlich unterschiedlich zwischen den einzelnen Markern. HsTnT hatte von allen Markern die beste Sensitivität und Spezifität, die Kombination mit weiteren Markern konnte die diagnostischen Eigenschaften nicht weiter verbessern.

#### 4.3. Biomarkerkonzentrationen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Neben dem akuten Myokardinfarkt ist die instabile Angina pectoris eine wichtige Differentialdiagnose des akuten Brustschmerzes. Während die Diagnose Myokardinfarkt durch EKG und Biomarker relativ eng definiert ist, lässt sich eine relevante stenosierende koronare Herzerkrankung derzeit nicht mittels Biomarkern diagnostizieren, sondern stellt eine klinische Diagnose in der Notfallversorgung dar. Es wäre daher wünschenswert einen Biomarker der koronaren Herzerkrankung zu finden, der eine weitere Differenzierung zwischen kardialer und nicht-kardialer Brustschmerzgenese in Patienten ohne Myokardinfarkt ermöglicht.

Zu diesem Zweck wurden in der vorliegenden Arbeit die Serumkonzentrationen der untersuchten Biomarker zwischen Brustwandsyndrom, instabiler Angina pectoris und NSTEMI untersucht. Für hsTnT, NT-proBNP, IL-6, GDF-15 und ANG-2 zeigte sich interessanterweise ein signifikanter stufenweiser Anstieg: Niedrigste mediane Werte fanden sich für Patienten mit Brustwandsyndrom, was der gesunden Kontrollpopulation entspricht, im Vergleich dazu erhöhte Werte bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, höchste Werte hingegen für Patienten mit NSTEMI. Zudem zeigten sich signifikant höhere mediane Serumkonzentrationen aller Biomarker außer sST2 bei Patienten mit instabiler Angina pectoris im Vergleich zu Patienten mit Brustwandsyndrom.

Schaub et al. [82] verglichen GDF-15 Serumkonzentrationen in 646 Patienten, die sich mit Brustschmerz in der Notaufnahme vorstellten und fanden ebenfalls, ähnlich zu den Ergebnissen dieser Studie, einen stufenweisen Anstieg von Brustwandsyndrom über instabile Angina pectoris zum NSTEMI.

Drei Studien [87,134,135] untersuchten ANG-2 Serumkonzentrationen in ACS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Auch hier zeigte sich, wie in dieser Arbeit, ein signifikanter stufenweiser Anstieg der ANG-2-Werte von gesunder Kontrollgruppe zu instabiler AP und NSTEMI. Da jedoch eine artifizielle Kohorte als gesunde Kontrollpopulation in diesen Studien verglichen wurde, sind die Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf das heterogene Patientenkollektiv in einer Notaufnahme zu übertragen, welches in dieser Arbeit untersucht wurde. Zudem war die Patientenanzahl in all diesen Studien geringer.

Hinsichtlich IL-6 finden sich mehrere Studien [73,136,137], die ebenfalls den stufenweisen Anstieg der Serumkonzentration mit zunehmender Schwere des ACS beschreiben, wobei auch hier deutlich kleinere Patientenkollektive verglichen wurden.

In zwei Studien [138,139] konnten erhöhte OPN Serumkonzentrationen bei Patienten mit ACS im Vergleich zu stabiler Angina pectoris oder einer gesunden Kontrollpopulation nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu dieser Arbeit wurde in jenen Studien nicht zwischen NSTEMI oder instabiler Angina pectoris differenziert. Coskun et al. [140] untersuchten OPN Serumkonzentrationen in 108 Patienten, wobei sich erhöhte Werte in der Gruppe von Patienten mit NSTEMI und instabiler AP im Vergleich zu stabiler AP bzw. einer gesunden Kontrollgruppe fanden. Zudem waren die OPN-Werte bei Patienten mit instabiler AP im Vergleich zu Patienten mit stabiler AP bzw. der gesunden Kontrollgruppe erhöht. Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Ergebnisse mit einem größeren und vor allem heterogenen Patientenkollektiv ohne artifizielle Kontrollgruppe.

Für IGFBP7 und sST2 existieren keine weiteren vergleichbaren Studien, die die Serumkonzentrationen zwischen Patienten mit Myokardinfarkt, instabiler AP und Brustwandsyndrom miteinander verglichen haben.

Trotz signifikanter Unterschiede in den medianen Serumkonzentrationen, konnte in einer ROC-Analyse jedoch kein Marker eine ausreichende Trennschärfe zwischen instabiler AP und Brustwandsyndrom gewährleisten. Es erscheint somit keiner dieser Marker für eine Differenzierung zwischen Brustwandsyndrom und instabiler Angina pectoris in der Notaufnahme geeignet zu sein.

#### 4.4. Kinetik der Biomarker bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt

Während die Serumkonzentrationen aller Biomarker bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt signifikant erhöht waren, zeigte sich nur für hsTnT, NT-proBNP, sST2, IL-6 und GDF-15 ein signifikanter Anstieg zwischen Baseline- und Verlaufsmessung bei Patienten mit Myokardinfarkt im Vergleich zu Patienten mit Brustwand Syndrom und instabiler AP. Zudem korrelierte der absolute Anstieg zwischen den zwei Messungen für hsTnT, NT-proBNP und sST2 signifikant negativ mit der Zeitdauer seit Symptombeginn. Für GDF-15 und IL-6 fand sich keine signifikante negative Korrelation, was auf eine unterschiedliche Kinetik der Marker beim akuten Myokardinfarkt hinweist.

Mit Einsetzen der myokardialen Ischämie und der daraus entstehenden Nekrose und Inflamationsreaktion im Rahmen eines Myokardinfarktes kommt es zu einem raschen Anstieg der Serumkonzentrationen von hsTnT [141], NT-proBNP [142] und sST2 [112] innerhalb weniger Minuten bis Stunden. Die Spitzenkonzentration von hsTnT wird nach etwa 12h [141], von NT-proBNP [75,129,142–145] nach 8-48h und von sST2 in 6-17h [112] nach Symptombeginn erreicht. Da die Spitzenkonzentration dieser drei Marker zumeist innerhalb von 24h erreicht wird, ist bei zunehmender Symptombdauer bis zur Vorstellung in der Verlaufsmessung kein Anstieg zur Baseline-Messung mehr zu erwarten, was zu der -in dieser Studie festgestellten- negativen Korrelation zwischen Symptombdauer und absolutem Anstieg passt und die bekannten Kinetikprofile bestätigt. Im Gegensatz dazu kommt es bei IL-6 nach 24-72h [75–77] und für GDF-15 innerhalb von 72h [142,146] nach Ischämiebeginn zur Spitzenkonzentration bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Daher ist auch bei länger bestehender Symptomatik noch ein Anstieg zwischen Baseline- und Verlaufsmessung zu erwarten, was in dieser Arbeit auch bestätigt wurde.

Die Serumkonzentrationen von IGFBP7, OPN und ANG-2 zeigten keinen signifikanten Anstieg zwischen Baseline- und Verlaufsmessung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Da diese Biomarker in ihrer (patho-)physiologischen Funktion in die Remodellingvorgänge nach einem Myokardinfarkt involviert sind, ist ein unterschiedliches Kinetikprofil im Vergleich zu Markern der Myonekrose und Inflammation zu erwarten.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass das Design dieser Arbeit nicht zur Kinetikbestimmung der einzelnen Biomarker ausgelegt war und daher die Serumkonzentrationen nur zu zwei Zeitpunkten, die auch nicht fest definiert waren, bestimmt wurden. Dennoch erlauben die gewonnenen Erkenntnisse einen Überblick über die Kinetikprofile der evaluierten Biomarker.

#### 4.5. Biomarker zur Diagnose einer eingeschränkten LVEF

Nach einem akuten Myokardinfarkt kommt es häufig zu Komplikationen. Hierunter fällt insbesondere die akute Herzinsuffizienz. Das Auftreten einer Herzinsuffizienz ist mit einem schlechteren Überleben der Patienten verbunden [50]. Gelingt es diese Patienten frühzeitig zu identifizieren, kann durch entsprechende therapeutische Maßnahmen die Prognose maßgeblich beeinflusst werden [7,52–55]. Während eine Herzinsuffizienz in der Akutphase eines Myokardinfarkts primär eine klinische Diagnose ist, gilt dies nicht uneingeschränkt für den weiteren kurzfristigen Verlauf nach einem Myokardinfarkt. Die echokardiographische Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ist hier für die Diagnosestellung notwendig. Da jedoch die Echokardiographie ein ressourcenintensives Verfahren darstellt, haben Serummarker als Test eine wichtige Stellung im Diagnostikalgorithmus um Patienten zu identifizieren, die eine weiterführende Diagnostik erhalten sollten. Die als Test verwendeten Biomarker sollten dabei eine hohe Sensitivität bzw. einen hohen negativ prädiktiven Wert haben, da eine nicht diagnostizierte Herzinsuffizienz schwerwiegender ist als eine unauffällige Echokardiographie. NT-proBNP ist hierfür ein etablierter Biomarker und wird in den aktuellen Leitlinien [56] als Test empfohlen. In dieser Arbeit wurden die untersuchten Biomarker hinsichtlich ihrer diagnostischen Eigenschaften evaluiert Patienten mit einer eingeschränkten LVEF zu identifizieren.

##### 4.5.1. Evaluation der Baseline-Messung

In der Baseline-Messung fand sich ein signifikant erhöhter Wert aller Biomarker bei Patienten mit einer eingeschränkten LVEF im Vergleich zu Patienten mit einer normalen LVEF. Zudem fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen den Biomarkerkonzentrationen und dem Grad der LVEF Einschränkung. In einer ROC-

Analyse bestätigten sich diese Ergebnisse und alle Marker außer IGFBP7 zeigten eine suffiziente Testcharakteristik, wobei interessanterweise hsTnT, als Marker der Myokardnekrose noch vor NT-proBNP die höchste AUC hatte. Da die Prävalenz einer eingeschränkten LVEF bei Aufnahme in dieser Arbeit bei Patienten mit Myokardinfarkt (60,3%) deutlich höher war als bei Patienten ohne Myokardinfarkt (6,5%), wurde eine logistische Regressionsanalyse mit dem Merkmal „Myokardinfarkt ja/nein“ als Kovariate durchgeführt. Hier wurde ein Myokardinfarkt als signifikanter Confounder bei allen Biomarkern identifiziert. Nur ANG-2 und NT-proBNP waren nach der Korrektur für den Confounder „Myokardinfarkt“ signifikante unabhängige Prädiktoren einer eingeschränkten LVEF bei Aufnahme. Dennoch hatten weder ANG-2 noch NT-proBNP in einer erneuten ROC-Analyse nur von Patienten mit Myokardinfarkt einen diagnostischen Wert zur Identifikation einer eingeschränkten LVEF in diesem Kollektiv. Da alle untersuchten Biomarker bei Patienten mit Myokardinfarkt in der Akutphase erhöht sind, verhindert dies wohl eine Anwendung zum Screening für eine eingeschränkte LVEF zu diesem Zeitpunkt.

#### 4.5.2. Evaluation der Verlaufsmessung

Auch in der Verlaufsmessung zeigten alle Biomarker eine signifikante Korrelation zwischen der Konzentration und dem Grad der LVEF-Einschränkung. ANG-2 zeigte dabei das höchste Maß an Korrelation im Vergleich zu den anderen Markern. In einer ROC-Analyse war die diagnostische Wertigkeit von ANG-2 sogar tendenziell besser als die von NT-proBNP, das als etablierter Marker der Herzinsuffizienz gilt, um Patienten mit einer eingeschränkten LVEF während des stationären Aufenthaltes zu identifizieren. In einer multivariaten Analyse konnten signifikante Kovariaten ausgeschlossen werden. NT-proBNP (als Marker kardialer Druck- und Volumenbelastung) und ANG-2 (als Marker eines kardialen Remodellings) waren in der Regressionsanalyse beide unabhängige signifikante Prädiktoren einer eingeschränkten LVEF in der Verlaufsmessung. Das kombinierte Modell aus ANG-2 und NT-proBNP konnte in einer ROC-Analyse noch bessere diagnostische Eigenschaften demonstrieren als die beiden Marker einzeln für sich, wobei dies hauptsächlich durch eine erhöhte Spezifität in Bereichen hoher Sensitivität gekennzeichnet ist. Bei einer, für einen Screeningtest notwendigen, Sensitivität von

95% zeigte sich für das kombinierte Modell eine deutlich höhere Spezifität von 64% im Vergleich zu ANG-2 (44%) oder NT-proBNP (35%) einzeln. Der negativ prädiktive Wert von ANG-2 und NT-proBNP konnte durch das kombinierte Modell auf 94% gesteigert werden. Im Vergleich dazu zeigten die Marker für sich einen negativ prädiktiven Wert von 90% für ANG-2 bzw. 89% für NT-proBNP.

Bereits in anderen Studien wurde ANG-2 als Marker einer eingeschränkten LVEF untersucht. Chen et al. [147] demonstrierten in 103 Patienten mit akutem Myokardinfarkt signifikant erhöhte Serumkonzentrationen von ANG-2 bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz. Zudem war ANG-2 ebenfalls signifikant negativ mit der linksventrikulären EF korreliert. In einer Regressionsanalyse konnten Chen et al. ANG-2 als unabhängigen signifikanten Prädiktor für eine Herzinsuffizienz identifizieren. Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Ergebnisse mit einem deutlich größeren Patientenkollektiv. Chong et al. [89] konnten in 79 Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz ebenfalls eine signifikante negative Korrelation zwischen der LVEF und ANG-2-Serumkonzentrationen nachweisen. Die Größe und Zusammensetzung der Studienpopulation ist jedoch nicht vergleichbar zu dieser Arbeit.

In dieser Arbeit wurde erstmalig ein kombiniertes Modell aus ANG-2 und NT-proBNP zur Identifikation von Patienten mit eingeschränkter LVEF beschrieben, das verbesserte Testeigenschaften im Vergleich zu den Markern einzeln an sich zeigte. Da jedoch nur ein Teil der Patienten stationär aufgenommen wurde und wiederum nicht jeder Patient dabei eine echokardiographische Untersuchung hatte, können Confounder-Effekte nicht völlig ausgeschlossen werden. Zudem bestand das Kollektiv der Verlaufsmessung zum größten Teil aus Patienten mit instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt, so dass Patienten mit einer Herzinsuffizienz als primäre Entlassdiagnose nicht adäquat repräsentiert waren. Weitere Untersuchungen in einem größeren Kollektiv sind jedoch notwendig, um verlässliche Cut-off-Werte festzulegen und den prognostischen Wert des Modells zu evaluieren.

## 5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde ein neuartiges Biomarkerpanel an 402 Patienten mit akutem Brustschmerz in der Notaufnahme evaluiert. Die acht Markerproteine repräsentieren unterschiedliche pathophysiologische Prozesse. Jeder Biomarker zeigte hinsichtlich der Entlassdiagnose ein spezifisches Verteilungsmuster der Serumkonzentrationen, wobei die Muster zwischen den Markern für die extrazelluläre Matrix und Remodellingvorgänge nur geringe Unterschiede aufwiesen. Alle Marker waren in der Baseline-Messung bei Patienten mit Myokardinfarkt, also mit STEMI oder NSTEMI, im Vergleich zu Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Brustwandsyndrom signifikant erhöht. HsTnT hatte dabei als etablierter Marker die beste Testcharakteristik um Patienten mit einem Myokardinfarkt zu identifizieren. Weitere Marker konnten in der Kombination keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen zu hsTnT beitragen. ANG-2 und NT-proBNP zeigten eine ähnlich gute Leistung Patienten mit einer eingeschränkten LVEF in der Verlaufsmessung zu identifizieren. Ein Modell mit der Kombination aus ANG-2 und NT-proBNP konnte eine noch bessere Testcharakteristik mit erhöhter Spezifität in Bereichen hoher Sensitivität und einem erhöhten negativ prädiktiven Wert vorweisen. Dies war jedoch nicht signifikant unterschiedlich von ANG-2 oder NT-proBNP in der Einzelanalyse.

Als limitierend muss angesehen werden, dass nur ein Teil der Patienten mit Verlaufsmessung der Biomarker auch eine Echokardiographie erhielten, was zu potentiellen Confounder-Effekten geführt haben könnte. Die Beurteilung der LVEF war dazu in den meisten Fällen nur semiquantitativ. Zudem war die Studienpopulation zwar in der Baseline-Messung dem heterogenen Spektrum einer Notaufnahme entsprechend, jedoch hatten die Patienten mit einer Verlaufsmessung zum überwiegenden Anteil einen Myokardinfarkt oder eine instabile Angina pectoris. Da die erste Biomarkermessung bei Patienten mit Myokardinfarkt im Durchschnitt erst 3,9 Stunden nach Symptombeginn erfolgte und hier bereits eine Troponinerhöhung zu erwarten ist, konnten Marker mit schnellerer Kinetik als hsTnT wahrscheinlich keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen demonstrieren. Zuletzt bleibt auch die prognostische Bedeutung der erhobenen Befunde hinsichtlich Mortalität und Lebensqualität unklar.



## Diagnose und Kollektiv

<b>Diagnose-Entlass-Code:</b>	_____ (siehe: Tabelle: Diagnose-Entlasscode)
<b>Unterdiagnose -Entlass-Code:</b>	_____ (siehe: Tabelle: Diagnose-Entlasscode)
<b>Kollektiv:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* AKS-Patienten (eindeutige Diagnose für kardial bedingten Thoraxschmerz) [1]</li> <li>* Nicht_AKS-Patienten (relevante Pathologie für Thoraxschmerz, kardialer oder extrakardialer Genese) [2]</li> <li>* Kontrollen (Ausschluss einer relevanten Pathologie für kardial bedingten Thoraxschmerz) [3]</li> </ul>

## Begleiterkrankungen/Risikofaktoren

Größe:	_____, _____ [m]	Gewicht:	_____, _____ [kg]
Begleiterkrankungen:	ja * nein *	<i>Falls nein, bitte weiter zu „Kardiale Vorgeschichte“</i>	
Adipositas:	ja * nein *	KHK:	ja * nein *
Hypertonie:	ja * nein *	Stabile_AP:	ja * nein *
Diabetes:	ja * nein *	VHF:	ja * nein *
Diabetes-Typ:	* Typ 1 [1] * Typ 2 [2] * weiss nicht [3]	Schrittmacher:	ja * nein *
HLP:	ja * nein *	DEFI:	ja * nein *
Alkohol:	ja * nein *	pAVK:	ja * nein *
Rauchen	* Nichtraucher [0] * Rauchen aktuell [1] * Exraucher [2]	Carotisstenosen:	ja * nein *
		TIA:	ja * nein *
COPD:	ja * nein *	Apoplex:	ja * nein *
COPD-Grad:	1* 2* 3* 4*	Hyperthyreose:	ja * nein *
Asthma:	ja * nein *	Schlafapnoe	ja * nein *

Chron. Niereninsuffizienz:	ja * nein * weiss nicht *	<b>Akutes Nierenversagen jemals: ja * nein *</b>
Niereninsuffizienzgrad:	1* 2* 3* 4* 5*	
Dialysepflicht (vor Einschluss)	ja * nein *	Aktueller HA-Laborbefund vor Einschluss:
Nephrektomie	ja * nein *	HA_Befund vorhanden: ja * nein *
Nephrektomie_Datum	_____	Labordatum: ____ . ____ . ____
Nierentransplantation (NTX)	ja * nein *	Serum-Kreatinin _____ [mg/dl]
NTX_Datum	_____	eGFR _____
Zystenniere	ja * nein *	
Schrumpfniere	ja * nein *	

**Kardiale Vorgeschichte**

Ereignisse	ja * nein * weiss nicht *	Erstereignis (ED), weitere Ereignisse (Jahr)	Anzahl der Ereignisse	Akut-KH
HI:	ja * nein * weiss nicht *	_____ _____	___	
ACVB/ op. Revaskularisation	ja * nein * weiss nicht *	_____ _____	___	
PTCA:	ja * nein * weiss nicht *	_____ _____ _____	___	
Reanimation	ja * nein *			
Defibrillation	ja * nein * weiss nicht *			
Kardiomyopathie	ja * nein * weiss nicht *		XXXXXXXX	
Kardiomyopathie_Gruppe	* DCM [1] * HCM [2] * RCM [3] * ARVC [4] * sekundär [5]	Kardiomyopathie_Ursache	* Myokarditis/inflammatorisch [1] * alkoholisch/toxisch [2] * tachykardieinduziert [3] * peripartal [4] * Muskeldystrophie/neuromuskulär [5] * entzündl. Systemerkrankungen [6] * metabolisch [7] * ischämisch, valvulär, hypertensiv [8] * Tako Tsubo [9]	

**Klinische Symptome/Symptome bei Aufnahme**

Systole: _____	Diastole: _____	HF: _____
Symptombeginn: Datum: ____ / ____ / ____		
Uhrzeit: _____ : _____ : _____		
Symptome seit mehr als 24 h: ja * nein * weiss nicht)		
Symptombeginn in Stunden : _____ , _____ [Stunden]		
SO <sub>2</sub> : _____ [%]	Raumluftsättigung: ja * nein *	
Rasseln: ja * nein *	Killip-Klasse: _____	① = keine Herzinsuffizienzzeichen [1] ② = feinblasige Rasselgeräusche der Lunge, 3. Herzton oder Jugularvenenstauung [2] ③ = Lungenödem [3] ④ = Kardiogener Schock, Hypotonie (RR < 90 mmHg) und Zeichen der peripheren Vasokonstriktion (Oligurie, Zyanose) [4]
Symptomatik:	Führendes Symptom: _____ ([0] – [11])	
Angina pectoris [0]:	ja * nein * →	* typische AP [1] * atypische AP [2] CCS-Klasse _____
Dyspnoe [1]:	ja * nein * →	* Belastungsdyspnoe [1] * Ruhedyspnoe [2]
Palpitation [2]:	ja * nein *	
Thoraxschmerz [3]:	ja * nein * (keine Angina!)	
Oedeme [4]:	ja * nein *	GRACE-SCORE _____
Schwindel [5]:	ja * nein *	
Synkope [6]:	ja * nein *	
Übelkeit/Erbrechen [7]:	ja * nein *	
Infekt [8]:	ja * nein *	
Kardiogener Schock [9]	ja * nein *	
Dekomp. Herzinsuffizienz [10]	ja * nein *	
Hypotonie [11]	ja * nein *	

**Therapie akut (Notfalltherapie)**

Reanimation_a	ja * nein *	Reanimationsgrund_a:	* Asystolie [1] * elektromech. Entkopplung [2] * pulslose ventrikuläre Tachykardie [3] * Kammerflimmern [4] * weiss nicht [5]
Defibrillation_a	ja * nein *		
Intubation_a	ja * nein *		
Diurese_a	ja * nein *		

**EKG bei Aufnahme** (EKG-akut in der NA) Datum: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_ : \_\_\_\_ : \_\_\_\_

Ischämie: <ul style="list-style-type: none"> <li>* keine Ischämiezeichen [0]</li> <li>* ST-Hebung [1]</li> <li>* ERBS ohne anhaltende ST-Hebung [2]</li> <li>* <b>neu</b> aufgetretener LBBB [3]</li> <li>* <b>vorbekannter</b> LBBB [4]</li> <li>* weiss nicht [5]</li> <li>* <b>vorbekannter</b> LBBB mit ST-Hebung [6]</li> </ul>		T-Welle: <ul style="list-style-type: none"> <li>* keine Veränderung der T-Welle [0]</li> <li>* Veränderung der T-Welle [1]</li> </ul>
STEMI-Lokalisation: <ul style="list-style-type: none"> <li>* VW [1]</li> <li>* HW [2]</li> <li>* LW [3]</li> </ul>	ST-Strecke: <ul style="list-style-type: none"> <li>* keine Veränderung der ST-Strecke [0]</li> <li>* ST-Senkung <math>\geq 0,5</math> mm [1]</li> <li>* ST-Senkung <math>\geq 1,0</math> mm [2]</li> <li>* ST-Senkung <math>\geq 2,0</math> mm [3]</li> <li>* ST-Senkung kombiniert mit transienten ST-Hebungen [4]</li> </ul>	
Rhythmus <ul style="list-style-type: none"> <li>* SR [1] * Vorhofflattern [3] * anderer Rhythmus [5] * Schrittmacher-Rhythmus [7]</li> <li>* AA [2] * Ersatzrhythmus [4] * weiss nicht [6]</li> </ul>		
VHF <ul style="list-style-type: none"> <li>* Lone AF (paroxysmales VHF ohne Begleiterkrankungen) [1] * paroxysmal VHF [2]</li> <li>* persistierendes VHF [3] * langanhaltendes persistierendes VHF [4] * permanentes VHF [5]</li> </ul>		
Frequenz: Hf ____ [bpm] <ul style="list-style-type: none"> <li>* normofrequent: SR: 60-100; VHF: <math>\leq 110</math> [1]</li> <li>* tachykard [2]</li> <li>* bradykard [3]</li> <li>* weiss nicht [4]</li> </ul>	Tachykardie: <ul style="list-style-type: none"> <li>* VT [1]</li> <li>* AVnRT [2]</li> <li>* AVRT [3]</li> <li>* AT [4]</li> <li>* weiss nicht [5]</li> <li>* Sinustachykardie [6]</li> </ul>	Bradykardie: <ul style="list-style-type: none"> <li>* Wenckebach [1]</li> <li>* Mobitz [2]</li> <li>* 3. Grades [3]</li> <li>* weiss nicht [4]</li> <li>* Sinusbradykardie [5]</li> </ul>

**Echo bei Aufnahme** (Echo-akut in der NA) Datum: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_ : \_\_\_\_ : \_\_\_\_

ISD_a: _____ [mm] (Nativwert)	
PWD_a: _____ [mm] (Nativwert)	
LVEDD_a: _____ [mm] (Nativwert)	
LVESD_a: _____ [mm] (Nativwert)	
Ventrikeldilatation_a: ja * nein * weiss nicht *	Ventrikeldilatation_Ort_a: <ul style="list-style-type: none"> <li>* LV dilatiert [1]</li> <li>* RV dilatiert [2]</li> <li>* LV+RV dilatiert [3]</li> </ul>
Vorhofdilatation_a: ja * nein * weiss nicht *	Vorhofdilatation_Ort_a: <ul style="list-style-type: none"> <li>* LA dilatiert [1]</li> <li>* RA dilatiert [2]</li> <li>* LA+RA dilatiert [3]</li> </ul>
LVH_a: ja * nein * weiss nicht *	LVH_Art_a: <ul style="list-style-type: none"> <li>* konzentrisch [1]</li> <li>* exzentrisch [2]</li> <li>* weiss nicht [3]</li> </ul>

Cor_pulmonale_a:	ja * nein * weiss nicht *		
EF_a:	_____ [%]	EF-Grad_a:	* normale EF (>55%) [0] * leicht reduziert (45-55%) [1] * mittelgradig reduziert (35-45%) [2] * höhergradig reduziert (< 35%) [3]
Aortenwurzel_a:	_____ [mm]		
Aorta-asc_a:	_____ [mm]	Aorta-asc_Grad_a:	* regelrecht [0] * dilatiert [1]
WBS_a:	ja * nein * weiss nicht *	WBS_Art_a:	* regional [1] * global [2] * weiss nicht [3]
Herzwand-Aneurysma_a:	ja * nein * weiss nicht *		
Klappenvitien_a:	ja * nein * weiss nicht *		
AK_Vitium_a:	ja * nein * weiss nicht *		
AKI_a:	ja * nein * weiss nicht *	AKI_Grad_a:	* leichtgradig [1] * mäßig [2] * mittelgradig [3] * höhergradig [4]
AKS_a:	ja * nein * weiss nicht *	AKS_Grad_a:	* leichtgradig [1] * mäßig [2] * mittelgradig [3] * höhergradig [4]
MK-Vitium_a:	ja * nein * weiss nicht *		
MKI_a:	ja * nein * weiss nicht *	MKI_Grad_a:	* leichtgradig [1] * mäßig [2] * mittelgradig [3] * höhergradig [4]
MKS_a:	ja * nein * weiss nicht *	MKS_Grad_a:	* leichtgradig [1] * mäßig [2] * mittelgradig [3] * höhergradig [4]
TKI_a:	ja * nein * weiss nicht *	TKI_Grad_a:	* leichtgradig [1] * mäßig [2] * mittelgradig [3] * höhergradig [4]
Klappenersatz_a:	ja * nein * weiss nicht *	Klappenersatz_Art_a:	* AKE [1] * MKE [2] * AKE + MKE [3]

PAP_sys_a: _____ [mm Hg]	PAP_Grad_a: <ul style="list-style-type: none"> <li>* normal (<math>\leq 30</math> mmHg) [1]</li> <li>* erhöht (<math>&gt; 30</math> mmHg) [2]</li> <li>* weiss nicht [3]</li> </ul>
VCI_Dia_a: <ul style="list-style-type: none"> <li>* Diameter <math>&lt; 2</math> cm [1]</li> <li>* Diameter <math>&gt; 2</math> cm [2]</li> <li>* weiss nicht [3]</li> </ul>	VCI_Atem_a <ul style="list-style-type: none"> <li>* atemmoduliert [1]</li> <li>* nicht atemmoduliert [2]</li> <li>* weiss nicht [3]</li> </ul>
Perikarderguss_a: ja * nein * weiss nicht *	Perikarderguss-Grad_a: <ul style="list-style-type: none"> <li>* leicht [1]</li> <li>* mäßig [2]</li> <li>* mittel [3]</li> <li>* schwer [4]</li> </ul>

**Echo im Verlauf/Kontrollecho**

Datum: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Uhrzeit: \_\_\_\_ : \_\_\_\_ : \_\_\_\_

ISD_v: _____ [mm] (Nathwert)	
PWD_v: _____ [mm] (Nathwert)	
LVEDD_v: _____ [mm] (Nathwert)	
LVESD_v: _____ [mm] (Nathwert)	
Ventrikeldilatation_v: ja * nein * weiss nicht *	Ventrikeldilatation_Ort_v: <ul style="list-style-type: none"> <li>* LV dilatiert [1]</li> <li>* RV dilatiert [2]</li> <li>* LV+RV dilatiert [3]</li> </ul>
Vorhofdilatation_v: ja * nein * weiss nicht *	Vorhofdilatation_Ort_v: <ul style="list-style-type: none"> <li>* LA dilatiert [1]</li> <li>* RA dilatiert [2]</li> <li>* LA+RA dilatiert [3]</li> </ul>
LVH_v: ja * nein * weiss nicht *	LVH_Art_v: <ul style="list-style-type: none"> <li>* konzentrisch [1]</li> <li>* exzentrisch [2]</li> <li>* weiss nicht [3]</li> </ul>
Cor_pulmonale_v: ja * nein * weiss nicht *	
EF_v: _____ [%]	EF-Grad_v: <ul style="list-style-type: none"> <li>* normale EF (<math>&gt; 55\%</math>) [0]</li> <li>* leicht reduziert (45-55%) [1]</li> <li>* mittelgradig reduziert (35-45%) [2]</li> <li>* höhergradig reduziert (<math>&lt; 35\%</math>) [3]</li> </ul>
Aortenwurzel_v: _____ [mm]	
Aorta-asc_v: _____ [mm]	Aorta-asc_Grad_v: <ul style="list-style-type: none"> <li>* regelrecht [0]</li> <li>* dilatiert [1]</li> </ul>
WBS_v: ja * nein * weiss nicht *	WBS_Art_v: <ul style="list-style-type: none"> <li>* regional [1]</li> <li>* global [2] * weiss nicht [3]</li> </ul>
Herzwand-Aneurysma_v: ja * nein * weiss nicht *	

<i>Klappenvitien_v:</i>	ja * nein * weiss nicht *		
AK_Vitium_v:	ja * nein * weiss nicht *		
AKI_v:	ja * nein * weiss nicht *	AKI_Grad_v:	* leichtgradig [1] * mäßig [2] * mittelgradig [3] * höhergradig [4]
AKS_v:	ja * nein * weiss nicht *	AKS_Grad_v:	* leichtgradig [1] * mäßig [2] * mittelgradig [3] * höhergradig [4]
MK-Vitium_v:	ja * nein * weiss nicht *		
MKI_v:	ja * nein * weiss nicht *	MKI_Grad_v:	* leichtgradig [1] * mäßig [2] * mittelgradig [3] * höhergradig [4]
MKS_v:	ja * nein * weiss nicht *	MKS_Grad_v:	* leichtgradig [1] * mäßig [2] * mittelgradig [3] * höhergradig [4]
TKI_v:	ja * nein * weiss nicht *	TKI_Grad_v:	* leichtgradig [1] * mäßig [2] * mittelgradig [3] * höhergradig [4]
Klappenersatz_v:	ja * nein * weiss nicht *	Klappenersatz_Art_v:	* AKE [1] * MKE [2] * AKE + MKE [3]
PAP_sys_v:	_____ [mm Hg]	PAP_Grad_v:	* normal ( $\leq 30$ mmHg) [1] * erhöht ( $> 30$ mmHg) [2] * weiss nicht [3]
VCI_Dia_v:	* Diameter < 2cm [1] * Diameter > 2 cm [2] * weiss nicht [3]	VCI_Atem_v:	* atemmoduliert [1] * nicht atemmoduliert [2] * weiss nicht [3]
Perikarderguss_v	ja * nein * weiss nicht *	Perikarderguss-Grad_v:	* leicht [1] * mäßig [2] * mittel [3] * schwer [4]

**HK bei Aufnahme und stationärem Aufenthalt**

<b>HK_1_Datum:</b> ___ / ___ / _____ <b>HK_1_Uhrzeit:</b> ___ / ___ <b>HK-Filmnr.</b> _____ / _____ <b>Zeit nach Symptombeginn:</b> _____, ___ [h] <b>HK_1_Modus:</b> * nur diagn. HKU [1] * diagnostisch + PTCA/Stent [2] * nur PTCA/Stent [3] <b>Kontrastmittel-Menge_1 (KM):</b> _____ [ml] <b>Kontrastmittelart_1:</b> * Accupaque [1] * Visipaque [2]		<b>HK_2_Datum:</b> ___ / ___ / _____ <b>HK_2_Uhrzeit:</b> ___ / ___ <b>HK_2_Modus:</b> * nur diagn. HKU [1] * diagnostisch + PTCA/Stent [2] * nur PTCA/Stent [3] <b>Kontrastmittel-Menge_2 (KM):</b> _____ [ml] <b>Kontrastmittelart_2:</b> * Accupaque [1] * Visipaque [2] <b>HK_3_Datum:</b> ___ / ___ / _____ <b>HK_3_Uhrzeit:</b> ___ / ___ <b>HK_3_Modus:</b> * nur diagn. HKU [1] * diagnostisch + PTCA/Stent [2] * nur PTCA/Stent [3] <b>Kontrastmittel-Menge_3 (KM):</b> _____ [ml] <b>Kontrastmittelart_3:</b> * Accupaque [1] * Visipaque [2]	
<b>Kontrastmittel-Gesamtmenge:</b> _____ [ml] (alle Sitzungen)			
KHK (Stenose >50%):	ja * nein *	Vorhandene Stents:	ja * nein *
Plaques:	ja * nein *	Bypass:	ja * nein *
KHK-Ausschluss:	ja * nein *	Hypoplastische Gefäße	ja * nein *
Gefäßzahl:	* kein Gefäß [0]; * 1 Gefäß [1]; * 2 Gefäße [2]; * 3 Gefäße [3]		
HS (Hauptstamm)-Stenose ≥30%:	ja * nein *		
Laevokardiographie:	ja * nein *		
EF_HK:	_____ %		
LVEDV_HK:	_____ ml		
Kardiomyopathie_HK:	* keine[0] * DCM[1] * HCM [2] * andere KM [3] * weiss nicht [4]		
LVH_HK:	ja * nein * weiss nicht * →	LVH_Art_HK:	* konzentrisch [1]; * exzentrisch [2]; * weiss nicht [3]
WBS_HK:	ja * nein * weiss nicht * →	WBS_Art_HK:	* regional [1]; * global [2]; * weiss nicht [3]
Herzwand-Aneurysma_HK:	ja * nein * weiss nicht *		
<i>Klappenvitien_HK:</i>	ja * nein * weiss nicht *		
AK_Vitium_HK:	ja * nein * weiss nicht *		
AKI_HK:	ja * nein * weiss nicht *		
AKI_Grad_HK:	* leichtgradig [1]; * mäßig [2]; * mittelgradig [3]; * höhergradig [4]		
AKS_HK:	ja * nein * weiss nicht *		
AKS_Grad_HK:	* leichtgradig [1]; * mäßig [2]; * mittelgradig [3]; * höhergradig [4]		

MK_Vitium_HK:	ja * nein * weiss nicht *
MKI_HK:	ja * nein * weiss nicht *
MKI_Grad_HK:	* leichtgradig [1]; * mäßig [2]; * mittelgradig [3]; * höhergradig [4]
MKS_HK:	ja * nein * weiss nicht *
MKS_Grad_HK:	* leichtgradig [1]; * mäßig [2]; * mittelgradig [3]; * höhergradig [4]

<b>Läsionen &gt;70%-aktuell</b> (HS > 50%)	<b>ja * nein *</b>	<b>KHK bezogene Therapie</b>	<b>ja * nein *</b>
		Intervention/-en: ja * nein *	
		ACVB: ja * nein *	ACVB-Datum: ___ / ___ / ____
		Re-ACVB: ja * nein *	

<b>Therapie aktueller Läsionen &gt;70%</b>				<b>Legende</b>	<b>Läsions-Typ</b>	<b>Interventionstyp</b>
Anzahl <i>aller</i> intervenierter Läsionen _____ (1-n) (während des Akutaufenthaltes)				Gefäß		
Läsion	Gefäß	Läsionstyp	Interventionstyp	RIVA [1] RD [2] RS [3] RCX [4] RMS [5] RPLS [6] RCA [7] RIVP [8] RPLD [9]	Stenose nativ [1] Stenose Instent [2] Stenose nativ+Instent[3] Verschluss nativ [4] Verschluss Instent [5] Bypass Stenose [6] Bypass Verschluss [7] Bifurkation [8]	DES [1] BMS [2] DES + BMS [3] DEB [4] DES + DEB [5] frustrane Intervention [6] Absorb Stent [7] Bypass [8]
Läsion 1	_____	_____	_____			
Läsion 2	_____	_____	_____			
Läsion 3	_____	_____	_____	R. intermedius [10] Anderes Gefäß [11] Hauptstamm [12] ACVB_RCX [13] ACVB_RCA [14] ACVB_RIA [15] IMA_RIA [16] ACVB_R.intermedius [17]		
Läsion 4	_____	_____	_____			
.....						

<b>HK-bedingte Komplikationen:</b>	<b>ja * nein *</b>
Postprozedural neuer Herzinfarkt	ja * nein *
Postprozedural neue TIA/Apoplex	ja * nein *
Notfall-CABG	ja * nein *
Therapiebedürftige Majorblutung	ja * nein *
Minorblutung	ja * nein *
Gefäßthrombose	ja * nein *
Aneurysma spurium	ja * nein *
Akute Niereninsuffizienz	ja * nein *
Reanimation prozedural	ja * nein *
Elektrokardioversion prozedural	ja * nein *
Gefäßdissektion	ja * nein *

**CT während Akutaufenthaltes**

CT mit Kontrastmittel: ja \* nein \*    Wenn ja:  
 CT-Datum\_1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_    Uhrzeit\_1: \_\_\_:\_\_\_:\_\_\_    KM-Menge\_1: \_\_\_ [ml]  
 CT-Datum\_2: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_    Uhrzeit\_2: \_\_\_:\_\_\_:\_\_\_    KM-Menge\_2: \_\_\_ [ml]

**MRT während Akutaufenthaltes**

MRT mit Kontrastmittel: ja \* nein \*    Wenn ja:  
 MRT-Datum: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_    Uhrzeit: \_\_\_:\_\_\_:\_\_\_    KM-Menge: \_\_\_ [ml]

**Ereignisse im Verlauf *außer* HK-bedingter Komplikationen (während stationären Aufenthaltes)**

Ereignisse	ja * nein *	Therapien:	ja * nein *
		Ausschließlich konservativ	ja * nein *
Kardiogener Schock	ja * nein *	Reanimation Reanimationsgrund:	ja * nein * * Asystolie [1] * elektromech. Entkopplung [2] * pulslose ventrikuläre Tachykardie [3] * Kammerflimmern [4] * weiss nicht [5]
Kardiale Dekompensation	ja * nein *	Defibrillation	ja * nein *
TIA/Apoplex	ja * nein *	Intubation	ja * nein *
Therapiebedürftige Major_Blutung	ja * nein *	ECMO	ja * nein *
Niereninsuffizienz (Krea >0,3 mg/dl) RIFLE-Stadium: * Risk [1] * Injury [2] * Failure [3] * Loss [4] * End-stage RD[5]	ja * nein *	Blutkonserven	ja * nein *
Infekt	ja * nein *	Dialyse Dialysepflicht:	ja * nein * * temporär [1] * permanent [2]
Multiorganversagen	ja * nein *	Diurese intravenös	ja * nein *
VHF	ja * nein *	SM-Implantation	ja * nein *
Reinfarkt	ja * nein *	DEFI-Implantation	ja * nein *
	ja * nein *	Klappen-OP	ja * nein *
	ja * nein *	Kardioversion	ja * nein *
	ja * nein *	EPU-Ablation	ja * nein *
	ja * nein *	PTA	ja * nein * PTA-Ort: * Nierenarterie [1] * Carotis [2] * periphere Gefäße [3]
		Antibiotika	ja * nein *
		Angiographie	ja * nein *

Medikamente	VOR Einschluss (häusliche Medikation oder Verlegungsmedikation)	Entlassmedikation
β-Blocker	ja * nein *	ja * nein *
ACE-Hemmer/AT-1-Antagonisten	ja * nein *	ja * nein *
Calciumkanalblocker	ja * nein *	ja * nein *
Diuretikum (Schleifen-/Thiazid-Diuretikum)	ja * nein *	ja * nein *
Spirinolacton	ja * nein *	ja * nein *
ASS	ja * nein *	ja * nein *
Marcumar	ja * nein *	ja * nein *
NOAK (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban)	ja * nein *	ja * nein *
Niedermolekulares Heparin (NMH)	ja * nein *	ja * nein *
Clopidogrel	ja * nein *	ja * nein *
Prasugrel	ja * nein *	ja * nein *
Ticagrelor	ja * nein *	ja * nein *
Amiodaron/Sotalol	ja * nein *	ja * nein *
Digitalis	ja * nein *	ja * nein *
Statin	ja * nein *	ja * nein *
Ivabradin	ja * nein *	ja * nein *
Chemotherapeutika	ja * nein *	ja * nein *
Antibiotika	ja * nein *	ja * nein *
NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika)	ja * nein *	ja * nein *

### Visitenübersicht

Visite		
Visite 1: (Notaufnahme)	ja * nein *	1=vollständig 2=Urin fehlt 3=Blut fehlt 4= Urin+Blut fehlt
Visite 2: (2. Tag)	ja * nein *	1=vollständig 2=Urin fehlt 3=Blut fehlt 4= Urin+Blut fehlt
Visite 3: (Visite nach HKU 1 Tag nach HK)	ja * nein *	1=vollständig 2=Urin fehlt 3=Blut fehlt 4= Urin+Blut fehlt
Visite 4 (Entlasstag)	ja * nein * Mehrfachabnahme ja * nein *	1=vollständig 2=Urin fehlt 3=Blut fehlt 4= Urin+Blut fehlt

**Diagnosecode "Brustschmerz"**

Code	Diagnose-Entlass-Code	Code	Unterdiagnose
1	Akutes Koronarsyndrom (AKS)	1	Akuter STEMI
		2	NSTEMI
		3	Instabile AP
		4	Subakuter STEMI
2	Thorakales Schmerzsyndrom	5	Muskuloskelettal
		6	psychogen
		7	Körperliche Belastung/Exsikkose
3	Vasoplastische Angina		
4	Unbelegt		
5	Aortendissektion	8	Nicht-operationswürdige Dissektion
		9	Operationswürdige Dissektion
6	Unklare Reanimation		
7	Hypertonus	10	Hypertensive Entgleisung
		11	Hypertensive Krise
		12	Hypertensiver Notfall
8	Kritische Erkrankung	15	Sepsis
		16	Herzkontusion nach Unfall
		17	Rhabdomyolyse
		18	Verbrennung
		19	Pneumothorax
		20	ICD-Auslösung adäquat
		21	ICD-auslösung inadäquat
		22	Lungenembolie
9	Rhythmusstörung-Tachykardie	30	Sinustachykardie
		31	Palpitationen
		32	Vorhofflattern
		33	Tachyarrhythmia absoluta
		34	AVnRT
		35	AVRT
		36	FAT
		37	Ventrikuläre Tachykardie
		38	Kammerflattern
		39	Kammerflimmern
10	Rhythmusstörung-Bradykardie	50	Sinusbradykardie
		51	Bradyarrhythmia absoluta
		52	Sick-Sinus-Syndrom
		53	AV-Block 2. Grades Typ Wenckebach
		54	AV-Block 2. Grades Typ Mobitz
		55	AV-Block 3. Grades
		56	Asystolie
		57	Elektromechanische Entkopplung
11	Rhythmusstörung-normofrequenter Rhythmus	70	VHF
		71	Vorhofflattern
		72	FAT
		73	VES
12	Höhergradiges Klappenvitium	80	Aortenstenose
		81	Aorteninsuffizienz
		82	Mitralklappenstenose
		83	Mitralklappeninsuffizienz
13	Synkope	90	Vaskulär bedingte Synkope
		91	Orthostatische Hypotonie
		92	Vasovagale Synkope
		93	Neurokardiogene Synkope
		94	Viszerale Synkope

		95	Stenosen der Hirnarterien
		96	Karotissinus-Synkope
		97	Reflexsynkope bei Aortenstenose
		98	Subclavian-Steal-Syndrom
		99	Kardial bedingte Synkope
		100	Vorhofmyxom
		101	Medikamentös induzierte Synkope
		102	Antiarrhythmika
		103	Antihypertensiva
		104	Psychogene Synkope
14	Schwindel	110	Peripher-vestibulärer Schwindel
		111	Zentral-vestibulärer Schwindel
		112	Nicht-vestibulärer Schwindel (inkl. Pseudoschwindel)
15	Entzündung	120	Myokarditis
		121	Perikarditis
		122	Perimyokarditis
		123	Dressler-Syndrom
		124	Pericarditis epistenocardia
		125	Endokarditis
16	Kardiomyopathie	130	Tako Tsubo_Kardiomyopathie
		131	HCM/HOCM
		132	DCM
		133	Infiltrative Myokarderkrankung
		134	Ischämische Kardiomyopathie
		135	Diastolische Dysfunktion
17	Z.n. medizinischen Eingriff	140	Ablationstherapie
		141	Kardioversion
		142	Defibrillation
		143	Endomyokardbiopsie
18	Pneumologischer Formenkreis	150	COPD exacerbiert
		151	Asthma exacerbiert
		152	Pneumonie
		153	Bronchitis
		154	Pleuritis
		155	Asthma
19	Neurologischer Formenkreis	160	Ischämisch bedingter Hirninfarkt
		161	Makroangiopathie (Atherosklerose grosser intra- und extrakranieller Hirngefässe)
		162	Mikroangiopathie (Erkrankung kleiner Hirngefässe: lakunär, subkortikal, Hirnstamm)
		163	Nichtatherosklerotische Ursachen (Vaskulopathien, Koagulopathien)
		164	Emboliebedingter Schlaganfall
		165	Schlaganfall infolge kardiogener Embolie
		166	Schlaganfall infolge aortogener Embolie
		167	Schlaganfall infolge Hirnblutung (Hämorrhagie)
		168	Subarachnoidalblutung
20	Hypothyreose		
21	Gastrointestinaler Formenkreis	170	Gastroösophagealer Reflux
		171	Gastritis
		172	Bolusgeschehen
		173	Gastroenteritis
		174	Roemheld-Syndrom
		175	Akute Pankreatitis
22	Kardiale Dekompensation	180	DCM
		181	ICM
		182	Diastolische Dysfunktion
		182	Diastolische Dysfunktion
		183	Kardiogener Schock
23	Nephrologischer Formenkreis	190	Urosepsis mit akutem Nierenversagen
		191	Akutes Nierenversagen

## 6.2. Biomarkerkonzentrationen bei Patienten mit und ohne Myokardinfarkt

Tabelle mit den Medianen ( $\pm$ Interquartilsabstand) der Biomarkerkonzentrationen in der Baseline- und Verlaufsmessung bei Patienten mit (STEMI, NSTEMI) und ohne (instabile Angina pectoris, Brustwandsyndrom) Myokardinfarkt. Delta-Werte sind die Mediane ( $\pm$ Interquartilsabstand) der Veränderung der Serumkonzentration zwischen Baseline- und Verlaufsmessung bei dem einzelnen Patienten. Die Werte von hsTnT, NT-proBNP, IL-6, sST2 und GDF-15 sind in pg/ml angegeben, die Werte von ANG-2, IGFBP7 und OPN sind in ng/ml angegeben. Signifikanztestungen: \* Median signifikant unterschiedlich gegenüber instabiler AP und Brustwandsyndrom mit  $p < 0,05$ , # Median signifikant unterschiedlich gegenüber instabiler AP und Brustwandsyndrom mit  $p < 0,01$ , § Median signifikant unterschiedlich gegenüber instabiler AP und Brustwandsyndrom mit  $p < 0,001$ .

	Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI)						Instabile Angina pectoris, Brustwandsyndrom								
	Baseline-Messung		Verlaufsmessung		Delta		Baseline-Messung		Verlaufsmessung		Delta				
hsTnT	165	$\pm$ 771	§	1390	$\pm$ 3180	§	411	$\pm$ 2340	§	9.36	$\pm$ 9.27	14.3	$\pm$ 16.7	1.88	$\pm$ 9.75
NT-proBNP	765	$\pm$ 1890	§	1520	$\pm$ 2870	§	350	$\pm$ 1330	§	138	$\pm$ 350	176	$\pm$ 375	-28.9	$\pm$ 205
IL-6	6.71	$\pm$ 13.6	§	16.2	$\pm$ 28.4	§	5.56	$\pm$ 14.4	#	3.14	$\pm$ 4.36	5.73	$\pm$ 5.57	2.19	$\pm$ 4.85
sST2	29.7	$\pm$ 17.4	§	37.4	$\pm$ 35.6	§	5.34	$\pm$ 29.2	§	24.1	$\pm$ 14.5	22.6	$\pm$ 8.89	-2.02	$\pm$ 4.43
ANG-2	2.22	$\pm$ 1.48	§	2.39	$\pm$ 2.04	§	0.03	$\pm$ 0.66		1.73	$\pm$ 0.99	1.65	$\pm$ 0.81	-0.04	$\pm$ 0.45
IGFBP7	166	$\pm$ 58.5	*	161	$\pm$ 62.0		-1.32	$\pm$ 21.8		151	$\pm$ 38.3	150	$\pm$ 33.5	-8.03	$\pm$ 18.2
OPN	14.8	$\pm$ 11.2	#	17.2	$\pm$ 19.2	*	1.27	$\pm$ 4.25		12.5	$\pm$ 8.77	14.8	$\pm$ 8.90	1.01	$\pm$ 3.66
GDF-15	2080	$\pm$ 2220	§	2180	$\pm$ 2620	§	308	$\pm$ 923	#	1150	$\pm$ 1380	1410	$\pm$ 1410	-13.6	$\pm$ 431

### 6.3. Biomarkerkonzentrationen in der Baseline-Messung nach Entlassdiagnose

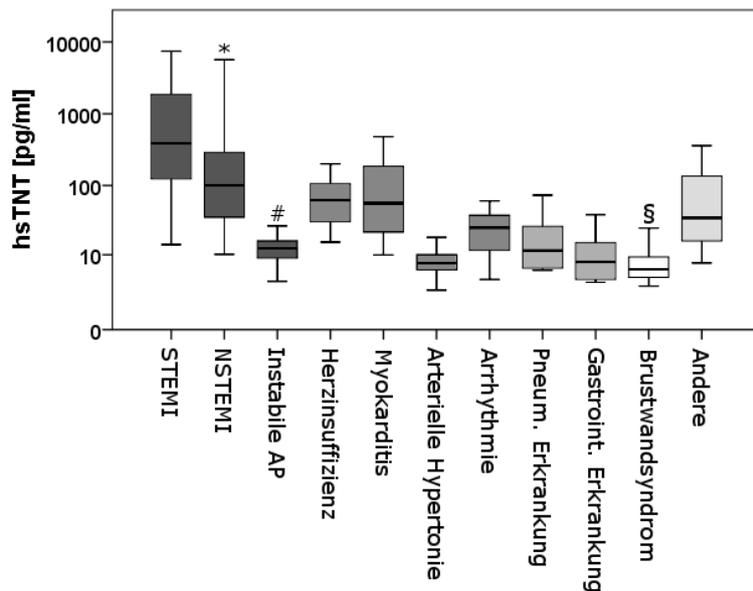
Tabelle mit den Medianen ( $\pm$ Interquartilsabstand) der Serumkonzentrationen der Biomarker gruppiert nach Entlassdiagnose in der Baseline-Messung. Die Werte für hsTnT, NT-proBNP IL-6, sST2 und GDF-15 sind in [pg/ml], die Werte für ANG-2, IGFBP7 und OPN sind in [ng/ml] angegeben.

	STEMI	NSTEMI	Instabile AP	CHF	Myokarditis	Art. Hypertonie	Arrhythmie	Pneumologische Erkrankung	Gastrointest. Erkrankung	Brustwand-syndrom	andere
<b>hsTnT</b>	390 $\pm$ 1880	99.8 $\pm$ 259	12.4 $\pm$ 7.45	61.9 $\pm$ 104	57.6 $\pm$ 360	7.44 $\pm$ 4.61	25.1 $\pm$ 27.6	11.7 $\pm$ 31.8	8.03 $\pm$ 15.0	5.91 $\pm$ 4.99	34.7 $\pm$ 123
<b>NT-proBNP</b>	485 $\pm$ 2460	778 $\pm$ 1290	244 $\pm$ 583	4450 $\pm$ 23400	420 $\pm$ 919	87.7 $\pm$ 315	1290 $\pm$ 3340	321 $\pm$ 1080	72.7 $\pm$ 126	51.7 $\pm$ 105	1170 $\pm$ 4420
<b>IL-6</b>	10.0 $\pm$ 20.1	5.64 $\pm$ 6.26	3.37 $\pm$ 5.27	7.98 $\pm$ 5.70	8.01 $\pm$ 16.1	3.40 $\pm$ 4.06	6.07 $\pm$ 13.8	43.7 $\pm$ 167	6.85 $\pm$ 20.1	2.59 $\pm$ 2.91	11.9 $\pm$ 26.4
<b>sST2</b>	33.2 $\pm$ 22.6	27.8 $\pm$ 13.3	23.4 $\pm$ 13.3	47.3 $\pm$ 27.7	33.5 $\pm$ 28.4	19.4 $\pm$ 11.0	32.0 $\pm$ 32.8	33.5 $\pm$ 103	23.4 $\pm$ 31.2	24.6 $\pm$ 16.2	29.0 $\pm$ 19.6
<b>ANG-2</b>	2.59 $\pm$ 2.78	2.19 $\pm$ 1.44	1.76 $\pm$ 0.83	4.88 $\pm$ 4.15	1.23 $\pm$ 3.57	1.77 $\pm$ 0.67	1.97 $\pm$ 1.53	2.67 $\pm$ 2.92	1.55 $\pm$ 0.94	1.60 $\pm$ 1.11	1.49 $\pm$ 1.91
<b>IGFBP7</b>	156 $\pm$ 46.8	174 $\pm$ 58.5	164 $\pm$ 37.6	240 $\pm$ 52.0	120 $\pm$ 139	141 $\pm$ 48.0	193 $\pm$ 142	158 $\pm$ 84.5	149 $\pm$ 45.7	141 $\pm$ 34.9	163 $\pm$ 51.1
<b>OPN</b>	13.7 $\pm$ 10.1	16.9 $\pm$ 15.4	14.7 $\pm$ 8.99	34.7 $\pm$ 77.2	12.3 $\pm$ 3.22	13.3 $\pm$ 4.44	18.3 $\pm$ 23.2	19.9 $\pm$ 30.0	13.8 $\pm$ 5.05	10.6 $\pm$ 5.12	21.3 $\pm$ 14.8
<b>GDF-15</b>	1580 $\pm$ 2390	2190 $\pm$ 2040	1440 $\pm$ 1340	3280 $\pm$ 5740	667 $\pm$ 584	1200 $\pm$ 808	1850 $\pm$ 1550	1450 $\pm$ 2400	998 $\pm$ 2230	810 $\pm$ 708	1110 $\pm$ 1350

## 6.4. Boxplot Analyse der Baseline-Messung nach Entlassdiagnose

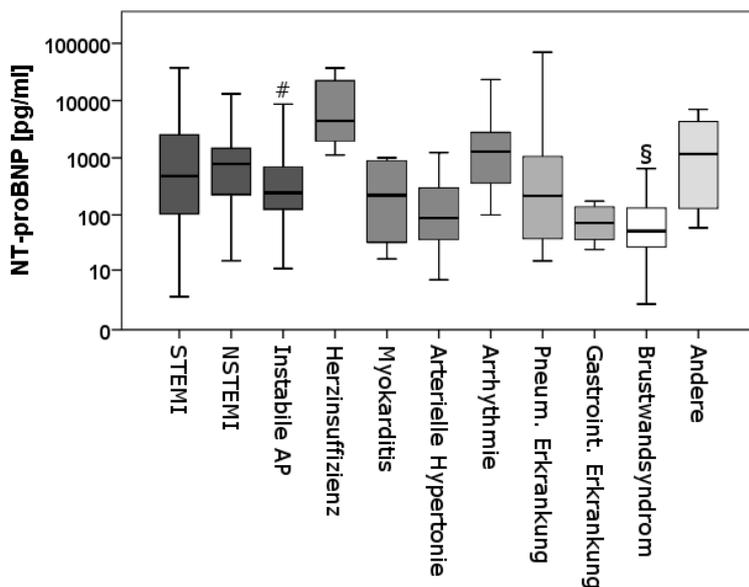
### 6.4.1. hsTnT

Boxplot Analyse der Baseline-Serumkonzentrationen von hsTnT hinsichtlich der Entlassdiagnose des Patienten. \* signifikant unterschiedlich zu STEMI ( $p < 0,05$ ), # signifikant unterschiedlich zu NSTEMI ( $p < 0,05$ ), § signifikant unterschiedlich zu instabiler AP ( $p < 0,05$ ).



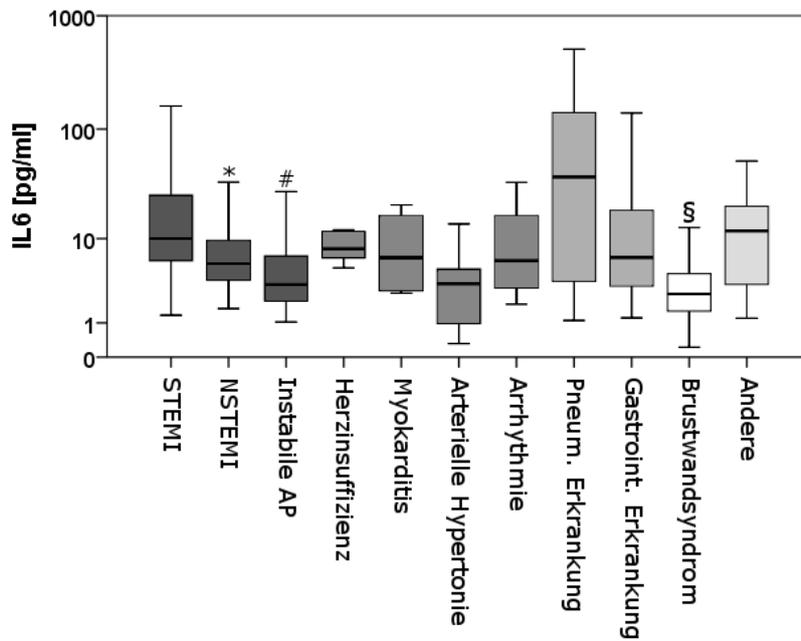
### 6.4.2. NT-proBNP

Boxplot Analyse der Baseline-Serumkonzentrationen von NT-proBNP hinsichtlich der Entlassdiagnose des Patienten. \* signifikant unterschiedlich zu STEMI ( $p < 0,05$ ), # signifikant unterschiedlich zu NSTEMI ( $p < 0,05$ ), § signifikant unterschiedlich zu instabiler AP ( $p < 0,05$ ).



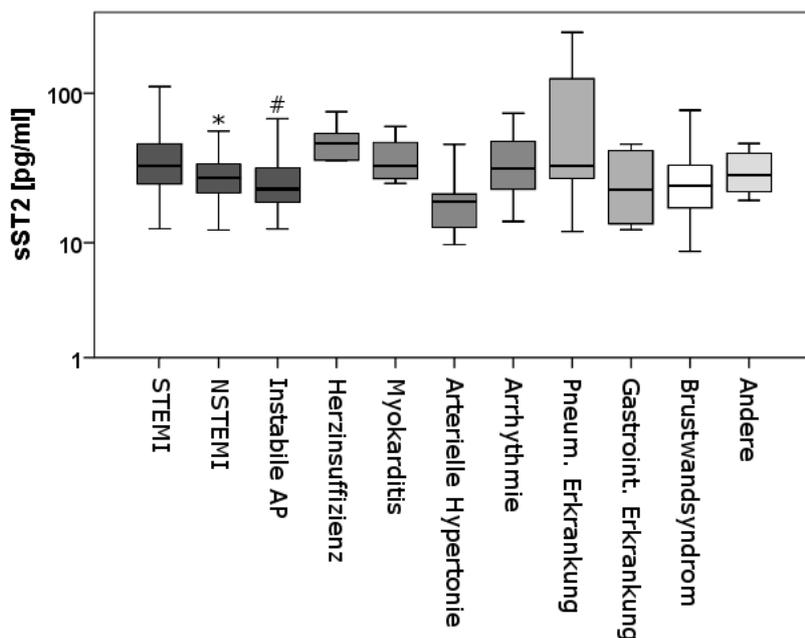
### 6.4.3. IL-6

Boxplot Analyse der Baseline-Serumkonzentrationen von IL-6 hinsichtlich der Entlassdiagnose des Patienten. \* signifikant unterschiedlich zu STEMI ( $p < 0,05$ ), # signifikant unterschiedlich zu NSTEMI ( $p < 0,05$ ), § signifikant unterschiedlich zu instabiler AP ( $p < 0,05$ ).



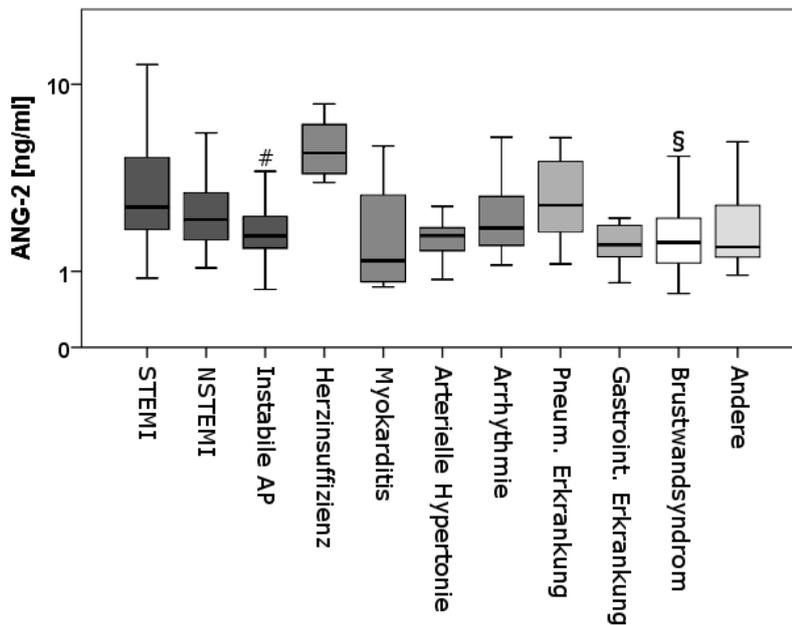
### 6.4.4. sST2

Boxplot Analyse der Baseline-Serumkonzentrationen von sST2 hinsichtlich der Entlassdiagnose des Patienten. \* signifikant unterschiedlich zu STEMI ( $p < 0,05$ ), # signifikant unterschiedlich zu NSTEMI ( $p < 0,05$ ), § signifikant unterschiedlich zu instabiler AP ( $p < 0,05$ ).



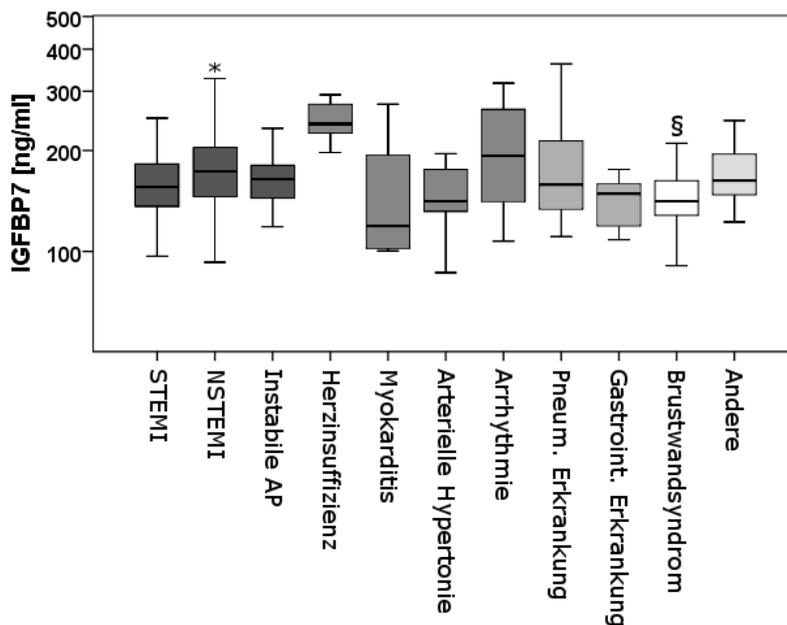
#### 6.4.5. ANG-2

Boxplot Analyse der Baseline-Serumkonzentrationen von ANG-2 hinsichtlich der Entlassdiagnose des Patienten. \* signifikant unterschiedlich zu STEMI ( $p < 0,05$ ), # signifikant unterschiedlich zu NSTEMI ( $p < 0,05$ ), § signifikant unterschiedlich zu instabiler AP ( $p < 0,05$ ).



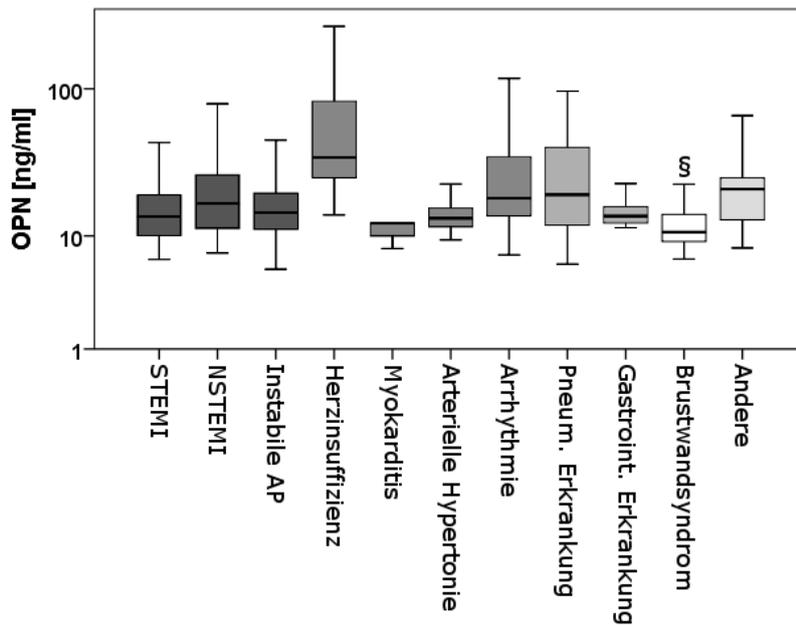
#### 6.4.6. IGFBP7

Boxplot Analyse der Baseline-Serumkonzentrationen von IGFBP7 hinsichtlich der Entlassdiagnose des Patienten. \* signifikant unterschiedlich zu STEMI ( $p < 0,05$ ), # signifikant unterschiedlich zu NSTEMI ( $p < 0,05$ ), § signifikant unterschiedlich zu instabiler AP ( $p < 0,05$ ).



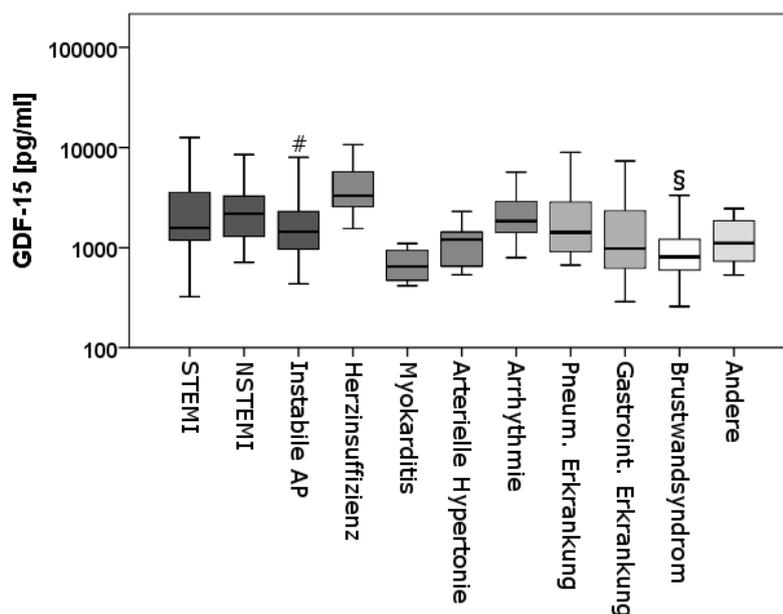
### 6.4.7. OPN

Boxplot Analyse der Baseline-Serumkonzentrationen von OPN hinsichtlich der Entlassdiagnose des Patienten. \* signifikant unterschiedlich zu STEMI ( $p < 0,05$ ), # signifikant unterschiedlich zu NSTEMI ( $p < 0,05$ ), § signifikant unterschiedlich zu instabiler AP ( $p < 0,05$ ).



### 6.4.8. GDF-15

Boxplot Analyse der Baseline-Serumkonzentrationen von GDF-15 hinsichtlich der Entlassdiagnose des Patienten. \* signifikant unterschiedlich zu STEMI ( $p < 0,05$ ), # signifikant unterschiedlich zu NSTEMI ( $p < 0,05$ ), § signifikant unterschiedlich zu instabiler AP ( $p < 0,05$ ).



## 7. Literaturverzeichnis

1. DIGNA e.V. Vorstand. GERINGE AUSLASTUNG VON NOTAUFNAHMEN? DGINA WIDERSPRICHT ZI-PAPER. Available from: [https://www.dgina.de/news/geringe-auslastung-von-notaufnahmen-dgina-widerspricht-zi-paper\\_62](https://www.dgina.de/news/geringe-auslastung-von-notaufnahmen-dgina-widerspricht-zi-paper_62).
2. Honold J, Thieme F, Zeuzem S, Serve H, Fichtlscherer S, Zeiher AM, et al. Internistische Patienten in einer universitären Notaufnahme: Charakterisierung und ökonomische Bedeutung für das Gesamtklinikum. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(27):1401–5. doi: 10.1055/s-0033-1343231. PubMed PMID: 23801261.
3. Dormann H, Diesch K, Ganslandt T, Hahn EG. Numerical parameters and quality indicators in a medical emergency department. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(15):261–7. doi: 10.3238/arztebl.2010.0261. PubMed PMID: 20458367.
4. Hsia RY, Hale Z, Tabas JA. A National Study of the Prevalence of Life-Threatening Diagnoses in Patients With Chest Pain. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2016;176(7):1029–32. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2527387/ild160027.pdf>.
5. Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, Lengenfelder B, Jacobshagen C, Jung J, et al. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: Results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *European Heart Journal.* 2018;39(13):1065–74. doi: 10.1093/eurheartj/ehy004. PubMed PMID: 29452351.
6. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Internal and Emergency Medicine.* 2017;12(2):147–55. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-

- segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PubMed PMID: 28886621.
8. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. PubMed PMID: 26320110.
  9. Erhardt L. Task force on the management of chest pain. *European Heart Journal*. 2002;23(15):1153–76. doi: 10.1053/euhj.2002.3194.
  10. LADUE JS, WROBLEWSKI F, KARMEN A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science*. 1954;120(3117):497–9. PubMed PMID: 13195683.
  11. Panteghini M, Pagani F, Cuccia C. Activity of serum aspartate aminotransferase isoenzymes in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1987;33(1):67–71. PubMed PMID: 3802498.
  12. Fogh-Andersen N, Sørensen P, Møller-Petersen J, Ring T. Lactate dehydrogenase isoenzyme 1 in the diagnosis of myocardial infarction. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1982;20(5):291–4. PubMed PMID: 7108448.
  13. Hamolsky MW. Enzymes in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1967;35(3):427–9. PubMed PMID: 6021325.
  14. Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E, Abbottsmith C, Hedges JR, Barsan WG, et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med*. 1987;16(8):851–6. PubMed PMID: 3619163.
  15. Ebashi S, Kodama A. A new protein factor promoting aggregation of tropomyosin. *J Biochem*. 1965;58(1):107–8. PubMed PMID: 5857096.
  16. Takeda S, Yamashita A, Maeda K, Maéda Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca(2+)-saturated form. *Nature*. 2003;424(6944):35–41. doi: 10.1038/nature01780. PubMed PMID: 12840750.

17. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry Mosc.* 2013;78(13):1447–65. doi: 10.1134/S0006297913130063. PubMed PMID: 24490734.
18. Katus HA, Diederich KW, Uellner M, Remppis A, Schuler G, Kübler W. Myosin light chains release in acute myocardial infarction: Non-invasive estimation of infarct size. *Cardiovasc Res.* 1988;22(7):456–63. PubMed PMID: 3252969.
19. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem.* 2000;46(3):338–44. PubMed PMID: 10702520.
20. Katus H. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 1989;21(12):1349–53. doi: 10.1016/0022-2828(89)90680-9.
21. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA, Abendschein DR, Geltman EM, Ladenson JH. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1996;42(11):1770–6. PubMed PMID: 8906075.
22. Balk EM, Ioannidis JP, Salem D, Chew PW, Lau J. Accuracy of biomarkers to diagnose acute cardiac ischemia in the emergency department: A meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2001;37(5):478–94. doi: 10.1067/mem.2001.114905. PubMed PMID: 11326184.
23. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361(9):858–67. doi: 10.1056/NEJMoa0900428. PubMed PMID: 19710484.
24. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, Miguel R de, Salzberg S, Fuselli JJ, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2011;162(1):81–8. doi: 10.1016/j.ahj.2011.04.007. PubMed PMID: 21742093.
25. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population.

- Clin Chem. 2012;58(11):1574–81. doi: 10.1373/clinchem.2012.192716. PubMed PMID: 22983113.
26. Sandoval Y, Thordsen SE, Smith SW, Schulz KM, Murakami MM, Pearce LA, et al. Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(4):317–25. doi: 10.1177/2048872614538411. PubMed PMID: 24965188.
  27. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: Clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(2):43–9. doi: 10.1016/j.tem.2007.11.001. PubMed PMID: 18291667.
  28. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation*. 2007;115(16):2103–10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685503. PubMed PMID: 17420344.
  29. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2096–106. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.029. PubMed PMID: 20447532.
  30. Ay MO, Erenler AK, Dogan T, Yetim M. Diagnostic value of copeptin in acute myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(7):1576–82. PubMed PMID: 28429348.
  31. Lipinski MJ, Escárcega RO, D'Ascenzo F, Magalhães MA, Baker NC, Torguson R, et al. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014;113(9):1581–91. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.436. PubMed PMID: 24731654.
  32. Möckel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, et al. 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*. 2015;36(6):369–76. doi: 10.1093/eurheartj/ehu178. PubMed PMID: 24786301.

33. Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, Keller T, Bouvaist H, Folli C, et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(1):18–27. doi: 10.1177/2048872613514015. PubMed PMID: 24562800.
34. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):60–8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.076. PubMed PMID: 19555842.
35. van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, Hermens WT, Kragten HA, Maessen JG, et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation*. 1995;92(10):2848–54. PubMed PMID: 7586251.
36. Carroll C, Al Khalaf M, Stevens JW, Leaviss J, Goodacre S, Collinson PO, et al. Heart-type fatty acid binding protein as an early marker for myocardial infarction: Systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*. 2013;30(4):280–6. doi: 10.1136/emered-2012-201174. PubMed PMID: 22593266.
37. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 1991;24(2):195–201. PubMed PMID: 2040092.
38. Kleine AH, Glatz JF, van Nieuwenhoven FA, van der Vusse GJ. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem*. 1992;116(1-2):155–62. PubMed PMID: 1480144.
39. Alhadi HA, Fox KAA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: The potential value of heart fatty-acid-binding protein. *QJM*. 2004;97(4):187–98. PubMed PMID: 15028848.
40. Kagawa Y, Toyofuku M, Masaoka Y, Muraoka Y, Okimoto T, Otsuka M, et al. Comparison of heart-type fatty acid binding protein and sensitive troponin for the diagnosis of early acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):347–51. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.080. PubMed PMID: 22078394.

41. Reddy LL, Shah SAV, Dherai AJ, Ponde CK, Ashavaid TF. Troponin T and Heart Type Fatty Acid Binding Protein (h-Fabp) as Biomarkers in Patients Presenting with Chest Pain. *Indian J Clin Biochem.* 2016;31(1):87–92. doi: 10.1007/s12291-015-0492-2. PubMed PMID: 26855493.
42. Bivona G, Agnello L, Bellia C, Lo Sasso B, Ciaccio M. Diagnostic and prognostic value of H-FABP in acute coronary syndrome: Still evidence to bring. *Clin Biochem.* 2018;58:1–4. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.04.021. PubMed PMID: 29698621.
43. Sotoudeh Anvari M, Karimi M, Shafiee A, Boroumand M, Bozorgi A, Sedaghat R, et al. Complementary Diagnostic Value of Heart Type Fatty Acid-binding Protein in Early Detection of Acute Myocardial Infarction. *Crit Pathw Cardiol.* 2018;17(1):43–6. doi: 10.1097/HPC.000000000000107. PubMed PMID: 29432376.
44. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA.* 2000;283(24):3223–9. PubMed PMID: 10866870.
45. Cercek B, Shah PK. Complicated acute myocardial infarction. Heart failure, shock, mechanical complications. *Cardiol Clin.* 1991;9(4):569–93. PubMed PMID: 1811867.
46. LAVIE CJ, Gersh BJ. Mechanical and Electrical Complications of Acute Myocardial Infarction. *Mayo Clinic Proceedings.* 1990;65(5):709–30. doi: 10.1016/S0025-6196(12)65133-7.
47. Bajaj A, Sethi A, Rathor P, Suppogu N, Sethi A. Acute Complications of Myocardial Infarction in the Current Era: Diagnosis and Management. *J Investig Med.* 2015;63(7):844–55. doi: 10.1097/JIM.000000000000232. PubMed PMID: 26295381.
48. Moreno R, López-Sendón J, García E, Pérez de Isla L, López de Sá E, Ortega A, et al. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):598–603. PubMed PMID: 11849857.

49. J KW, Yingzi D, E MA, S PJ, B KJ, null n. Abstract 17546: No Decrease in the Incidence of Heart Failure Following Acute Myocardial Infarction in the Years 1994-2006. *Circulation*. 2011;124(suppl\_21):A17546-A17546.  
doi: 10.1161/circ.124.suppl\_21.A17546.
50. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: Prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.  
doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55. PubMed PMID: 17032691.
51. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, Berardi C, Chamberlain AM, Manemann SM, et al. Mortality Associated With Heart Failure After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002460. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002460. PubMed PMID: 26699392.
52. Torabi A, Cleland JG, Rigby AS, Sherwi N. Development and course of heart failure after a myocardial infarction in younger and older people. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11(1):1–12. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.002. PubMed PMID: 24748875.
53. Cahill TJ, Kharbanda RK. Heart failure after myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention: Mechanisms, incidence and identification of patients at risk. *World J Cardiol*. 2017;9(5):407–15.  
doi: 10.4330/wjc.v9.i5.407. PubMed PMID: 28603587.
54. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(3):179–86. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.015. PubMed PMID: 29496021.
55. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, Glynn RJ, LaMotte FS, Lee RT, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation*. 1997;95(12):2643–51. PubMed PMID: 9193433.
56. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

- failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. PubMed PMID: 27206819.
57. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161–7. doi: 10.1056/NEJMoa020233. PubMed PMID: 12124404.
  58. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: Analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106(4):416–22. PubMed PMID: 12135939.
  59. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Abraham WT, Storrow AB, et al. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *Am J Med*. 2004;116(6):363–8. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.10.028. PubMed PMID: 15006584.
  60. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):537–41. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.01.022. PubMed PMID: 15921792.
  61. Tang WHW, Girod JP, Lee MJ, Starling RC, Young JB, van Lente F, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation*. 2003;108(24):2964–6. doi: 10.1161/01.CIR.0000106903.98196.B6. PubMed PMID: 14662703.
  62. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998;351(9095):9–13. PubMed PMID: 9433422.
  63. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients

- undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 2001;141(3):367–74. doi: 10.1067/mhj.2001.113215. PubMed PMID: 11231433.
64. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776–803. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025. PubMed PMID: 28461007.
65. Emdin M, Passino C, Prontera C, Fontana M, Poletti R, Gabutti A, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal ProBNP for early diagnosis of heart failure. *Clin Chem.* 2007;53(7):1289–97. doi: 10.1373/clinchem.2006.080234. PubMed PMID: 17495021.
66. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: A systematic review. *Clin Chem.* 2007;53(5):813–22. doi: 10.1373/clinchem.2006.075713. PubMed PMID: 17384013.
67. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJV, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2425–36. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.931. PubMed PMID: 27908347.
68. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131(1):54–61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748. PubMed PMID: 25403646.
69. Reinstadler SJ, Feistritzer H-J, Reindl M, Klug G, Mayr A, Mair J, et al. Combined biomarker testing for the prediction of left ventricular remodelling in ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart.* 2016;3(2):e000485. doi: 10.1136/openhrt-2016-000485. PubMed PMID: 27738517.

70. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NMH, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): A randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):840–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310. PubMed PMID: 27856432.
71. Liu Y, Berthier-Schaad Y, Fallin MD, Fink NE, Tracy RP, Klag MJ, et al. IL-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3):863–70. doi: 10.1681/ASN.2005050465. PubMed PMID: 16467451.
72. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: The women's health and aging study. *Circulation*. 2001;103(7):947–53. PubMed PMID: 11181468.
73. Mowafy A, El-Akabawy H, Hussein A, Abd El Hay A. Prognostic value of IL6 in young adults presenting with acute coronary syndrome. *The Egyptian Heart Journal*. 2015;67(2):151–8. doi: 10.1016/j.ehj.2014.01.001.
74. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(5):255–65. doi: 10.1038/nrcardio.2014.28. PubMed PMID: 24663091.
75. Liebetrau C, Hoffmann J, Dörr O, Gaede L, Blumenstein J, Biermann H, et al. Release kinetics of inflammatory biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Circ Res*. 2015;116(5):867–75. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304653. PubMed PMID: 25516775.
76. Gabriel AS, Martinsson A, Wretling B, Ahnve S. IL-6 levels in acute and post myocardial infarction: Their relation to CRP levels, infarction size, left ventricular systolic function, and heart failure. *Eur J Intern Med*. 2004;15(8):523–8. doi: 10.1016/j.ejim.2004.07.013. PubMed PMID: 15668089.
77. Miyao Y, Yasue H, Ogawa H, Misumi I, Masuda T, Sakamoto T, et al. Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1993;126(6):1299–304. PubMed PMID: 8249785.

78. Karpiński L, Płaksej R, Kosmala W, Witkowska M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein in relation to left ventricular function in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Kardiol Pol.* 2008;66(12):1279–85. PubMed PMID: 19169974.
79. Yang H, Filipovic Z, Brown D, Breit SN, Vassilev LT. Macrophage inhibitory cytokine-1: A novel biomarker for p53 pathway activation. *Mol Cancer Ther.* 2003;2(10):1023–9. PubMed PMID: 14578467.
80. Tzikas S, Palapies L, Bakogiannis C, Zeller T, Sinning C, Baldus S, et al. GDF-15 predicts cardiovascular events in acute chest pain patients. *PLoS ONE.* 2017;12(8):e0182314. doi: 10.1371/journal.pone.0182314. PubMed PMID: 28771550.
81. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem.* 2017;63(1):140–51. doi: 10.1373/clinchem.2016.255174. PubMed PMID: 28062617.
82. Schaub N, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, et al. Growth differentiation factor-15 in the early diagnosis and risk stratification of patients with acute chest pain. *Clin Chem.* 2012;58(2):441–9. doi: 10.1373/clinchem.2011.173310. PubMed PMID: 22205695.
83. Mueller T, Leitner I, Egger M, Haltmayer M, Dieplinger B. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. *Clin Chim Acta.* 2015;445:155–60. doi: 10.1016/j.cca.2015.03.033. PubMed PMID: 25850080.
84. Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B, et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: Results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *European Heart Journal.* 2009;30(19):2346–53. doi: 10.1093/eurheartj/ehp261. PubMed PMID: 19561023.
85. Thurston G, Daly C. The complex role of angiopoietin-2 in the angiopoietin-tie signaling pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(9):a006550. doi: 10.1101/cshperspect.a006550. PubMed PMID: 22951441.

86. Fam NP, Arab S, Billia F, Han R, Proteau G, Latter D, et al. Increased myocardial expression of angiotensin-2 in patients undergoing urgent surgical revascularization for acute coronary syndromes. *Can J Cardiol.* 2010;26(7):365–70. PubMed PMID: 20847963.
87. Lee KW, Lip GYH, Blann AD. Plasma angiotensin-1, angiotensin-2, angiotensin receptor type-2, and vascular endothelial growth factor levels in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;110(16):2355–60. doi: 10.1161/01.CIR.0000138112.90641.7F. PubMed PMID: 15302795.
88. Zeng Z-Y, Gui C, Li L, Wei X-M. Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Serum Angiotensin-2 in Patients with Coronary Heart Disease. *Chin Med J.* 2016;129(6):631–5. doi: 10.4103/0366-6999.177968. PubMed PMID: 26960364.
89. Chong AY, Caine GJ, Freestone B, Blann AD, Lip GYH. Plasma angiotensin-1, angiotensin-2, and angiotensin receptor type-2 levels in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):423–8. doi: 10.1016/j.jacc.2003.08.042. PubMed PMID: 15013125.
90. Pöss J, Ukena C, Kindermann I, Ehrlich P, Fuernau G, Ewen S, et al. Angiotensin-2 and outcome in patients with acute decompensated heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(5):380–7. doi: 10.1007/s00392-014-0787-y. PubMed PMID: 25408112.
91. Lukasz A, Beutel G, Kümpers P, Denecke A, Westhoff-Bleck M, Schieffer B, et al. Angiotensin-2 in adults with congenital heart disease and heart failure. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e66861. doi: 10.1371/journal.pone.0066861. PubMed PMID: 23826161.
92. Eleuteri E, Di Stefano A, Giordano A, Corrà U, Tarro Genta F, Gnemmi I, et al. Prognostic value of angiotensin-2 in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2016;212:364–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.005. PubMed PMID: 27057957.
93. Wang KX, Denhardt DT. Osteopontin: Role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008;19(5-6):333–45. doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.08.001. PubMed PMID: 18952487.

94. Yumoto K, Ishijima M, Rittling SR, Tsuji K, Tsuchiya Y, Kon S, et al. Osteopontin deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(7):4556–61. doi: 10.1073/pnas.052523599. PubMed PMID: 11930008.
95. Dalal S, Zha Q, Daniels CR, Steagall RJ, Joyner WL, Gadeau A-P, et al. Osteopontin stimulates apoptosis in adult cardiac myocytes via the involvement of CD44 receptors, mitochondrial death pathway, and endoplasmic reticulum stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(8):H1182-91. doi: 10.1152/ajpheart.00954.2013. PubMed PMID: 24531809.
96. Matsui Y, Jia N, Okamoto H, Kon S, Onozuka H, Akino M, et al. Role of osteopontin in cardiac fibrosis and remodeling in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2004;43(6):1195–201. doi: 10.1161/01.HYP.0000128621.68160.dd. PubMed PMID: 15123578.
97. Singh M, Dalal S, Singh K. Osteopontin: At the cross-roads of myocyte survival and myocardial function. *Life Sci*. 2014;118(1):1–6. doi: 10.1016/j.lfs.2014.09.014. PubMed PMID: 25265596.
98. Singh M, Foster CR, Dalal S, Singh K. Osteopontin: Role in extracellular matrix deposition and myocardial remodeling post-MI. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010;48(3):538–43. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.06.015. PubMed PMID: 19573532.
99. Singh M, Foster CR, Dalal S, Singh K. Role of osteopontin in heart failure associated with aging. *Heart Fail Rev*. 2010;15(5):487–94. doi: 10.1007/s10741-010-9158-6. PubMed PMID: 20127409.
100. Stawowy P, Blaschke F, Pfautsch P, Goetze S, Lippek F, Wollert-Wulf B, et al. Increased myocardial expression of osteopontin in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(2):139–46. PubMed PMID: 11959041.
101. Suezawa C, Kusachi S, Murakami T, Toeda K, Hirohata S, Nakamura K, et al. Time-dependent changes in plasma osteopontin levels in patients with anterior-wall acute myocardial infarction after successful reperfusion: Correlation with left-ventricular volume and function. *J Lab Clin Med*. 2005;145(1):33–40. doi: 10.1016/j.lab.2004.08.007. PubMed PMID: 15668659.

102. Soejima H, Irie A, Fukunaga T, Sugamura K, Kojima S, Sakamoto T, et al. Elevated plasma osteopontin levels were associated with osteopontin expression of CD4+ T cells in patients with unstable angina. *Circ J*. 2006;70(7):851–6. PubMed PMID: 16799237.
103. Rosenberg M, Zugck C, Nelles M, Juenger C, Frank D, Remppis A, et al. Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008;1(1):43–9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.746172. PubMed PMID: 19808269.
104. Miller AM, Liew FY. The IL-33/ST2 pathway--A new therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2011;131(2):179–86. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.02.005. PubMed PMID: 21356240.
105. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1538–49. doi: 10.1172/JCI30634. PubMed PMID: 17492053.
106. Weinberg EO, Shimpo M, Keulenaer GW de, MacGillivray C, Tominaga S-i, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961–6. PubMed PMID: 12460879.
107. Chen W-Y, Hong J, Gannon J, Kakkar R, Lee RT. Myocardial pressure overload induces systemic inflammation through endothelial cell IL-33. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(23):7249–54. doi: 10.1073/pnas.1424236112. PubMed PMID: 25941360.
108. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhauser ML, Handa V, Gannon J, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):684–91. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873240. PubMed PMID: 19919994.
109. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med*. 2008;205(2):339–46. doi: 10.1084/jem.20071868. PubMed PMID: 18268038.

110. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, Boer RA de, et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017;5(4):287–96.  
doi: 10.1016/j.jchf.2016.12.016. PubMed PMID: 28189578.
111. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2017;5(4):280–6.  
doi: 10.1016/j.jchf.2016.09.010. PubMed PMID: 27816512.
112. Eggers KM, Armstrong PW, Califf RM, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2010;159(5):788–94. doi: 10.1016/j.ahj.2010.02.022. PubMed PMID: 20435187.
113. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117(15):1936–44.  
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022. PubMed PMID: 18378613.
114. Hakuno F, Takahashi S-I. IGF1 receptor signaling pathways. *J Mol Endocrinol.* 2018;61(1):T69-T86. doi: 10.1530/JME-17-0311. PubMed PMID: 29535161.
115. Kashyap MK. Role of insulin-like growth factor-binding proteins in the pathophysiology and tumorigenesis of gastroesophageal cancers. *Tumour Biol.* 2015;36(11):8247–57. doi: 10.1007/s13277-015-3972-3. PubMed PMID: 26369544.
116. Fan W, Ankawi G, Zhang J, Digvijay K, Giavarina D, Yin Y, et al. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med.* 2018. doi: 10.1515/cclm-2018-0776. PubMed PMID: 30179848.
117. Chugh S, Ouzounian M, Lu Z, Mohamed S, Li W, Bousette N, et al. Pilot study identifying myosin heavy chain 7, desmin, insulin-like growth factor 7, and annexin A2 as circulating biomarkers of human heart failure. *Proteomics.* 2013;13(15):2324–34. doi: 10.1002/pmic.201200455. PubMed PMID: 23713052.

118. Lisowska A, Knapp M, Tycinska A, Swiecki P, Kaminski K, Musial WJ. P5865 The new biomarkers in coronary artery disease - the diagnostic and prognostic value of insulin like growth factor binding protein 7 (IGFBP 7) and galectin 3 (Gal 3). *European Heart Journal*. 2017;38(suppl\_1). doi: 10.1093/eurheartj/ehx493.P5865.
119. Gandhi PU, Gaggin HK, Redfield MM, Chen HH, Stevens SR, Anstrom KJ, et al. Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-7 as a Biomarker of Diastolic Dysfunction and Functional Capacity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the RELAX Trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4(11):860–9. doi: 10.1016/j.jchf.2016.08.002. PubMed PMID: 27744089.
120. Motiwala SR, Szymonifka J, Belcher A, Weiner RB, Baggish AL, Gaggin HK, et al. Measurement of novel biomarkers to predict chronic heart failure outcomes and left ventricular remodeling. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7(2):250–61. doi: 10.1007/s12265-013-9522-8. PubMed PMID: 24309956.
121. Gandhi PU, Gaggin HK, Sheftel AD, Belcher AM, Weiner RB, Baggish AL, et al. Prognostic usefulness of insulin-like growth factor-binding protein 7 in heart failure with reduced ejection fraction: A novel biomarker of myocardial diastolic function? *Am J Cardiol*. 2014;114(10):1543–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.08.018. PubMed PMID: 25248814.
122. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2015;351:h5527. PubMed PMID: 26511519.
123. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2551–67. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184. PubMed PMID: 22922414.
124. Mueller T, Dieplinger B. The Presage(®) ST2 Assay: Analytical considerations and clinical applications for a high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13(1):13–30. doi: 10.1586/erm.12.128. PubMed PMID: 23256700.
125. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in

- adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–70. doi: 10.1093/ehjci/jev014. PubMed PMID: 25712077.
126. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837–45. PubMed PMID: 3203132.
127. IBM Inc. References (LOGISTIC REGRESSION command) [cited 2018 Nov 5]. Available from: [https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/en/SSLVMB\\_24.0.0/spss/regression/syn\\_logistic\\_regression\\_references.html](https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/en/SSLVMB_24.0.0/spss/regression/syn_logistic_regression_references.html).
128. Bajwa EK, Mebazaa A, Januzzi JL. ST2 in Pulmonary Disease. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):44B-7B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.040. PubMed PMID: 25665765.
129. Liebetrau C, Gaede L, Dörr O, Troidl C, Voss S, Hoffmann J, et al. Release kinetics of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in a clinical model of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta*. 2014;429:34–7. doi: 10.1016/j.cca.2013.11.017. PubMed PMID: 24291058.
130. Frangogiannis NG. The immune system and the remodeling infarcted heart: Cell biological insights and therapeutic opportunities. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63(3):185–95. doi: 10.1097/FJC.000000000000003. PubMed PMID: 24072174.
131. Ferroni P, Rosa A, Di Franco M, Palmirotta R, Guadagni F, Davì G, et al. Prognostic significance of interleukin-6 measurement in the diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department. *Clin Chim Acta*. 2007;381(2):151–6. doi: 10.1016/j.cca.2007.03.002. PubMed PMID: 17408606.
132. Brown AM, Wu AHB, Clopton P, Robey JL, Hollander JE. ST2 in emergency department chest pain patients with potential acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med*. 2007;50(2):153-8, 158.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.02.015. PubMed PMID: 17466411.

133. Marino R, Magrini L, Orsini F, Russo V, Cardelli P, Salerno G, et al. Comparison Between Soluble ST2 and High-Sensitivity Troponin I in Predicting Short-Term Mortality for Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *Ann Lab Med*. 2017;37(2):137–46. doi: 10.3343/alm.2017.37.2.137. PubMed PMID: 28029000.
134. Gui C, Li S-k, Nong Q-l, Du F, Zhu L-g, Zeng Z-Y. Changes of serum angiogenic factors concentrations in patients with diabetes and unstable angina pectoris. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:34. doi: 10.1186/1475-2840-12-34. PubMed PMID: 23421785.
135. Wu H, Shou X, Liang L, Wang C, Yao X, Cheng G. Correlation between plasma angiopoietin-1, angiopoietin-2 and matrix metalloproteinase-2 in coronary heart disease. *Arch Med Sci*. 2016;12(6):1214–9. doi: 10.5114/aoms.2016.62909. PubMed PMID: 27904510.
136. Manten A, Winter RJ de, Minnema MC, Cate H ten, Lijmer JG, Adams R, et al. Procoagulant and proinflammatory activity in acute coronary syndromes. *Cardiovasc Res*. 1998;40(2):389–95. PubMed PMID: 9893733.
137. Luo Y, Jiang D, Wen D, Yang J, Li L. Changes in serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome and their responses to simvastatin. *Heart Vessels*. 2004;19(6):257–62. doi: 10.1007/s00380-004-0776-6.
138. Mazzone A, Parri MS, Giannessi D, Ravani M, Vagheti M, Altieri P, et al. Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: A prospective clinical study. *Coron Artery Dis*. 2011;22(3):179–87. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283441d0b. PubMed PMID: 21407077.
139. Zheng Y, Wang Z, Deng L, Yuan X, Ma Y, Zhang G, et al. Osteopontin promotes inflammation in patients with acute coronary syndrome through its activity on IL-17 producing cells. *Eur J Immunol*. 2012;42(10):2803–14. doi: 10.1002/eji.201242475. PubMed PMID: 22711477.
140. Coskun S, Atalar E, Ozturk E, Yavuz B, Ozer N, Goker H, et al. Plasma osteopontin levels are elevated in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Natl Med Assoc*. 2006;98(11):1746–50. PubMed PMID: 17128682.

141. Solecki K, Dupuy AM, Kuster N, Leclercq F, Gervasoni R, Macia J-C, et al. Kinetics of high-sensitivity cardiac troponin T or troponin I compared to creatine kinase in patients with revascularized acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(5):707–14. doi: 10.1515/cclm-2014-0475. PubMed PMID: 25381953.
142. Liebetrau C, Gaede L, Dörr O, Wolter S, Troidl C, Jedrzej H, et al. RELEASE KINETICS OF GALECTIN-3, GDF-15 AND NT-PROBNP IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):A255. doi: 10.1016/S0735-1097(14)60255-2.
143. Lindahl B, Lindbäck J, Jernberg T, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: A Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):533–41. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.057. PubMed PMID: 15708700.
144. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme N-H, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110(20):3206–12. doi: 10.1161/01.CIR.0000147611.92021.2B. PubMed PMID: 15533869.
145. Liebetrau C, Gaede L, Dörr O, Blumenstein J, Rosenberg S, Hoffmann J, et al. Reference Values and Release Kinetics of B-Type Natriuretic Peptide Signal Peptide in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2015;61(12):1532–9. doi: 10.1373/clinchem.2015.244327. PubMed PMID: 26506995.
146. Schernthaner C, Lichtenauer M, Wernly B, Paar V, Pistulli R, Rohm I, et al. Multibiomarker analysis in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(9):638–48. doi: 10.1111/eci.12785. PubMed PMID: 28683166.
147. Chen S, Guo L, Chen B, Sun L, Cui M. Association of serum angiotensin-1, angiotensin-2 and angiotensin-2 to angiotensin-1 ratio with heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med*. 2013;5(3):937–41. doi: 10.3892/etm.2013.893. PubMed PMID: 23408510.

## 8. Danksagung

Ich danke meiner geliebten Familie, meiner Lebensgefährtin Sophie und insbesondere auch meinen Kollegen der Notaufnahme (Frank Hanses, Markus Zimmermann und Michaela Huber) für die vielfältige und immerwährende Unterstützung auf meinem Weg.

Zudem möchte ich mich bei Frau Dr. Hubauer und dem Studienteam der „Brustschmerzstudie“ bedanken, ohne deren Arbeit diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Maier für seine Unterstützung und Anleitung.

Besonderer Dank gilt jedoch meinem Betreuer Carsten Jungbauer, der mich nach allen Kräften und über das normale Maß weit hinaus bei dieser Arbeit unterstützt hat. Auch in anstrengenden Phasen konnte ich mich auf seinen freundschaftlichen Rat, sein fachliches Wissen und seine Geduld stets verlassen. Vergelt's Gott Carsten!

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Julian Johannes Magnus Hupf  
Geburtsdatum: 23.09.1986  
Geburtsort: Straubing  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Anschrift: Am Römling 8, 93047 Regensburg

### Schulbildung

1996 bis 2005 Johannes-Turmair-Gymnasium Straubing  
Abschluss mit der allgemeinen Hochschulreife

### Universitäre Bildung

2005 bis 2012 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
2007 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2012 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Beruflicher Werdegang

2013 bis 2014 Assistenzarzt Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II  
Universitätsklinikum Regensburg, Prof. G. Riegger  
2014 bis 2017 Assistenzarzt Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II  
Universitätsklinikum Regensburg, Prof. Lars S. Maier  
Seit 2017 Assistenzarzt Interdisziplinäre Notaufnahme  
Universitätsklinikum Regensburg  
PD Dr. Markus Zimmermann