

ESC Pocket Guidelines

Vierte Definition des Myokardinfarktes*

2018 ESC Guidelines Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*

Kristian Thygesen (Denmark), Joseph S. Alpert (USA), Allan S. Jaffe (USA),
Bernard R. Chaitman (USA), Jeroen J. Bax (The Netherlands),
David A. Morrow (USA), and Harvey D. White (New Zealand):
The Executive Group on behalf of the Fourth Joint ESC/ACC/AHA/WHF
Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction

Co-Chairpersons

Professor Kristian Thygesen

Department of Cardiology
Aarhus University Hospital
Palle Juul-Jensens Boulevard
DK-8200 Aarhus N, Denmark
Tel: +45 78467614
E-Mail: kristhyg@rm.dk
kthygesen@oncable.dk

Professor Joseph S. Alpert

Department of Medicine
Univ. of Arizona College of Medicine
1501 N. Campbell Ave.
P.O. Box 245037
Tucson AZ 85724-5037, USA
Tel: +1 5206262763
E-Mail: jalpert@email.arizona.edu

Professor Harvey D. White

Green Lane Cardiovascular Service
Auckland City Hospital
Private Bag 92024
1030 Auckland, New Zealand
Tel: +64 96309992
Email: harveyw@adhb.govt.nz

Task Force Members: Hans Mickley (Denmark), Filippo Crea (Italy), Frans Van de Werf (Belgium), Chiara Bucciarelli-Ducci (UK), Hugo A. Katus (Germany), Fausto Pinto (Portugal), Elliott M. Antman (USA), Christian W. Hamm (Germany), Raffaele De Caterina (Italy), James Januzzi (USA), Fred S. Apple (USA), Maria Angeles Alonso Garcia (Spain), Richard Underwood (UK), John Canty (USA), Alexander Lyon (UK), P.J. Devereaux (Canada), Jose Luis Zamorano (Spain), Bertil Lindahl (Sweden), William Weintraub (USA), L. Kristin Newby (USA), Renu Virmani (USA), Pascal Vranckx (Belgium), Don Cutlip (USA), Raymond Gibbons (USA), Sidney C. Smith (USA), Dan Atar (Norway), Russell W. Luepker (USA), Rose Mary Robertson (USA), Robert Bonow (USA), P. Gabriel Steg (France), Patrick O'Gara (USA), Keith A. Fox (UK).

Bearbeitet von:

Hugo A. Katus (Heidelberg), Christian W. Hamm (Gießen), Ralf Zahn (Ludwigshafen am Rhein)[#]

[#] Für die Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin

* Adapted from the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Expert Consensus Document on the 2018 Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (European Heart Journal 2018 – <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>).

Inhalt

Akronyme und Abkürzungen	4
Universelle Definitionen der Myokardschädigung und des Myokardinfarktes	5
Einleitung	7
Initiative zur vierten Universellen Definition des Myokardinfarktes	9
Pathologische Merkmale der Myokardischämie und des Myokardinfarktes	9
Nachweis der Myokardschädigung und des Myokardinfarktes durch Biomarker	10
Klinisches Bild und Klassifikation des Myokardinfarktes	14
Myokardinfarkt Typ 1	14
Myokardinfarkt Typ 2	16
Myokardinfarkt Typ 2 und Myokardschädigung	19
Myokardinfarkt Typ 3	21
Myokardschädigung im Zusammenhang mit einer Koronarintervention (PCI/CABG)	21
Mit PCI assoziierter Myokardinfarkt (MI Typ 4a)	22
Mit PCI assoziierte Stent/Scaffold-Thrombose (MI Typ 4b)	24
Mit PCI assoziierte Restenose (MI Typ 4c)	24
Mit CABG assoziierter Myokardinfarkt (MI Typ 5)	24
Reinfarkt	25
Wiederkehrender (rekurrenter) akuter Myokardinfarkt	26
Myokardschädigung und -infarkt in Zusammenhang mit anderer kardialer Intervention als Revaskularisation	26
Myokardschädigung und -infarkt in Zusammenhang mit nicht-kardialen Eingriffen	26
Myokardschädigung oder -infarkt in Zusammenhang mit Herzinsuffizienz	27
Tako-Tsubo-Kardiomyopathie	28
Myokardinfarkt ohne obstruktive koronare Atherosklerose (MINOCA)	28

Myokardschädigung und/oder-infarkt in Zusammenhang mit Nierenerkrankung	29
Biochemischer Ansatz zur Diagnose von Myokardschädigung und -infarkt	30
Probleme bei der Analyse der kardialen Troponine	32
Umsetzung der Kriterien für Myokardschädigung und -infarkt	32
Elektrokardiographischer Nachweis eines Myokardinfarktes	33
Anwendung erweiterter EKG-Ableitungen	35
Alter oder stummer/unerkannter Myokardinfarkt	36
Einsatz der Bildgebung bei akutem Myokardinfarkt	37
Echokardiographie	37
Kardiale Magnetresonanztomographie	38
Der Myokardinfarkt in klinischen Studien aus regulatorischer Sicht . . .	38

Akronyme und Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
CABG	koronarer Bypass (coronary artery bypass graft)
cTn	kardiales Troponin (cardiac troponin)
cTnT	kardiales Troponin T
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
hs-cTn	hochsensitives Troponin (high sensitive)
KHK	Koronare Herzerkrankung
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
ORW	oberer Referenzwert
PCI	Perkutane Koronarintervention
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Universelle Definitionen der Myokardschädigung und des Myokardinfarktes

Kriterien für die Myokardschädigung

Der Ausdruck Myokardschädigung sollte dann verwendet werden, wenn eine Erhöhung kardialer Troponinwerte (cTn) nachgewiesen ist, mit mindestens einem Wert oberhalb des 99. Perzentils, also des oberen Referenzwerts (ORW). Eine Myokardschädigung gilt als akut, wenn es zu einem Anstieg und/oder Abfallen von cTn-Werten kommt.

Kriterien für einen akuten Myokardinfarkt (MI Typ 1, 2 und 3)

Der Ausdruck akuter Myokardinfarkt sollte dann verwendet werden, wenn eine akute Myokardschädigung mit klinischem Nachweis einer akuten Myokardischämie und Nachweis eines Anstiegs und/oder Abfalls von cTn-Werten vorliegt, mit mindestens einem Wert oberhalb des 99. Perzentils (ORW), und mit mindestens einem der folgenden Kriterien:

- › Symptome einer Myokardischämie
- › neue ischämische Veränderungen im EKG
- › Entstehung pathologischer Q-Zacken
- › Nachweis eines neu aufgetretenen Verlustes von vitalem Myokard oder neu aufgetretener regionaler Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung, die mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar sind
- › Nachweis eines koronaren Thrombus durch Angiographie oder Autopsie (nicht für MI Typen 2 oder 3)

Eine postmortal nachgewiesene akute Atherothrombose in der Arterie, die das Myokardinfarkt-Areal versorgt, erfüllt die Kriterien für *MI Typ 1*.

Ein nachgewiesenes Missverhältnis im myokardialen Sauerstoffangebot und -bedarf, unabhängig von der akuten Atherothrombose, erfüllt die Kriterien für *MI Typ 2*.

Ein Herztod bei Patienten mit Symptomen, die auf eine Myokardischämie hindeuten, und mutmaßlich neu aufgetretenen Ischämie-bedingten EKG-Veränderungen, bevor cTn-Werte vorliegen oder abnorm sind, erfüllt die Kriterien für *MI Typ 3*.

Universelle Definitionen der Myokardschädigung und des Myokardinfarktes (Fortsetzung)

Kriterien für einen Myokardinfarkt nach Koronarintervention (PCI oder CABG) (MI Typ 4 und 5)

Ein akuter MI in Zusammenhang mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) wird als *MI Typ 4a* bezeichnet. Ein MI in Zusammenhang mit einer aortokoronaren Bypass-Operation (CABG) wird als *MI Typ 5* bezeichnet.

Ein MI in Zusammenhang mit einer Koronarintervention ≤ 48 Stunden nach dem Bezugsverfahren ist willkürlich definiert als Anstieg der cTn-Werte $> 5 \times 99.$ Perzentil ORW bei *MI Typ 4a* und $> 10 \times 99.$ Perzentil ORW bei *MI Typ 5* bei Patienten mit normalen Ausgangswerten. Patienten mit bereits vor der Intervention erhöhten, aber stabilen ($\leq 20\%$ Schwankung) oder fallenden cTn-Werten müssen die Kriterien für einen $> 5-$ oder $> 10-$ fachen Anstieg erfüllen und einen Anstieg um $> 20\%$ vom Ausgangswert aufweisen. Zusätzlich muss für die Diagnose zumindest eines der Folgenden vorliegen:

- neu aufgetretene ischämische EKG-Veränderungen (dieses Kriterium bezieht sich ausschließlich auf *MI Typ 4a*)
- neu aufgetretene pathologische Q-Zacken
- Nachweis eines mutmaßlich neu aufgetretenen Verlustes von vitalem Myokard in der Bildgebung, der mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar ist
- angiographische Befunde, die mit einer prozeduralen Durchblutungskomplikation wie Koronardissektion, Verschluss einer großen epikardialen Arterie oder eines Bypass-Gefäßes, Verschluss eines Seitenastes, gestörter Kollateralfluss oder distale Embolisation vereinbar sind.

Die isolierte Entstehung neu aufgetretener pathologischer Q-Zacken erfüllt die Kriterien für *MI Typ 4a* oder *MI Typ 5* bei einem Revaskularisationseingriff, wenn die cTn-Werte erhöht sind und weiter steigen, aber unter den vordefinierten Schwellen für PCI und CABG liegen.

Andere Formen von MI Typ 4 sind *MI Typ 4b* Stentthrombose und *MI Typ 4c* Restenose, die beide die Kriterien für *MI Typ 1* erfüllen.

Der postmortale Nachweis eines interventionsbedingten Thrombus erfüllt die Kriterien für *MI Typ 4a* oder *MI Typ 4b*, wenn er in Zusammenhang mit einem Stent steht.

Kriterien für einen alten oder stummen/unerkannten Myokardinfarkt

Eines der im Folgenden angegebenen Kriterien muss für die Diagnose eines alten oder stummen/unerkannten MI erfüllt sein:

- abnorme Q-Zacken mit oder ohne Symptome, bei Fehlen einer nicht-ischämischen Ursache
- Nachweis eines Verlustes von vitalem Myokard in der Bildgebung, der mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar ist
- pathologisch-anatomische Befunde passend zu einem alten MI

Einleitung

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurde in Autopsien ein möglicher Zusammenhang zwischen dem thrombotischen Verschluss einer Koronararterie und einem Myokardinfarkt (MI) hergestellt.

Erst Anfang des 20. Jahrhunderts erschienen jedoch die ersten klinischen Beschreibungen eines Zusammenhangs zwischen der Bildung eines Thrombus in einer Koronararterie und den zugehörigen klinischen Merkmalen. Über die Jahre wurden mehrere unterschiedliche Definitionen für den MI verwendet, was zu Kontroversen und Konfusion führte. Man brauchte eine allgemeine, weltweite Definition für den MI.

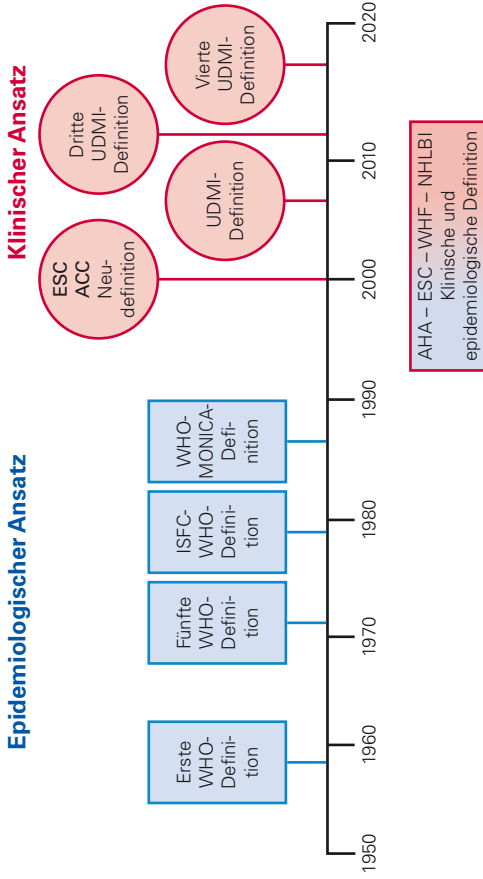
Erst in den 1950er- bis 1970er-Jahren stellten Arbeitsgruppen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine primär auf Elektrokardiographie (EKG) beruhende Definition des MI auf, gedacht für die epidemiologische Verwendung. Die ursprüngliche Beschreibung wird mit geringfügigen Änderungen nach wie vor in epidemiologischen Untersuchungen verwendet.

Nach der Einführung aussagekräftigerer kardialer Biomarker erarbeiteten die European Society of Cardiology (ESC) und das American College of Cardiology (ACC) gemeinsam eine Neudefinition des MI auf biochemischer und klinischer Grundlage und sie hielten fest, dass *eine anhand von abnormen Biomarkern nachgewiesene Myokardschädigung im Umfeld einer akuten Myokardischämie als MI zu bezeichnen war.*

Es gab weitere Neudefinitionen dieses Grundsatzes; Ergebnis war das „Universal Definition of Myocardial Infarction Consensus Document“ 2007, das eine neue MI-Klassifizierung mit fünf Unterkategorien vorstellte.

Dieses Konsenspapier wurde von der ESC, der American College of Cardiology Foundation (ACCF), der American Heart Association (AHA) und der World Heart Federation (WHF) unterstützt und von der WHO angenommen. Die Entwicklung noch sensitiverer Assays für Marker der Myokardschädigung machte eine Überarbeitung des Konsensus-Dokuments nötig; Ergebnis war das Third Universal Definition of Myocardial Infarction Consensus Document 2012 (*Abbildung 1*).

Abbildung 1: Die Geschichte der Definitionen des Myokardinfarktes (MI)



ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ISFC = International Society and Federation of Cardiology;
 MONICA = WHO MONITORING of trends and determinants in Cardiovascular disease; NHLBI = National Heart, Lung, and Blood Institute;
 UDMI = Universal Definition of Myocardial Infarction; WHF = World Heart Federation.

Initiative zur vierten Universellen Definition des Myokardinfarktes

Studien zeigen, dass die Myokardschädigung, definiert als erhöhter kardialer Troponin (cTn)-Wert, klinisch häufig und mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist. Myokardschaden ist ein Oberbegriff, der auch die Diagnose eines MI umfasst, allerdings – noch umfassender – Differentialdiagnosen ohne Myokardischämie beinhaltet.

Für die Diagnose MI müssen neben abnormen Biomarkern noch andere Kriterien erfüllt sein. Eine nicht-ischämische Myokardschädigung kann als Folge vieler Herzkrankheiten, wie Myokarditis, auftreten oder mit nicht-kardialen Erkrankungen, etwa Niereninsuffizienz, assoziiert sein.

Bei Patienten mit erhöhten cTn-Werten muss der Arzt daher zwischen Patienten mit nicht-ischämischer Myokardschädigung und anderen MI-Subtypen unterscheiden. Gibt es keine Nachweise für eine Myokardischämie, sollte die Diagnose Myokardschädigung gestellt werden. Diese Überlegungen greift das aktuelle „Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction Consensus Document“ auf und hält sich an den klinischen Ansatz für die Definition des Myokardinfarktes.

Klinische Kriterien für Myokardinfarkt

Die klinische Definition des MI bezeichnet das Vorliegen einer akuten Myokardschädigung, gekennzeichnet durch abnorme kardiale Biomarker in Zusammenhang mit Hinweisen auf akute Myokardischämie.

Pathologische Merkmale der Myokardischämie und des Myokardinfarktes

Die *pathologische* Definition für den MI lautet myokardialer Zelltod durch anhaltende Ischämie. Verringertes Zellglykogen, Relaxation von Myofibrillen und Störung des Sarkolemms sind die ersten Veränderungen an der Ultrastruktur; sie treten bereits 10–15 Minuten (min) nach dem Einsetzen der Ischämie auf.

Es kann Stunden dauern, bis die Myozytennekrose bei Menschen in der Autopsie erkannt wird; im Tiermodell ist dagegen der biochemische Nachweis des Zelltods im Myokard durch Apoptose innerhalb von 10 min nach Induzieren der Myokardischämie in Verbindung mit Myozytentod möglich.

Nachweis der Myokardschädigung und des Myokardinfarktes durch Biomarker

Kardiales Troponin I (cTnI) und T (cTnT) sind Komponenten des Kontraktionsmechanismus der Myokardzellen und werden fast ausschließlich im Herzen exprimiert. Kardiales TnI und cTnT sind die bevorzugten Biomarker für die Evaluierung der Myokardschädigung. Hochsensitive cTn-Assays werden für den klinischen Routineeinsatz empfohlen.

Andere Biomarker, etwa die Creatin-Kinase-Isoform MB (CK-MB), sind weniger sensitiv und weniger spezifisch. Definitionsgemäß liegt eine Myokardschädigung vor, wenn der Wert von cTn im Blut über das 99. Perzentil des oberen Referenzwertes (ORW) ansteigt. Die Schädigung kann akut sein, erkennbar als neuer dynamischer Anstieg und/oder Abfall der cTn-Werte über das 99. Perzentil des ORW, oder chronisch, vor dem Hintergrund anhaltend erhöhter cTn-Werte.

Kriterien für die Myokardschädigung

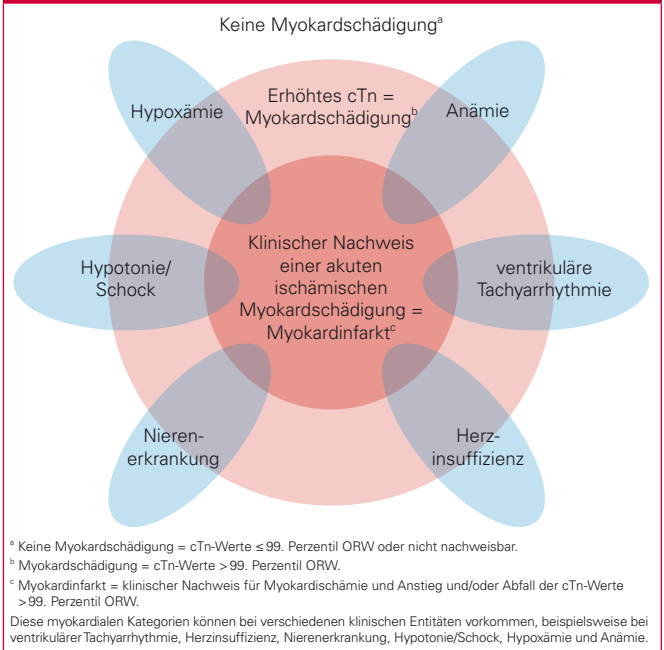
Bei einem cTn-Wert über dem 99. Perzentil ORW liegt definitionsgemäß eine Myokardschädigung vor. Die Schädigung ist akut, wenn die cTn-Werte ansteigen und/oder fallen.

Erhöhte cTn-Werte verweisen zwar auf eine Schädigung der Myokardzellen, sagen aber nichts über die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen aus und können auf die mechanische Dehnung durch die Vorlast oder physiologische Belastungen im ansonsten normalen Herzen zurückzuführen sein.

Für die Freisetzung struktureller Proteine aus dem Myokard wurden verschiedene Ursachen genannt, etwa der normale Umsatz der Myokardzellen, Apoptose, zelluläre Freisetzung von cTn-Abbauprodukten, erhöhte Zellwanddurchlässigkeit, Bildung und Freisetzung von Membranbläschen und Myozytennekrose.

Eine klinische Zuordnung des Anstiegs der cTn-Werte zu bestimmten Mechanismen ist noch nicht möglich. Ungeachtet der Mechanismen wird jedoch eine akute Myokardschädigung, die mit einem Anstieg und/oder Abfall der cTn-Werte, bei mindestens einem Wert oberhalb des 99. Perzentils ORW, assoziiert ist und durch Myokardischämie verursacht wird, als akuter MI bezeichnet (*Abbildung 2*).

Abbildung 2: Bandbreite der Myokardschädigung, von keine Schädigung bis Myokardinfarkt



Mit erhöhten cTn-Werten assoziierte ischämische und nicht-ischämische Erkrankungen des Myokards sind in *Tabelle 1* dargestellt. Die Komplexität der klinischen Umstände erschwert mitunter die Unterscheidung zwischen spezifischen Mechanismen der Myokardschädigung. In einer solchen Situation ist die multifaktorielle Ursache der Myokardschädigung in der Patientenakte zu verzeichnen.

Tabelle 1: Gründe für erhöhte kardiale Troponinwerte bei Myokardschädigung

Myokardschädigung in Verbindung mit akuter Myokardischämie

Aufbrechen atherosklerotischer Plaques mit Thrombose.

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

Verringerte Myokardperfusion, z. B.

- › Koronarspasmus, mikrovaskuläre Dysfunktion
- › Koronare Embolie
- › Koronardissektion
- › anhaltende Bradyarrhythmie
- › Hypotonie oder Schock
- › Respiratorische Insuffizienz
- › schwere Anämie

Erhöhter Sauerstoffbedarf des Myokards, z. B.

- › persistierende Tachyarrhythmie
- › schwere Hypertonie mit oder ohne linksventrikuläre Hypertrophie

Andere Ursachen der Myokardschädigung

Herzkrankheiten, z. B.

- › Herzinsuffizienz
- › Myokarditis
- › Kardiomyopathie (jeder Art)
- › Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
- › koronare Revaskularisation
- › andere kardiale Intervention als Revaskularisation
- › Katheterablation
- › Defibrillation
- › Kardiale Kontusion

Systemische Erkrankungen, z. B.

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

Klinisches Bild und Klassifikation des Myokardinfarktes

Zeigt sich klinisch oder durch EKG-Veränderungen eine Myokardischämie zusammen mit Myokardschädigung, die sich durch einen Anstieg und/oder Abfall der cTn-Werte manifestiert, wird ein akuter MI diagnostiziert. Zeigt sich klinisch keine Myokardischämie, können erhöhte cTn-Werte auf eine akute Myokardschädigung verweisen, wenn die Werte steigen und/oder fallen, oder mit einem eher chronischen Verlauf der Schädigung verbunden sein, wenn die Werte unverändert bleiben.

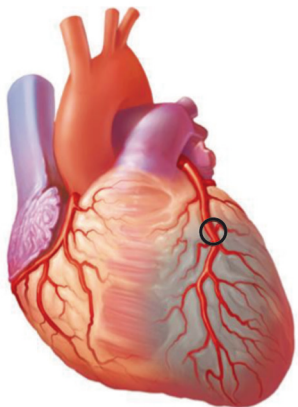
Es ist üblich, einen MI bei Patienten mit Thoraxschmerz oder anderen Ischämiesymptomen, bei denen ST-Streckenhebungen in zwei zusammengehörigen Ableitungen oder Schenkelblocks mit ischämischer Repolarisation neu auftreten, als ST-Hebungs-MI (STEMI) zu diagnostizieren (siehe Abschnitt EKG). Im Gegensatz dazu wird ein MI bei Patienten ohne ST-Streckenhebung im klinischen Bild üblicherweise als Nicht-ST-Hebungs-MI (NSTEMI) bezeichnet. Neben diesen Kategorien kann der MI auf der Grundlage pathologischer, klinischer und prognostischer Unterschiede sowie unterschiedlicher Behandlungsstrategien verschiedenen Typen zugeordnet werden.

Myokardinfarkt Typ 1

Ein MI, der meist durch Aufbrechen atherosklerotischer Plaques (Ruptur oder Erosion) verursacht wird, wird als MI Typ 1 bezeichnet.

Die relative Belastung durch Atherosklerose und Thrombose in der auslösenden Läsion variiert stark. Die dynamische thrombotische Komponente kann zu einer distalen Koronarembolisation mit daraus resultierender Myozytennekrose führen. Komplikationen bei Plaque-Ruptur sind nicht nur intraluminale Thrombose, sondern auch Plaque-Einblutung durch die aufbrechende Oberfläche (*Abbildung 3*).

Abbildung 3: Myokardinfarkt Typ 1



Plaque-Ruptur/Erosion mit
okkludierendem Thrombus



Plaque-Ruptur/Erosion
mit nicht-okkludierendem
Thrombus

©ESC 2018

Kriterien für MI Typ 1

Anstieg und/oder Abfall des cTn mit mindestens einem Wert über dem 99. Perzentil ORW und mit mindestens einem der Folgenden:

- Symptome einer akuten Myokardischämie
- neue ischämische Veränderungen im EKG
- Entstehung pathologischer Q-Zacken
- Nachweis eines neu aufgetretenen Verlustes von vitalem Myokard oder neu aufgetretener regionaler Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung, die mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar sind
- Nachweis eines intrakoronaren Thrombus durch Angiographie einschließlich intrakoronarer Bildgebung oder in der Autopsie.^a

^a Der postmortale Nachweis eines Atherothrombus in einer das Infarktareal versorgenden Arterie oder, makroskopisch, eine große umschriebene Nekrose mit oder ohne Intramyokardblutung erfüllt die Kriterien für MI Typ 1 unabhängig von cTn-Werten.

Die Einbeziehung der EKG-Befunde zwecks Klassifikation des MI Typ 1 in STEMI oder NSTEMI ist unerlässlich, um die entsprechende Therapie nach aktuellen Leitlinien festzulegen.

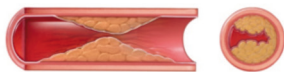
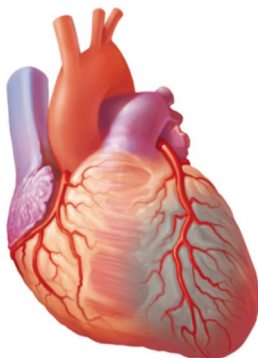
Myokardinfarkt Typ 2

Der pathophysiologische Mechanismus hinter einer ischämischen Myokardschädigung in Zusammenhang mit einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf wird als MI Typ 2 klassifiziert. Bei Patienten mit stabiler bekannter oder vermuteter KHK kann ein akuter Stressor, wie etwa eine akute gastrointestinale Blutung mit massivem Hämoglobinabfall oder eine persistierende Tachyarrhythmie mit klinischen Manifestationen einer Myokardischämie, zu einer Myokardschädigung und einem MI Typ 2 führen. Diese Auswirkungen sind auf den unzureichenden Blutfluss in das ischämische Myokard zurückzuführen, der den unter Stressbelastung erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards nicht decken kann.

Die ischämischen Schwellenwerte können zwischen den Patienten stark variieren, je nach Größenordnung des Stressors, Vorliegen nicht-kardialer Komorbiditäten und Ausmaß der zugrunde liegenden KHK und strukturellen Anomalien. Koronaratherosklerose ist ein häufiger Befund bei Patienten mit MI Typ 2, die für eine Koronarangiographie ausgewählt werden. In manchen Fällen kann eine durch Thromben, Kalzifizierung oder Vegetation aus den Vorhöfen oder Kammern beziehungsweise durch akute Aortendissektion verursachte koronare Embolie einen MI Typ 2 hervorrufen.

Spontane Koronardissektion mit oder ohne intramurales Hämatom ist eine weitere nicht-atherosklerotische Erkrankung, die besonders bei jungen Frauen auftreten kann. Sie wird definiert als spontane Dissektion der Koronararterienwand mit Blutansammlung im falschen Lumen, welche das wahre Lumen in unterschiedlichem Ausmaß verlegen kann (*Abbildung 4*).

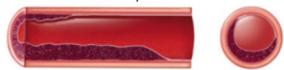
Abbildung 4: Myokardinfarkt Typ 2



Atherosklerose und Missverhältnis
im Sauerstoffangebot/bedarf



Vasospasmus oder koronare
mikrovaskuläre Dysfunktion



nicht-atherosklerotische
Koronardissektion



nur Missverhältnis im
Sauerstoffangebot/bedarf

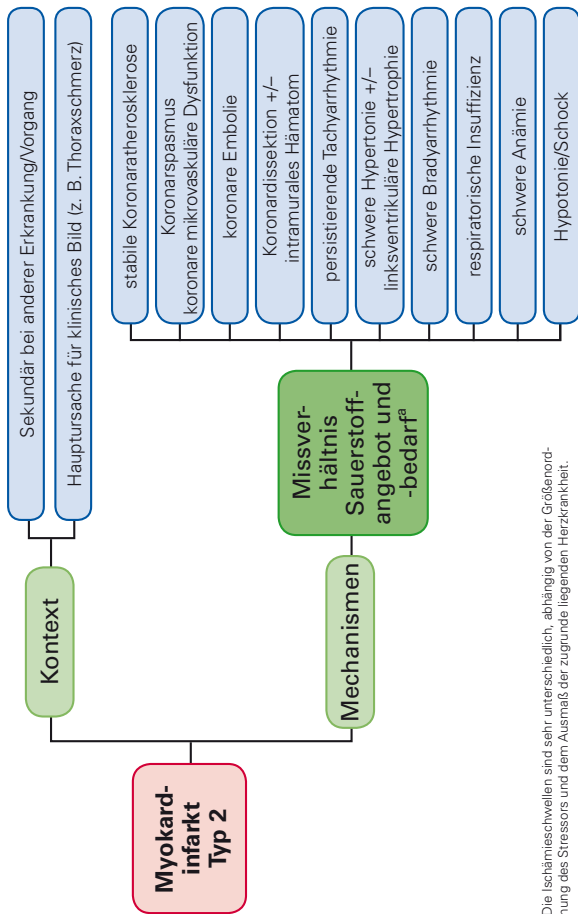
©ESC 2018

Kriterien für MI Typ 2

Anstieg und/oder Abfall des cTn mit mindestens einem Wert über dem 99. Perzentil ORW und Nachweis eines Missverhältnisses zwischen myokardialen Sauerstoffangebot und -bedarf, unabhängig von einer akuten koronaren Atherothrombose, wobei mindestens eines der Folgenden gegeben sein muss:

- Symptome einer akuten Myokardischämie
- neue ischämische Veränderungen im EKG
- Entstehung pathologischer Q-Zacken
- Nachweis eines neu aufgetretenen Verlusts von vitalem Myokard oder neu aufgetretener regionaler Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung, die mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar sind.

Abbildung 5: Rahmen für MI Typ 2 unter Berücksichtigung des klinischen Kontexts und pathophysiologischer Mechanismen, die auf akute Myokardischämie zurückzuführen sind



^aDie Ischämieschwellen sind sehr unterschiedlich, abhängig von der Größenordnung des Stressors und dem Ausmaß der zugrunde liegenden Herzkrankheit.

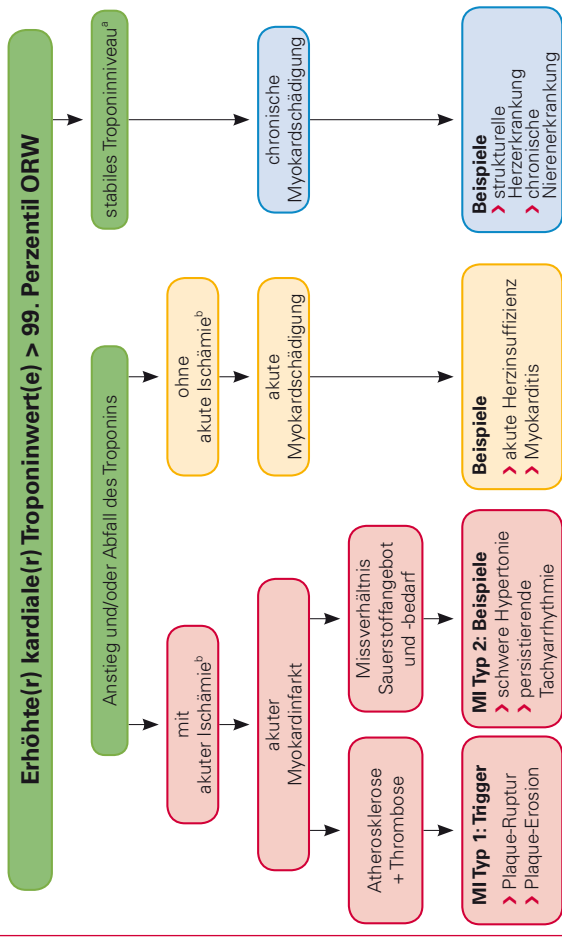
Myokardinfarkt Typ 2 und Myokardschädigung

MI Typ 2 und Myokardschädigung sind in der klinischen Praxis häufig und bei beiden ist die Prognose schlecht. Ein Modellkonzept zur leichteren klinischen Unterscheidung zwischen akuter ischämischer Myokardschädigung mit oder ohne akutes atherothrombotisches Ereignis (MI Typ 1 oder Typ 2) und Krankheiten ohne akute ischämische Myokardschädigung ist in *Abbildung 6* dargestellt.

Für einen akuten MI müssen steigende und/oder fallende cTn-Werte vorliegen. Ein solches Muster kann sich auch bei akuter Myokardschädigung zeigen; doch wenn die Schädigung mit einer strukturellen Herzerkrankung zusammenhängt, können die cTn-Werte stabil und unveränderlich sein. MI Typ 2 und nicht-ischämische Myokardschädigung können nebeneinander bestehen.

Dabei ist zu bedenken, dass manche Krankheitsbilder auf beiden Seiten des Diagramms angesiedelt sein können, z. B. eine akute Herzinsuffizienz im Kontext einer akuten Myokardischämie. Dennoch sind abnorme cTn-Werte vor dem Hintergrund akuter und/oder chronischer Herzinsuffizienz oft besser in der Kategorie Myokardschädigung aufgehoben.

Abbildung 6: Modell für die Interpretation der Myokardschädigung



^a Stabil bedeutet $\leq 20\%$ Schwankung der Troponinwerte im entsprechenden klinischen Kontext.

^b Ischämie bedeutet Symptome einer klinischen Myokardischämie.

Die Ischämieschwellen sind sehr unterschiedlich, abhängig von der Größenordnung des Stressors und dem Ausmaß, der zugrunde liegenden Herzkrankheit.

Myokardinfarkt Typ 3

Der Nachweis kardialer Biomarker im Blut ist wesentlich für die Diagnose MI. Es kommt jedoch vor, dass ein Patient das typische Bild einer Myokardischämie/eines Myokardinfarktes aufweist, einschließlich mutmaßlich neu aufgetretener ischämischer EKG-Veränderungen oder Kammerflimmern, und stirbt, bevor Blut für die Bestimmung der kardialen Biomarker abgenommen werden kann.

Bei solchen Patienten wird ein MI Typ 3 diagnostiziert, wenn der Verdacht auf ein akutes myokardischämisches Ereignis groß ist, auch wenn der Nachweis der kardialen Biomarker für MI fehlt.

Kriterien für MI Typ 3

Herztod mit Symptomen, die auf eine mit mutmaßlich neu aufgetretenen EKG-Veränderungen oder Kammerflimmern einhergehende Myokardischämie hinweisen, jedoch mit Todeseintritt, bevor Blut zur Biomarkerbestimmung abgenommen oder eine Erhöhung kardialer Biomarker festgestellt werden kann, oder in der Autopsie festgestellter MI.

Myokardschädigung im Zusammenhang mit einer Koronarintervention

Myokardschädigung durch kardiale Intervention (PCI oder CABG) in Zusammenhang mit koronarer Revaskularisation, ob perkutane Koronarintervention (PCI) oder Koronararterien-Bypass (CABG), kann vorübergehend mit der Intervention selbst, mit periprozeduralen Problemen zusammenhängen, oder später auftreten durch Komplikationen, wie frühe oder späte Stentthrombose oder In-Stent-Restenose bei PCI, bzw. Verschluss eines Bypass-Gefäßes oder Stenose bei CABG.

Kriterien für Myokardschädigung durch kardiale Intervention

Myokardschädigung durch kardiale Intervention wird willkürlich definiert durch einen Anstieg der cTn-Werte (>99. Perzentil ORW) bei Patienten mit normalen Ausgangswerten (\leq 99. Perzentil ORW) oder einen Anstieg der cTn-Werte um >20 % des Ausgangswerts, wenn er über dem 99. Perzentil ORW liegt, aber stabil ist oder fällt.

Das Auftreten einer interventionsbedingten Myokardschädigung kann durch die Bestimmung des cTn vor und dann 3–6 Stunden (h) nach der Intervention erkannt werden. Wenn der zweite Wert ansteigt, sollten weitere Proben entnommen werden, um den cTn-Peak zu dokumentieren. Steigende Werte nach der Intervention können nur mit Sicherheit auf eine interventionsbedingte Myokardschädigung zurückgeführt werden, wenn die cTn-Werte vor der Intervention normal (\leq 99. Perzentil ORW) bzw. wenn sie stabil sind oder fallen.

Mit PCI assoziierter Myokardinfarkt (MI Typ 4a)

Ein postinterventioneller Anstieg der cTn-Werte reicht an sich schon für die Diagnose einer interventionsbedingten Myokardschädigung, aber nicht für die Diagnose eines MI Typ 4a. Für MI Typ 4a ist eine Erhöhung der cTn-Werte $>5 \times$ 99. Perzentil ORW bei Patienten mit normalen Ausgangswerten Voraussetzung; bei Patienten mit erhöhtem cTn vor der Intervention, bei denen die cTn-Werte stabil ($\leq 20\%$ Schwankung) sind oder fallen, muss das postinterventionelle cTn $>20\%$ auf einen absoluten Wert, der $>5 \times$ 99. Perzentils ORW beträgt, steigen.

Außerdem sollte eine neu aufgetretene Myokardischämie nachweisbar sein, entweder aus EKG-Veränderungen oder der Bildgebung oder aus interventionsbedingten Komplikationen, die mit einem verringerten koronaren Blutfluss assoziiert sind, etwa Koronardissektion, Verschluss einer großen epikardialen Arterie oder Verschluss/Thrombus in einem Seitenast, Störung des Kollateralfusses, langsamer Fluss oder kein

Fluss, oder distale Embolisation. Andere Kriterien für die Diagnose MI Typ 4a, unabhängig von hs-cTn- oder cTn-Werten, sind neu aufgetretene pathologische Q-Zacken oder der Nachweis eines rezenten interventionsbedingten Thrombus in der auslösenden Arterie in der Autopsie.

Kriterien für PCI-bedingten MI ≤ 48 h nach der Intervention (MI Typ 4a)

MI durch Koronarintervention wird willkürlich definiert als Erhöhung der cTn-Werte $> 5 \times 99.$ Perzentil ORW bei Patienten mit normalen Ausgangswerten. Bei Patienten mit erhöhten cTn-Werten vor Intervention, bei denen die cTn-Werte stabil ($\leq 20\%$ Schwankung) oder fallend sind, muss das cTn nach Intervention um $> 20\%$ steigen. Der absolute Wert nach Intervention muss jedoch mindestens $5 \times 99.$ Perzentil ORW betragen. Außerdem muss eines der folgenden Elemente vorliegen:

- neue ischämische Veränderungen im EKG
- neu aufgetretene pathologische Q-Zacken^a
- Nachweis eines neu aufgetretenen Verlustes von vitalem Myokard oder neu aufgetretener regionaler Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung, die mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar sind
- Angiographische Befunde, die mit einer prozeduralen Durchblutungskomplikation wie Koronardissektion, Verschluss einer großen epikardialen Arterie oder Verschluss/Thrombus in einem Seitenast, Störung des Kollateralflusses oder distaler Embolisation vereinbar sind.^b

^a Isoliert neu aufgetretene pathologische Q-Zacken erfüllen die Kriterien für MI Typ 4a, wenn die cTn-Werte erhöht sind und steigen, aber $< 5 \times 99.$ Perzentil ORW.

^b Der postmortale Nachweis eines interventionsbedingten Thrombus in der auslösenden Arterie oder makroskopisch eine große umschriebene Nekrose mit oder ohne Intramyokardblutung erfüllt die Kriterien für MI Typ 4a.

Mit PCI assoziierte Stent/Scaffold-Thrombose (MI Typ 4b)

Eine Unterkategorie des PCI-bedingten MI ist die Stent/Scaffold-Thrombose, MI Typ 4b, wie sie in der Angiographie oder Autopsie anhand der Kriterien für MI Typ 1 dokumentiert wird. Wichtig ist der Zeitpunkt des Eintretens der Stent/Scaffold-Thrombose in Bezug zum Zeitpunkt der PCI.

Vorgeschlagen werden die folgenden zeitlichen Kategorien: akut 0–24 h, subakut > 24 h bis 30 Tage, spät > 30 Tage bis 1 Jahr und sehr spät > 1 Jahr nach der Stent/Scaffold-Implantation.

Mit PCI assoziierte Restenose (MI Typ 4c)

In einzelnen Fällen zeigt sich nach einem MI eine In-Stent-Restenose oder Restenose nach Ballonangioplastie im Infarktareal als einzige angiographische Erklärung, da keine andere auslösende Läsion, kein Thrombus erkennbar ist.

Dieser PCI-bedingte MI wird als MI Typ 4c bezeichnet und als fokale oder diffuse Restenose oder komplexe Läsion in Verbindung mit einem Anstieg und/oder Abfall der cTn-Werte über das 99. Perzentil ORW definiert; die Kriterien sind dieselben wie bei MI Typ 1.

Mit CABG assoziierter Myokardinfarkt (MI Typ 5)

Zahlreiche Faktoren können zu einer Myokardschädigung während einer CABG führen. Viele davon hängen mit den Einzelheiten des Myokarderhalts zusammen, mit dem Ausmaß der direkten traumatischen Schädigung des Myokards sowie mit jeglicher potenziell ischämischen Schädigung. Daher ist mit einem Anstieg der cTn-Werte nach jedem CABG-Eingriff zu rechnen.

Für die Diagnose eines MI Typ 5 wird jedoch als Grenze ein cTn-Wert > 10 x 99. Perzentil ORW in den ersten 48 h Stunden nach CABG vorgeschlagen, ausgehend von einem normalen cTn-Ausgangswert (\leq 99. Perzentil ORW), zusammen mit dem Nachweis einer neu auf-

getretenen Myokardischämie/eines neu aufgetretenen Verlusts von vitalem Myokard in EKG, Angiographie oder Bildgebung.

Kriterien für CABG-bedingten MI ≤ 48 h nach der Bezugsintervention (MI Typ 5)

CABG-bedingter MI ist willkürlich definiert als Anstieg der cTn-Werte $> 10 \times 99.$ Perzentil ORW bei Patienten mit normalen cTn-Ausgangswerten. Bei Patienten mit erhöhten cTn-Werten vor Intervention, bei denen die cTn-Werte stabil ($\leq 20\%$ Schwankung) oder fallend sind, muss das cTn nach Intervention um $> 20\%$ steigen. Der absolute Wert nach Intervention muss jedoch mindestens $> 10 \times 99.$ Perzentil ORW betragen. Außerdem muss eines der folgenden Elemente vorliegen:

- >** neu aufgetretene pathologische Q-Zacken^a
- >** angiographisch dokumentierter neu aufgetretener Verschluss eines Bypass-Gefäßes oder einer nativen Koronararterie
- >** Nachweis eines neu aufgetretenen Verlustes von vitalem Myokard oder neu aufgetretener regionaler Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung, die mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar sind.

^a Isoliert neu aufgetretene pathologische Q-Zacken erfüllen die Kriterien für MI Typ 5, wenn die cTn-Werte erhöht sind und steigen, aber $< 10 \times 99.$ Perzentil ORW sind.

Reinfarkt

Der Terminus Reinfarkt ist die klinische Bezeichnung für einen akuten MI, der binnen 28 Tagen nach einem Ereignis oder wiederkehrenden MI auftritt. An einen Reinfarkt sollte man denken, wenn eine ST-Hebung ≥ 1 mm wiederauftritt oder neue pathognomonische Q-Zacken in mindestens zwei zusammengehörigen Ableitungen auftreten, insbesondere wenn auch Ischämie-Symptome vorliegen.

Bei Patienten mit Verdacht auf Reinfarkt aufgrund klinischer Symptome nach einem ersten MI wird eine sofortige Bestimmung des cTn

empfohlen. Eine zweite Probe sollte 3–6 h später genommen oder früher mit empfindlicheren cTn-Assays. Ist die cTn-Konzentration erhöht, aber stabil oder fallend zum Zeitpunkt des vermuteten Reinfarktes, erfordert die Diagnose eines Reinfarktes einen >20% Anstieg des cTn-Werte in der zweiten Probe.

Wiederkehrender (rekurrenter) akuter Myokardinfarkt

Treten innerhalb von 28 Tagen nach einem MI Merkmale eines MI auf, gilt dieser als wiederkehrender (rekurrenter) MI.

Myokardschädigung und -infarkt in Zusammenhang mit anderer kardialer Intervention als Revaskularisation

Interventionen wie die transfemorale oder transapikale Aortenklappenintervention können eine Myokardschädigung verursachen, sowohl durch Trauma unmittelbar am Myokard als auch durch Hervorrufen regionaler Ischämie infolge von Koronarverschluss oder Embolisation. Die Ablation von Arrhythmien umfasst eine kontrollierte Myokardschädigung durch Wärme- oder Kälteverfahren.

Das Ausmaß der Myokardschädigung durch den Eingriff lässt sich durch aufeinanderfolgende cTn-Messungen ermitteln. Ein Ansteigen der cTn-Werte in diesem Zusammenhang sollte als Myokardschädigung durch den Eingriff und nicht als MI angesehen werden, solange nicht die für MI Typ 5 angegebenen Biomarker-Kriterien und eines der ergänzenden Kriterien für akute Myokardischämie vorliegen.

Myokardschädigung und -infarkt in Zusammenhang mit nicht-kardialen Eingriffen

Der perioperative MI ist eine der wichtigsten Komplikationen bei großen nicht-kardialen Eingriffen und er ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Die meisten Patienten nehmen bei einem perioperativen

MI aufgrund der Anästhesie, Sedierung oder Schmerzmedikation keine Ischämie-Symptome wahr. Bei Hochrisikopatienten wird eine postoperative cTn-Überwachung empfohlen. Für eine korrekte Interpretation der Ätiologie erhöhter postoperativer Werte ist ein präoperativer Ausgangswert erforderlich, um zwischen akutem und chronischem Anstieg zu unterscheiden.

Für die Diagnose MI ist jedoch neben einem Anstieg der cTn-Werte der Nachweis einer Myokardischämie in der peri- oder postoperativen Phase erforderlich, z. B. ST-Strecken-Veränderungen in Telemetrie/EKG, wiederholte Episoden von Hypoxie, Hypotonie, Tachykardie etc. oder ein MI-Nachweis in der Bildgebung. Ohne Nachweis einer akuten Myokardischämie ist die Diagnose akute Myokardschädigung vorzuziehen.

Myokardschädigung oder -infarkt in Zusammenhang mit Herzinsuffizienz

Je nach verwendetem Assay werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HF) messbare bis deutlich erhöhte cTn-Werte als Hinweis auf Myokardschädigung beobachtet. Bei Verwendung von hs-cTn-Assays können bei fast allen Patienten mit HF messbare hs-cTn-Konzentrationen vorhanden sein, wobei ein signifikanter Anteil über dem 99. Perzentil ORW liegt, besonders bei Patienten mit schwereren HF-Syndromen, etwa mit akut dekompensierter HF.

Direkte Zelltoxizität durch Entzündung, zirkulierende Neurohormone und Infiltrationsprozesse kann zusammen mit HF und abnormen cTn-Werten als Hinweis auf Myokardschädigung auftreten. Im Zusammenhang mit dem Bild einer akut dekompensierten HF sollte das cTn stets umgehend bestimmt und ein EKG aufgezeichnet werden, um eine Myokardischämie als Auslöser auszuschließen.

Tako-Tsubo-Kardiomyopathie

Eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (TTS) kann einen MI imitieren und liegt bei ~ 1–2 % der Patienten mit Verdacht auf STEMI vor. Eine TTS wird häufig durch große emotionale oder körperliche Belastungen ausgelöst und mehr als 90% der Patienten sind Frauen in der Postmenopause.

Häufig tritt eine ST-Streckenhebung auf, die sich aber meist über die lateralen und präkordialen Ableitungen erstreckt, über eine einzelne Koronararterien-Verteilung hinaus. Die cTn-Werte sind gewöhnlich vorübergehend erhöht, mit mäßigen cTn-Spitzenwerten, und stehen im Gegensatz zu den großflächigen EKG-Veränderungen und zur linksventrikulären (LV) Dysfunktion.

Der Anstieg und Abfall der cTn-Werte spricht für eine akute Myokardschädigung infolge des hohen Katecholaminanstiegs, der eine cTn-Freisetzung aus den Kardiomyozyten triggert. Koronare Vasospasmen, Hyperkontraktilität mit hoher Myokardbelastung oder hohe ventrikuläre Nachlast können ebenfalls zur Myokardischämie beitragen. Verdacht auf TTS besteht, wenn die klinischen Manifestationen und EKG-Anomalien in keinem Verhältnis zur Erhöhung der cTn-Werte stehen und die Verteilung der LV-Wandbewegungsstörungen nicht mit einer einzigen Koronararterien-Verteilung korreliert.

Allerdings muss die Diagnose durch Koronarangiographie und Ventrikulographie gesichert werden.

Myokardinfarkt ohne obstruktive koronare Atherosklerose (MINOCA)

Es zeigt sich immer mehr, dass es eine Gruppe von MI-Patienten ohne obstruktive KHK (Stenose \geq 50% Durchmesser in einem großen epikardialen Gefäß) gibt. Für diese Gruppe wurde der Terminus Myokardinfarkt ohne obstruktive koronare Atherosklerose (MINOCA) geprägt. Die Diagnose MINOCA besagt, ebenso wie die Diagnose MI,

dass für die Myozytenschädigung ein Ischämiemechanismus verantwortlich ist.

Die Prävalenz von MINOCA wird auf 6–8 % der Patienten mit Diagnose MI geschätzt und ist bei Frauen höher als bei Männern, bei Patienten mit NSTEMI höher als bei jenen mit STEMI. Das Aufbrechen atherosklerotischer Plaques und Koronarthrombose können Ursache von MINOCA sein, also MI Typ 1. Aber auch Koronarspasmus und spontane Koronardissektion können beteiligt sein, also MI Typ 2, sowie mögliche andere Ursachen.

Zusätzliche koronare Bildgebung und funktionale Tests können Aufschluss über die Ischämiemechanismen bei MINOCA geben.

Myokardschädigung und/oder -infarkt in Zusammenhang mit Nierenerkrankung

Bei vielen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) treten erhöhte cTn-Werte auf. Dies gilt insbesondere für hs-cTnT, das häufiger erhöht ist als hs-cTnI. Mittels hs-cTn-Assays wurde gezeigt, dass eine Nierenfunktionsstörung häufig mit kardiovaskulären Störungen assoziiert ist.

Zu den Mechanismen gehören erhöhter ventrikulärer Druck, Koronarverschluss kleiner Gefäße, Anämie, Hypotonie und möglicherweise direkte toxische Wirkungen auf das Myokard durch die Urämie. Kardiomyozyten-Apoptose und Autophagie durch Wanddehnung wurden experimentell nachgewiesen.

Studien deuten darauf hin, dass aufeinanderfolgende Änderungen der cTn-Werte gleichermaßen aussagekräftig für die MI-Diagnose bei Patienten mit CKD und Patienten mit normaler Nierenfunktion sind. Bleibt das Niveau der erhöhten cTn-Werte unverändert, reflektiert der erhöhte Wert vermutlich eine chronische Myokardschädigung.

Handelt es sich jedoch um steigende und/oder fallende Werte, zusammen mit Ischämiesymptomen, neu aufgetretenen ischämischen EKG-

Veränderungen oder Verlust von vitalem Myokard in der Bildgebung, ist die Diagnose eines akuten MI naheliegend.

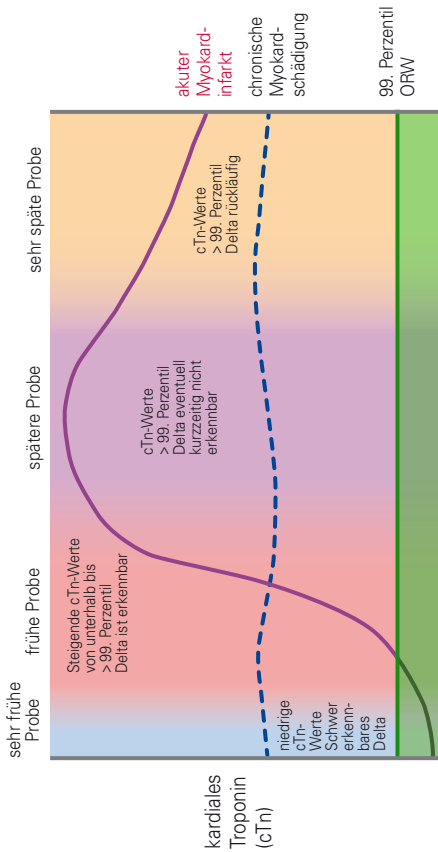
Biochemischer Ansatz zur Diagnose von Myokardschädigung und -infarkt

Der Nachweis eines Anstiegs und/oder Abfalls der cTn-Werte ist von entscheidender Bedeutung und ein wichtiger früher Aspekt – neben anderen Elementen der klinischen Beurteilung – für die Diagnose eines akuten MI. Die Troponin-Kinetik bei Patienten mit akutem MI ist in *Abbildung 7* idealisiert dargestellt.

Zu beachten ist, dass aufgrund der Abhängigkeit der Biomarker-Freisetzung vom Blutfluss der Time-to-Peak-Wert (Geschwindigkeit) signifikant variieren kann, also jene Zeit, in der ein normaler Wert über das 99. Perzentil ORW hinaus ansteigen kann oder in der veränderliche Werte zu beobachten sind.

Auch die Definition veränderlicher Werte hängt von der Zeit ab. Wenn die Werte um den Peak liegen, kann es beispielsweise schwierig sein, Veränderungen der Werte zu erkennen. Ebenso verläuft der Abstieg der Zeit-Konzentrations-Kurve viel langsamer als der Anstieg. Das ist bei der Entscheidung, ob veränderliche Werte vorliegen oder nicht, zu berücksichtigen.

Abbildung 7: Konzeptionelle Darstellung der frühen kardialen Troponin-Kinetik bei Patienten nach akuter Myokardschädigung einschließlich akutem Myokardinfarkt



Die Biomarker im Blutkreislauf hängen vom Blutfluss und davon ab, wie lange nach Symptombeginn die Probe abgenommen wird. Der diagnostische Wert kleiner Änderungen ist unter Umständen begrenzt. Außerdem verursachen viele Komorbiditäten einen Anstieg der cTn-Werte, insbesondere der hs-cTn-Werte. Daher können bei Patienten mit Myokardinfarkt auch dann die Ausgangswerte erhöht sein, wenn die Abnahme früh nach Symptombeginn erfolgt. Veränderungen bei cTn-Werten oder Delta können zur Abgrenzung akuter von chronischen Ereignissen herangezogen werden, der Wert für deren Erkennung wird in der Abbildung dargestellt. Erhöhte cTn-Werte sind nach einem akuten Ereignis oft tagelang festzustellen.

Probleme bei der Analyse der kardialen Troponine

Die aktuellen Leitlinien gelten für alle Assays, ob hs-cTn, konventionelles cTn oder Point-of-Care (POC) cTn. Während mit hs-cTn-Assays relativ niedrige Werte und geringe Anstiege über das 99. Perzentil ORW festgestellt werden können, bleiben geringe Anstiege innerhalb des Referenzbereichs oder knapp über das 99. Perzentil ORW in vielen konventionellen und POC cTn-Assays unerkannt, was zu erheblichen Unterschieden in der Häufigkeit von Ereignissen allein aufgrund des verwendeten cTn-Assays führt.

Wir empfehlen, die Ergebnisse von cTn-Assays als ganze Zahlen in Nanogramm pro Liter (ng/l) anzugeben, um Lesefehler durch zu viele Nullen und Kommastellen auszuschließen. Bei allen Assays, auch bei cTn-Assays, gibt es gelegentlich Analyseprobleme, die zu falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen führen; diese sind bei hs-cTn-Assays aber weniger häufig.

Umsetzung der Kriterien für Myokardschädigung und -infarkt

Blutproben für die Bestimmung des cTn sollten bei der Erstbeurteilung (definiert als 0 h) und dann wieder nach 3–6 Stunden bzw. früher bei hs-cTn-Assays abgenommen werden. Das Intervall zwischen den Abnahmen beeinflusst den klinischen Grenzwert zur Baseline und die Definition eines pathologischen Anstiegs und/oder Abfalls des Biomarkers. Bei weiteren ischämischen Episoden oder bei Hochrisikopatienten kann eine Probenahme über 6 h hinaus erforderlich sein. Für die Diagnose eines akuten MI muss ein Anstieg und/oder Abfall der cTn-Werte mit mindestens einem Wert oberhalb des 99. Perzentils ORW vorliegen, zusammen mit einer hohen klinischen und/oder EKG-Wahrscheinlichkeit einer Myokardischämie.

Als Strategien für den Ausschluss einer akuten Myokardschädigung und eines MI wurden entweder sehr niedrige hs-cTn-Werte bei Präsentation oder fehlende Veränderung und dauerhaft normale hs-cTn-

Werte über einen Zeitraum von 1–2 h nach Präsentation propagiert. Eine Ausschlussstrategie mittels einer einzelnen Probe auf Basis eines sehr niedrigen Wertes ist hochsensitiv für Myokardschädigung und daher von hohem negativem Vorhersagewert für den Ausschluss eines MI. Die klinische Spezifität und der positive Vorhersagewert einer 1–2-h-Probennahme für den Einschluss eines MI werden durch den erheblichen Anteil jener Personen eingeschränkt, welche die vorgeschlagenen Biomarker-Kriterien erfüllen, aber andere Diagnosen als MI aufweisen. Daher sind in der Klinik bei Verwendung eines schnellen Ein/Ausschluss-Protokolls für MI stets auch andere Ursachen für akute Myokardschädigung in Betracht zu ziehen.

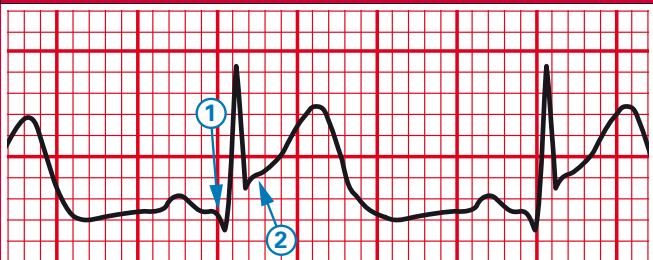
Elektrokardiographischer Nachweis eines Myokardinfarktes

Die Elektrokardiographie ist ein integraler Bestandteil der diagnostischen Abklärung bei Patienten mit Verdacht auf MI und sollte unmittelbar nach dem medizinischen Erstkontakt durchgeführt und ausgewertet werden. Eine akute Myokardischämie geht oft mit dynamischen Änderungen in der EKG-Morphologie einher und aufeinanderfolgende EKG-Aufzeichnungen können entscheidende Angaben liefern, besonders wenn sich aus dem EKG der Erstbeurteilung keine Diagnose ergibt. Die Aufzeichnung mehrerer Standard-EKGs mit festen Elektrodenpositionen im Abstand von 15–30 min während der ersten 1–2 h, oder eine kontinuierliche Computer-gestützte 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung, wenn möglich, zum Nachweis dynamischer EKG-Änderungen ist bei Patienten mit persistierenden oder wiederkehrenden Symptomen oder nicht-diagnostischem Erst-EKG angezeigt.

Der J-Punkt (Übergang des Endes des QRS-Komplexes in die ST-Strecke) dient der Bestimmung der Größenordnung der ST-Streckenveränderung; der Beginn des QRS-Komplexes ist Bezugspunkt. Bei Patienten mit stabiler Grundlinie ist das TP-Segment (isoelektrisches Intervall) eine genauere Methode zur Bewertung der Größenordnung der ST-Streckenveränderung und zur Unterscheidung zwischen Perikarditis und akuter Myokardischämie. Tachykardie und Grundlinienveränderung

sind in Akutfällen häufig und können diese Bestimmung erschweren. Daher wird der Beginn des QRS-Komplexes als Bezugspunkt für die J-Punkt-Bestimmung empfohlen (*Abbildung 8*).

Abbildung 8: Beispiel-EKG für ST-Streckenhebung



Der Beginn der Q-Zacke, markiert durch Pfeil 1, dient als Bezugspunkt. Pfeil 2 markiert den Beginn des ST-Segmentes oder J-Punkt. Die Differenz zwischen den beiden drückt die Größe der Verschiebung aus. Gemessen wird bei beiden Pfeilen oben an der EKG-Linie.

©ESC 2018

Table 2 listet die ST-Segment-T-Wellen (ST-T)-Kriterien auf, die auf eine akute Myokardischämie hinweisen, die zu einem MI führen könnte oder auch nicht. Eine neue, oder mutmaßlich neue J-Punkt-Hebung ≥ 1 mm (1 mm = 0,1 Millivolt [mV]) ist für alle Ableitungen außer V_2 und V_3 für eine Ischämierreaktion erforderlich. Bei gesunden Männern unter 40 Jahren kann die J-Punkt-Hebung in Ableitung V_2 oder V_3 bis zu 2,5 mm betragen, was sich mit steigendem Alter verringert. Geschlechtsspezifische Unterschiede erfordern andere Grenzwerte für Frauen, da die J-Punkt-Hebung in den Ableitungen V_2 und V_3 bei gesunden Frauen geringer ist als bei Männern. Die Kriterien sehen vor, dass die ST-Veränderung in zwei oder mehr zusammengehörigen Ableitungen auftreten muss. Beispielsweise ≥ 2 mm ST-Hebung in Ableitung V_2 und ≥ 1 mm in Ableitung V_1 würden die Kriterien für zwei abnorme zusammengehörige Ableitungen bei Männern ≥ 40 Jahren erfüllen. ≥ 1 mm und < 2 mm ST-Hebung nur in Ableitung V_2 – V_3 bei Männern (oder $< 1,5$ mm bei Frauen) können ein normaler Befund sein.

Tabelle 2: Elektrokardiographische Manifestationen einer akuten Myokardischämie (ohne linksventrikuläre Hypertrophie und Schenkelblock)

ST-Hebung

Neue ST-Hebung im J-Punkt in zwei zusammengehörigen Ableitungen mit dem Grenzwert: ≥ 1 mm in allen Ableitungen (außer V_2 - V_3 , bei denen folgende Grenzwerte gelten: ≥ 2 mm bei Männern ≥ 40 Jahre; $\geq 2,5$ mm bei Männern < 40 Jahre, oder $\geq 1,5$ mm bei Frauen jeden Alters.)^a

ST-Senkung und T-Wellen-Veränderungen

Neu aufgetretene horizontale oder deszendierende ST-Senkung $\geq 0,5$ mm in zwei zusammengehörigen Ableitungen und/oder T-Inversion > 1 mm in zwei zusammengehörigen Ableitungen mit deutlich positiver R-Zacke oder R/S-Verhältnis > 1 .

© ESC 2018

^a Ist das Ausmaß der J-Punkt-Hebung in den Ableitungen V_2 und V_3 aus einem früheren EKG bekannt, sollte eine neu aufgetretene J-Punkt-Hebung ≥ 1 mm (gegenüber dem früheren EKG) als Ischämiereaktion angesehen werden.

Anwendung erweiterter EKG-Ableitungen

Erweiterte Ableitungen und aufeinanderfolgende EKG-Aufnahmen sollten mit einer sehr niedrigen Schwelle bei Patienten mit ischämischem Thoraxschmerz und nicht-diagnostischem Erst-EKG eingesetzt werden. Der EKG-Nachweis einer Myokardischämie in der Verteilung des Ramus circumflexus wird häufig übersehen. Isolierte ST-Strecken-senkung $> 0,5$ mm in Ableitung V_1 - V_3 kann auf einen Verschluss des Ramus circumflexus verweisen und ist am besten über die posterioren Ableitungen im fünften Intercostalraum zu erfassen.

Ein Grenzwert von 0,5 mm ST-Hebung empfiehlt sich in Ableitung V_7 - V_9 . Die Spezifität ist bei einem Grenzwert von ≥ 1 mm ST-Hebung erhöht, dieser Grenzwert sollte bei Männern < 40 Jahren verwendet werden. Bei Patienten mit inferiorem und vermutetem rechtsventrikulärem Infarkt können die Ableitungen aVR oder V_1 eine ST-Streckenhebung ≥ 1 mm zeigen. Die frühe Aufzeichnung der rechtspräkordialen Ableitungen V_3R und V_4R sollte erfolgen, da eine ST-Hebung $\geq 0,5$ mm (≥ 1 mm bei Männern < 30 Jahre) ein unterstützendes Kriterium für die Diagnose ist. Änderungen in den rechtspräkordialen Ableitungen können transienter Natur sein, das Fehlen von EKG-Veränderungen in Ableitung V_3R und V_4R schließt einen rechtsventrikulären Infarkt nicht aus.

Alter oder stummer/unerkannter Myokardinfarkt

Asymptomatische Patienten mit neu aufgetretenen Q-Zacken-Kriterien für MI im Routine-EKG oder Anzeichen eines MI in der kardialen Bildgebung, die nicht unmittelbar auf eine vorläufige Koronarrevaskularisation oder eine ACS-Aufnahme zurückzuführen sind, sollten als „stummer oder unerkannter MI“ bezeichnet werden.

Die mit einem MI assoziierten Q-Zacken-Kriterien und das erhöhte relative Todesrisiko werden in **Tabelle 3** dargestellt und sind in Algorithmen zur Q-Zacken-Codierung enthalten, wie dem Minnesota-Code und dem WHO MONitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease (WHO-MONICA-Projekt).

Tabelle 3: Elektrokardiographische Veränderungen in Verbindung mit einem alten Myokardinfarkt (ohne linksventrikuläre Hypertrophie und Linksschenkelblock)

Jede Q-Zacke in den Ableitungen V_2-V_3 $> 0,02$ s oder QS-Komplex in den Ableitungen V_2-V_3 .

Q-Zacke $\geq 0,03$ s und ≥ 1 mm Tiefe oder QS-Komplex in den Ableitungen I, II, aVL, aVF oder V_4-V_6 in mindestens zwei Ableitungen, die einer gemeinsamen Ableitungsgruppe zuzuordnen sind (I, aVL; V_1-V_6 ; II, III, aVF).^a

R-Zacke $> 0,04$ s in V_1-V_2 und $R/S > 1$ mit konkordant positiver T-Welle ohne Überleitungsstörung.

s = Sekunden.

^a Dieselben Kriterien gelten für die erweiterten Ableitungen V_7-V_9 .

Die Spezifität der EKG-Diagnose für MI ist am größten, wenn die Q-Zacken in mehreren Ableitungen oder Ableitungsgruppen auftreten oder $> 0,04$ Sekunden sind. Sind die Q-Zacken mit ST-Abweichungen oder T-Wellen-Veränderung in denselben Ableitungen assoziiert, steigt die Wahrscheinlichkeit für MI. Die nicht-invasive Bildgebung liefert ebenso wichtige zusätzliche Indizien für einen alten MI, insbesondere wenn die EKG-Kriterien nicht eindeutig sind.

Daher sollte die Diagnose eines neuen stummen Q-Zacken-MI durch eine Wiederholung der EKG-Aufnahme und gezieltes Fragen nach möglichen zwischenzeitlichen Ischämiesymptomen oder durch Bildgebung bestätigt werden.

Kriterien für einen alten oder stummen/unerkannten Myokardinfarkt

Eines der im Folgenden angegebenen Kriterien muss für die Diagnose eines alten oder stummen/unerkannten MI erfüllt sein:

- › Pathologische Q-Zacken, wie in Tabelle 3 beschrieben, mit oder ohne Symptome, bei Fehlen nicht-ischämischer Ursachen.
- › Nachweis eines Verlustes von vitalem Myokard in der Bildgebung, der mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar ist.
- › Pathologische Befunde passend zu einem alten MI.

Einsatz der Bildgebung bei akutem Myokardinfarkt

Bildgebung kann hilfreich bei der Diagnose eines akuten MI sein, weil sie den Nachweis von Wandbewegungsstörungen oder des Verlusts von vitalem Myokard bei erhöhten kardialen Biomarker-Werten ermöglicht. Ein neu aufgetretener Verlust von vitalem Myokard bei fehlenden nicht-ischämischen Ursachen spricht für die Diagnose MI.

Bei normaler Funktion ist ein signifikanter MI praktisch ausgeschlossen, nicht aber ein kleiner MI. Bildgebung ist daher hilfreich für die frühe Triage und Entlassung von Patienten mit Verdacht auf MI. Wurden die Biomarker zu den entsprechenden Zeitpunkten bestimmt und sind im Normbereich, ist ein akuter MI ausgeschlossen, ungeachtet etwaiger Bildgebungskriterien.

Echokardiographie

Stärke der Echokardiographie ist die kombinierte Bewertung der Herzstruktur und -funktion, insbesondere der Myokarddicke, Verdickung/Ausdünnung und Bewegung. Durch Ischämie bedingte regionale Wandbewegungsstörungen können in der Echokardiographie beinahe sofort nach dem Einsetzen nachgewiesen werden, wenn >20% transmurale Myokarddicke betroffen sind. Diese Störungen sprechen,

wenn sie neu auftreten und eine alternative Ätiologie fehlt, für die Diagnose MI, wenn die cTn-Werte ansteigen oder fallen.

Die Echokardiographie ermöglicht auch den Nachweis nicht-koronarer Herzkrankheiten, die Thoraxschmerz hervorrufen, wie akute Perikarditis, schwere Aortenstenose und hypertrophe Kardiomyopathie und andere mehr. Die Methode ist hilfreich für die Diagnose mechanischer Komplikationen bei Patienten mit MI und hämodynamischer Kompromittierung (Schock) oder anderen potentiell tödlichen Entitäten, wie akute Aortendissektion oder massive Lungenembolie, wenn das klinische Bild jenem eines akuten MI ähnelt.

Kardiale Magnetresonanztomographie

Der hohe Gewebskontrast und die hohe Auflösung der kardialen Magnetresonanz (CMR) ermöglicht eine genaue Beurteilung der Myokardstruktur und -funktion. Sie wird zwar in Akutfällen weniger häufig eingesetzt, leistet aber bei Verdacht auf MI ebenso viel wie die Echokardiographie. Paramagnetische Kontrastmittel können für die Beurteilung der Myokardperfusion und der Zunahme des Extrazellulärraumes eingesetzt werden, die mit der Fibrose eines alten MI assoziiert ist.

Diese Methoden werden bei akutem MI eingesetzt und eine lokal verzögerte Kontrastverstärkung lässt kleinste Bereiche eines subendokardialen MI erkennen, möglicherweise bis zu einer Größe von 1 g. CMR kann auch Aufschluss über das Vorliegen und Ausmaß eines Myokardödems/einer Myokardentzündung geben und so die Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Myokardschädigung ermöglichen (*Abbildung 9*).

Der Myokardinfarkt in klinischen Studien aus regulatorischer Sicht

In Arzneimittel- und Geräteentwicklungsprogrammen kann der MI Aufnahmekriterium sein oder als Wirksamkeitsendpunkt dienen, meist

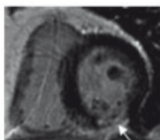
als Bestandteil des primären Endpunkts, ebenso als Sicherheitsendpunkt insbesondere in der Arzneimittelentwicklung.

Eine allgemein gültige Definition des MI ist für klinische Studien von großem Nutzen, weil sie ein standardisiertes Vorgehen für aussagekräftige Interpretationen und Vergleiche über unterschiedliche Studien hinweg oder das Pooling der Ergebnisse zur Erkennung von Sicherheitssignalen ermöglicht. Für die Harmonisierung der MI-Definition ist die Standardisierung der Berichte über MI-Ereignisse seitens der CEC (Clinical Events Committees) wichtig. Das würde einen besseren Vergleich zwischen Arzneimittel- und Gerätestudien hinsichtlich MI-Häufigkeit ermöglichen.

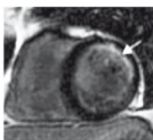
Abbildung 9: Kardiale Magnetresonanzbilder (nach Kontrastmittelgabe) von ischämischer und nicht-ischämischer Myokardschädigung

ISCHÄMISCH

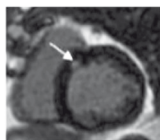
Transmural



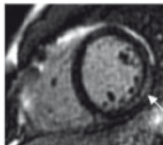
Subendokardial



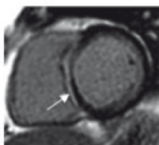
Fokal Subendokardial



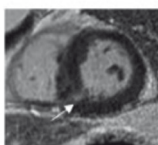
NICHT-ISCHÄMISCH



Subepikardial



Wandmitte



Insertionspunkte

Kardiale Magnetresonanzbilder nach Kontrastmittelgabe: das Gadolinium-basierte Kontrastmittel verlässt Myokard mit vermehrtem Extrazellulärraum nur langsam und lässt so Narben hervortreten (weiße Pfeile). Bei den einzelnen Narben wird zwischen ischämisch und nicht-ischämisch unterschieden. Typisch für ischämische Narben/Fibrose (obere Reihe) ist, dass sie aus dem Subendokard in das Epikard reichen (subendokardiale, nicht-transmurale im Vergleich zu transmuraler Narbe). Im Gegensatz dazu sind nicht-ischämische Fibrosen/Narben im Epikard, in der Wandmitte oder an den Insertionspunkten des rechten Ventrikels zu finden (untere Reihe).