

**Evaluierung des Cardiac Readers
zur quantitativen Bestimmung
von Troponin T und Myoglobin
für die Diagnostik
akuter Koronarsyndrome**

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
vorgelegt von Claudia Wensert, geborene Bitzel
aus Sindelfingen

Gießen 2012

Aus dem Medizinischen Zentrum für Klinische Chemie, Klinische Immunologie
und Humangenetik / Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie

Leiter: Prof. Dr. Dr. N. Katz

der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Norbert Katz

Gutachter: Prof. Dr. Christian Hamm

Tag der Disputation: 12.09.2013

Persönliche Vorbemerkung und Widmung

Die Daten und Ergebnisse dieser Arbeit wurden vom Mai 1998 bis Ende Januar 1999 am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Universitätsklinik Gießen ermittelt. Auszüge und eine Zusammenfassung daraus wurden als Poster im November 2000 beim Kongress für Laboratoriumsmedizin in Düsseldorf vorgestellt. Das Abstract ist im Journal of Laboratory Medicine (10/2000) veröffentlicht worden und in die Zusammenfassung der CARE T-Studie (Clin Lab. 2004;50(1-2):1-10) eingeflossen.

Dass ich die Arbeit erst jetzt abschließen kann, verdanke ich dem glücklichen Umstand, dass im Jahr 2000 unser Sohn Nick und im Jahr 2002 unser Sohn Josh zur Welt gekommen sind und andere Prioritäten gesetzt haben. Deshalb ist ihnen diese Arbeit gewidmet. Durch die Zeitverzögerung sind die Ergebnisse und Fragestellungen zwar nicht mehr so aktuell wie zu Beginn der Arbeit, aber dafür konnten sie in Beziehung zu der inzwischen erfolgten Entwicklung auf diesem Gebiet gesetzt werden.

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AST	Aspartat-Amino-Transferase
ATP	Adenosintriphosphat
AZ	Aufnahmezeitpunkt
CK	Kreatinkinase
CK-BB	Gehirntypisoform der CK
CK-MB	Herzmuskeltypisoform der CK
CK-MB (a)	Aktivität der CK-MB
CK-MB (m)	Masse der CK-MB
CK-MM	Muskeltypisoform der CK
CR	Cardiac Reader
CRP	C-reaktives Protein
cTnI	kardiales Troponin I (cardiac Troponin I)
cTnT	kardiales Troponin T (cardiac Troponin T)
DSP	Diagnostische Spezifität
DST	Diagnostische Sensitivität
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKB	Extrakardialer Brustschmerz
EKG	Elektrokardiogramm
EL	Elecsys 1010
FFA	Free Fatty Acids (Freie Fettsäuren)
FN	falsch negativ (false negative)
FP	falsch positiv (false positive)
fTnI	schnelles Troponin I (fast skeletal Troponin I)
fTnT	schnelles Troponin T (fast skeletal Troponin T)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HDL	High Density Lipoprotein

IAP	Instabile Angina Pectoris
kDa	Kilodalton
KHK	Koronare Herzerkrankung
KGE	Koronare Gefäßerkrankung
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
M	männlich
MYO	Myoglobin
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
NT-proBNP	Natriuretische pro brain Peptide und deren aminoternale Prohormone
POCD	Point-of-Care-Diagnostik
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie (Koronarerweiterung)
PV-	Negativer Vorhersagewert (negative predictive value)
PV+	Positiver Vorhersagewert (positive predictive value)
SAP	Stabile Angina Pectoris
SON	Sonstige Diagnosen
ST	Stratus II
sTnl	langsames Troponin I (slow skeletal Troponin I)
sTnT	langsames Troponin T (slow skeletal Troponin T)
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
TAT	Turn around time
TN	richtig negativ (true negative)
TnC	Troponin C
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
TP	richtig positiv (true positive)
W	weiblich
WHO	World Health Organization
+3h	drei Stunden nach Aufnahme

Anmerkung

Die Handelsnamen der Geräte Cardiac Reader®, Elecsys®, Stratus® und Hitachi® sind allesamt geschützte Begriffe. Der besseren Lesbarkeit halber wurde die Kennzeichnung „®“ innerhalb der Dissertation weggelassen.

Ebenso wird der Einfachheit halber statt cTnT bzw. cTnI nur TnT bzw. TnI verwendet. Wenn nicht anders beschrieben, handelt es sich dabei immer um die kardiale Form.

Zum Zeitpunkt der Studie wurden CK und CK-MB noch bei 25°C gemessen. In dieser Arbeit bezieht sich „U/l“ immer auf 25°C und nicht wie seit dem 01.04.2003 auf 37°C.

Die Messergebnisse wurden gemäß den damaligen Referenzbereichen ausgewertet.

1997 wurde das Unternehmen Boehringer Mannheim von Hoffmann-La Roche übernommen und 1998 in Roche Diagnostics umbenannt. Bereits vorhandene Geräte trugen noch den alten Firmennamen.

Inhalt

	Persönliche Vorbemerkung und Widmung.....	3
	Abkürzungsverzeichnis.....	4
	Anmerkung.....	6
1.	EINLEITUNG	11
1.1.	Aufgabenstellung und Ziele	11
1.2.	Diagnostik von Erkrankungen mit Thoraxschmerzen	12
1.2.1.	Aufgabe der Diagnostik	12
1.2.2.	Diagnoseverfahren	13
	Anamnese und Risikofaktoren	13
	Elektrokardiogramm (EKG)	14
	Echokardiografie	14
	Koronarangiografie	14
	Myokardszintigrafie	14
	Bildgebende Verfahren	15
	Laboruntersuchung	15
1.2.3.	Point-of-Care-Diagnostik (POCD)	16
1.2.4.	Kategorisierung der Diagnosen	17
	Akuter Myokardinfarkt (AMI)	18
	Instabile Angina Pectoris (IAP)	19
	Stabile Angina Pectoris (SAP)	19
	Extrakardialer Brustschmerz (EKB)	19
	Koronare Gefäßerkrankung (KGE)	20
	Sonstige Diagnosen (SON).....	20
1.3.	Biochemische und physiologische Aspekte von Markern.....	21
1.3.1.	Biochemische Marker.....	21
1.3.2.	Troponinkomplex.....	22
	Diagnostische Spezifität	23
	Kinetik	24
	Troponin I (TnI)	25
	Troponin T (TnT).....	25
	Troponin C (TnC)	26
1.3.3.	Myoglobin (MYO).....	27
	Diagnostische Spezifität	27
	Kinetik	27
	Standardisierung	28
1.3.4.	Kreatinkinase (CK).....	28
	Diagnostische Spezifität	29
	Kinetik	29
1.3.5.	CK-MB.....	29
	Kinetik	30

2. PATIENTEN UND METHODEN	31
2.1. Studiendesign und Patienten	31
2.1.1. Patientenkollektiv	31
2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien	31
2.1.3. Einflussgrößen	32
2.1.4. Eingangs- und Ausgangsdiagnosen.....	32
2.2. Methoden	33
2.2.1. Präanalytik.....	33
Patientenuntersuchung	33
Probenkennzeichnung	34
Probenentnahme	34
Probenlagerung / Probentransport	34
Analyse der Probe am CR.....	35
2.2.2. Analysatoren.....	36
Cardiac Reader (CR)	36
Elecsys 1010 (EL)	37
Stratus II (ST)	39
Hitachi 717	39
Hitachi 705	40
2.2.3. Statistische Auswertung	40
3. ERGEBNISSE	41
3.1. Evaluierung der diagnostischen Validität	41
3.1.1. Vergleich von TnT zwischen CR und EL	41
3.1.2. Vergleich von MYO zwischen CR und EL	43
3.1.3. Evaluierung des CR	45
Handhabung/Bedienung.....	45
Aufwand	46
Zeitfaktor.....	46
Kostenfaktor.....	46
Diagnostik.....	46
Validität	47
3.2. Beurteilung des klinischen Einsatzes	48
3.2.1. Validierungs-Kenngrößen für Diagnostetests	48
Diagnostische Sensitivität (DST).....	49
Diagnostische Spezifität (DSP)	50
Positiver Vorhersagewert (PV+).....	51
Negativer Vorhersagewert (PV-).....	52
3.2.2. Troponin T als Marker	53
3.2.3. Myoglobin als Marker	53

3.2.4.	Eingangs- und Ausgangsdiagnosen.....	54
	Eingangsdiagnosen.....	54
	Ausgangsdiagnosen.....	54
	EKB	55
	AMI.....	56
	IAP	56
	SAP	56
3.2.5.	Darstellung weiterer untersuchter Faktoren	58
	Risikofaktoren	58
	EKG	58
	Symptomatik.....	58
	Symptombdauer	59
	Therapieverfahren	59
	Liegedauer.....	59
	Kreatinin.....	59
3.3.	Vergleich zwischen Troponin T und Troponin I	60
3.3.1.	Gemeinsamkeiten und Unterschiede von TnT und TnI.....	60
3.3.2.	Vergleich von TnT CR mit TnI ST.....	61
4.	DISKUSSION	63
4.1.	Evaluierung der diagnostischen Validität	63
4.1.1.	Aussagekraft von Studien mit kleinen Teilnehmerzahlen	63
4.1.2.	Vergleich von TnT zwischen CR und EL.....	64
4.1.3.	Vergleich von MYO zwischen CR und EL.....	64
4.1.4.	Beurteilung der POCD im Vergleich zur Labordiagnostik.....	64
4.1.5.	Beurteilung von qualitativen und quantitativen Testverfahren	66
4.1.6.	Potenzielle Einsatzbereiche für den Cardiac Reader	67
	CR im Rettungsdienst.....	67
	CR in der Notaufnahme.....	67
	CR im Herzkatheterlabor.....	68
	CR für kleinere Krankenhäuser	68
	CR für den Eigenbedarf	68
	CR für die Hausarztpraxis.....	69
	CR in Gießen.....	70
4.2.	Beurteilung des klinischen Einsatzes	71
4.2.1.	Beurteilung der untersuchten Parameter.....	71
	CK	71
	CK-MB	71
	Myoglobin	72
	Troponin.....	72
4.2.2.	Validierungs-Kenngrößen für Diagnostetests	74

4.2.3.	Beurteilung von diversen Einflussgrößen	75
	Einschlusskriterien	75
	Einflüsse auf die Markerwerte	76
	Risikofaktoren	77
4.2.4.	Vergleich zwischen Eingangs- und Ausgangsdiagnosen.....	78
	EKB	78
	AMI.....	79
	IAP/SAP	79
	KGE	80
	SON	80
4.2.5.	Kategorisierung und Neudefinition von Erkrankungen	80
4.2.6.	Fazit	82
4.3.	Vergleich zwischen Troponin T und Troponin I	83
4.3.1.	TnT: Erhöhung bei Niereninsuffizienz.....	83
4.3.2.	TnI: fehlende Standardisierung der verschiedenen Analysatoren	84
4.4.	Überblick und Ausblick	87
4.4.1.	Ursachenbekämpfung der KHK	87
4.4.2.	Verbesserung der Diagnoseverfahren	87
	Neue Marker	88
	Neue Geräte	89
4.4.3.	Entwicklung bei den Therapieverfahren.....	90
4.4.4.	Fazit	91
5.	ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY.....	92
	Summary	93
6.	ANHANG	95
6.1.	Erklärung	95
6.2.	Danksagung	96
6.3.	Lebenslauf	97
6.3.1.	Persönliche Daten	97
6.3.2.	Beruflicher Werdegang.....	97
6.3.3.	Veröffentlichungen	97
6.4.	Abbildungsverzeichnis	98
6.5.	Tabellenverzeichnis	98
7.	QUELLENVERZEICHNIS	99

1. Einleitung

1.1. Aufgabenstellung und Ziele

Zu den entscheidenden Diagnoseverfahren für akute Koronarsyndrome (ACS) gehört die Erfassung von biochemischen Herzmarkern durch entsprechende Analysegeräte. In dieser Studie wurde ein neu entwickeltes Analysegerät (Cardiac Reader) für Troponin T (TnT) und Myoglobin (MYO) zur Diagnose bei Patienten mit akuten kardialen Beschwerden im klinischen Alltag evaluiert und die damit ermittelten Daten mit den entsprechenden Daten anderer Analysegeräte und mit Troponin I (TnI) verglichen.

Beim Cardiac Reader (CR) handelt es sich um das erste POCD-Gerät zur quantitativen Bestimmung von TnT und MYO. Es sollte untersucht werden, ob die diagnostische Validität des CRs den etablierten Labormethoden sowie den bisherigen Herzmarkern Kreatinkinase und CK-MB gleichzustellen sei.

Dabei stellte sich die Frage, ob der Einsatz vom CR in Bezug auf Kosten und Zeit eine Verbesserung der bisherigen Untersuchungsmethoden darstellen würde.

Außerdem sollte TnT im Vergleich zu TnI in Bezug auf die diagnostische Leistungsfähigkeit für die Erkennung eines Akuten Myokardinfarktes (AMI) bewertet werden.

1.2. Diagnostik von Erkrankungen mit Thoraxschmerzen

1.2.1. Aufgabe der Diagnostik

Die Aufgabe der Diagnostik ist es, eine Krankheit zu erkennen. Da die Erkrankung häufig nicht direkt ersichtlich ist, gilt es die Symptome, d.h. die durch die Krankheit verursachten Folgeschäden und auch die Ursachen einschließlich der Risikofaktoren, zu identifizieren.

Um dieses Ziel zu erreichen, gibt es verschiedene Untersuchungsmöglichkeiten, an die bestimmte Anforderungen gerichtet sind.

So ein Diagnoseverfahren sollte:

- zu einem zutreffenden und eindeutigen Ergebnis führen, d.h. es sollte über eine hohe Sensitivität und Spezifität verfügen. Es ist wünschenswert, dass alle an einer bestimmten Krankheit Erkrankten als krank erkannt, und Gesunde als solche identifiziert werden.
- schnell zu dem Ergebnis führen. Die Zeit, die zwischen Erhebung der Daten und Rückmeldung des Resultates liegt, sollte möglichst kurz sein.
- kostengünstig sein, d.h. Investition und laufende Kosten sollten gering sein.
- einfach sein und damit auch von Personen eingesetzt werden können, die nicht über langjährige Ausbildung und Erfahrung verfügen.
- kontrollierbar und reproduzierbar sein, d.h. eindeutige Ergebnisse liefern, die nicht von der Interpretation des Untersuchers abhängig sind.
- auf die endgültige Therapie hin orientiert sein. Nachdem die Diagnostik nicht Selbstzweck sondern Vorstufe der Therapie ist, muss sie in vielen Fällen nur ein Ergebnis liefern, das eine Entscheidungshilfe für den nächsten Schritt bietet.

Da nicht alle Anforderungen gleichzeitig erfüllbar sind, ist bei der Auswahl und der Durchführung des Diagnoseverfahrens auf das zu erreichende Ziel zu achten.

Aus Kosten- und Zeitgründen kann es deshalb angebracht sein, ein Verfahren zu wählen, das möglicherweise eine geringere Sensitivität oder Spezifität aufweist als die Untersuchung in einem Labor, aber dafür direkt am Krankenbett des Patienten anzuwenden ist.

1.2.2. Diagnoseverfahren

Neben den traditionellen Untersuchungsmethoden und Risikofaktoren spielen bildgebende und laborchemische Diagnoseverfahren bei der Diagnose eines Myokardinfarktes eine Rolle:

Anamnese und Risikofaktoren

Zu den infarkttypischen pectanginösen Beschwerden gehören Symptome wie Vernichtungsgefühl, Todesangst, Übelkeit, Dyspnoe, Kaltschweißigkeit, Zyanose sowie Schmerzausstrahlung in Arme, Hals, Epigastrium oder Unterkiefer. Die Analyse dieser Symptomatik, die klinische Untersuchung und die auf Erfahrung beruhende Einschätzung der aufnehmenden Ärzte ergeben einen ersten Eindruck für die richtige Diagnose. Sie zu finden wird erschwert durch viele mögliche Differenzialdiagnosen und das häufige Fehlen der wegweisenden Symptomatik.

Die häufigste Ursache für ein ACS ist die Arteriosklerose. Es gibt bestimmte Faktoren, die das Risiko für eine Gefäßverkalkung erhöhen.

Zu den wichtigsten gehören:

- Nikotin
- Diabetes mellitus
- Hyperlipoproteinämie
- Hypertonus
- positive Familienanamnese
- früherer Infarkt bzw. bekannte KHK
- Lebensalter
- männliches Geschlecht

Diese wurden in der Anamnese mit vorgegeben Evaluationsbögen abgefragt.

Weitere Faktoren, die ein Infarktrisiko erhöhen können wie erhöhte Entzündungsparameter, Hyperhomocysteinämie, thrombogene Faktoren (z.B. erhöhtes Fibrinogen), körperliche Inaktivität, negativer Stress und psychosoziale Faktoren, Umweltfaktoren, Menopause usw. wurden nicht berücksichtigt.

Elektrokardiogramm (EKG)

Ischämietypische EKG-Veränderungen wie ST-Strecken-Hebung oder ST-Strecken-Senkung gelten wie die Entwicklung von Q-Wellen als relativ sicherer Indikator für einen AMI, aber nur bei jedem zweiten Infarktpatienten bietet sich dem Untersucher so ein eindeutiges EKG. Die Sensitivität des EKGs für einen AMI wird mit 55 % bis 75 % angegeben.¹

Echokardiografie

Mit dieser Ultraschall-Untersuchung können Strukturen und Funktionen des Herzens (z.B. regionale Wandbewegungsstörungen) beurteilt werden. Allerdings ist keine Darstellung der Koronarien möglich. In der Kombination mit einem Doppler-Echokardiogramm ist die Untersuchung der Blutflussgeschwindigkeiten innerhalb des Herzens und an den Herzklappen möglich. Es wird empfohlen, die Echokardiografie großzügig einzusetzen, wenn sie zeitnah und qualifiziert zur Verfügung steht.²

Koronarangiografie

Bei dieser Untersuchung wird ein Herzkatheter, der entweder über einen externen Druckwandler mit einem Registriergerät verbunden ist, oder selbst einen Mikrodruckwandler an seiner Spitze besitzt, mit Hilfe einer Führungssonde unter Röntgenkontrolle über das Gefäßsystem bis in die rechte Herzkammer und in die Lungengefäße eingeführt. Über den Katheter kann Kontrastmittel eingespritzt werden, das die morphologischen Verhältnisse der Herzkranzgefäße, der Herzklappen oder des Myokards auf dem Monitor sichtbar macht. So können auch die Lokalisierung und das Ausmaß von Herzkranzgefäßverengungen bestimmt werden. Diese Koronarstenosen können in gleicher Sitzung mit einem Ballonkatheter aufgedehnt werden (Perkutane transluminale coronare Angioplastie = PTCA) und mit Hilfe eines Stents dauerhaft offen gehalten werden.

Myokardszintigrafie

Mit dieser nuklearmedizinischen Untersuchung kann die Herzmuskel-Durchblutung bestimmt werden. Eine geringe Menge radioaktiv markierten Kontrastmittels wird in eine Vene am Arm eingespritzt. Da sich Kontrastmittel nur in lebendem Herzmuskel anreichert, lassen sich nekrotisiertes Gewebe und Gefäßstenosen gut identifizieren.

Die Myokardszintigrafie dient auch zur Verlaufskontrolle nach einer PTCA, Stent-implantation, Laserangioplastie oder Rotations-Angioplastie.

Bildgebende Verfahren

Weitere bildgebende Verfahren wie Computer-Tomografie, Magnetresonanz-Tomografie oder Positronen-Emissions-Tomografie eignen sich auch zur Diagnose von kardialen Ereignissen, aber sie wurden in dieser Studie nicht eingesetzt.

Laboruntersuchung

Die routinemäßige Blutuntersuchung vermittelt bei jedem Neuzugang in der Notaufnahme einen ersten Überblick über das Krankheitsgeschehen. Für die Abschätzung des Risikos einer Arteriosklerose richtet sich das Augenmerk bei der Laboruntersuchung neben dem großen Blutbild und dem Nüchtern-Blutzucker auf das Gesamt-Cholesterin sowie dessen Untereinheiten und Triglyceride, da erhöhte Blutfette einer der wesentlichen Auslöser für die Arterienverkalkung sind. Für die Einschätzung der akuten Situation bekam in den vergangenen Jahren der Einsatz von Analysegeräten zur Bestimmung von biochemischen herzspezifischen Markern wie Troponin, Myoglobin oder CK-MB eine immer wichtigere Bedeutung.

1.2.3. Point-of-Care-Diagnostik (POCD)

Bei der Herzmarkerforschung lassen sich zwei Schwerpunkte erkennen, zum einen die Suche nach neuen geeigneteren Markern bzw. deren Isoformen und zum anderen die Entwicklung von weiteren Analysegeräten. Diese Geräte sollen das Vorhandensein der gefundenen Marker eindeutig, sicher und schnell nachweisen.

In den vergangenen 25 Jahren entwickelte sich eine Tendenz, Analysegeräte so zu gestalten, dass die Auswertung der Marker nicht im Zentrallabor sondern patientennah, sozusagen „am Ort des Geschehens“ (Point-of-Care) durchgeführt werden kann.

Die Befundübermittlung von angeforderten Untersuchungen aus dem Zentrallabor führt aufgrund der logistischen Abläufe (Probentransport) oft zu langen Wartezeiten. Um diese abzukürzen, werden bei der patientenzentrierten Diagnostik (POCD) die für die Diagnose erforderlichen Daten durch ein geeignetes Gerät direkt am Krankenbett ermittelt. Nachdem zu Beginn einige qualitative Tests entwickelt wurden, die nur das Vorhandensein eines Markers überprüfen konnten, stehen inzwischen eine Reihe Analysatoren zur Verfügung, die mittels trockenchemischer, immunchromatographischer, elektrochemischer und anderer Messmethoden verschiedene Parameter vor Ort quantitativ bestimmen können.

Das Hauptmerkmal der POCD liegt darin, dass die TAT (Turn around Time), also die Zeit zwischen Blutentnahme und dem Vorliegen der Ergebnisse, verkürzt wird. Das „National Heart Attack Alert Program“ sowie die „National Association of Clinical Biochemists“ der USA empfehlen, dass die TAT höchstens eine Stunde betragen sollte.³ Eine schnellere Diagnose kann zu einer früheren Therapie führen.

Um mit der POCD valide Resultate mit hoher Qualität zu erhalten, ist eine kontinuierliche Anwendungsschulung des laborerfahrenen Fachpersonals erforderlich. Bei laborfremdem Personal wird ein hoher Ausbildungsstand gefordert, damit die individuelle Anfälligkeit der einzelnen Geräte für Stör- und Einflussfaktoren besser beurteilt werden kann. Außerdem muss gewährleistet sein, dass die POCD-Werte mit denen vom Zentrallabor so weit wie möglich übereinstimmen. Qualitätskontrolle, Dokumentation und Befundung sollten durch das Zentrallabor gesichert sein.

Zur quantitativen Bestimmung von Troponin T im Labor hat sich der Elecsys etabliert.

Außerdem konnte seit einiger Zeit ein TnT-Schnelltest qualitative Wert feststellen. Mit dem Cardiac Reader steht seit 1990 ein Gerät zur Verfügung, das vor Ort TnT messen kann.

	POCD	Labor
Qualitativ	TnT-Schnelltest	–
Quantitativ	Cardiac Reader	Elecsys

Tabelle 1: Übersicht der Messgeräte für TnT

1.2.4. Kategorisierung der Diagnosen

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine Zusammenfassung von Krankheitsbildern, die durch eine Mangel durchblutung des Herzmuskels hervorgerufen werden. Diese Unterversorgung des Myokards erfolgt multifaktoriell bedingt durch die Verengung der Herzkranzgefäße (Koronarien). Häufigste Ursache für die Koronarstenose ist eine endotheliale Dysfunktion, die zu einer Verkalkung, der sogenannten Atherosklerose, führt.

Diese Ablagerungen in den Gefäßwänden bedingen eine Verringerung des Gefäßinnendurchmessers und eine Versteifung der Gefäße. Dadurch wird die Durchblutung des Myokards beeinträchtigt, so dass die Sauerstoffversorgung je nach Schweregrad nicht ausreichend ist. Dieses Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot äußert sich oft durch Schmerzen in der Brust (Angina Pectoris). Die KHK kann die Herzkranzarterien isoliert oder diffus befallen und unterschiedlich schnell progredient verlaufen. Sie kann im weiteren Verlauf wegen der mangelnden Blutversorgung (Ischämie) zum AMI führen.

In der Notfallmedizin wird häufig als vorläufige Diagnose bei Patienten mit länger anhaltenden Thoraxbeschwerden der Begriff Akutes Koronarsyndrom (ACS) verwendet, solange zwischen einem akuten Myokardinfarkt und Instabiler Angina Pectoris noch nicht unterschieden werden kann. In der Regel wird auch der ischämiebedingte plötzliche Herztod zu den akuten Koronarsyndromen gerechnet. Es ist ein Sammelbegriff für verschiedene Phasen der KHK, die unmittelbar lebensbedrohlich sind. Üblicherweise werden die Patienten dann anhand des EKGs in die Gruppen mit (STEMI) und ohne ST-Streckenelevation (NSTEMI/ Instabile Angina) eingeordnet.²

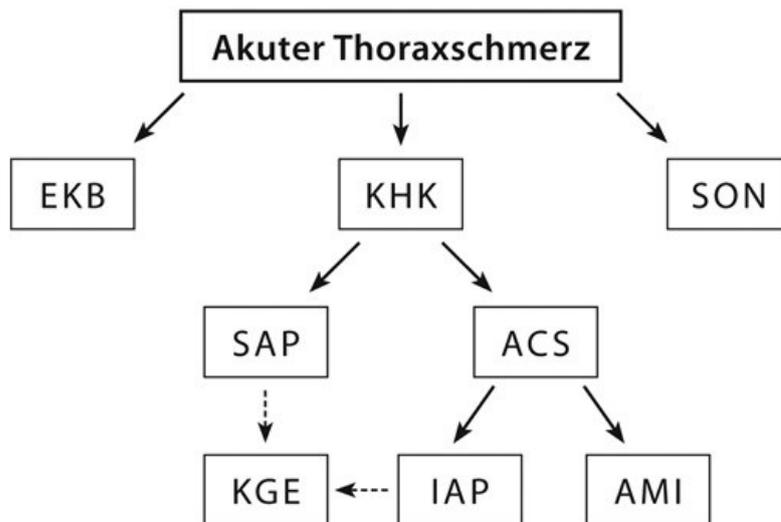


Abbildung 1: Aufteilung der Patienten mit akutem Thoraxschmerz in Subgruppen

Akuter Myokardinfarkt (AMI)

Der akute Myokardinfarkt ist gekennzeichnet durch die Zerstörung mehr oder weniger ausgedehnter, begrenzter Gebiete des Herzmuskels. Ursache dafür ist eine plötzliche Abnahme der Koronardurchblutung, die nach Verschluss der Blutgefäße (Embolie, Blutpfropfbildung oder Verkalkungsprozesse) auftreten kann. Häufigste Ursache des akuten Myokardinfarkts ist die intrakoronare Thrombusbildung. Dieser Vorgang ist ein Reparaturmechanismus für die ruptierten arteriosklerotischen Plaques. Gefährlich sind vor allem lipidreiche Plaques mit einer sehr dünnen Kapsel, die dann durch Sympathikusaktivierung oder bei einer Hochdruckkrise aufbrechen können. Der AMI beginnt in den terminalen Versorgungsbereichen, also subendokardial. Von dort breitet er sich durch die einzelnen Wandschichten aus. Nach etwa drei Stunden kann durch Infarzierung der gesamten Wanddicke ein transmuraler Infarkt entstehen. Bereits 20 Minuten nach komplettem Koronarverschluss kommt es infolge der Ischämie zur irreversiblen Zellschädigung im Myokard. Bei persistierendem Verschluss sind nach 24 Stunden etwa 85 % des von der betroffenen Koronararterie versorgten Myokardgewebes nekrotisch.

Ein AMI kann durch Vernarbung ausheilen oder zum Tod durch Herzstillstand führen. Er tritt oft mit Vorboten auf. Meistens hatten die Patienten schon vorher eine stabile oder instabile Angina Pectoris oder andere Formen kardialer Durchblutungsstörungen.

Instabile Angina Pectoris (IAP)

Von einer instabilen Angina Pectoris spricht man, wenn es bei einem Patienten mit vorher stabiler Angina Pectoris zu einer raschen Zunahme der Anfallsfrequenzen und Anfallsdauer, auch „Crescendo-Angina“ genannt, kommt. Die Beschwerden treten aus völliger Ruhe heraus, bei geringer Belastung und vermehrt nachts auf. Sie reagieren charakteristischerweise verzögert auf Nitrate. Die Anfallsdauer kann über 30 Minuten betragen. Im Anfall können ST-T-Veränderungen im EKG auftreten.

Bei der instabilen Angina Pectoris kann es bei einem vorher asymptomatischen Patienten zu einem plötzlichen Auftreten von Angina Pectoris kommen, wobei die Anfallsfrequenz rasch zunimmt und zu einer erheblichen Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit führt. (De-novo-Angina oder „recent onset“-Angina)⁴

Stabile Angina Pectoris (SAP)

Nach den Leitlinien der Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie manifestiert sich die SAP in reproduzierbar mit gleicher Intensität auftretenden, anfallsartigen thorakalen, meist retrosternalen Schmerzen, Enge oder Druckgefühl, teilweise verbunden mit Luftnot oder Angst. Die Schmerzen können in beide Arme, den Hals, den Unterkiefer, den Rücken oder den Oberbauch ausstrahlen und werden durch körperliche oder psychische Belastung, Kälte oder Windexposition ausgelöst. Die Schmerzen dauern in der Regel wenige Minuten an und bessern sich durch Ruhe oder Nitroglyzeringabe.⁵

Extrakardialer Brustschmerz (EKB)

Zahlreiche Erkrankungen rufen gleichartige oder ähnliche Brustschmerzen hervor wie ein AMI. Die Beschwerden können durch Gefäßerkrankungen, pulmonale Erkrankungen, Erkrankungen der Nerven und des Bewegungsapparates, gastrointestinale Erkrankungen, vegetative und psychische Erkrankungen oder psychosomatische Störungen ausgelöst werden. Der Begriff EKB beschreibt hier auch Differenzialdiagnosen, die zwar mit dem Herzen z.B. Reizleitungsstörungen, Entzündungen, Myopathien, Herzklappenfehler usw. assoziiert sind, aber primär nicht zu einer zum Herzinfarkt führenden Erkrankung (KHK) gehören.

Koronare Gefäßerkrankung (KGE)

Dieser Begriff beschreibt in dieser Ausarbeitung die Ausgangsdiagnose bei der Entlassung, nachdem durch ein bildgebendes Verfahren die Stenose von ein, zwei oder drei Koronarien sichtbar gemacht wurde. Er sagt nichts aus über die Intensität der pectanginösen Beschwerden oder den Schweregrad der KHK. Bei Patienten mit dieser Diagnose wurden keine pathologischen Herzmarker erwartet.

Sonstige Diagnosen (SON)

Patienten, die sich nach der Untersuchung keinem der bisherigen Krankheitsbilder zuordnen ließen, wurden in dieser Gruppe zusammengefasst. Hierzu gehören Tod durch Multiorganversagen, Weiterverlegung oder ambulante Behandlung und Patienten, für die keine eindeutige Ausgangsdiagnose zu eruieren war.

1.3. Biochemische und physiologische Aspekte von Markern

1.3.1. Biochemische Marker

Ein Marker ist ein biologischer Parameter (z.B. eine spezifische Enzym- oder Hormonkonzentration), dessen Vorhandensein, Auftreten bzw. vermehrtes Vorkommen in Geweben oder Körperflüssigkeiten ein unverwechselbares, mittels geeigneter Nachweismethoden erkennbares und objektiv messbares, physiologisches bzw. auf einen Krankheitszustand hindeutendes Strukturkennzeichen darstellt.⁶

Das Prinzip der Herzmarkerdiagnostik basiert darauf, dass bei der Nekrose von Myokardgewebe Enzyme oder Proteine freigesetzt werden, die im Blut mit geeigneten Analysemethoden nachgewiesen werden können. So lassen sich Rückschlüsse auf die vorhergegangene Schädigung ziehen. Die Ursache für die Freisetzung ist jedoch nicht immer eindeutig erkennbar.

Die Methoden zur Erfassung eines Herzinfarktes (AMI) und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen erfuhren seit 1954, als der erste Myokardnekrosemarker beschrieben wurde, eine rasante Entwicklung.⁷

Traditionell beruhte die Labordiagnostik von akuten Myokardschäden auf dem Nachweis von erhöhten Enzymaktivitäten von GOT (heute AST), CK, LDH und deren Isoenzymen. Allerdings sind die Aktivitäten dieser Enzyme weder herzmuskelspezifisch noch besonders sensitiv.⁸

Im September 2000 erfolgte durch die European Society of Cardiology und des American College of Cardiology die Herausgabe neuer Richtlinien, die von den bis dahin geltenden Kriterien der WHO zur Infarkt Diagnostik deutlich abweichen, indem sie den biochemischen Markern, insbesondere aber den kardialen Troponinen, eine herausragende Bedeutung im Rahmen der Diagnostik akuter Koronarsyndrome beimessen.⁹

Sie besagen auch, dass Bestimmungen der Enzymaktivitäten von CK, AST und LDH zur Diagnostik myokardialer Ischämien nicht mehr verwendet werden sollten. Zu Beginn dieser Arbeit galt die Messung von Myoglobin und CK-MB als Goldstandard.

Eine Erhöhung dieser beiden Marker galt zusammen mit einem charakteristischen EKG-Befund und den typischen pectanginösen Beschwerden als sicherer Infarktnachweis.

Die Troponine befanden sich damals ähnlich wie Glykogen-Phosphorylase-Isoenzym BB, Fettsäurebindendes Protein usw. in einer Testphase, in der geprüft werden sollte, ob sie die Bedingungen für einen optimalen Herzmarker erfüllen würden.

An einen idealen kardialen Marker werden folgende Anforderungen gestellt:

Er sollte:

- in hoher Konzentration ausschließlich im Myokard vorkommen
- hochsensitiv sein, d.h. bereits bei geringer Myokardschädigung ansteigen
- unter gesunden Bedingungen im Plasma nicht nachweisbar sein
- schnell und in direktem Verhältnis zum Ausmaß der Myokardnekrose freigesetzt werden
- lange genug im Plasma bestehen bleiben um ein geeignetes diagnostisches Zeitfenster zu gewährleisten
- geeignet sein für die Entwicklung schneller, verlässlicher und kostengünstiger Methoden der Erfassung.¹⁰

Eine solche Testmethode sollte:

- möglichst eindeutig und präzise sein
- reproduzierbare Ergebnisse liefern
- vom Patienten gut zu tolerieren sein
- für den Arzt leicht auszuwerten sein.⁶

1.3.2. Troponinkomplex

Troponin wurde 1963 von dem japanischen Biologen Dr. Setsuro Ebashi entdeckt^{11 12} und ist zusammen mit anderen Proteinen wie Actin, Myosin, und Tropomyosin ein struktureller Bestandteil des kontraktiven Apparates der Muskeln. Es ist auf dem dünnen Filament der kontraktiven Muskelfaser lokalisiert. Dort reguliert es die durch Kalzium ausgelöste Wechselwirkung zwischen Myosin und Aktin und kontrolliert die Interaktion der dünnen und dicken Filamente.

Greaser und Gergely konnten 1971 zeigen, dass es sich bei dem Troponinkomplex nicht um ein Molekül mit zwei Untereinheiten (Troponin A und Troponin B) handelt¹³, sondern dass Troponin aus drei verschiedenen Untereinheiten besteht¹⁴. 1972 gelang ihnen die Reinigung

der drei Komponenten, die von nun an in Troponin C (TnC), Troponin I (TnI) und Troponin T (TnT) umbenannt wurden.¹⁵

Diese haben molekulargenetisch und proteinbiochemisch wenige Gemeinsamkeiten und sind für unterschiedliche Aufgaben zuständig. Aber alle drei arbeiten bei der Regulation der Muskelkontraktion zusammen. TnT bindet an Tropomyosin (T=„Tropomyosin-bindend“), TnI bindet an Aktin (I=„Inhibitorisch“) und TnC bindet Kalzium (C=„Calcium-bindend“). Binden Kalziumionen an TnC, so verändert der Komplex seine Konformation und gibt so die Myosinbindungsstellen frei, was eine Kontraktion ermöglicht. Inzwischen ist bekannt, dass jede dieser Untereinheiten in den verschiedenen Geweben multiple Genloci besitzt, die verschiedene Isoformen exprimiert.¹⁶

Es konnte gezeigt werden, dass die kardialen Troponine bei einem Herzinfarkt und der damit verbundenen Nekrose von Herzmuskelzellen als ternärer TnT-I-C-Komplex freigesetzt werden und anschließend im Blut zu TnT und einem binären TnI-C-Komplex abgebaut werden.¹⁷

Diese Tatsache ist klinisch bedeutend, da die kardialen Isoformen über Immunoassays mit spezifischen Antikörpern nachgewiesen und so minimale kardiomyozytäre Nekrosen (ab ca. 1 g Gewebe) zuverlässig diagnostiziert werden können.⁹

Diagnostische Spezifität

Freigesetztes Troponin spricht zu mehr als 90 % für einen Herzmuskelschaden und ist damit hochspezifisch. Allerdings erlaubt es keinen Rückschluss auf die Ursache einer Myokardläsion. Diese kann im Fall des Herzinfarktes ischämisch sein. Durch die Minderversorgung an Sauerstoff kommt es zur Nekrose. Zunächst gab es die Vermutung, dass Troponin nur bei einer Gewebnekrose freigesetzt würde. Ein Versuch an Kardiomyozyten von Ratten zeigte, dass eine milde Ischämie von nur 15 Minuten ausreichend war, um eine TnI-Erhöhung zu verursachen. Dieser Zeitraum war zu kurz, um zum Zelltod zu führen.¹⁸

Da die kardialen Troponine zwar herz- aber nicht ischämiespezifisch sind, kann ein Troponinanstieg mit einer möglichen Myokardnekrose bei nicht ischämischen Herzschädigungen wie z.B. Contusio cordis, Vorhofflimmern, Myokarditis¹⁹, akuter Herzinsuffizienz oder Abstoßungsreaktion nach Transplantation einhergehen. Es wird vermutet, dass bei körperlicher Überlastung wie z.B. Marathonlauf Myozyten absterben,

die zu einem Anstieg von Troponin im Blut führen. Weitere Gründe für eine Troponinerhöhung im Serum, die eindeutig von einer Myokardnekrose herrühren, sind alle perkutanen oder chirurgischen Herzeingriffe.

Außerdem wird über eine Troponinerhöhung bei einigen extrakardialen Krankheitsbildern berichtet. Dazu gehören neben Niereninsuffizienz und Langzeitdialyse auch hochdosierte Chemotherapien, Sepsis, Schlaganfall, Subarachnoidalblutungen und andere lebensbedrohliche Krankheitszustände. Bei Erkrankungen der Lunge wie der Lungenembolie und der primären pulmonalen Hypertension wurden ebenso wie bei Muskelerkrankungen (z.B. Rhabdomyolyse) Troponinvorkommen beschrieben. In der Praxis ist aber natürlich die ischämische Myokardschädigung mit Abstand die häufigste Ursache.^{20 21}

Kinetik

Charakteristisch für die Freisetzung des Troponins ist ein biphasischer Verlauf. Etwa drei bis sechs Stunden nach Infarktbeginn ist ein erhöhter Troponinspiegel im Serum nachweisbar. Das gilt sowohl für TnT als auch für TnI und erklärt sich durch die Freisetzung des zytoplasmatischen Troponins. Nach Schädigung der Myozyten verlieren deren Zellmembranen ihre Unversehrtheit, so dass sich der zytosolische Anteil unverzüglich in das Interstitium und von dort in den Blutkreislauf ausbreiten kann.²²

In dieser Frühphase kommt es häufig zu falsch negativen Messungen, da die diagnostische Sensitivität von 98 –100 % erst im weiteren Verlauf erreicht wird.

TnT erreicht nach ca. 14 und TnI nach ca. 18 Stunden das Maximum. Bei erfolgreicher Fibrinolyse kann auch schon nach 11 Stunden ein Peak erreicht werden.²³

Durch Freisetzung des strukturgebundenen Troponins aus dem nekrotischen Areal kommt es 24 bis 48 Stunden nach Infarkt zum erneuten Konzentrationsanstieg.

Um den Thrombolyseerfolg zu kontrollieren, eignet sich das Verhältnis aus dem 14/32 Stunden-Wert, der eine sichere Aussage über die Reperfusion erlaubt.

Quotienten > 1 sprechen für eine erfolgreiche Rekanalisation zuvor verschlossener Gefäße. Beide Konzentrationen fallen im Laufe von ein bis zwei Wochen wieder auf den Normalwert ab. Dies erklärt sich aus der langsamen Degradation des kontraktile Apparats, da die Halbwertszeit für Troponin im Blut nur ca. zwei Stunden beträgt.²⁴

Kontinuierlich hohe Werte sprechen deshalb für eine protrahierte Freisetzung aus dem Infarktareal bei anhaltendem Gefäßverschluss.

Troponin I (TnI)

TnI hat ein Molekulargewicht von 21–24 kDa und ist zu ca. 97 % an das kontraktile Kompartiment gebunden, der Rest ist zytosolisch gelöst und kann bei schwerer Ischämie durch eine passagere Störung der Zellmembranintegrität freigesetzt werden.²⁵

TnI hat eine Schlüsselposition bei folgendem Zyklus: zunächst bindet Kalzium in der Muskelzelle an TnC und abschließend erfolgt die Aktivierung der durch Ca^{2+} stimulierten ATPase des Actomyosinfilaments. TnI ist in der Lage, die ATPase-Aktivität vom Actomyosin zu inhibieren. Das basische Protein TnI bildet Komplexe mit dem eher sauren TnC.

Die Komplexbildung wird vor allem durch die Anwesenheit von Kalziumionen verstärkt.

Wenn die Kalziumkonzentration in der Muskelzelle steigt, wird die Bindung an TnI stärker und die Inhibierung der ATPase im Actomyosin durch TnI wird aufgehoben. TnI induziert Veränderungen bei Actin und Tropomyosin, die essentiell sind für deren Funktion.²⁶

Von den drei Isoformen des TnI, der schnellen (fTnI) und der langsamen (sTnI) des Skelettmuskels sowie der des Herzmuskels (cTnI) wird jede von einem Gen codiert.

Aufgrund von Unterschieden in der Aminosäurefrequenz der verschiedenen Isoformen ist das cTnI äußerst herzspezifisch.²⁷

Während der fetalen Entwicklung ist das langsame sTnI des Skelettmuskels die vorherrschende Isoform im Herzen. Nach der Geburt geht diese Isoform verloren, so dass etwa neun Monate nach der Geburt die kardiale Form (cTnI) die einzige nachweisbare Isoform ist.²⁸

Ein erhöhter TnI-Spiegel im Blut ist sehr spezifisch für eine Myokardverletzung.²⁹

Diese Eigenschaft wurde 1987 für die Entwicklung eines Geräts genutzt, das mit dem Radioimmunoassay (RIA)-Verfahren kleinste Substanzmengen von TnI im Serum quantitativ bestimmt.³⁰

Troponin T (TnT)

TnT hat ein Molekulargewicht von 31–37 kDa und ist in der Herzmuskelzelle zu ca. 93 % an das kontraktile Kompartiment gebunden, während sich die restlichen 7 % frei im Zytosol befinden.³¹

TnT ist ein asymmetrisches Molekül, das mit Tropomyosin interagiert. Diese Interaktion fixiert die Position des gesamten Tropomyosin-Komplexes innerhalb des dünnen Filamentes,

so dass kleinste Änderungen der Konformation dieser Proteine weitergegeben werden können. TnT bindet auch TnC, d.h. dass die Ca-induzierte Konformationsänderung von TnC über das TnT auf den Tropomyosinkomplex übertragen wird. Eine spezielle, hochkonservierte Domäne im TnT wurde 1998 identifiziert, die ein wiederholtes Aminosäuremotiv mit hohem Potenzial zur Bildung von α -helikalen Coiled-Coil-Strukturen beinhaltet. Alle bisher bekannten TnT-Sequenzen tragen diese Domäne, die vermutlich für die Interaktion mit dem TnI essentiell ist.^{32 33}

Herz- und Skelettmuskelzellen sind eng verwandt, aber sie stammen aus verschiedenen embryonalen Linien und exprimieren unterschiedliche Gene nach ihrer endgültigen Differenzierung. Während der embryonalen Entwicklung kommt es zu mehreren genetischen Überkreuzungen der beiden Muskeltypen. Auch beim TnT sind drei Isoformen bekannt, und zwar die schnelle (fTnT) sowie die langsame (sTnT) des Skelettmuskels und die des Herzmuskels (cTnT). Es wurden mehrere Isoformen des cTnT beschrieben, die sich durch ihre Aminosäuresequenz unterscheiden. Einige dieser kardialen TnT-Isoformen werden im fetalen Herzen gefunden, aber im erwachsenen Herzen findet sich nur eine einzige Isoform. Im normalen erwachsenen Skelettmuskel konnte keine der cTnT-Isoformen entdeckt werden.³⁴

Deshalb ist ein erhöhter TnT-Spiegel im Blut hochspezifisch für eine Myokardverletzung. Das erste Gerät zur Bestimmung von TnT wurde 1989 entwickelt.

Die Detektionsgrenze lag damals bei 0,5 ng/ml und die TAT bei 90 Minuten.³⁵

Troponin C (TnC)

TnC hat ein Molekulargewicht von 18–22 kDa und ist die kalziumbindende Komponente des Troponinkomplexes. In Abwesenheit von Kalziumionen ist die Regulatorseite von TnC gebunden. So kann sich TnI an das Aktin anlegen und dadurch die ATPase-Aktivität hemmen. Diese ATPase-Aktivitätshemmung führt zu einer Hemmung der Kontraktion. Hat das TnC Kalziumionen gebunden, wird die Regulatorseite von TnC frei und kann nun TnI binden, wodurch die Hemmung der Kontraktion aufgehoben wird.³⁶

Da TnC sowohl im Herz- als auch im Skelettmuskel in gleicher molekularer Form vorkommt, ist es nicht myokardspezifisch.³⁷ Deshalb erlauben erhöhte TnC-Werte im Blut keine Aussage über eine bestimmte Muskeltypschädigung.³⁸

1.3.3. Myoglobin (MYO)

Myoglobin ist ein Hämoprotein, das ubiquitär im Muskelgewebe gefunden wird. Es ist für die reversible Bindung, den Transport und die Speicherung des Sauerstoffs in quergestreifter Muskulatur und Herzmuskulatur verantwortlich und verleiht dem Muskel die Farbe. Es hat ein Molekulargewicht von 17,8 kDa und ist daher klein genug, um bei einer Schädigung der Muskelzellen schnell in die Blutzirkulation zu gelangen. Ähnlich wie das Hämoglobin besteht es aus einem Porphyrinringsystem, besitzt jedoch nur eine Polypeptidgruppe. Die Sauerstoffaffinität ist etwa sechsfach höher als beim Hämoglobin. Der Referenzbereich für MYO umfasst bei Männern 23–72 ng/ml und bei Frauen 19–51 ng/ml im Plasma.³⁹

Diagnostische Spezifität

Aufgrund des hohen Myoglobingehaltes der Skelettmuskulatur ist MYO gekennzeichnet durch einen Mangel an Spezifität, da auch die Skelettmuskelformen vollständig mitbestimmt werden.⁴⁰

Die Myoglobinkonzentration übersteigt ihren Referenzwert bereits nach einer intramuskulären Injektion oder nach größerer körperlicher Anstrengung und wird von anderen Krankheiten wie Niereninsuffizienz oder Skelettmuskelschäden beeinflusst.

Kinetik

Weil MYO im Zytoplasma lokalisiert ist, steigt sein Spiegel in der Blutzirkulation bei Schädigung der Muskulatur als erster Labormarker an. Bereits ein bis zwei Stunden nach einem Myokardinfarkt kann es im Serum nachgewiesen werden. Dieser rasche Anstieg wird durch das geringe Molekulargewicht erklärt. Durch den schnellen Anstieg und wegen seiner kurzen Halbwertszeit im Serum (10 bis 20 Minuten) eignet sich MYO zur Erfolgskontrolle einer Reperfusion, und liefert so ein zuverlässiges Kriterium für die erfolgreiche Behandlung eines Koronarienverschlusses. Etwa 12 bis 24 Stunden nach Infarkt erreicht es wieder den Normalbereich. Diese kurzdauernde Erhöhung im Serum ermöglicht das Erkennen eines Reinfarktes, aber sie verhindert die Diagnose eines länger zurückliegenden Infarkts. Aufgrund des Staccatophänomens, bei dem es ein bis zwei Stunden lang nach einer Muskelschädigung zu vermehrten kurzen Ausschüttungen in das Blut kommt, lässt sich

keine Korrelation zwischen der Menge des freigesetzten Myoglobins und der Infarktgröße bestimmen.^{41 42}

Standardisierung

Die ersten Berichte über die klinische Bedeutung von MYO bei der Diagnose eines AMI lagen schon 1975 vor. Damals wurde ein Komplementfixierungsverfahren für die Proteinmessung benutzt.⁴³

Seitdem wurden viele Messgeräte für MYO entwickelt, deren Ergebnisse sich erheblich unterscheiden, weil ein einheitlicher Gerätestandard fehlt. Die Möglichkeit einer hohen Ungenauigkeit und merklichen Nichtübereinstimmung zwischen den verschiedenen Analysatoren sollte in der klinischen Praxis in Erwägung gezogen werden.⁴⁴

1.3.4. Kreatinkinase (CK)

Die Kreatinkinase ist ein Enzym, das sich hochkonzentriert in der Skelettmuskulatur, in der Herzmuskulatur, im Gehirn und in geringerer Konzentration auch in vielen anderen Geweben findet.

Sie spielt bei der Energiegewinnung der Zellen eine wichtige Rolle, indem sie Phosphate an Kreatin koppelt. In den Mitochondrien katalysiert die CK die Synthese von Kreatinphosphat aus ATP (Adenosintriphosphat), da ATP die Mitochondrienmembran nicht passieren kann. Im Cytosol wird das Kreatinphosphat durch die CK wieder in ATP und Kreatin zurückverwandelt. Das CK-Molekül ist ein Dimer, das sich aus drei, selten vier Untertypen zusammensetzt. Die wichtigsten sind CK-MM („Muskeltyp“), CK-MB („Herzmuskeltyp“) und CK-BB („Gehirntyp“). Außerdem findet sich selten noch die Makromolekulare CK, die dann meist vom Mitochondrientyp (CK-Mi) ist.

Zum Zeitpunkt der Studie lag der Referenzbereich der Gesamt-CK bei Männern bei 10 bis 80 U/l und bei Frauen bei 10 bis 70 U/l bei 25°C. In Deutschland gelten seit dem 1. April 2004 die neuen Referenzwerte bei 37°C. Sie liegen für Männer nun bei 0-170 U/l und für Frauen bei 0-145 U/l.

Diagnostische Spezifität

Die CK kommt in vielen Organen vor, und ist infolgedessen bei Schädigung dieser Körperanteile im Serum erhöht.

Zu einer Erhöhung können außer dem Myokardinfarkt auch kardiogener Schock, entzündliche Herzmuskelerkrankungen, chronische Rechtsherzinsuffizienz, Herzklappendefekte, körperliche Aktivität, intramuskulöse Injektionen, operative Eingriffe, multiple Traumen, Muskelkrämpfe, epileptische Anfälle, arterielle Embolien, maligne Hyperthermie, Muskeldystrophien, neurogene Muskelatrophien, Intoxikationen, Alkoholismus, entzündliche Muskelerkrankungen, Hypothyreose, Leber-, Pankreas- und Magen-Darm-Erkrankungen, Gravidität, Entbindung, maligne Tumoren usw. führen.

Ein Störfaktor bei der CK-Bestimmung ist die Hämolyse, die durch Freisetzung von Adenylatkinase falsch erhöhte Werte bedingt.

Kinetik

Herzinfarktpatienten zeigen vier bis sechs Stunden nach dem Ereignis einen charakteristischen Anstieg der Gesamt-CK. Sie erreicht nach 16 bis 36 Stunden ihren höchsten Wert. Bei unkompliziertem Verlauf sinkt die CK nach drei bis sechs Tagen wieder in den Normbereich.

Die Halbwertszeit der CK beträgt etwa 17 Stunden. D.h., wenn die Ursache der Muskelschädigung vorüber ist, sollte der CK-Wert nach 17 Stunden auf die Hälfte abgefallen sein.

1.3.5. CK-MB

Das Hybrid-Molekül CK-MB, das kein Isoenzym im strengen Sinne ist, hat ein Molekulargewicht von 80 kDa und ist im Cytosol lokalisiert. Die Untereinheiten besitzen enzymatische Aktivität, die sich bei Assoziation zum intakten CK-Molekül additiv verhält. Aufgrund typischer Organverteilung wird CK-MB als Myokardtyp bezeichnet. Eine Schädigung des Herzmuskels führt zu einer Erhöhung der CK-MB.^{45 46}

Zur Differenzierung zwischen einer Herz- und einer Skelett-Muskel-Schädigung kann die Gesamt-CK-Aktivität und die Aktivität der CK-MB (CK-MB(a)) bestimmt werden. Bei Skelett-Muskel-Schädigung wird viel CK aber nur wenig CK-MB freigesetzt.

Gehen dagegen Herzmuskelzellen zu Grunde, wird der Anteil der CK-MB höher sein.

Zur Unterscheidung hilft die sogenannte 6 % Regel.

Beträgt der Anteil der CK-MB mehr als 6 % der Gesamt-CK, wenn diese über 200 U/l (25° C) erhöht ist, dann spricht das dafür, dass der Herzmuskel geschädigt ist.

Bei Marathonläufern und Patienten mit chronischem Muskelschaden kann der CK-MB-Anteil größer als 6 % sein, ohne dass ein Herzmuskelschaden vorliegt.

Es gibt noch eine andere Methode, die CK-MB im Blut zu bestimmen. Hierbei wird die CK-MB-Konzentration (CK-MB Masse = CK-MB (m)) gemessen. Da die Bestimmung der CK-MB (m) eine Erhöhung der CK-MB empfindlicher detektiert als die Bestimmung der CK-MB (a), ist die Bestimmung der CK-MB (m) insbesondere bei der Frühdiagnostik einer Myokardischämie sowie bei geringgradiger Myokardschädigung von Vorteil. Allerdings ist sie labortechnisch aufwändiger.

Kinetik

Beim Myokardinfarkt steigt der Wert der CK-MB (a) nach vier Stunden an, überschreitet nach etwa sechs Stunden die 6 %-Grenze, erreicht sein Maximum (ca. 13 % der Gesamt-CK) nach 12 bis 18 Stunden und kehrt nach zwei bis drei Tagen in den Normalbereich zurück.

Dieser liegt bei der CK-MB (a) bei 25° C unter 6 U/l.

Der Normbereich der CK-MB (m) liegt unter 6 ng/ml. Sie weist eine höhere Spezifität als die CK-MB (a) auf und steigt innerhalb von zwei bis sechs Stunden an.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign und Patienten

Die monozentrisch angelegte Studie wurde im Rahmen einer Multizenterstudie der Firma Boehringer Mannheim gleichzeitig an fünf deutschen Kliniken durchgeführt. Um eine einheitliche Vorgehensweise zu ermöglichen, war das Prüfprotokoll zur Evaluierung des Cardiac Readers von der Firma Boehringer vorgegeben, die zu dieser Zeit von Roche Diagnostics übernommen wurde. Für diese Arbeit wurde die Fragestellung um einige Punkte erweitert.

2.1.1. Patientenkollektiv

Die Daten dieser offenen kontrollierten Arbeit wurden vom 22. Mai 1998 bis 28. Januar 1999 ermittelt. In diesem Zeitraum wurden 58 Patienten konsekutiv in der Notaufnahme der Universitätsklinik Gießen aufgrund der Einschlusskriterien in die Studie einbezogen. Von den teilnehmenden Patienten waren 13 weiblich und 45 männlich (22,4 % zu 77,6 %). Der Altersbereich lag zwischen 32 und 86 Jahren. Der Altersdurchschnitt betrug 62 ± 14 Jahre. Der Altersdurchschnitt der Männer lag bei 62,18 und der der Frauen bei 61,00 Jahren. Bei der Verteilung der Frauen fiel auf, dass fünf zwischen 33 und 47 Jahren alt waren und acht zwischen 64 und 80, während bei den Männern ein einphasiger Verlauf mit Gipfel zwischen 70 und 75 Jahren zu verzeichnen war.

2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Aufgenommen wurden Patienten mit akutem Thoraxschmerz und dem Verdacht auf ein kardiales Ereignis. Der Schmerzbeginn durfte nicht länger als 12 Stunden zurückliegen.

Ausgeschlossen wurden Dialyse-Patienten, Bypass-Patienten und Herztransplantierte, da verhindert werden sollte, dass es durch diese anderen Krankheitsbilder zu Überschneidungen und möglicher Beeinflussung der zu messenden Marker kommen könnte. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die innerhalb eines Monats zuvor bereits einen AMI oder eine Herzkatheteruntersuchung hatten, weil bei ihnen noch erhöhte Troponinwerte erwartet wurden.

2.1.3. Einflussgrößen

Da Dialysepatienten ausgeschlossen waren, war eine Störung durch hohe Biotin-Dosen, die diese Patienten als Therapie bekommen, nicht zu erwarten. Außerdem ist bekannt, dass Biotingaben bis zu 100 µg/l keine signifikante analytische Interferenz auslösen, genausowenig wie 18 getestete Standardmedikamente.⁴⁷

Die zu untersuchenden Proben sollten partikelfrei sein. Um die Bildung von Fibrin in Serumproben zu vermeiden, sollte die Gerinnung in der abgenommenen Blutprobe beendet sein, bevor die Probe für die TnI-Messung zentrifugiert wird. Bei verlangsamter Gerinnung ermöglicht die Verwendung von Plasma eine schnellere Bearbeitung.

Es ist bekannt, dass EDTA den Troponinkomplex in die individuellen Untereinheiten aufspalten kann, während Heparin keinen Effekt auf die getesteten Proben hatte.¹⁷

Bei der Verwendung von heparinisierten Probenröhrchen für die TnT-Messung ist das Auftreten signifikant falsch negativer Ergebnisse unwahrscheinlich.⁴⁸

2.1.4. Eingangs- und Ausgangsdiagnosen

Aufgrund der Anamnese, der klinischen Untersuchung mit Hilfe des EKGs sowie Laboruntersuchungen und der Einschätzung der aufnehmenden Ärzte wurden folgende Eingangsdiagnosen gestellt: Akuter Myokardinfarkt (AMI), Instabile Angina Pectoris (IAP), Stabile Angina Pectoris (SAP) und Extrakardialer Brustschmerz (EKB). Die Einteilung in diese Gruppen war durch das Studienprotokoll von Boehringer so festgelegt, damit eine einheitliche Vorgehensweise zwischen den teilnehmenden Studienzentren erreicht werden konnte.

Die Diagnose AMI wurde aufgrund der in den 50er Jahren empfohlenen und seitdem mehrfach aktualisierten WHO-Kriterien gestellt. Danach ist von einem akuten Myokardinfarkt auszugehen, wenn zwei der drei folgenden Merkmale erfüllt sind: ischämietypische Symptomatik, typischer EKG-Befund einschließlich der Entwicklung von Q-Wellen, sowie Anstieg biochemischer Marker.

Die Differenzialdiagnose zwischen einer IAP und einer SAP fand aufgrund der klinischen Symptomatik statt. Das Hauptunterscheidungsmerkmal war die fehlende oder verzögerte Besserung der Beschwerden nach Nitrogabe bei Patienten mit IAP.

Ein unauffälliger EKG-Befund, eine Anamnese, die als Ursache der Thoraxbeschwerden

eine orthopädische, gastrointestinale oder pulmonale Erkrankung vermuten ließ, so wie ein normaler Laborbefund, ergaben die Diagnose EKB.

Bei den Ausgangsdiagnosen gab es außer den oben genannten Gruppen noch die Diagnose Koronare Gefäßkrankung (KGE), da das subjektiv empfundene Symptom der Angina Pectoris während des Klinikaufenthaltes mit Hilfe der Koronarangiografie objektiviert und sichtbar gemacht werden konnte. Patienten, die diesen fünf Gruppen nicht zugeordnet werden konnten, bildeten die Gruppe Sonstige Diagnosen (SON).

2.2. Methoden

2.2.1. Präanalytik

Der gesamte Untersuchungsprozess für Laboruntersuchungen beginnt mit der Präanalytik. Hierunter versteht man alle Prozesse, die vor der eigentlichen Laboranalyse ablaufen.

Dazu gehören die Vorbereitung des Patienten, die Probennahme, der Transport der Probe ins Labor, sowie die Vorbereitung der Probe für die Analyse.

Patientenuntersuchung

Im Gießener Klinikum wurden bei Patienten mit Verdacht auf ein koronares Ereignis in der Notaufnahme die persönlichen Daten erfasst, eine Anamnese erhoben und eine Erstuntersuchung durchgeführt. Dabei wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben und Blut abgenommen, woraus dann neben anderen von der Station angeforderten Analyten CK, CK-MB (a) und MYO am Hitachi bestimmt wurde.

Außerdem wurde - wie vom Prüfprotokoll vorgegeben - von allen Patienten der Kreatininspiegel überprüft, um ein akutes Nierenversagen und eine chronische Niereninsuffizienz auszuschließen. Ein weiterer Laborparameter war das TnI, das am Stratus (ST) gemessen wurde. Zusätzlich wurde im Rahmen dieser Untersuchung den teilnehmenden Patienten mit ihrer Einwilligung bei der Erstuntersuchung (Aufnahmezeitpunkt=AZ) sowie drei Stunden später (+3h) eine 10 ml Spritze mit heparinisiertem venösem Blut abgenommen.

Diese für den Cardiac Reader benötigten Heparin-Probenröhrchen wurden in der Gießener Notaufnahme nicht routinemäßig abgenommen und mussten extra besorgt und bereitgestellt werden.

Nach der Venenpunktion wurden diese Vollblutproben separat mit dem CR auf TnT und MYO hin analysiert.

Aufgrund des Studienprotokolls wurden die Werte am CR als Ergänzung gemessen und waren für die Entscheidungen der behandelnden Ärzte nicht relevant.

Probenkennzeichnung

Die eindeutige Kennzeichnung aller entnommenen Proben und der dazugehörigen Anforderungsscheine ist zur fehlerfreien Identitätssicherung erforderlich. Jedes Probengefäß wurde durch das Aufkleben eines Barcodes dem jeweiligen Patienten mit Vor- und Nachname und Geburtsdatum zugeordnet.

Probenentnahme

Die Blutentnahmen wurden unter Standardbedingungen sachgerecht durchgeführt. Die untersuchten Blutproben waren weder hämolytisch noch lipämisch. Die Proben erfüllten die Grundvoraussetzung für eine Messung (z.B. korrekter Füllstand, ausreichende Menge).

Probenlagerung / Probentransport

Da die Proben für den CR weder gekühlt noch eingefroren werden durften, fanden die Messungen innerhalb einer Stunde nach Blutabnahme bei Raumtemperatur statt.

Die Teststreifen wurden im Kühlschrank bei +6°C gelagert und nach dem Öffnen der Packung innerhalb der nächsten 10 Minuten verarbeitet. Der Arbeitsplatz für den CR befand sich im Intensivlabor, nur wenige Minuten von der Notaufnahme entfernt.

Das Gerät wurde wie vom Hersteller empfohlen weder direkter Sonneneinstrahlung noch der unmittelbaren Nähe von Heizung oder anderer Wärmequellen ausgesetzt.

Die TnI-Werte für die Station wurden mit dem Stratus bestimmt. Da sich dieses Gerät in einem Labor außerhalb befand, musste der Blutbote informiert werden, der die Probe dorthin brachte. Von dort erhielt die Station etwa eine halbe Stunde später nach

Zentrifugieren und Auswertung einen quantitativen TnI-Wert. Für Folgeuntersuchungen wurden von jeder Probe mindestens zwei Aliquots von je 1 ml Serum bis zur weiteren Bearbeitung bei -20°C gelagert. Von jedem Patienten wurde innerhalb von zwei Monaten eine Probe aufgetaut und am Elecsys auf CK-MB (m), MYO und TnT hin analysiert.

Analyse der Probe am CR

Nach Inbetriebnahme des Cardiac Readers lief vor der ersten Messung 10 Minuten lang ein Selbsttest ab. Danach war der CR im Standby-Modus jederzeit messbereit. Jeder Teststreifenpackung war ein Kodierchip beigelegt, der nach dem Öffnen der Packung in das Gerät gesteckt werden musste. Der Teststreifen wurde in die entsprechende Streifenaufnahme des Drehtellers gelegt. Nach Drücken der „Start“-Taste wurde der Drehteller in Messposition gefahren. Danach erschien die Aufforderung im Display, die Probe aufzutragen. Mit Hilfe der dafür geeigneten Minipipetten konnte eine Fehlermeldung vermieden werden, die anzeigt, wenn mehr als 150 µl Volumen aufgetragen werden. Nach erneutem Drücken der „Start“-Taste erschien nach Beendigung der Messung das Ergebnis im Display. Wenn der Drehteller in die Ausgangsposition zurückgefahren war, konnte der Teststreifen entnommen werden. Test- und chargenspezifische Daten wurden mittels Kodierchip und Barcodescanner eingelesen, so dass keine Kalibration durch den Anwender erforderlich war. Für die Durchführung der Qualitätskontrolle standen spezielle Kontrolllösungen des Herstellers zur Verfügung. Diese Kontrollen wurden nach Anweisung des Herstellers regelmäßig durchgeführt. Alle Qualitätskontroll- und Patientenergebnisse wurden vom Gerät gespeichert und über einen extern angeschlossenen Drucker ausgegeben.

2.2.2. Analysatoren

	TnT	TnI	MYO	CK	CK-MB	Gerät
Cardiac Reader (CR)	X		X			POCD
Elecsys 1010 (EL)	X		X		X(m)	Labor
Stratus II (ST)		X				Labor
Hitachi 717				X	X(a)	Labor
Hitachi 705			X			Labor

(m)= Masse; (a)=Aktivität

Tabelle 2: Übersicht der verwendeten Geräte und der damit bestimmten Analyten

Cardiac Reader (CR)

Beim CR (Roche Diagnostics, früher: Boehringer Mannheim) handelt es sich um ein kompaktes POCD-Schnelltestgerät (B: 35 cm x H: 19,5 cm x T: 47 cm; 1,8 kg) mit dem in dieser Arbeit TnT und MYO quantitativ bestimmt wurden. Inzwischen wurden für den CR weitere Testsysteme entwickelt. So können mit ihm inzwischen auch Teststreifen zur Messung von D-Dimeren⁴⁹, NT-proBNP und CK-MB (m) ausgewertet werden.

Der CR ist ein Desktop-Analysator, der nach dem Prinzip der reflexometrischen Photometrie arbeitet. Als Probenmaterial wird antikoaguliertes (Heparin) venöses Vollblut benötigt, das keiner weiteren Probenvorbereitung bedarf. Das Probenvolumen beträgt 150 µl. Der quantitative Messbereich für MYO liegt zwischen 30 ng/ml und 700 ng/ml und für TnT zwischen 0,1 ng/ml und 3 ng/ml. Die Detektionsgrenze für TnT wurde damals vom Hersteller bei 0,05 ng/ml angegeben. Inzwischen konnte sie gesenkt werden und liegt heute bei 0,03 ng/ml. Auf dem Display erschienen Werte zwischen 0,00–0,04 ng/ml als n = „negativ“, Werte zwischen 0,05–0,09 ng/ml als < 0,1 = „low“ und Werte > 3 ng/ml als „high“.

Der Test enthält zwei für TnT bzw. MYO spezifische monoklonale Antikörper, von denen einer goldmarkiert und der andere biotinyliert ist. Mit dem im Blut enthaltenen TnT bzw. MYO bilden die Antikörper einen Sandwich-Komplex. Nach Abtrennen der Erythrozyten durchfließt das Plasma die Nachweiszone, in der sich die Sandwich-Komplexe an linienförmig aufgebrachtetes Streptavidin anlagern und dadurch als rötlicher Strich sichtbar werden.

Die überschüssigen goldmarkierten Antikörper binden an der Kontrolllinie und zeigen dadurch die ordnungsgemäße Funktion des Tests an. Das Signal und die Kontrolllinien in der Nachweiszone werden durch einen Evaluationsalgorithmus erkannt. Die Intensität der Signallinie, die durch Reflexionsmessung bestimmt wird, ist direkt proportional zu der untersuchten Konzentration. Ein negatives Testergebnis (Fehlen der Signallinie) produziert eine Reflexion von 100 %. Die Intensität des Testsignals steigt mit der Konzentration von TnT bzw. MYO. Das im CR installierte optische System enthält eine CCD- (Charge-coupled Device) Kamera, welche die beiden Striche erkennt und die Intensität der Signallinie misst. Mit der integrierten Gerätesoftware wird diese Signalintensität in ein quantitatives Ergebnis umgerechnet, das anschließend im Display angezeigt wird.

Sobald innerhalb des kontinuierlichen Messablaufs eine Signalintensität über dem cut-off-Wert gemessen wird, macht der CR durch das Aufleuchten der roten Lampe und nach Wunsch auch durch ein akustisches Signal auf ein positives Testergebnis aufmerksam. Das kann bei hohen Konzentrationen bereits nach wenigen Minuten der Fall sein. Die absolute Reaktionszeit bis zur Anzeige eines quantitativen Wertes beträgt für das TnT 12 Minuten und für MYO 8 Minuten. Zusätzlich werden jeweils etwa zwei Minuten für die Probenerkennung benötigt. Die Vergleichbarkeit wird durch die Kalibrationskurve, die im Codechip von jeder Teststreifencharge enthalten ist, gewährleistet.^{50 51}

Elecsys 1010 (EL)

Am Elecsys 1010 (Roche, damals noch Boehringer Mannheim) wurden die Werte für TnT, MYO und CK-MB (m) gemessen.

Der EL ist ein vollautomatisches Multibatch-Analysensystem. Bei dem Tischgerät (B: 94 cm x H: 56 cm x T: 73 cm) sind alle Komponenten und Reagenzien zum Betrieb in der Laborroutine im oder auf dem Analysensystem integriert. Das Gerät arbeitet zur Bestimmung von immunologischen Tests mit einem elektrochemischen Lumineszenz-Verfahren. Patientenproben können als Serum und Plasma in Sekundär- und Primärgefäßen eingesetzt werden, wobei barcodierte Probengefäße erkannt werden. Das Probenvolumen beträgt 10–50 µl. Die Reagenzien sind stabil und in der Regel direkt auf dem Gerät einsetzbar. Da die Sollwerte des MYO Tests damals noch nicht auf der Barcodekarte der PreciControl Cardiac Kontrolle enthalten waren, wurden sie manuell eingegeben.

Sämtliche Kalibrationen wurden nach Anweisung des Herstellers durchgeführt.
Die Messergebnisse wurden ausgedruckt. Die Gesamt-Testdauer betrug 9 Minuten und der typische Testdurchsatz lag bei etwa 50 Ergebnissen pro Stunde.

Der Messbereich für TnT lag zwischen 0,01 und 25,00 ng/ml.

Der Referenzbereich wurde vom Hersteller bis 0,04 ng/ml angegeben.

Als Grenzwert wird 0,1 ng/ml mit einer Spezifität von mehr als 99,5 % empfohlen.

Inzwischen wurde der medizinische cut-off zum Nachweis eines Myokardschadens bei EL TnT (3. Generation) auf 0,03 ng/ml gesenkt.

Der Messbereich für MYO lag zwischen 15 und 3000 ng/ml.

Der Referenzbereich wurde vom Hersteller für Männer <72 ng/ml und für Frauen <51 ng/ml angegeben.

Der Messbereich für CK-MB (m) lag zwischen 0,150 und 500,0 ng/ml.

Der Referenzbereich wurde vom Hersteller bis 3,1 ng/ml angegeben.

Als Grenzwert wird 5 ng/ml empfohlen.

Für alle drei Marker wurde folgendes Testprinzip verwendet:

Bei der 1. Inkubation bilden Antigen aus der Probe, ein biotinylierter monoklonaler MYO bzw. TnT oder CK-MB (m) spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex (Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex) markierter monoklonaler MYO bzw. TnT oder CK-MB (m) spezifischer Antikörper einen Sandwich-Komplex.

Bei der 2. Inkubation wird nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln der Komplex über die Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden mit ProCell die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenz Emission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

Stratus II (ST)

Der ST Analysator (Dade Diagnostika München), ein ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) Testsystem, lieferte hier die Messergebnisse für Tnl. Beim ST kann als Probenmaterial Heparinplasma oder Serum verwendet werden. Eine Zentrifugation der Proben ist notwendig. Der ST arbeitet nach folgender Methode: Es werden ein primärer spezifischer monoklonaler Antikörper gegen kardiales Tnl, der an eine Glasfaser-Filterplatte fixiert ist, und ein zweiter, mit alkalischer Phosphatase gekoppelter Antikörper eingesetzt. Die zu messende Probe wird auf eine Fiberglasplatte pipettiert, welche mit dem ersten monoklonalen Antikörper beschichtet ist (feste Phase). Hier wird das existierende Tnl nach einer kurzen Inkubationszeit fest gebunden. Nun wird das Konjugat mit dem zweiten monoklonalen Antikörper, der an seinem Fab-Fragment mit dem Enzym alkalische Phosphatase markiert ist, hinzugefügt. Das gebundene Tnl reagiert mit dem markierten Antikörper. Durch Hinzugabe des Substrates (Wash V) wird die enzymatische Reaktion initiiert. Die enzymatische Aktivität wird mittels Fluorimetrie bestimmt und ist proportional zur Probenkonzentration des Tnl. Die analytische Sensitivität liegt bei 0,3 ng/ml, der Messbereich reicht von 0,3 bis 50 ng/ml. Die Messdauer beträgt 11 Minuten.

Hitachi 717

Am Analysensystem Hitachi 717 (Roche; vormals Boehringer Mannheim) wurden die CK, CK-MB (a) und Kreatinin gemessen. Das Standgerät befand sich im Zentrallabor. Die vom Zentrallabor für den Klinikbetrieb bestimmten Werte konnten am Computer abgerufen und separat für diese Untersuchung ausgedruckt werden. Hitachi 717 arbeitet zur Bestimmung von Analyten nach einem photometrischen Messprinzip.

Bei der Messmethode für Kreatinkinase (CK) handelt es sich um kinetische Photometrie, eine optimierte Standardmethode, die nach folgendem Testprinzip arbeitet: CK katalysiert die reversible Übertragung der Phosphatgruppe von Kreatinphosphat auf Magnesium-ADP. Das entstehende Magnesium-ATP wird im kombinierten optischen Test mit Hexokinase als Hilfsenzym und Glucose-6-Phosphatdehydrogenase als Indikatorenzym bestimmt. Messgröße ist die Zunahme der Konzentration von $\text{NADPH} + \text{H}^+$, die spektralphotometrisch bei 340 nm bestimmt wird. Die Konzentrationsänderung pro Zeiteinheit ist direkt proportional zur Aktivität der Gesamt-CK im untersuchten Serum.

Bei der Messmethode für CK-MB (a) handelt es sich um einen Immunitations-Test, der nach folgendem Testprinzip arbeitet: Durch einen spezifischen Antikörper gegen CK-M wird die gesamte CK-MM-Aktivität und die CK-M-Untereinheit der CK-MB gehemmt, so dass nur noch die CK-B-Aktivität gemessen wird. Durch Verdopplung der Restaktivität ergibt sich die CK-MB-Aktivität.

Bei der Messmethode für Kreatinin handelt es sich um die Jaffé-Methode ohne Enteiweißung, die nach folgendem Testprinzip arbeitet: Im alkalischen Medium bildet Kreatinin mit Pikrinsäure einen Kreatinin-Pikrat-Komplex, der die Lösung orange verfärbt. Die Absorption der Lösung ist im Bereich von 0,2 mg/dl bis 25,0 mg/dl proportional der Kreatininkonzentration. Die Geschwindigkeit der Farbstoffentwicklung wird gemessen.

Hitachi 705

Am Analysensystem Hitachi 705 (Roche; vormals Boehringer Mannheim) wurden die Werte für MYO gemessen. Beim Hitachi 705 handelt es sich um einen computergesteuerten selektiv arbeitenden Mehrkanalanalysator, der bis zu 16 unterschiedliche Proben mit einer Rate von 180 Tests pro Stunde untersuchen kann. Bei der Messmethode für MYO am Hitachi 705 handelt es sich um einen immunologischen Trübungstest, der nach folgendem Testprinzip arbeitet: An Latex gebundene Myoglobin-Antikörper reagieren mit dem Antigen aus der Probe unter Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes, der nach Agglutination turbidimetrisch gemessen wird.

2.2.3. Statistische Auswertung

Alle Daten zur Auswertung des Methodenvergleiches wurden mit dem Datenprogramm EVAPAK (EP) von Boehringer Mannheim (später Roche) erfasst. Die biometrische Auswertung basiert auf dem Regressionsverfahren nach Passing/Bablok, das Fehlerkomponenten sowohl für die X- als auch für die Y-Variable berücksichtigt.^{52 53}

3. Ergebnisse

3.1. Evaluierung der diagnostischen Validität

Ziel dieser Untersuchung war es, die diagnostische Validität des CRs zur quantitativen Bestimmung von TnT und MYO mit klassischen, etablierten Routinegeräten, wie dem Elecsys bzw. Hitachi sowie den bisherigen Herzmarkern CK und CK-MB zu vergleichen.

3.1.1. Vergleich von TnT zwischen CR und EL

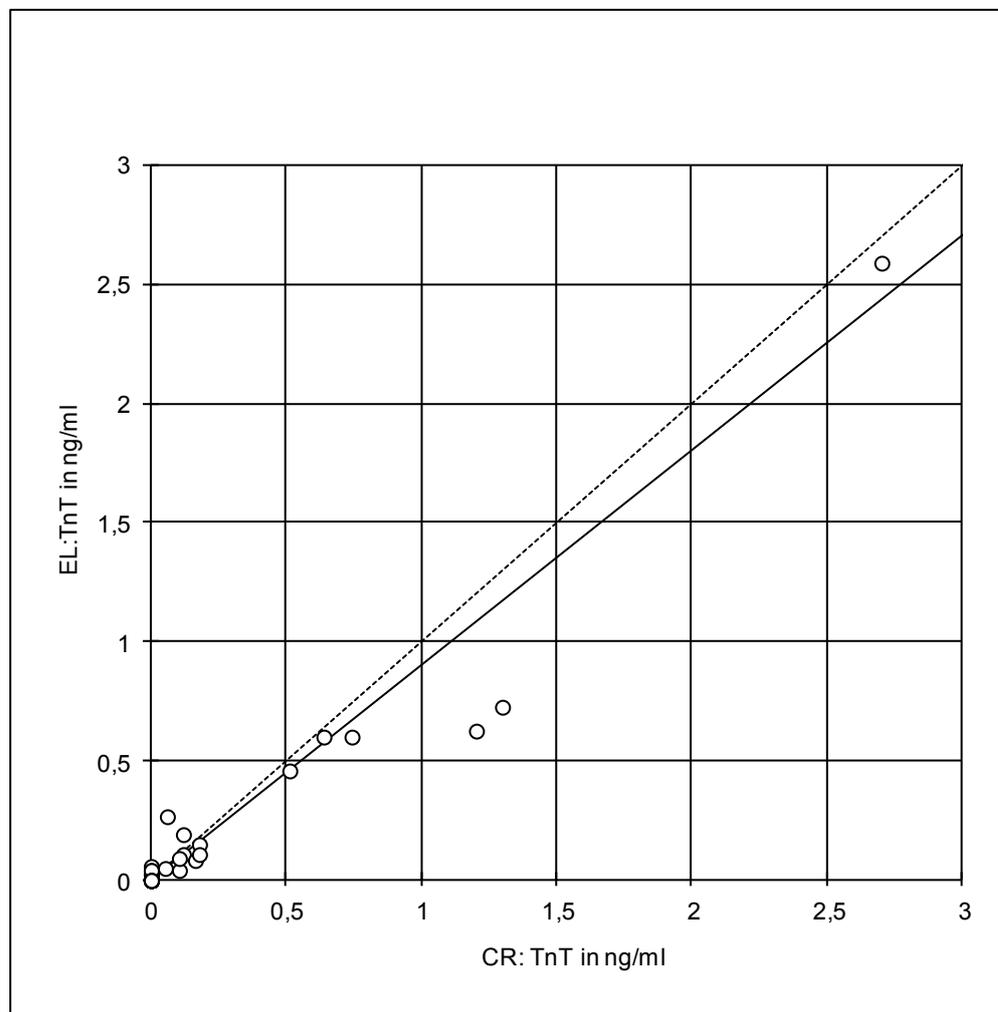


Abbildung 2: Vergleich TnT CR/EL nach Passing/Bablok zum AZ

Nach Passing/Bablok betrug die Regression für TnT zwischen CR und EL zum Aufnahmezeitpunkt $y = 0,902 x + 0,00$ (N=57).

Der Korrelationskoeffizient ist $r = 0,948$.

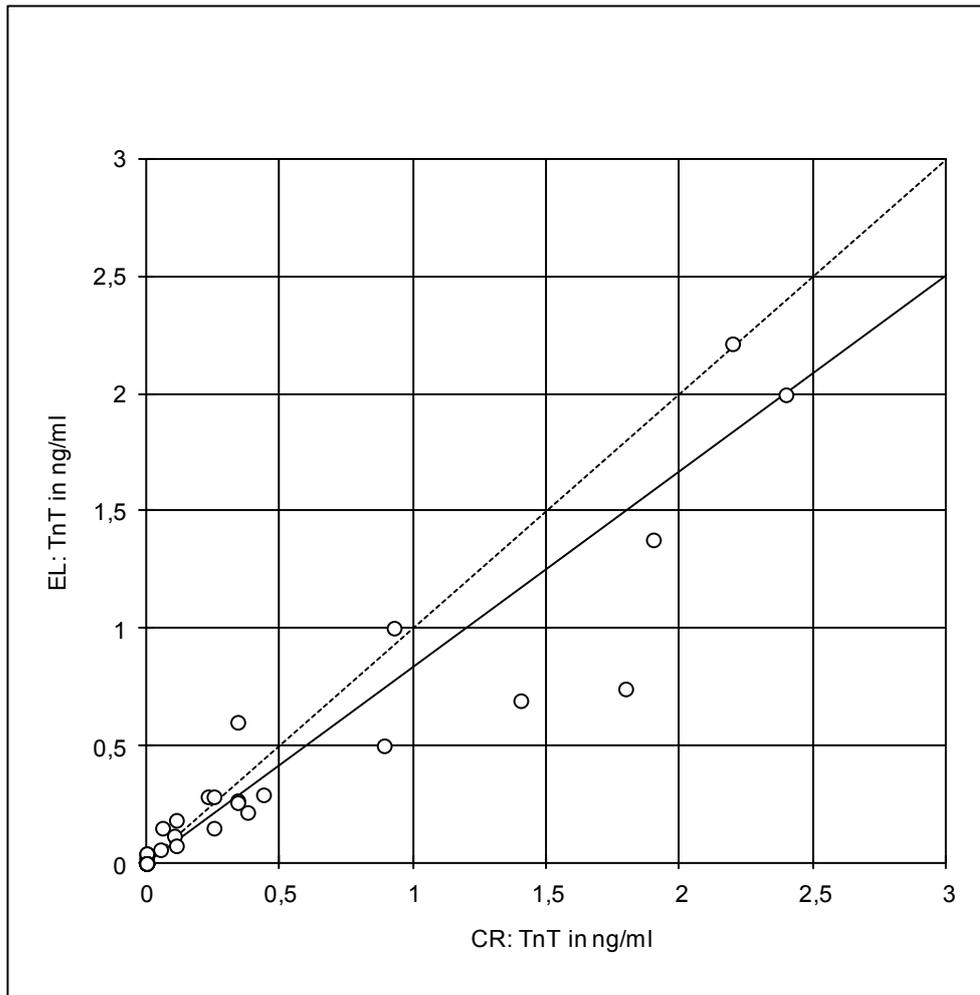


Abbildung 3: Vergleich TnT CR/EL nach Passing/Bablok nach 3 h

Nach Passing/Bablok betrug die Regression für TnT zwischen CR und EL drei Stunden später $y = 0,835 x + 0,00$ (N=54).

Der Korrelationskoeffizient ist $r = 0,942$.

Nach der Hauptkomponentenanalyse zeigt sich zu beiden Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied von 1, wobei zu sehen ist, dass der CR 10 - 20 % höhere Werte angibt.

TnT-Werte $< 0,1$ ng/ml und $> 3,0$ ng/ml konnten nur vom EL quantitativ bestimmt werden.

3.1.2. Vergleich von MYO zwischen CR und EL

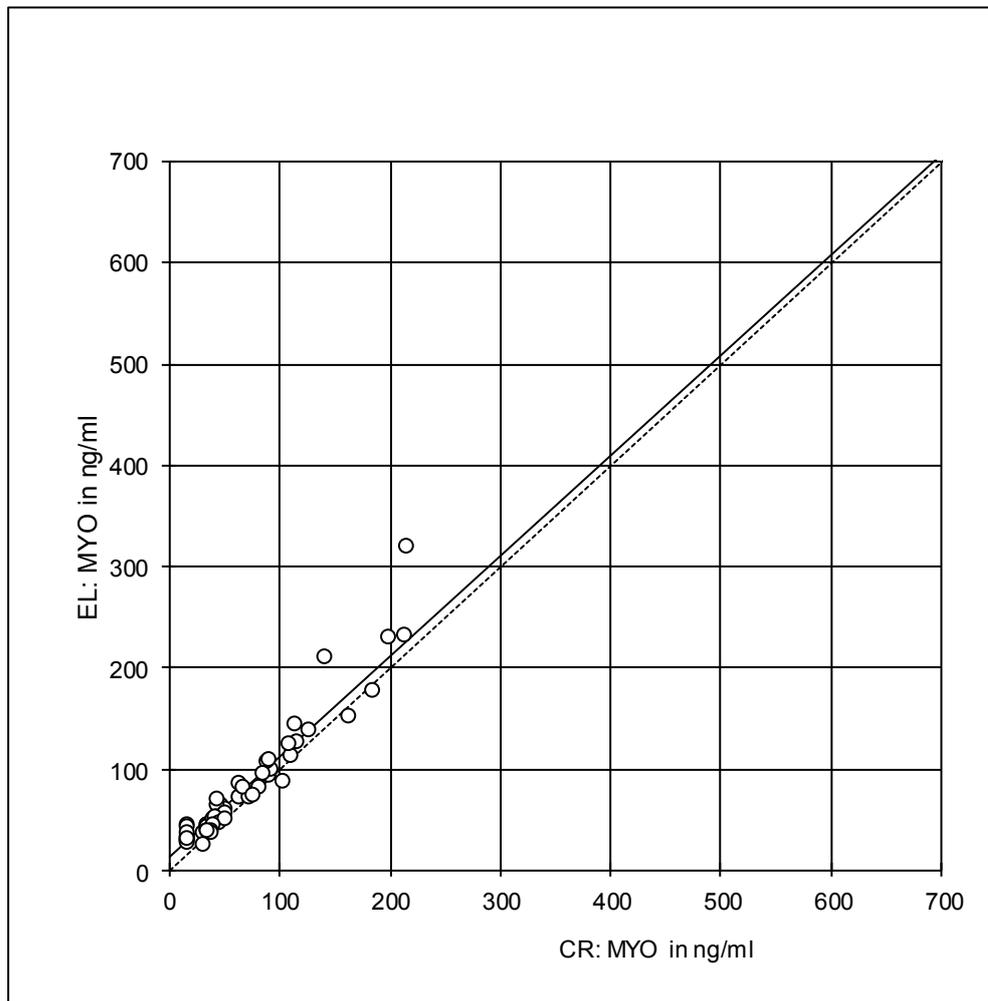


Abbildung 4: Vergleich MYO CR/EL nach Passing/Bablok zum AZ

Nach Passing/Bablok betrug die Regression für MYO zwischen CR und EL zum Aufnahmezeitpunkt $y = 0,993 x + 13,30$ (N = 57).

Der Korrelationskoeffizient ist $r = 0,973$.

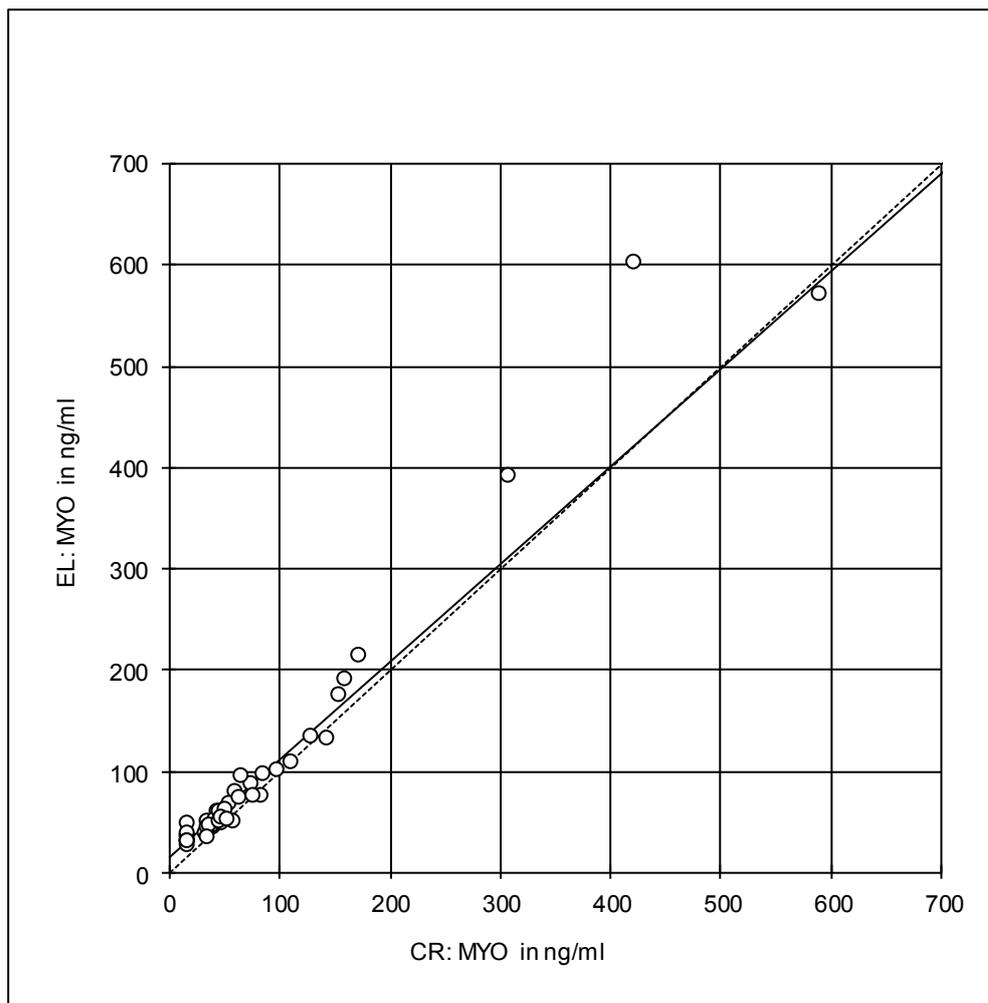


Abbildung 5: Vergleich MYO CR/EL nach Passing/Bablok nach 3 h

Nach Passing/Bablok betrug die Regression für MYO zwischen CR und EL 3 Stunden später $y = 0,965 x + 16,11$ (N = 54).

Der Korrelationskoeffizient ist $r = 0,987$.

Nach der Hauptkomponentenanalyse zeigt sich zu beiden Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied von 1.

Beim direkten Vergleich der Messwerte von MYO zwischen EL und CR fiel auf, dass es keine identischen Ergebnisse gab. Am EL waren nur sehr wenige Messungen < 30 ng/ml. Das lässt sich mit dem physiologischen Grenzwert erklären. Wenn man die Werte, bei denen das CR MYO > 700 ng/ml bzw. < 30 ng/ml lag (9 % aller Messungen), außer Acht lässt, weil kein quantitativer Vergleich zum EL MYO möglich war, dann waren 92 % der Myoglobinmessungen am EL höher als am CR.

3.1.3. Evaluierung des CR

Unter Evaluierung versteht man die Überprüfung eines technischen Produktes in Bezug auf die Erfüllung der darin gesetzten Erwartungen hinsichtlich der Messergebnisse, der Qualität, der Praxistauglichkeit, der Handhabung und des Aufwands. Hier galt es, die diagnostische Validität und die Methodik des Cardiac Readers bei der quantitativen Bestimmung von Troponin T und Myoglobin zu überprüfen.

Außerdem sollte untersucht werden, wie sich der Cardiac Reader in Bezug auf Zeit, Kosten und Diagnostik im Vergleich mit den bisherigen Untersuchungsmethoden darstellen würde.

Handhabung/Bedienung

Die Handhabung des CR ist sehr einfach und zwar nicht nur für erfahrenes Laborpersonal, das im Umgang mit analytischen Methoden vertraut ist. Auch Pflegekräfte und Ärzte, die außerhalb des Labors auf der Station arbeiten, sind nach einer kurzen Einführung in der Lage, das Gerät fachgerecht zu bedienen. Die Evaluierung hat gezeigt, dass ungeschultes Personal mit Hilfe der Bedienungsanleitung und der bebilderten Packungsbeilage zum richtigen Umgang mit dem CR befähigt wird.

Das kleine Format und der Standby-Modus des CR sind praktisch, weil der Analysator somit überall und jederzeit messbereit ist. Das automatische Einlesen der test- und chargenspezifischen Daten ist ebenso angenehm wie die Tatsache, dass keine Kalibrierung nötig ist.

Während der gesamten Anwendungszeit trat keine schwere Gerätestörung (Major Error) auf. Die aufgetretenen Fehlercodes, die zeigten, dass die Messungen unmöglich waren, konnten durch die Verwendung von neuen Teststreifen behoben werden.

Wurde versehentlich ein falscher chargenspezifischer Kodierchip eingelegt, erschien eine Fehlermeldung, die sich aber durch die richtige Zuordnung von Kodierchip und Streifencharge nach dem Vergleich von Chargennummer im Display mit dem Aufdruck auf dem Kodierchip schnell beheben ließ.

Der CR ist ein wartungsfrei arbeitendes Gerät. Eine größere Reinigung war nicht nötig. Bei Bedarf konnte er mit handelsüblichen Desinfektionsmitteln äußerlich gesäubert werden.

Aufwand

Die zusätzliche Blutabnahme war für die Patienten keine große Belastung und wurde entsprechend gut akzeptiert. Die Bereitstellung der Heparinprobenbehältnisse und der speziellen Pipetten bedeuten einen geringen Mehraufwand, der in einer hektischen Notfallsituation zu zusätzlicher Unruhe führen kann. Da der CR nicht batteriebetrieben, sondern nur mit Netzkabel arbeitet, ist die Bereitstellung einer Steckdose notwendig.

Zeitfaktor

Die Vollblutprobe kann bei Bedarf in Patientennähe unzentrifugiert direkt nach Abnahme aus den Heparinröhrchen aufgetragen werden. So wird die TAT um die Zeit des Proben- transports gesenkt. Bei positivem TnT liegt ein qualitatives Ergebnis durch ein akustisches Signal bereits nach drei bis fünf Minuten und nach 12 Minuten das quantitative Ergebnis vor, das mit Hilfe des angeschlossenen Druckers gut dokumentierbar ist.

Allerdings sind EL oder ST im Gegensatz zum CR in der Lage, mehrere Proben zeitgleich zu bestimmen. Um beispielsweise 10 TnT-Werte zu messen, benötigt der CR zwei Stunden. EL wie ST brauchen dafür weniger als eine Stunde. Zwar war beim CR keine Kalibrierung nötig, aber wenn die möglichen Kontrollmessungen zur Überprüfung des Gesamtsystems vor einer TnT-Bestimmung durchgeführt wurden, benötigte man dafür weitere 12 Minuten.

Kostenfaktor

Der Anschaffungspreis des CR ist wesentlich niedriger als der eines Laborgerätes.

Die Teststreifen sind etwas teurer als die TnI-Bestimmungen, aber im Verhältnis noch günstig, wenn durch die frühzeitige Erkennung eines Herzinfarktes dessen Spätfolgekosten gesenkt werden können.

Diagnostik

Weder das am CR gemessene MYO noch das TnT sind allein ausreichend, um einen AMI zu erkennen, aber sie sind eine wichtige Ergänzung zur Anamnese, Klinik und EKG.

In der Gießener Klinik war TnI bereits 1998 in der Routine. Da dem TnT keine diagnostische Überlegenheit gegenüber dem TnI nachgewiesen werden konnte, fand an dieser Klinik kein Wechsel statt.

Validität

Das Gerät ist valide und liefert verlässliche Ergebnisse, die gut mit etablierten Labormethoden übereinstimmen.

3.2. Beurteilung des klinischen Einsatzes

Für ein Analysegerät ist es nicht nur von Bedeutung, Werte valide wiederzugeben, sondern es stellt sich auch die Frage, ob durch den Einsatz Erkenntnisse für die Diagnose gewonnen werden können.

3.2.1. Validierungs-Kenngrößen für Diagnosetests

	Test negativ	Test positiv
Krankheit vorhanden	falsch negativ (FN)	richtig positiv (TP)
Krankheit nicht vorhanden	richtig negativ (TN)	falsch positiv (FP)

Tabelle 3: Aufstellung aller möglichen Testergebnisse

Für die Berechnung der Validierungs-Kenngrößen wurden folgende Kriterien festgelegt: Erkrankte Personen waren die Patienten, bei denen die Ausgangsdiagnose AMI oder IAP lautete (TP). Bei ihnen wurden pathologische, d.h. über dem Grenzwert liegende, Testergebnisse erwartet. Blieb eine Erhöhung der gemessenen Marker aus, waren die Werte falsch negativ (FN).

Als Gesunde wurden die Patienten definiert, bei denen die Ausgangsdiagnose EKB, KGE und SON lautete. Bei ihnen wurden negative d.h. im Grenzbereich liegende Werte erwartet (TN). Waren die gemessenen Marker erhöht, galten die Werte als falsch positiv (FP).

Marker	Cut-off-Wert	Marker	Cut-off-Wert
TnT	< 0,1 ng/ml	CK (W)	< 70 U/l
TnI	< 0,3 ng/ml	CK (M)	< 80 U/l
MYO (W)	< 51 ng/ml	CK-MB (a)	< 6 U/l
MYO (M)	< 72 ng/ml	CK-MB (m)	< 6 ng/ml

CK und CK-MB (a) bei 25°C

Tabelle 4: Cut-off-Werte der verwendeten Marker

Diagnostische Sensitivität (DST)

Die diagnostische Sensitivität beschreibt das Verhältnis zwischen den als krank diagnostizierten Personen (true positive = TP) zu den wirklich erkrankten Personen.

Beträgt die Sensitivität weniger als 100 %, dann heißt das, dass kranke Personen fälschlich als gesund (false negative = FN) diagnostiziert wurden.

Die Sensitivität gibt somit die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Testergebnis positiv ist, wenn die Krankheit vorliegt.

$$\text{DST} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}} = \frac{\text{Zahl der richtig erkannten Erkrankten}}{\text{Zahl der Erkrankten}}$$

Mit den zuvor genannten Parametern ergaben sich folgende diagnostische Sensitivitäten:

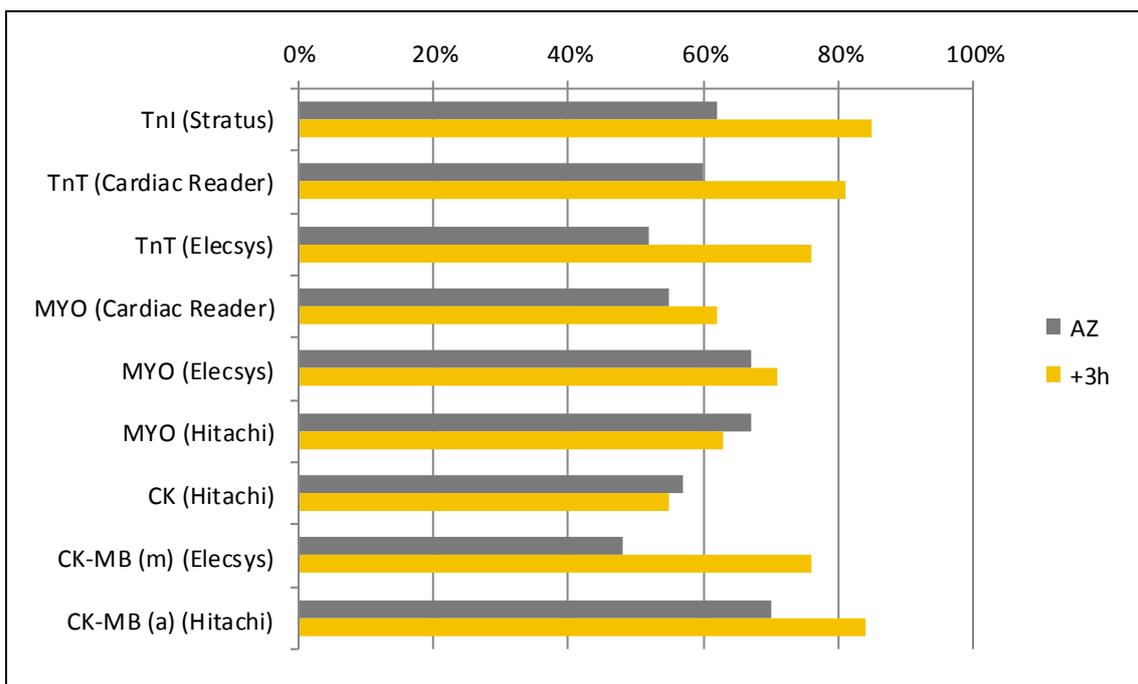


Abbildung 6: DST (in %) für den Zeitpunkt der Aufnahme (AZ) bzw. drei Stunden (+3h) später

Diagnostische Spezifität (DSP)

Die diagnostische Spezifität beschreibt das Verhältnis zwischen den als gesund diagnostizierten Personen (true negative = TN) zu den wirklich gesunden Personen.

Beträgt die Spezifität weniger als 100 %, dann heißt das, dass gesunde Personen fälschlich als krank (false positive = FP) diagnostiziert wurden.

Die Spezifität gibt somit die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Testergebnis negativ ist, wenn die Krankheit nicht vorliegt.

$$\text{DSP} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}} = \frac{\text{Zahl der richtig erkannten Gesunden}}{\text{Zahl der Gesunden}}$$

Mit den oben genannten Bedingungen ergaben sich für die beiden Messzeiten folgende diagnostische Spezifitäten (DSP in %):

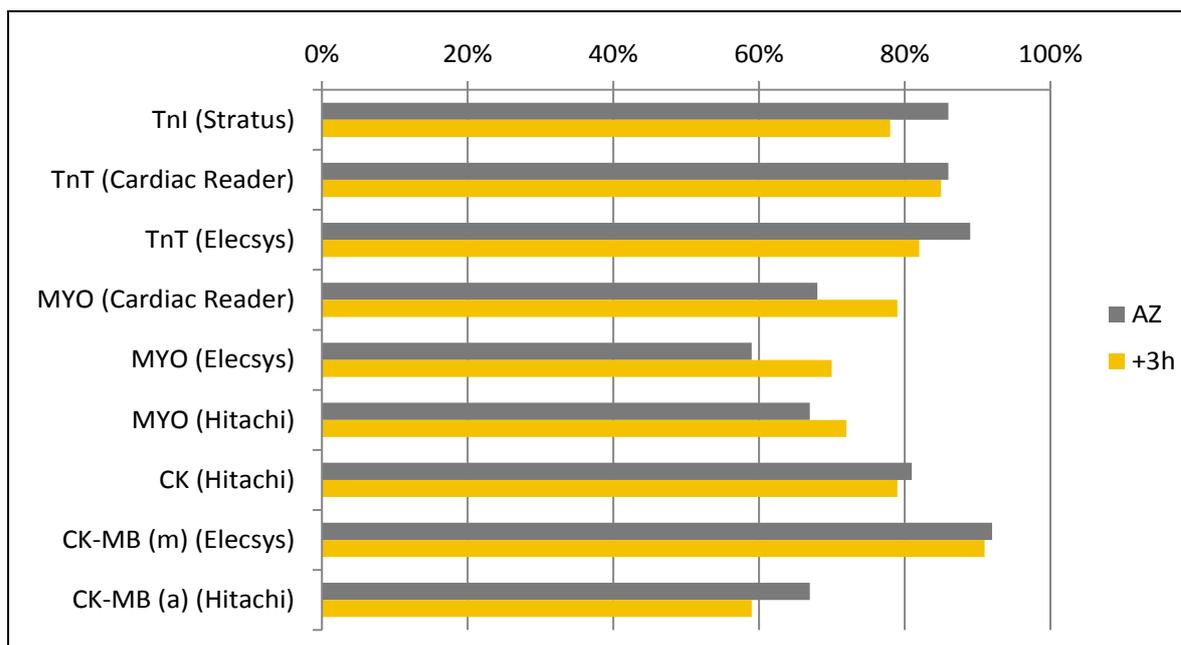


Abbildung 7: DSP (in %) für den Zeitpunkt der Aufnahme (AZ) bzw. drei Stunden (+3h) später

Die Spezifität von Troponin wurde auch anhand eines Normalkollektivs, das 20 gesunde Personen umfasste, bestimmt. Alle 20 Personen waren troponinnegativ.

So betrug die Diagnostische Spezifität im Normalkollektiv 100 %.

Positiver Vorhersagewert (PV+)

Der positive Vorhersagewert beschreibt die Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen einer Diagnose, wenn der Test positiv ist.

$$PV+ = \frac{TP}{TP + FP} = \frac{\text{Zahl der richtig erkannten Erkrankten}}{\text{Zahl der positiv Erkannten}}$$

Für die beiden Messzeiten ergaben sich folgende Positiven Vorhersagewerte (PV+ in %):

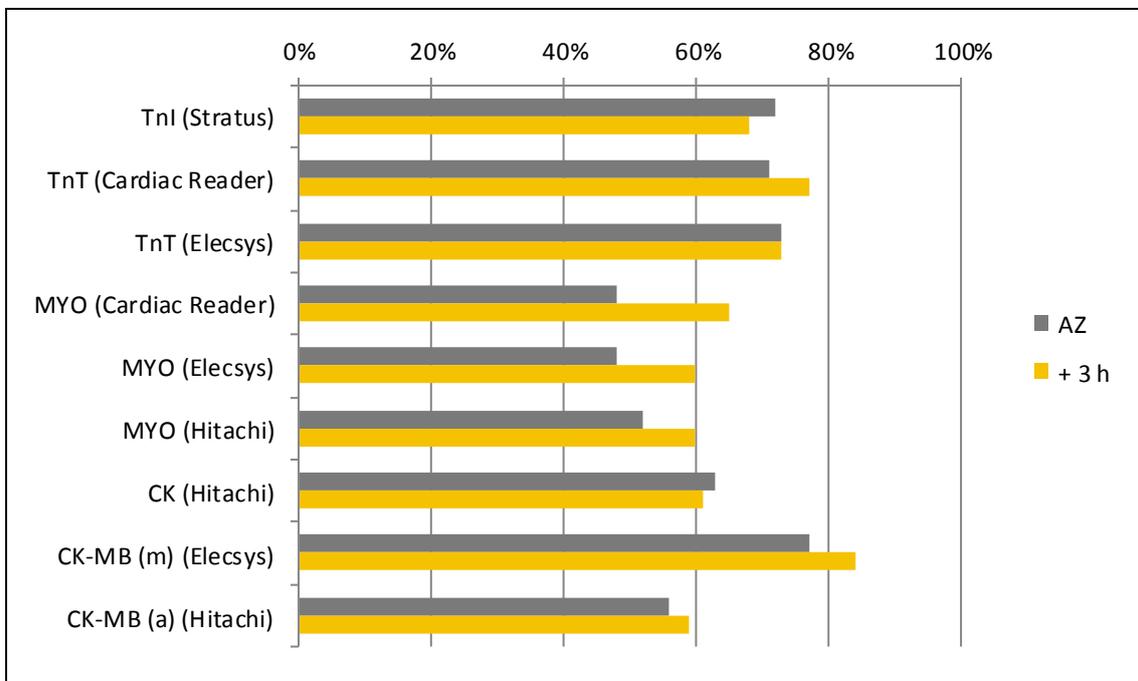


Abbildung 8: PV+ (in %) für den Zeitpunkt der Aufnahme (AZ) bzw. drei Stunden (+3h) später

Negativer Vorhersagewert (PV-)

Der negative Vorhersagewert beschreibt die Wahrscheinlichkeit für das Nichtzutreffen einer Diagnose, wenn das Testergebnis negativ ausfällt.

$$PV- = \frac{TN}{TN + FN} = \frac{\text{Zahl der richtig erkannten Gesunden}}{\text{Zahl der negativ Erkannten}}$$

Für die beiden Messzeiten ergaben sich folgende Negativen Vorhersagewerte (PV- in %):

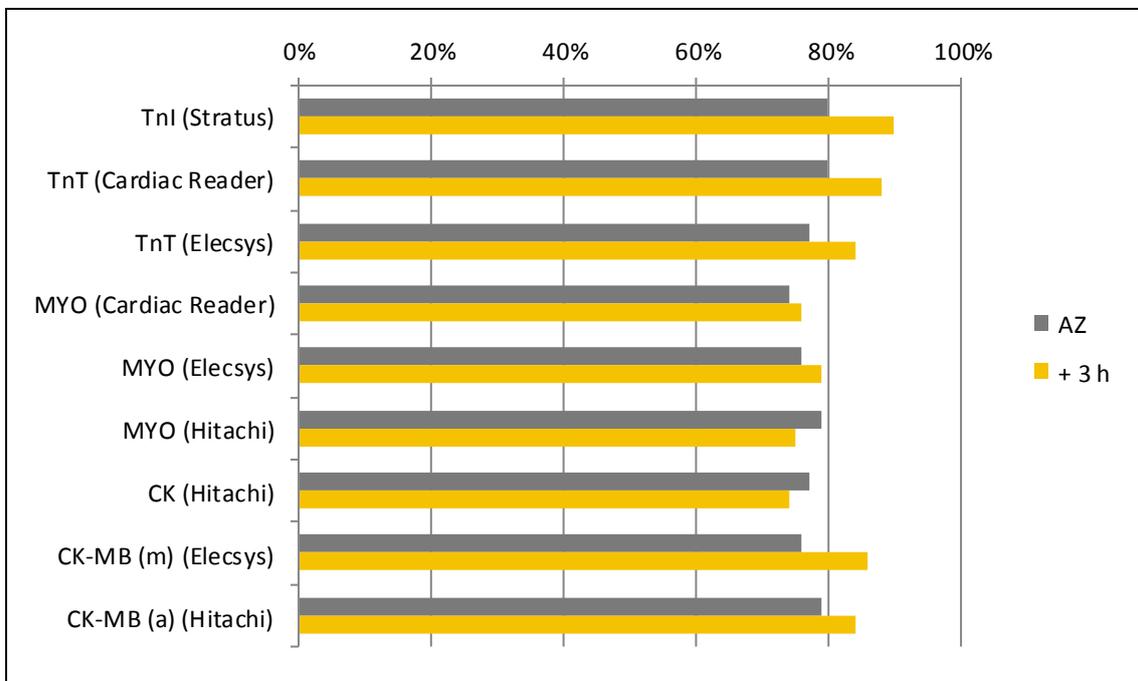


Abbildung 9: PV- (in %) für den Zeitpunkt der Aufnahme (AZ) bzw. drei Stunden (+3h) später

3.2.2. Troponin T als Marker

	TnT < 0,1 ng/ml	TnT ≥ 0,1 ng/ml
ACS (AMI+IAP)	11,2 %	25,9 %
Kein ACS (EKB+KGE+SON)	54,3 %	8,6 %

N = 116 Messungen. Der diagnostische Cut-off lag bei 0,1 ng/ml

Tabelle 5: Diagnostischer Vierfeldervergleich TnT (CR) versus Diagnose.

TnT erfüllte die Anforderungen an einen idealen kardialen Marker folgendermaßen:

- Bei den untersuchten Gesunden war TnT nicht nachweisbar.
- Die Diagnostische Sensitivität (DST) betrug 70 %.
- Die Diagnostische Spezifität (DSP) lag bei 86 %.
- Der positive Vorhersagewert (PV+) betrug 75 %.
- Der negative Vorhersagewert (PV-) war 83 %.

3.2.3. Myoglobin als Marker

	MYO < 51 ng/ml (W) < 72 ng/ml (M)	MYO ≥ 51 ng/ml (W) ≥ 72 ng/ml (M)
ACS (AMI+IAP)	14,3 %	21,4 %
Kein ACS (EKB+KGE+SON)	47,3 %	17,0 %

N = 112 Messungen. Der diagnostische Cut-off lag bei 51 ng/ml (W) und bei 72 ng/ml (M)

Tabelle 6: Diagnostischer Vierfeldervergleich MYO (CR) versus Diagnose.

MYO erfüllte die Anforderungen an einen idealen kardialen Marker folgendermaßen:

- Die Diagnostische Sensitivität (DST) betrug 60 %.
- Die Diagnostische Spezifität (DSP) lag bei 74 %.
- Der positive Vorhersagewert (PV+) betrug 56 %.
- Der negative Vorhersagewert (PV-) war 77 %

3.2.4. Eingangs- und Ausgangsdiagnosen

Eingangsdiagnosen

- Extrakardialer Brustschmerz (EKB) 34,5 %
- Akuter Myokardinfarkt (AMI) 27,6 %
- Instabile Angina Pectoris (IAP) 20,7 %
- Stabile Angina Pectoris (SAP) 17,2 %



Abbildung 10: Verteilung der Eingangsdiagnosen

Ausgangsdiagnosen

- Extrakardialer Brustschmerz (EKB) 46,6 %
- Akuter Myokardinfarkt (AMI) 29,3 %
- Instabile Angina Pectoris (IAP) 6,9 %
- Stabile Angina Pectoris (SAP) 0 %
- Koronare Herzkrankheit (KHK) 10,3 %
- Sonstige (Exitus, Ambulant) (SON) 6,9 %



Abbildung 11: Verteilung der Ausgangsdiagnosen

	Eingang	EKB	AMI	IAP	SAP	KGE	SON
EKB	20	20	0	0	0	0	0
AMI	16	0	14	1	0	0	1
IAP	12	2	1	2	0	4	3
SAP	10	5	2	1	0	2	0
Ausgang		27	17	4	0	6	4

Tabelle 7: Übersicht der Eingangs- und Ausgangsdiagnosen

sowie der Patientenanzahl, bei denen sich nach der Untersuchung die Diagnose geändert hat

EKB

Bei 20 der 58 Patienten, die mit Brustschmerzen und Verdacht auf AMI eingeliefert wurden, konnte schon bei der Aufnahme nach der klinischen Untersuchung sowohl der Herzinfarkt als auch eine Angina Pectoris ausgeschlossen werden. Bei 7 weiteren Patienten stellten sich die ursprünglichen Brustschmerzen als extrakardial heraus.

In der Gruppe der EKB fanden sich bei den 27 Personen bei der Entlassung u. a. folgende Ausgangsdiagnosen: Vertebragener Thoraxschmerz, Perimyositis, Tietze-Syndrom, Hypertensive Krise, usw. Allen Patienten gemeinsam war, dass die untersuchten Laborwerte unauffällig waren, und dass insbesondere alle Troponinmesswerte zum Aufnahmezeitpunkt unterhalb des cut-offs lagen, sowohl beim CR als auch beim ST. Auch die, die nach der Diagnostik dazukamen, waren negativ. Der eine troponinpositive Patient bei den EKB hatte innerhalb der drei Stunden eine Herzkatheteruntersuchung, die die Erhöhung erklärt. Bei dem anderen Fall handelt es sich um eine Lungenembolie, die gelegentlich zu einer Troponinfreisetzung führt. Der TnI-Wert betrug 0,3 ng/ml, CR meldete negativ und am EL wurde zu beiden Zeitpunkten TnT von 0,02 ng/ml gemessen.

AMI

Von den 16 Patienten der Eingangs-AMI-Gruppe stellte sich einer als IAP (TnI- und TnT-positiv) heraus und ein Patient verstarb an septischem Multiorganversagen nach Lungenembolie. Drei weitere Infarkte konnten nach der Untersuchung entdeckt werden. Nach drei Stunden waren alle 17 AMIs TnI-positiv. Der CR gab bei dem „fehlenden“ AMI zum Zeitpunkt der Aufnahme für TnT negativ an, aber drei Stunden später erkannte er: $<0,1\text{ng/ml}$, d.h. für den TnT-Anstieg erfolgte die Messung noch zu früh. Aus der folgenden Tabelle geht auch hervor, dass bei einigen Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme noch kein Troponinanstieg stattgefunden hat.

IAP

Die Eingangsdiagnose IAP bestätigte sich nur bei zwei von 12 Patienten. Bei vier Personen konnte eine KGE sichtbar gemacht werden, einer hatte einen AMI, bei zwei weiteren war die Schmerzursache extrakardial und bei dreien blieb die Ausgangsdiagnose unbekannt. Die beiden IAPs stellten sich genauso wie die beiden EKBs als troponinnegativ heraus, sowohl beim CR als auch beim ST. Beide erkannten dagegen den AMI als TnI- bzw. TnT-positiv. Bei den drei unbekanntem Ausgangsdiagnosen war das Troponin in zwei Fällen negativ und einmal positiv. Auch hier unterschieden sich die Ergebnisse von CR und ST nicht. Anders sah es bei den vier KGE-Patienten aus. Je zwei erwiesen sich als troponinpositiv, bzw. -negativ; allerdings zeigte in einem Fall der CR TnT an, während ST kein TnI messen konnte. Bei einem anderen Patienten war es genau umgekehrt; ST meldete TnI, aber CR fand kein TnT.

SAP

Bei 10 Patienten wurde bei Aufnahme eine SAP diagnostiziert. Keine der zehn SAP-Verdachtsdiagnosen konnte bei der Entlassung bestätigt werden. Der Anteil der EKB-Gruppe war mit fünf am größten, gefolgt von zwei AMI, zwei KGE und einer IAP. Die EKB-Patienten waren sowohl beim CR als auch beim ST troponinnegativ. Bei den beiden KGE war eine troponinpositiv (Sick Sinus), die andere troponinnegativ, was sowohl vom CR als auch vom ST erkannt wurde. Die beiden neuentdeckten AMIs waren TnT-positiv, aber nur bei einem fand der ST bei Klinikaufnahme TnI.

Bei der IAP wurde weder vom CR noch vom ST Troponin gemessen.

In der Klinik wird der Anteil für das ACS (AMI und IAP) bei der Eingangsdiagnose höher als z.B. in der Hausarztpraxis erwartet; hier lag er bei 48 %. Nach der Untersuchung bestätigte sich die Ausgangsdiagnose ACS bei 36 % der Patienten. Bei Aufnahme betrug der Anteil der extrakardialen Schmerzen 35 %, aber nach der Diagnostik wurden 47 % der Patienten mit einer Ursache der Thoraxbeschwerden entlassen, die nicht auf eine koronare Genese zurückzuführen war.

	EKB	AMI	IAP	SAP	KGE	SON
Ein-/Ausgang	20/27	16/17	12/4	10/0	0/6	0/4
TnT+ (AZ)	0/0	11/11	3/1	3/0	0/3	0/2
TnI+ (AZ)	0/0	12/13	4/1	2/0	0/3	0/1
TnT+ (+3h)	1/1	15/16	4/1	3/0	0/3	0/2
TnI+ (+3h)	2/2	16/17	5/1	3/0	0/3	0/3

Tabelle 8: Vergleich der Anzahl der Troponinpositiven zum Zeitpunkt der Aufnahme (AZ) und drei Stunden später (+3h) bei der Ein- und bei der Ausgangsdiagnose

Anmerkung: Bei gleichbleibender Anzahl kann es sich um unterschiedliche Patienten handeln.

Der Definition nach wäre bei der IAP-Gruppe eine Troponinerhöhung zu erwarten gewesen. Die fand nicht einmal bei der Hälfte der Patienten statt. Bei dem IAP-Patienten, der bei der Ausgangsdiagnose troponinpositiv war, handelt es sich um einen, der bei der Eingangsdiagnose in der AMI-Gruppe war. Nach der inzwischen erfolgten Neudefinition des Herzinfarktes, wäre er in dieser Gruppe geblieben. Bei der KGE-Gruppe konnte bei der Hälfte der Patienten TnT und TnI nachgewiesen werden, obwohl der Definition nach kein Anstieg zu erwarten war.

3.2.5. Darstellung weiterer untersuchter Faktoren

Risikofaktoren

Die Frage nach Risikofaktoren wurde 112-mal positiv beantwortet mit folgender Verteilung: Nikotinabusus (13), Diabetes mellitus (12), Hyperlipoproteinämie (35), Hypertonus (28), positive Familienanamnese (11) und früherer Infarkt bzw. bekannte KHK (13).

Die Nennungen erfolgten 93-mal von Männern und 19-mal von Frauen. Auf die Personen bezogen bedeutet das, dass 2,07 Risikofaktoren pro Mann und 1,46 Risikofaktoren pro Frau beobachtet wurden. 69 % der Patienten mit AMI wiesen eine Hyperlipoproteinämie auf und auch in der Gruppe der EKB hatten noch 50 % erhöhte Blutfettwerte.

Diese Beobachtung kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen ist die Hyperlipoproteinämie ein Hauptrisikofaktor für die Plaquebildung und damit für AMI, IAP und SAP. Zum anderen lassen sich diese Werte besser quantifizieren und messen als beispielsweise der Nikotinabusus. Bei 9 der 22 Angina Pectoris Patienten (IAP und SAP) war ein Diabetes mellitus bekannt, während das in der EKB-Gruppe nur bei einem Patienten der Fall war. Bei 8 Patienten (30 %) mit der Ausgangsdiagnose EKB war schon früher ein Infarkt abgelaufen bzw. eine KHK bekannt.

EKG

Die Aufnahme eines 12-Kanal-EKGs gehörte zur routinemäßigen Diagnostik dazu und lieferte einen ersten Anhalt für die Diagnose. Auffälligkeiten wie ST-Veränderungen, T-Inversion, Schenkelblock oder Q-Wellen konnten eine bestimmte Diagnose nahelegen bzw. untermauern, aber weil bei einem AMI auch ein völlig unauffälliges EKG zu finden war, hätte es nicht als alleiniger Infarktnachweis genügt.

Symptomatik

Die meisten Patienten kamen mit typischen Angina Pectoris Symptomen. Sie beklagten ein charakteristisches Druckgefühl im Brustbereich. Teilweise strahlte der Schmerz bis in die linke Schulter oder den Oberarm aus, gelegentlich wurden die Beschwerden auch im Nacken und im Schlüsselbeinbereich angegeben oder als Übelkeit empfunden. Zwei Patienten litten unter Dyspnoe und bei sechs Patienten wurden atypische Beschwerden registriert.

Symptomdauer

Die angegebene Zeitspanne der Schmerzsymptomatik betrug zwischen zwei und zwölf Stunden. Die meisten Patienten kamen drei bis fünf Stunden nach Beginn der Thoraxbeschwerden. Diese Angaben sind nur bedingt aussagekräftig, da der Schmerzbeginn individuell empfunden und der Zeitpunkt oft nicht exakt registriert wurde.

Therapieverfahren

Bei zwei Patienten (AMI und IAP) wurde eine Lysetherapie durchgeführt. Sie war in beiden Fällen effektiv.

Bei 22 Patienten wurde eine Koronarangiografie durchgeführt, die bei 15 Untersuchten eine Stenose von mehr als 75 % einer oder mehrerer Koronargefäße nachwies.

Bei 21 Personen wurden die Arterien mit Hilfe einer PTCA dilatiert, 7 Patienten bekamen eine Bypassoperation.

Liegedauer

Von den hier untersuchten Patienten konnten 7 direkt aus der Notaufnahme mit der Diagnose EKB entlassen werden (6 EKB, 1 SAP, der einen orthostatischen Kollaps hatte). Alle waren TnT- und TnI-negativ. Ein Patient verstarb auf der Intensivstation und die anderen konnten nach einer durchschnittlichen Verweildauer von etwa 6 Tagen die Klinik verlassen. Unter den AMI-Patienten betrug die Durchschnittsliegedauer etwa 13 Tage und die längste Liegedauer 28 Tage.

Kreatinin

Die Nierenwerte lagen überwiegend im Normbereich. 7 Patienten hatten erhöhte Kreatininwerte zwischen 1,3 und 2,0 mg/dl. Nur ein Patient hatte einen Kreatininwert von 4,8 mg/dl. Bei ihm war Diabetes mellitus bekannt.

3.3. Vergleich zwischen Troponin T und Troponin I

3.3.1. Gemeinsamkeiten und Unterschiede von TnT und TnI

- TnT und TnI sind beide herzspezifisch.
- TnT und TnI sind sensitiv für Herzmuskelschädigungen und liegen bei Gesunden nur in sehr geringer Konzentration vor.
- Der kinetische Verlauf von TnT und TnI ist nach einem Herzinfarkt biphasisch.
- Das Molekulargewicht von TnT ist etwas höher als das von TnI.
- Der zytosolisch gelöste Anteil von TnT beträgt etwa 7 %, der von TnI ca. 3 %.
- Für TnT gibt es weltweit nur einen Standard, für TnI sind verschiedene Assays auf dem Markt, die unterschiedliche cut-offs haben.

Für die verwendeten Testsysteme Cardiac Reader und Stratus galt Folgendes:

- TnT wurde aus heparinisiertem Vollblut, TnI aus dem Serum bestimmt.
- Der cut-off für TnT lag bei $\geq 0,1$ ng/ml, der für TnI bei $\geq 0,3$ ng/ml.
- Die Diagnostische Sensitivität (DST) stieg nach drei Stunden am CR für TnT um 21% und am ST für TnI um 23% an.
- Die Diagnostische Spezifität (DSP) sank sowohl für TnT als auch für TnI nach drei Stunden um maximal 8%.
- Die reine Messzeit betrug für TnI am ST 11, für TnT am CR 12 Minuten.
- Die TAT betrug für TnT etwa 15 Minuten, für TnI zwischen 30 und 60 Minuten.
- Der Preis eines TnT-Teststreifens war etwa doppelt so hoch wie der einer TnI-Bestimmung.
- Die Anschaffungskosten vom CR (TnT) waren wesentlich niedriger als die vom ST (TnI).

3.3.2. Vergleich von TnT CR mit TnI ST

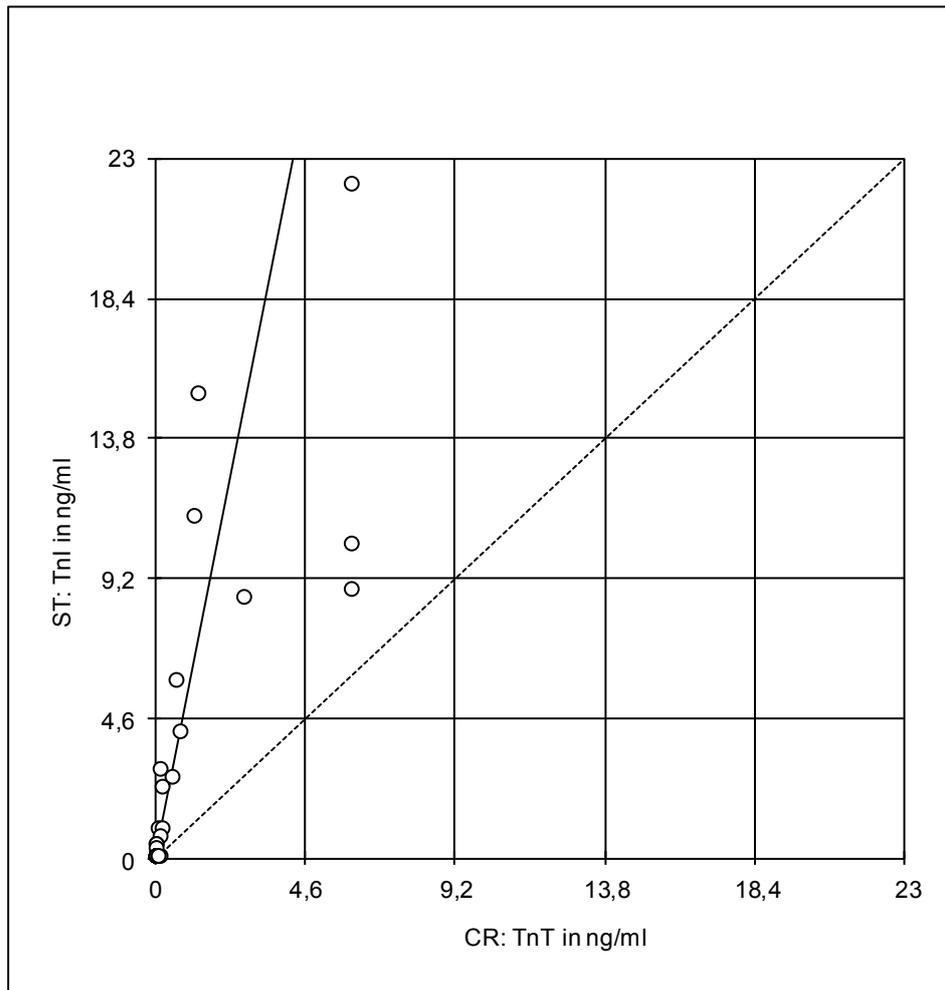


Abbildung 12: Vergleich TnT CR mit TnI ST nach Passing/Bablok zum AZ

Nach Passing/Bablok betrug die Regression zwischen TnT am CR und TnI am ST zum Aufnahmezeitpunkt: $y = 5,4x + 0,15$ (N=57) mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,813$.

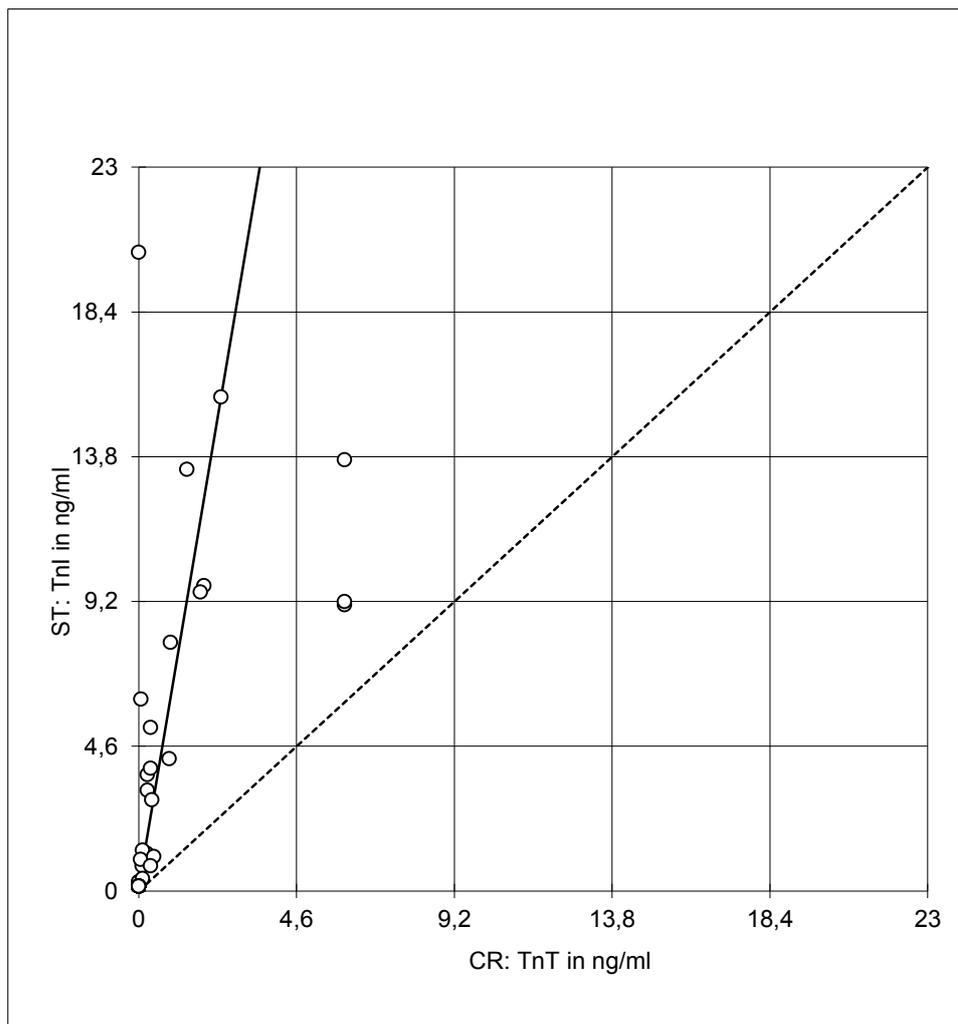


Abbildung 13: Vergleich TnT CR mit TnI ST nach Passing/Bablok nach 3 h

Nach Passing/Bablok betrug die Regression zwischen TnT am CR und TnI am ST drei Stunden später $y = 6,479x + 0,15$ ($N = 54$) mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,467$.

4. Diskussion

4.1. Evaluierung der diagnostischen Validität

4.1.1. Aussagekraft von Studien mit kleinen Teilnehmerzahlen

Ob mit einer kleinen Personenzahl ein aussagekräftiges Ergebnis erzielt werden kann, hängt von der Definition ab. Die Untersuchung an einem einzigen Probanden kann unter sinnvoll ausgewählten Kriterien zu mehr Erkenntnissen führen als eine große Studie mit willkürlichen Randbedingungen. Entscheidend ist dann die Interpretation, die richtungsweisender sein kann als eine Dezimalstelle hinter dem Komma.

Sie hängt von der Bezugsgröße ab. In dieser Untersuchung wären z.B. rein rechnerisch folgende Aussagen korrekt: Von den 17 AMI-Fällen waren 14 männlich und 3 weiblich. D.h. der Männeranteil bei der Infarktgruppe betrug 82,4 % im Gegensatz zum Frauenanteil, der bei 17,6 % lag. Ganz anders klingt es, wenn die Infarktanzahl auf die jeweilige Patientenzahl (14 von 45 Männer und 3 von 13 Frauen) bezogen wird.

Dann erlitten 31,1 % der Männer und 23,1 % der Frauen einen AMI.

Schon bei großen Zahlen ist die Anzahl weder als Absolutzahl noch in irgendeiner Relation an sich maßgeblich. Verhältnisse können sich durch das Verändern einer Definition um mehrere Prozent verändern.

Manchmal genügt es, wenn aus $>$ ein \geq wird, um die Gruppen zu verschieben. Bei kleinen Teilnehmerzahlen kann die Änderung eines Patienten zu einer zweistelligen Prozentänderung führen. Deshalb ist es wichtig, der Gefahr einer Fehlinterpretation vorzubeugen. Dennoch lassen sich auch bei wenigen Probanden Tendenzen erkennen, die dann durch größere Studien bestätigt oder widerlegt werden können.

Obwohl der in dieser Studie erfasste Personenkreis mit 58 Personen klein war, und die Ergebnisse keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit erheben können, fügen sie sich doch sehr gut in die Ergebnisse anderer Studien ein.

4.1.2. Vergleich von TnT zwischen CR und EL

Um die diagnostische Validität des CR zu überprüfen, wurden die Messergebnisse mit denen vom EL, einem etablierten Analysegerät, verglichen. Dabei ergab sich für TnT eine durchschnittliche Korrelation von $r = 0,95$.

Dieser Wert entspricht dem von anderen Studien, deren Testergebnisse auch eine gute Korrelation zwischen CR TnT und EL TnT zeigten. Die angegebenen Werte lagen zwischen $r = 0,89$ ^{47 54} und $r = 0,98$.⁵⁵

Eine Studie von 2001 ergab eine Korrelation zwischen CR und EL für TnT von $r = 0,93$ ⁵⁶ und bei einer 2005 veröffentlichten Studie aus Australien war $r = 0,94$.⁵⁷

4.1.3. Vergleich von MYO zwischen CR und EL

Für MYO ergab sich nach Passing/Bablok eine durchschnittliche Korrelation zwischen CR und EL von $r = 0,978$ und entspricht damit den Ergebnissen von Müller-Bardorff et al., die auch eine gute Übereinstimmung der beiden Geräte mit $r = 0,98$ zeigen konnten.⁴⁷

Insgesamt waren von den quantitativen Myoglobinmessungen 92 % am EL höher als am CR, so dass davon ausgegangen werden kann, dass der CR etwas niedriger kalibriert wurde als der EL. Das erklärt, wieso 14% der Messungen am Schwellenwert von $EL \geq 30$ ng/ml erkannt wurden, während CR nichts fand.

Die Werte im unteren physiologischen Bereich sind für die Diagnose eines AMI nicht relevant. Erst bei MYO-Werten >180 ng/ml wird ein Infarkt vermutet.

Fazit: Diese hohe Korrelation ist einerseits nicht so erstaunlich, weil CR auf EL kalibriert wurde, aber sie zeigt damit andererseits, dass der CR verlässliche Messergebnisse liefert.

4.1.4. Beurteilung der POCD im Vergleich zur Labordiagnostik

Das Besondere am CR ist, dass er als POCD-Gerät quantitative Werte bestimmen kann.

Die POCD hat verschiedene Vorteile: Kleinere Probenmengen reichen aus. Die gemessenen Werte sind schneller verfügbar, da die Zeit zwischen Blutabnahme und Bericht (TAT) um die Dauer des Probenverkehrs und der Probenvorbereitung gekürzt werden kann. Außerdem sind sie unabhängig von Laboröffnungszeiten rund um die Uhr zugänglich. Die schnelle

Verfügbarkeit von Laborresultaten durch POCD kann zu einer gezielteren Indikationsstellung für Folgeuntersuchungen beitragen und damit helfen, überflüssige Diagnostik zu verhindern. Der Patient profitiert von der Untersuchung vor Ort, weil aufgrund schnellerer medizinischer Entscheidungen früher mit der Therapie begonnen werden kann. Hier lässt sich zum Beispiel durch verkürzte Liegezeiten, Verringerung von Morbidität und Medikamentenbedarf ein finanzielles Einsparpotenzial vermuten.

Allerdings bringt die POCD auch einige Nachteile mit sich: Es ist ein organisatorischer Mehraufwand nötig, der zu einer zeitlichen und fachlichen Zusatzbelastung vom Stationspersonal führt. Zusätzliche Geräte und Doppelbestimmungen führen zu höheren Kosten. Es besteht die Gefahr, dass sensitive Werte durch Verwendung von mehreren Geräten vermischt werden. Weitere Nachteile wie unsachgemäße Wartung der Analysengeräte durch das teils ungeschulte Stationspersonal, mangelnde oder fehlende Kalibration und/oder Qualitätskontrolle, Kosten durch mehrere Geräte und teurere Reagenzien, unzureichende Dokumentation und schwierige Vergleichbarkeit zwischen den POCD-Ergebnissen und den Zentrallaborergebnissen, sollten berücksichtigt werden.⁵⁸ Bedenkenswert ist die Tatsache, dass die Verfügbarkeit der Laborresultate nicht immer der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im gesamten klinischen Management von Notfallpatienten ist. Insbesondere Wartezeiten auf die übrige Diagnostik (Röntgen, Ultraschall, fachärztliche Konsile) fallen als laborunabhängige Faktoren ins Gewicht, die die Labor-TAT deutlich übertreffen können.⁵⁹

Der finanzielle Aspekt erlaubt kein eindeutiges Kriterium zwischen POCD und Labor. In der Anschaffung sind die POCD-Geräte zwar günstiger als die Laborgeräte, aber dafür sind diese in der Lage, mehrere Werte gleichzeitig zu bestimmen. Die CR-Teststreifen waren zum Zeitpunkt der Studie etwa doppelt so teuer wie eine Bestimmung am ST. Durch eine frühere Stratifizierung könnten möglicherweise die Liegedauer verkürzt oder ein Reinfarkt vermieden werden, dessen Folgekosten weit höher wären.

Die Entscheidung zur Etablierung eines POCD-Gerätes sollte nur in enger Kooperation zwischen Klinikern und Labormedizinern erfolgen, um einen klar erkennbaren klinischen Nutzen zu gewährleisten. Dabei muss die bisherige Qualität der Analysen und Dokumentation der erstellten Laborwerte auch weiterhin durch erfahrenes Fachpersonal sichergestellt werden.

4.1.5. Beurteilung von qualitativen und quantitativen Testverfahren

Während bisherige qualitative Messmethoden der kardialen Marker am Bett des Patienten durch die fehlende Aussagekraft die klinische Brauchbarkeit in Frage stellen, bieten inzwischen quantitative Geräte eine richtige Alternative zur dezentralisierten Untersuchung.⁶⁰

Bei einem qualitativen Test besteht die Gefahr, dass es durch Ungeübte, schlechte Beleuchtung, subjektive Einschätzung o.ä. zu Ablesefehlern kommt. Auch für Geübte kann eine Unsicherheit beim Ablesen im Entscheidungsbereich bestehen und die Schwierigkeit bei der Beurteilung der Intensität nach einer positiven Reaktion. Da es sich beim Ablesen um eine interindividuelle Einschätzung handelt, kann das Ergebnis nur bedingt für eine Risikostratifizierung verwendet werden. Ein Nachteil der qualitativen Bewertung ist, dass sie nicht mit nachfolgenden quantitativen Untersuchungen verglichen werden kann.⁵⁵

Weitere Vorteile eines quantitativen Wertes sind neben einer schriftlichen Dokumentation die Möglichkeit einer ersten prognostischen Einschätzung. Anhand des Troponinspiegels kann erst ab dem 3. oder 4. Tag abgeschätzt werden, wie viel Herzmuskelgewebe zerstört worden ist. Daraus lässt sich die Infarktgröße bestimmen, was aber aufgrund häufiger verfälschter Ergebnisse eher wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten bleiben sollte. Trotzdem gilt, dass ein hoher Troponinwert bei der Erstuntersuchung mit einer schlechteren Prognose korreliert.⁶¹ Bedenkenswert ist die Entscheidungsgrenze. Beim TnT-Schnelltest besteht ein cut-off von 0,1 ng/ml. Es konnte gezeigt werden, dass ab einem TnT-Wert über 0,06 ng/ml ein erhöhtes Risiko für ein kardiales Ereignis vorliegt.¹

Ob die Forderung, den cut-off auf 0,05 ng/ml zu senken, die Sensitivität oder aber die Anzahl der falsch positiven Werte erhöhen würde, bleibt eine Frage für weitere Untersuchungen. Beim CR werden Konzentrationen unter 0,1 ng/ml und über 3 ng/ml nur qualitativ (LOW und HIGH) durch das Gerät ausgewertet. Da minimale Troponin-Konzentrationen ein Risikoindikator zu sein scheinen, wäre es wünschenswert, wenn auch Werte <0,1 ng/ml quantitativ gemessen werden könnten.

Laut Studienprotokoll durften die Ergebnisse der Analysen am CR die Entscheidung des behandelnden Arztes über Diagnose oder Therapie nicht beeinflussen. Im Rückblick lässt sich feststellen, dass der quantitative Troponinwert keine Auswirkung auf die Diagnose gehabt

hätte und eine qualitative Aussage ausreichend gewesen wäre. Aufgrund der biphasischen Troponinfreisetzung ist ein einzelner quantitativer Wert nicht besonders aussagekräftig. Erst im weiteren Vorgehen zeigt sich der Vorteil mehrerer quantitativer Bestimmungen, weil dadurch die Möglichkeit besteht, den Infarktzeitpunkt abzuschätzen und den Verlauf zu beobachten.

Für die Verlaufskontrolle sind quantitative Werte unabdingbar. Dennoch bleibt die Frage, ob diese sofort am Bett des Patienten oder aber im Labor bestimmt werden.

Die Preise der Teststreifen vom qualitativen Schnelltest sind vergleichbar mit denen vom CR. Dessen einmalige Anschaffungskosten sind der Mehrpreis für quantitative ausgedruckte Werte.

4.1.6. Potenzielle Einsatzbereiche für den Cardiac Reader

CR im Rettungsdienst

Für Ersthelfer, die zu einem Patienten mit Verdacht auf Herzinfarkt gerufen werden, bietet der CR eine Diagnosehilfe vor Ort. Bei einem positiven Troponinbefund kann von einer Herzmuskelschädigung ausgegangen werden.

Allerdings besteht die Gefahr von zu vielen falsch negativen Ergebnissen, weil der Troponinanstieg erst einige Stunden nach Schmerzbeginn stattfindet.⁶²

Da mit dem CR auch Myoglobin bestimmt werden kann, das als erster Marker nach einem Infarkt ansteigt, könnte so eine frühe Einschätzung ermöglicht werden.

CR in der Notaufnahme

Aufgrund des ständigen Personalwechsels besteht die Gefahr, dass das Gerät übersehen wird. Empfehlenswert wäre die Einführung speziell geschulter POCD- Mitarbeiter, die für zusätzliche Assays wie dem CR verantwortlich sind. Sie könnten bei differenzierten Fragestellungen weitere Informationen zur klinischen Untersuchung liefern, die eine Therapieentscheidung erleichtern. Weil die quantitative Messung in der akuten Situation eine untergeordnete Rolle spielt, stellt sich allerdings die Frage, ob das qualitative Ergebnis eines Troponinschnelltests nicht ausreichen würde. Dem TnT-Schnelltest konnten verlässliche Ergebnisse auch bei ungeübtem Pflegepersonal und Ärzten bescheinigt werden.⁶³

CR im Herzkatheterlabor

Wenn vor der Herzkatheteruntersuchung bei einem Patienten ein möglichst aktueller Troponinwert vorliegen soll, dann ist das ein Einsatzbereich für den CR. Die einfache Handhabung, die Mobilität des Gerätes und die kurze Messzeit ermöglichen schnelle Ergebnisse. Auch für die Kontrolle nach der Untersuchung lässt sich der CR bei der Bestimmung des Myoglobins verwenden.⁴⁷

CR für kleinere Krankenhäuser

Es konnte gezeigt werden, dass für Patienten, die über mehrere Stunden hinweg troponinnegativ waren, ein niedriges Risiko für einen AMI bestand, so dass sie früher entlassen werden konnten.⁶⁴

Gerade für kleine Häuser ist dieser Aspekt auch finanziell gesehen wichtig. Mit dem CR können inzwischen fünf Marker bestimmt werden, die die richtige Entscheidung über die weitere Behandlung des Patienten erleichtern. Beispielsweise bietet der CR bei der Differenzialdiagnose zwischen AMI und Lungenembolie eine Hilfe.

Das Gerät ist eine Aufwertung für das Labor und eignet sich für einen Überblick der kardialen Erkrankungen. In der Anschaffung ist der CR günstiger als ein großer Analysator, mit dessen diagnostischer Validität er durchaus vergleichbar ist.

CR für den Eigenbedarf

Während früher die Blutdruckmessungen ausschließlich in Arztpraxen bzw. Krankenhäusern durchgeführt wurden, findet sich heute in vielen Haushalten ein solches Messgerät. Doch so eine Entwicklung ist für den CR aus verschiedenen Gründen eher unwahrscheinlich. Weder TnT noch MYO bedürfen einer täglichen Kontrolle. Die Kosten wären zu hoch. Außerdem ist im Gegensatz zu Blutzuckermessgeräten, die auch für die Bedienung durch Patienten geeignet sind, beim CR venöses Blut und damit medizinisches Fachpersonal nötig. Das hat den Vorteil, dass Laien nicht selbst entscheiden, ob bei ihnen ein Infarkt vorliegt. Wenn sie sich selbst innerhalb der ersten beiden Stunden untersuchen würden, wäre das TnT noch nicht nachweisbar. Patienten würden keine Notwendigkeit sehen, um einen Arzt zu rufen, und wertvolle Zeit für eine mögliche Therapie ginge verloren.

CR für die Hausarztpraxis

Um bei Patienten mit pectanginösen Beschwerden zu einem zügigen Triageentscheid zu kommen, reicht normalerweise ein qualitativer Troponinschnelltest aus. Für das Screening beim Check-up kann der CR nicht eingesetzt werden, da Troponin bei asymptomatischen Patienten ohne klinische Verdachtsdiagnose keine prognostische Aussagekraft hat.

Trotzdem sind für den CR weitere Einsatzbereiche denkbar. Möglich wäre eine Kontrolle bei Patienten mit Niereninsuffizienz, denen empfohlen wird, TnT zur Überwachung des kardiovaskulären Risikos regelmäßig zu bestimmen.

Ebenso könnten Diabetiker davon profitieren, weil bei ihnen die Gefahr des „stummen Infarktes“ besteht, der sich nicht durch Schmerzen ankündigt. Die rechtzeitige Erkennung einer Troponinerhöhung könnte hier lebensrettend sein.

Auch für Patienten nach einem koronaren Ereignis wäre eine Troponinkontrolle wichtig, um Reinfarkte auszuschließen.

Ein weiteres Untersuchungsfeld sind onkologische Patienten, bei denen aufgrund der chemotherapeutischen Behandlung erhöhte Troponinwerte gefunden wurden. Vermutlich hängt diese Erhöhung mit der Kardiotoxizität der Anthracycline zusammen. Über den Troponinlevel könnte man rechtzeitig eine Herzschädigung erkennen.^{65 66}

Schon 1997 konnte bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis ein Zusammenhang mit einer TnT-Erhöhung festgestellt werden. Inzwischen ließ sich bei Kindern ein cut-off zur Diagnose einer Myokarditis verifizieren.⁶⁷

Für den niedergelassenen Arzt wäre ein weiterer Vorteil, dass mit dem CR außer TnT und MYO auch D-Dimere, NT-proBNP (aminoternale pro brain natriuretische Peptide) und neuerdings CK-MB gemessen werden können. D-Dimere erleichtern die Ausschlussdiagnostik für tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie. Sie bieten außerdem eine Hilfestellung bei der Diagnose einer intravasalen disseminierten Gerinnungsaktivierung bzw. Verbrauchskoagulopathie.

NT-proBNP erleichtert die Ausschlussdiagnostik einer linksventrikulären Dysfunktion bei vorliegender Verdachtssymptomatik und kann im Hausarztbereich zur frühzeitigen Diagnostik einer Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Die CK-MB-Bestimmung dient zur Erkennung eines Reinfarktes und zur Effizienzbewertung bei Reperfusionen.

Hier käme der POCD-Vorteil zum Tragen, da die Ergebnisse, die von einem auswärtigen Labor gemessen werden, normalerweise erst am nächsten Tag verfügbar sind.

Amortisieren könnte sich das Gerät über individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL). Der Wellness-Konsum steigt weiterhin stark an und der Selbstzahler-Markt hat viel Potenzial. Einige Unternehmen verdienen unter anderem an freiwilligen Vorsorgeuntersuchungen und in den Industrieländern existiert ein ständig wachsender Markt von Selbstdiagnose und Selbstmedikation.

Für diesen Bereich reicht ein individuell ablesbarer Schnelltest nicht aus, sondern da ist ein ausgedrucktes quantitatives Ergebnis notwendig.

Wenn eine Praxis über den CR verfügt, dann profitieren auch die Patienten mit Verdacht auf AMI davon. Ein dokumentierter erhöhter TnT-Wert erleichtert bei unklarer Symptomkonstellation die Diagnose und kann bei uneinsichtigen Patienten Überzeugungsarbeit leisten.⁶⁸

CR in Gießen

Zum Zeitpunkt der Studie konnte vermutet werden, dass sich die Troponine als Herzinfarktmarker durchsetzen würden, aber es war nicht abzusehen, ob TnT oder TnI als Sieger aus dem Rennen um den Favoriten hervorgehen würde. Es wurde angenommen, dass sich viele Laboratorien für den Marker entscheiden würden, der mit dem bereits vorhandenen Analysator gemessen werden konnte. Kaum ein Labor schafft sich ein neues Gerät für einen einzigen Test an.⁶⁹

Da die Universitätsklinik Gießen bereits die Messung von TnI in der Routine eingeführt hatte, blieb sie bei diesem Marker. Die Tatsache, dass die Ergebnisse mit dem CR rund um die Uhr schneller verfügbar sind, reichte nicht für einen Wechsel zum TnT aus. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass TnT und TnI in Bezug auf Sensitivität und Spezifität gleichwertig sind, so dass die TnI-Messung für den klinischen Alltag genügt.

4.2. Beurteilung des klinischen Einsatzes

4.2.1. Beurteilung der untersuchten Parameter

Bereits zu Beginn dieser Arbeit waren die früheren Laborparameter GOT (AST) und LDH für die Diagnose eines AMI überholt und wurden deshalb nicht mehr untersucht.

CK

Die CK gilt im Allgemeinen als unspezifisch, weil sie bei diversen Organschädigungen ansteigt. Hier war die DSP mit etwa 80 % erstaunlich hoch.

Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass ja nur Patienten mit akuten Thoraxbeschwerden untersucht wurden. Die CK war jahrelang ein wichtiger Marker, mit dem relativ schnell und günstig ein erster Eindruck gewonnen werden konnte.

Bei dem vorgegebenem Grenzwert wären immerhin 64,7 % (11 von 17) der AMI erkannt worden. Die gemessenen CK-Werte lagen zwischen 9 U/l und 611 U/l.

Der multimorbide Sepsispatient wies kurz vor seinem Tod 1.403 U/l auf.

CK-MB

Bei der CK-MB muss zwischen Aktivität und Masse unterschieden werden. Es scheint sich herauszukristallisieren, dass die CK-MB (m) in Bezug auf die Spezifität der CK-MB (a) überlegen ist.⁷⁰ Diese Tendenz zeigte sich auch in dieser Studie, da die Spezifität der CK-MB (m) höher war als die der CK-MB (a). Bei der Sensitivität führte der Zeitpunkt der Messung zu großen Unterschieden. Die Kinetik der CK-MB zeichnet sich dadurch aus, dass sie nach dem Infarkt früher abfällt als Troponin und sich deshalb eher zur Erkennung eines Reinfarktes eignet. Dennoch sind immer mehr Autoren der Meinung, dass sowohl TnI als auch TnT in der Lage seien, die CK-MB zu ersetzen, weil sie eine höhere Spezifität und Sensitivität aufweisen.⁶⁴ Für die CK-MB Teststreifen, die neuerdings für den CR verfügbar sind, wurde vom Hersteller beim cut-off zwischen Männern und Frauen unterschieden. Bei den AMI wären mit dem vorgegebenen cut-off mittels der CK-MB (a) 70,6 % (12 von 17) bzw. nach drei Stunden sogar 82,4 % (14/17) richtig erkannt worden. Mit der CK-MB (m) wären 52,9 % (9 von 17) der AMI bzw. nach drei Stunden auch 82,4 % (14/17) richtig erkannt worden.

Myoglobin

MYO ist einer der Marker, die nach einer Myokardschädigung am schnellsten ansteigen, und wurde vermutlich deshalb am CR integriert. Je früher ein Infarkt erkannt wird, desto eher ist eine Therapie wie z.B. die Fibrinolyse möglich. Auch zur Kontrolle des Fibrinolyseerfolges eignet sich MYO: bei Wiedereröffnung des Infarktgefäßes steigt es sehr schnell an („washout“). Bei einem Anstieg um 150 mg/l/h kann eine erfolgreiche Fibrinolyse mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden.

Das kurze Zeitfenster bedeutet, dass die Spitzenwerte verpasst werden können. Deshalb eignet sich Myoglobin für den frühen Ausschluss eines Infarktes in der Notaufnahme, aber für Patienten, die bereits stationär aufgenommen wurden und deren Blut später abgenommen wurde, ist es weniger brauchbar.¹

Wie klinische Studien belegen, gilt bei MYO-Werten >180 ng/ml ein Infarkt als sehr wahrscheinlich.⁷¹

In dieser Arbeit wären allerdings bei diesem cut-off nur 24 % der AMI richtig diagnostiziert worden. Aufgrund der mangelnden Spezifität und einer fehlenden Entscheidungsgrenze für einen Infarkt wird die Notwendigkeit der Myoglobinbestimmung zur AMI-Diagnostik von immer mehr Autoren angezweifelt.⁷²

Die exakten Messergebnisse hatten keinen Einfluss auf die Diagnose, aber sie waren für die Verlaufskontrolle hilfreich.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Myoglobinergebnisse weder zusätzliche Informationen zum TnT⁵⁴ noch zum TnI⁷³ gebracht haben.

Troponin

Bei den Troponinen war zunächst nicht klar, ob zwischen TnT und TnI unterschieden werden muss. Es konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität und Spezifität von TnT und TnI annähernd gleich und den anderen Markern überlegen ist. Seit der Einführung des gemeinsamen Konsensusprotokolls der European Society of Cardiology und des American College of Cardiology im September 2000 gelten die kardialen Troponine T und I bei der Diagnosefindung des Akuten Koronarsyndroms als Goldstandard.⁹

Zu Beginn der Troponinmessung bestand die Hoffnung, dass die Troponine wirklich nur bei Herzmuskelerkrankungen eine Erhöhung zeigen würden.

Die damalige Datenlage sprach sehr dafür. Doch mit der breiten Anwendung der Tests traten auch falsch positive (FP) Resultate auf. Es wurden Interferenzen einzelner Tests mit sogenannten heterophilen Antikörpern, wie z.B. Rheumafaktoren oder humanen Anti-Maus-Antikörpern entdeckt, die ein positives Troponin-Ergebnis vortäuschen können. Diese FP-Resultate können nicht nur gefährliche Konsequenzen nach sich ziehen, sondern sie sind bedingt durch die Folgemaßnahmen auch sehr kostenintensiv.⁷⁴

Außerdem konnten bei Patienten mit Erkrankungen wie Leberzirrhose oder Tumoren, sowie ohne erkennbare Ursache, minimal erhöhte Troponinwerte gemessen werden. Diese Erhöhung stand im Zusammenhang mit angeborenen Herzfehlern, Linksherzhypertrophie, Diabetes mellitus und chronischen Nierenerkrankungen.

Es wird vermutet, dass selbst diese minimalen Erhöhungen einen subklinischen Myokardschaden verkörpern und wichtige klinische Auswirkungen haben.

Die Prävalenz einer TnT-Erhöhung bei einer zufälligen Auswahl der Durchschnittsbevölkerung beträgt etwa 0,7 %. Diese Menschen haben häufig eine bisher unbekannte KHK oder mehrere Risikofaktoren dafür.⁷⁵

Bei gesunden Probanden wird im Normalfall kein Troponin entdeckt. So war ein Kontrollkollektiv von 20 gesunden Personen in Gießen wie erwartet, sowohl am CR und am EL als auch am ST TnT- bzw. TnI-negativ. Da eine Troponin-Erhöhung auch andere Ursachen als einen Koronarverschluss haben kann, muss die Beurteilung der Labortests immer unter Einbeziehung der klinischen Situation erfolgen. Bei Patienten, die sich sehr früh nach Symptombeginn in ärztliche Behandlung begeben, sollen weiterhin frühzeitig auftretende Biomarker wie CK-MB (m) oder MYO zur Diagnostik herangezogen werden. Die Troponinbestimmung ist insbesondere dann nützlich, wenn Symptomatik und EKG eher gegen ein akutes Koronarsyndrom sprechen. In dieser Situation erlaubt der negative Troponintest eine vorläufige Entwarnung, unter der Voraussetzung, dass der Schmerzbeginn länger als sechs Stunden zurückliegt.

Als alleiniges Kriterium reicht keine der laborchemischen Methoden aus.

4.2.2. Validierungs-Kenngrößen für Diagnosetests

Um die berechneten Sensitivitäten, Spezifitäten und Vorhersagewerte richtig interpretieren zu können, gilt es einiges zu beachten:

Es sind gut definierte Gruppen an Kranken notwendig, wobei die Einteilung in diese Gruppen durch andere Kriterien erfolgen muss als durch diejenigen Tests, die zur Diskussion stehen. In diesem Fall musste darauf geachtet werden, dass der aufnehmende Arzt bei der Einteilung eines Patienten in die IAP bzw. SAP-Gruppe nicht vorher den Troponinwert kannte. Auch sorgte die Zusammenfassung von IAP und AMI als troponinpositiv für andere Ergebnisse, als wenn die IAP wie nach der Neudefinition troponinnegativ erwartet worden wäre.

Die Begriffe DST und DSP sind bei quantitativen Tests durch Einführung einer Diskriminanzschwelle auf die Beurteilung von binären Aussagen beschränkt.

Gerade aber diese Beschränkung auf die Begriffe negativ bzw. positiv bringt einen grossen Informationsverlust. In der klinischen Beurteilung ist das Ausmass der Abweichung von der Norm von ganz entscheidender Bedeutung. Hier wurde beispielsweise für MYO im unteren Messbereich jedes Nanogramm angegeben, aber ein Wert > 700 ng/ml wurde als HIGH angegeben, egal ob er 701 ng/ml oder mit über 10.000 ng/ml mehr als das 14fache betrug.

Die Festlegung der Diskriminanzschwelle ist nicht immer ganz einfach. Grenzwerte sind veränderbar und abhängig von vielen Parametern. Bei der Berechnung der DST/DSP von MYO galt eine Frau mit 52 ng/ml als positiv, während ein Mann negativ war. Für die Praxis erscheint es sinnvoll, dass der Grenzwert inzwischen laut Herstellerangabe bei 70 ng/ml liegt – unabhängig von Mann oder Frau. Dafür wurde für die Teststreifen der CK-MB (m), die inzwischen am CR verfügbar sind, für Männer ein cut-off >7 ng/ml und für Frauen >4 ng/ml empfohlen. Eine denkbare Unterscheidung zwischen männlichen und weiblichen Grenzwerten für Troponin konnte nicht gefunden werden. Möglicherweise müssten dazu größere Studien durchgeführt werden.

Obwohl die Werte von DST, DSP, PV+ und PV- nach den vorgegebenen Definitionen berechnet wurden, könnten durch einfache Veränderungen der Rahmenbedingungen wie neuer cut-off oder andere Gruppeneinteilung ganz unterschiedliche Ergebnisse entstehen.

Auch fehlende Daten führen insbesondere bei niedrigen Fallzahlen zu Änderungen, die zwar nicht signifikant aber doch beachtenswert sein können. Wenn auch nur bei einzelnen

Patienten, die sich drei Stunden nach Aufnahme wegen eines AMI auf der Intensivstation oder im Katheterlabor befanden, keine Blutabnahme erfolgte, wirkt sich das auf die Validierungsgrößen aus. Das ist eine mögliche Erklärung, wieso manche Werte wie beispielsweise DST und DSP bei MYO und CK am Hitachi nach drei Stunden niedriger waren als bei Aufnahme.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Zeit. Die Messungen sollten zum Aufnahmezeitpunkt und drei Stunden später durchgeführt werden. Trotz starker Bemühungen ließ sich dieser Zeitabstand aufgrund der Klinikroutine nicht immer genau einhalten. So kam es in Einzelfällen vor, dass die zweite Blutabnahme bereits nach zwei oder aber erst nach vier Stunden statt fand. In der Multizenterstudie waren DST und DSP höher, was sich dadurch erklären lässt, dass dort die zweite Messung erst nach vier Stunden angesetzt war. Für die Troponine und die CK-MB war der Zeitpunkt der Aufnahme zu früh, so dass Erkrankte noch nicht als krank erkannt wurden. Aufgrund der Kinetik wären zu einem späteren Zeitpunkt andere Ergebnisse ermittelt worden.

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen DST-Werte von MYO ist die fehlende Standardisierung zwischen den verschiedenen Analysatoren.

Fazit: Deshalb ist eine Tendenz wichtiger als die exakte Prozentzahl.

4.2.3. Beurteilung von diversen Einflussgrößen

Einschlusskriterien

Die Vorauswahl der Patienten hat ebenso einen Einfluss auf das Ergebnis wie der Patient selbst, der Faktoren wie Größe, Alter, Gewicht, Geschlecht usw. einbringt.

Es wurden nur Patienten mit akuten Thoraxschmerzen aufgenommen. Dabei wurde nicht beachtet, dass bei manchen Patienten, insbesondere bei Diabetikern, älteren Menschen und Frauen ein Infarkt auch unter atypischer Symptomatik auftreten kann. So können neu aufgetretene Dyspnoe, Kreislaufprobleme oder andere vegetative Symptome wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Magenbeschwerden oder auch Rückenschmerzen ein erster Hinweis für ein ACS sein.

Möglicherweise ist das ein Grund dafür, dass der Männeranteil hier weit über dem der Frauen lag.

Einflüsse auf die Markerwerte

Der Zeitpunkt der Blutabnahme (AZ), auf den sich die weiteren Messungen bezogen, war weder identisch mit dem Schmerzbeginn, noch einheitlich vergleichbar aufgrund der unterschiedlichen Symptomdauer.

Der Krankheitsverlauf ist individuell. Dabei gilt es auch den Schweregrad und das Stadium der Erkrankung, zusätzliche Erkrankungen, die Abwehrlage des Patienten und eventuelle Therapieeinflüsse zu berücksichtigen. Punktuelle Messungen geben zwar einen Hinweis auf die Kinetik, die aber z.B. bei der Myoglobin-Bestimmung aufgrund der diskontinuierlichen „stotternden“ Freisetzung (Staccatophänomen) unakzeptabel häufig falsch positive oder falsch negative Resultate liefert. Wegen der unterschiedlichen Freisetzungzeiten ist es möglich, dass Herzmarker noch nicht da oder schon wieder aus dem Blut eliminiert sind. Hätte die Messung eine Stunde früher oder später stattgefunden, wären beispielsweise FN positiv gewesen. Aufgrund der unterschiedlichen Kinetiken spielt das Zeitfenster eine Rolle. Der erst nach einigen Stunden messbare Anstieg von Troponin steht im Widerspruch zu dem Bestreben, die Therapie sofort einleiten zu können.

Es wurde angenommen, dass die Verteilung der Marker im Blut gleichmäßig erfolgt.

Denkbar ist, dass sich in den aus den 10 ml abgezweigten 150 µl aufgrund von Strömungsveränderungen mehr oder weniger Markermoleküle finden.

Viele Parameter zeigen im Tagesverlauf typische Schwankungen. Die Tagesrhythmik scheint auch bei Myoglobin eine wichtige Rolle zu spielen.

Neben Faktoren wie Temperatur oder Luftdruck haben bei der präanalytischen Behandlung auch Zentrifugationsgeschwindigkeiten, verlängerte Standzeiten des Vollblutes und des Serums, sowie Einfrieren und Auftauen des Untersuchungsmaterials, einen Einfluss auf die Messgrößenerstellung.

Fehler bei der Handhabung des Röhrchens nach der Blutabnahme (unvollständige Gerinnung vor Serumgewinnung) können falsch positive Ergebnisse verursachen. Wenn das Standardvolumen der Probe (150 µl) um 15 µl über- oder unterdosiert wird, wird das Testergebnis bis zu 10 % beeinflusst ohne dass eine Fehlermeldung erscheint.⁴⁷

Zwar konnte für viele Standardmedikamente gezeigt werden, dass sie keinen gravierenden Einfluss auf die Messung haben, aber das lässt sich natürlich nicht auf alle Wirkstoffe übertragen. So ist nicht auszuschließen, dass bisher unbekannte Stoffe und andere Parameter die Messgrößen verändern.

Auch Diagnose und Therapie können zu einer Verfälschung der Werte führen. Bei einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung kann es zu einem Anstieg der Herzmarker, insbesondere der Troponine, kommen. „Gesunde“ werden so durch die PTCA falsch positiv. Bei der Lysetherapie steigt Myoglobin nach der Wiedereröffnung des Infarktgefäßes sehr schnell an. Fehlt dieser „washout“-Effekt, ist das ein Hinweis auf mangelnden Fibrinolyseerfolg. „Kranke“ werden falsch negativ bewertet.

Abgesehen von möglichen groben Fehlern wie Verwechslungen oder Fehlern beim Übertragen oder Ablesen der Werte, kann es trotz sorgfältiger Prüfung durch falsche Standards, falsche Messtemperaturen, falsche Faktoren usw. auch zu vermeidbaren Fehlern kommen. Die Resultate werden so systematisch zu hoch oder zu niedrig. Nicht ganz auszuschließen sind zufällige unvermeidbare Fehler, die von der Art der Methode, von den verwendeten Volumina, von den Messgeräten und nicht zuletzt von der Aufmerksamkeit des Untersuchers abhängen.

Angesichts der vielen Fehlermöglichkeiten und Faktoren, die die Messung beeinflussen, ist es erstaunlich, dass die Ergebnisse doch so eindeutig sind.

Risikofaktoren

Die untersuchten Risikofaktoren stehen in einem statistischen Zusammenhang mit der koronaren Herzerkrankung, so dass ein kausaler Zusammenhang wahrscheinlich scheint. Allerdings ist es schwer zu beweisen, welcher Faktor welchen Anteil an der Entstehung einer Arteriosklerose hat und wie sich die einzelnen Faktoren gegenseitig beeinflussen. Es hat sich gezeigt, dass das Infarktisiko bei mehreren Risikofaktoren nicht additiv sondern multipliziert bzw. sogar potenziert ansteigt. Da sich die Auswahl der Risikofaktoren auf die Framinghamstudie bezieht, die 1968–1975 durchgeführt wurde, wird inzwischen bemängelt, dass diese Studien veraltet seien. Des Weiteren gilt es zu bedenken, dass die Daten von begrenzten Populationen nicht global sondern nur landesweit erhoben, aber dann verallgemeinert wurden. Außerdem blieben bei der Auswahl der Risikofaktoren die Bereiche der Psycho- und der Umweltfaktoren unberücksichtigt.⁷⁶

Dennoch scheinen die hier untersuchten Risikofaktoren einen guten Überblick zu geben, denn die Interheart-Studie hat im Jahre 2004 bei über 29.000 Patienten bestätigt, was schon frühere, kleinere Studien angekündigt hatten: 90 % der Herzinfarkte sind mit den bekannten Risikofaktoren Diabetes, Nikotin, Hypertonie, Dyslipidämie und Bewegungsmangel erklärt.⁷⁷

4.2.4. Vergleich zwischen Eingangs- und Ausgangsdiagnosen

Die Ausgangsdiagnose sollte genaugenommen nie der Eingangsdiagnose entsprechen, da der Patient im Normalfall die Klinik nicht mit Brustschmerzen oder einem AMI verlässt. Hier ist mit der Unterscheidung zwischen Eingangs- und Ausgangsdiagnosen gemeint, dass der erste Eindruck und die Zuordnung zu einer Diagnose in einigen Fällen nicht bestätigt werden konnte. Die Eingangsdiagnose, d.h. die Einteilung in die Gruppen EKB, AMI, SAP und IAP, erfolgte aufgrund der ärztlichen Einschätzung, sozusagen nach Verdacht auf den ersten Blick und nicht nach einheitlich messbaren Kriterien. In die Ausgangsdiagnosen flossen sämtliche Untersuchungsergebnisse mit ein. Es war von Interesse, wie und durch welche Diagnoseverfahren es zu den Abweichungen zwischen den Eingangs- und Ausgangsdiagnosen kam.

EKB

Bei allen Patienten, bei denen bei der Eingangsuntersuchung eine extrakardiale Schmerzursache diagnostiziert wurde, hat sich diese bestätigt, so dass die Erkennungsrate bei 100 % lag. Zum Aufnahmezeitpunkt war bei allen EKB-Patienten weder TnT noch TnI nachweisbar. Die drei Stunden später gemessene Troponinerhöhung bei zwei Patienten lässt sich durch den diagnostischen Herzkatheter bzw. die Lungenembolie erklären.

Die Einteilung EKB vermittelt den Eindruck, dass die Patienten keinerlei Herzprobleme hätten. Das täuscht, da doch bei 30 % ein früherer Infarkt bzw. eine KHK bekannt war. Patienten mit dieser Vorerfahrung haben ein erhöhtes Risiko für einen (erneuten) Infarkt und gehen bei akuten Brustschmerzen eher in die Klinik als Patienten mit einem Erstereignis. Sie profitieren von einer schnellen Ausschlussdiagnostik, da das letale Risiko mit jedem weiteren Infarkt steigt.

Für den sicheren Ausschluss eines kardialen Ereignisses war die Troponinmessung eine Hilfe. Die sieben zusätzlichen Patienten waren alle troponinnegativ. Der Normalbefund beim EKG bestätigte die Diagnose.

AMI

Die Erkennungsrate für den AMI lag in dieser Arbeit bei 82,4 %, da 14 von 17 AMI-Patienten richtig diagnostiziert wurden. Von 16 Eingangsdagnosen stellte sich einer als IAP und einer als SON heraus, dafür kamen einer aus der IAP- und zwei aus der SAP-Gruppe dazu. Alle anderen 14 wurden aufgrund der klinischen Erstuntersuchung richtig eingeteilt. Bei der Untersuchung nach drei Stunden war bei allen AMI-Patienten TnT und TnI nachweisbar, beim CR in einem Fall aber unterhalb des cut-offs. So unterstützte die Troponinmessung zu 100 % die Ausgangsdiagnosen. Der Einsatz des CR bestätigte die Ergebnisse, brachte aber keine weiteren wesentlichen Entscheidungshilfen. Bei fast allen AMI-Patienten wurde eine Koronarangiografie durchgeführt, welche die Eingangsdagnose manifestierte. Bei den beiden Patienten, die eine Lysetherapie bekamen, wurde auf diese Untersuchung verzichtet.

IAP/SAP

Die Differenzialdiagnose zwischen einer IAP und einer SAP ist schwierig, weil die Grenzen fließend sind und die Intensität der Schmerzen nicht objektiv feststellbar ist.

Wünschenswert wäre ein messbarer Marker, der eine Unterscheidung ermöglichen würde. So galt es die Hypothese zu überprüfen, die besagte, dass die SAP troponinnegativ und IAP troponinpositiv sei. Die Ergebnisse zeigten allerdings, dass sich Troponin nicht zur Differenzierung der beiden Angina Pectorisformen eignet. Deshalb werden beide Formen im Folgenden zusammengefasst.

Die Diagnose der 22 Angina Pectoris Patienten (12 IAP+10 SAP) bestätigte sich nur bei vier Personen (18,2 %). Für diese Diskrepanz gibt es verschiedene Erklärungen:

In sieben Fällen war die Eingangsdagnose falsch, die Patienten hatten keine SAP/IAP sondern die Ausgangsdiagnose EKB, da die Hauptbeschwerden unter anderem auf einen orthostatischen Kollaps, eine hypertensive Krise oder auf Schwindelepisoden zurückzuführen waren. Bei den Schmerzen der Angina Pectoris handelt es sich um ein Symptom, das durch eine Arteriosklerose der Herzkranzgefäße verursacht wird. Die Bestätigung der KHK führte bei sechs Patienten zu der neuen Ausgangsdiagnose KGE, ohne der Eingangsdagnose zu widersprechen. So half die Diagnostik bei diesen Patienten, die Ursache zu finden, die zu der pectanginösen Symptomatik geführt hat.

In drei Fällen stellte sich die Angina Pectoris als AMI heraus. Alle waren troponinpositiv und zwei davon hatten laut Koronarangiografie eine Koronarstenose mit mehr als 75 %. Beim EKG fanden sich Veränderungen wie ST-Hebung und T-Inversion.

KGE

Alle Patienten dieser neu entstandenen Gruppe waren vorher IAP oder SAP. Neben Anamnese, EKG-Befund und Blutuntersuchung war vor allem die Koronarangiografie entscheidend für die Diagnose. Bei allen konnte im Herzkatheterlabor eine Verengung der Koronarien sichtbar gemacht und mit Hilfe der PTCA beseitigt werden. Bei der Hälfte der Patienten war vor der Untersuchung Troponin messbar.

Die Vermutung, dass die Anzahl der verschlossenen Gefäße mit der Troponinfreisetzung korrelieren könnte (z.B. Patienten mit einer Eingefäßerkrankung troponinnegativ und die mit einer Zwei- oder Dreigefäßerkrankung troponinpositiv), ließ sich nicht bestätigen.

SON

Ein Patient mit der Eingangsdiagnose AMI verstarb an septischem Multiorganversagen nach Lungenembolie. Dieser Patient wies MYO-Werte über 10.000 ng/ml auf und die CK lag über 1.400 U/l. Der Verdacht auf AMI ließ sich nicht bestätigen, und auch aufgrund des letalen Ausgangs wurde die Einteilung in die Gruppe SON gerechtfertigt.

4.2.5. Kategorisierung und Neudefinition von Erkrankungen

Die Zuordnung der Patienten zu bestimmten Krankheitsbildern erfolgt normalerweise um einen Anhalt für das weitere Vorgehen zu bekommen. Je nach Diagnose können Patienten die Klinik bald verlassen oder sie werden stationär aufgenommen. Die Diagnose entscheidet oft auch über die weitere Lebenserwartung oder zumindest über die passende Therapie. Die Schwierigkeit für den behandelnden Arzt besteht darin, bei Patienten mit bestimmten Symptomen möglichst schnell zu erkennen, welche Behandlung notwendig ist. Im Fall von Thoraxbeschwerden gibt das EKG einen ersten Anhalt. Bei Infarkten mit bzw. ohne eindeutige ST-Streckenveränderungen erhält der Patient die Diagnose STEMI bzw. NSTEMI.

Die Unterscheidung zwischen IAP und SAP ist oft schwierig, sodass ein Marker, ein cut-off, oder ein anderes Kriterium zur Differenzierung der beiden Angina Pectorisformen wünschenswert wäre. Doch die Vorstellung, dass bei IAP-Patienten eine Troponin-ausschüttung nachweisbar wäre und bei SAP-Patienten nicht, war nicht haltbar.

Aufgrund der Kinetik konnte auch kein Grenzwert zur Diskriminierung gefunden werden. In der Praxis stellte sich zwar die EKB-Gruppe als eindeutig troponinnegativ und die AMI-Gruppe als fast durchweg troponinpositiv dar, aber die verschiedenen Schweregrade der KHK, die von SAP über IAP bis hin zum AMI gingen, korrelierten nicht überzeugend mit der erwarteten Troponinfreisetzung.

Per Definition wurde bei den Ausgangsdiagnosen EKB, KGE und SON eine Erhöhung der gemessenen Marker als falsch positiv gewertet. Möglicherweise litten die Patienten mit erhöhtem Troponin aber doch an einem Infarkt, der anhand der WHO-Diagnosekriterien nicht erkannt wurde. Das bedeutet, sie waren nicht FP, sondern TP und falsch definiert.⁷²

In einem Konsensdokument wurde im Herbst 2000 von einer Experten-Kommission definiert, dass jeder Troponinausstoß mit passenden ischämietypischen Symptomen oder EKG-Veränderungen einem AMI gleichzusetzen sei.⁹

Diese Veränderung brachte einige Probleme mit sich. Die Anzahl der Herzinfarkte stieg sprunghaft an, ohne dass sich de facto etwas geändert hat. Die Definition wurde zwar für Europa und Amerika eingeführt, aber nicht überall konnte sie sich in der Praxis durchsetzen, so dass Vergleiche zwischen den Ländern, aber auch zwischen einzelnen Kliniken schwierig wurden. Für den Patienten hat die Diagnose eines AMIs wichtige soziale und psychologische Auswirkungen. Sie kann mit bestimmten Rehabilitationsansprüchen, aber auch mit Flug- oder Fahrverboten verbunden sein.⁷⁸

Unabhängig von der diagnostischen Definition besitzt Troponin eine wichtige prognostische Aussagekraft. Schon geringe Spuren davon gehen mit einem erhöhten Risiko für ein kardiales Ereignis einher. Patienten mit diesem Befund gehören weiter stationär beobachtet und meistens invasiv abgeklärt. Sie profitieren von der Behandlung mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten mit und ohne Koronarintervention.⁷⁹

So ist die Troponinbestimmung von therapeutischem Nutzen, da durch die Kopplung dieser diagnostischen Marker mit pharmakologischen Neuentwicklungen wie den Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten die ungünstige Prognose von Patienten mit IAP verbessert werden kann.

Bei Patienten mit einer geringen Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK ist das Hauptziel, die Hintergründe für die Troponinerhöhung wie z.B Myokarditis oder Herzkontusion zu finden und zu behandeln. Bisher liegen keine Daten vor, die zeigen, dass solche Patienten von einer antithrombotischen Therapie oder einer invasiven Revaskularisationsstrategie profitieren würden.⁸⁰

4.2.6. Fazit

Gesamteindruck, Anamnese, EKG, und etablierte Laborwerte hatten zusammen mit den bildgebenden Verfahren den entscheidenden Anteil an der Diagnosefindung.

Die Tnl- und die MYO-Werte bestätigten ebenso wie die separat bestimmten TnT-Werte größtenteils die Diagnosen. Nach der Neudefinition hätten einige der troponinpositiven Patienten mit der Diagnose AMI entlassen werden müssen. Diese wären durch das EKG und die bisherige Diagnostik nicht als solche erkannt worden.

4.3. Vergleich zwischen Troponin T und Troponin I

1998 wurde erstmals eingehend diskutiert, ob es zwischen TnT und TnI gravierende Unterschiede gibt.³⁴

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine Korrelation von 81,3 % der beiden kardialen Troponinformen. Damit unterstützen sie bisher veröffentlichte Studien, deren Metaanalyse zeigt, dass TnT und TnI aufgrund ihrer vergleichbaren Spezifität und Sensitivität eine ähnliche prognostische Bedeutung haben.⁸¹

Obwohl TnT und TnI hinsichtlich ihrer klinischen Brauchbarkeit viele Gemeinsamkeiten haben, bleiben doch einige Unterschiede.⁸²

4.3.1. TnT: Erhöhung bei Niereninsuffizienz

Bei Langzeit-Dialyse-Patienten mit chronischem Nierenversagen wurde immer wieder eine Erhöhung der kardialen Troponine gefunden.⁸³ Da Troponin nicht filtriert, sondern über die Nieren ausgeschieden wird, weisen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz häufig höhere Werte als Gesunde auf. Der Anstieg von TnT war bei diesen Patienten häufiger als der von TnI, was folgende Ursachen haben könnte: Die beiden ersten Generationen des TnT-Tests waren aufgrund von Kreuzreaktionen der Antikörper nicht völlig herzspezifisch, was bei Patienten mit Myopathien und Nierenversagen vermehrt zu falsch positiven Ergebnissen führte.⁸⁴ Mit Einführung der dritten Generation konnte dieses Problem weitgehend behoben werden.²⁰

Obwohl im normalen Skelettmuskel des Erwachsenen keine Isoform des TnT entdeckt werden konnte⁸⁵, wäre es theoretisch denkbar, dass TnT im geschädigten oder sich regenerierenden Skelettmuskel auffindbar wäre, da die kardiale TnT-Form im fetalen Skelettmuskel entwickelt und später unterdrückt wird. Eine erneute Exprimierung wird beim TnI ausgeschlossen, da es nach der Geburt die einzige nachweisbare Isoform ist.³⁴ Eine weitere Erklärungsmöglichkeit besteht darin, dass die ersten Studien für TnI höhere Detektionsgrenzen verwendet haben. Nach der Neudefinition des TnT-Grenzwertes sank bei den Patienten mit Niereninsuffizienz der Anteil der erhöhten TnT-Werte. Dennoch war er höher als der Anteil der erhöhten TnI-Werte.³⁴

Das TnT, das durch einen physiologischen Verlust von Kardiomyozyten im Blut zirkuliert, ist beim Gesunden vernachlässigbar klein. Es gibt Autoren, die vermuten, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion dieses TnT zu einer messbaren Konzentration kumuliert.⁸⁶

Mehrere Studien haben untersucht, ob Langzeitdialysepatienten mit Niereninsuffizienz vielleicht doch ein signifikantes Risiko für koronare Ereignisse haben, so dass die erhöhten TnT-Werte Ausdruck tatsächlicher kleiner Myokardschäden sind. TnT wäre dann nicht FP, sondern sensitiver als TnI. Die Autoren kamen zu keinem einheitlichen Ergebnis.

Möckel et al. kamen 1999 noch zu dem Fazit, dass erhöhtes Troponin bei asymptomatischen Nierenpatienten einen fraglichen Wert für die Risikostratifikation hätte.⁸⁷

Andere Autoren sind dagegen der Meinung, dass erhöhtes TnT bei Niereninsuffizienz und Hämodialyse ein größeres kardiales Risiko anzeigt, das mit einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Mortalitätsrate einhergehe. Die gemessenen Ergebnisse dürften nicht wie früher vermutet als Störeinflüsse der zugrunde liegenden Erkrankungen angesehen werden.^{88 21 89 83 90}

In diesem Fall könnte sich der damalige Nachteil als Vorteil erweisen, da der TnT-Wert dann ein prognostischer Marker für koronar bedingte Komplikationen bei Nierenpatienten wäre. Die Autoren erwägen daher, TnT zur Überwachung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Niereninsuffizienz regelmäßig zu bestimmen.⁹¹

Für das TnI bleibt die Interpretation erhöhter Werte bei Nierenpatienten weiterhin unklar, weil die Datenlage noch uneinheitlicher ist. In einer Metaanalyse wird dafür auch die fehlende Standardisierung der unterschiedlichen Geräte verantwortlich gemacht.⁹²

4.3.2. TnI: fehlende Standardisierung der verschiedenen Analysatoren

Für die TnT-Messungen liegen inzwischen drei Generationen der quantitativen und zwei Generationen der qualitativen Vollbluttests vor. Dennoch sind diese verschiedenen Assays vergleichbar, da alle vom selben Hersteller (Roche Diagnostics) stammen. Somit verwenden alle Tests weltweit nur einen Standard von einem Hersteller. Dieser Test ist gekennzeichnet durch eine Standardisierung mit rekombinant hergestelltem humanem kardialem TnT.

Die Antikörper des TnT-Tests sind gegen zwei Epitope im Zentrum des Moleküls gerichtet, so dass auch Komplexe und Fragmente äquimolar erfasst werden.⁸⁴

Nachdem durch den Wechsel von der ersten zur zweiten Generation bereits falsch positive Messungen bei Marathonläufern oder Multitraumapatienten ausgeschlossen werden konnten, blieben immer noch Erhöhungen bei Duchennepatienten und Patienten mit Nierenversagen, die auf Kreuzreaktionen mit TnT der Skelettmuskulatur zurückgeführt wurden. Die Sensitivität blieb erhalten und die Spezifität war bei der zweiten Generation verbessert. Die TAT konnte auf 45 Minuten gesenkt werden.⁹³

Zum Zeitpunkt der Studie (Ende 1998) wurde die 3. Generation für Elecsys TnT eingeführt. Dabei wurden die gleichen monoklonalen Antikörper (M7 und M11–7) wie im 2. Generationstest eingesetzt. Deshalb änderte sich die Spezifität nicht. Allerdings war die Wiederfindung bei Werten über 0,2 ng/ml geringer. Das liegt daran, dass sich die Aminosäure-Sequenz des M11–7 Epitops (Position 136–147) zwischen Rinder TnT und humanem TnT durch eine Aminosäure unterscheidet.⁹⁴

Im Gegensatz dazu gibt es für das TnI verschiedene Assays, die auf unterschiedlichen Antikörperkombinationen basieren und deshalb nicht oder nur bedingt miteinander verglichen werden können. Noch 2001 variierten die Messergebnisse bis um das 100fache zwischen den Geräten der unterschiedlichen Anbieter.⁹⁵

Ursächlich dafür sind die stärkeren biochemischen Veränderungen, denen TnI nach Freisetzung in den Blutkreislauf unterliegt (Komplexbildung mit TnC, proteolytische Degradation, oxidative, reduktive, phosphorylierende Prozesse). Diese veränderten TnI-Moleküle werden von den Antikörpern der TnI-Tests in unterschiedlichem Maße detektiert, weil bei diversen Testmethoden ganz unterschiedliche Fragmente dieses Proteins gemessen werden. Durch verschiedene Oxidations- und Phosphorylierungsprozesse kann es außerdem schwierig werden, die TnI-Proteine überhaupt im Serum wiederzufinden. Daher schwanken die cut-off-Werte bei den unterschiedlichen klinischen Studien von 0,1 bis >3 ng/ml.

Da die angebotenen TnI-Tests eine sehr unterschiedliche Qualität haben, müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Ein übergreifender Vergleich unterschiedlicher Testmethoden z.B. in Metaanalysen ist daher nicht möglich. Das Problem war schon lange bekannt. Verschiedene Autoren forderten eine Reduzierung der Unterschiede zwischen den einzelnen Geräten. Es wurde vorgeschlagen, den nativen Troponinkomplex für die

Kalibration zu benützen, weil damit die Differenzen kleiner würden.⁹⁶

Eine andere Möglichkeit wäre die Entwicklung eines Standardantikörpers, der die verschiedenen Methoden harmonisieren könnte.¹⁷ Diese Hoffnung scheint sich derzeit zu erfüllen. Seit 2004 steht das Standard Referenz Material (SRM) 2921 zur Verfügung. Dabei handelt es sich um einen Humanen Cardiac Troponin Komplex, der primär für die Kalibration von klinischen Analysatoren gedacht ist, die TnI im menschlichen Serum bestimmen.

SRM 2921 kann auch zur Wertzuweisung der Kalibratoren und des Kontrollmaterials verwendet werden.⁹⁷

Noch ist der Anteil der Methoden, die Vergleichbarkeit zeigen, zu niedrig, um das neue Referenzmaterial als allgemeinen Kalibrator für alle TnI-Analysatoren zu verwenden, aber die Annäherung und Harmonisierung der verschiedenen Geräte konnte um das Fünffache verbessert werden.⁹⁸

Doch auch bei fehlender internationaler Standardisierung der TnI-Bestimmungen sind die kommerziell verfügbaren TnI-Tests ebenso wie der TnT-Test valide und geeignet zur Erkennung von Verletzungen des Herzmuskels, solange nur eine Datenbank verwendet wird.^{99 100}

Weil die Unterschiede zwischen TnT und TnI nicht besonders groß sind, ist in den meisten aktuellen Publikationen über Biomarker nur noch die Rede von den (beiden) kardialen Troponinen.⁶

Ob die TnT- oder die TnI-Bestimmung klinisch bedeutender ist, lässt sich heute noch nicht abschließend festlegen. Die Diskussion ist durch die kommerziellen Interessen der Hersteller belastet und die Entscheidung hängt von der jeweiligen Klinikleitung ab. Beide Troponine gelten derzeit als die bevorzugten Marker einer Myokardnekrose, die zusammen mit anderen biochemischen Markern wie hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) oder NT-proBNP hilfreich sind für eine Risikostratifizierung. Patienten mit einem geringen Risiko können eher entlassen werden, während Hochrisikopatienten, die durch erhöhtes Troponin identifiziert wurden, von einer antithrombotischen oder invasiven Therapie profitieren.²²

4.4. Überblick und Ausblick

In Deutschland erleiden jährlich etwa 280.000 Bundesbürger einen Akuten Myokardinfarkt, über 60.000 überleben den Anfall nicht. Ein Ziel in der Medizin ist es, diese Mortalitätsrate zu verringern. Das kann durch Veränderung der Krankheitsursachen, Verbesserung der Diagnostik und durch eine Weiterentwicklung der Therapie geschehen.

4.4.1. Ursachenbekämpfung der KHK

Die Beseitigung der Ursachen einer KHK wird am besten durch die Minimierung der beeinflussbaren Risikofaktoren erreicht. Durch eine konsequente Sekundärprophylaxe wird das Risiko für erneute kardiovaskuläre Ereignisse gesenkt. Es konnte mehrfach nachgewiesen werden, dass durch eine Umstellung auf fettarme, mediterrane Kost sowie durch Änderung des Lebensstils (Gewichtsreduktion, Beendigung des Rauchens, körperliche Aktivität, psychosoziale Interventionen) günstige Effekte zu erzielen sind. Neben der Nikotinkarenz und der Gewichtsabnahme ist zum anderen auch die Einstellung von Diabetes und Hypertonie so wichtig, weil sich gezeigt hat, dass das metabolische Syndrom in Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen steht. Präventive Ansätze sind potenziell in der Lage, die meisten vorzeitig auftretenden Myokardinfarkte zu verhindern.⁷⁷ Noch immer werden Präventivprogramme zur Vermeidung zukünftiger Infarktpatienten viel zu selten angeboten.

4.4.2. Verbesserung der Diagnoseverfahren

Da beim Herzinfarkt jede Minute zählt, ist es wichtig, die Diagnose so schnell wie möglich zu finden, um eine adäquate Therapie einleiten zu können.

Aus der bisherigen Entwicklung lässt sich schließen, dass die Suche nach idealen Herzmarkern weitergeht. Außerdem ist es denkbar, dass weitere Methoden etabliert werden. Möglicherweise wird die Herzmarkerdiagnostik aber auch von anderen Verfahren abgelöst oder zumindest ergänzt werden.

Neue Marker

In puncto Sensitivität und insbesondere Spezifität entsprechen die Troponine fast einem optimalen Herzmarker. Ihr Hauptmanko ist, dass sie bei Patienten mit Brustschmerzen innerhalb der ersten drei Stunden noch negativ sind. Für eine frühe Therapieentscheidung sind Biomarker wichtig, die schon in der Notaufnahme zu einer klaren Diagnose führen. Durch intensive Forschung auf diesem Gebiet wurden mehrere Gruppen von Markern gefunden, die eine frühzeitige Identifikation der Krankheit versprechen. Neben Untersuchungen von Entzündungsmarkern wie dem hochsensitiven CRP oder Myeloperoxidase spielen auch Marker zur Plaque-Instabilität wie PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) und Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF) (placental growth factor) oder Marker zur Plättchenaktivierung wie Vollblut-Cholin, Plättchendichte oder die löslichen CD40 Liganden (sCD40L), und Ischämie marker wie IMA (ischemia modified albumin), freie Fettsäuren (FFA), Serum-Cholin und BNP (B-type natriuretic peptide) eine Rolle. Alle diese Tests liefern für die frühe Diagnose beim Akuten Koronarsyndrom wesentliche und komplementäre Informationen.¹⁰¹

Allerdings fehlt ihnen die Spezifität für eine Myokarderkrankung, so dass weiterhin eine Kombination von Werten nötig sein wird. Die Entdeckung und Anwendung der Biomarker hat dafür gesorgt, dass nicht nur die Diagnose des AMI bestätigt oder verworfen wird. Vielmehr ist es dadurch gelungen, noninvasiv Einsichten in die zellpathologischen Zusammenhänge zu gewinnen und Konsequenzen für spezifische therapeutische Maßnahmen zu ziehen. Je weiter das Verständnis für die Pathogenese fortschreitet und neue Marker und Therapien entdeckt werden, und je mehr die Kombination von etablierten und neuen Markern verbessert wird, desto größer sind der Nutzen und die Prognose für den Patienten mit ACS.¹⁰²

Bei der Einschätzung des Stadiums einer Herzkrankheit könnte eine Multimarkerstrategie erheblich helfen. Für die Diagnose oder den Ausschluss einer abgelaufenen Myokardnekrose eignen sich die Troponine. Inzwischen kam es zu einer Verschiebung der Herzmarkerrolle. Die zurückblickende Bestätigung eines bereits bestimmten Zustandes reicht nicht mehr aus. In der näheren Zukunft soll eine Myokardischämie bereits im Vorfeld durch Marker wie FFA oder IMA erkannt werden. Choline und PAPP-A geben Hinweise auf Plaque-Instabilität und eine CRP-Erhöhung identifiziert Entzündungsprozesse der Koronarien, die zu einem ACS führen können.

Ein explizites Ziel ist es, die Mikrozirkulation aufrecht zu erhalten, bevor es zu kleineren Infarkten kommt. Nur ein Marker, der einer Nekrose vorausgeht und diese Folge zu verhindern vermag, entspricht den neuen klinischen Anforderungen.⁷²

Die Ansprüche, die an die Troponine gestellt wurden, werden nun mit den gleichen Maßgaben an die neuen Biomarker gestellt. Dazu gehören Validierung der analytischen Imprecision und der Nachweisgrenzen, Kalibratorbeschreibungen, Gerätespezifität, Standardisierung und angemessene Studien für Referenzintervalle. Um von der Forschung zur klinischen Anwendung zu gelangen, werden mehrfache Wiederholungen unter unterschiedlichen Bedingungen verlangt.¹⁰³

Die Troponine, die noch vor 15 Jahren zu den neuen Markern gehört haben, sind inzwischen etabliert und spielen im klinischen Alltag eine wichtige Rolle. Andere Marker wie z.B. die Glykogen-Phosphorylase BB (GPBB) konnten sich nicht durchsetzen. Auch Proteine wie Annexin V, die Myoglobin als Frühmarker ersetzen sollten, sind aufgrund mangelnder Spezifität gescheitert.¹⁰⁴

Doch nicht nur die Forschung nach neuen Markern, sondern auch die Entwicklung neuer Geräte wird in Zukunft wichtig sein.

Neue Geräte

Der Trend bei der Neuentwicklung von Assays geht hin zu immer schnelleren und kleineren Geräten, die immer mehr leisten können. Vor einigen Jahren, als die POCD an Bedeutung gewann, war nicht absehbar, ob sie als Ergänzung oder als Ersatz der etablierten Methoden dienen würde. Für den CR war es nie ein Ziel, die Laborgeräte zu verdrängen. Die begrenzten Messmöglichkeiten (nur ein Wert pro 8 oder 12 Minuten) zeigen ebenso wie die Limitation des quantitativen Messfensters, dass der CR das Zentrallabor gut ergänzen aber nicht ersetzen kann.

Der CR wurde bewusst nicht für den Haushaltsbedarf entwickelt. Das lässt sich an der Notwendigkeit einer venösen Blutprobe erkennen, die nur von medizinischem Fachpersonal entnommen werden kann, dem auch die Kontrolle und Interpretation der Messwerte vorbehalten bleibt.

Mittlerweile können mit dem CR außer MYO und TnT auch D-Dimer, NT-proBNP und CK-MB quantitativ nachgewiesen werden. Möglicherweise werden in Zukunft noch weitere Marker integriert werden.

Nicht nur bei den Analysegeräten lässt sich die Tendenz beobachten, dass immer kleinere Geräte mit immer mehr Funktionen ausgestattet werden. Dabei besteht die Gefahr, dass gar nicht alle Möglichkeiten sinnvoll und notwendig sind.

4.4.3. Entwicklung bei den Therapieverfahren

Die Aufgabe der Therapie ist es, eine Funktionsstörung zu beheben und die durch sie verursachten negativen Auswirkungen zu begrenzen und zu verringern.

Über die Bedeutung einer schnellen Revaskularisierung von AMI-Patienten auf Prognose, Mortalität, Liegezeiten und Behandlungsaufwand bestehen keine Zweifel.^{105 106}

Bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt sollte die Therapie bereits prästationär eingeleitet werden. Allgemeinmaßnahmen und spezielle therapeutische Empfehlungen finden sich in den Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS).²

Im Krankenhaus folgt die spezifische Therapie, deren Voraussetzung die richtige Diagnose bzw. Risikostratifizierung ist. Etwa 70 % der Patienten mit IAP weisen instabile Koronarplaques (Plaqueruptur mit aufgelagerter Thrombose) auf. Neben dem Therapieziel, Beschwerdefreiheit zu erreichen und Komplikationen wie Myokardinfarkt und Tod zu verhindern, gilt es deshalb, die instabilen atherosklerotischen Plaques zu stabilisieren, und die Koronararterien zu revaskularisieren. Da die Pathomechanismen der KHK in den vergangenen Jahren immer besser erforscht wurden, konnte auch die medikamentöse Therapie weiter entwickelt werden. Neuartige Substanzklassen wie die Thrombozytenaggregationshemmer ergänzen die bisherige antiischämische oder antithrombotische Therapie sowie Fibrinolyse. Auch bei den invasiven Behandlungsmethoden wie Ballondilatation (PTCA), Bypass-Operation oder Herztransplantationen konnten viele Fortschritte verzeichnet werden.

4.4.4. Fazit

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Validität des CR für den Einsatz in der Klinik von positivem Nutzen ist. Außerdem hat sich bestätigt, dass die Troponine, und zwar TnI gleichermaßen wie TnT, aus der Diagnostik akuter Koronarsyndrome nicht mehr wegzudenken sind.

Es konnte nicht eindeutig gezeigt werden, ob die Bestimmung mittels POCD auf die Behandlung der Patienten und deren Ergebnis wirklich einen Einfluss hat oder nicht. Deswegen sollte sich die Entscheidung bezüglich Umsetzung eines POCD-Konzeptes zur Diagnostik kardialer Ischämien nach den örtlichen Gegebenheiten, den logistischen und organisatorischen Möglichkeiten, der Gewährleistung eines effektiven Qualitätsmanagement-Systems und der Kostensituation richten.

Dabei sollte der Nutzen für die Patienten vor den finanziellen Interessen stehen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Einsatz des CRs in Bezug auf Kosten, Zeit und Diagnostik eine wichtige Ergänzung der bisherigen Untersuchungsmethoden darstellt.

5. Zusammenfassung / Summary

Für die Diagnose eines Herzinfarktes und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen hat sowohl die Entdeckung diverser Myokardnekrosemarker als auch die Entwicklung immer sensitiverer Geräte einen bemerkenswerten Beitrag geleistet. Ein Ende dieses Verlaufs ist momentan nicht zu erkennen.

In dieser Studie wurde an der Universitätsklinik Gießen ein Analysegerät (Cardiac Reader) für die patientennahe Untersuchung im klinischen Einsatz getestet, das für die Diagnose akuter Myokardsyndrome quantitativ Troponin T (TnT) und Myoglobin (MYO) bestimmt.

Es sollte geprüft werden, ob die diagnostische Validität des Cardiac Readers (CR) zur quantitativen Bestimmung von MYO und TnT den etablierten Laborparametern gleichzustellen sei und ob der CR in Bezug auf Kosten und Zeit eine Verbesserung der bisherigen Untersuchungsmethoden darstellen würde.

Außerdem galt es, zu untersuchen, ob zwischen dem CR TnT und dem Stratus II (ST) Troponin I (TnI) Unterschiede in Bezug auf die diagnostische Leistungsfähigkeit festzustellen seien.

MYO wurde am CR und am Elecsys (EL) bestimmt. Die Messungen für TnT wurden sowohl am CR als auch am EL, die für TnI am ST durchgeführt. Die Studie war offen und kontrolliert angelegt. Sie fand monozentrisch im Rahmen einer Multizenterstudie statt.

Es wurden 58 Patienten (13 Frauen, 45 Männer) mit akutem Thoraxschmerz einbezogen, die den Krankheitsbildern Akuter Myokardinfarkt (AMI), Instabile Angina Pectoris (IAP), Stabile Angina Pectoris (SAP) und Extrakardialer Brustschmerz (EKB) zugeordnet wurden. Nach der Untersuchung wurden diese Gruppen noch um die Koronare Gefäßerkrankung (KGE) und Sonstige (SON) ergänzt. Heparinblutproben wurden den Patienten sowohl bei der Erstuntersuchung in der Klinik als auch drei Stunden später abgenommen.

Die Regressionsanalysen erfolgten nach Passing/Bablok. Die Empfehlungen der Hersteller für die diagnostischen Grenzwerte (CR: 0,1 ng/ml, ST: 0,3 ng/ml) wurden eingehalten.

Es konnte gezeigt werden, dass der Vergleich zwischen dem Schnelltest CR und der etablierten Labormethode EL eine zufriedenstellende Übereinstimmung der Ergebnisse mit einer signifikanten Korrelation von $r = 0,948$ für TnT und $r = 0,973$ für MYO ergab.

Die Korrelation zwischen den TnT Werten (x) und den TnI Werten (y) erwies sich ebenfalls als akzeptabel: $y = 5,4x + 0,15$; $r = 0,813$.

Insgesamt gesehen handelt es sich beim CR um ein klinisch gut validiertes Testsystem. Für die zusätzlichen Anschaffungskosten liefert der CR schnell verlässliche TnT- und MYO-Werte. Als alleiniges Kriterium für den Infarktnachweis reichen die laborchemischen Methoden aber nicht aus. Eine Troponin-Erhöhung kann auch andere Ursachen als einen Koronarverschluss haben. Die Beurteilung der Messwerte muss deshalb immer im Zusammenhang mit der Anamnese, der klinischen Situation und anderen Untersuchungsergebnissen erfolgen.

Summary

For the diagnosis of myocardial infarction, the increasingly identification of cardiac-specific biomarkers coupled with the dramatic evolution in assay technology and resultant highly sensitive assays, has rendered a remarkable transformation in the medical use of biomarkers. An end of this development is not yet in sight.

In this study that was undertaken at the University medical Clinic Gießen to evaluate in the clinical everyday life a new automated enzyme immunoassay (Cardiac Reader) was tested, which is able to measure quantitatively troponin T (TnT) and myoglobin (MYO) as markers of ischemic myocardial injury. It was investigated whether the diagnostic validity of the Cardiac reader (CR) compares with the established laboratory parameters for the quantitative determination of MYO and TnT and whether the CR would represent an improvement of the past research methods regarding costs and turn-around-time. In addition, it was tested, whether differences existed between the CR TnT and the Stratus II (ST) Troponin I (TnI) regarding the diagnostic efficiency.

Myoglobin measurement was carried out with the Cardiac Reader (CR) and the Elecsys (EL). The measurements for TnT were carried out both with the CR and the EL, those for TnI with the ST. The study was designed as open and monocentric as part of a multicenter study.

58 (13 female, 45 male) patients with acute chest pain were included, finally characterized by acute myocardial infarction (AMI), instable angina pectoris (IAP), stable angina pectoris (SAP), or extracardial chest pain (EKB). After examination, the coronary artery disease (KGE) and other miscellaneous diseases (SON) were added to these groups. Heparinized blood

samples were collected at the time of admittance of the patients to the clinic as well as three hours later. Regression analysis between TnT and TnI was carried out according to Passing/Bablok. Diagnostic cut-off recommendations of manufacturers (CR: 0,1 ng/ml, ST: 0,3 ng/ml) were used.

It could be shown that the comparison between the CR and the established laboratory method EL resulted in a satisfying agreement of results with a significant correlation of $r = 0.948$ for TnT and $r = 0.973$ for MYO.

The correlation between TnT values (x) and TnI values (y) proved to be as acceptable: $y = 5,4x + 0,15$; $r = 0,813$. In conclusion the CR is a clinically well validated test system, which supplies fast and reliable TnT and MYO values for the additional acquisition costs. However, a diagnosis of acute myocardial infarction needs additional clinical information, because an increase in TnT can also have other causes than a coronary event.

The evaluation of the laboratory tests must therefore always use additional informations such as anamnesis, clinical situation and other test results.

6. Anhang

6.1. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

6.2. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. Dr. Norbert Katz danke ich für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. Sighart Golf für die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit. Er hat mich über Jahre hinweg zum „Dranbleiben“ ermutigt!

Außerdem geht mein Dank an alle beteiligten Patienten sowie an das Personal der Notaufnahme und des Intensivlabors in Gießen für die freundliche Einarbeitung und Unterstützung während der praktischen Arbeit der Dissertation. Besonders Frau Evelyn Zell und Frau Maria Speth haben erwähnenswerten Einsatz gezeigt.

Ein großes Dankeschön an Herrn Franz Epple von der Firma Labconsult für die damals gewährte Hilfsbereitschaft bei organisatorischen Problemen.

Ebenso danke ich allen Freunden, unserem Hauskreis und den Erzieherinnen vom Spatzennest für die andauernde geistliche Anteilnahme und praktische Unterstützung.

Vielen Dank auch an meinen Bruder Bernhard Bitzel für alle Mühe beim Korrekturlesen. Seine konstruktive Kritik hat mich sehr motiviert.

Meine Dankbarkeit gilt besonders meinen Eltern und meinen Schwiegereltern. Sie haben mit nicht endender Geduld, Aufmunterung und mit ihrer unverzichtbaren Mithilfe in allen Bereichen die Entstehung dieser Dissertation überhaupt möglich gemacht.

Ein herzliches Extradankeschön geht an meinem Mann Michael Wensert für alle Unterstützung. Erst durch ihn bekam diese Arbeit Form und Gestalt!

Nicht zuletzt danke ich von ganzem Herzen dem Erfinder des Herzens, der einen hellen Schein in unsere Herzen gegeben hat. (2. Korinther 4,6b)

6.3. Lebenslauf

6.3.1. Persönliche Daten

6.3.2. Beruflicher Werdegang

6.3.3. Veröffentlichungen

Wenserit C, Golf S, Katz N

Comparison of TnT (Cardiac Reader, Roche) to TnI (Stratus II, Dade Behring)

J Lab Med 2000; 24 (10): 469

Goldmann BU, Langenbrink L, Matschuck G, Heeschen C, Kolbe-Busch S, Niederau C,

Katz N, Wenserit C, Lestin HG, Brinker K, Kuhrt E, Tebbe U, Spanuth E, Hamm CW.

Quantitative bedside testing of troponin T: is it equal to laboratory testing?

The Cardiac Reader Troponin T (CARE T) study. Clin Lab. 2004;50(1–2):1–10.

6.4. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Aufteilung der Patienten mit akutem Thoraxschmerz in Subgruppen.....	18
Abbildung 2:	Vergleich TnT CR/EL nach Passing/Bablok zum AZ.....	41
Abbildung 3:	Vergleich TnT CR/EL nach Passing/Bablok nach 3 h.....	42
Abbildung 4:	Vergleich MYO CR/EL nach Passing/Bablok zum AZ.....	43
Abbildung 5:	Vergleich MYO CR/EL nach Passing/Bablok nach 3 h.....	44
Abbildung 6:	DST (in %) für den Zeitpunkt der Aufnahme (AZ) bzw. drei Stunden (+3h) später	49
Abbildung 7:	DSP (in %) für den Zeitpunkt der Aufnahme (AZ) bzw. drei Stunden (+3h) später	50
Abbildung 8:	PV+ (in %) für den Zeitpunkt der Aufnahme (AZ) bzw. drei Stunden (+3h) später	51
Abbildung 9:	PV- (in %) für den Zeitpunkt der Aufnahme (AZ) bzw. drei Stunden (+3h) später	52
Abbildung 10:	Verteilung der Eingangsdiagnosen	54
Abbildung 11:	Verteilung der Ausgangsdiagnosen	54
Abbildung 12:	Vergleich TnT CR mit TnI ST nach Passing/Bablok zum AZ.....	61
Abbildung 13:	Vergleich TnT CR mit TnI ST nach Passing/Bablok nach 3 h.....	62

6.5. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht der Messgeräte für TnT.....	17
Tabelle 2:	Übersicht der verwendeten Geräte und der damit bestimmten Analyten.....	36
Tabelle 3:	Aufstellung aller möglichen Testergebnisse.....	48
Tabelle 4:	Cut-off-Werte der verwendeten Marker.....	48
Tabelle 5:	Diagnostischer Vierfeldervergleich TnT (CR) versus Diagnose.....	53
Tabelle 6:	Diagnostischer Vierfeldervergleich MYO (CR) versus Diagnose.....	53
Tabelle 7:	Übersicht der Eingangs- und Ausgangsdiagnosen.....	55
Tabelle 8:	Vergleich der Anzahl der Troponinpositiven.....	57

7. Quellenverzeichnis

1 Collinson PO, Stubbs PJ, Kessler AC.

Multicentre Evaluation Of Routine Immunoassay Of Troponin T Study. Multicentre evaluation of the diagnostic value of cardiac troponin T, CK-MB mass and myoglobin for assessing patients with suspected acute coronary syndromes in routine clinical practice.
Heart, 89: 280–286 (2003)

2 Hamm CW.

Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS).
Zeitschrift für Kardiologie, 93: 72–90 (2004)

3 Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr.

National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases.
Clinical Chemistry, 45: 1104–1121 (1999)

4 Classen M, Diehl V, Kochsiek K.

Innere Medizin.
Urban und Schwarzenberg, 3. Auflage, 1089 (1994)

5 Meyer J, Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Leitlinie: Koronare Herzkrankheit / Angina pectoris.
Zeitschrift für Kardiologie, 87: 907–911 (1998)

6 Vasan RS.

Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations.
Circulation, 113: 2335–2362 (2006)

7 Amos A, Newby LK.

Using biomarkers to assess risk and consider treatment strategies in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes.
Current Cardiology Reports, 7: 263–269 (2005)

8 Hetland O, Dickstein K.

Cardiac troponin T by Elecsys system and a rapid ELISA: analytical sensitivity in relation to the TropT (CardiacT) „bedside“ test.
Clinical Chemistry, 44: 1348–1350 (1998)

9 Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP.

Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction.
Journal of the American College of Cardiology, 36: 959–969 (2000)

10 Lindahl B.

Detection of myocardial damage – are the troponins the ultimate solution?
Scandinavian Cardiovascular Journal, 35: 229–232 (2001)

- 11 Ebashi S.**
Third component participating in the superprecipitation of „natural actomyosin“.
Nature, 200: 1010 (1963)
- 12 Ebashi S, Kodama A, Ebashi F.**
Troponin. I. Preparation and physiological function.
Journal of Biochemistry (Tokyo), 64: 465–477 (1968)
- 13 Hartshorne DJ, Mueller H.**
Fractionation of troponin into two distinct proteins.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 31: 647–653 (1968)
- 14 Greaser ML, Gergely J.**
Reconstitution of troponin activity from three protein components.
Journal of Biological Chemistry, 246: 4226–4233 (1971)
- 15 Greaser ML, Gergely J.**
Purification and properties of the components from troponin.
Journal of Biological Chemistry, 248: 2125–2133 (1973)
- 16 Mair J.**
Cardiac troponin T in the diagnosis of myocardial injury.
Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 29: 31–57 (1992)
- 17 Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, Bodor G.**
Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnl Standardization.
Clinical Chemistry, 44: 1198–1208 (1998)
- 18 McDonough JL, Arrell DK, Van Eyk JE.**
Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury.
Circulation Research, 84: 9–20 (1999)
- 19 Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP.**
(Cardiac troponin T in the diagnosis and follow up of suspected myocarditis)
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 123: 409–417 (1998)
- 20 Ammann P, Pfisterer M, Fehr T, Rickli H.**
Raised cardiac troponins.
British Medical Journal, 328: 1028–1029 (2004)
- 21 Goldman BU, Christenson RH, Hamm CW, Meinertz T, Ohman EM.**
Implications of troponin testing in clinical medicine.
Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine, 2: 75–84 (2001)
- 22 Lindahl B.**
Diagnosis and management of patients with suspected acute myocardial infarction.
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 240: 93–98 (2005)

- 23 Larue C, Calzolari C, Bertinchant JP, Leclercq F.**
Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction.
Clinical Chemistry, 39: 972–979 (1993)
- 24 Zimmermann R, Baki S, Dengler TJ, Ring GH, Remppis A, Lange R, Hagl S, Kubler W, Katus HA.**
Troponin T release after heart transplantation.
British Heart Journal, 69: 395–398 (1993)
- 25 Wu AH, Feng YJ.**
Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes.
European Heart Journal Supplement, 19: 25–29 (1998)
- 26 Perry SV.**
Troponin I: inhibitor or facilitator.
Molecular and Cellular Biochemistry, 190: 9–32 (1999)
- 27 Wilkinson JM, Grand RJ.**
Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles.
Nature, 271: 31–35 (1978)
- 28 Kitsis RN, Scheuer J.**
Functional significance of alterations in cardiac contractile protein isoforms.
Clinical Cardiology, 19: 9–18 (1996)
- 29 Adams JE 3rd, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS**
Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury.
Circulation, 88: 101–106 (1993)
- 30 Cummins B, Auckland ML, Cummins P.**
Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction.
American Heart Journal, 113: 1333–1344 (1987)
- 31 Katus HA, Remppis A, Scheffold T.**
Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction.
American Journal of Cardiology, 67: 1360–1367 (1991)
- 32 Stefancsik R, Jha PK, Sarkar S.**
Identification and mutagenesis of a highly conserved domain in troponin T responsible for troponin I binding: Potential role for coiled coil interaction.
Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 95: 957–962 (1998)
- 33 Mair J.**
Cardiac troponin I and troponin T: are enzymes still relevant as cardiac markers?
Clinica Chimica Acta, 257: 99–115 (1997)

34 Collinson PO.

To T or not to T, that is the question.
Clinical Chemistry, 43: 421–423 (1997)

35 Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W.

Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients.
Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 21: 1349–1353 (1989)

36 Bing W., Fraser I.D., Marston S.B.

Troponin I and troponin T interact with troponin C to produce different Ca^{2+} -dependent effects on actin-tropomyosin filament motility.
Biochemical Journal, 327: 335–340 (1997)

37 Berezowsky C, Bag J.

Slow troponin C is present in both muscle and nonmuscle cells.
Biochemistry and Cell Biology, 70: 691–697 (1992)

38 Schreier T, Kedes L, Gahlmann R.

Cloning, structural analysis, and expression of the human slow twitch skeletal muscle/cardiac troponin C gene.
Journal of Biological Chemistry, 265: 21247–21253 (1990)

39 Mair J, Puschendorf B.

Current aspects in the laboratory diagnosis of acute myocardial infarction.
Laboratory Medicine, 19: 304–318 (1995)

40 Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS.

Biochemical Markers of Myocardial Injury: Is MB Creatine Kinase the Choice for the 1990s?
Circulation, 88: 750–763 (1993)

41 Kagen L, Scheidt S, Butt A.

Serum myoglobin in myocardial infarction: the „staccato phenomenon.“ Is acute myocardial infarction in man an intermittent event?
The American Journal of Medicine, 62: 86–92 (1977)

42 Mercer DW.

Role of cardiac markers in evaluation of suspected myocardial infarction.
Selecting the most clinically useful indicators.
Postgraduate Medicine Vol. 102/5 (1997)

43 Kagen L, Scheidt S, Roberts L, Porter A, Paul H.

Myoglobinemia following acute myocardial infarction.
The American Journal of Medicine, 58: 177–182 (1975)

44 Zaninotto M, Pagani F, Altinier S, Amboni P, Bonora R, Dolci A, Pergolini P, Vernocchi A, Plebani M, Panteghini M.

Multicenter evaluation of five assays for myoglobin determination.
Clinical Chemistry, 46: 1631–1637 (2000)

- 45 Stein W.**
Creatin-Kinase (CK), Creatin-Kinase (MB).
Labor und Diagnose, Hrsg. Thomas L., Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg, 4. Auflage, 89–106 (1992)
- 46 Rozenman Y, Gotsman M.S.**
The earliest diagnosis of acute myocardial infarction.
Annual Review of Medicine, 45: 31–44 (1994)
- 47 Müller-Bardorff M, Sylven C, Rasmanis G, Jorgensen B, Collinson PO, Waldenhofer U, Hirschl MM, Laggner AN, Gerhardt W, Hafner G, Labaere I, Leinberger R, Zerback R, Katus HA.**
Evaluation of a point-of-care system for quantitative determination of troponin T and myoglobin.
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 38: 567–74 (2000)
- 48 Jones PG, McClelland A, McNeil A, Gamble G.**
Agreement between troponin T levels from plain and heparinized tubes.
Emergency Medicine (Fremantle), 13: 451–455 (2001)
- 49 Dempfle C, Schraml M, Besenthal I, Hansen R, Gehrke J, Korte W, Risch M, Quehenberger P, Handler S, Minar E, Schulz I, Zerback R.**
Multicentre evaluation of a new point-of-care test for the quantitative determination of D-dimer.
Clinica Chimica Acta, 307: 211–218 (2001)
- 50 Roche Diagnostics GmbH**
Cardiac Reader Gebrauchsanweisung, Anhang 13 (1997)
- 51 Müller-Bardorff M, Rauscher T, Kampmann M, Schoolmann S, Laufenberg F, Mangold D, Zerback R, Remppis A, Katus HA.**
Quantitative bedside assay for cardiac troponin T: a complementary method to centralized laboratory testing.
Clinical Chemistry, 45: 1002–1008 (1999)
- 52 Bablok, W., Passing, H.**
A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods.
Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry, 21: 709–720 (1983)
- 53 Bablok, W., Passing, H.**
Comparison of several regression procedures for method comparison studies and determination of sample sizes.
Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry, 22: 431–445 (1984)
- 54 Goldman BU, Langenbrink L, Matschuck G, Heeschen C, Kolbe-Busch S, Niederau C, Katz N, Wensert C, Lestin HG, Brinker K, Kuhrt E, Tebbe U, Spanuth E, Hamm CW.**
Quantitative bedside testing of troponin T: is it equal to laboratory testing? The Cardiac Reader Troponin T (CARE T) study.
Clinical Laboratory, 50: 1–10 (2004)
- 55 Hafner G, Peetz D, Dati F.**
Patientennahe Bestimmung der Troponine zur Diagnostik akuter Koronarsyndrome.
Journal of Laboratory, 27: 279–287 (2003)

- 56 Collinson PO, Jorgensen B, Sylven C, Haass M, Chwallek F, Katus HA, Müller-Bardorff M, Derhaschnig U, Hirschl MM, Zerback R.**
Recalibration of the point-of-care test for CARDIAC T Quantitative with Elecsys Troponin T 3rd generation. *Clinica Chimica Acta*, 307: 197–203 (2001)
- 57 Hallani H, Leung DY, Newland E, Juergens CP.**
Use of a quantitative point-of-care test for the detection of serum cardiac troponin T in patients with suspected acute coronary syndromes. *Journal of Internal Medicine*, 35: 560–562 (2005)
- 58 Heinschink A, Müller MM.**
Point-of-Care Testing. Point-of-Care Testing. *Laboratoriums Medizin*, 26: 61 (2002)
- 59 Kendall J, Reeves B, Clancy M.**
Point of care testing: randomised controlled trial of clinical outcome. *British Medical Journal*, 316: 1052–1057 (1998)
- 60 Plebani M, Zaninotto M.**
Cardiac markers: centralized or decentralized testing? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 37: 1113–1117 (1999)
- 61 Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Venge P, Siegbahn A, Wallentin L.**
FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart*, 91: 1047–1052 (2005)
- 62 Schuchert A, Hamm CW, Scholz J, Wimmer S, Goldman B, Meinertz T**
Prehospital testing for troponin T in patients with suspected acute myocardial infarction. *American Heart Journal*, 138: 45–48 (1999)
- 63 Hirschl MM, Herkner H, Laggner AN, Sylven C, Rasmanis G, Collinson PO, Gerhardt W, Leinberger R, Zerback R, Müller-Bardorff M, Katus HA.**
Analytical and clinical performance of an improved qualitative troponin T rapid test in laboratories and critical care units. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 124: 583–587 (2000)
- 64 Hamm CW, Goldman BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T.**
Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *New England Journal of Medicine*, 337: 1648–1653 (1997)
- 65 Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S, Celik I, Kes S, Tekuzman G.**
cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Annals of Oncology*, 16: 798–804 (2005)
- 66 Cardinale D, Lamantia G, Cipolla CM.**
Troponin I and Cardiovascular Risk Stratification in Patients with Testicular Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24: 3508–3508 (2006)

- 67 Soongswang J, Durongpisitkul K, Nana A, Laohapasittiporn D, Kangkagate C, Punlee K, Limpimwong N.**
Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of acute myocarditis in children.
Pediatric Cardiology, 26: 45–49 (2005)
- 68 Lefkovits M.**
Wann Ihnen der Troponintest nutzt.
Schweizerisches Medizin-Forum, 4: 1051–1057 (2004)
- 69 Wu AH.**
A comparison of cardiac troponin T and cardiac troponin I in patients with acute coronary syndromes.
Coronary Artery Disease, 10: 69–74 (1999)
- 70 Penttila K, Koukkunen H, Halinen M, Rantanen T, Pyorala K, Punnonen K, Penttila I.**
Myoglobin, creatine kinase MB isoforms and creatine kinase MB mass in early diagnosis of myocardial infarction in patients with acute chest pain.
Clinical Biochemistry, 35: 647–653 (2002)
- 71 Apple FS, Anderson FP, Collinson P, Jesse RL, Kontos MC, Levitt MA, Miller EA, Murakami MM.**
Clinical evaluation of the first medical whole blood, point-of-care testing device for detection of myocardial infarction.
Clinical Chemistry, 46: 1604–1609 (2000)
- 72 Dolci A, Panteghini M.**
The exciting story of cardiac biomarkers: From retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more.
Clinica Chimica Acta, 369: 179–187 (2006)
- 73 Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B.**
Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction.
American Heart Journal, 148: 574–581 (2004)
- 74 Panteghini M.**
Selection of antibodies and epitopes for cardiac troponin immunoassays: should we revise our evidence-based beliefs?
Clinical Chemistry, 51: 803–804 (2005)
- 75 Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, Wians F, Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA.**
Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population.
Circulation, 113: 1958–1965 (2006)
- 76 Hense H-W.**
Risk factor scoring for coronary heart disease. Prediction algorithms need regular updating
British Medical Journal, 327: 1238–1239 (2003)

- 77 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators.**
Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries
Lancet, 364: 937–952 (2004)
- 78 Alpert JS.**
Will the real myocardial infarction please stand up?
Clinical Chemistry, 52: 795–796 (2006)
- 79 Hamm, C. W., Heeschen, C., Goldmann, B., Vahanian, A., Adgey, J., Macaya, C. M., Rutsch, W., Berger, J., Koostra, J., Simoons, M. L.**
Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels.
New England Journal of Medicine, 340: 1623–1629 ((1999))
- 80 Jeremias A, Gibson CM.**
Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded.
Annals of Internal Medicine, 142: 786–791 (2005)
- 81 Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D.**
Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies.
American Journal of Cardiology, 81: 1405–1410 (1998)
- 82 Hetland O, Dickstein K.**
Cardiac troponins I and T in patients with suspected acute coronary syndrome: a comparative study in a routine setting.
Clinical Chemistry, 44: 1430–1436 (1998)
- 83 Peetz D, Schutt S, Sucke B, Faldum A, Wandel E, Hafner G, Lackner KJ.**
Prognostic value of troponin T, troponin I, and CK-MBmass in patients with chronic renal failure.
Medizinische Klinik, 98: 188–192 (2003)
- 84 Müller-Bardorff M, Hallermayer K, Schroder A, Ebert C, Borgya A, Gerhardt W, Remppis A, Zehelein J, Katus HA.**
Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation.
Clinical Chemistry, 43: 458–466 (1997)
- 85 Haller C, Zehelein J, Remppis A, Müller-Bardorff M, Katus HA.**
Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle.
Clinical Chemistry, 44: 930–938 (1998)
- 86 Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP.**
Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients.
Circulation, 109: 23–25 (2004)

- 87 Möckel M, Schindler R, Knorr L, Müller C, Heller G Jr, Stork TV, Frei U.**
Prognostic value of cardiac troponin T and I elevations in renal disease patients without acute coronary syndromes: a 9-month outcome analysis.
Nephrology Dialysis Transplantation, 14: 1489–1495 (1999)
- 88 Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, Wells GA.**
Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients.
Clinical Chemistry, 47: 412–417 (2001)
- 89 Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P, Lauer MS.**
Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction.
New England Journal of Medicine, 346: 2047–2052 (2002)
- 90 Campean V, Neureiter D, Varga I, Runk F, Reiman A, Garlichs C, Achenbach S, Nonnast-Daniel B, Amann K.**
Atherosclerosis and vascular calcification in chronic renal failure.
Kidney and Blood Pressure Research, 28: 280–289 (2005)
- 91 Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA.**
Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease.
Circulation, 106: 2941–2945 (2002)
- 92 Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A.**
Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis.
Circulation, 112: 3088–3096 (2005)
- 93 Baum H, Braun S, Gerhardt W, Gilson G, Hafner G, Müller-Bardorff M, Stein W, Klein G, Ebert C, Hallermayer K, Katus HA.**
Multicenter evaluation of a second-generation assay for cardiac troponin T.
Clinical Chemistry, 43: 1877–1884 (1997)
- 94 Gaze DC, Collinson PO.**
Clinical effect of recalibration of the roche cardiac troponin T assay.
Medical Principles and Practice, 15: 29–32 (2006)
- 95 Christenson RH, Duh SH, Apple FS, Bodor GS, Bunk DM, Dalluge J, Panteghini M, Potter JD, Welch MJ, Wu AH, Kahn SE.**
Standardization of cardiac troponin I assays: round Robin of ten candidate reference materials.
Clinical Chemistry, 47: 431–437 (2001)
- 96 Katrukha A, Bereznikova A, Pettersson K.**
New approach to standardisation of human cardiac troponin I (cTnI).
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation Supplement, 230: 124–127 (1999)
- 97 Bunk DM, Welch MJ.**
Characterization of a new certified reference material for human cardiac troponin I.
Clinical Chemistry, 52: 212–219 (2006)

98 Christenson RH, Duh SH, Apple FS, Bodor GS, Bunk DM, Panteghini M, Welch MJ, Wu AH, Kahn SE.

Toward Standardization of Cardiac Troponin I Measurements Part II: Assessing Commutability of Candidate Reference Materials and Harmonization of Cardiac Troponin I Assays.
Clinical Chemistry, 52: 1685–1692 (2006)

99 Puschendorf B.

Strategies for cardiac marker measurement.
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 37: 997–999 (1999)

100 Jaffe AS.

2001 – A Biomarker Odyssey.
Clinica Chimica Acta, 284: 197–211 (1999)

101 Wu AH.

Markers for early detection of cardiac diseases.
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 240: 112–121 (2005)

102 Morrow DA, Braunwald E.

Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy.
Circulation, 108: 250–252 (2003)

103 Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, Pagani F, Christenson RH, Mockel M, Danne O, Jaffe AS, Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC.

Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome.
Clinical Chemistry, 51: 810–824 (2005)

104 Peetz D, Hafner G, Blankenberg S, Peivandi AA, Schweigert R, Brunner K, Dahm M, Rupprecht HJ, Mockel M.

Annexin V does not represent a diagnostic alternative to myoglobin for early detection of myocardial infarction.
Clinical Laboratory, 48: 517–523 (2002)

105 Jesse RL.

Impact of the measurement of troponin on the triage, prognosis, and treatment of patients with chest pain.
Clinica Chimica Acta, 284: 213–221 (1999)

106 Plebani M, Zaninotto M.

Cardiac markers: present and future.
International Journal of Clinical and Laboratory Research, 29: 56–63 (1999)