

**Freisetzungskinetik von hochsensitiv gemessenem Troponin T bei stabiler Angina
pectoris und induzierter myokardialer Ischämie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Zare, Jaber aus Oroumieh, Iran

Gießen 2019

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen und ihres
Fachbereiches Medizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Christian Hamm

Gutachter: Prof. Dr. H. Nef

Gutachter: Prof. Dr. Schlüter

Tag der Disputation: 20.02.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Theoretischer Hintergrund – Status quo 2018	1
1.1	Die koronare Herzerkrankung – KHK	1
	Epidemiologie	1
	Pathophysiologie	1
1.2	Klinische Manifestation der koronaren Herzerkrankung	2
	Die stabile KHK	2
	Das akute Koronarsyndrom	4
	Risiken und Komplikationen der KHK	4
	<i>Akute / chronische Herzinsuffizienz</i>	5
	<i>Herzrhythmusstörung</i>	6
	<i>Seltene Komplikationen im Rahmen eines Myokardinfarktes</i>	6
	Die Diagnostik der KHK	6
	Nicht-invasive Diagnostik der KHK	7
	Invasive Diagnostik der KHK	9
1.3	Die kardiale Magnetresonanztomographie	11
	Myokardiale Vitalitätsdiagnostik (Late-Enhancement)	11
	Messung der Myokardfunktion	11
	Messung der Myokardperfusion	12
	Stress-MRT: Beurteilung Myokardperfusion	12
	<i>Kardiale Stress-MRT mit Adenosinbelastung</i>	14
	<i>Kardiale Stress-MRT mit Dobutamin</i>	16
1.4	Biochemische Diagnostik von Patienten mit KHK	17
	Kardiales Troponin – Pathophysiologie und Biochemie	17
	Arten der Troponin-Messung	17
	Aktuelle Bedeutung der Troponin im klinischen Alltag	19
1.5	Fragestellung	19
2	Material und Methoden	20
2.1	Studiendesign	20
	Einschlusskriterien	20
	Ausschlusskriterien	20
	Zeitlicher Ablauf	21
2.2	Die kardiale MRT	21
2.3	Ergometrie	22
	Ablauf der Ergometrie:	22
	Kontraindikationen für Ergometrie:	23
	Abbruchkriterien der Ergometrie	23
	Auswertung der Ergometrie	24
	Koronarangiografie	25

2.4	Datenschutz	25
2.5	Bestimmung des Troponins	25
2.6	Auswertung.....	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Allgemeine Patienten-Charakteristika.....	27
3.2	Vergleich der Patienten mit +EST gegenüber -EST.....	27
3.3	Vergleich der Patienten mit und ohne KHK nach Ergometrie: ...	32
3.4	Genauigkeit der Ergometrie zur KHK-Detektion:	37
3.5	Vergleich der Patienten mit und ohne Perfusionsdefizit	38
3.6	KHK	42
3.7	Genauigkeit der Stress-MRT zur KHK-Detektion:.....	44
4	Diskussion	45
4.1	hs-TnT Werte in Relation zum Ergebnis der Ergometrie.....	47
4.2	hs-TnT Werte in Relation zum Ergebnis der Stress-MRT	48
5	Schlussfolgerung	51
6	Zusammenfassung	52
7	Literaturverzeichnis.....	53
8	Abkürzungen	70

Theoretischer Hintergrund – Status quo 2018

1.1 Die koronare Herzerkrankung – KHK

Epidemiologie

Die koronare Herzerkrankung (KHK) stellt die häufigste Todesursache in den Industrieländern dar.¹ Aktuell beträgt die Lebenszeitprävalenz der KHK in Deutschland für Männer 30% und für Frauen 15%. Daraus resultierend werden prognostisch ca. jeder dritte Mann und jede sechste Frau im Laufe ihres Lebens an einer KHK erkranken.²

Aufgrund des chronischen Verlaufes der kardiovaskulären Erkrankung und den steigenden Inzidenzzahlen erscheinen eine frühe und einfache Diagnostik unabdingbar, um eine frühzeitige Therapie zu ermöglichen und damit akuten aber auch langwierigen und komplikationsreichen Krankheitsverläufen vorzubeugen.

Von Relevanz ist hierbei jedoch nicht nur der therapeutisch-medizinische Aspekt der Erkrankung, sondern auch die gesundheitsökonomische Perspektive. Allein Koronarischämien und die daraus folgenden Komplikationen verursachen in Deutschland jährlich Kosten in Höhe von 3,3 Milliarden Euro.³ In einer Querschnittsuntersuchung der gesetzlichen Krankenkassen beliefen sich die durch das Akute Koronarsyndrom (ACS) anfallenden Erwerbstätigkeitsjahre auf mehr als 127.000.³

Diese Zahlen verdeutlichen den Stellenwert von Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Allgemeinen und von der KHK im Besonderen heute und besonders auch in der Zukunft. Ziel sollte somit sein die Prävention aber auch die frühzeitige Therapie der KHK zu fördern.

Pathophysiologie

Die KHK stellt die Manifestation der Atherosklerose in den Koronararterien dar. Hierbei hat eine endotheliale Dysfunktion der Arterien eine durch Wachstumsfaktoren und Zytokine ausgelöste Myozytenproliferation der Intima und eine Ablagerung von Fettzellen zufolge. Makrophagen phagozytieren die Fettzellen und werden zu sogenannten Schaumzellen. Diese beiden Erscheinungen resultieren über einen längeren Zeitraum in der Bildung herdförmiger Gewebeeränderungen, welche als Plaques

bezeichnet werden. Diese atherosklerotischen Plaques vermindern die Elastizität der Arterien und den Gefäßdurchschnitt.⁴ Die dadurch entstehenden, teilweise flusslimitierenden Koronarstenosen mit daraus resultierender Koronarinsuffizienz, können in einer Myokardischämie enden.⁵ Das Leitsymptom der KHK ist die durch diese Ischämie entstehende stabile Angina pectoris. Es können jedoch auch Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz oder ein akuter Myokardinfarkt Erstmanifestationen dieser Erkrankung sein.⁵

Die weit verbreiteten kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, hohes Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterin, Tabakrauchen, Übergewicht und eine positive Familienanamnese (s. Tabelle 1) begünstigen die zugrundeliegenden Veränderungen der Gefäßwände.

Risikofaktoren	Prävalenz
Rauchen	26%
Übergewicht	37%
Arterielle Hypertonie	25%
Diabetes mellitus	17%
Hypercholesterinämie	52%

Tabelle 1: Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Männer in USA; 2012⁶

1.2 Klinische Manifestation der koronaren Herzerkrankung

Entsprechend der Dauer, der klinischen Ausprägung und des Schweregrades wird die KHK wie folgt eingeteilt:⁷

- Stabile KHK
- Akutes Koronarsyndrom
 - Instabile Angina pectoris
 - Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt, ST-Strecken-Hebungsinfarkt

Die stabile KHK

Die stabile KHK stellt sich klinisch als stabile Angina pectoris dar. Die klassischen Symptome der stabilen Angina pectoris sind reproduzierbare, nitrosensible, retrosternale

Schmerzen im Sinne eines Druckgefühls gegebenenfalls mit Ausstrahlung in die Arme, Rücken, Oberbauch und/oder Unterkiefer unter Belastung oder bei Kälteexposition. Die Symptome sind hierbei in der Dauer und der Stärke meist durch Belastung oder emotionalen Stress reproduzierbar. Die stabile Angina pectoris wird mit Hilfe der CCS-Klassifikation (Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society) in verschiedene Schweregrade eingeteilt (s. Tabelle 2).⁷

Stadium	Definition
CCS 0	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität - Angina pectoris nur bei starken, schnellen oder anhaltenden Belastungen - Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität
CCS I	<ul style="list-style-type: none"> - Angina pectoris beim Gehen oder Treppensteigen mit erhöhter Geschwindigkeit - Gehen von mehr als 100 m oder Treppensteigen von mehr als 1 Etage in normaler Geschwindigkeit - Bergaufgehen, Kälte, emotionalem Stress - Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität
CCS II	<ul style="list-style-type: none"> - Angina pectoris beim Gehen von weniger als 100 m oder nach Treppensteigen von 1 Etage in normaler Geschwindigkeit
CCS III	<ul style="list-style-type: none"> - Angina pectoris schon bei leichter körperlicher Belastung oder bereits in Ruhe

Tabelle 2: CCS-Klassifikation der Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society)

Der stabilen KHK liegt eine chronische Minderperfusion des Myokards zugrunde. Die Myokardperfusion wird durch die Arteriolen gewährleistet. Diese sind durch Dilatation und Kontraktion in der Lage die Perfusionsmenge zu regulieren. Durch diese sog. Koronarreserve sind sie in der Lage, die myokardiale Durchblutung auf das 5-fache zu erhöhen.⁸

Die Koronarreserve und somit die Myokardperfusion wird durch Stenosen in den Koronarien gestört. Eine Vasodilatation bringt nicht mehr oder nur noch begrenzt die erwünschte vermehrte Perfusion. Hierdurch erklärt sich das Auftreten der Symptome bei Belastung. Symptomatisch zeigt sich dies als klassische belastungsabhängige Angina pectoris und/oder Dyspnoe.⁸

Das akute Koronarsyndrom

Das Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms (ACS) ist die akute Angina pectoris, welche neu aufgetreten oder in der Intensität und Beschwerdedauer aggraviert. Bei einem ACS wird eine Minderperfusion unterschiedlichen Ausmaßes durch die Ruptur oder die Erosion eines koronaren atherosklerotischen Plaques mit daraus resultierender Thrombusbildung verursacht. In der klinischen Praxis ist ACS der Sammelbegriff für den akuten Myokardinfarkt und die instabile Angina pectoris. Bei einem akuten Myokardinfarkt muss zwischen ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) unterschieden werden. Bei einem STEMI kommt es zur Myokardnekrose durch Gewebhypoxie aufgrund eines Koronararterienverschlusses (90%) oder einer hochgradigen Stenose (10%) mit entsprechenden EKG-Veränderungen, welche wegweisend für die Diagnose sind. Bei einem kompletten Gefäßverschluss wird das endokardnahe Myokard nach 20 Min. irreversibel nekrotisch.⁹ Die Diagnose eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI) wird hingegen durch Erhöhung der kardialen Biomarker (Troponin, CK/CK-MB) gestellt. Die instabile Angina pectoris ist durch die neuauftretene Angina pectoris in Ruhe oder durch eine Progredienz der Häufigkeit und der Intensität einer belastungsabhängigen Angina pectoris ohne Dynamik der kardialen Biomarker definiert.

Risiken und Komplikationen der KHK

Die KHK kann im Rahmen ihrer Manifestation verschiedene Komplikationen nach sich ziehen. In der Regel liegen mehrere Komplikationen parallel vor und bedingen einander. Die meisten Komplikationen treten hierbei zusammen mit einem Myokardinfarkt und eher seltener bei einer stabilen KHK auf.

Akute / chronische Herzinsuffizienz

Als Herzinsuffizienz wird die eingeschränkte Funktion des Myokards hinsichtlich seiner Kontraktilität bezeichnet, wobei zwischen einer Links- und einer Rechtsherzinsuffizienz unterschieden wird.

Eine Linksherzinsuffizienz führt zunächst primär zu einer pulmonalvenösen Stauung. Klinisch manifestiert sich diese durch Dyspnoe bedingt durch Volumenüberladung des pulmonalen Kreislaufes mit Ausbildung von Pleuraergüssen und Lungenödem.

Eine Rechtsherzinsuffizienz resultiert häufig im Rahmen des erhöhten venösen Rückstaus in den großen Kreislauf in eine Stauungsleber und einer Eröffnung der portalen Umgehungskreisläufe aufgrund des erhöhten portalen Druckes sowie zu einer Stauung der Milz. Sekundär zeigen sich daher klinisch unter anderem ein Aszites und periphere Ödeme. Die Rechtsherzinsuffizienz kann aufgrund der vermehrten Volumenbelastung aus einer Linksherzinsuffizienz resultieren und damit eine Globalinsuffizienz zur Folge haben.

Aufgrund der Volumenbelastung ist im Verlauf mit der Entstehung von Herzklappeninsuffizienzen (primär Mitrals- und Trikuspidalinsuffizienz) zu rechnen, welche weiterhin zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen und somit erhöhte Morbidität und aber auch Mortalität zur Folge haben.⁹

Je nach Entstehung der Symptomatik wird zwischen der akuten und der chronischen Herzinsuffizienz differenziert:

- Die akute Herzinsuffizienz mit daraus resultierendem kardiogenem Schock tritt vor allem im Rahmen eines ACS auf und ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Die Mortalität liegt beim kardiogenen Schock bei über 50%.⁹
- Eine chronische Herzinsuffizienz kann ischämisch, valvulär, rhythmogen, postinflammatorisch, genetisch oder idiopathisch begründet sein. Auf der Grundlage der KHK entsteht die ischämische Kardiomyopathie. Wegen ihres Symptomenkomplexes führt die chronische Herzinsuffizienz zu einer deutlichen und progredienten Einschränkung der Lebensqualität und erhöht gleichzeitig die Morbidität sowie die Mortalität des Patienten.

Herzrhythmusstörung

Eine KHK kann ebenso zu akuten und/oder chronischen Herzrhythmusstörungen führen. Hierbei sind vor allem die ventrikulären Herzrhythmusstörungen von starker prognostischer Bedeutung. Die durch die KHK hervorgerufene Myokardischämie führt zur Ausbildung von Myokardnarben, die das Substrat für die Reentry-Tachykardien darstellen.¹⁰ In der MADIT II-Studie wurde gezeigt, dass die Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie (linksventrikuläre Funktion <30%) ein deutlich erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Tod aufweisen und von einem implantierten Cardioverter-Defibrillator profitieren.¹¹

Seltene Komplikationen im Rahmen eines Myokardinfarktes

Die Perikardtamponade ist eine seltene, jedoch schwerwiegende Komplikation des Myokardinfarktes. Insbesondere minderdurchblutete oder infarzierte Myokardareale können durch akute Gewebe- und Gefäßläsionen zu einer Einblutung ins Perikard führen. Bei 10-20% aller tödlichen Infarkte und insgesamt 0,5-2% aller Infarkte wird eine Ruptur des infarzierten Gewebes beobachtet.¹²

Durch Nekrose eines Papillarmuskels kann der muskuläre Mitralklappenhalteapparat abreißen. Diese tritt meist 2-7 Tage nach einem akuten Infarkt auf und führt bei fehlender frühzeitiger chirurgischer Therapie in 50% der Fälle zum Tod.¹²

Im Rahmen eines Infarktes, oft in der ersten Woche nach dem Akutereignis, kann es zur Ruptur des interventrikulären Septums in der Nekrosezone kommen. Der ventrikuläre septale Defekt wird meist bei Patienten mit ausgedehnten Infarkten und Mehrgefäßerkrankungen beobachtet.¹³

Die Diagnostik der KHK

Die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) teilt die Patienten mit Thoraxbeschwerden in drei Risiko-Gruppen in Bezug auf das Vorliegen einer KHK ein. Der Verdacht auf eine KHK beruht auf der klinischen Bewertung und der Anamnese im Zusammenhang mit dem individuellen Risikoprofil. Die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung wird dann anhand der klinischen Angaben abgeschätzt. Hieraus resultiert eine Vortestwahrscheinlichkeit. Anamnestisch steht das Symptom der Angina pectoris im Vordergrund (s. Tabelle 3).

Alter	Typische AP		Atypische AP		Nichtkardialer Thoraxschmerz	
	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	5
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

Tabelle 3: Vortestwahrscheinlichkeit hinsichtlich des Vorliegens einer KHK¹³

Die wichtigsten Parameter zum Berechnen der Vortestwahrscheinlichkeit sind Alter, Geschlecht und die Art der klinischen Beschwerden.¹³ Bei Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit unterhalb von 15% wird keine weitere Diagnostik empfohlen. Bei Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit über 85% sollte direkt eine invasive Diagnostik mittels Koronarangiographie durchgeführt werden. Bei Werten zwischen 15-85% wird zunächst ein nicht-invasives Procedere empfohlen.

Nicht-invasive Diagnostik der KHK

Bei der nicht-invasiven Diagnostik kommen die Stress-Echokardiographie, die Myokardszintigraphie, die kardiale Stress-Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die Koronar-CT in Frage. Die Ergometrie ist in der klinischen Praxis noch weit verbreitet, spielt aber aufgrund der niedrigen diagnostischen Genauigkeit nur noch eine untergeordnete Rolle.

Ergometrie

Mittels körperlicher Belastung wird unter kontrollierten Bedingungen eine Steigerung des Herz-Zeit-Volumens und des Sauerstoffverbrauchs erreicht. Bei Patienten mit einer relevanten KHK wird durch unzureichende Sauerstoffversorgung eine myokardiale Ischämie ausgelöst, welche sich in Form einer ST-Strecken-Veränderung manifestiert.

Eine Metaanalyse aus mehreren Studien zeigt, dass die Genauigkeit der Ergometrie bei der Feststellung der KHK eine mittlere Sensitivität von $68\pm 16\%$ und eine Spezifität von $77\pm 17\%$ besitzt; der positiv prädiktive Wert liegt bei ungefähr 70%.¹⁴ Allerdings ist diese diagnostische Genauigkeit in der klinischen Praxis oftmals nicht zu erreichen. Die Ergometrie ist zudem für Patienten mit Linksschenkelblock oder fehlender körperlicher Belastbarkeit nicht geeignet. Trotz dieser schlechten Sensitivität und Spezifität im Alltag ist die Ergometrie ein weit verbreitetes Verfahren zur Diagnostik bei Verdacht auf KHK. Dies liegt primär an der ubiquitären Verfügbarkeit, der einfachen Durchführbarkeit, aber auch an den geringen Kosten. Die geringe Sensitivität lässt bereits auf eine nicht optimale Screeningmethode für Patienten mit Verdacht auf KHK rückschließen. Gemäß der Leitlinie sollten daher nur Patienten mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit ergometrisch belastet werden.

Stress-Echokardiographie

Der Nutzen des Stressechokardiogramms liegt im Nachweis systolischer Wandbewegungsstörungen als Folge einer belastungsinduzierten Myokardischämie. Das Demaskieren einer Myokardischämie wird hierbei entweder durch eine gleichzeitige körperliche oder eine medikamentöse Belastung mit Dobutamin erreicht. Die Stress-Echokardiographie mit dynamischer Belastung weist eine mittlere Sensitivität von 85% und eine mittlere Spezifität von 79%. Die Dobutamin-Stress-Echokardiographie hat eine vergleichbare Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 84%.¹⁵ Anhand der Wandbewegungsstörungen können bereits vor der weiteren invasiven Diagnostik Rückschlüsse auf die Lokalisation einer Koronarstenose geschlossen werden.

Myokardszintigraphie

Die Myokardperfusionsszintigraphie ist seit Jahrzehnten als bildgebendes Verfahren in der Diagnose und Prognose von Patienten mit stabiler KHK etabliert. Das Funktionsprinzip der Myokardszintigraphie ist die Anreicherung eines Radiopharmakons (Tracer) im Myokard, welcher einen regionalen myokardialen Blutfluss reflektiert. Mit dieser Technik wird die myokardiale Minderperfusion durch verminderte Traceraufnahme gekennzeichnet. Eine myokardiale Durchblutungssteigerung bei der Myokardperfusionsszintigraphie erfolgt entweder ergometrisch oder medikamentös

(Adenosin, Dobutamin). Es ist möglich den Schweregrad und die genaue Lokalisation von reversiblen Perfusionsstörungen und Narbengewebe zu beurteilen. Anhand von Scores [„summed stress score“ (SSS), „summed rest score“ (SRS), „summed difference score“ (SDS)] wird dann der Prozentsatz der Ischämie im Verhältnis zum gesamten Myokard errechnet.¹⁶ Des Weiteren kann eine automatische Quantifizierung von z.B. Narbengewebe und ischämischen Myokardarealen erfolgen, sofern ein Normkollektiv erfasst wurde. Eine direkte Einbindung von Ergebnissen der Myokardperfusionsszintigraphie in therapeutische Entscheidungen ist umsetzbar. Bei einem Anteil ischämischen Myokards von bis zu maximal 10% (entsprechend $\leq 2/17$ Segmenten) ist eine konservative Behandlung mit optimierter medikamentöser Therapie und Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren von Vorteil, wohingegen bei einer Ischämie in mehr als 10% des Myokards Maßnahmen zur myokardialen Revaskularisierung zu bevorzugen sind.¹⁷ Die Myokardszintigraphie hat für die Detektion einer relevanten Koronarstenose bei Patienten mit Verdacht auf KHK eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 97%.¹⁸

Computertomographie der Koronararterien

Die Computertomographie (CT) des Herzens beinhaltet zwei computertomographische Untersuchungen: Zum einen die Errechnung des Kalkscore der Koronarien (Kalziumscore) und zum anderen die CT-Koronarangiographie. Die koronare Kalkscore-Messung wird nativ durchgeführt. Hierbei wird der Kalkgehalt in den atherosklerotisch veränderten Koronararterien radiologisch gemessen. Die Quantifizierung der Läsionen erfolgt meistens durch den Agatston-Score.¹⁹ Es ist jedoch nicht möglich, aus dem Kalzifikationsgrad eines Gefäßes Rückschlüsse über das Vorliegen einer Koronarstenose zu ziehen. Bei der CT-Koronarangiographie werden die Koronararterien nach der Gabe von intravenösen Kontrastmitteln visualisiert. Im Falle des Vorliegens einer Stenose ist eine Aussage über die hämodynamische Signifikanz im Normalfall nicht möglich. Die Spezifität der CT-Koronarangiographie nimmt mit zunehmendem Koronarkalk ab.^{20, 21} Bei einem hohen Koronarkalk ist daher die Aussagekraft der CT-Koronarangiographie stark eingeschränkt. Multizentrische Studien haben gezeigt, dass die CT-Koronarangiographie bei Patienten mit Verdacht auf KHK eine Sensitivität von 95-99% und eine Spezifität von 64-83% aufweist.^{22, 23} Eine direkte Klassifizierung der Stenose hinsichtlich Länge und Kalzifizierung ist zudem ein Vorteil der kardialen CT.

Es besteht außerdem die vielversprechende Möglichkeit der Bestimmung der hämodynamischen Signifikanz von koronaren Stenosen durch CT-basierte FFR (fraktionelle Flussreserve), wobei dieses Verfahren aufgrund der benötigten Rechenleistung bisher in der klinischen Praxis noch keine Anwendung findet. CT-FFR wird aus regulären CT-Datensätzen ohne zusätzliche Bildakquisitionen, Kontrastmittel oder Medikamente gewonnen.²⁴ In einer Meta-Analyse von Gonzalez et al. konnte zusammenfassend gezeigt werden, dass eine gute Korrelation zwischen CT-FFR und dem Goldstandard invasive FFR besteht.²⁵

Kardiale Magnetresonanztomographie

Eine Beschreibung der kardialen MRT sowie der Stellenwert dieses nicht invasiven diagnostischen Mittels erfolgt separat in Kapitel 1.3.

Invasive Diagnostik der KHK

Die nicht-invasiven Tests zeichnen sich ausgenommen der Ergometrie durch eine hohe Sensitivität und eine zufriedenstellende Spezifität aus. Der Goldstandard zur endgültigen Diagnose einer KHK ist jedoch weiterhin die Koronarangiographie. Diese wird primär bei Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit >85%, sowie bei Patienten mit einer Einschränkung der linksventrikulären (LV) Funktion durchgeführt.²⁶ Zudem sollte die Koronarangiographie nach einem positiven nicht-invasiven diagnostischen Test für die KHK in Erwägung gezogen werden.

Das Risiko für Patienten mit stabiler KHK bei einer Koronarangiographie zu verstreben oder einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden beträgt 0,1% bis 0,2%.²⁶ Das Risiko für eine schwere Blutung, die eine Bluttransfusion erfordert, beträgt bei einem transfemoralem Zugang 0,5% bis 2%.²⁵ Dank der zunehmenden Verwendung der A. radialis als Standardzugang kommt es zu einer Abnahme der Blutungskomplikationen. Zudem können die Patienten schneller postinterventionell mobilisiert werden.²⁷ In einer großen multizentrischen Studie mit 8404 Probanden und akutem Myokardinfarkt wurden erneut die Vorteile des radialen Zugangs bestätigt. Der primäre Endpunkt Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall in den ersten 30 Tagen postinterventionell trat nach dem radialen Zugang signifikant seltener auf als bei dem femoralen Zugangsweg. Ebenso waren schwere Blutungen signifikant seltener.²⁸

1.3 Die kardiale Magnetresonanztomographie

Die MRT ist fester Bestandteil der kardiologischen Diagnostik. Mittels der MRT können die kardiale Funktion wie auch die myokardiale Perfusion, mikrovaskuläre Verschlüsse und andere Pathologien detektiert werden. Insbesondere sind relevante Aussagen über die linksventrikuläre Funktion und das linksventrikuläre Volumen möglich. Mittels einer T2-gewichteten Messung können zudem Entzündungsprozesse und Ödeme nachgewiesen werden.

Myokardiale Vitalitätsdiagnostik (Late-Enhancement)

Die myokardiale Vitalitätsdiagnostik ist ein wichtiger Bestandteil der Risikoabschätzung des KHK-Patienten. Alleine durch eine infarktbedingte regionale myokardiale Dysfunktion kann keine Aussage über Vitalität des Myokards getroffen werden.²⁹ Das Grundprinzip bei der myokardialen Vitalitätsdiagnostik stellt die Differenzierung zwischen ischämisch kompromittierten, jedoch vitalem Myokard (sog. „Myokard im Winterschlaf“ oder „hibernating myocardium“) und dem avitalen Narbengewebe dar.³⁰ Die Vitalität wird mit Hilfe des Late Gadolinium Enhancements nachgewiesen (vgl. Kapitel 1.4.4). Bei Gadolinium handelt es sich um eine seltene Erde, die zur Gruppe der Lanthanide gehört. Der Gadoliniumchelatkomplex ist wasserlöslich und weist eine hohe Stabilität auf. Nach intravenöser Applikation verteilt sich das Kontrastmittel zunächst im intravasalen Raum, tritt aber rasch in den extrazellulären Raum über. Die Gadoliniumkomplexe werden metabolisch unverändert mit einer Plasmahalbwertszeit von etwa 90 Minuten ohne nachgewiesene tubuläre Rückresorption renal eliminiert. Bei normal erhaltener Nierenfunktion ist spätestens nach 24 Stunden das Kontrastmittel vollständig ausgeschieden.³¹ Das myokardiale Late Enhancement bewährt sich als ein hervorragender Indikator zur Detektion einer irreversiblen myokardialen Schädigung. Durch die Vitalitätsdiagnostik wird das Ausmaß einer myokardialen Narbe bestimmt und somit die Myokardsegmente differenziert, welche von einer Revaskularisation (vor allem im Falle von chronisch verschlossenen Koronarien) profitieren würden.

Messung der Myokardfunktion

In den letzten Jahren hat sich die MRT als Schnittbildverfahren der Wahl für kardiologische Funktionsdiagnostik als Goldstandard etabliert. Durch die Sequenz- und

Geräteentwicklung kam es zur deutlichen Verbesserung der zeitlichen und räumlichen Auflösung, welche eine genaue Darstellung der Anatomie und Messung von Funktionsparametern erlaubt. Die quantitative Analyse der LV-Funktion erfolgt durch Bestimmung des enddiastolischen Volumens und diastolischen Volumens. Hieraus lassen sich das Schlagvolumen, die Ejektionsfraktion (EF) und als globaler Funktionsparameter das Herzzeitvolumen berechnen. Im Anschluss erfolgt die Bestimmung der Myokardmasse, welche sich als unabhängiger Prädiktor der kardialen Mortalität gezeigt hat. Die myokardiale Masse berechnet sich aus dem myokardialen Volumen multipliziert mit einem Faktor von 1,05, der sich aus dem spezifischen Gewicht des Myokards ergibt. Die Berechnung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina erfolgt bei MRT nach der Simpson-Methode.³³ Dafür werden die Kurzachsenschnitte entlang der langen Herzachse verwendet.

Messung der Myokardperfusion

Die kardiale MRT ermöglicht eine Analyse der Myokardperfusion durch Beurteilung des ersten Kontrastmitteldurchgangs (First-Pass-Effekt) durch den Herzmuskel.³⁵ Neben der visuellen Auswertung der dynamischen Aufnahmen nach reduziertem oder verlangsamtem Kontrastmitteleinstroms können die Aufnahmen semiquantitativ durch Bestimmung der Einwaschgeschwindigkeit des Kontrastmittels in Ruhe und unter Belastung evaluiert werden. Die Einwaschgeschwindigkeit korreliert eng mit der Myokardperfusion.³⁶ Durch computergestützte Berechnungen können nach Durchlauf der Untersuchung aus den entstandenen Bildsequenzen sowohl die subendokardiale als auch die subepikardiale Perfusion bestimmt werden. Anhand der Lokalisierung eines Perfusionsdefektes sind bereits Rückschlüsse auf die von einer signifikanten Stenose betroffene Koronararterie möglich. Besteht dieser im Bereich der Vorderwand, ist wahrscheinlich der Ramus interventrikularis anterior betroffen. Entsprechend der Versorgungsgebiete ist eine Seitenwandischämie mit einer Stenose im Bereich des Ramus circumflexus (RCX), eine Hinterwandischämie mit einer Stenose im Bereich der rechten Koronararterie (RCA) assoziiert.

Stress-MRT: Beurteilung Myokardperfusion

Bis vor einigen Jahren war die Standardindikation zur Durchführung einer kardialen MRT die Diagnostik angeborener Herzfehler, Bestimmung von Muskelmasse und

ventrikulärer Volumina, kardialer Tumoren, Erkrankung der thorakalen Gefäße, des Perikards sowie von Kardiomyopathien.³⁸ Durch technische Fortschritte hat sich das Spektrum der kardialen MRT wesentlich erweitert. Das Indikationsspektrum für die kardiale MRT bei KHK ist in Tabelle 4 zusammengefasst.³⁹

Indikationen bei koronarer Herzerkrankung	Klasse
Beurteilung globale links- und rechtsventrikuläre Funktion und Masse	I
Erfassung einer stressinduzierten Wandbewegungsstörung (Dobutamin-Stress-MRT)	II
Erfassung eines stressinduzierten Perfusionsdefektes (Adenosin-Stress-Perfusion)	II
Koronaranomalien	I
Bypassverschluss	II
Erfassung und Beurteilung eines akuten oder chronischen Myokardinfarkts	I
Detektion von vitalem Myokard	I
Erkennung eines ventrikulären Thrombus	II

Tabelle 4: Klasse-I- und -II-Indikationen für die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie bei koronarer Herzerkrankung³⁹

Bedingt durch eine starke Autoregulation der Myokarddurchblutung kann es auch bei hochgradigen Stenosen kompensatorisch zu einem adäquaten Blutfluss kommen. Aus diesem Grund tritt eine Ischämie nur unter Provokationsbedingungen auf und kann z.B. auch nur unter Belastungstests erfasst werden. Durch Belastung kommt es zur Erschöpfung der Koronarreserve und zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf distal einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose. Nachfolgend kommt es zu Kontraktionsstörungen des Myokards.

Die Stress-MRT stellt eine sichere Möglichkeit zur Ischämiediagnostik bei Verdacht auf eine KHK oder bei Verdacht auf Progress der KHK dar. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Stress-MRT den Nachweis hämodynamisch relevanter Stenosen mit hoher diagnostischer Genauigkeit erlaubt. Eine Metaanalyse aus 26 Studien zeigte eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 85% bei Erkennung der relevanten koronaren Stenosen.⁴¹ In einer neueren Studie stellten Nagel et al. eine Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 90% fest.⁴² Im Vergleich zu der weitverbreiteten Ergometrie

sind diese Werte deutlich besser.⁴³ Zudem ist eine regionale Zuordnung der belastungsinduzierten Ischämie bei Belastungs-EKG nicht möglich.

Ein weiterer Vorteil der MRT liegt in der Darstellbarkeit der Myokardfunktion in allen Dimensionen begründet. Dies führt zu einer guten Reproduzierbarkeit der Aussagen, was die MRT gegenüber der Stress-Echokardiographie überlegen macht.⁴⁴ Die Durchführbarkeit einer Stress-Echokardiographie ist außerdem bei schlechten Schallbedingungen erschwert, des Weiteren gilt die Beurteilung subtiler Wandbewegungsstörungen als komplex, bei der sich selbst bei erfahrenen Ärzten verschiedener Zentren beträchtliche Abweichungen in der Befundungspraxis zeigen.⁴⁵

Kardiale Stress-MRT mit Adenosinbelastung

Die pharmakologische Belastung mit Adenosin bietet in Kombination mit MRT Möglichkeiten eine Minderperfusion des Myokards zu erfassen.⁴⁶ Adenosin ist ein endogenes Purinnukleotid und wird in fast allen Körperzellen gebildet. Durch Aktivierung der A₂-Rezeptoren kommt es zur vasodilatatorischen Wirkung, wodurch die Koronarreserve nahezu vollständig ausgeschöpft wird. Nach intravenöser Gabe entfaltet Adenosin seine Wirkung in wenigen Sekunden, der maximale Koronarfluss wird nach 1 Minute erreicht. Adenosin besitzt eine Halbwertszeit von weniger als 10 Sekunden. Aus diesem Grund ist die provozierte Koronardilatation bereits nach etwa 2,5 Minuten reversibel.⁴⁸

Die Adenosin-Stresstestung erfolgt durch die intravenöse Gabe von Adenosin mit einer Dosis von 140 µg/kg KG/min über einen Zeitraum von vier Minuten. Nach der sich anschließenden Gabe von 0,025 mmol/kg KG Gadoliniumchelat (Gd-DTPA) als Kontrastmittel erfolgt die Perfusionsmessung.

Mit Hilfe der schnellen Messgeschwindigkeiten ist es möglich geworden, 3–7 Kurzachsenschnitte als dynamische Daten aufzunehmen. Dabei wird die Herzbewegung eingefroren und lediglich die Veränderung der Kontraste bei der ersten Kreislaufpassage eines kleinen Kontrastmittelbolus erfasst. Dadurch kann die Myokardperfusion sowohl im Ruhezustand, als auch unter maximaler Vasodilatation (bei Verwendung von Adenosin) gemessen werden. Die dynamischen Aufnahmen können entweder visuell nach einem reduzierten oder verlangsamten Kontrastmitteleinstrom überprüft, bzw. semiquantitativ durch Bestimmung der Einwaschgeschwindigkeit des Kontrastmittels in

Ruhe und unter Belastung evaluiert werden. Die Einwaschgeschwindigkeit korreliert hierbei eng mit der Myokardperfusion.⁴⁹ Die Quantifizierung von myokardialen Perfusionsveränderungen in Ruhe und unter pharmakologischer Belastung ist von besonderer klinischer Bedeutung, da eine Verminderung der Myokardperfusion den ersten Schritt in der Ischämiekaskade darstellt und somit ein empfindlicher Parameter für das Vorliegen einer myokardialen Ischämie ist. Für die Bestimmung der Myokardperfusion bestehen sowohl Indikationen als auch Kontraindikationen, welche im Folgenden dargestellt werden.

Die derzeit verfügbaren Kontrastmittel sind „extrazelluläre“ Kontrastmittel, welche schnell aus dem Gefäßbett in den extrazellulären Raum diffundieren. Daher ist eine absolute Quantifizierung des myokardialen Blutflusses nur unter Nutzung von komplexen mathematischen Verfahren möglich. Für die Praxis hat sich ein semiquantitativer Ansatz als nützlich erwiesen. Hierbei wird das Verhältnis der Myokardperfusion unter pharmakologischem Stress und in Ruhe für jedes einzelne Myokardsegment anhand der Steigung der Signalintensitätszeitkurven bestimmt. Dies wird als myokardialer Perfusions-Reserve-Index bezeichnet.⁵⁰ Durch diesen Index ist eine sichere Unterscheidung von Patienten mit und ohne hämodynamisch wirksame Koronarstenosen möglich.

Kontraindikationen zur Adenosin-Stress-MRT⁴⁷

- Hypotonie < 80 mmHg systolisch
- Akuter Myokardinfarkt in den vergangenen 48h
- Vorliegen einer hochgradigen Aortenklappenstenose
- Instabile Angina pectoris
- Bekannte Hauptstammstenose
- Laufende Dipyridamol-Therapie
- Einnahme von Methylxanthin in den vergangenen 12h
- Asthma bronchiale (ggf. COPD)
- Höhergradige AV-Blockierungen, Sick-Sinus-Syndrom

Kardiale Stress-MRT mit Dobutamin

Dobutamin führt zur Herzfrequenzsteigerung und Erhöhung der Kontraktilität des Myokards und somit zum erhöhten Sauerstoffverbrauch. Dies induziert in den Segmenten mit einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose eine Ischämie und Wandbewegungsstörung.⁴⁶ Es wird ein Protokoll mit 10, 20, 30 und 40 µg Dobutamin/kg KG/Minute für jeweils 3 Minuten verwendet bis die alterskorrigierte Zielherzfrequenz ($[(220 - \text{Alter}) \times 85\%]$) erreicht ist. Es werden 3 Kurzachsenschnitte und 3 Längsachsenschnitte als Cine-Serien aufgenommen. Dabei wird eine „steady-state free precession technique“ (SSFP) zur Akquisition verwendet. Mit Hilfe dieser Sequenz weist das Blut ein hohes Signal auf und das benachbarte Myokard stellt sich dunkel dar, sodass das Endokard deutlich abgegrenzt werden kann. Mit den aktuellen MR-Tomographen kann eine Schicht mit einer zeitlichen Auflösung von ca. 35 ms und einer räumlichen Auflösung von ca. 1,5×2 mm innerhalb von 6–10 s und während eines Atemstopps erfolgen.

Nachfolgend werden die auf verschiedenen Belastungsstufen erfassten Cine-Aufnahmen miteinander verglichen. Bei gesundem Myokard nimmt die Wanddicke sowie Endokardbewegung bei jeder Belastungsstufe zu. Im ischämischen Myokard kommt es zunächst zu einer Zunahme, bei steigender pharmakologischer Belastung zu einer Abnahme der systolischen Wanddicke und der Endokardbewegung.⁴⁷ Vitales Myokard, also Myokard mit einer Wandbewegungsstörung in Ruhe, welches durch eine Revaskularisation normalisiert werden kann (sog. „hibernating myocardium“), zeigt unter niedrigdosiertem Dobutamin (bis 10 µg Dobutamin/kg KG/min) ebenfalls eine Verbesserung im Gegensatz zu irreversibel geschädigtem (nekrotischem) Myokard. Die Genauigkeit der Stress-MRT gegenüber der Koronarangiographie beträgt 86% gegenüber der Stress-Echokardiographie 76%.⁵¹ Daher kann diese Methode nicht nur als Screening-Verfahren bei Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer KHK, zum Beispiel Wandbewegungsstörungen in Ruhe, sondern auch als Verlaufskontrolle, z.B. nach bereits erfolgter Revaskularisation oder Myokardinfarkt angewandt werden.⁵²

1.4 Biochemische Diagnostik bei Patienten mit KHK

Kardiales Troponin – Pathophysiologie und Biochemie

Troponin ist ein Strukturprotein. Die einzelnen Unterformen – Troponin T (TnT), Troponin C und Troponin I werden durch Unterschiede im N-terminalen Ende des Proteinmoleküls definiert. Troponin T und I kommen fast ausschließlich im Myokard vor und können mit einer hohen Sensitivität und Spezifität eine Myokardschädigung nachweisen.^{53,54,55}

Der größte Teil des Troponins ist in der Myozyte an das kontraktile Kompartiment gebunden (97% von cTnI und 95% von cTnT), der restliche Teil liegt frei im Cytosol der Myozyten vor.^{57,58} Nach einer myokardialen Schädigung kommt es zur Freisetzung des zytoplasmatischen Troponin-Anteils, welches mit hochsensitiven Tests bereits nach wenigen Minuten nachweisbar ist⁵⁹. Ein weiterer Anstieg des Troponins ist Folge der Zerstörung des Kontraktionsapparates der Myokardzellen. Kardiale Troponine sind myokard- jedoch nicht ischämiespezifisch. Aus diesem Grund ist eine Troponinerhöhung auch bei Patienten mit anderen kardialen Erkrankungen wie Myokarditis, Vorhofflimmern oder auch Contusio cordis nachweisbar.⁵⁹

Arten der Troponin-Messung

Die beiden Troponine T und I werden bei der Diagnostik des akuten Myokardinfarkts als gleichwertig angesehen. Hamm et al. zeigten schon 1997, dass die beiden Parameter über eine hohe Sensitivität und Spezifität verfügen.⁶²

Durch die hochsensitiven Troponinnachweise (hs-Troponin) kann ein Myokardinfarkt bei Patienten mit akutem Thoraxschmerz häufiger und früher nachgewiesen werden. Der diagnostische Schwellenwert für einen Myokardinfarkt ist bei den hochsensitiven Assays definiert worden als das Vorliegen eines kardialen Troponinwerts oberhalb der 99. Perzentile eines gesunden Vergleichskollektivs (oberer Grenzwert) unter Verwendung eines Assays mit einer Messtoleranz (Varianzkoeffizient) $\leq 10\%$ am oberen Grenzwert.⁶³ Der negative prädiktive Wert einer einzigen Bestimmung des hs-Troponins bei Aufnahme beträgt $>95\%$. Durch eine zweite Bestimmung nach 1 bzw. 3 h nähert sich die Sensitivität zur Detektion eines Myokardinfarkts der 100%-Marke.⁶³ Durch die hohe Sensitivität lassen sich allerdings gering erhöhte Troponinwerte auch bei Patienten mit stabiler AP,

bei bestimmten Komorbiditäten (z.B. Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Lungenembolie, Neoplasien) und bei gesunden Individuen finden. Chronische Troponinerhöhungen müssen daher von akuten unterschieden werden. Zudem ist die Kinetik des Troponinwerts, ausgehend von der initialen Bestimmung, elementar für die Interpretation der Werte. Insbesondere bei grenzwertigen Troponinwerten muss im Verlauf eine Veränderung auftreten, die natürliche biologische Variation übertrifft (z. B. 20-50% Anstieg), um einen Myokardinfarkt zu detektieren.

Aktuelle Bedeutung der Troponin-Messung im klinischen Alltag

Die Diagnosestellung, Risikostratifizierung und Behandlung der Patienten mit Verdacht auf ein ACS ohne Veränderung der ST-Strecke (NSTEMI-ACS) stützen sich auf die Bestimmung des Troponins. Kardiale Troponine haben eine höhere Sensitivität und Spezifität als CK und CK-MB bei der Diagnostik eines Myokardinfarktes.⁶³ Aufgrund der guten Sensitivität und Spezifität wurde die Messung des Troponins mit einem hochsensitiven Assay bei Verdacht auf ein ACS von den europäischen Leitlinien mit einer IA Empfehlung versehen.⁶³ Mittels einer Messung bei Aufnahme und einer zweiten Messung schon nach drei Stunden („3-Stunden-Ausschlussprotokoll“) ist hierdurch unter Berücksichtigung der Dynamik eine klare Diagnose möglich.

Nach Veröffentlichung der ESC Leitlinie 2011 wurden mehrere große, multizentrische Studien veröffentlicht, die 0-Stunden/1-Stunden-Protokolle für verschiedene hs-TnT-Tests evaluiert haben. Daher wird in der ESC Leitlinie von 2015 auch eine klare Empfehlung zur Anwendung des 0-/1-Stundenalgorithmus ausgesprochen.⁶³ Die Algorithmen der 0-Stunden/1-Stunden-Protokolle ordnen NSTEMI Verdachtsfälle anhand der test-spezifischen Troponingrenzwerte drei Gruppen zu (NSTEMI ausgeschlossen, NSTEMI fraglich oder NSTEMI wahrscheinlich). Der negative Vorhersagewert der 0-Stunden/1-Stunden-Protokolle für einen NSTEMI liegt bei etwa 98–100% und ist damit mit den bekannten 0-Stunden/3-Stunden-Protokollen identisch.

1.5 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll die Dynamik und somit die diagnostische Möglichkeit des hochsensitiven Troponin T (hs-TnT) bei Verdacht auf KHK unter Adenosinbelastung in der kardialen MRT und unter körperlichen Belastung im Rahmen der Ergometrie untersucht werden. Zudem soll die diagnostische Leistung des hs-TnT in Kombination mit der Durchführung einer kardialen Stress-MRT unter Adenosinbelastung oder eine Ergometrie bei Patienten mit Verdacht auf KHK oder Verdacht auf Progress einer bekannten KHK evaluiert werden.

Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive klinische Registerstudie, die in der Kerckhoff-Klinik durchgeführt wurde.

1.6 Studiendesign

Die Patienten der Studie wurden im Zeitraum 01.01.2010 bis 01.07.2011 eingeschlossen. Die Zustimmung des Ethikrates zur Durchführung der vorliegenden Studie lag bei Studienbeginn vor.

Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit dem Verdacht auf eine KHK oder Verdacht auf Progress einer bekannten KHK und geplanter kardialer MRT oder Ergometrie. Entsprechend wiesen die Patienten eine typische belastungsabhängige stabile Angina pectoris auf.

Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

- Vorliegen von Kontraindikationen zum Durchführen einer kardialen Stress-MRT- oder Ergometrie
- Vorliegen einer Kontraindikation zur Belastung mit Adenosin
- ACS innerhalb der letzten 6 Monaten
- Kardiochirurgischer Eingriff innerhalb der letzten sechs Monate
- Tachykardes Vorhofflimmern
- Patienten jünger als 18 Jahre
- Unfähigkeit, die Untersuchung und Aufklärung zu verstehen bzw. zu unterschreiben
- Fehlende Einverständniserklärung

Zeitlicher Ablauf

Bei allen Patienten, die einer Ergometrie unterzogen wurden oder einen positiven Ischämienachweis in der MRT aufwiesen, wurde eine Koronarangiografie durchgeführt. Eine Blutentnahme erfolgte vor der MRT/Ergometrie (baseline), die zweite wurde unmittelbar nach der MRT/Ergometrie durchgeführt (unmittelbar post). Die letzte Blutentnahme erfolgte 4 Stunden nach der MRT/Ergometrie (post). Insgesamt wurden 7,5 ml Blut in Serumröhrchen entnommen. Das Serum wurde sofort bearbeitet und bei -80 °C zum Test eingefroren.

Im Anschluss zur ersten Blutentnahme erfolgte die Durchführung der kardialen-MRT oder die Ergometrie. Das verwendete Gerät war ein 1.5T Siemens Sonata Scanner (Siemens, Erlangen, Germany).

1.7 Die kardiale MRT

Die Untersuchung beinhaltete die Bestimmung der regionalen Myokardperfusion und der Myokardfunktion unter Einsatz des vasodilatorisch (A_2 -Rezeptoren) wirksamen Adenosin und zusätzlicher Kontrastmittel (KM)-Gabe.

Dazu wurde dem Patienten nach erfolgter Sequenz im Ruhezustand über die Dauer von vier Minuten sowie unter Monitoring (EKG-Überwachung, RR-Überwachung, Pulsoxymetrie) eine Adenosin-Infusionslösung ($140\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$) intravenös appliziert. Nach i.v.-Gabe von $0,025\text{ mmol}/\text{kg KG}$ Gd-DTPA Gadovist® erfolgte die Perfusionsmessung.

Kombiniert wurde die Untersuchung mit einer myokardialen Vitalitätsdiagnostik (Late-Enhancement) zur Identifizierung infarzierter Myokardbezirke/Fibrose/Entzündung. Unmittelbar nach der Untersuchung und 2 bis 4 Stunden nach der Durchführung der kardialen-MRT erfolgten erneute Troponinbestimmungen im Blut. Bei 21 Patienten wurde nach der MRT-Untersuchung eine Koronarangiographie durchgeführt.

1.8 Ergometrie

Ablauf der Ergometrie:

Die Patienten wurden mittels Fahrradergometer in sitzender oder halbsitzender Position belastet. Nach Ausschluss der Kontraindikation für eine Ergometrie wurde die Untersuchung durch einen medizinisch-technischen Angestellten unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt.

Zunächst erfolgte die Anlage eines Zwölf-Kanal-Oberflächen-EKGs, des Weiteren wurde eine automatische Blutdruckmessmanschette am Arm des Patienten angebracht. Danach erfolgte die Entnahme der Baseline-Blutprobe vor Belastung. Nach einer initialen Ruhephase wurde die Belastungsuntersuchung anhand eines definierten Protokolls gemäß World Health Organisation (WHO) Schema 50/25 begonnen, das von 25 Watt oder 50 Watt ausgehend eine Belastungssteigerung um jeweils 25 Watt alle zwei Minuten vorsieht.

Während der gesamten Untersuchung wurden die Patienten überwacht (Inspektion, kontinuierliche Messung von Herzfrequenz, Blutdruck (RR), EKG-Analyse) und Beschwerden wurden abgefragt. Die Untersuchung wurde bei Angabe von Beschwerden bzw. gemäß den Abbruchkriterien nach den Leitlinien (siehe unten) beendet und der Abbruchgrund im Protokoll erfasst. Traten keine Beschwerden oder sonstige Gründe für einen frühzeitigen Abbruch der Fahrradergometrie auf, wurde diese bei maximaler Ausbelastung des Patienten beendet. Die empfohlene Gesamtbelastungsdauer von neun bis zwölf Minuten wurde in der Regel nicht überschritten.

Bei Abbruch der Untersuchung bzw. nach maximaler Belastung wurde die zweite Blutabnahme vorgenommen. In der sich anschließenden Nachbelastungsphase wurde das EKG weiter registriert und der Patient bis zum Erreichen von Ausgangsblutdruck und -herzfrequenz (Befund vor Belastungsbeginn) kontrolliert. Nach vier Stunden wurde dem Patienten die dritte Blutprobe entnommen.

Kontraindikationen für Ergometrie:

Die Kontraindikationen für Ergometrie werden in absolute und relative Kontraindikationen eingeteilt.

Absolute Kontraindikationen:

- Akuter Myokardinfarkt
- Instabile AP
- Hochgradige Aortenstenose
- Dekompensierte Herzinsuffizienz

Zu den relativen Kontraindikationen zählen:

- Hauptstammstenose
- Klappenerkrankungen mäßigen Schweregrades
- Bekannte Elektrolytstörungen
- Arterielle Hypertonie (RR > 200 mmHg systolisch, > 110 mmHg diastolisch)
- Tachy- oder Bradyarrhythmie;
- Hypertrophe Kardiomyopathie und andere Formen der Ausflussbahnobstruktion
- Höhergradige AV-Blockierungen
- Physische und/oder psychische Beeinträchtigungen

Abbruchkriterien der Ergometrie

Die Abbruchkriterien werden in absolute und relative Kriterien unterschieden.

Zu den absoluten Kriterien gehören:

- ST-Streckensenkung ≥ 3 mm
- ST-Streckenhebung ≥ 1 mm
- Blutdruckabfall > 10 mmHg (im Vergleich zum Ausgangsblutdruck) mit Zeichen einer myokardialen Ischämie (Angina Pectoris, ST-Senkung)
- Mäßigschwere Angina-Pectoris-Symptomatik
- Schwere Dyspnoe
- Klinische Zeichen einer Minderperfusion (Zyanose)
- Anhaltende (Dauer > 30 s) ventrikuläre Tachykardie
- Erschöpfung des Patienten

- Technische Probleme (defekte EKG-Registrierung, Monitorausfall)

Zu den relativen Kriterien zählen:

- Hypertensive Fehlregulation (RR 230–260 mmHg systolisch gemäß Leitlinie, für die Studie festgelegter Grenzwert 230 mmHg; RR \geq 115 mmHg diastolisch)
- Blutdruckabfall > 10 mmHg (im Vergleich zum Ausgangsblutdruck) ohne Zeichen einer myokardialen Ischämie (keine Angina Pectoris, keine ST-Senkung)
- Polymorphe Extrasystolie, Paare (2 konsekutive ventrikuläre Extrasystolen [VES]), Salven (≥ 3 konsekutive VES)
- Supraventrikuläre Tachykardien
- Bradyarrhythmien
- Auftreten von Leitungsstörungen (höhergradiger AV-Block, Schenkelblock)
- Verstärkte AP-Symptomatik

Die Auswertung der Belastungsuntersuchung erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter. Bei der Untersuchung aufgetretene Symptome wurden im Zusammenhang mit dem EKG-Befund sowie dem Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz leitliniengerecht interpretiert.

Kriterien für eine positive Belastungsuntersuchung sind:⁹⁵

- Horizontale oder deszendierend verlaufende ST-Streckensenkungen von $> 0,1$ mV, 60–80 ms nach dem J-Punkt
- Einsetzen von Angina Pectoris während EST
- Aszendierende ST-Streckensenkungen $\geq 0,15$ mV, 80 ms nach dem J-Punkt

Die EKG-Aufzeichnung erfolgte mit 1 mV/10 mm und 50 mm/s Schreibgeschwindigkeit.

Um die körperliche Belastbarkeit richtig beurteilen zu können, ist eine maximale Ausbelastung des Patienten bei der Belastungsuntersuchung erforderlich, d.h. das Erreichen der maximalen Herzfrequenz (Herzfrequenz 220 minus Alter [Jahre], Standardabweichung von 10–12 Schlägen/min).

Mögliche Ursachen für falsch positive Belastungsuntersuchungen umfassen:⁹⁵

- Kardiale Ursachen:

- Aorten- und kongenitale Vitien, Mitralklappenprolaps, Kardiomyopathien, Ruhetachykardie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Linksschenkelblock, ST-Streckensenkung $> 0,05$ mV in Ruhe
- Extrakardiale Ursachen:
 - Medikamente: Digitalis, Diuretika, α -Methyl-Dopa, Antiarrhythmika, Laxantien, Hormonpräparate, Katecholamine, Psychopharmaka
 - Grunderkrankungen: Arterielle Hypertonie, Thyreotoxikose, Anämie
 - Elektrolytverschiebungen: Hyperventilation, Hypokaliämie
 - CO-Exposition
 - Weibliches Geschlecht

Koronarangiographie

Eine Koronarangiographie wurde für jeden Patienten nach EST, sowie bei Patienten mit einem positiven Ischämienachweis in der Stress-MRT gemäß der standardisierten klinischen Praxis durchgeführt. Als signifikante KHK wurde das Vorliegen einer mindestens 70%igen Stenose einer Koronararterie definiert.

Eine Revaskularisation wurde mittels PCI vorgenommen oder angesichts der Schwere der KHK eine aortokoronare Bypassoperation im Verlauf durchgeführt.

1.9 Datenschutz

Eine Einverständniserklärung zur Speicherung der persönlichen Daten in pseudonymisierter Form sowie zur Untersuchung von Biomarkern wurde von allen Patienten im Rahmen einer standardisierten Aufklärung eingeholt. Die Speicherung und Auswertung der Daten erfolgte unter Beachtung der gültigen Datenschutzgesetze.

1.10 Bestimmung des Troponins

Das hs-TnT wurde im Serum mit dem hochempfindlichen elektro Chemilumineszenz-Immunoassay (hs-cTnT Test Elecsys Analyzer 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) gemessen. Die tiefste Nachweisgrenze (LoB) für das hs-cTnT Assay beträgt 3,0 ng/L, die Nachweisgrenze (LoD) 5 ng/L mit dem 99. Perzentil bei einer Konzentration von 14,0 ng/L. Die niedrigste messbare Konzentration mit einem Variationskoeffizienten (CV) $< 10\%$ für diesen Test ist 13,5 ng/L.⁶³

1.11 Auswertung

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels der Software IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, IL). Die kontinuierlichen Variablen wurden dabei als Mittelwert mit Angabe der Standardabweichung dargestellt. Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Beim Vergleich der Mittelwerte wurden Tests für normalverteilte Stichproben und nicht parametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben angewendet. Der Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Tests.

Die kategorisierten Daten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei allen durchgeführten Tests wurde eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung durchgeführt, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

Ergebnisse

1.12 Allgemeine Patienten-Charakteristika

In dem Zeitraum von 01.01.2010 bis 01.07.2011 wurden 98 Patienten in diese monozentrische Registerstudie eingeschlossen. Alle Patienten hatten bereits ambulant einen Stresstest, welcher als positiv befundet wurde.

In der ersten Gruppe wurden 53 Patienten eingeschlossen, alle diese Patienten unterzogen sich zunächst einer Ergometrie und anschließend einer Koronarangiographie. Von den 53 Patienten zeigten 27 Patienten eine unauffällige Belastungsuntersuchung (-EST) und 26 Patienten ein auffälliges Ergometrieergebnis (+EST). Koronarangiographisch wurde bei insgesamt 39 Patienten das Vorliegen einer KHK mit relevanter Stenosierung (koronarangiographisch estimerter Stenosegrad $\geq 70\%$) nachgewiesen. Zur Ergebnisauswertung werden die Parameter folgendermaßen einander gegenübergestellt: +EST vs. -EST und KHK vs. nicht signifikante KHK.

In der zweiten Gruppe führten wir bei 45 Patienten eine kardiale Stress-MRT durch, 16 Patienten wiesen einen positiven (+MRT) und 29 einen negativen Ischämienachweis (-MRT) auf. Koronarangiographisch wurde bei 33 Patienten aus diesem Kollektiv das Vorliegen einer KHK ausgeschlossen. Zur Ergebnisauswertung werden die Parameter folgendermaßen einander gegenübergestellt: KHK vs. nicht signifikante KHK und +MRT vs. -MRT.

1.13 Vergleich der Patienten mit +EST gegenüber -EST

Von den 53 Patienten zeigten 26 Patienten eine auffällige Ergometrie und 27 Patienten eine unauffällige Belastungsuntersuchung.

Von 26 Patienten mit einer positiven Belastungsuntersuchung waren 20 Patienten (77 %) männlichen Geschlechts. In der -Ergo-Gruppe waren 20 Patienten (74 %) Männer. Das durchschnittliche Alter betrug $65,6 \pm 8,5$ Jahre in der +EST-Gruppe und $66,9 \pm 7,3$ Jahre in der -EST-Gruppe. Somit ist bei diesem Parameter kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen.

Die Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte, dass die arterielle Hypertonie (96% vs. 73%, P: 0,046) und Adipositas (48% vs. 19%, P: 0,04) in der -EST-Gruppe signifikant häufiger auftreten.

Die arterielle Hypertonie war in beiden Gruppen der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor. An zweiter Stelle folgte die Hypercholesterinämie (69% vs. 89%). An Diabetes mellitus waren 31% der +Ergo Patienten gegenüber 56% der -Ergo Patienten erkrankt, und Nikotinabusus gaben 19% (+Ergo) bzw. 15% (-Ergo) der Patienten an. Eine familiäre Disposition für KHK fand sich bei 12% der Patienten der +EST-Gruppe im Gegensatz zu 30% der -EST-Gruppe.

In Bezug auf eine medikamentöse Therapie der Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Des Weiteren fand sich kein Unterschied beim Vergleich der linksventrikulären Ejektionsfraktion ($55,3 \pm 7,7$ % vs. $53,3 \pm 8,4$ %) und der glomerulären Filtrationsrate $94,0$ ml/min/1,73 m² (IQR 81,5–109) vs. $90,0$ ml/min/1,73 m² (IQR 71–104) in beiden Gruppen.

Tabelle 5 zeigt alters- und geschlechtsspezifischen Besonderheiten beider Kollektive, sowie die Bedeutung einzelner Risikofaktoren.

Variablen	+EST		-EST		P-Value
	n=26	(%)	n=27	(%)	
Alter, Mittelwert (SD)	65,5	(8,5)	66,9	(7,3)	>0,9
Männliches Geschlecht, n (%)	20	(77)	20	(74)	0,61
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)					
Arterielle Hypertonie	19	(73)	26	(96)	0,046
Diabetes mellitus	8	(31)	15	(56)	0,1
Hypercholesterinämie	18	(69)	24	(89)	0,099
Momentaner Nikotinabusus	5	(19)	4	(15)	0,38
Familiäre Disposition	3	(12)	8	(30)	0,18
Adipositas	5	(19)	13	(48)	0,04
Linksventrikuläre					
Ejektionsfraktion, Mittelwert (SD)	55,3	(7,7)	53,3	(8,4)	0,55
Laborwerte, Median (IQR)					

Ergebnisse

Glomeruläre Filtrationsrate [mL/min/1.73m ²]	94,0	(IQR 81,5–109)	90,0	(IQR 71–104)	0,52
Kreatinin [mg/dL]	0,87	(IQR 0,73–1,13)	0,88	(IQR 0,8–0,99)	0,92
Medikation, n (%)					
Betablocker	18	(69,2)	21	(77,8)	0,72
ASS	14	(53,8)	20	(74,1)	0,21
Statin	15	(57,7)	17	(63)	>0,99
ACE-Hemmer/AT-1-Blocker	13	(50,0)	21	(77,8)	0,06
Vorbekannte KHK, n (%)					
PCI in Vorgeschichte	7	(26,9)	6	(22,2)	
vorhandene CABG	9	(34,6)	6	(22,2)	

Tabelle 5: Allgemeine Patienten-Charakteristika im Vergleich von +EST gegenüber -EST Patienten

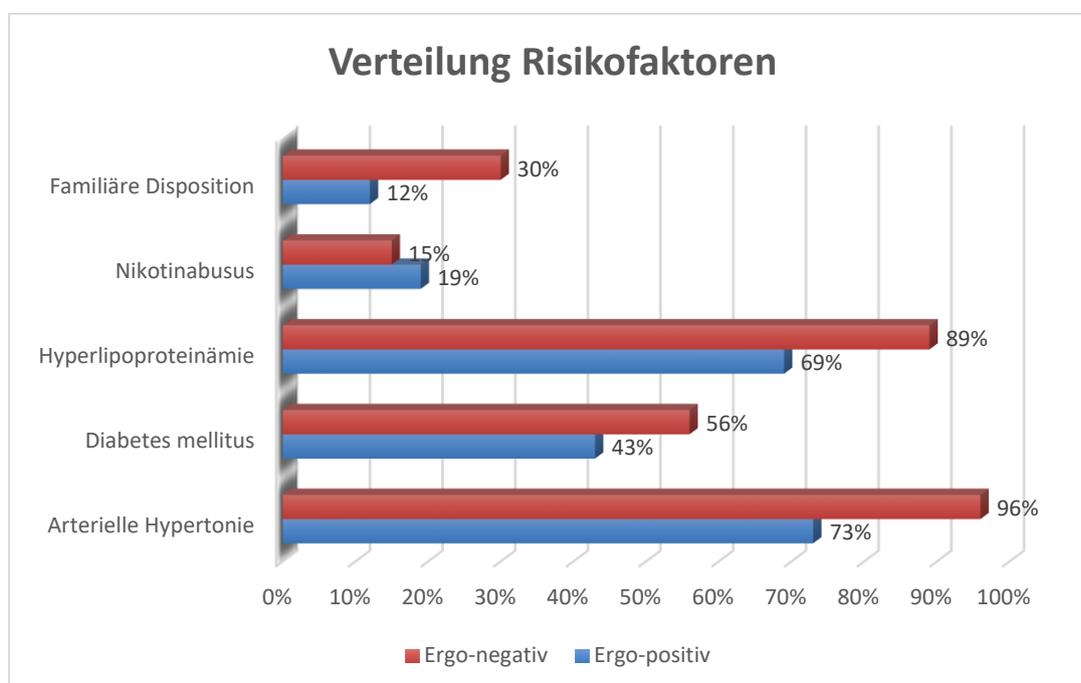


Abbildung 6: Allgemeine Patienten-Charakteristika im Vergleich von +EST gegenüber -EST Patienten

Ergebnisse

Die in der Ergometrie durchschnittlich erbrachte Leistung lag bei $112,2 \pm 27,8$ Watt in der Gruppe der Patienten mit positiver Belastungsuntersuchung und $114,8 \pm 39,4$ Watt in der Patientengruppe mit negativer Belastungsuntersuchung. Die Angina pectoris war in den beiden Gruppen das häufigste Abbruchkriterium und war im +EST-Gruppe signifikant höher (100% vs. 89%, $P < 0,0001$).

Ergebnisse

Variablen	+Ergo		-Ergo		P- Valu e
	n=26		n=27		
Watt, Mittelwert (SD)	111,2	± 27,8	114,8	± 39,4	0,97
Abbruchkriterien, n (%)					
Angina Pectoris	23	(89)	27	(100)	0,000 1
Dyspnoe	6	(23)	3	(11)	0,29
Erschöpfung	13	(50)	20	(77)	0,093
Hypertensive Entgleisung	3	(12)	4	(15)	> 0,99
ST-Senkung, n (%)	47	(88,7)	0		0
Hämodynamische Parameter, Mittelwert (SD)					
Herzfrequenz in Ruhe (bpm)	68,6	± 9,6	67,3	± 17,8	0,24
Maximale Herzfrequenz (bpm)	128,4	± 24,6	109,2	± 12,9	0,001
Systolischer Blutdruck in Ruhe (mmHg)	132,9	± 18	132,7	± 21,3	0,97
Systolischer Blutdruck maximal (mmHg)	187,4	± 35,9	181,8	± 33,3	0,81
Diastolischer Blutdruck in Ruhe (mmHg)	83	± 16,6	78,6	± 11,8	0,47
Diastolischer Blutdruck maximal (mmHg)	83,1	± 15,2	84,7	± 14,3	0,79
Laborchemische Parameter					
hs-cTnT Anstieg, n (%)	32	(60,4)	21	(43,7)	0,10
hs-cTnT vor Belastung	< 3,0	(IQR < 3,0-4,2)	<3,0	(IQR <3,0)	0,84
hs-cTnT bei maximaler Belastung, Median (IQR) [ng/L]	< 3,0	(IQR < 3,0–5,4)	<3,0	(IQR < 3,0–3,5)	0,94

hs-cTnT 4 h nach

Belastung, Median (IQR) 3,5 (IQR < 3,0–5,4) <3,2 (IQR < 3,0–9,5) 0,86
[ng/L]

Tabelle 6: Prozedurale und laborchemische Charakteristika im Vergleich von +Ergo gegenüber -Ergo Patienten

Die Baseline-Konzentrationen von hs-TnT-Werte zeigten bei Patienten mit positivem und negativem Belastungsergebnis keinen signifikanten Unterschied. Die Bestimmung von hs-TnT-Konzentrationen bei maximaler Belastung und 4 Stunden nach Belastung erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

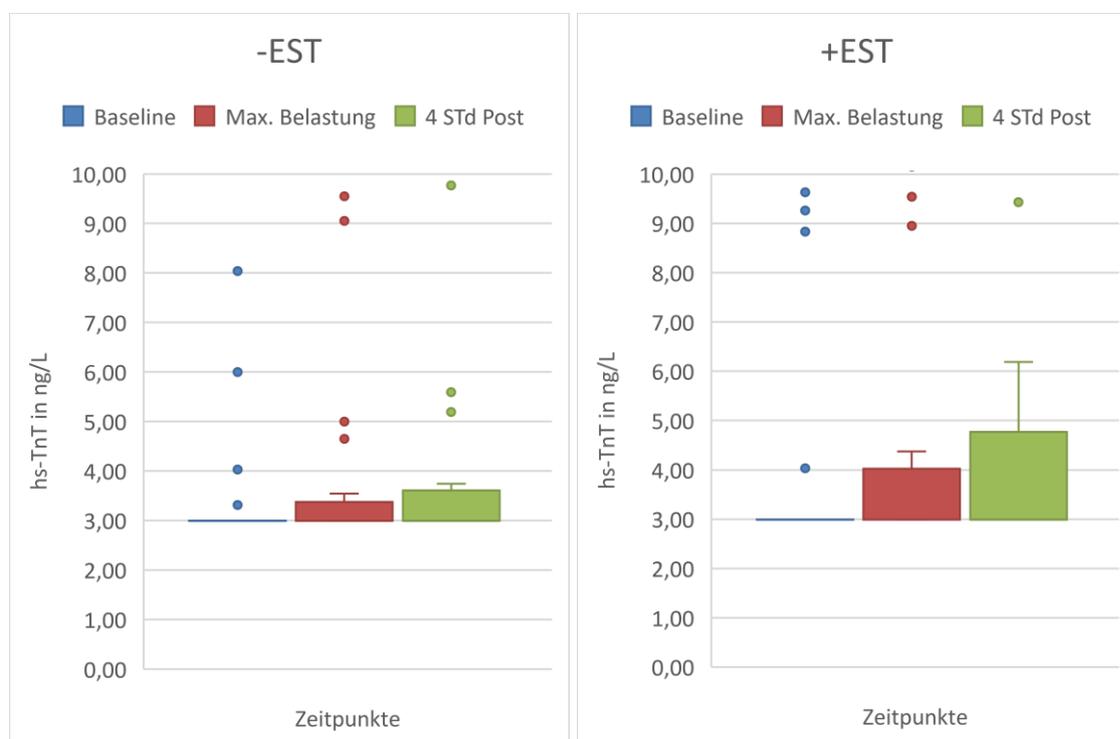


Abbildung 7: hs-TnT (Median, interquartile range [IQR]) zur Baseline und während Ergometrie. Die Kreise zeigen abweichende Datenpunkte an.

1.14 Vergleich der Patienten mit und ohne KHK nach Ergometrie:

Von den insgesamt 53 untersuchten Patienten nach Ergometrie wurde bei 39 Patienten, davon 34 männlichen Geschlechts (87%) eine KHK nachgewiesen (KHK-Gruppe). Bei 14 Patienten, wovon 6 Männer (43%) waren, wurde eine signifikante KHK

ausgeschlossen (keine KHK). Das durchschnittliche Alter unterschied sich bei beiden Gruppen nicht signifikant ($67 \pm 7,9$ Jahre vs. $64,1 \pm 7,7$ Jahre).

Die Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte, dass die arterielle Hypertonie in beiden Gruppen am häufigsten vertreten war ohne signifikanten Unterschied (87% vs. 79%). Die Anzahl der Patienten mit Nikotinabusus war in der KHK-Gruppe signifikant höher (21% vs. 7%, P: 0,049). Die Betrachtung der weiteren Risikofaktoren ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen: Hypercholesterinämie (82 % vs. 71 %), Diabetes mellitus (51% vs. 21%), Adipositas (33% vs. 36%) und familiäre Disposition bzgl. KHK (21% vs. 21%).

Die Anzahl der Patienten mit KHK, welche ACE-Hemmer (71,8% vs. 42,9%, P: 0,013) und Statine (77,4% vs. 21,4%, P: 0,001) einnehmen, ist im Vergleich zu den Patienten ohne KHK signifikant höher. Die Patienten mit einer signifikanten KHK hatten eine signifikant bessere LV-Funktion im Vergleich zu Patienten ohne KHK (52,7 % vs. 58 %, P: 0,036). Der Kreatinin-Wert (0,87 mg/dL vs. 0,88 mg/dL, P: 0,92) zeigte in den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 7 zeigt alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten beider Kollektive, sowie die Bedeutung einzelner Risikofaktoren.

Variablen	KHK		nichtsignifikante KHK		P-Value
	n=39		n=14		
Alter, Mittelwert (SD)	67	(7,9)	64,1	(7,7)	0,2
Männliches Geschlecht, n (%)	34	(87)	6	(43)	0,001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)					
Arterielle Hypertonie	34	(87)	11	(79)	0,37
Diabetes mellitus	20	(51)	3	(21)	0,061
Hypercholesterinämie	32	(82)	10	(71)	0,45
Momentaner Nikotinabusus	8	(21)	1	(7)	0,049
Familiäre Disposition	8	(21)	3	(21)	> 0,9
Adipositas	13	(33)	5	(36)	0,73

Ergebnisse

Linksventrikuläre					
Ejektionsfraktion, Mittelwert (SD)	52,7	(8,0)	58	(4)	0,036
Laborwerte, Median (IQR)					
Glomeruläre Filtrationsrate [mL/min/1.73m ²]	91	(IQR 79,0 – 107,0)	96,0	(IQR 82,0– 106,0)	0,84
Kreatinin [mg/dL]	0,88	(IQR 0,8–1,06)	0,8	(IQR 0,72–1,2)	0,42
Medikation, n (%)					
Betablocker	30	(76,9)	9	(54,3)	0,099
ASS	27	(69,2)	7	(50,0)	0,078
Statin	29	(77,4)	3	(21,4)	0,001
ACE-Hemmer/AT-1-Blocker	28	(71,8)	6	(42,9)	0,013
Vorbekannte KHK, n (%)					
Keine	45	(73,8)	23	(57,5)	0,17
PCI in Vorgeschichte	16	(26,2)	17	(42,5)	
vorhandene CABG	13	(33,3)	0		
	14	(35,9)	0		

Tabelle 7: Allgemeine Patienten-Charakteristika im Vergleich von KHK gegenüber Patienten ohne KHK

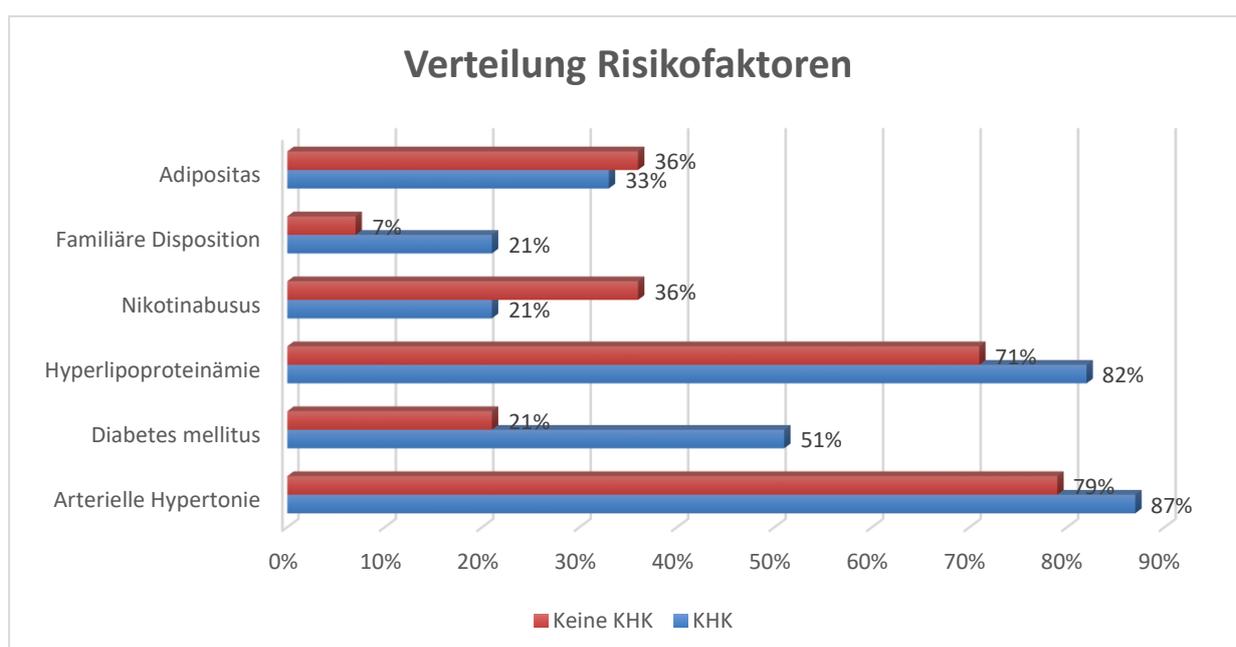


Abbildung 8: Allgemeine Patienten-Charakteristika im Vergleich von Patienten mit KHK und ohne signifikante KHK

Alle Patienten wurden nach Ergometrie koronarangiographiert. Hierbei konnte in der Ergo-positiven-Gruppe bei 18 (69,2%) Patienten eine KHK diagnostiziert werden und bei 8 (30,8%) Patienten eine KHK ausgeschlossen werden. Bei der Ergo-negativen-Gruppe zeigten 21 (77,8%) Patienten eine KHK, bei 6 (22,2%) Patienten wurde eine KHK ausgeschlossen.

Die in der Ergometrie durchschnittlich erbrachte Wattzahl lag bei $118 \pm 34,9$ Watt in der KHK-Gruppe gegenüber $99,3 \pm 27,9$ Watt in der Gruppe mit nichtsignifikanter KHK. Häufigstes Abbruchkriterium war in der KHK-Gruppe periphere muskuläre Erschöpfung (69%) gefolgt von dem Auftreten von Angina Pectoris (41%), bei 10% der Patienten wurde die Untersuchung aufgrund einer hypertensiven Entgleisung abgebrochen. Dyspnoe führte bei den Patienten in der KHK-Gruppe signifikant seltener zum Abbruch der Belastungsuntersuchung (10% vs. 36%). Die Patienten ohne KHK wiesen eine signifikant höhere Herzfrequenz in Ruhe ($78 \pm 20,2$ vs. $64,1 \pm 9$, P: 0,006) und in maximaler Belastung ($113,5 \pm 17,7$ vs. $132,9 \pm 25,8$, P: 0,012) auf. Patienten mit einer signifikanten KHK hatten eine signifikant schlechtere LV-Funktion im Vergleich zu den Patienten ohne KHK ($52 \pm 8,8\%$ vs. $58 \pm 4\%$, P: 0,036).

Die Betrachtung der weiteren Abbruchkriterien zwischen den beiden Gruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Variablen	KHK		Keine KHK		P- Valu e
	n=39		n=14		
Watt, Mittelwert (SD)	118	$\pm 34,9$	99,3	$\pm 27,9$	0,08
Abbruchkriterien, n (%)					
Angina Pectoris	16	(41)	7	(50)	0,75
Dyspnoe	4	(10)	5	(36)	0,044
Erschöpfung	27	(69)	6	(43)	0,11
Hypertensive Entgleisung	4	(10)	3	(21)	0,36
Positiver EST	18	(46)	8	(57)	0,31
Hämodynamische Parameter, Mittelwert (SD)					

Ergebnisse

Herzfrequenz in Ruhe (bpm)	64,1	± 9	78,6	± 20,2	0,006
Maximale Herzfrequenz (bpm)	113,5	± 17,7	132,9	± 25,8	0,012
Systolischer Blutdruck in Ruhe (mmHg)	132,9	± 20	132,5	± 18,7	0,9
Systolischer Blutdruck maximal (mmHg)	182,2	± 28,7	190,9	± 47,5	0,4
Diastolischer Blutdruck in Ruhe (mmHg)	79,5	± 15,2	84,1	± 11,7	0,14
Diastolischer Blutdruck maximal (mmHg)	84,3	± 13,6	82,9	± 17,6	0,99
Laborchemische Parameter					
hs-cTnT-Anstieg, n (%)	37	(60,6)	17	(42,5)	0,22
Hs-cTnT vor Belastung	<3,0	(IQR <3,0-4,0)	<3,0	(IQR <3,0)	0,026
hs-cTnT bei maximaler Belastung, Median (IQR [ng/L])	<3,0	(IQR <3,0-5,0)	<3,0	(IQR <3,0)	0,064
hs-cTnT 4 h nach Belastung, Median (IQR [ng/L])	<3,0	(IQR <3,0-6,2)	<3,0	(IQR <3,0)	0,01

Tabelle 8: Prozedurale und laborchemische Charakteristika im Vergleich von Patienten mit KHK gegenüber Patienten mit nichtsignifikanter KHK

Die Baseline-Konzentrationen der hs-TnT-Werte sowie 4 Stunden nach Belastung waren bei Patienten mit KHK signifikant höher im Vergleich zu den Patienten ohne KHK. Die Bestimmung von hs-TnT-Konzentrationen bei maximaler Belastung zeigten einen Trend zu höheren Werten bei Patienten mit KHK, es ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Ergebnisse

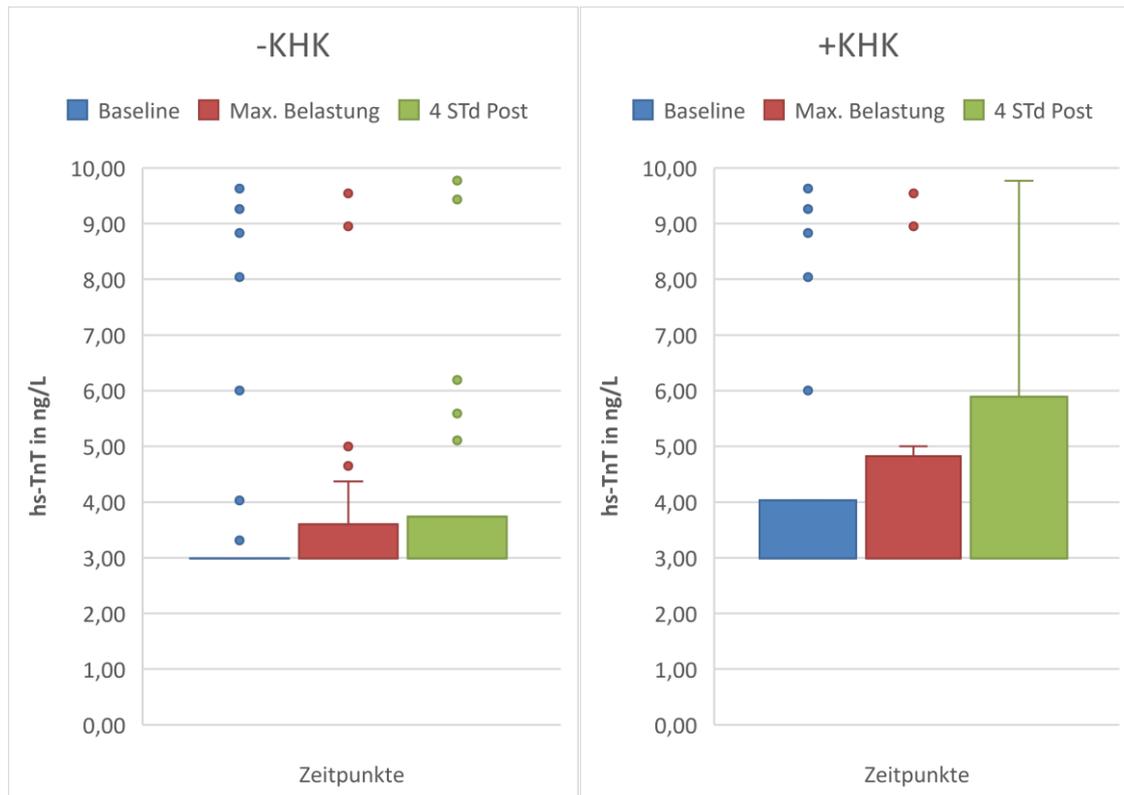


Abbildung 9: hs-TnT (Median, interquartile range [IQR]) zur Baseline und während Ergometrie. Die Kreise zeigen abweichende Datenpunkte an.

1.15 Genauigkeit der Ergometrie zur KHK-Detektion:

Im folgendem Abschnitt wird die Testgenauigkeit von Ergometrie im Alleingang und unter Hinzunahme von hs-TNT für die einer KHK berechnet.

Test	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV
Belastungs-EKG (ohne Biomarker)	46,2%	42,9%	22,2%	69,2%
hs-cTnT-Anstieg				
bei maximaler Belastung	42,9%	69,8%	69,8%	42,9%
4 h nach Belastung	46,4%	80,0%	57,1%	72,2%

Tabelle 9: Testgenauigkeit für die Diagnose einer KHK

Die Ergometrie zeigte eine Sensitivität von 46,2% und eine niedrigere Spezifität von 42,9%. Die Bestimmung von hs-TnT bei maximaler Belastung sowie die Probe vier Stunden nach Belastung zeigte eine Verbesserung der Spezifität auf 69,8 % bzw. 80%. Die Abbildung 10 zeigt für hs-TnT (4 Stunden nach Belastung) die Grenzwertbestimmungskurve, sog. Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve. Die ROC-Analyse zeigt für hs-cTnT eine area under the curve (AUC) von 0,733.

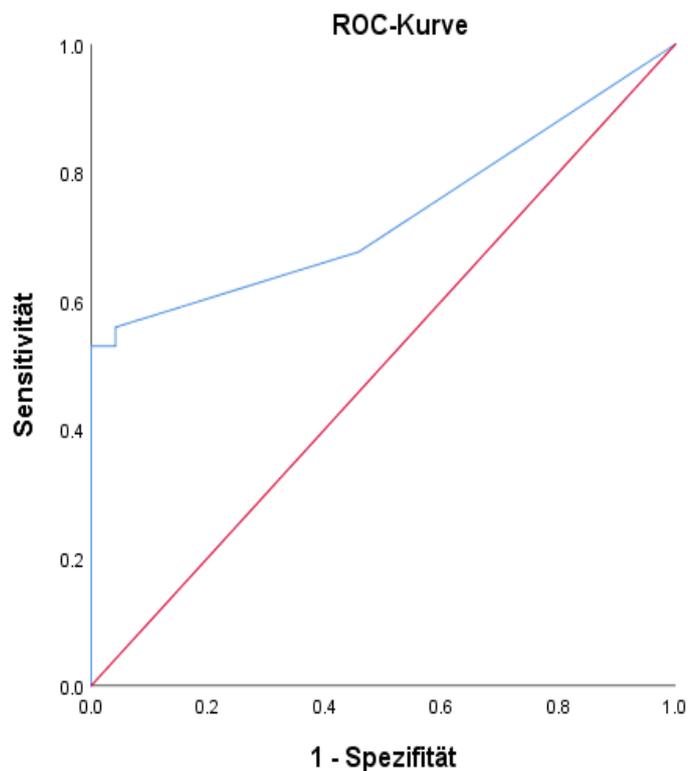


Abbildung 10: ROC-Kurve für hs-cTnT und für das Vorliegen einer nichtsignifikanten KHK

1.16 Vergleich der Patienten mit und ohne Perfusionsdefizit in der MRT

Bei 45 Patienten wurde eine Stress-MRT durchgeführt. Bei 16 (36%) Patienten des Kollektivs zeigte sich in der MRT eine myokardiale Ischämie. Bei 29 (64%) Patienten war der Ischämienachweis negativ.

Tabelle 10 zeigt die alters- und geschlechtsspezifischen Besonderheiten beider Kollektive, sowie die Bedeutung einzelner Risikofaktoren. In beiden Kollektiven überwog der Anteil an männlichen Patienten, das Durchschnittsalter betrug 73,6 (+MRT) bzw. 63,8 Jahre (-MRT), somit waren die Patienten mit positivem Ischämienachweis in der MRT signifikant älter als Patienten ohne Ischämienachweis (73,6 vs. 63,8 Jahre, P: 0,005).

Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren stellte die arterielle Hypertonie in beiden Gruppen den häufigsten kardiovaskulären Risikofaktor dar. Am zweithäufigsten zeigte sich im Gesamtkollektiv die Hyperlipoproteinämie. Deutlich seltener waren die Risikofaktoren Nikotinabusus, genetische Vorbelastung und Diabetes mellitus vertreten. Wie in der Tabelle 10 dargestellt, zeigten sich zwischen den beiden Gruppen (positiver vs. negativer Ischämienachweis in der MRT) wechselseitige relative Häufigkeitsunterschiede, die allerdings nicht statistisch signifikant waren.

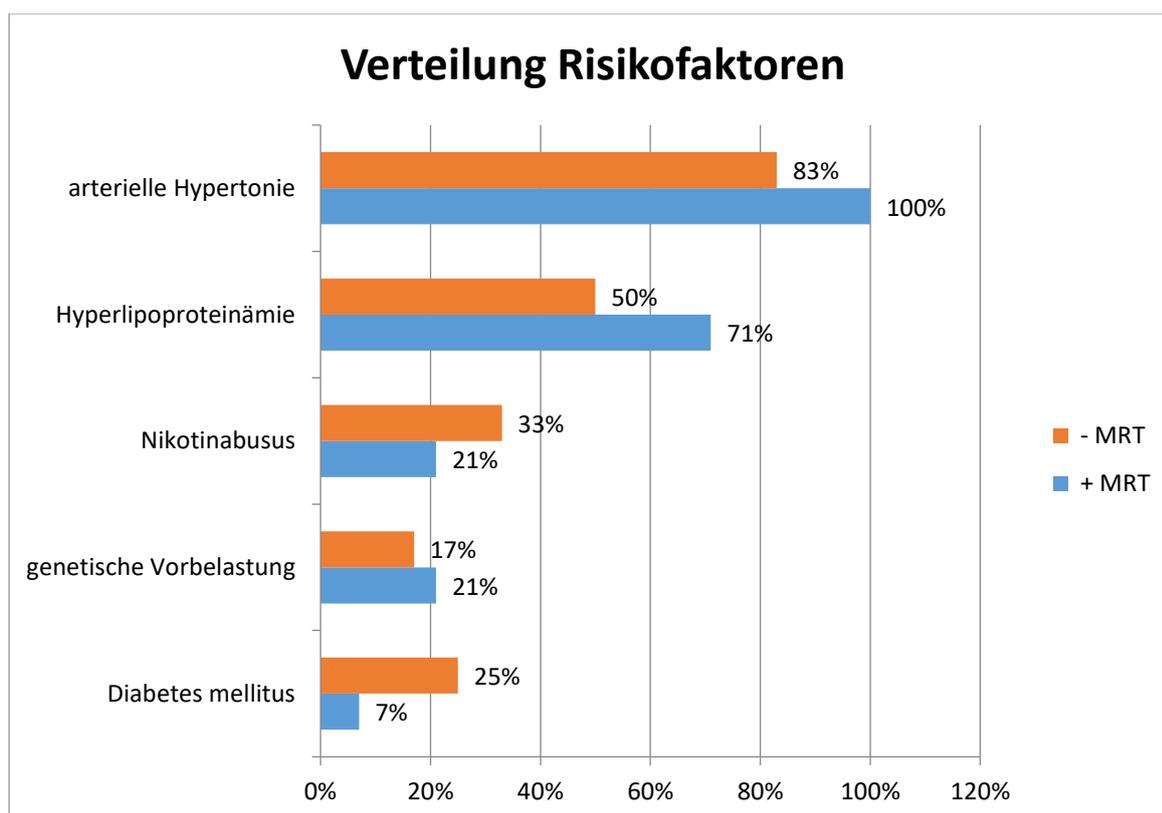


Abbildung 11: Verteilung der Risikofaktoren in beiden Subkollektiven

Alle Patienten mit positivem Ischämienachweis in der MRT waren an arterieller Hypertonie erkrankt, während dieser Risikofaktor bei den Patienten mit negativem Ischämienachweis mit 79,3% vertreten war. Weiterhin wiesen die Patienten der MRT-

positiv-Gruppe häufiger eine Hypercholesterinämie (68,8% vs. 41,4%), eine familiäre Disposition für KHK (31,3% vs. 10,3%) sowie Adipositas (75% vs. 51,7%) auf. Hingegen waren die Risikofaktoren Nikotinabusus (18,8% vs. 27,6%) und Diabetes mellitus-Erkrankung (12,5% vs. 24,1%) häufiger bei den Patienten vertreten, bei denen der Ischämie-Nachweis in der MRT negativ war.

In beiden Subkollektiven wiesen die meisten Patienten mehrere Risikofaktoren auf, was insbesondere die Bedeutung des kumulierten Auftretens für die KHK-Prävalenz unterstreicht.

Variablen	+ MRT		- MRT		P- Value
	n=26		n=27		
Alter, Mittelwert (SD)	73,6	(8,5)	63,8	(11,5)	0,005
Männliches Geschlecht, n (%)	11	(68,8)	22	(75,8)	0,72
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)					
Arterielle Hypertonie	16	(100)	23	(79,3)	0,14
Diabetes mellitus	2	(12,5)	7	(24,1)	0,45
Hypercholesterinämie	11	(68,8)	12	(41,4)	0,13
Momentaner Nikotinabusus	3	(18,8)	8	(27,6)	0,49
Familiäre Disposition	5	(31,3)	3	(10,3)	0,12
Adipositas	12	(75)	15	(51,7)	0,33
Linksventrikuläre					
Ejektionsfraktion, Mittelwert (SD)	49,3	(13)	52,2	(13)	0,15
Laborwerte, Median (IQR)					
Glomeruläre Filtrationsrate [mL/min/1.73m ²]	93,0	(IQR 59,5–104,5)	88,5	(IQR 63,3–116,8)	0,80
Kreatinin [mg/dL]	0,88	(IQR 0,79–1,26)	0,89	(IQR 0,7–1,1)	0,53
Medikation, n (%)					
Betablocker	13	(81,3)	22	(81,5)	>0,9 9

Ergebnisse

ASS	16	(100)	21	(77,7)	0,04
Statin	15	(93,8)	19	(70,4)	0,28
ACE-Hemmer/AT-1-Blocker	14	(87,5)	23	(85,2)	0,39
Laborchemische Parameter					
Hs-cTnT vor Belastung					
hs-cTnT bei maximaler Belastung, Median (IQR [ng/L])	18,8	(IQR 4,9-98,9)	3,0	(IQR 3,0-28,2)	0,033
hs-cTnT 4 h nach Belastung, Median (IQR [ng/L])	19,0	(IQR 7,5-84,3)	3,0	(IQR 3,0-20,1)	0,008
hs-cTnT 4 h nach Belastung, Median (IQR [ng/L])	18,6	(IQR 6,7-71,4)	3,0	(IQR 3,0-16,2)	0,011

Tabelle 10: Allgemeine Patienten-Charakteristika sowie Laborparameter Vergleich von +MRT gegenüber -MRT Patienten

Die hs-TnT Werte der Patienten mit Perfusionsdefizit unterschieden sich signifikant von den Patienten ohne Perfusionsdefizit zu allen drei Zeitpunkten. Die hs-TnT Werte waren somit bei den Patienten mit Perfusionsdefizit zu allen drei Zeitpunkten signifikant höher als bei Patienten ohne Perfusionsdefizit (s. Abbildung 17).

Die folgende Abbildung veranschaulicht die mediane Konzentration von hs-TnT bei Patienten mit und ohne Perfusionsdefizit.

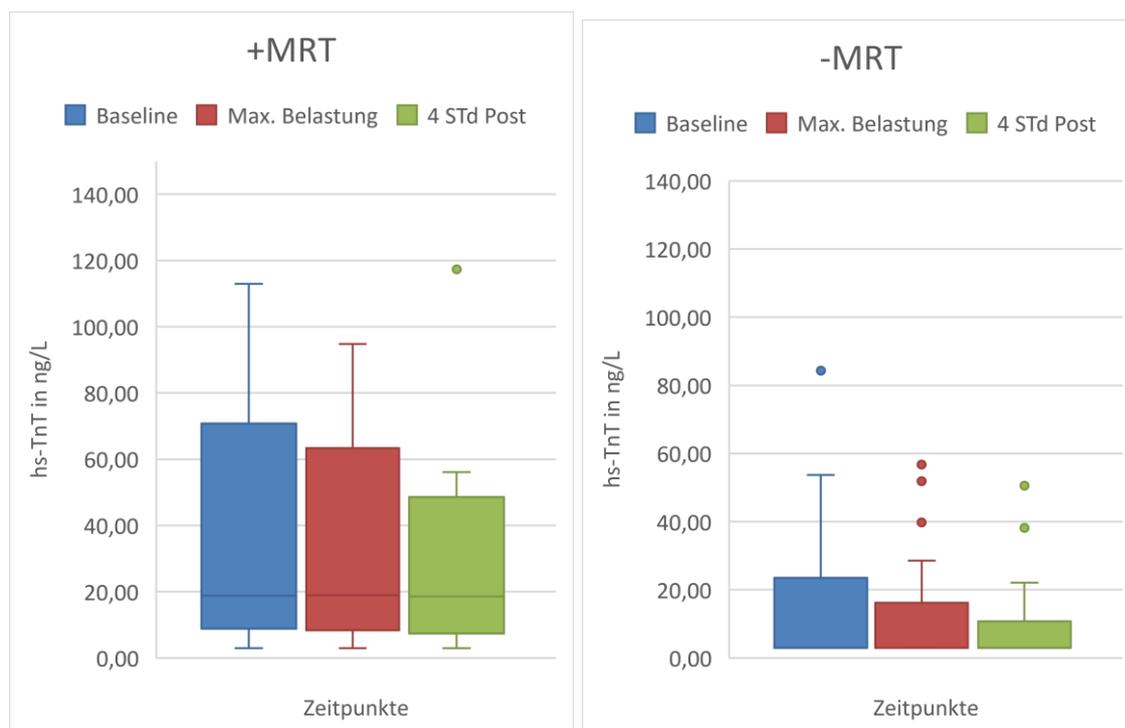


Abbildung 17: hs-TnT Werte bei Patienten mit und ohne Perfusionsdefizit.

1.17 KHK

Die arterielle Hypertonie stellte in beiden Gruppen den häufigsten kardiovaskulären Risikofaktor dar. Patienten mit KHK (koronarangiographisch gesichert) litten im Vergleich zu Patienten ohne KHK deutlich häufiger an einer Hyperlipoproteinämie (77,8% vs. 46,7%) und an Diabetes mellitus (33,3% vs. 20%), allerdings waren die Unterschiede nicht signifikant (Tabelle 11).

Variablen	KHK		nichtsignifikante KHK		P-Value
	n=33		n=10		
Alter, Mittelwert (SD)	70,5	(9,8)	56,6	(10,8)	0,001
Männliches Geschlecht, n (%)	26	(79)	6	(60)	0,39
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)					
Arterielle Hypertonie	32	(97)	6	(60)	0,08
Diabetes mellitus	9	(27)	0	(0)	0,2
Hypercholesterinämie	21	(64)	2	(0)	0,04

Ergebnisse

Momentaner Nikotinabusus	9	(27)	2	(20)	0,64
Familiäre Disposition	6	(18)	2	(20)	0,94
Adipositas	21	(64)	5	(50)	0,48
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Mittelwert (SD)	52,7	(8,8)	59	(3,2)	0,01
Laborwerte, Median (IQR)					
Glomeruläre Filtrationsrate [mL/min/1.73m ²]	89	(IQR 56,5–105,5)	97,0	(IQR 85,8–118,30)	0,33
Kreatinin [mg/dL]	0,9	(IQR 0,76–1,25)	0,75	(IQR 0,69–0,92)	0,12
hs-cTnT [ng/L]	<3,0	(IQR <3,0–4,0)	<3,0	(IQR <3,0)	0,026
Medikation, n (%)					
Betablocker	28	(84,8)	4	(40)	0,25
ASS	33	(100)	3	(30)	<0,001
Statin	29	(87,9)	3	(30)	0,005
ACE-Hemmer/AT-1-Blocker	30	(90,9)	7	(70)	0,33
Laborchemische Parameter					
Hs-cTnT vor Belastung	15,9	(IQR 3,0-48,7)	<3,0	(IQR <3,0-3,0)	0,001
hs-cTnT bei maximaler Belastung, Median (IQR) [ng/L]	13,5	(IQR 3,0–48,9)	<3,0	(IQR <3,0-3,0)	0,001
hs-cTnT 4 h nach Belastung, Median (IQR) [ng/L]	13,4	(IQR 3,0–44,4)	<3,0	(IQR <3,0-3,0)	0,001

Tabelle 11: Allgemeine Patienten-Charakteristika sowie Laborparameter im Vergleich von KHK gegenüber Patienten ohne KHK

Wir verglichen vor, bei maximaler Belastung und 4 Stunden nach Adenosinbelastung die Konzentration von hs-TnT, um hier ggf. eine diagnostische Aussage zu ermöglichen. Die hs-TnT Werte der Patienten mit KHK unterschieden sich signifikant von den Patienten

ohne KHK zu allen drei Zeitpunkten. Die hs-TnT Werte waren somit bei den Patienten mit KHK zu allen drei Zeitpunkten signifikant höher als bei Patienten ohne KHK (s. Abbildung 13).

Die folgende Abbildung veranschaulicht die mediane Konzentration von hs-TnT bei Patienten mit und ohne KHK.



Abbildung 13: mediane hs-TnT-Konzentration bei Patienten mit und ohne KHK im Vergleich

1.18 Genauigkeit der Stress-MRT zur KHK-Detektion:

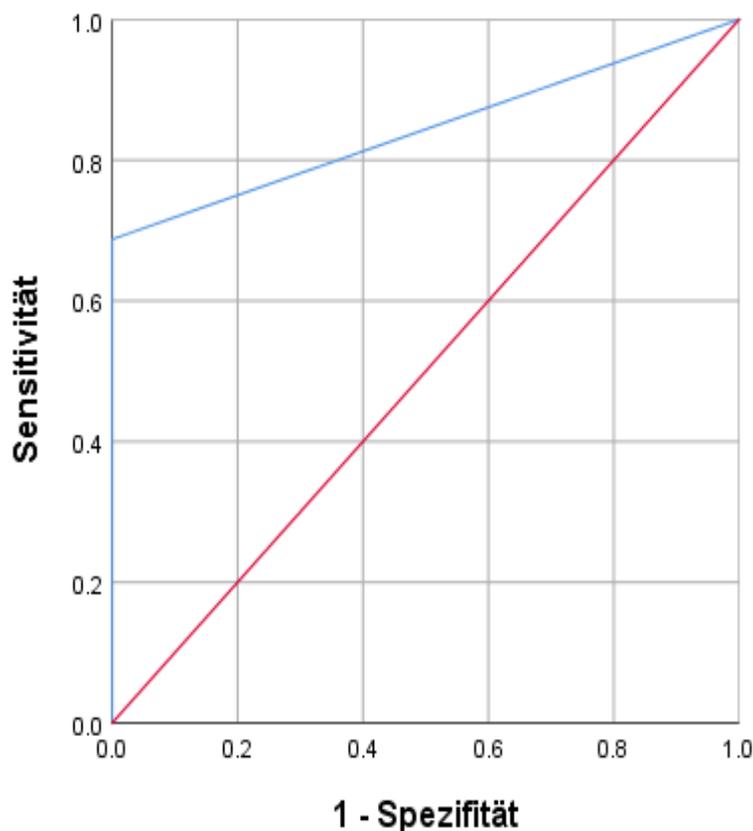
Im folgendem Abschnitt wird die Testgenauigkeit von Ergometrie im Alleingang und unter Hinzunahme von hs-TnT für die Diagnostik einer KHK berechnet.

Test	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV
Stress-MRT (ohne Biomarker)	48,5%	100%	41,1%	100%
hs-cTnT-Anstieg				
bei maximaler Belastung	67,6%	90,0%	45,0%	95,8%
4 h nach Belastung	72,7%	90,0%	50,0%	96,0%

Tabelle 12: Testgenauigkeit für die Diagnose einer KHK

Die Stress-MRT zeigte eine Sensitivität von 48,5% und eine hohe Spezifität von 100%. Die Bestimmung von hs-TnT bei maximaler Belastung sowie die Probe vier Stunden nach Belastung zeigte eine Verbesserung der Sensitivität auf 67,6% bzw. 72,7%. Die Spezifität sank bis auf 90,0%.

Die Abbildung 14 zeigt für hs-TnT (4 Stunden nach Belastung) die Grenzwertbestimmungskurve, sog. Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve. Die ROC-Analyse zeigt für hs-cTnT eine area under the curve (AUC) von 0,844.

**Abbildung 14: ROC-Kurve für hs-TnT und für das Vorliegen einer nicht signifikanten KHK**

Diskussion

Eine frühzeitige und verbesserte Diagnostik der KHK kann zur Reduktion von Mortalität und Morbidität führen. Diese stellt nach wie vor im klinischen Alltag eine große

Herausforderung dar. Patienten mit relevanten Koronarstenosen benötigen eine invasive koronare Revaskularisation wie eine Bypass-Operation oder eine perkutane koronare Intervention. Die Leitlinien empfehlen bei Diagnostik der KHK zunächst eine Risikostratifizierung und nicht-invasive Tests vor der Durchführung einer Koronarangiographie. Allerdings ergab eine Studie, dass trotz der Durchführung nicht-invasiver Tests vor einer Koronarangiographie die diagnostische Ausbeute bei der elektiven Koronarangiographie weniger als 40% betrug.⁸¹ Im Gegensatz zum ACS ist der Nutzen und die Rolle der Troponine bei der stabilen KHK unklar. Es stellt sich die Frage, ob die Bestimmung von hs-TnT während der Ergometrie und MRT die Testgenauigkeit für die Diagnostik einer KHK verbessert oder sogar als einziger diagnostischer Marker verwendet werden kann.

Bevor die Ergebnisse einer kritischen Reflektion mittels Vergleichsdaten aus der Literatur unterzogen werden, sollen an dieser Stelle die wichtigsten Erkenntnisse der vorliegenden Untersuchung noch einmal in einer Zusammenschau dargestellt werden:

Insgesamt wurden bei 53 Patienten mit der Verdachtsdiagnose KHK zusätzlich zur Durchführung einer Ergometrie hs-TnT Werte zu drei Messzeitpunkten bestimmt: Baseline: kurz vor der Ergometrie, bei maximaler Belastung, sowie 4 Stunden nach der Ergometrie. 26 Patienten zeigten einen positiven Belastungstest (+EST) und 27 Patienten einen negativen Belastungstest (-EST). Alle diese 53 Patienten wurden anschließend koronarangiographiert. Hierbei wurde bei 39 Patienten eine KHK diagnostiziert.

Zum anderen wurden in einem weiteren Kollektiv bei 45 Patienten eine Stress-MRT durchgeführt. 16 Patienten wiesen eine positiven (+MRT) und 27 einen negativen Ischämienachweis (-MRT) auf. Auch hier haben wir nach oben genanntem Schema die Troponin-Konzentrationen zu drei Messzeitpunkten gemessen.

Die Hauptaussagen der hier dargestellten Studie sind:

- Im +MRT Kollektiv waren die hs-TnT Werte zu allen Zeitpunkten signifikant höher als im –MRT Kollektiv.
- Die hs-TnT Werte waren bei Patienten mit KHK in beiden Gruppen signifikant höher als bei Patienten ohne KHK
- Die hs-TnT Werte wiesen beim +EST Kollektiv im Vergleich zum -EST Kollektiv einen Trend zu höheren Werten auf, jedoch ohne ausreichende Signifikanz

- Mit Hinzunahme der Troponin-Bestimmung stieg die Spezifität der Ergometrie von 42,9% auf 80% und die Sensitivität der MRT von 48,5% auf 72,7%

1.19 hs-TnT Werte in Relation zum Ergebnis der Ergometrie

Das Belastungs-EKG ist ein weitverbreitetes nicht invasives Verfahren zur Diagnostik einer KHK.⁸² Die fehlende Strahlenexposition, geringe Komplikationsrate (ein Todesfall oder Myokardinfarkt / 2500 Untersuchungen), flächendeckende Verfügbarkeit und geringer technischer Aufwand machen diese Untersuchung für den klinischen Alltag sehr attraktiv.^{82, 83} Allerdings verfügt die Ergometrie über eine niedrige diagnostische Aussagekraft im Vergleich zu den anderen Ischämietests. Eine Meta-Analyse aus 147 Studien (ca. 24000 Patienten) zeigt mit einer großen Spannweite eine Sensitivität von (23-100%; gewichteter Mittelwert = 68%) und eine Spezifität (17-100%; gewichteter Mittelwert = 77%).⁸⁴ Vergleichbare Ergebnisse wurden in einer Studie von Banerjee et al festgestellt.⁸⁵ In zwei Meta-Analysen wurden eine generell geringere diagnostische Aussagekraft bei Frauen festgestellt.^{86,87} Im Vergleich zu anderen Stressuntersuchungen wies die Ergometrie eine schlechtere Testgenauigkeit auf.⁸⁸ Die Verbesserung der Testgenauigkeit der Ergometrie hat eine große klinische und gesundheitsökonomische Bedeutung. In unserer Studie zeigte die Ergometrie eine Sensitivität von 46,2% und eine niedrigere Spezifität von 42,9%. Diese Daten ergeben deutliche niedrige Ergebnisse als die Angaben in der Literatur.

Die neue Generation von Troponin-Assays zeichnen sich durch eine hohe analytische Empfindlichkeit aus und haben die Fähigkeit geringfügige Freisetzen von hs-TnT zu detektieren⁸⁹. Mit Hilfe dieser Assay konnten wir bei Patienten mit KHK signifikant höhere hs-TnT Werte im Vergleich zu Patienten ohne KHK feststellen. In unserer Arbeit zeigten die hs-TnT-Werte des +EST Kollektivs im Vergleich zu den –EST Patienten einen Trend zu höheren Werte, wiesen aber keine signifikante Erhöhung auf. Bei der +EST-Gruppe zeigte sich ein signifikanter TnT-Anstieg durch die Ergometrie (P: 0,017). Durch die zusätzliche Bestimmung von hs-TnT resultierte bei gleichbleibender Sensitivität (46,2% vs. 46,4%) eine deutliche Erhöhung der Spezifität (42,9% vs. 80%), NPV (22,2% vs. 57,1%) und PPV (69,2% vs. 72,2%).

Liebetau et al. hat in einer vergleichbaren Studie bei 383 Patienten mit V.a. KHK nach gleichem Schema wie in unserer Studie Blut abgenommen und Troponin bestimmt.

Hierbei dokumentierte er eine Verbesserung der Sensitivität (61.6% vs. 55.8%), Spezifität (67.7% vs. 56.6%) bei der Ergometrie.⁷¹

Die geringe Testgenauigkeit unserer Studie im Vergleich zu den Literaturangaben kann durch ein kleines Patientenkollektiv sowie durch eine Vorselektion der Patienten im ambulanten Sektor bezüglich der Wahrscheinlichkeit für eine KHK zu erklären sein. Des Weiteren konnte bei einigen Patienten aufgrund Begleiterkrankungen und/oder orthopädischen Einschränkungen keine körperliche Ausbelastung erzielt werden. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergometrie weiter ein.

Etwa 14% der Patienten ohne signifikante KHK zeigten erhöhte hs-TnT. Es ist bekannt, dass durch mechanische oder körperliche Belastung eine Troponinerhöhung unabhängig von dem Vorhandensein einer KHK provoziert werden kann.^{66,67,68}

Im Rahmen einer Studie mit atrial rapid pacing kam es zu einem Troponin-Anstieg bei allen Studienteilnehmern sowohl mit wie auch ohne KHK.⁶⁶ Ein grenzwertüberschreitender Troponin-Anstieg wurde aber auch bei extremen Ausdauerleistungen wie einem Marathonlauf oder einem Triathlon bei Probanden ohne relevante KHK beobachtet.⁷² Dies kann durch die Tatsache erklärt werden, dass körperliche Belastung von höheren Blutdruckwerten und höheren Herzfrequenzen begleitet werden, die schließlich zu Myokard-Nekrose oder Apoptose führen können.⁹⁰ Wenn durch eine zusätzliche Bestimmung von hs-TnT während der Ergometrie die Testgenauigkeit der Ergometrie verbessert wird, kann die Anzahl der unnötigen Koronarangiographien reduziert werden und es könnten somit Patienten mit KHK früher diagnostiziert und behandelt werden. Dies hätte eine erhebliche Auswirkung auf die Ressourcen des Gesundheitswesens.

1.20 hs-TnT Werte in Relation zum Ergebnis der Stress-MRT

Die MRT gehört zu den etablierten diagnostischen Verfahren in der Kardiologie und ist inzwischen zu einem festen Bestandteil der Diagnostik der KHK geworden. Aufgrund der besonderen physikalischen Eigenschaften der MRT-Bildgebung mit einer hervorragenden räumlichen Auflösung ist eine detaillierte Beurteilung der Morphologie des Herzens und der herznahen Gefäße sowie der Wandbewegung des Herzens möglich. Eine besondere Bedeutung hat zudem die Beurteilung der Durchblutung des Herzmuskels. Diese kann direkt bei der Kontrastmittelanflutung oder indirekt als Kraftreserve des Myokards beim Stresstest überprüft werden. Dies spielt eine große Rolle

bei der Diagnostik der Durchblutungsstörungen und der Beurteilung der Vitalität des Myokards. Hieraus können sich Indikationen für Koronarangiographien und Bypass-Operationen ergeben. Bei der MRT entsteht keine Strahlungsbelastung, sodass die Untersuchung, sowie auch wiederholte Untersuchungen ohne Bedenken durchgeführt werden können. Laut aktuellen Studien ist durch den Einsatz von MRT in der Kardiologie eine Kostenersparnis zu erzielen. Beispielsweise wurde eine deutsche Kohorte über 7 Jahre beobachtet. Zwischen 2003 und 2004 waren im Herzzentrum Berlin 1000 Patienten bei V.a. KHK für eine Koronarangiographie vorgesehen.⁹¹ Bei einem Teil der Patienten wurde um die Notwendigkeit einer Koronarangiographie zu evaluieren eine Stress-MRT zwischengeschaltet. Die Patienten, die bei fehlendem Ischämienachweis in der Stress-MRT keine Koronarangiographie erhielten, wiesen nach sieben Jahren Beobachtungszeit kein erhöhtes Sterberisiko auf. Durch Vorselektion mittels MRT konnten viele Koronarangiographien eingespart werden. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Untersuchung auf Basis eines europäischen Registers zur Herz-MRT. Hier wurde bei 2700 Patienten die Indikation der Koronarangiographie mittels Stress-MRT überprüft.⁹²

In der vorliegenden Arbeit zeigte die Stress-MRT bei Diagnose einer KHK eine Sensitivität von 48,5% und eine Spezifität von 100%.

In einer Metaanalyse aus 28 Studien mit 2970 Patienten wurden Stress-MRT mit Myokardszintigraphie verglichen. Hierbei zeigte sich die Stress-MRT mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 75% deutlich überlegener.⁹³

Auch im Vergleich von Stress-Echokardiographie, Myokard-Perfusions-SPECT und Stress-Perfusions-MRT in separaten Analysen mit dem Referenzstandard Koronarangiographie, zeigt die Stress-Perfusions-MRT die höchste Sensitivität mit 91% und Spezifität mit 80%.⁹³

Eine weitere Meta-Analyse aus 2013 untersuchte die Testgüteparameter von Stress-MRT im Vergleich mit der fraktionellen Flußreserve (FFR), dadurch ergab sich eine Sensitivität (95% KI 84-93%) und Spezifität (95% KI 77-91%) von 89%.⁹⁴

Die Spezifität der Stress-MRT unserer Ergebnisse ist mit der Literatur vergleichbar, allerdings kann die bei uns ermittelte schlechtere Sensitivität durch das kleine Studienkollektiv sowie das vorselektierte Patientengut zu erklären sein.

In der vorliegenden Arbeit haben wir bei dem +MRT Kollektiv höhere hs-TnT Werte zu allen Zeitpunkten im Vergleich zu dem –MRT Kollektiv festgestellt. Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine Studie, die die hs-TnT Werte vor und nach der Stress-MRT bei Patienten mit Verdacht auf KHK untersucht hat. In dieser Studie wurde das hs-TnT vor

und nach der pharmakologischen Belastung (Adenosin) gemessen. Hierfür erfolgten vor der Stress-MRT, sowie eine Stunde und drei Stunden danach Blutentnahmen. Die Patienten mit einer myokardialen Ischämie wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Ischämie zu allen Zeitpunkten höhere hs-TnT Werte auf.⁶⁴ In einer anderen Studie mit 403 Patienten wurde vor, unmittelbar nach sowie vier Stunden nach einer Myokardszintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf KHK hs-TnT gemessen. Die Studienteilnehmer wurden hierbei entweder fahrradergometrisch oder pharmakologisch mittels Adenosin belastet. Die Patienten mit einem positiven Ischämienachweis in der Myokardszintigraphie wiesen unabhängig von der Belastungsart in allen Zeitpunkten signifikant höhere Troponinwerte auf.⁶⁵ Somit bestätigen unsere Daten einen Einfluss des Vorliegens einer relevanten Koronarstenose auf die Troponin-Freisetzung beim Stress-MRT. In unserer Studie zeigten sich bei den Patienten mit + MRT zu allen Zeitpunkten signifikant erhöhte hs-TnT Werte.

Durch die zusätzliche Messung von hs-TnT ist die Sensitivität der MRT von 48,5% auf 72,7% gestiegen, die Spezifität sank von 100% auf 90%.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Troponin-Werte bei Patienten mit interventionsbedürftiger KHK erhöht waren.

In mehreren Studien wurde das Ergebnis unserer Arbeit bestätigt. In einer Studie von 2016 wurde das Verhältnis zwischen dem hs-TnT und dem Vorhandensein einer KHK sowie koronarangiographischer Komplexität der KHK bei Patienten, die sich einer diagnostischen Koronarangiographie unterzogen haben, untersucht. Hierbei hat man festgestellt, dass anhand des hs-TnT Spiegels die Komplexität der KHK vorhergesagt werden konnte.⁷⁹ Eine andere Studie zeigte, dass bei Patienten mit stabiler Angina pectoris das Bestehen der koronaren Arteriosklerose und dessen Ausmaß mit dem zirkulierenden Spiegel von hs-TnT, auch in Abwesenheit von Ischämie, korreliert, was auf einen Ischämie-unabhängigen Mechanismus der hs-TnT-Freisetzung hindeutet.⁸⁰

Durch körperliche Belastungstests induzierte kardiale Ischämien und das Verhalten von Troponin wurden bisher in mehreren Studien untersucht. Im Rahmen unserer Studie wurde die Troponinkinetik durch pharmakologische Belastung mit Adenosin während der Stress-MRT bei Patienten mit Verdacht auf KHK untersucht. Unter der Adenosinbelastung zeigte sich in unserer Kohorte keinerlei signifikante Veränderung der hs-TnT Werte unabhängig von dem Ergebnis der kardialen MRT.

Hinsichtlich einer Troponinfreisetzung unter Adenosinbelastung zeigten Wongpraparut et al., dass nach einem Adenosin-Belastungstest ebenfalls im Rahmen einer Stress-MRT

keine signifikante Troponinerhöhung nachweisbar war. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen. Interessanterweise wiesen in der benannten Studie jedoch die Teilnehmer mit +MRT unter einer Dobutamin Belastung zusammen mit dem Nachweis der regionalen Wandbewegungsstörungen unter Belastung einen signifikanten hs-TnT-Anstieg auf.⁶⁴

Bei Adenosin handelt es sich um ein endogenes Purinnukleid, das fast in allen Körperzellen gebildet wird. Adenosin führt über einen direkten Angriff an A₂-Rezeptoren zu einer gefäßdilatierenden Wirkung, wodurch die Koronarreserve nahezu vollständig ausgeschöpft wird. Dobutamin führt zur Herzfrequenzsteigerung und Erhöhung der Kontraktilität des Myokards und somit zum erhöhten Sauerstoffverbrauch.^{73,74,75} Es ähnelt dadurch der physikalischen Belastung. Wie bereits erwähnt, hat Adenosin eine starke vasodilatatorische Wirkung, welche zu einer Ausschöpfung der Koronarreserve führt. Diese unterscheidet sich deutlich von einer körperlichen Belastung oder einem pharmakologischen Stress durch Dobutamin und erklärt somit die Ergebnisse von Wongpraparut und Kollegen. In unserer Studie erfolgte lediglich eine Adenosinbelastung, sodass sich somit keine Aussage über Veränderungen der Troponin-Werte unter Dobutamin getroffen werden können. Aufgrund der jedoch vorliegenden Studien könnte eine Dobutaminbelastung evtl. eine höhere Aussagekraft erzielen.

Insgesamt ist eine Troponinbestimmung schnell und leicht durchführbar und zudem kostengünstig. Somit könnte eine singuläre Troponinbestimmung ohne Provokationsverfahren einer myokardialen Ischämie eine gute Alternative zu der Ergometrie als erstes Screening-Verfahren für das Vorliegen einer myokardialen relevanten KHK darstellen.

Um genauere Angaben zur Verbesserung der Testgenauigkeit der Ergometrie und Stress-MRT machen zu können, sind größere Studienkollektive notwendig. Auch eine direkte Aussage über die Möglichkeit der Kombination der MRT und der Troponinkonzentration vor dem Belastungstest sollte in einer großen Kohorte validiert werden.

Schlussfolgerung

Durch die Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit der nicht-invasiven Tests, besonders der Ergometrie, können unnötige Koronarangiographien und ggf. die Komplikationen, die eine Koronarangiographie mit sich bringt reduziert werden. Des Weiteren können die Patienten mit KHK früher erkannt und therapiert werden. In

Anbetracht der Ergebnisse unserer Arbeit konnte die Testgenauigkeit der Ergometrie und Stress-MRT durch zusätzliche hs-TnT-Messung verbessert werden. Allerdings bleibt die Praktikabilität der hs-TnT-Messung in Bezug auf die alltägliche Anwendung in der klinischen Routine bei mehrfachen Blutentnahmen und langen Wartezeiten bis zu vier Stunden fraglich. Ob in Zukunft durch eine noch niedrigere Detektionsgrenze für hs-TnT eine singuläre Troponinbestimmung ohne Provokationsverfahren einer myokardialen Ischämie eine Alternative als erstes Screening-Verfahren für das Vorliegen einer myokardialen relevanten KHK darstellen wird, bleibt Gegenstand zukünftiger Forschung.

Zusammenfassung

Eine frühzeitige und verbesserte Diagnostik der KHK kann zur Reduktion von Mortalität und Morbidität führen. Die diagnostische Genauigkeit von nicht-invasiven Stresstests, insbesondere die der Ergometrie, ist verbesserungswürdig. Im Gegensatz zum ACS ist der Nutzen und die Rolle der Troponine bei der stabilen KHK unklar. Es stellt sich die Frage, ob die Bestimmung von hs-TnT während der Ergometrie und MRT die Testgenauigkeit für die Diagnostik einer KHK verbessert und somit die Anzahl der unnötigen Koronarangiographien reduziert. In der vorliegenden Arbeit wurden bei 53 Patienten mit der Verdachtsdiagnose KHK zusätzlich zur Durchführung einer Ergometrie hs-TnT Werte zu drei Messzeitpunkten bestimmt: Baseline: kurz vor der Ergometrie, bei maximaler Belastung, sowie 4 Stunden nach der Ergometrie. 26 Patienten zeigten einen positiven Belastungstest (+EST) und 27 Patienten einen negativen Belastungstest (-EST). Alle diese 53 Patienten wurden anschließend koronarangiographiert. Hierbei wurde bei 39 Patienten eine KHK diagnostiziert. Des Weiteren wurde in einem weiteren Kollektiv bei 45 Patienten mit der Verdachtsdiagnose KHK eine Stress-MRT durchgeführt. 16 Patienten wiesen einen positiven (+MRT) und 27 einen negativen Ischämienachweis (-MRT) auf. Auch hier haben wir nach dem oben genannten Schema die Troponinkonzentrationen zu drei Messzeitpunkten gemessen. Im +MRT Kollektiv waren die hs-TnT Werte zu allen Zeitpunkten höher als im -MRT Kollektiv, die hs-TnT Werte waren bei Patienten mit KHK in beiden Gruppen signifikant höher als Patienten ohne KHK und mit Hinzunahme der Troponin-Bestimmung stieg die Spezifität der Ergometrie bei gleichbleibender Sensitivität von 42,9% auf 80% und Sensitivität der MRT von 48,5% auf 72,7%. Erhöhte Troponinwerte bei Patienten mit KHK und bei Patienten mit positivem Ischämienachweis in einer Stress-MRT wurden in mehreren Studien beschrieben. Insgesamt ist eine Troponinbestimmung schnell und leicht durchführbar und

Summary:

zudem kostengünstig. Somit könnte eine singuläre Troponinbestimmung ohne Provokationsverfahren einer myokardialen Ischämie eine gute Alternative als erstes Screening-Verfahren für das Vorliegen einer KHK darstellen. Um genauere Angaben zur Verbesserung der Testgenauigkeit der Ergometrie und Stress-MRT machen zu können, sind größere Studienkollektive notwendig. Auch eine direkte Aussage über die Möglichkeit der Kombination der MRT und der Troponinkonzentration vor dem Belastungstest sollte in einer großen Kohorte validiert werden.

Summary:

Early and improved diagnosis of coronary artery disease (CAD) can reduce mortality and morbidity. Despite performing non-invasive cardiac stress tests before coronary angiography, the diagnostic gain in elective coronary angiography is low. In contrast to ACS, the usefulness and role of troponins in stable CAD is unclear. The aim of the study was to examine whether high-sensitivity cardiac troponin T (hs-TnT) concentrations rise in response to inducible myocardial ischaemia and may improve the diagnostic accuracy of ESTs and stress-MRI and thus reduces the number of unnecessary coronary angiographies. In addition venous blood samples for measurement of hs-cTnT were collected prior to EST, at peak exercise, and 4 h after EST. 26 patients showed a positive exercise test (+ EST) and 27 patients a negative exercise test (-EST). Coronary angiography was assessed for all patients. Here, 39 patients were diagnosed with CAD. In addition, stress-MRI was performed in another group of 45 patients with the suspected diagnosis of CAD. Positive +MRI was documented in 16 patients. Again, we measured the troponin concentrations at three measurement times according to the above scheme. In the + MRI group the hs-TnT values were significantly higher at all times than in the -MRI group, the hs-TnT values were significantly higher in patients with CAD in both groups than patients without CAD and with the addition of the troponin measurement the specificity increased with constant sensitivity from 42.9% to 80% and sensitivity of MRI from 48.5% to 72.7%. Increased troponin levels in patients with CAD and in patients with positive ischemia detection in stress MRI have been described in several studies. Overall, the measurement of hs-TnT is fast and cheap. Thus, a single troponin measurement without provocation of a myocardial ischemia could be a good alternative as a first screening method for the presence of a relevant CAD. In order to be able to give exact details for the improvement of the tests, larger studies are necessary. Also, a direct

Summary:

statement about the possibility of combining MRI and troponin concentration before the exercise test should be validated in a large cohort.

Literaturverzeichnis

1. Hemingway, Harry; McCallum, Alison; Shipley, Martin; Manderbacka, Kristiina; Martikainen, Pekka; Keskimäki, Ilmo (2006): Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. In: JAMA 295 (12), S. 1404–1411. DOI: 10.1001/jama.295.12.1404.
2. Herold, Gerd (2010): Innere Medizin 2010. Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl. (Herold innere Medizin).
3. Damm, Kathrin; Runge, Klaus; Zeymer, Uwe; Schulenburg, J.-Matthias von der: Krankheitskosten des akuten Koronarsyndroms in Deutschland. Online verfügbar unter <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:gbv:089-7896662510>.
4. Falk, E.; Shah, P. K.; Fuster, V. (1995): Coronary plaque disruption. In: Circulation 92 (3), S. 657–671.
5. Mewis, Christian; Riessen, Reimer; Spyridopoulos, Ioakim; u. a (2006): Kardiologie compact. 2. unveränderte Auflage: Thieme.
6. Daviglius, Martha L.; Talavera, Gregory A.; Aviles-Santa, M. Larissa; Allison, Matthew; Cai, Jianwen; Criqui, Michael H. (2012): Prevalence of major cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases among Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds in the United States. In: JAMA 308 (17), S. 1775–1784. DOI: 10.1001/jama.2012.14517
7. Herold, Gerd (2010): Innere Medizin 2010. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl. (Herold innere Medizin).

8. Rupprecht, H.-J.; Nixdorff, U.; Meyer, J. (1998): Myokardperfusion und -funktion nach Koronarinterventionen. In: *Der Internist* 39 (7), S. 713–719. DOI: 10.1007/s001080050234.
9. Stierle, Ulrich; Maetzel, Friedrich-Karl (2008): *Klinikleitfaden Kardiologie*. 4. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.
10. Huikuri, H. V.; Castellanos, A.; Myerburg, R. J. (2001): Sudden death due to cardiac arrhythmias. In: *N Engl J Med* 345 (20), S. 1473–1482. DOI: 10.1056/NEJMra000650.
11. Huikuri, H. V.; Castellanos, A.; Myerburg, R. J. (2001): Sudden death due to cardiac arrhythmias. In: *N Engl J Med* 345 (20), S. 1473–1482. DOI: 10.1056/NEJMra000650
12. Balletshofer, Bernd Michael (2006): *Kardiologie compact. Alles für Station und Facharztprüfung ; 189 Tabellen*. 2. unveränd. Aufl. Hg. v. Christian Mewis. Stuttgart: Thieme.
13. Montalescot, Gilles; Sechtem, Udo; Achenbach, Stephan; Andreotti, Felicità; Arden, Chris; Budaj, Andrzej et al. (2013): 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. In: *Eur Heart J* 34 (38), S. 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.
14. Detrano, R.; Gianrossi, R.; Froelicher, V. (1989): The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. In: *Progress in cardiovascular diseases* 32 (3), S. 173–206.
15. Jahnke, Cosima; Nagel, Eike; Gebker, Rolf; Kokocinski, Thomas; Kelle, Sebastian; Manka, Robert et al. (2007): Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. In: *Circulation* 115 (13), S. 1769–1776. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652016.

16. Hamdan, A.; Rischpler, C.; Hyafil, F. (2015): Myokardiale Perfusionsdiagnostik der koronaren Herzerkrankung. In: *Kardiologie* 9 (6), S. 421–433. DOI: 10.1007/s12181-015-0027-3.
17. Windecker, Stephan; Kolh, Philippe; Alfonso, Fernando; Collet, Jean-Philippe; Cremer, Jochen; Falk, Volkmar et al. (2014): 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). In: *European heart journal* 35 (37), S. 2541–2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
18. Matsumoto, Naoya; Sato, Yuichi; Suzuki, Yasuyuki; Yoda, Shunichi; Kunimasa, Taeko; Kato, Masahiko et al. (2006): Usefulness of rapid low-dose/high-dose 1-day ^{99m}Tc-sestamibi ECG-gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. In: *Circ J* 70 (12), S. 1585–1589
19. Agatston, A. S.; Janowitz, W. R.; Hildner, F. J.; Zusmer, N. R.; Viamonte, M.; Detrano, R. (1990): Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. In: *Journal of the American College of Cardiology* 15 (4), S. 827–832.
20. Brodoefel, Harald; Burgstahler, Christof; Tsiflikas, Ilias; Reimann, Anja; Schroeder, Stephen; Claussen, Claus D. et al. (2008): Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. In: *Radiology* 247 (2), S. 346–355. DOI: 10.1148/radiol.2472070906.
21. Chen, Chien-Cheng; Chen, Chun-Chi; Hsieh, I-Chang; Liu, Yuan-Chang; Liu, Chia-Yi; Chan, Tiffany et al. (2011): The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography. In: *The international journal of cardiovascular imaging* 27 Suppl 1, S. 37–42. DOI: 10.1007/s10554-011-9955-6.

22. Budoff, Matthew J.; Dowe, David; Jollis, James G.; Gitter, Michael; Sutherland, John; Halamert, Edward et al. (2008): Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 52 (21), S. 1724–1732. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.031.
23. Meijboom, W. Bob; Meijs, Matthijs F L; Schuijf, Joanne D.; Cramer, Maarten J.; Mollet, Nico R.; van Mieghem, Carlos A G et al. (2008): Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 52 (25), S. 2135–2144. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.058.
24. Baumann, Stefan; Wang, Rui; Schoepf, U. Joseph; Steinberg, Daniel H.; Spearman, James V.; Bayer, Richard R. et al. (2015): Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve correlated with invasive fractional flow reserve measurements-initial experience with a novel physician-driven algorithm. In: *European radiology* 25 (4), S. 1201–1207. DOI: 10.1007/s00330-014-3482-5.
25. Gonzalez, Jorge A.; Lipinski, Michael J.; Flors, Lucia; Shaw, Peter W.; Kramer, Christopher M.; Salerno, Michael (2015): Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography, Computed Tomography Perfusion, and Computed Tomography-Fractional Flow Reserve in Functional Myocardial Ischemia Assessment Versus Invasive Fractional Flow Reserve. In: *The American journal of cardiology* 116 (9), S. 1469–1478. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.078.
26. Montalescot, Gilles; Sechtem, Udo; Achenbach, Stephan; Andreotti, Felicità; Arden, Chris; Budaj, Andrzej et al. (2013): 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. In: *Eur Heart J* 34 (38), S. 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs296

27. Arora, Nipun; Matheny, Michael E.; Sepke, Carrie; Resnic, Frederic S. (2007): A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. In: American heart journal 153 (4), S. 606–611. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.12.014.
28. Valgimigli, Marco; Gagnor, Andrea; Calabró, Paolo; Frigoli, Enrico; Leonardi, Sergio; Zaro, Tiziana et al. (2015): Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. In: Lancet (London, England) 385 (9986), S. 2465–2476. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60292-6.
29. Beyer, Dieter; Boldt, Andree; Schulte, Bernhard (2005): MRT des Herzens und der Gefäße. Indikationen - Strategien - Abläufe - Ergebnisse ; ein kardiologisch-radiologisches Konzept ; mit 116 Tabellen. Berlin: Springer.
30. Bengel, F. M. (2007): Myocardial viability assessment. In: Clinical Research in Cardiology Supplements 2 (1), S. 45–54. DOI: 10.1007/s11789-006-0024-y.
31. Beyer, Dieter; Boldt, Andree; Schulte, Bernhard (2005): MRT des Herzens und der Gefäße. Indikationen - Strategien - Abläufe - Ergebnisse ; ein kardiologisch-radiologisches Konzept ; mit 116 Tabellen. Berlin: Springer.
32. Hamon, Michele; Fau, Georges; Nee, Guillaume; Ehtisham, Javed; Morello, Remy; Hamon, Martial (2010): Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance 12, S. 29. DOI: 10.1186/1532-429X-12-29.
33. Beyer, Dieter; Boldt, Andree; Schulte, Bernhard (2005): MRT des Herzens und der Gefäße. Indikationen - Strategien - Abläufe - Ergebnisse ; ein kardiologisch-radiologisches Konzept ; mit 116 Tabellen. Berlin: Springer.

34. Salerno, Michael; Taylor, Angela; Yang, Yang; Kuruvilla, Sujith; Ragosta, Michael; Meyer, Craig H.; Kramer, Christopher M. (2014): Adenosine stress cardiovascular magnetic resonance with variable-density spiral pulse sequences accurately detects coronary artery disease: initial clinical evaluation. *Circulation Cardiovascular imaging* 7 (4), S. 639–646. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001584.
35. Keijer, J. T.; van Rossum, A C; van Eenige, M J; Karreman, A. J.; Hofman, M. B.; Valk, J.; Visser, C. A. (1995): Semiquantitation of regional myocardial blood flow in normal human subjects by first-pass magnetic resonance imaging. In: *American heart journal* 130 (4), S. 893–901.
36. Al-Saadi, N.; Nagel, E.; Gross, M.; Bornstedt, A.; Schnackenburg, B.; Klein, C. et al. (2000): Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. In: *Circulation* 101 (12), S. 1379–1383.
37. Huber, Armin; Schweyer, M.; Bauner, K.; Theisen, D.; Rist, C.; Mühlhng, O. et al. (2007): Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial perfusion. In: *Der Radiologe* 47 (4), S. 319–324. DOI: 10.1007/s00117-007-1477-9.
38. The clinical role of magnetic resonance in cardiovascular disease. Task Force of the European Society of Cardiology, in collaboration with the Association of European Paediatric Cardiologists (1998). In: *European heart journal* 19 (1), S. 19–39.
39. Pennell, Dudley J.; Sechtem, Udo P.; Higgins, Charles B.; Manning, Warren J.; Pohost, Gerald M.; Rademakers, Frank E. et al. (2004): Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. In: *European heart journal* 25 (21), S. 1940–1965. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.040.

40. Kelle, S.; Nagel, E.; Fleck, E. (2006): Kardio-MRT. In: Internist 47 (1), S. 18–27. DOI: 10.1007/s00108-005-1535-1.
41. Hamon, Michele; Fau, Georges; Nee, Guillaume; Ehtisham, Javed; Morello, Remy; Hamon, Martial (2010): Metaanalysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. In: J Cardiovasc Magn Reson 12, S. 29. DOI: 10.1186/1532-429X-12-29.
42. Nagel, Eike; Klein, Christoph; Paetsch, Ingo; Hettwer, Sabine; Schnackenburg, Bernhard; Wegscheider, Karl; Fleck, Eckart (2003): Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. In: Circulation 108 (4), S. 432–437. DOI: 10.1161/01.CIR.0000080915.35024.A9.
43. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark B, et al, McCallister D, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Jr. (Committee Members), Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr. (Task Force Members). ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Circulation. 2002 Oct;106:1883-1892
44. Kardiale Magnetresonanztomographie: regionale und globale Myokardfunktion (2003): Verlag Krause und Pachernegg GmbH; <http://www.kup.at>.
45. Hoffmann, R.; Lethen, H.; Marwick, T.; Arnese, M.; Fioretti, P.; Pingitore, A. et al. (1996): Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. In: Journal of the American College of Cardiology 27 (2), S. 330–336.

46. Kelle, S.; Nagel, E.; Fleck, E. (2006): Kardio-MRT. In: *Internist* 47 (1), S. 18–27. DOI: 10.1007/s00108-005-1535-1.
47. Schulte, Bernhard; Bernd, Andree (2005): MRT des Herzens und der Gefäße. Indikationen. Strategien. Abläufe. Ergebnisse. 1. Aufl. s.l: Springer-Verlag. Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=324113>.
48. Al-Saadi, N.; Nagel, E.; Gross, M.; Bornstedt, A.; Schnackenburg, B.; Klein, C. et al. (2000): Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. In: *Circulation* 101 (12), S. 1379–1383.
49. Al-Saadi, N.; Nagel, E.; Gross, M.; Bornstedt, A.; Schnackenburg, B.; Klein, C. et al. (2000): Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. In: *Circulation* 101 (12), S. 1379–1383.
50. Al-Saadi, N.; Nagel, E.; Gross, M.; Schnackenburg, B.; Paetsch, I.; Klein, C.; Fleck, E. (2000): Improvement of myocardial perfusion reserve early after coronary intervention: assessment with cardiac magnetic resonance imaging. In: *Journal of the American College of Cardiology* 36 (5), S. 1557–1564.
51. Nagel, E.; Lehmkuhl, H. B.; Bocksch, W.; Klein, C.; Vogel, U.; Frantz, E. et al. (1999): Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. In: *Circulation* 99 (6), S. 763–770.
52. Wahl, Andreas; Paetsch, Ingo; Roethemeyer, Stefan; Klein, Christoph; Fleck, Eckart; Nagel, Eike (2004): High-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular MR imaging after coronary revascularization in patients with wall motion abnormalities at rest. In: *Radiology* 233 (1), S. 210–216. DOI: 10.1148/radiol.2331030463.

53. Babuin, Luciano; Jaffe, Allan S. (2005): Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. In: *CMAJ* 173 (10), S. 1191–1202. DOI: 10.1503/cmaj/051291.
54. Jaffe, Allan S.; Babuin, Luciano; Apple, Fred S. (2006): Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. In: *Journal of the American College of Cardiology* 48 (1), S. 1–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.056.
55. Jaffe, A. S.; Ravkilde, J.; Roberts, R.; Naslund, U.; Apple, F. S.; Galvani, M.; Katus, H. (2000): It's time for a change to a troponin standard. In: *Circulation* 102 (11), S. 1216–1220.
56. Holzgreve, Heinrich (2015): Troponin: Marker für KHK-Prognose und -Therapie. In: *CV* 15 (4), S. 65. DOI: 10.1007/s15027-015-0692-y.
57. Galvani, M.; Ottani, F.; Ferrini, D.; Ladenson, J. H.; Destro, A.; Baccos, D. et al. (1997): Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. In: *Circulation* 95 (8), S. 2053–2059.
58. Voss, E. M.; Sharkey, S. W.; Gernert, A. E.; Murakami, M. M.; Johnston, R. B.; Hsieh, C. C.; Apple, F. S. (1995): Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium. Infarct sizing using serum profiles. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 119 (9), S. 799–806.
59. Lauer, B.; Niederau, C.; Kühl, U.; Schannwell, M.; Pauschinger, M.; Strauer, B. E.; Schultheiss, H. P. (1998): Kardiales Troponin T zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung bei klinischem Verdacht auf Myokarditis. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 123 (14), S. 409–417. DOI: 10.1055/s-2007-1023979.
60. Liebetrau, Christoph; Mollmann, Helge; Nef, Holger; Szardien, Sebastian; Rixe, Johannes; Troidl, Christian et al. (2012): Release kinetics of cardiac biomarkers

- in patients undergoing transcatheter ablation of septal hypertrophy. In: *Clin Chem* 58 (6), S. 1049–1054. DOI: 10.1373/clinchem.2011.178129.
61. Jobs, A.; Thiele, H. (2015): ESC-Leitlinien 2015. In: *Herz* 40 (8), S. 1027–1033. DOI: 10.1007/s00059-015-4369-1.
62. Melander, Olle; Newton-Cheh, Christopher; Almgren, Peter; Hedblad, Bo; Berglund, Göran; Engström, Gunnar et al. (2009): Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. In: *JAMA* 302 (1), S. 49–57. DOI: 10.1001/jama.2009.943.
63. Achenbach, S.; Szardien, S.; Zeymer, U.; Gielen, S.; Hamm, C. W. (2012): Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. In: *Kardiologie* 6 (4), S. 283–301. DOI: 10.1007/s12181-012-0436-5.
64. Wongpraparut, Nattawut; Piyophiprapong, Sudarat; Maneesai, Adisak; Sribhen, Kosit; Krittayaphong, Rungroj; Pongakasira, Rungtiwa; White, Harvey D. (2015): High-sensitivity cardiac troponin T in stable patients undergoing pharmacological stress testing. In: *Clinical cardiology* 38 (5), S. 293–299. DOI: 10.1002/clc.22392.
65. Sou, Seoung Mann; Puelacher, Christian; Twerenbold, Raphael; Wagener, Max; Honegger, Ursina; Reichlin, Tobias et al. (2016): Direct comparison of cardiac troponin I and cardiac troponin T in the detection of exercise-induced myocardial ischemia. In: *Clinical biochemistry* 49 (6), S. 421–432. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.12.005.
66. Turer, Aslan T.; Addo, Tayo A.; Martin, Justin L.; Sabatine, Marc S.; Lewis, Gregory D.; Gerszten, Robert E. et al. (2011): Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: insights from a coronary sinus sampling study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 57 (24), S. 2398–2405. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.066.

67. Redfearn, D. P.; Ratib, K.; Marshall, H. J.; Griffith, M. J. (2005): Supraventricular tachycardia promotes release of troponin I in patients with normal coronary arteries. In: *International journal of cardiology* 102 (3), S. 521–522. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.05.076.
68. Mingels, Alma; Jacobs, Leo; Michielsen, Etienne; Swaanenburg, Joost; Wodzig, Will; van Dieijen-Visser, Marja (2009): Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. In: *Clinical Chemistry* 55 (1), S. 101–108. DOI: 10.1373/clinchem.2008.106427.
69. Sabatine, Marc S.; Morrow, David A.; de Lemos, James A.; Jarolim, Petr; Braunwald, Eugene (2009): Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. In: *European heart journal* 30 (2), S. 162–169. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn504.
70. Røysland, Ragnhild; Kravdal, Gunnhild; Høiseth, Arne Didrik; Nygård, Ståle; Badr, Pirouz; Hagve, Tor-Arne et al. (2012): Cardiac troponin T levels and exercise stress testing in patients with suspected coronary artery disease: the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 study. In: *Clinical science (London, England: 1979)* 122 (12), S. 599–606. DOI: 10.1042/CS20110557.
71. Liebetrau, C.; Gaede, L.; Dorr, O.; Hoffmann, J.; Wolter, J. S.; Weber, M. et al. (2015): High-sensitivity cardiac troponin T and copeptin assays to improve diagnostic accuracy of exercise stress test in patients with suspected coronary artery disease. In: *European Journal of Preventive Cardiology* 22 (6), S. 684–692. DOI: 10.1177/2047487314529691.
72. Shave, Rob; Baggish, Aaron; George, Keith; Wood, Malissa; Scharhag, Jurgen; Whyte, Gregory et al. (2010): Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. In: *Journal of the American College of Cardiology* 56 (3), S. 169–176. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.037.

73. Meyer, U.; Schiffer, W.; Schulz, F. W.; Raff, W. K. (1974): Untersuchungen zum coronary steal phenomen bei intrakoronarer Infusion von Adenosin, Nitroglycerin, Persantin, Intensain und Nifedipine. In: Zeitschrift für Kardiologie 0 (Suppl 1), S. 33.
74. Ertl, G.; Simm, F.; Wichmann, J.; Fuchs, M.; Lochner, W. (1979): The dependence of coronary collateral blood flow on regional vascular resistances. Pharmacological studies with glyceryl trinitrate, adenosine and verapamil. In: Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology 308 (3), S. 265–272.
75. Verani, M. S. (1991): Pharmacological stress with adenosine for myocardial perfusion imaging. In: Seminars in nuclear medicine 21 (3), S. 266–272.
76. Holzgreve H. Troponin: Marker für KHK-Prognose und –Therapie. Cardiovasc. 2015; 15 (4): 65.
77. Everett BM et al. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373 (7): 610–620.
78. Omland T et al.: A Sensitive Cardiac Troponin T Assay in Stable Coronary Artery Disease. NEJM 2009; published online 25 November; DOI: 10.1056/NEJMoa0805299
79. Yamazaki, Kenji; Iijima, Raisuke; Nakamura, Masato; Sugi, Kaoru (2016): High-sensitivity cardiac troponin T level is associated with angiographic complexity of coronary artery disease: a cross-sectional study. In: Heart and vessels 31 (6), S. 890–896. DOI: 10.1007/s00380-015-0689-6.
80. Caselli, Chiara; Prontera, Concetta; Liga, Riccardo; de Graaf, Michiel A; Gaemperli, Oliver; Lorenzoni, Valentina et al. (2016): Effect of Coronary Atherosclerosis and Myocardial Ischemia on Plasma Levels of High-Sensitivity Troponin T and NT-proBNP in Patients With Stable Angina. In: Arteriosclerosis,

thrombosis, and vascular biology 36 (4), S. 757–764. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306818.

81. Patel, Manesh R.; Peterson, Eric D.; Dai, David; Brennan, J. Matthew; Redberg, Rita F.; Anderson, H. Vernon et al. (2010): Low diagnostic yield of elective coronary angiography. In: *The New England journal of medicine* 362 (10), S. 886–895. DOI: 10.1056/NEJMoa0907272.
82. Skinner, Jane S.; Smeeth, Liam; Kendall, Jason M.; Adams, Philip C.; Timmis, Adam (2010): NICE guidance. Chest pain of recent onset. Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. In *Heart (British Cardiac Society)* 96 (12), pp. 974–978. DOI: 10.1136/hrt.2009.190066.
83. Lee, T. H.; Boucher, C. A. (2001): Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. In *The New England journal of medicine* 344 (24), pp. 1840–1845. DOI: 10.1056/NEJM200106143442406.
84. Gianrossi, R.; Detrano, R.; Mulvihill, D.; Lehmann, K.; Dubach, P.; Colombo, A. et al. (1989): Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. In *Circulation* 80 (1), pp. 87–98.
85. Banerjee, A.; Newman, D. R.; van den Bruel, A.; Heneghan, C. (2012): Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. In *International journal of clinical practice* 66 (5), pp. 477–492. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.02900.x.
86. Kwok, Y.; Kim, C.; Grady, D.; Segal, M.; Redberg, R. (1999): Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. In *The American journal of cardiology* 83 (5), pp. 660–666.
87. Chen, Lihua; Wang, Xiao; Bao, Jing; Geng, Chengjun; Xia, Yunbao; Wang, Jian (2014): Direct comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-

photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease. A meta-analysis. In PloS one 9 (2), e88402. DOI: 10.1371/journal.pone.0088402.

88. Gibbons, R. J. (2008): Noninvasive Diagnosis and Prognosis Assessment in Chronic Coronary Artery Disease: Stress Testing With and Without Imaging Perspective. In: *Circulation: Cardiovascular Imaging* 1 (3), S. 257–269.
89. Giannitsis, E.; Becker, M.; Kurz, K.; Hess, G.; Zdunek, D.; Katus, H. A. (2010): High-Sensitivity Cardiac Troponin T for Early Prediction of Evolving Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome and Negative Troponin Results on Admission. In: *Clinical Chemistry* 56 (4), S. 642–650.
90. Hamm CW, Giannitsis E and Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 106: 2871–2872.
91. Petrov G. et al. Incremental cost-effectiveness of dobutamine stress cardiac magnetic resonance imaging in patients at intermediate risk for coronary artery disease. *Clin Res Cardiol.* 2014 Nov 14.
92. Moschetti, Karine; Muzzarelli, Stefano; Pinget, Christophe; Wagner, Anja; Pilz, Günther; Wasserfallen, Jean-Blaise et al. (2012): Cost evaluation of cardiovascular magnetic resonance versus coronary angiography for the diagnostic work-up of coronary artery disease. Application of the European Cardiovascular Magnetic Resonance registry data to the German, United Kingdom, Swiss, and United States health care systems. In: *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 14, S. 35. DOI: 10.1186/1532-429X-14-35.
93. Jong, Marcus C. de; Genders, Tessa S. S.; van Geuns, Robert-Jan; Moelker, Adriaan; Hunink, M. G. Myriam (2012): Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. In *European radiology* 22 (9), pp. 1881–1895. DOI: 10.1007/s00330-012-2434-1.
94. Desai, Ravi R.; Jha, Saurabh (2013): Diagnostic performance of cardiac stress perfusion MRI in the detection of coronary artery disease using fractional flow reserve as the reference standard. A meta-analysis. In *AJR. American journal of roentgenology* 201 (2), W245-52. DOI: 10.2214/AJR.12.10002.

95. DGK (2000): Leitlinien zur Ergometrie. herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie von H.-J. Trappe und H.Löllgen. In: ZS Kardiologie 89, S. 821–837.

Abkürzungen

A

ACS Akutes Koronarsyndrom

C

CCS Canadian Cardiovascular Society

CT Computertomographie

E

EF Ejektionsfraktion

ESC Europäischen Gesellschaft für Kardiologie

EST Exercise stress testing

F

FFR Fraktionelle Flussreserve

G

Gd-DTPA Gadoliniumchelate

H

HDL High Density Lipoprotein

hs-TnT Hochsensitives Troponin

K

KHK Koronare Herzerkrankung

KM Kontrastmittel

L

LAD Left anterior descending

LDL Low Density Lipoprotein

LV Linksventrikulär

Abkürzungen

M

MRT	Kardiale Magnetresonanztomographie
-MRT	Negativer Ischämienachweis
+MRT	Positiver Ischämienachweis

N

NSTEMI.....	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
-------------	-------------------------

P

PTP	Prätestwahrscheinlichkeit
-----------	---------------------------

R

RCX.....	Ramus circumflexus
ROC.....	Receiver Operating Characteristics

S

SD.....	Standard deviation
SDS.....	Summed difference score
SRS.....	Summed rest score
SSFP	Steady-state free precession technique
SSS	Summed stress score

T

TASH	Hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie
TnT	Troponin-T

V

VSD.....	Ventrikelseptumdefekt
----------	-----------------------

Erklärung zur Dissertation

„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, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. 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.“
