

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Abteilung für Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. Th. Meinertz

**Diagnostischer und prognostischer Wert
der quantitativen und qualitativen Messung von
kardialem Troponin I
bei Patienten mit Verdacht auf ein Akutes Koronarsyndrom
- Evaluierung des AxSYM-cTnI-Immunoassay -**

Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Lukas Langenbrink
aus Osnabrück

Hamburg 2002

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 15.4.2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. C. Wagener

Referent: Prof. Dr. C. Hamm

Korreferent: Prof. Dr. Th. Meinertz

Gewidmet meinen Eltern, Petra und Matthew

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	4
2. Methodik	10
2.1. Patientenkollektiv	10
2.2. Studienprotokoll	13
2.3. EKG-Kriterien	17
2.4. Laborchemischer Nachweis von kardialen Markern	18
2.4.1. Quantitative cTnI- Messung mit dem Axsym® von Abbott	18
2.4.2. Qualitativer Nachweis von cTnI in Vollblut	23
2.4.3. Quantitative Bestimmung der CK-MB Masse	26
2.4.4. CK-Enzym-Aktivitäts-Bestimmung im Routinelabor	29
2.4.5. CK-MB-Enzym-Aktivitäts-Bestimmung im Routinelabor	30
3. Ergebnisse	31
3.1. Patientenkollektiv	31
3.2. EKG-Befunde	35
3.2.1. EKG bei Patienten mit AMI	36
3.3. Diagnostischer Wert des cTnI-Schnelltests	38
3.3.1. Diagnostische Sensitivität des cTnI-Schnelltestes bei Patienten mit AMI	
3.3.2. Vergleich des diagnostischen Nutzens von cTnI und dem EKG bei Patienten mit AMI	40
3.3.3. Nachweis von cTnI anhand des Schnelltestes in der Gruppe der Patienten mit Verdacht auf ein ACS, aber ohne AMI	41
3.4. Evaluierung des cTnI-Immunossay AxSYM® von Abbott	42
3.4.1. cTnI-Konzentrationen bei Patienten mit AMI	43
3.4.2. cTnI-Konzentrationen in den verschiedenen Patientengruppen	44

3.4.3. Cut-off-Bestimmung des AxSYM-Immunoassay	47
3.4.4. Diagnostischer Wert des AxSYM®-Immunoassay	48
3.5. Quantitative cTnI-Messung bei Patienten mit IAP	49
3.6. Diagnostische Wertigkeit der CK-MB Masse und der CK-MB-Aktivität zum Nachweis einer Myokardschädigung	50
3.7. Vergleich der diagnostischen Wertigkeit aller durchgeführten Testmethoden	52
3.8. Berechnung des signifikanten Unterschieds bezüglich Sensitivität und Spezifität zwischen den einzelnen Markern	53
3.9. Sensitivität zur Erkennung von minimalen Myokardläsionen (MML)	54
3.10. Neuberechnung der Spezifität	55
3.11. Sensitivität der Marker in Abhängigkeit von der Zeitdauer zwischen Schmerzbeginn und Vorstellung in der Notaufnahme	56
3.12. Bestimmung der Korrelation der Testmethoden	57
3.13. Prognostische Wertigkeit von cTnI, CK-MB Masse und der CK-MB-Aktivität	58
4. Diskussion	62
4.1. Kardiale Marker	62
4.1.1. Sensitivität und Spezifität von Kardialen Markern zur Diagnose eines Akuten Koronarsyndroms (ACS)	62
4.2. Der Troponin-Komplex	68
4.2.1. Struktur der Troponine und ihre Funktion bei der Muskelkontraktion	68
4.3. Pathogenese der Koronaren Herzkrankheit	72
4.4. Freisetzung der Troponine bei ischämischer Myokardschädigung	74
4.5. Problem der Spezifität von Troponinen	81
4.5.1. cTnI und cTnT bei Patienten mit Niereninsuffizienz	81
4.5.2. cTnI und cTnT bei Patienten mit Skelettmuskelerkrankungen	83
4.7. Entwicklung der EIA zum Nachweis von cTnI	85
4.8. Einsatz von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom (ACS)	88

5. Schlußfolgerung aus den Ergebnissen	91
6. Zusammenfassung	105
7. Literaturverzeichnis	107
8. Danksagung	120
9. Lebenslauf	121

1. Einleitung und Problemstellung

Es hat nur die Größe einer Faust, aber im Laufe eines Lebens pumpt es eine Blutmenge, die 46 der größten Öltanker der Welt füllen würde. Das Herz ist unser wichtigstes Organ, aber es ist auch sehr verletzlich. Herz- und Kreislauferkrankungen sind die häufigste Todesursache in der BRD.

Die koronare Herzkrankheit (KHK) repräsentiert nicht nur in der BRD, sondern in der ganzen westlichen Industriegesellschaft das bedeutendste Gesundheitsproblem. Der akute Myokardinfarkt (AMI) ist die häufigste Einzeltodesursache und damit ein mitbestimmender Faktor für die mittlere Lebenserwartung in Deutschland. Die Prävalenz der KHK nimmt bei Männern wie bei Frauen mit dem Alter kontinuierlich zu.

Das typische Symptom einer KHK ist die Angina pectoris, also eine Engegefühl der Brust, welches meist im Bereich der linken Brustkorbhälfte lokalisiert ist. Jedoch ist die Art, wie sich eine KHK äußert, sehr mannigfaltig und nicht immer sonderlich spezifisch. Neben der Enge in der Brust berichten Patienten auch über Stechen und Ziehen in der Brust. Doch muss der Schmerz nicht auf die Brust begrenzt sein; er kann auch im Bereich der Schulterblätter lokalisiert sein. Nicht selten klagen Patienten lediglich über Übelkeit. Manche Patienten sind sogar absolut beschwerdefrei.

Bei über 30 % der Patienten, die sich mit linksthorakalen Schmerzen als primäres klinisches Symptom in der Notaufnahme vorstellen, und somit der Verdacht auf ein Akutes CoronarSyndrom (ACS) besteht, ist der Schmerz jedoch nicht kardialer Genese. Der Schmerz kann bei diesen Patienten durch eine Pneumonie, Pleuritis, Gastritis, Ulkus ventriculi/duodeni, Ösophagitis, Herpes zoster, Somatisierungssyndrom und durch muskuloskelettale Erkrankungen verursacht sein. In ca. 5 % der Fälle ist der Schmerz zwar kardialer, nicht jedoch ischämischer Genese (z.B. Perimyokarditis, Herzrhythmusstörung). Eine akute Myokardischämie (Angina pectoris bzw. AMI) führt bei ca. 50 % der Patienten zu thorakalen Schmerzen. Die Prävalenz eines AMI in der Notaufnahme bei Patienten mit Thoraxschmerzen liegt unter 20 % (39).

Der Begriff des **akuten Koronarsyndroms** hat sich erst in den vergangenen Jahren im klinischen Sprachgebrauch etabliert und faßt unter symptomatischen Gesichtspunkten die instabile Angina pectoris, den intramuralen und transmuralen Infarkt zusammen. Pathogenetisch liegt dem ACS eine Thrombusapposition bei Plaqueaufbruch und ein

erhöhter Vasotonus zugrunde (107). Es handelt sich also bei Patienten mit ACS um Hochrisikopatienten.

Bei den Patienten, die mit linksthorakalen Schmerzen in die Notaufnahme kommen, wird entsprechend den WHO-Kriterien die Diagnose AMI bestätigt bzw. ausgeschlossen. Dies geschieht durch Beurteilung der klinischen Symptomatik (typischer nitrorefraktärer Schmerz), des 12-Kanal-EKGs und der Verlaufsbestimmung der Enzymaktivität der Kreatin-Kinase (CK) bzw. der Kreatin-Kinase Isoform CK-MB über 24 Stunden (Geneva: Cardiovascular Disease Unit of WHO, 1981). Jedoch wird bei ca. 2 bis 4 % der Patienten mit akuten Thoraxschmerzen mit dieser gegenwärtigen Diagnostik ein AMI übersehen und daher die Patienten wieder aus der Notaufnahme entlassen (63). Bei 25 % dieser Patienten ist die Fehlinterpretation des EKGs und weiteren 25 % die durch den Arzt falsch eingeschätzte Patientensituation der Grund für die Entlassung (74). Auch Patienten mit instabiler Angina pectoris, die meist ein normales EKG, sowie normale Enzymaktivitäten im Serum aufweisen, werden häufig aus der Notaufnahme wieder entlassen. Diese beiden Patientengruppen haben jedoch durch kardiale Komplikationen eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Aufgrund dieser diagnostischen Unsicherheit des EKGs und der CK-Aktivitätsmessung ist die Diagnose des ACS nicht immer leicht zu stellen.

Aus diesem sehr heterogenen Patientenkollektiv, welches sich in der Notaufnahme mit linksthorakalen Schmerzen vorstellt, muß es daher gelingen, insbesondere die Patienten mit myokardialer Ischämie von den Patienten mit nicht-kardialen Erkrankungen zu unterscheiden. Für diese Differenzierung, sowie zur korrekten Diagnosefindung und Risikostratifizierung sind neue laborchemische Testsysteme mit größtmöglicher Sensitivität und Spezifität erforderlich.

Ein optimaler kardialer Marker sollte folgende Kriterien erfüllen:

Er muß in ausreichend hoher Konzentration im Herzmuskelgewebe vorliegen, sollte jedoch in anderen Geweben nicht oder nur in minimalen Konzentrationen vorhanden sein: **hohe Spezifität**. Bei einer Myokardzellschädigung sollte dieser Marker möglichst schnell und proportional zum Ausmaß der myokardialen Schädigung freigesetzt werden. Desweiteren sollte er so lange im peripheren Blut zirkulieren, dass einerseits ein ausreichend großes zeitliches diagnostisches Fenster besteht, andererseits jedoch auch

eine erneute myokardiale Zellschädigung durch einen Markeranstieg erkennbar bleibt: **hohe Sensitivität.**

Diesen Anforderungen wird das derzeit in der klinischen Routine angewandte ‚klassische Herzenzym‘, die CK und ihre Isoform CK-MB, nicht gerecht. So haben Patienten, bei denen entsprechend den WHO-Kriterien ein AMI ausgeschlossen wurde, trotzdem ein 5,6fach höheres kardiales Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung, während bei den Patienten, bei denen der AMI gesichert wurde, ein 7,5fach höheres Risiko für kardiale Ereignisse besteht. Diese Daten zeigen, daß es durch den Ausschluß eines AMI gemäß WHO-Kriterien nicht möglich ist, Patienten mit hohem kardialen Risiko von denen mit niedrigem kardialen Risiko zu differenzieren.

Untersuchungen zu den klinischen Kriterien (Blutdruck, bekannte KHK, koronare Risikofaktoren (CRF), Schmerzdauer und -charakter) wie auch der EKG-Befund ergaben eine hohe prognostische Wertigkeit für kardiale Ereignisse. Jedoch sind die daraus entwickelten Algorithmen zur Risikostratifizierung der Patienten mit Thoraxschmerzen sehr komplex und auch aufgrund der geringen Akzeptanz durch das medizinische Personal nur bedingt für die Notaufnahme geeignet.

EKG-Veränderungen wie ST-Senkungen / -Hebungen und Linksschenkelblock, die in der Notaufnahme aufgezeichnet werden, haben jedoch zum Aufnahmezeitpunkt einen prädiktiven Wert zur Vorhersage von kardialen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen (16).

Durch weitreichende Nutzung des diagnostischen und prognostischen Potenzials neuer biochemischer Marker, wie der Troponine, in Verbindung mit EKG-Monitoring, Echokardiographie und der klinischen Anamnese können diese Risikopatienten erkannt werden. Außerdem wäre die eindeutige Identifikation der Patientengruppe ohne akute Myokardischämie und damit geringem Risiko für ein kardiales Ereignis innerhalb von 30 Tagen weiterhin ein wichtiger Beitrag, um Fehleinschätzungen der Patientensituation und die damit für das Personal in der Notaufnahme verbundenden juristischen Folgen zu verhindern.

Doch nicht nur die Diagnose eines AMI ist prognostisch bedeutsam, sondern insbesondere auch der Nachweis schon kleinster Myokardschädigungen und die damit mögliche Risikostratifizierung von Patienten mit Thoraxschmerzen in der Notaufnahme.

Denn auch Patienten mit myokardialen Mikronekrosen im Rahmen einer instabilen Angina pectoris (IAP) bzw. ACS weisen ein hohes kardiales Risiko auf.

Ein biochemischer Marker mit hoher prognostischer Wertigkeit als Ergänzung zum klinischen Befund bzw. EKG könnte damit zur schnellen Einschätzung der Patientensituation beitragen.

Der Nachweis geringer Myokardschädigungen, wie sie bei Patienten mit IAP vorkommen, gelingt mit der CK-Aktivitätsbestimmung nur selten. Jedoch hat die Labormedizin in den letzten 10 Jahren durch die Einführung der ELISA-Technologie entscheidende Verbesserungen erfahren, weshalb heute die schnelle und vollautomatische immunologische Bestimmung zahlreicher kardialer Marker wie CK-MB Masse, Myoglobin, Myosin-Leichtketten und der kardialen Troponine I und T zum Nachweis einer akuten Myokardischämie auch in der täglichen klinischen Routine möglich geworden ist.

Myoglobin mit der geringsten Molekülmasse (17,8 kD) hat sich bisher als der kardiale Marker mit der höchsten diagnostischen Sensitivität erwiesen. Dieses gilt jedoch nur bei Patienten mit AMI, die 2 Stunden nach Schmerzbeginn in die Notaufnahme kommen (48). Jedoch ist der klinische Wert des positiven Myoglobin-Nachweises dadurch begrenzt, daß Myoglobin auch im Skelettmuskel vorkommt und somit nicht zwischen kardialem und skelettären Myoglobin unterschieden werden kann. Es besteht dadurch also eine eingeschränkte myokardiale Spezifität (114). Desweiteren ist die Messung von Myoglobin nur eingeschränkt dazu geeignet, um myokardiale Mikronekrosen nachzuweisen. Myoglobin hat also, bei entsprechender Cut-off-Konzentration, einen hohen positiv prädiktiven Wert, jedoch geringen negativ prädiktiven Wert und geringe Spezifität.

Seit 1991 ist auch die quantitative Bestimmung der kardialen Isoform des Strukturproteins Troponin T (cTnT) mit einem Enzymimmunoassay möglich, und es sind bereits zahlreiche Studien zur diagnostischen und prognostischen Wertigkeit von cTnT veröffentlicht worden. Die Ergebnisse dieser Studien bestätigen den hohen positiv prädiktiven Wert von cTnT durch den Nachweis von Mikronekrosen bei Patienten mit IAP. Erste cTnT-Messungen bezogen sich auf serielle Blutuntersuchungen während der ersten 3 bis 5 Tage nach Aufnahme, wobei für cTnT eine hohe Sensitivität innerhalb der ersten 24 Stunden zum Erkennen einer myokardialen Schädigung nachgewiesen werden

konnte. Studien mit einer cTnT-Bestimmung schon zum Aufnahmezeitpunkt zeigten jedoch nur eine Sensitivität von 50 % (9, 52, 120). Doch schon bald zeigten Untersuchungen, daß der cTnT-Assay auch bei niereninsuffizienten Patienten und Patienten mit chronischen Skelettmuskelentzündungen positive Ergebnisse liefert, obwohl eine myokardiale Schädigung ausgeschlossen werden konnte (11, 14). Diese falsch-positiven Ergebnisse konnten durch die neue, dritte Generation des cTnT-Assay, bei dem monoklonale Antikörpern (AK) ohne Kreuzreaktivität mit den skelettalen TnT-Isoformen angewandt werden, zwar verringert, aber nicht eliminiert werden. Warum es zu diesen falsch-positiven Ergebnissen kommt, konnte bisher nicht geklärt werden. Doch sind mittlerweile auch Studien publiziert, in denen die kardiale Spezifität von cTnT auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Daten belegt wird (35).

Seit einigen Jahren ist auch die quantitative Bestimmung von kardialem Troponin I (cTnI) mit verschiedenen Immunoassays möglich, jedoch differieren die Assays bezüglich ihrer Messempfindlichkeit und Diskriminatorwert erheblich. Dies liegt daran, dass bei den verschiedenen Messverfahren unterschiedliche Antikörper und Kalibratoren genutzt werden.

Neben den quantitativen cTnI-Messungen ist auch der qualitative cTnI-Nachweis aus heparinisiertem Vollblut mit einem Schnelltest möglich. Für cTnI wurde in den bisher durchgeführten Studien eine kardiale Spezifität von 100 % beschrieben, da es bei cTnI im Gegensatz zu cTnT zu keinen falsch-positiven Ergebnisse bei Patienten mit Skelettmuskelschäden bzw. Niereninsuffizienz kam (7, 39).

Ein Problem der Analyse der in diversen Studien erzielten Ergebnisse über cTnI ist die nur begrenzt mögliche Vergleichbarkeit der Daten, da, wie oben geschildert, unterschiedliche Testsysteme mit differierenden biochemischen Eigenschaften zur Anwendung kommen, was eine Metaanalyse der Studien erschwert.

Um diesem Problem entgegenzuwirken, ist die ‚*American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization*‘ gegründet worden. Durch diese Vereinigung soll die Entwicklung eines standardisierten cTnI-Immunoassays, wie er für cTnT bereits lange existiert, gefördert werden.

Es war nun Ziel der vorliegenden, prospektiven Studie, die prognostische Wertigkeit der qualitativen und quantitativen cTnI-Bestimmung für Patienten mit linksthorakalen Schmerzen in einer großstädtischen Notaufnahme zu untersuchen. Um insbesondere den

praktischen Wert der kardialen Marker zu überprüfen, wurde das Blutentnahmeregime den routinemäßigen Blutentnahmen in der Notaufnahme angepaßt. Die Zeit seit Schmerzbeginn bis zum Eintreffen in der Notaufnahme hatte keinen Einfluß auf das Blutentnahmeschema, da häufig der Zeitpunkt des Schmerzbeginns nicht exakt zu eruieren ist und ein individuelles Blutentnahmeregime in der Notaufnahme praktisch nur schwer durchzuführen wäre. Der Schwerpunkt dieser Studie lag in der Überprüfung der diagnostischen Wertigkeit von cTnI zur Identifizierung von Patienten mit hohem kardialen Risiko innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Im Umkehrschluß sollte beurteilt werden, ob mit Hilfe von cTnI Patienten mit niedrigem kardialen Risiko erkannt werden können und diesen somit eine unnötige Hospitalisierung erspart werden kann.

Desweiteren sollte der in dieser Studie angewandte cTnI-Immunoassay evaluiert werden, d.h. es sollte der klinischen Nutzen in Bezug auf Sensitivität und Spezifität des mit diesem Assay quantitativ gemessenen cTnI untersucht werden. Die für die Sensitivität und Spezifität ermittelten Werte basieren auf einem für den AxSYM-Immunoassay in dieser Studie neu ermittelten Diskriminatorwert (Cut-Off-Konzentration) für cTnI, da es noch keinen offiziellen Cut-Off für diesen Immunoassay gibt. Ausserdem sollen die Ergebnisse dieses quantitativen Nachweisverfahren von cTnI mit denen des cTnI-Schnelltestes, der sich in der klinischen Routine schon etabliert hat, verglichen werden, um mögliche Vorteile der quantitativen cTnI-Messung gegenüber dem qualitativen cTnI-Nachweises zu eruieren.

2. Methodik

2.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser prospektiven klinischen Studie wurden Patienten eingeschlossen, die mit linksthorakalen Schmerzen in die Notaufnahme des Universitäts-Krankenhauses Hamburg Eppendorf kamen. Mitentscheidendes Einschlusskriterium war, daß der Schmerzbeginn nicht länger als 12 Stunden zurücklag. Es wurden keine Patienten eingeschlossen, die in den vergangenen 14 Tagen einen akuten Myokardinfarkt hatten.

Wir untersuchten Plasmaproben von 375 Patienten auf kardiales Troponin I und Kreatinkinase (Aktivität und Konzentration), die vom 23. November 1997 bis zum 14. Dezember 1998 zwischen 5.00 bis 24.00 Uhr in die Notaufnahme kamen.

Die endgültigen Diagnosen der Patienten wurden ohne das Wissen über die von uns ermittelten quantitativen cTnI-Meßwerte gestellt. Lediglich der sowieso in der Notaufnahme routinemäßig angewandte cTnI-Schnelltest und die Messung der Kreatin-Kinase-Aktivität hat den behandelnden Arzt in seiner Entscheidungsfindung beeinflusst.

Die Diagnose des akuten Myokardinfarktes (AMI) wurde dann gestellt, wenn mindestens zwei von drei WHO-Kriterien zur Diagnose eines AMI zutrafen. Die WHO-Kriterien umfassen die klinische Symptomatik, mindestens doppelter CK-Diskriminatorwert, sowie ST-Hebungen ≥ 1 mV im EKG (Geneva: Cardiovascular disease unit of WHO, 1981).

Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und ausgeschlossenen AMI wurde nach Braunwald-E (1989) retrospektiv klassifiziert (Tabelle 1).

Braunwald ordnet Patienten mit IAP drei Klassen zu (I, II, III). In jeder dieser drei Klassen werden die Patienten noch drei Untergruppen zugeordnet (A, B, C).

Durch die Klassen I-III werden die Patienten nach ihrer Symptomatik differenziert; die Untergruppen A, B und C beziehen sich auf die Umstände, bei welchen die Symptome der IAP aufgetreten sind.

Klasse 1: Diese faßt Patienten ein, bei denen sich die Angina pectoris (AP) neu manifestiert hat, sowie diejenigen, die eine akzellerierte AP entwickeln, d.h. eine AP, die häufiger vorkommt, länger anhält, stärker in ihrer Symptomatik ist und schon, in Vergleich zu früherer AP, bei geringerer körperlicher Belastung auftritt. Bei allen Patienten dieser Klasse traten die pectanginösen Beschwerden unter Belastung auf.

Klasse 2: Alle Patienten mit subakuter AP in Ruhe, jedoch nicht in den vergangenen 48 Stunden, werden dieser Klasse zugeordnet.

Klasse 3: Patienten mit akuter AP in Ruhe in den vergangenen 48 Stunden.

In den folgenden Untergruppen A, B und C werden die Patienten nach den klinischen Umständen geordnet, bei welchen es zum Auftreten einer IAP kam.

A: Patienten mit sekundärer IAP, die dann auftritt, wenn es im Rahmen von Anämie, Fieber, Infektionen, Hypotension, Hypertension, Tachyarrhythmia, Streß, Thyrotoxikose und Hypoxämie aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz zu einer mangelhaften myokardialen Sauerstoffversorgung, bzw. zu einem gesteigerten Sauerstoffbedarf des Myokards kommt.

B: Patienten mit primärer IAP, bei denen es ohne die unter A beschriebenen Zustände zu einer myokardialen Ischämie kommt.

C: Patienten mit IAP, die in den vergangenen 2 Wochen einen AMI erlitten haben.

Symptomatik	Klasse	Primäre IAP	Sekundäre IAP	Postinfarkt IAP
„Crescendo“- AP, Neu manifestierte AP (Kein Ruheschmerz)	I	I A	I B	I C
Subakute AP in Ruhe (AP nicht innerhalb der letzten 48 h)	II	II A	II B	II C
Akute AP in Ruhe (AP innerhalb der letzten 48h)	III	III A	III B	III C

Tabelle 1: Klassifikation der IAP nach Braunwald (1989)

Desweiteren wurden Patienten nach folgenden Erkrankungen klassifiziert:

- stabile Angina pectoris (SAP)
- nicht-ischämische Herzerkrankung [NIHD (non-ischemic heart disease)]
- entzündliche Herzerkrankung: Perimyokarditis (PM)
- keine kardiale Erkrankung [NCD (no cardial disease)]

2.2. Studienprotokoll

Alle Patienten wurden vor dem Einschluß in die Studie über die Bedeutung und Fragestellung der Untersuchung aufgeklärt und gaben mündlich ihr Einverständnis zu den Blutentnahmen und zur Dokumentation ihrer Basisdaten, sowie deren Speicherung und Auswertung am PC.

Die Untersuchungen zur Frühdiagnostik einer myokardialen Zellschädigung wurden durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt.

Die Patienten wurden zwei Blutentnahmen unterzogen. Die erste erfolgte unmittelbar nach Ankunft des Patienten in der Notaufnahme; das Blut wurde in der Regel zeitgleich mit dem Blut abgenommen, welches für die Routineblutuntersuchungen benötigt wurde. Die zweite Blutentnahme erfolgte 4 Stunden später. Je nach Zustand des Patienten befand sich dieser dann noch in der Notaufnahme oder im Falle eines AMI und in manchen Fällen einer IAP war er bereits auf die Intensivstation verlegt.

Zwischen beiden Blutabnahmen und EKG-Ableitungen wurde eine kurze Anamnese am Patienten erhoben. Diese richtete sich insbesondere auf die Art der thorakalen Schmerzen, deren zeitlicher Beginn sowie darauf, ob der Patient Risikofaktoren (CRF) für eine koronare Herzerkrankung (KHK) hat (siehe Abb. 1).

Außerdem wurde der Patient darüber befragt, ob er Medikamente einnimmt. Alle Medikamente, die zur Therapie einer KHK, eines Hypertonus oder einer Herzinsuffizienz dienen, wurden protokolliert. Hierzu zählen folgende Medikamentengruppen Nitrate (auch Molsidomin), Calcium Antagonisten, ASS, β Blocker, Diuretika, ACE-Hemmer und Herzglykoside.

<u>Schmerz</u>	<u>CRF</u>
<ul style="list-style-type: none">➤ typische Angina pectoris➤ atypische Angina pectoris➤ Ruheschmerz➤ Belastungsschmerz➤ atmenabhängiger Schmerz➤ bewegungsabhängiger Schmerz➤ Nitro-Sensibilität	<ul style="list-style-type: none">➤ Arterieller Hypertonus➤ Nikotin➤ Diabetes mellitus➤ Hyperlipoproteinämie➤ positive Familienanamnese➤ Adipositas➤ bekannte KHK➤ frühere Herzinfarkte

Abb. 1: Anamnese (fokussiert auf Art des Schmerzes und CRF)

Bei jeder Blutentnahme wurden 10ml Blut gewonnen (zweimal 5 ml in eine mit Heparin versetzte Monovette zur Gewinnung von Plasma).

Im Notfalllabor des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf wurden folgende Laborparameter bestimmt:

- Enzymaktivität der Gesamt-CK, sowie deren Isoform CK-MB
- GOT und GPT
- Leukozytenzahl und das C-reaktive Protein
- Kreatinin und Harnstoff

Neben diesen Blutuntersuchungen wurde in der Notaufnahme ein cTnI-Schnelltest (*Spectral Diagnostics*®, Toronto, Kanada) durchgeführt. Dieser liefert innerhalb von 15 Minuten ein Ergebnis, das dem behandelnden Arzt unverzüglich mitgeteilt wurde. Dieser Test wurde bei Aufnahme, sowie 4 Stunden später durchgeführt. Bei Patienten, bei denen der Schmerzbeginn weniger als 2 Stunden vor Aufnahme in der Notaufnahme zurücklag, wurde der Test auch noch 6 Stunden nach Aufnahme durchgeführt. Der Test wurde nicht nur als positiv oder negativ bewertet, sondern auch die Intensität des positiven Testsignals wurde beurteilt. Einem positiven Test wurden Intensitäts-Werte von 1 (schwache Intensität des Testsignals) aufsteigend bis 6 (starke Intensität des Testsignals) zugeordnet.

Parallel zu jeder Blutentnahme wurde außerdem ein 12-Kanal-EKG abgeleitet. Das Ergebnis der EKG-Befundung wurde, da es für jeden Patienten unmittelbar nach Ankunft noch vor jedem Schnelltest verfügbar ist, zur initialen Klassifizierung in Patienten mit **positivem** bzw. **negativen** EKG verwandt.

Die Blutproben wurden - nach Durchführung des cTnI-Schnelltestes - für 10 Minuten bei 3500 U/min zentrifugiert. Je 300µl des dabei entstandenden Plasmas wurden zur sofortigen quantitativen Messung von kardialen Troponin I genutzt.

Der Rest wurde portioniert und für eventuelle Nachmessungen in beschriftete *Eppendorff*-Hütchen pipettiert, welche bei einer Temperatur von -80° Celsius eingefroren wurden.

Die quantitative TnI-Messung, die der Zentrifugation unmittelbar folgte, wurde mit dem **AxSYM**® des US-amerikanischen Herstellers **Abbott** durchgeführt.

Ausserdem wurde noch die CK-MB-Konzentration in ng/ml mit dem Elecsys® 2010 (Roche) bestimmt.

Nachdem jedem Patienten im Abstand von 4 Stunden zweimal Blut für das Routinelabor und für die cTnI- und CK-Untersuchungen abgenommen wurde, sowie zweimalig ein EKG geschrieben wurde, entschied der behandelnde Arzt darüber, ob der Patient aufgenommen wird oder in die hausärztliche Behandlung entlassen werden kann (siehe Abb. 2). Die Entscheidung war unabhängig von den mittlerweile ermittelten quantitativen cTnI-Meßwerten.

Im Falle der Krankenhausaufnahme wurde der klinische Verlauf des Patienten verfolgt. Es wurde über die durchgeführte kardiologische Diagnostik und Therapie Protokoll geführt.

Besonderes Augenmerk wurde auf erfolgte Koronarangiographien, koronare Interventionen und Bypass-Operationen (ACVB) gelegt; auch durchgeführte Ergometrien wurden protokolliert.

Die Indikation zur Intervention wurde gemäß den derzeit gültigen Kriterien (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: Richtlinien der interventionellen Koronartherapie; 1997) gestellt, und alle therapeutischen Entscheidungen und Diagnosen wurden in Unkenntnis der in dieser Studie erhobenen Meßergebnisse getroffen.

Die Entlassungsdiagnose, sowie die Anzahl der Tage, die jeder Patient im Krankenhaus verbracht hat, wurden dem Arztbrief entnommen bzw. durch Anfrage bei dem zuständigen Stationsarzt in Erfahrung gebracht.

Desweiteren wurde bei jedem eingeschlossenen Patienten ein 30-Tage-Follow-up durchgeführt, das heißt jeder Patient wurde 30 Tage nach stationärer Entlassung, bzw. nach Entlassung aus der Notaufnahme erneut befragt. Diese Befragung fand persönlich, telefonisch oder schriftlich statt und diente dazu, mögliche kardiale Ereignisse seit der Entlassung zu erfassen.

Von besonderem Interesse war bei der Follow-up Befragung, ob es seit Entlassung zu einem der folgende Ereignisse gekommen ist:

- AMI
- kardiale Intervention (PTCA/ACVB)
- Tod
- erneute Angina pectoris
- erneuter Krankenhausaufenthalt

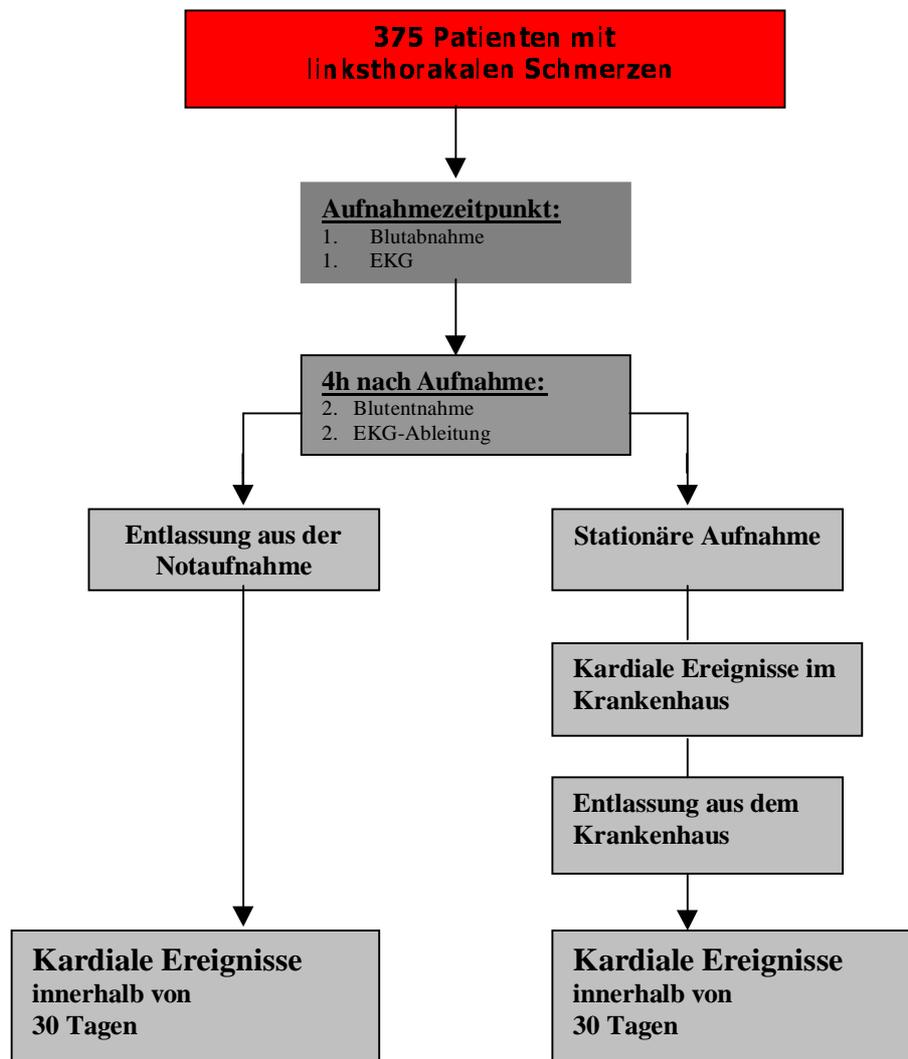


Abbildung 2: Schematischer Ablauf der Patientenerhebung

2.3. EKG-Kriterien

Bei jedem Patienten wurde das initiale 12-Kanal-EKG kurz nach Aufnahme insbesondere auf ST-Strecken-Veränderung untersucht.

Neue ST-Hebungen $\geq 0,1$ mV (gemessen 20 Millisekunden nach dem J-point) in mindestens zwei der drei diaphragmalen Ableitungen (II, III, aVF), oder in mindestens zwei der sechs präkordialen Ableitungen (V1-6), oder in den Ableitungen I und aVL wurden als **positiver EKG-Befund** gewertet.

Negative EKGs, also EKGs ohne ST-Hebungen zum Aufnahmezeitpunkt wurden in weitere EKG-Subgruppen eingeteilt:

- Patienten mit ST-Senkungen $\geq 0,1$ mV
- Patienten mit nicht beurteilbarem EKG:
 - Linksschenkelblock
 - idioventrikulärer Rhythmus
 - permanente Schrittmacheraktivität
- Patienten mit T-Wellen-Inversionen
- Patienten mit normalem EKG

Anhand dieser Kriterien wurden die Patienten bei Aufnahme in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe, der alle Patienten mit positivem EKG zugeordnet wurden, sowie eine zweite, in die alle Patienten fielen, deren EKG als negativ klassifiziert worden ist.

2.4. Laborchemischer Nachweis von kardialen Marker

2.4.1. Quantitative cTnI-Messung mit dem AxSYM® von Abbott

Bei dem AxSYM®-cTnI-Assay von **Abbott** handelt es sich um einen Mikropartikel-EnzymImmuno-Assay (MEIA) zur Messung von kardialem Troponin I im Plasma bzw. Serum.

Als Probenmaterial in dieser Studie wurde ausschließlich Plasma, gewonnen aus heparinisiertem Vollblut, verwandt.

Bei diesem Verfahren wird zur Messung von cTnI eine Suspension gelöster Latexpartikel mit einer Größe im Submikronbereich verwendet. Die Mikropartikel sind mit einem gegen cTnI gerichteten Antikörper (AK) beschichtet. Durch die Verwendung von Mikropartikeln erhält man eine extrem große Oberfläche, die eine schnelle Einstellung des Reaktionsgleichgewichtes bewirkt und somit auch die Inkubationszeit verkürzt. Daher können MEIA-Assays schneller durchgeführt werden als andere Assays.

Bei den verwendeten AK handelt es sich einmal um einen monoklonalen AK, der sich gegen ein Epitop im mittleren Bereich (AS 87-91) der cTnI-Primärstruktur richtet, sowie um einen polyklonalen AK vom Schaf, der gegen die N-terminale Region (AS 1-31) von cTnI gerichtet ist. Die AK binden sowohl freies, als auch komplexiertes cTnI. cTnI kann als Komplex mit cTnT und/oder TnC vorliegen (118)

Die MEIA- Reaktion

Der MEIA-Assay benötigt für die Messung folgende Reagenzien:

- Mikropartikel, die mit einem gegen cTnI gerichteten AK beschichtet sind
- ein Fluoreszenzsubstrat (4-Methylumbelliferyl-Phosphat; MUP)
- Konjugat, das aus Antikörpern besteht, die gegen cTnI gerichtet sind und mit alkalischer Phosphatase beladen sind
- Matrixzelle, die mit Glasfasern ausgekleidet ist

Ablauf der MEIA-Reaktion (Abb. 3)

1. Analyte binden sich an Mikropartikel

Die Probe und die Mikropartikel werden in einem Reaktionsinsatz gemischt und auf Reaktionstemperatur inkubiert. Während der Inkubationsphase binden die Analyte an die Mikropartikel und bilden einen Immunkomplex.

2. Der Immunkomplex bindet sich an die Glasfasermatrix

Die Bearbeitungsnadel saugt das Reaktionsgemisch aus der Inkubationsvertiefung des Reaktionseinsatzes an und gibt es in die Matrixzelle. Die Immunkomplexe binden sich irreversibel an die Glasfasermatrix. Ein Waschpuffer für Matrixzellen entfernt ungebundenes Material. Die Immunkomplexe werden von den Glasfasern zurückgehalten, während das überschüssige Reaktionsgemisch rasch durch die großen Poren der Matrix abfließt.

3. Das Konjugat vervollständigt den Immunkomplex

Es wird nun das mit alkalischer Phosphatase markierte Konjugat auf die Matrixzelle gegeben. Das Konjugat bindet sich an den Immunkomplex und vervollständigt den Sandwich-Komplex aus AK, Analyt und Konjugat. Ein weiterer Waschgang der Matrix folgt.

4. MUP wird in MU umgewandelt

Im vierten Schritt wird MUP in die Matrixzelle eingebracht. Das mit alkalischer Phosphatase markierte Konjugat katalysiert die Abspaltung des Phosphats; MUP wird zu MU hydrolysiert.

5. Die Geschwindigkeit der Bildung von MU ist proportional zur Analytkonzentration

Die MEIA-Optik mißt die Geschwindigkeit, mit der MU, das fluoreszierende Reaktionsprodukt, auf der Glasfasermatrix gebildet wird. Die Geschwindigkeit, mit der MU auf der Matrix gebildet wird, ist proportional zur Konzentration von cTnI in der Probe.

Die MEIA-Optik

Sie mißt die Intensität des an der Oberfläche der Matrixzelle erzeugten Fluoreszenzlichtes. Die MEIA-Optik besteht aus einem Oberflächen-Fluorometer mit einer Quecksilberdampfampe als Lichtquelle. Das emittierte Licht wird durch einen Anregungsfilter geleitet, aus dem monochromatisches Licht mit einer Wellenlänge von 365 nm austritt. Dieses Licht wird anschließend auf die Oberfläche der Matrixzelle fokussiert.

Die Messung auf der Oberfläche der Matrixzelle erfolgt nach folgendem Schema:

1. Durch Hydrolyse entsteht aus MUP das fluoreszierende Reaktionsprodukt MU
2. Das fluoreszierende MU absorbiert das Anregungslicht und wird dadurch in einen angeregten Zustand versetzt. Bei der Rückkehr zum Ausgangszustand emittiert es Licht mit einer Wellenlänge von 448 nm.
3. Das emittierte Licht passiert ein System aus zwei Filtern, das nur Licht mit der zu messenden Wellenlänge passieren läßt. Dieses Licht wird dann auf die Photomultiplieröhre fokussiert, wo die Intensität des emittierten Lichtes gemessen wird.

Die gemessene Lichtintensität wird zur Berechnung der Geschwindigkeit, mit der MUP in MU umgewandelt wird, verwendet.

Eine Graphik mit der Intensität auf der Y-Achse und der Zeit auf der X-Achse wird erstellt.

Die Steigung der Linie (die Geschwindigkeit, mit der MUP auf der Matrixoberfläche in MU umgewandelt wird) wird berechnet. Die Geschwindigkeit wird zur Bestimmung der Konzentration des Analyts in der Probe anhand einer 6-Punkt-Kalibrierungskurve verwendet.

Der AxSYM®-Immunoassay mißt cTnI-Konzentrationen unverdünnt bis zu 50 ng/ml. Da bei unseren Messungen keine Verdünnungen durchgeführt wurden, beträgt die maximal gemessene cTnI-Konzentration 50 ng/ml.

Die geringste messbare cTnI-Konzentration beträgt $0,14 \pm 0,05$ ng/ml (7).

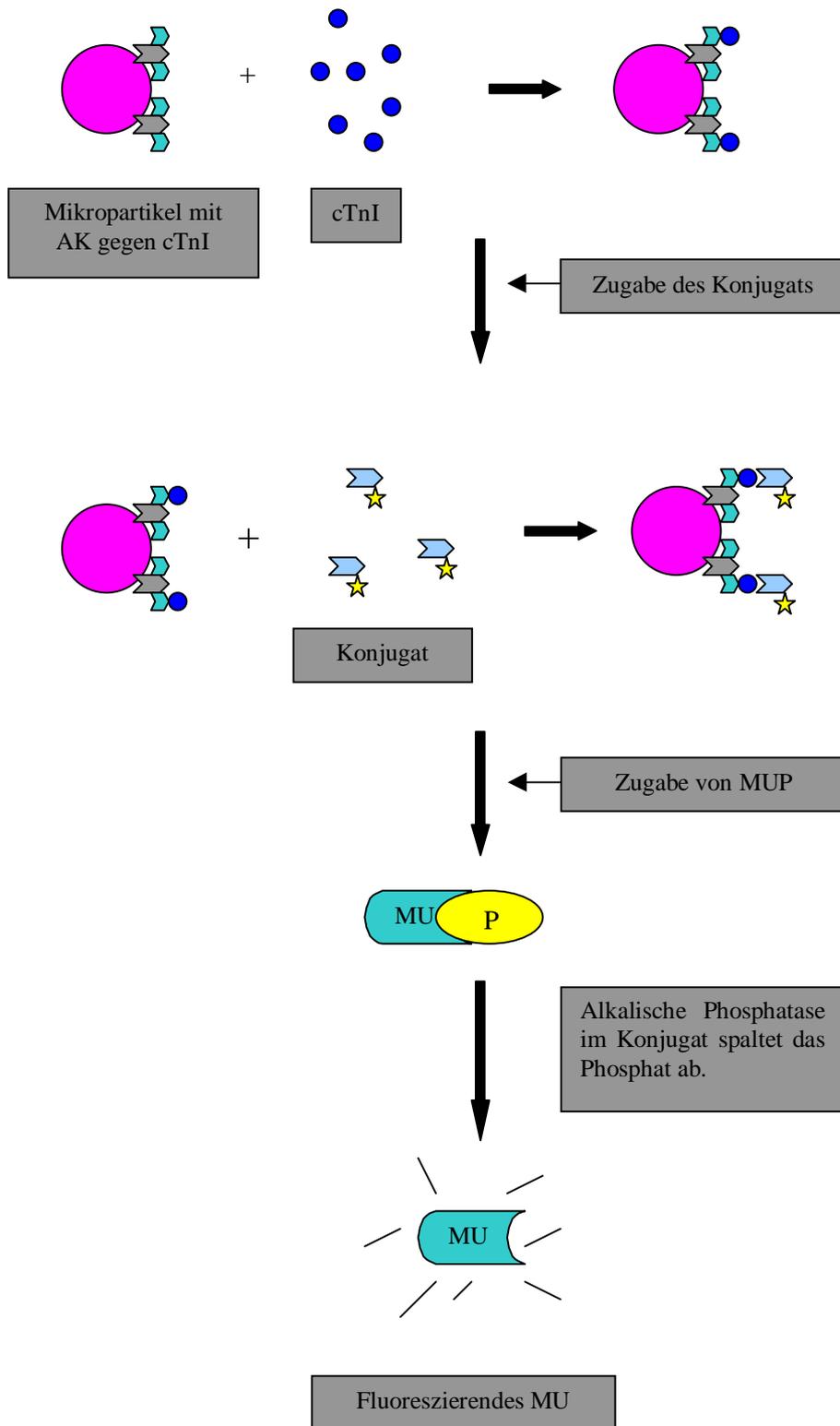
Bisher gibt es für diesen Immunoassay noch keinen offiziellen Cut-Off.

In bisher nur einer laborchemischen Studie, die sich mit der Cut-off-Bestimmung für den AxSYM® befaßt, geben Apple et al. (1999) als Richtwert eine Cut-off-Konzentration von 2,0 ng/ml an, ab der laborchemisch ein Hinweis auf einen AMI besteht; gesunde Probanden weisen Apple et al. zufolge ein cTnI-Konzentration vom $\leq 0,5$ ng/ml auf. Bei diesem Cut-off soll die diagnostische Sensitivität bzw. diagnostische Spezifität 91,8 % resp. 92,4 % betragen (7, 115).

Die cTnI-Messung mit dem AxSYM®-Immunoassay kann durch unzureichend zentrifugiertes Serum (falsch-positive Ergebnisse), sowie im Rahmen einer Hyperbilirubinämie und Hämolyse (falsch-negative Ergebnisse) beeinflusst werden. Eine Hypertriglyceridämie hat keinen Einfluß auf die Messung (84, 115).

Das Gerät wurde einmal im Monat neu kalibriert; die Standard-Kalibration wurde durch tägliche 3-fach Kontrollen überprüft.

Abb. 3: Schematischer Ablauf eines MEIA-Assays



2.4.2. Qualitativer cTnI-Nachweis im Vollblut

Die qualitative cTnI-Bestimmung aus dem Vollblut wurde mit dem *Spectral Cardiac STATus® Troponin I Schnelltest* durchgeführt (Abb. 4). Bei diesem handelt es sich um einen qualitativen immunchromatographischen Schnelltest zum spezifischen Nachweis von kardialen Troponin I im Blut, Serum und Plasma.

Als Probenmaterial dient EDTA- oder Heparinblut. Wird Vollblut verwandt, so sollte der Test sofort nach Abnahme durchgeführt werden. Benutzt man Serum oder Plasma, so kann dieses auch noch 24 Stunden nach Gewinnung, aufbewahrt bei 4 bis 8 °C, als Probenmaterial dienen. Der Test erfährt keine Störungen durch hohe Konzentrationen an Humanalbumin (bis 15 g/dl), Bilirubin (60 mg/dl), freies Hämoglobin (1g/dl) oder Triglyceriden (1300 mg/dl). Desweiteren kommt es auch bei Anwesenheit von verwandten Humanproteinen in hoher Konzentration, wie kardiales Tropomyosin, kardiale MHC, cTnT, TnC und fsTnI, zu keiner Kreuzreaktivität mit den anti-cTnI-Antikörpern (103).

200 Mikroliter Vollblut bzw. Plasma oder Serum werden mit einer Pipette auf das Probenfeld des cTnI-Teststreifens gegeben. In dem Probenfeld durchläuft das Probenmaterial eine Trennmembran, die im Falle von Vollblut die zellulären Bestandteile des Blutes zurückhält und somit nur das Blutplasma den Reaktionsbereich erreicht. Der Reaktionsbereich besteht aus einem Vlies, das bis zum Anzeigefeld reicht und als Reaktionbereich und Transportmedium zum Anzeigefeld dient. Auf dem Vlies ist eine Lösung aus cTnI-AK und Puffer aufgespritzt, welche nach anschließender Trocknung auch bei Raumtemperatur für ein Jahr haltbar ist. Im Anzeigefeld können 15 Minuten nach Probenauftrag das Testergebnis und der Kontrollstreifen abgelesen werden. Je höher die cTnI-Konzentration im Plasma, desto schneller entwickelt sich ein Signalstreifen und desto größer ist seine Intensität. Somit erhält man durch den cTnI-Schnelltest ein semiquantitatives Ergebnis.

Testprinzip: Erreicht das Plasma den Reaktionsbereich, so werden die in dem Vlies gebundenen cTnI-AK gelöst. Bei diesen Antikörpern handelt es sich einmal um ein Gemisch aus zwei mit Gold konjugierten monoklonalen anti-cTnI-Indikator-Antikörper (mab 8 I-7 und mab 2 I-14), sowie um biotinylierte polyklonale Fänger-Antikörper vom

Schaf, die gegen ein differentes Epitop als die farbstoffpigmentierten anti-TnI-AK gerichtet sind. Das Testsystem enthält mindestens 0,3 Mikrogramm jedes Antikörpers (21, 44). Die cTnI-Antikörper binden freies sowie auch cTnI, welches als cTnI-Troponin C-Komplex vorliegt (51).

Enthält das Blut kardiales Troponin I, so bilden die AK mit diesem einen Sandwich-Komplex. Die biotinylierten AK werden für die Anlagerung des Sandwich-Komplexes auf der Streptavidin-beschichteten Signallinie benötigt. Ab einer Konzentration von 0,1 ng/ml cTnI im Patientenplasma (gemessen mit dem Access®-cTnI-Immunoassay von Beckmann) entsteht ein Signalstreifen durch Anreicherung von AK-gebundenen Farbpigmenten. Alle nicht gebundenen goldmarkierten Maus-AK durchlaufen das Anzeigefeld und binden an einer Kontrolllinie (Abb. 5). Das Erscheinen des Kontrollstriches zeigt die ordnungsgemäße Funktion des Testes an. Jeder Signalstreifen, auch schwacher Intensität, zeigt ein positives Testergebnis an und deutet auf eine myokardiale Ischämie hin.



Abbildung 4: cTnI-Schnelltest

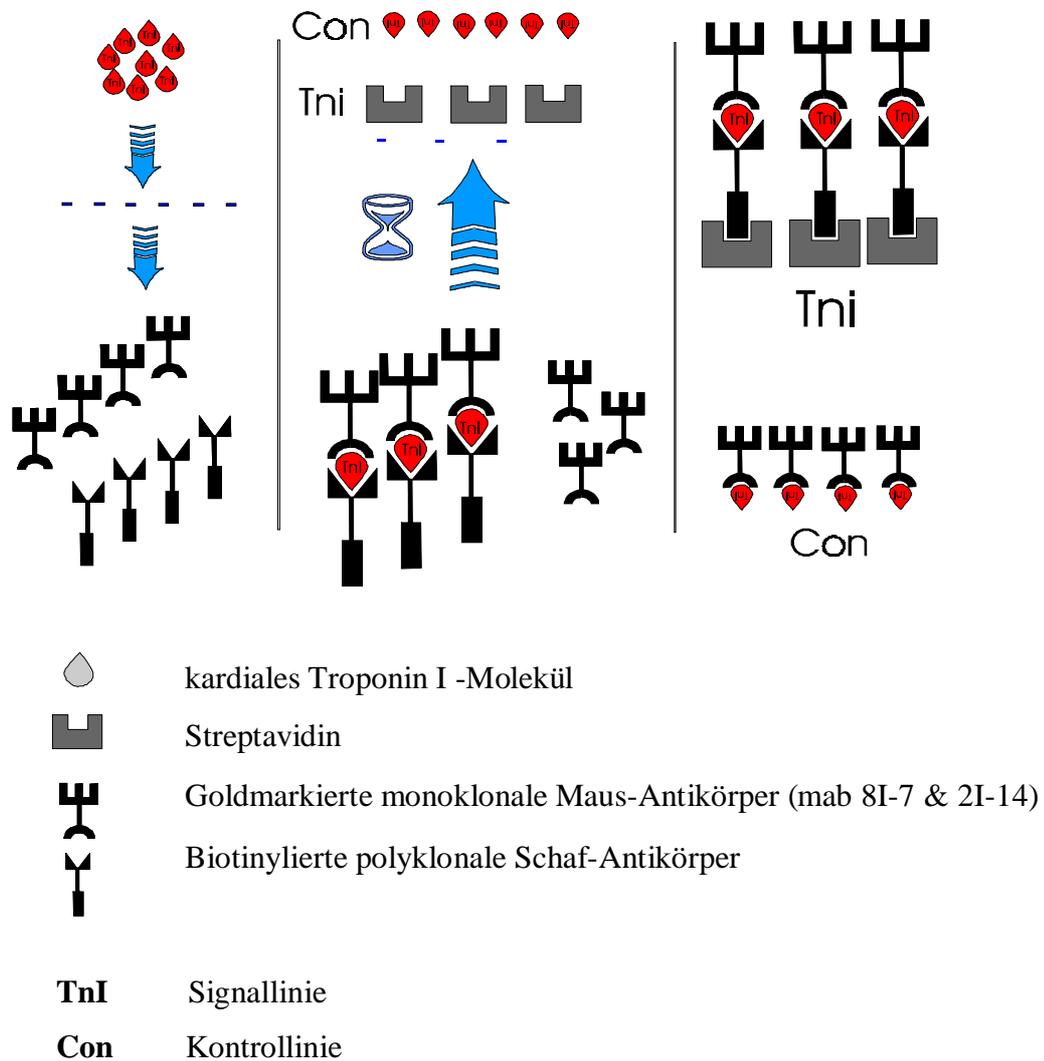


Abb.5: Funktionsweise des Schnelltests zum Nachweis von kardialen TnI im Vollblut:

Zur besseren Beurteilung des Ergebnisses und Vermeidung von Fehlbeurteilungen sollte eine tageslichtähnliche Beleuchtung bevorzugt und das Anzeigefeld im Licht um die Längsachse des Teststreifens gedreht werden. Weiterhin sollte die Reaktionszeit von 15 Minuten bis zum Ablesen nicht überschritten werden. Während ein positives Ergebnis sehr lange stabil ist und auch noch nach Tagen abgelesen werden kann, sind negative Testergebnisse nur in der vorgeschriebenen Zeit von 15 Minuten nach Auftragen des Probenmaterials eindeutig ablesbar. Ein sehr schwaches, fraglich positives Ergebnis sollte durch eine weitere Blutentnahme nach 2 Stunden kontrolliert werden.

2.4.3. Quantitative Bestimmung der CK-MB Masse

Die CK-MB Masse, also die Konzentration der CK-MB, wurde prospektiv mit dem Elecsys® 2010 (Roche) bestimmt. Das Elecsys® 2010 ist ein vollautomatisches, Random-Access Analysesystem zur Durchführung immunologischer Tests. Der Messbereich liegt zwischen 0,15 und 500 ng/ml.

Das Elecsys® 2010 nutzt das **ECL**-Verfahren (**ElektroChemiLumineszenz**) zur Messung der CK-MB Masse. Dieses nicht-radioaktive Testprinzip erlaubt die Bestimmung der CK-MB Masse im Nanogrammbereich pro Milliliter.

Der ECL-Reaktion geht ein Sandwich-Test vorher (siehe Abb. 6).

Bei diesem Sandwich-Test wird die Patientenprobe (Serum oder Plasma) zusammen mit einem Reagenz, welches biotinylierte CK-MB-Antikörper und rutheniummarkierte CK-MB-spezifische Antikörper enthält, in ein Reaktionsgefäß pipettiert. Während der nun folgenden neunminütigen Inkubationsphase lagern sich die biotinylierten Antikörper, sowie die ruthenium-markierten Antikörper an das CK-MB-Molekül, das sich in der Probe befindet.

Als zweiter Schritt werden streptavidinbeschichtete magnetische Mikropartikel dem Reaktionsgefäß hinzugefügt. Es kommt nun zur Bindung des Komplexes aus CK-MB, biotinyliertem Antikörper und rutheniummarkierten Antikörper an die mit Streptavidin beschichtete Oberfläche der Mikropartikel.

Dieses entstandene Reaktionsgemisch mit den Immunkomplexen wird nun in die Meßzelle gesaugt und es kommt durch die Wirkung eines Magneten zur Anlagerung der Mikropartikel an eine Elektrode. Alle Immunkomplexe, die nicht an die Mikropartikel gebunden sind, werden zusammen mit dem restlichen Proben- und Reagenzmaterial durch eine Waschlösung aus der Meßzelle entfernt.

Mit Hilfe der Elektrode kommt es nun zur ECL-Reaktion und zur Bestimmung der CK-MB-Konzentration in der Probe.

Prinzipien des ECL-Verfahrens

ECL-Prozesse lassen sich bei Molekülen hervorrufen, die z.B. Ruthenium, Osmium oder Rhenium enthalten. Beim Elecsys® 2010 wird ein Ruthenium-Chelat-Komplex zur Erzeugung des Meßsignals verwendet. Dieser Komplex, ein Ester aus Ruthenium und N-Hydroxysuccinimid, geht mit Aminogruppen von Proteinen leicht eine Verbindung ein.

Eine weitere, für die Reaktion wichtige Verbindung, ist das Tripopylamin (TPA), welches nach dem Waschen in den Meßbereich gegeben wird.

An der Oberfläche der Elektrode befinden sich also das TPA und die magnetischen Mikropartikel, an welche die Immunkomplexe angelagert sind.

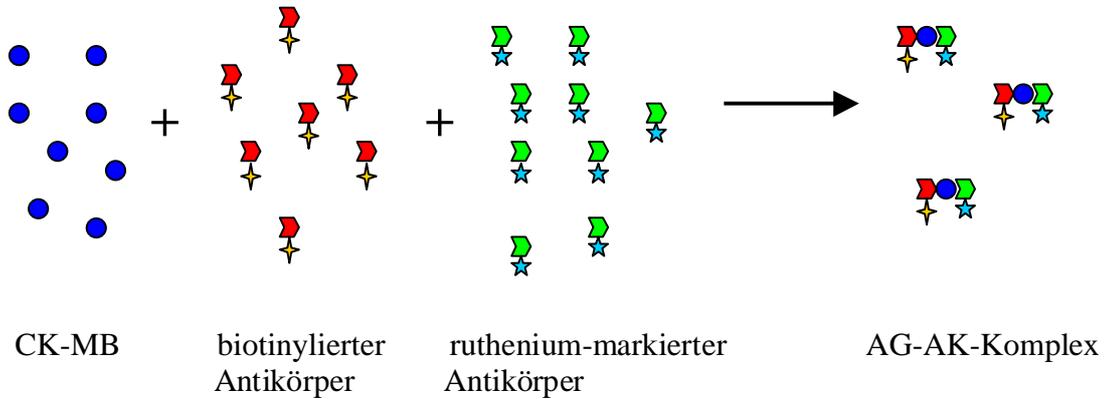
Durch Anlegen einer Spannung wird ein elektrisches Feld erzeugt, das alle innerhalb dieses Feldes befindlichen Komplexe zur Reaktion animiert. Aus dem stabilen TPA entsteht ein TPA-Radikal, aus dem Ruthenium-Komplex entsteht durch Oxidation ein Kation. Diese beiden elektrochemisch aktiven Substanzen reagieren nun miteinander. Durch diese Reaktion wird das Ruthenium-Kation reduziert und gleichzeitig in einen energiereichen, angeregten Zustand überführt. Dieser angeregte Zustand ist instabil und fällt unter Abgabe eines Lichtphotons der Wellenlänge 620 nm zurück in den Grundzustand.

Diese Lichtemission wird von einem Fotomultiplier gemessen. Die Lichtemission ist proportional zur der in der Probe enthaltenen CK-MB und es kann mit Hilfe einer Masterkalibrationskurve die Konzentration der CK-MB genau bestimmt werden.

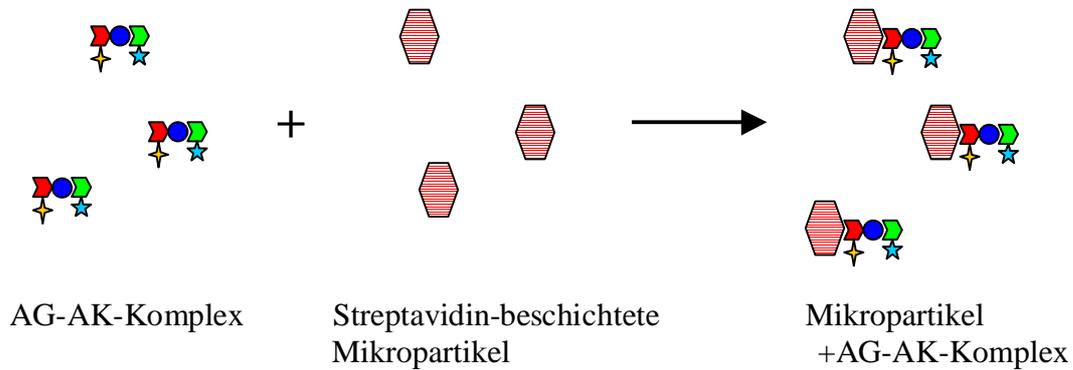
Die eigentliche ECL-Reaktion, bei der die Ruthenium-Komplexe dazu veranlaßt werden, Licht zu emittieren, wird also eher durch eine elektrische Spannung als durch eine chemische Reaktion ausgelöst. Der Vorteil der elektrischen Auslösung der ECL-Reaktion besteht darin, daß die gesamte Reaktion weitaus präziser steuerbar ist.

Das Elecsys® 2010 wurde einmal im Monat neu kalibriert. Die Kalibration wurde durch tägliche 2-fach Kontrollen überprüft.

Erste immunologische Reaktion



Zweite immunologische Reaktion



Lichtreaktion

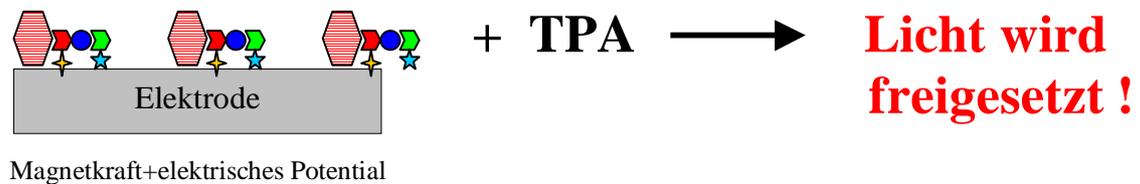


Abb. 6: Sandwich-Prinzip und ECL-Reaktion

2.4.4. CK-Enzym-Aktivitäts-Bestimmung im Routinelabor:

Die Aktivitätsbestimmung erfolgt im optischen Test. Bei der Messung wird die Enzymaktivität der Kreatin-Kinase (CK) für die Phosphorylierung von ADP zu ATP genutzt (Abb.7).

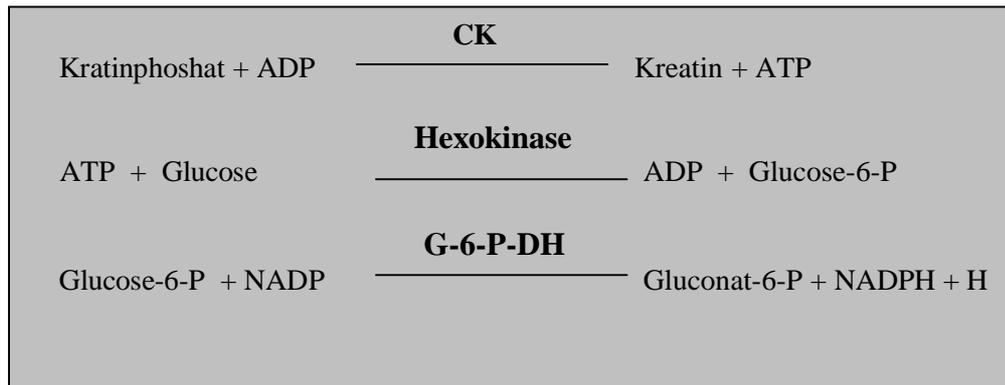


Abb. 7: Enzym-Aktivitätsmessung der CK (33)

Nach dieser dreistufigen optimierten Reaktion, wird die NADPH-Extinktionszunahme gemessen. Die pro Zeiteinheit registrierte Zunahme der Extinktion, hervorgerufen durch die Reduktion von NADP, ist der CK-Aktivität proportional.

Die Nachteile der Aktivitätsbestimmung liegen in den interindividuellen Schwankungen der Enzymaktivität der Kreatinkinase und in Veränderungen der Enzymaktivität durch die Probenlagerung bis zur Untersuchung. So kommt es bei 20°C innerhalb von 24 Stunden zu einer Aktivitätsabnahme von ca. 15 %.

Die CK-Aktivität wurde auf dem Hitachi 717 Analyzer von Boehringer Mannheim (jetzt Roche) im Notfalllabor des Universitäts-Krankenhauses bestimmt. Der Grenzwert beträgt bei Frauen 70 U/L (Einheiten pro Liter), bei Männern 80 U/L.

2.4.5. CK-MB-Enzym-Aktivitäts-Bestimmung im Routinelabor

Immunitest (42): Durch spezifische Antikörper gegen CK-M, die dem Substratgemisch des Testansatzes beigefügt sind, wird die katalytische Aktivität der CK-M-Untereinheiten in der Probe vollständig inhibiert. Die Aktivität der CK-B-Untereinheiten wird im optimierten optischen Test analog zur CK-Gesamt-Aktivität bestimmt. Da das Isoenzym CK-BB im Serum nur sehr selten vorkommt und sich die spezifische katalytische Aktivität der Untereinheiten CK-M und CK-B kaum unterscheidet, kann aus der gemessenen CK-B-Aktivität durch Multiplikation mit dem Faktor 2 die katalytische Aktivität des Isoenzym CK-MB berechnet werden (Würzburg et al., 1976, Neumeier et al., 1976).

Störungen bei der Messung entstehen durch makromolekulare Formen der CK-Isoenzyme und der mitochondrialen CK, die durch den gegen CK-M gerichteten Antikörper nicht inhibiert werden. Diese Interferenzen sind in einem Krankenhauskollektiv jedoch relativ selten; sie kommen in weniger als 4 % der Fälle vor (Bayer et al., 1982). Desweiteren kann es durch die Isoform CK-BB und hohe Adenylatkinase-Aktivität zu Störungen der Messung kommen.

Mittlerweile stehen immunometrische Methoden, wie dem Elecsys 2010, zur Verfügung, die mit spezifischen Antikörpern gegen das Isoenzym CK-MB eine selektive Bestimmung der Massenkonzentration des Isoenzym CK-MB ermöglichen.

Die CK-MB-Aktivität wurde auf dem Hitachi 717 Automatic Analyzer von Boehringer Mannheim (jetzt Roche) gemessen.

Aktivitätsanstiege des Isoenzym CK-MB oder der Nachweis einer erhöhten CK-MB-Massenkonzentration im Serum sind nicht spezifisch für eine Schädigung der Herzmuskulatur, da auch in der Skelettmuskulatur der CK-MB-Aktivitätsanteil zwischen 0,2 und 15,4 % der Gesamt-CK-Aktivität betragen kann. Eine Herzmuskelschädigung ist aber sehr wahrscheinlich, wenn die Gesamtaktivität über 100 U/l (Meßtemperatur: 25°C) angestiegen ist und der prozentuale CK-MB-Aktivitätsanteil an der CK-Gesamt-Aktivität 6 % überschreitet, beziehungsweise, wenn die CK-MB-Aktivität den Grenzwert von 10 U/l überschreitet (33).

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

In der Zeit von November 1997 bis Dezember 1998 wurden von den Patienten, die sich mit linksthorakalen Schmerzen in der Notaufnahme vorstellten, 375 Patienten, die den Studienkriterien entsprachen, in die Studie eingeschlossen. Von diesen waren $n = 235$ Patienten (63 %) männlich; $n = 140$ (37 %) waren weiblich. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten betrug $61,8 \pm 16,4$ Jahre (Bereich 26-98; Median: 62 Jahre, das der weiblichen $62,3 \pm 22,5$ Jahre (Bereich 22-89, Median: 62 Jahre). Die Patienten erreichten im Mittel $6,2 \pm 3,8$ Stunden (Median: 5,5 Stunden) nach Schmerzbeginn die Notaufnahme.

Von dem Gesamt-Patientenkollektiv konnten $n = 149$ (40 %) der Patienten nach circa 5 Stunden aus der Notaufnahme entlassen werden. $n = 226$ Patienten (60 %) wurden in die stationäre Behandlung aufgenommen. Von den stationär aufgenommenen Patienten mußten $n = 97$ (43 %) intensiv-medizinisch versorgt werden.

Die Patienten wurden je nach Erkrankung in eine der folgenden Gruppen klassifiziert:

- AMI
- IAP
- SAP
- NIHD
- Perimyokarditis
- NCD

Die Diagnose eines AMI wurde nach den Kriterien der WHO gestellt. In dieser Studie wurden demnach $n = 61$ Patienten mit AMI eingeschlossen. Die Diagnose der IAP wurde dann gestellt, wenn die Symptomatik der Braunwald-Klassifikation entsprach.

Nach dieser Klassifikation ergab sich, daß 98 Patienten eine IAP hatten. Davon konnten $n = 21$ der Klasse I, $n = 77$ Patienten der Klasse III zugeordnet werden. Da nur Patienten

eingeschlossen wurden, bei denen der Schmerzbeginn nicht länger als 12 Stunden zurücklag, wurde der Klasse II kein Patient zugeordnet (Tabelle 2).

Diagnosen	Abkürzungen	Anzahl der Patienten	Prävalenz*
Akuter Myokardinfarkt	AMI	n = 61	16 %
Instabile Angina pectoris	IAP der Klasse I IAP der Klasse III	n = 21 n = 98 n = 77	26 %
Stabile Angina pectoris	SAP	n = 33	9 %
Nicht-ischämische Myokardschädigung ,Non-ischemic Heart Disease‘	NIHD	n = 40	11 %
Perimyokarditis	PM	n = 2	1 %
Nicht-kardiale Erkrankung ,No Cardial Disease‘	NCD	n = 141	38 %

Tabelle 2: Verteilung der Entlassungsdiagnosen bei Patienten mit Thoraxschmerzen

* aufgrund von Aufrundungen der Werte ergibt die Summe nicht 100 %

Die Diagnose der stabilen Angina pectoris (SAP) (n = 33) wurde bei den Patienten gestellt, bei denen eine KHK bekannt war und die zum Aufnahmezeitpunkt nach einem Angina-pectoris-Anfall unter physischer bzw. psychischer Belastung schon wieder beschwerdefrei waren und nach 5-stündiger Beobachtung in der Notaufnahme in die weitere hausärztliche Behandlung entlassen werden konnten.

Eine nicht-ischämische Myokardschädigung (NIHD) fand sich bei n = 40 Patienten. In diese Gruppe zählen Patienten, die mit kardiovaskulären Erkrankungen in die Notaufnahme kamen. Zu diesen Erkrankungen zählen Herzrhythmusstörungen (TAA, VT), hypertensive Krise, Aortenaneurysma, dilatative Kardiomyopathie (DCM) und dekompensierte Herzinsuffizienz.

Bei n = 2 Patienten wurden entzündliche Herzerkrankungen (PM) diagnostiziert. Ein Patient hatte eine Endokarditis, ein Patient eine Perikarditis.

Insgesamt n = 141 Patienten hatten linksthorakale Schmerzen, die nicht-kardialer Genese (NCD) waren. Der Schmerz wurde in diesen Fällen durch nicht-kardiale Erkrankungen wie Pneumonie, Pleuritis, Gastritis, Ösophagitis, Herpes zoster, psychisch bedingtes Somatisierungssyndrom, Interkostal-Neuralgie, Tietze-Syndrom und andere muskulo-skelettale Erkrankungen verursacht.

Die Diagnoseverteilung aller Patienten stellt sich wie folgt dar:

Diagnosen und ihre Verteilung

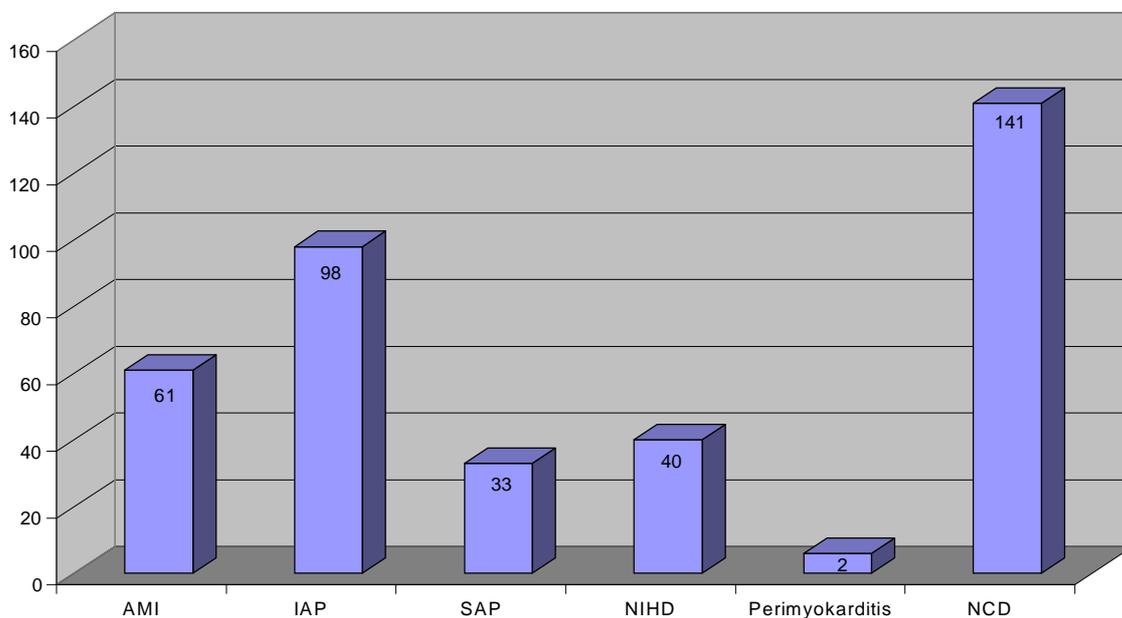


Abb.8: Diagnoseverteilung

Bei n = 115 (51 %) der ins Krankenhaus aufgenommenen Patienten wurde eine Koronarangiographie durchgeführt. Zu einer Intervention (PTCA und/oder Stentimplantation, Rotablation) kam es bei n = 66 (57 %) der koronarangiographierten Patienten.

Bei n = 18 Patienten wurde während des Krankenhausaufenthaltes eine ACVB-Operation durchgeführt. Revaskulationsmaßnahmen waren also bei n = 84 (73 %) der koronarangiographierten Patienten indiziert. Dies sind 22 % des Gesamtpatientenkollektivs.

Die durchschnittliche Liegedauer betrug $9,2 \pm 7,7$ Tage.

Tab. 3: Patientendaten in tabellarischer Übersicht: Klassifiziert in eine Troponin-positive und eine Troponin-negative Gruppe unter Berücksichtigung der klinischen und demographischen Daten

n = 375				
	Troponin-positiv (n)*		Troponin-negativ (n)*	
	n = 81‡	n = 83 ‡	n = 199 ‡	n = 290
	quantitativ n (%)	qualitativ n (%)	quantitativ n (%)	qualitativ n (%)
Weiblich	31 (38)	31 (37)	68 (34)	105 (36)
Männlich	50 (62)	52 (63)	131 (66)	185 (64)
Alter in Jahren †	62,1 ± 15,7	62,2 ± 15,7	62,4 ± 15,6	62,1 ± 15,7
h nach Schmerzbeginn †	6,34 ± 3,78	6,34 ± 3,78	6,4 ± 3,78	6,3 ± 3,8
ST-Hebung	42 (52)	43 (52)	15 (8)	25 (9)
Diagnosen				
AMI	59 (73)	60 (72,3)	0	0
IAP	20 (25)	21 (25,3)	64 (32)	77 (27)
SAP	0	0	28 (14)	33 (11)
NIHD	0	0	23 (12)	40 (13)
PM	2 (2)	2 (2,4)	0	0
NCD	0	0	84 (42)	141 (49)
Koronarangiographien	64 (79)	66 (80)	40 (20)	49 (17)
Revaskulisation				
PTCA / Stent	50 (62)	50 (60)	15 (8)	16 (6)
ACVB	14 (17)	14 (17)	2 (1)	4 (1)
CRF				
arterieller Hypertonus	36 (44)	37 (45)	100 (50)	148 (51)
Nikotinabusus	30 (37)	31 (38)	62 (31)	95 (33)
Diabetes mellitus	17 (21)	18 (22)	24 (14)	31 (11)
Hyperlipoproteinämie	22 (27)	23 (28)	74 (37)	108 (37)
Adipositas	23 (28)	24 (29)	73 (37)	94 (32)
pos. Familienanamnese	14 (17)	15 (18)	54 (27)	121 (42)
bekannte KHK	24 (30)	25 (30)	94 (47)	69 (24)

* bezogen auf das Ergebnis der 2. Blutentnahme 4 h nach Aufnahme; das quantitative Ergebnis wird ab einer cTnI-Konzentration von 3,3 ng/ml als positiv beurteilt

† angegeben ist der Mittelwert, sowie die Standardabweichung

‡ die Summe beläuft sich nicht auf 375, da bei einigen Patienten ein zweiter cTnI-Test nicht zur Anwendung kam

3.2. EKG-Befunde

Nach denen im Methodik-Teil beschriebenen EKG-Kriterien wurden die initialen EKGs der Patienten folgendermaßen klassifiziert:

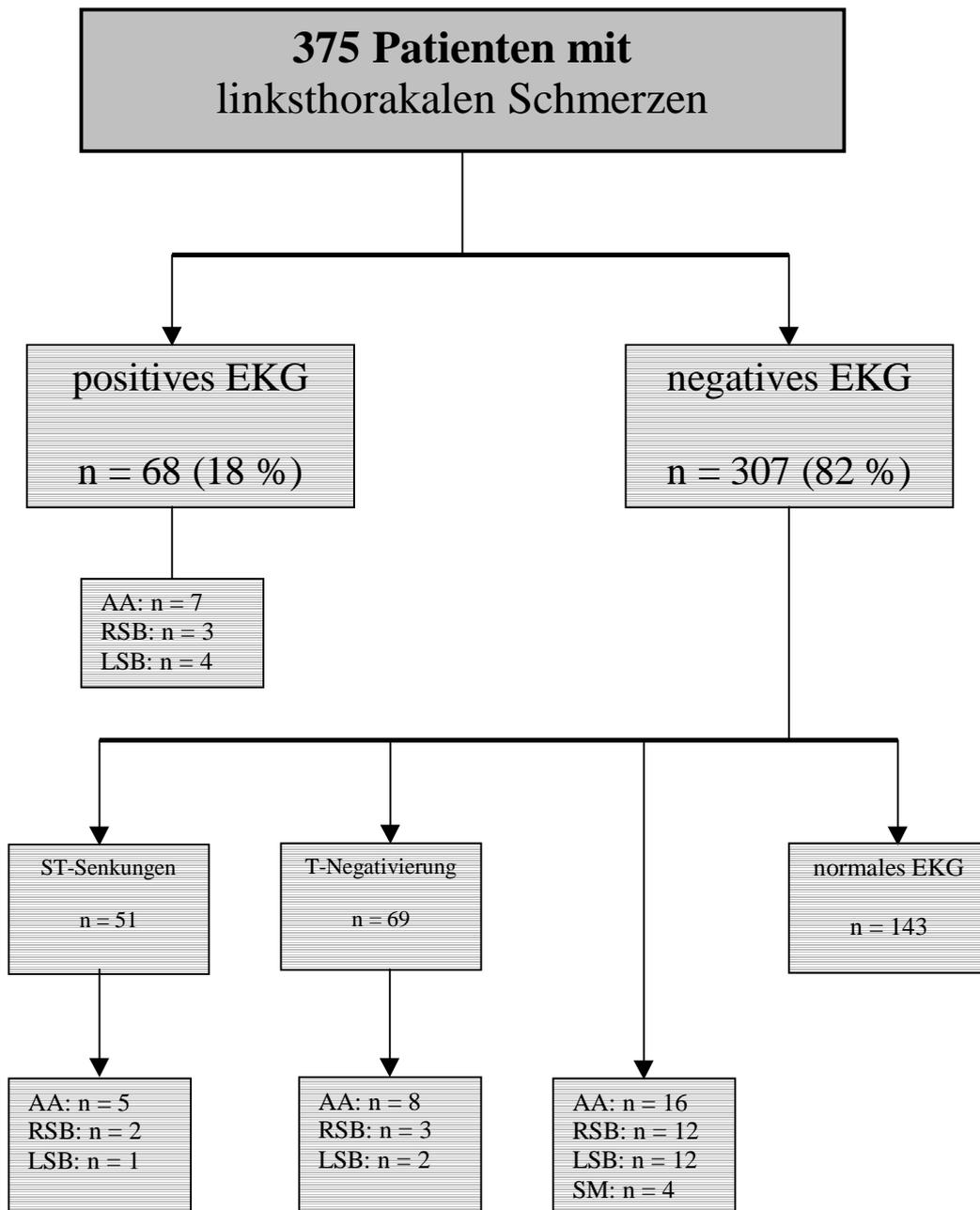


Abb. 9: EKG-Befunde im gesamten Patientenkollektiv

3.2.1. EKG bei Patienten mit AMI

Bei den Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (n = 61) fand sich bei n = 39 ein positives EKG (64 %). n = 22 Patienten mit AMI wiesen ein negatives EKG auf (36 %).

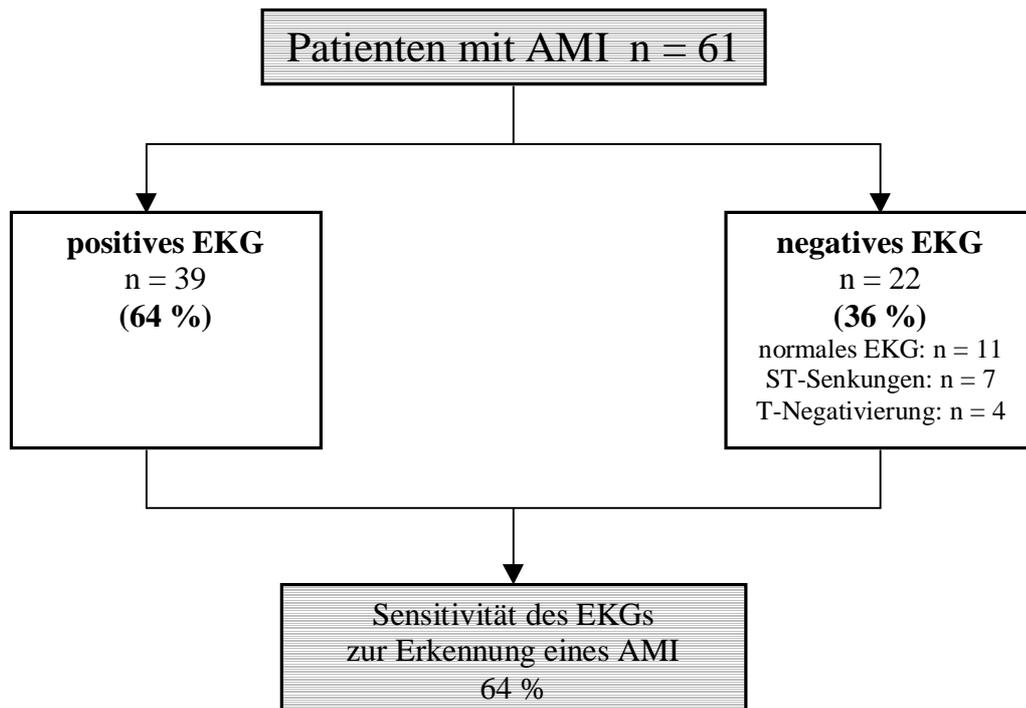


Abb. 10: Anteil der positiven und negativen EKGs bei Patienten mit AMI

Der diagnostische Wert des EKGs zur Erkennung eines AMI stellt sich wie folgt dar:

Sensitivität	64 %
Spezifität	90 %
Falsch positive Rate	9 %
Falsch negative Rate	36 %
Positiv prädiktiver Wert	57 %
negativ prädiktiver Wert	93 %

Tab. 4: Diagnostischer Wert des Aufnahme-EKGs

Da $n = 68$ Patienten ein positives EKG hatten, aber nur $n = 39$ Patienten mit AMI bei Aufnahme ein positives EKG aufwiesen, ergibt sich also, dass bei $n = 29$ Patienten ohne AMI das EKG als positiv bewertet wurde. Diese Patienten stellten sich mit folgenden Erkrankungen im Krankenhaus vor:

- IAP: $n = 8$ (8 % der Patienten mit IAP)
- SAP: $n = 3$ (9 % der Patienten mit SAP)
- NIHD: $n = 3$ (8 % der Patienten mit NIHD)
- NCD: $n = 15$ (10 % der Patienten mit NCD)

3.3. Diagnostischer Wert des cTnI-Schnelltests

Es wurden insgesamt bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten 683 cTnI-Schnellteste durchgeführt. Von diesen waren 151 Tests positiv (22 %) und 532 Tests negativ (78 %).

Bei Aufnahme war der Test bei $n = 68$ Patienten positiv (18 % aller Patienten), nach 4 Stunden ergab der Test bei $n = 83$ Patienten (22 %) ein positives Ergebnis. Jedoch hatten von den $n = 68$ Patienten, die bei Aufnahme einen positiven Test hatten, nur $n = 63$ Patienten nach 4 Stunden noch einen positiven Test. Daraus folgt, dass $n = 5$ Patienten zwar bei Aufnahme, nicht jedoch nach 4 Stunden einen positiven Test hatten. Bei diesen Patienten handelte es sich um $n = 1$ Patienten mit NIHD (Herzinsuffizienz), $n = 2$ Patienten mit IAP und $n = 2$ Patienten mit NCD (COPD/ Panikstörung). $n = 20$ Patienten hatten nicht bei Aufnahme, aber nach 4 Stunden einen positiven cTnI-Schnelltest.

Im folgenden wird der diagnostische Wert, also die Sensitivität, Spezifität und der prädiktive Wert des cTnI-Schnelltest bei Patienten mit AMI, sowie mit Verdacht auf ein ACS dargestellt.

3.3.1. Diagnostische Sensitivität des cTnI-Schnelltestes bei Patienten mit AMI

Es wurde bei insgesamt $n = 61$ Patienten ein akuter Myokardinfarkt diagnostiziert. Die Patienten mit AMI erreichten $6,34 \pm 3,78$ Stunden nach Schmerzbeginn die Notaufnahme.

Von diesen hatten $n = 46$ (75,4 %) Patienten bei Aufnahme einen positiven cTnI-Schnelltest. Demzufolge hatten $n = 15$ Patienten (24,6 %) mit AMI bei Aufnahme einen negativen cTnI-Schnelltest.

Die Durchführung des zweiten Testes, 4 Stunden nach Aufnahme, ergab, dass $n = 60$ Patienten ein positives Testergebnis hatten. Bei einem Patienten mit AMI konnte keine zweite Blutprobe 4 Stunden nach Aufnahme gewonnen werden, da sich dieser zu diesem Zeitpunkt unter reanimationspflichtigen Bedingungen auf der Intensiv-Station befand. Es konnte jedoch bei diesem Patienten nach den WHO-Kriterien ein AMI diagnostiziert werden.

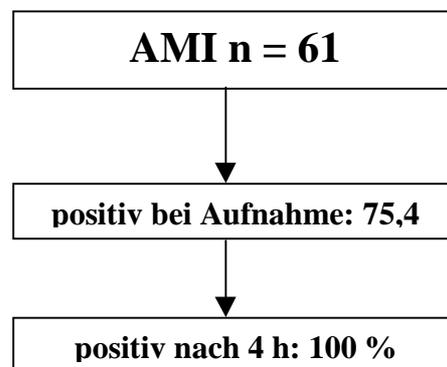


Abb. 11: Sensitivität des cTnI-Schnelltests

Die Ergebnisse zeigen also eine Sensitivität des cTnI-Schnelltestes von 75 % bei Aufnahme und von 100 % nach 4 Stunden. Es wurden demzufolge alle Patienten mit AMI durch den Nachweis von cTnI im Vollblut erkannt

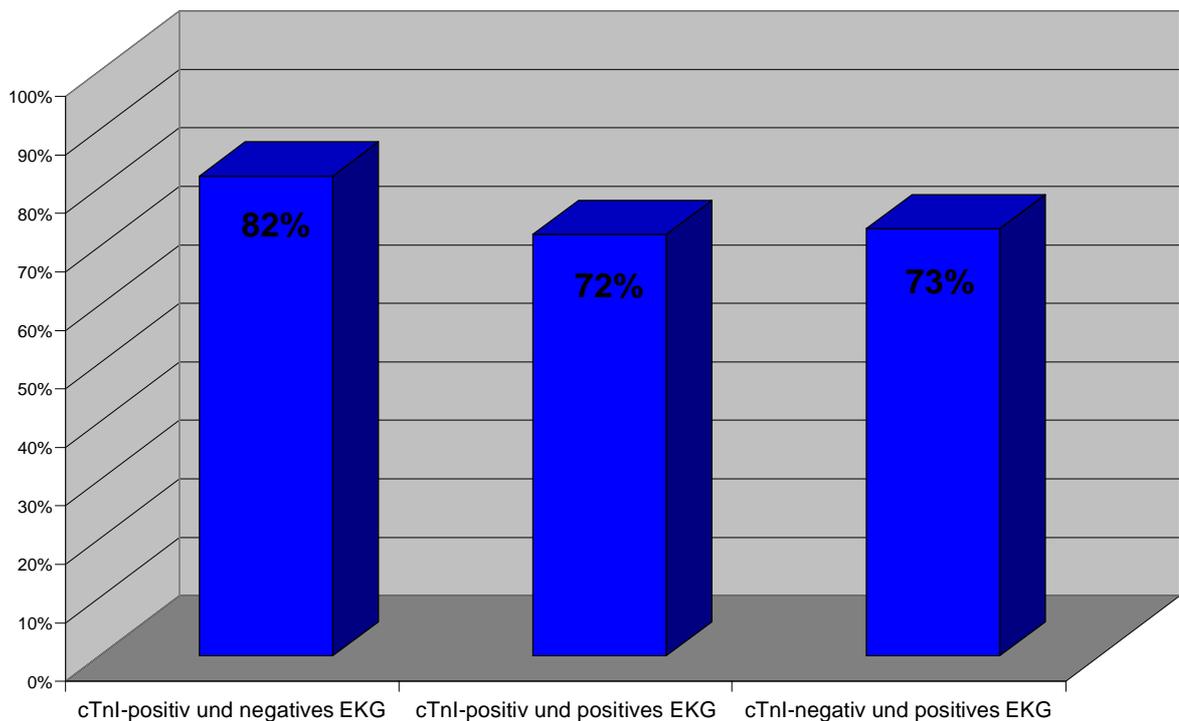
3.3.2. Vergleich des diagnostischen Nutzens von cTnI und dem EKG bei Patienten mit AMI

Wie oben dargestellt, hatten $n = 22$ Patienten mit AMI bei Aufnahme ein negatives EKG. Von diesen Patienten hatten jedoch $n = 18$ (82 %) einen positiven cTnI-Schnelltest, so dass bei diesen Patienten aufgrund des cTnI-Schnelltestes eine ischämische Myokardschädigung nachgewiesen werden konnte.

Demgegenüber stehen $n = 11$ Patienten, die bei Aufnahme einen negativen cTnI-Schnelltest hatten, jedoch ein positives EKG aufwiesen; 73 % (11/15) der Patienten mit negativem cTnI-Schnelltest bei Aufnahme hatten also ein positives EKG.

Die diagnostische Sensitivität des cTnI-Schnelltestes bei Patienten mit AMI und positivem EKG beträgt 72 % (28/39).

Diagnostische Sensitivität des cTnI-Schnelltestes und des EKGs bei Patienten mit AMI



3.3.3. Nachweis von cTnI anhand des Schnelltestes in der Gruppe der Patienten mit Verdacht auf ein ACS, aber ohne AMI

In diese Gruppe fallen Patienten, die im Rahmen einer IAP, SAP, NIHD, Perimyokarditis oder ohne eine kardiale Erkrankung (NCD) in die Notaufnahme kommen.

Anhand der aus diesen Patientengruppen gewonnenen Daten soll die Spezifität des cTnI-Schnelltestes berechnet werden.

Insgesamt handelt es sich um $n = 314$ Patienten.

Von diesen hatten bei Aufnahme $n = 22$ Patienten einen positiven Schnelltest, nach 4 Stunden war bei $n = 23$ Patienten der Test positiv. Von den $n = 22$ positiven cTnI-Testen bei Aufnahme stammen $n = 19$ der angewendeten Proben von Patienten mit IAP. Die anderen 3 positiven cTnI-Schnellteste stammen von Patienten, die bereits auf Seite 38 erläutert wurden. Nach vier Stunden entfallen von den $n = 23$ positiven cTnI-Testen $n = 21$ auf Patienten mit IAP; $n = 2$ von Patienten mit Perimyokarditis.

Diagnostischer Wert des cTnI-Schnelltestes

Es zeigt sich, dass der cTnI-Schnelltest in unserem Patientenkollektiv 4 Stunden nach Aufnahme in die Notaufnahme eine Sensitivität von 100 % zum laborchemischen Nachweis eines AMI hat. Bei Aufnahme beträgt die Sensitivität 75,4 %.

Die Spezifität des cTnI-Schnelltestes, berechnet aus dem Anteil der negativen Testergebnisse unter den Patienten ohne AMI ($n = 314$), beträgt bei Aufnahme als auch nach 4 Stunden 93 %.

Aufgrund der vorliegenden Daten ergibt sich für den cTnI-Schnelltest ein positiv prädiktiver Wert für einen AMI von 68 % bei Aufnahme und von 73 % nach 4 Stunden.

	0 h	4 h
Sensitivität	75,4 %	100 %
Spezifität	93 %	93 %
positiv prädiktiver Wert	68 %	73 %

3.4. Evaluierung des cTnI-Immunoassay AxSYM® von Abbott

Neben dem zuvor dargestellten cTnI-Schnelltest wurde cTnI auch quantitativ mit dem cTnI-Immunoassay **AxSYM®** des US-amerikanischen Herstellers **Abbott** bestimmt. Die Proben wurden zum größten Teil prospektiv vermessen. In einigen Proben wurde cTnI retrospektiv bestimmt, da der Immunoassay zu Beginn der Studie noch nicht zur Verfügung stand.

Im Rahmen dieser Studie sollte für diesen Immunoassay, für den noch es noch keinen offiziellen Grenzwert gibt, die Cut-off-Konzentration ermittelt werden. Also die cTnI-Konzentration, bei der die größtmögliche Sensitivität und Spezifität besteht, um einen akuten Myokardinfarkt laborchemisch zu diagnostizieren.

Der berechnete Cut-off soll anschließend auf die Messdaten der anderen Patientengruppen angewandt und der diagnostische Wert des mit dem AxSYM®-Immunoassay quantitativ gemessenen cTnI ermittelt werden. Dabei soll das Augenmerk insbesondere auf Patienten mit IAP gelegt werden, also Patienten, bei denen es im Rahmen der IAP zu kleinen Myokardläsionen kommen kann. Desweiteren soll die prognostische Wertigkeit des mit dem AxSYM® gemessenen cTnI untersucht werden.

3.4.1. cTnI-Konzentrationen bei Patienten mit AMI

Im folgenden werden die cTnI-Konzentrationen bei Patienten mit akuten Myokardinfarkt in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Blutentnahme dargestellt.

Anhand von graphischen Darstellungen (geordnet nach aufsteigender Konzentration) soll die Verteilung der cTnI-Konzentrationen in dem Kollektiv der Patienten mit AMI verdeutlicht werden:

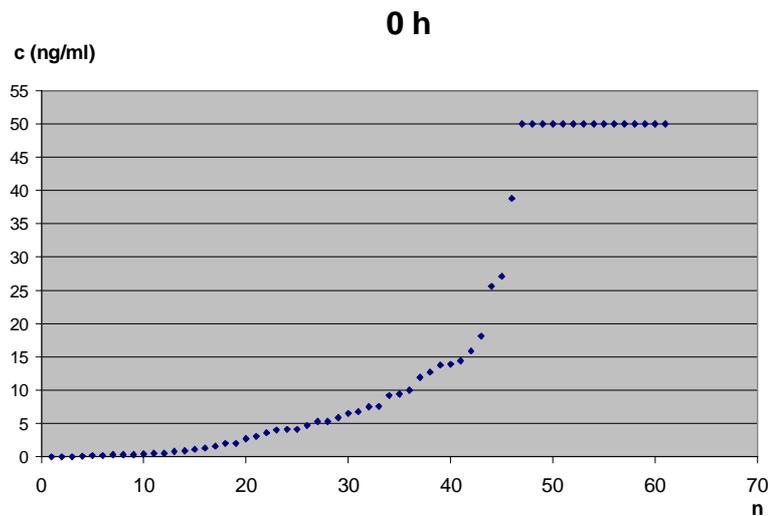


Abbildung 12: cTnI-Konzentrationen bei Aufnahme (0 h)

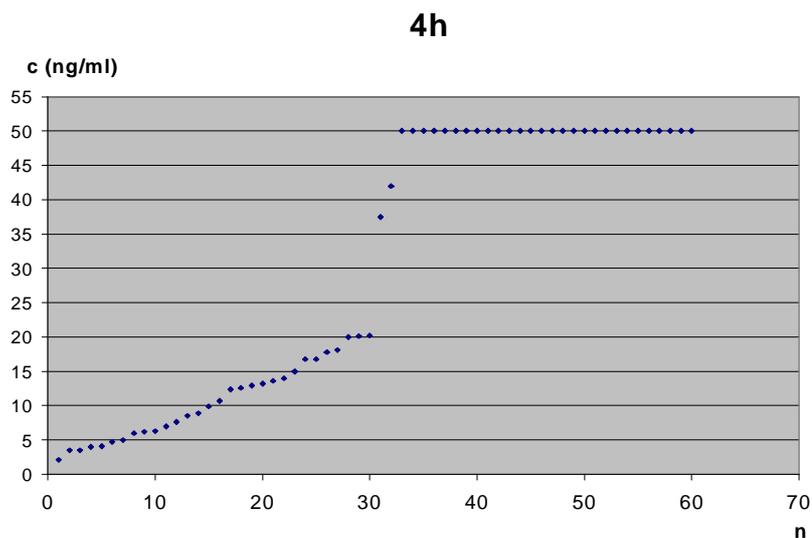


Abbildung 13: cTnI-Konzentrationen 4 h nach Aufnahme

Insbesondere die Darstellung der cTnI-Konzentrationen bei Aufnahme zeigt, daß n = 15 Patienten mit AMI bereits bei Aufnahme cTnI-Konzentrationen von mindestens 50 ng/ml aufweisen. Bei diesen Patienten betrug die Zeit zwischen Schmerzbeginn und Ankunft in der Notaufnahme $8,02 \pm 3,79$ Stunden. Patienten mit AMI, bei denen cTnI-Konzentrationen von ≤ 50 ng/ml gemessen wurden (n = 46), erreichten $6,01 \pm 3,6$ Stunden nach Schmerzbeginn die Notaufnahme.

3.4.2. cTnI-Konzentrationen in den verschiedenen Patientengruppen

Im folgenden soll nun in Form eines Box-Plot die Verteilung der cTnI-Konzentrationen (y-Achse) in Abhängigkeit von der Zeit (0 h und 4 h) bei Patienten mit AMI und IAP, sowie der anderen Patientengruppen — SAP, NIHD, NCD, PM — (x-Achse) dargestellt werden.

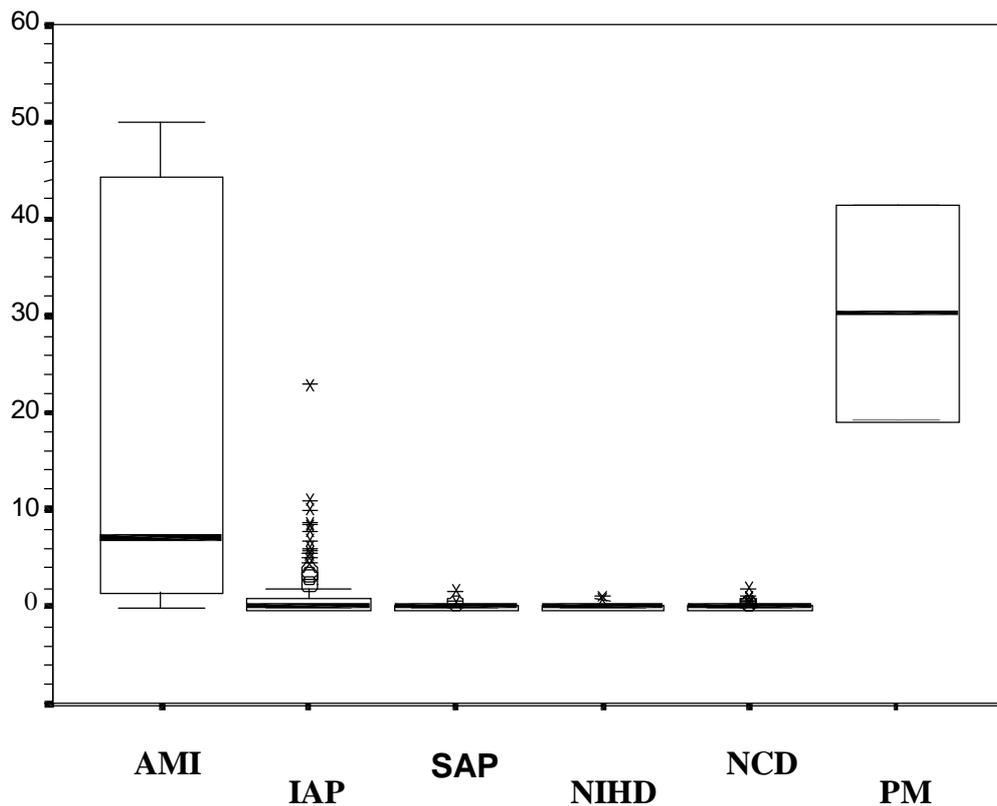


Abb. 14: cTnI-Konzentration bei Aufnahme in Abhängigkeit von der Patientengruppe; Median-cTnI-Konzentration als schwarzer Querbalken dargestellt

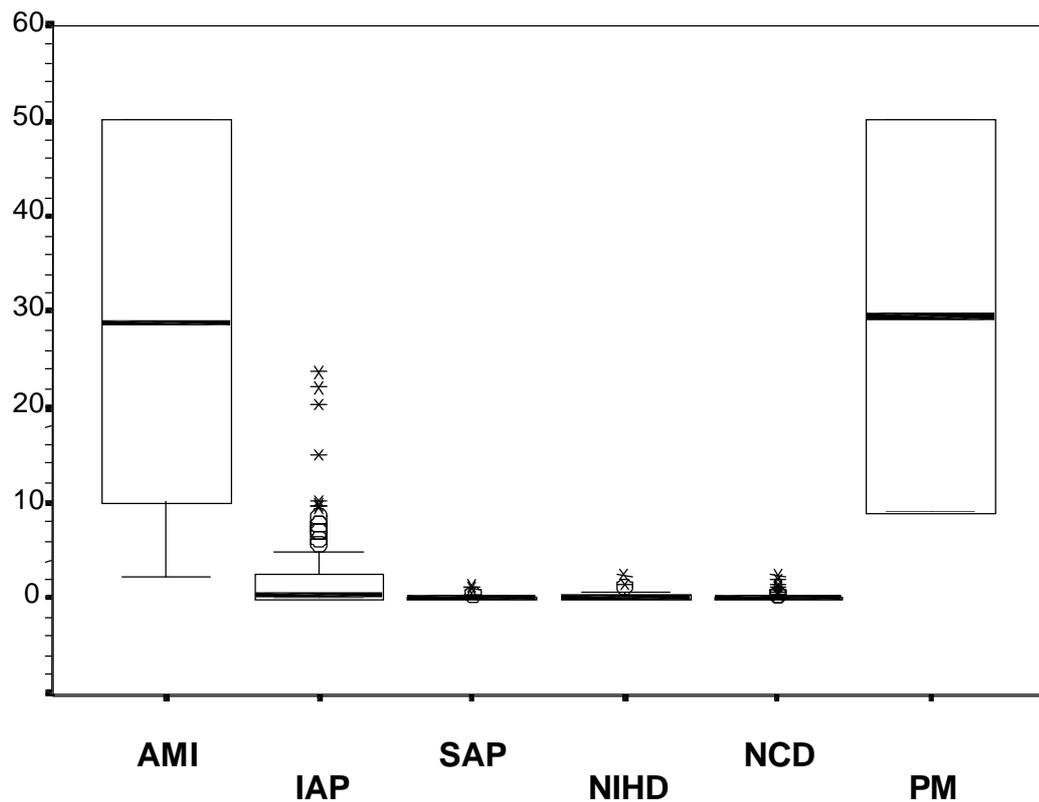


Abb. 15: cTnI-Konzentration nach 4 h in Abhängigkeit von der Patientengruppe;
Median-cTnI-Konzentration als schwarzer Querbalken dargestellt

In den beiden dargestellten Box-Plots lässt sich erkennen, dass die cTnI-Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit AMI höher als in den anderen Patientengruppen sind; sowohl bei Aufnahme, als auch nach 4 Stunden. Die im Verlauf eines Myokardinfarktes zunehmende cTnI-Freisetzung wird in der Zunahme des Medians (schwarzer Querbalken) deutlich.

Die Darstellung der gemessenen cTnI-Konzentrationen bei Patienten mit IAP zeigt, dass nur ein kleinerer Anteil der Patienten mit IAP erhöhte cTnI-Konzentrationen aufweist und diese Konzentrationen mit einigen Ausnahmen geringer sind, als die, die bei Patienten mit AMI gemessen werden.

Patienten mit SAP, NIHD, NCD (n = 214) weisen sowohl bei Aufnahme, als auch nach 4 Stunden, wenn überhaupt nur geringe cTnI-Konzentrationen auf. So haben in diesen Patientengruppen (n = 214) bei Aufnahme n = 60 Patienten überhaupt detektierbares

cTnI ($\geq 0,1$ ng/ml), nach 4 Stunden trifft dies auf $n = 49$ Patienten zu. Von diesen wiesen $n = 10$ Patienten bei Aufnahme ($n = 11$ nach 4 Stunden) cTnI-Konzentrationen zwischen $0,6$ ng/ml und $2,4$ ng/ml auf.

Der Median der cTnI-Konzentration beträgt bei diesen Patienten, die cTnI-Konzentrationen von $\geq 0,1$ ng/ml hatten, zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme $x = 0,15$ ng/ml und nach 4 Stunden $x = 0,3$ ng/ml. Die Quartilen-Berechnung ergibt: bei Aufnahme: Q1: $0,1$ ng/ml und Q3: $0,6$ ng/ml bzw. 4 h: Q1: $0,1$ ng/ml und Q3: $1,0$ ng/ml.

Bei allen anderen Patienten (0 h: $n = 154$, 4 h: $n = 165$) mit SAP, NIHD oder NCD war kein cTnI ($0,0$ ng/ml) nachweisbar.

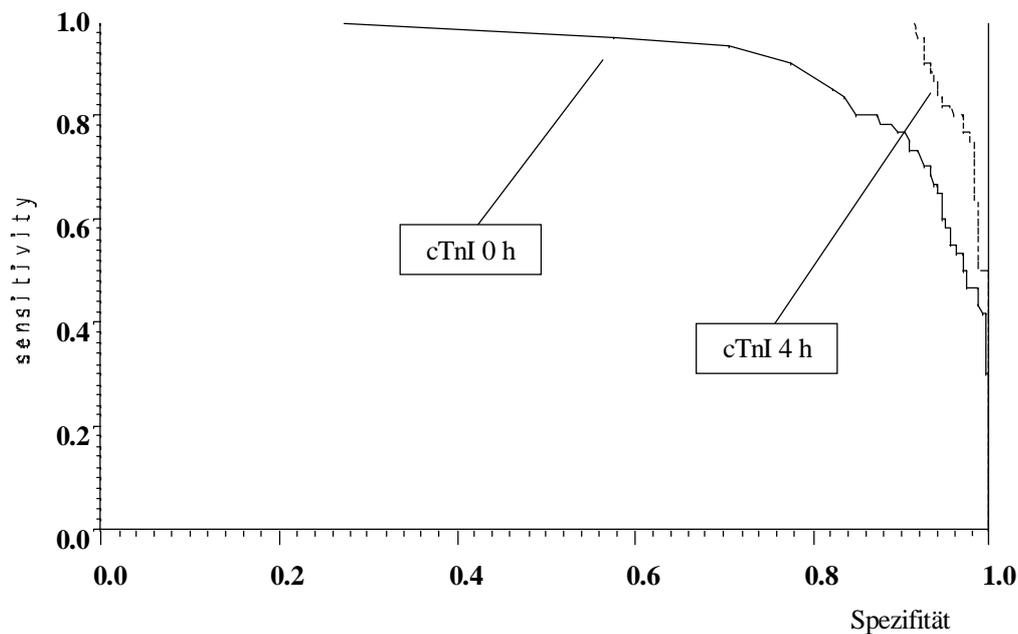
3.4.3. Cut-off-Bestimmung des AxSYM-Immunoassay

Anhand der Probenergebnisse der Patienten aller Patientengruppen sollte ein Cut-Off-Konzentration (in ng/ml) gefunden werden, wo die höchstmögliche Sensitivität und Spezifität besteht.

Die Ergebnisse der AMI-Patienten-Gruppen werden als richtig-positive Ergebnisse bewertet. Die Ergebnisse aller anderen Patientengruppen (außer PM) werden als falsch-positiv beurteilt.

Mit dem Test nach Wilcoxon kann der Diskriminatorwert des AxSYM®-Immunoassay berechnet werden. Es werden die Flächen unter den ROC-Kurven verglichen (Areas under the curve; Wilcoxon Statistik). Das hier zur Auswertung angewandte SAS-Programm trägt auf der x-Achse die Spezifität ab und auf der y-Achse die Sensitivität.

Sensitivität



Wilcoxon stat.= 0.910/ 0.980
standard error= 0.023/ 0.006

Abb. 16: ROC-Analyse zur Bestimmung des Diskriminatorwertes

3.4.4. Diagnostischer Wert des AxSYM®-Immunoassay

Anhand der statistischen Analyse zeigt sich nach 4 Stunden die beste Trennung — also die beste Spezifität und gleichzeitig hohe Sensitivität — bei einer cTnI-Cut-Off-Konzentration von **3,3 ng/ml**.

Diese stellen sich so dar:

	0 h	4 h
Sensitivität	70,5 %	98,3 %
Spezifität	94,9 %	93,3 %
positiv prädiktiver Wert	71 %	74 %

Tab. 5: Diagnostischer Wert des AxSYM®-cTnI-Immunoassays

3.5. Quantitative cTnI-Messung bei Patienten mit IAP

Der berechnete Cut-off für den AxSYM®-cTnI-Immunoassay kann nun auf die Gruppe der Patienten mit instabiler Angina pectoris angewandt werden.

Hieraus ergibt sich, dass bei Aufnahme 15 %, nach 4 Stunden 24 % der Patienten mit IAP ein positives quantitatives cTnI-Ergebnis aufweisen; also eine cTnI-Konzentration von $\geq 3,3$ ng/ml.

Die Patienten, die eine cTnI-Konzentration oberhalb der Cut-Off-Konzentration hatten, zeigen folgende cTnI-Konzentrationen:

	cTnI-Konzentration (ng/ml)	
	0 h	4 h
Median x	6,45	7,4
Standardfehler s	4,9	6,1
Q ₁	5,4	6,1
Q ₃	8,5	9,7
Minimaler Wert	3,3	3,3
Maximaler Wert	22,9	23,7

Tab. 6: Median und Quartilen-Berechnung bei Patienten mit IAP und positivem quantitativem cTnI-Ergebnis

Die gemessenen cTnI-Konzentrationen von Patienten mit IAP, die quantitativ ein positives Ergebnis ($\geq 3,3$ ng/ml) aufweisen, sind im Vergleich zu Patienten mit AMI geringer.

Auch im zeitlichen Verlauf zeigt sich bei Patienten mit IAP kein deutlicher Konzentrationsunterschied (0 h: $x = 6,5$ ng/ml; 4 h: $x = 7,4$ ng/ml). Es kommt zu keinem signifikanten Konzentrationsanstieg, wie dies bei Patienten mit AMI zu beobachten ist (0 h: $x = 6,8$ ng/ml, 4 h: $x = 28,9$ ng/ml; siehe hierzu auch die Box-plot-Darstellung).

3.6. Diagnostische Wertigkeit der CK-MB Masse und der CK-MB-Aktivität

- der Goldstandard zum Nachweis einer Myokardschädigung -

In der folgenden Tabelle werden die Anteile an positiven Ergebnissen der beiden laborchemischen Analysemethoden zur Bestimmung der Kreatin-Kinase in Abhängigkeit von der Patientengruppe verglichen.

Als positives Messergebnis wurde eine Konzentration der CK-MB von größer 6 ng/ml und ein Anteil der CK-MB-Aktivität an der Gesamt-CK-Aktivität von größer 6 % gewertet.

	Marker	AMI n = 61	IAP n = 98	SAP n = 33	NIHD n = 40	PM n = 2	NCD n = 141
0 h	CK-MB Masse	n = 45 72 %	n = 12 12 %	n = 1 3 %	n = 1 3 %	n = 2 100 %	n = 6 4 %
	CK-MB-Aktivität	38 % n = 23	2 % n = 2	3 % n = 1	0 % n = 0	50 % n = 1	2 % n = 3
4 h	CK-MB Masse	n = 57 97 %	n = 15 15 %	n = 0 0 %	n = 1 3 %	n = 2 100 %	n = 5 4 %
	CK-MB-Aktivität	69 % n = 42	2 % n = 2	3 % n = 1	0 % n = 0	50 % n = 1	3 % n = 4

Tab. 7: Anteil der CK-MB-positiven Patienten in den jeweiligen Patientengruppen

Anhand der in der Tabelle dargestellten absoluten Häufigkeiten kann nun die diagnostische Wertigkeit von CK-MB Masse, sowie der CK-MB-Aktivität bestimmt werden:

	0 h		4 h	
	CK-MB Masse	CK-MB cat.	CK-MB Masse	CK-MB cat.
Sensitivität	72 %	38 %	97 %	69 %
Spezifität	93 %	98 %	93 %	97 %
Positiv prädiktiver Wert	67 %	77 %	71 %	84 %

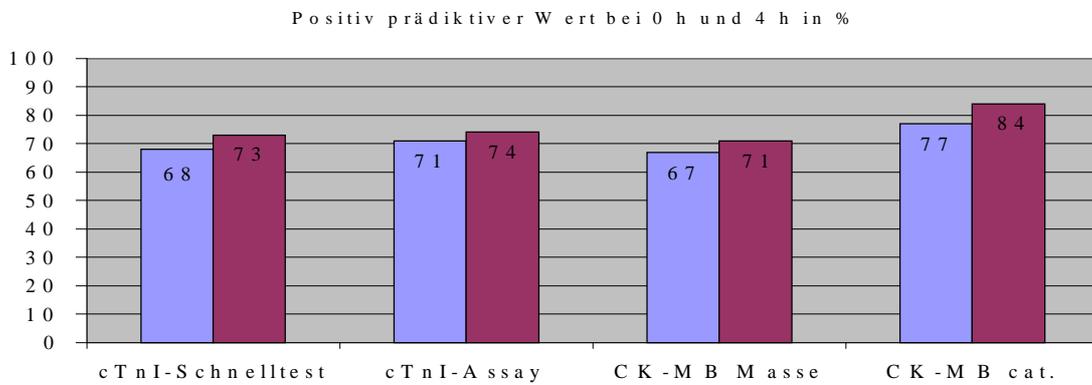
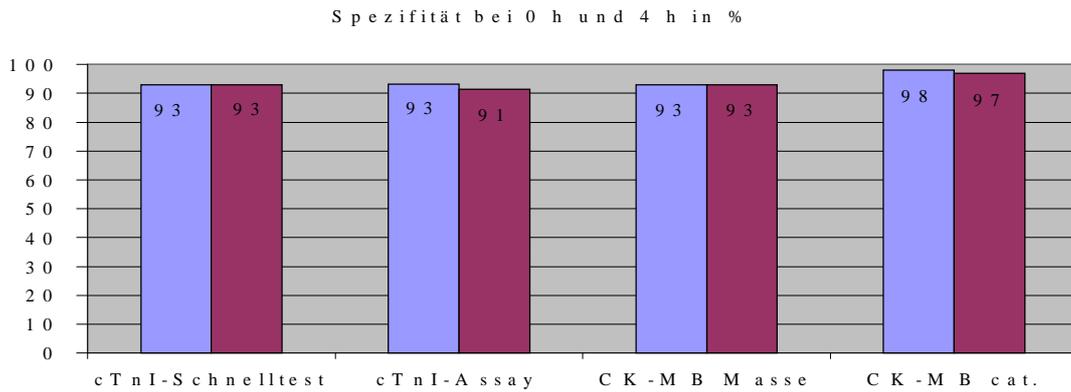
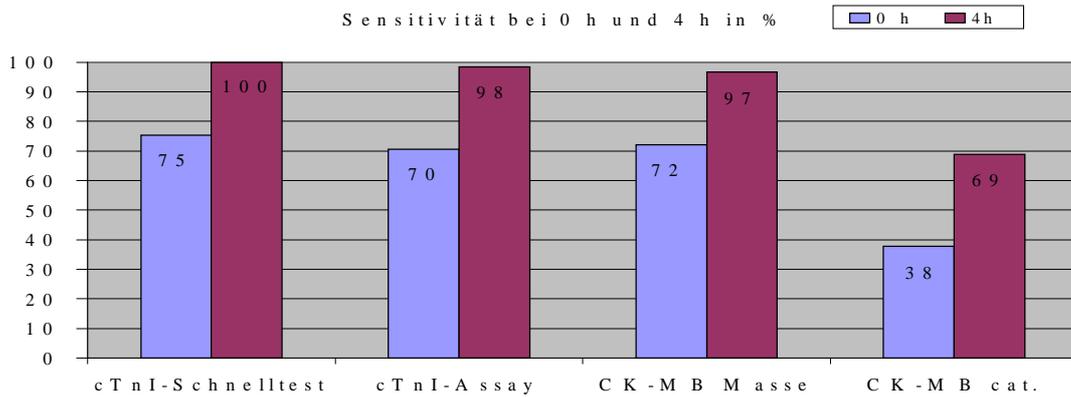
Tab. 8: Diagnostischer Wert der Kreatin-Kinase (Konzentration und Aktivität)

Es zeigt sich, dass die CK-MB-Masse ein sensitiverer Parameter als die CK-MB-Aktivität ist, um eine myokardiale Ischämie im Rahmen eines AMI nachzuweisen (0 h: 72 % vs. 38 %, nach 4 h: 97 % vs. 69 %).

Beide Marker zeigen eine eingeschränkte Myokardspezifität. So haben bis zu 4 % aller Patienten ohne Herzerkrankung (NCD) falsch-positive CK-MB-Erhöhungen (Konzentration, als auch Aktivität).

3.7. Vergleich der diagnostischen Wertigkeit aller durchgeführten Testmethoden

Die Sensitivitäten, Spezifitäten und prädiktiven Werte der verschiedenen Testmethoden sind im folgenden graphisch dargestellt.



3.8. Berechnung des signifikanten Unterschieds bezüglich Sensitivität und Spezifität zwischen den einzelnen Markern

Zur Berechnung der signifikanten Unterschiede wurde der Vorzeichentest nach McNemar angewandt.

Das ist fett gedruckte Nachweisverfahren von cTnI bzw. der Kreatinkinase verdeutlicht, dass dieses zumindest zu einem Zeitpunkt signifikant sensitiver bzw. spezifischer war als der Vergleichsmarker. Die Abkürzung ‚ns‘ steht für ‚nicht signifikant‘. Untersucht wurde auf dem 5 %-, 1 %- und 0,1 %-Signifikanzniveau.

Sensitivität

0 h / 4 h: **cTnI-Schnelltest** – cTnI-Immunoassay: P < 0,05 / ns
 cTnI-Schnelltest – CK-MB Masse: ns / P < 0,05
 cTnI-Schnelltest – CK-MB Aktivität: P < 0,001 / P < 0,001
 CK-MB Masse - cTnI-Immunoassay: P < 0,05 / ns
 cTnI-Immunoassay – CK-MB Aktivität: P < 0,001 / < 0,001
 CK-MB Masse - CK-MB Aktivität: P < 0,001 / < 0,001

Spezifität:

0 h / 4 h **cTnI-Immunoassay** - cTnI-Schnelltest: P < 0,05 / ns
 cTnI-Schnelltest – CK-MB Masse: ns / ns
 CK-MB Aktivität - cTnI-Schnelltest: P < 0,01 / < 0,01
 cTnI-Immunoassay - CK-MB Masse: ns / ns
 CK-MB Aktivität - cTnI-Immunoassay: P < 0,01/ < 0,001
 CK-MB Aktivität - CK-MB Masse: P < 0,01 / < 0,01

3.9. Sensitivität zur Erkennung von minimalen Myokardläsionen (MML)

Wie schon oben dargestellt war der Anteil der cTnI-positiven Patienten unter den Patienten mit IAP, also den Patienten, bei denen es im Rahmen der myokardialen Ischämie zu MML kommen kann, höher als der Anteil der CK-MB-positiven Patienten (Konzentration, als auch Aktivität).

Im Vergleich der Marker untereinander zeigen signifikante Unterschiede:

cTnI-Schnelltest – cTnI-Immunoassay: kein signifikanter Unterschied

cTnI-Schnelltest – CK-MB Masse: cTnI-Schnelltest signifikant sensitiver

(P < 0,05)

cTnI-Schnelltest – CK-MB Aktivität: cTnI-Schnelltest hochsignifikant sensitiver

(P < 0,001)

cTnI-Immunoassay – CK-MB Masse: cTnI-Immunoassay signifikant sensitiver

(P < 0,01)

cTnI-Immunoassay - CK-MB Aktivität: cTnI-Immunoassay hochsignifikant sensitiver

(P < 0,001)

CK-MB Masse - CK-MB Aktivität: CK-MB Masse hochsignifikant sensitiver

(P < 0,001)

3.10. Neuberechnung der Spezifität

Da die cTnI-Erhöhungen bei Patienten mit IAP durch MML zu erklären sind, handelt es sich also um richtig-positive Ergebnisse. Bei der oben erfolgten Berechnung der Spezifität, zählten die positiven cTnI-Ergebnisse der Patienten mit IAP jedoch zu den falsch-positiven Ergebnissen. Berechnet man die Spezifität der Marker, wenn man zu den ‚Gesunden‘ nur die Patienten mit NCD, SAP und NIHD zählt, so kommt man zu folgendem Ergebnis:

Spezifität		
Marker	0 h	4h
cTnI-Schnelltest	98,6 %	100 %
cTnI-Immunoassay	100 %	100 %
CK-MB Masse	97,2 %	97,6 %
CK-MB Aktivität	98,1	97,7

3.11. Sensitivität der Marker in Abhängigkeit von der Zeitdauer zwischen Schmerzbeginn und Vorstellung in der Notaufnahme

In dieser Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen der Schmerzbeginn weniger als 12 Stunden bis zum Erscheinen in der Notaufnahme zurücklag. Im folgenden sollen die Patienten - je nach Zeitdauer zwischen Schmerzbeginn und Vorstellung in der Notaufnahme - in 2 Gruppen eingeteilt werden, um innerhalb dieser beiden Gruppen die Sensitivität der Marker bzw. der angewandten Messverfahren **bei Aufnahme** zu vergleichen. Die Patienten mit AMI werden danach differenziert, ob sie innerhalb von 5 Stunden nach Schmerzbeginn das Krankenhaus erreichten oder in dem Zeitraum von 5 bis 12 Stunden.

		Sensitivität bei Aufnahme	
		< 5 h	5 – ≤ 12 h
Marker	cTnI-Schnelltest	50 %	91 %
	cTnI-AxSYM	36 %	86 %
	CK-MB Masse	50 %	86 %
	CK-MB cat.	17 %	51 %
	Myoglobin *	58 %	68 %

Tab. 9: Vergleich der Sensitivitäten in Abhängigkeit von der Zeit; Marker mit höchster Sensitivität gelb unterlegt. * hier im Vergleich mit Myoglobin

Die Unterschiede der Marker in ihrer Sensitivität (< 5 h) stellen sich wie folgt dar:

cTnI-Schnelltest – cTnI-AxSYM: P < 0,05	CK-MB Masse – CK-MB cat.: P < 0,01
cTnI-Schnelltest – Myoglobin: ns	CK-MB Masse – Myoglobin: ns
cTnI-Schnelltest – CK-MB Masse: ns	CK-MB cat. – Myoglobin : P < 0,001
cTnI-Schnelltest – CK-MB cat.: P < 0,01	
cTnI-AxSYM – CK-MB Masse : P < 0,05	
cTnI-AxSYM – Myoglobin : P < 0,01	
cTnI-AxSYM – CK-MB cat.: P < 0,01	

ns = Unterschied **nicht** signifikant
schwarz unterlegt = höhere Sensitivität

3.12. Bestimmung der Korrelation der Testmethoden

Anhand einer Vierfeldertafel soll die Korrelation der Ergebnisse des cTnI-Schnelltestes und des AxSYM-Immunoassays ermittelt werden. Da es sich einmal um eine qualitative und einmal um eine quantitative Testmethode handelt, werden nur positive – also positiver Schnelltest bzw. eine cTnI-Konzentration von $\geq 3,3$ ng/ml - und negative Ergebnisse miteinander verglichen.

cTnI-Schnelltest	AxSYM-cTnI-Immunoassay		
		positiv	negativ
	positiv	132	18
negativ	5	480	

96 %

Tab. 10: Ergebnisse aus Gesamtpatientenkollektiv

Als Maß der Übereinstimmung dient der Kappa-Index (κ). Dieser beträgt im Gesamtpatientenkollektiv $\kappa = 0,94$ (95 %-VB).

Ein κ -Index von $\kappa = 0,81 - 1,00$ bedeutet eine fast vollständige Übereinstimmung der Ergebnisse.

3.13. Prognostische Wertigkeit von cTnI, CK-MB Masse und der CK-MB-Aktivität

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 30 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus telefonisch, schriftlich oder persönlich über ihre körperliche Verfassung, insbesondere über eventuell eingetretene kardiale Ereignisse, befragt.

Es konnte bei $n = 354$ (94,4 %) der eingeschlossenen Patienten ein Follow-up durchgeführt werden. Die übrigen [$n = 21$ (6,6 %)] konnten trotz mehrmaliger Versuche sowohl telefonisch als auch schriftlich nicht erreicht werden.

Zu den kardialen Ereignissen werden folgende Endpunkte gezählt:

- AMI
- Tod
- PTCA/ACVB

Zu den Endpunkten sollen aber auch die kardialen Ereignisse wie Tod, AMI und PTCA/ACVB, zu denen es im Krankenhaus kam, hinzugezählt werden.

In unserem Patientenkollektiv kam es zu insgesamt $n = 27$ kardialen Ereignissen. Dies entspricht 7,4 % des Gesamtkollektivs. Differenziert nach den aus der Notaufnahme entlassenen und den ins Krankenhaus aufgenommenen Patienten ergibt sich, dass 1 % der aus der Notaufnahme entlassenen und 11 % der hospitalisierten Patienten ein Ereignis erlitten.

Aufgeteilt nach Endpunkt verteilt es sich folgendermaßen:

- AMI: $n = 3$
- Tod nach Entlassung: $n = 8$
- Tod im Krankenhaus: $n = 7$
- PTCA/ACVB: $n = 9$

Berechnet man den Anteil der Patienten mit kardialem Ereignis bezogen auf die Patientengruppe, in die diese Patienten aufgrund ihrer Entlassungsdiagnose eingeteilt wurden, so ergibt sich, dass:

- 18 %** (11/61) der Patienten mit AMI,
 - 13 %** (13/98) der Patienten mit IAP,
 - 2,5 %** (1/40) der Patienten mit NIHD,
 - 3 %** (1/30) der Patienten mit SAP
- und
- 0,7 %** (1/141) der Patienten ohne eine kardiale Erkrankung

ein kardiales Ereignis erlitten.

Dies zeigt, daß Patienten, die im Rahmen einer IAP in die Notaufnahme kommen, neben den Patienten mit AMI, ein hohes Risiko für ein kardiales Ereignis haben.

Es ist also von entscheidender Bedeutung, diese Hochrisiko-Patienten zu erkennen, um eine entsprechende Therapie einleiten zu können.

Wendet man bei Patienten mit IAP die herkömmliche Diagnostik an, also EKG-Beurteilung und CK-MB-Aktivitätsmessung, so zeigt sich, dass 2 % Erhöhungen der CK-MB-Aktivität aufwiesen; 57 % hatten im EKG Hinweise (ST-Senkung, T-Negativierung) auf eine Myokardischämie. Bei 15 % der Patienten mit IAP waren Erhöhungen der CK-MB Masse zu verzeichnen. Dem gegenüber stehen 22 % der Patienten mit IAP, die ein positiven cTnI-Schnelltest, und 24 %, die ein positives quantitatives Ergebnis für cTnI hatten.

In der Gruppe der Patienten mit IAP und Ereignis (n = 13) waren n = 7 (54 %) positiv für cTnI (qualitativ und quantitativ); 46 % waren cTnI-negativ. Diesem gegenüber steht die Gruppe der Patienten mit IAP ohne Ereignis (n = 85). Hier findet sich ein Anteil von 18 %, deren cTnI-Schnelltest positiv war, und ein Anteil von 13 %, deren quantitatives Ergebnis positiv war. Hieraus ergibt sich ein Anteil von 82 % resp. 87 %, die einen negativen Schnelltest resp. negatives quantitatives cTnI-Ergebnis hatten. Patienten mit IAP und positivem cTnI-Test (quantitativ als auch qualitativ) haben demnach ein 3,5fach höheres Risiko ein kardiales Ereignis zu erleiden als Patienten mit IAP und

negativem cTnI-Test. Betrachtet man die Ergebnisse für die Kreatin-Kinase, CK-MB-Aktivität resp. CK-MB Masse, so beträgt der Anteil der positiven Ergebnisse bei Patienten mit IAP und Ereignis 8 % resp. 23 %.

In der Gruppe der Patienten mit IAP, aber ohne Ereignis, finden sich für die CK-MB-Aktivität und CK-MB Masse 1 % resp. 12 % positive Ergebnisse. Das relative Risiko bei Patienten mit IAP ein Ereignis zu erleiden, ist bei einer CK-MB Masse-Erhöhung 2fach erhöht; bei einer CK-Aktivitäts-Erhöhung besteht im Vergleich zu der Gruppe der Patienten mit IAP ohne CK-Erhöhung kein erhöhtes Risiko ein Ereignis zu erleiden (RR = 1).

Zusammenhang von kardialem Ereignis und kardialem Marker

Die folgende tabellarische Darstellung setzt die Patienten, die ein kardiales Ereignis hatten, in Zusammenhang mit den am Aufnahmetag (4 Stunden nach Aufnahme) gemessenen Laborwerte. Berechnet wurde anhand von Vierfeldertafeln, wie hoch das relative Risiko ψ ist, dass es bei einem positivem Testergebnis des jeweiligen kardialen Markers zu dem Ereignis AMI, Tod oder PTCA/ACVB kommt.

		Relatives Risiko ψ			
		cTnI quant.	cTnI-ST	CK-MB Masse	CK-MB cat.
Ereignis	AMI n = 3	1,5	1,5	1,6	0
	TOD N = 15	3,8	3,7	2,7	4,6
	PTCA/ACVB n = 9	3,2	3,1	3,3	1,7

Tab. 18: Relatives Risiko ψ in Abhängigkeit vom Marker

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv haben Patienten mit einem positiven cTnI-Test (qualitativ und quantitativ) ein 3,6-fach höheres Risiko ein kardiales Ereignis zu erleiden als Patienten mit negativem cTnI-Test. Patienten mit einer Erhöhung der CK-MB Masse haben ein 2,7-fach, Patienten mit einer Erhöhung der CK-MB Aktivitäts-Erhöhung ein 3,2-fach erhöhtes Risiko ein kardiales Ereignis zu erleiden.

4. Diskussion

4.1. Kardiale Marker

4.1.1. Sensitivität und Spezifität von kardialen Markern zur Diagnose eines Akuten Koronarsyndroms (ACS)

Jedes Jahr kommen etwa 500.000 Patienten mit thorakalen Schmerzen in die Notaufnahmen deutscher Krankenhäuser. Über 130.000 Patienten werden jährlich wegen eines AMI behandelt; von diesen sterben 88.000 an den Folgen eines AMI. Es ist damit die häufigste Einzeltodesursache überhaupt. An ischämischen Herzerkrankungen versterben insgesamt in jedem Jahr 184.000 Menschen (Gesundheitsbericht für Deutschland 1998).

Die moderne medizinische Praxis verlangt eine schnelle, kosteneffektive und gezielte Diagnostik und Behandlung dieser Patienten. Es gilt, aus dieser großen Anzahl von Patienten, die sich mit linksthorakalen Schmerzen präsentieren, diejenigen herauszufiltern, bei denen ein erhöhtes kardiales Risiko besteht.

In der Routinediagnostik wird deswegen neben der Anamnese ein EKG geschrieben und die Enzymaktivität der Kreatinphosphokinase [CK(CPK)], sowie die seiner Isoform, der CK-MB, im Plasma bestimmt.

Bei vielen Patienten, die mit Thoraxschmerzen infolge eines AMI in die Notaufnahme gelangen, ist der Schmerz atypisch. Dies führt zu einer diagnostischen Schwierigkeit für den behandelnden Arzt. Das hat zur Folge, dass z.B. in den USA bis zu 8 % der AMI nicht erkannt und die Patienten entlassen werden. Ausserdem beträgt die Sensitivität des initialen EKGs zur Diagnostik eines AMI nur 50 % (15, 31, 64, 97). Ursache hierfür sind fehlende oder nur sehr subtile Veränderungen des EKGs. Ausserdem erschweren z.B. ein Linksschenkelblock (LSB), das Vorliegen eines reinen Schrittmacher-EKGs oder ein Herzwandaneurysma nach früherem Infarkt die Interpretation. Somit spielen die laborchemischen Parameter in der Diagnostik eines akuten Myokardinfarktes eine große Rolle.

In den 50er Jahren waren es Karmen et al. (49), die herausfanden, daß es bei Patienten mit AMI zu einem Anstieg des mitochondrialen und cytoplasmatischen Enzyms

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), bzw. Aspartat-Transaminase (AST), im Serum kommt. Die Bestimmung der GOT-Enzymaktivität im Serum stellt aber eine sehr unspezifische Methode zum Nachweis einer Myokardschädigung dar, denn es kommt neben dem Myokard auch noch in sehr hohen Konzentrationen in der Leber und in der Skelettmuskulatur vor, und aus diesem Grund kommt es bei Erkrankungen, die diese beiden Organe betreffen, ebenfalls zu einer AST-Aktivitätserhöhung.

Im Jahre 1960 wurde dann die Laktat-Dehydrogenase (LDH [MW: 135 kD]) mit ihren myokardspezifischen Untereinheiten LDH 1 (HBDH) und LDH 2 in die Labor-diagnostik eingeführt. Der Vorteil der LDH liegt in der gegenüber AST höheren Spezifität (110) und in dem erweiterten diagnostischen Fenster, denn LDH ist auch noch bis zum 14. Tag nach Infarkt erhöht, was eine Spätdiagnose eines Infarktes ermöglicht. Für die Früdiagnose eines AMI ist die Bestimmung der LDH-Aktivität nicht geeignet, denn ein signifikanter Aktivitätsanstieg ist erst 8 bis 12 Stunden nach einem AMI messbar (2, 34). Doch auch LDH hielt den Ansprüchen an einen spezifischen kardialen Marker nicht stand, denn es kommt auch bei einer Vielzahl nicht-kardialer Erkrankungen zu einer Erhöhung von LDH 1 bzw. LDH 2. Zu diesen Erkrankungen zählen unter anderen verschiedene Anämieformen (hämolytische A., perniziöse A), Neoplasien (T-Zell-Lymphome, Seminom), Erkrankungen der Niere (Glomerulonephritis, Niereninfarkt), und auch bei einer Lungenembolie kann es zu einer Erhöhung der LDH 1-Aktivität im Serum (i.S.) kommen. AST, als Marker einer Myokardschädigung, wurde 1963 durch die Messung der Kreatinkinase-Aktivität (CK; Kreatinphosphokinase [CPK]) abgelöst, denn es konnte für die Kreatinkinase eine höhere Gewebsspezifität (Myokard) nachgewiesen werden.

Die Spezifität der CK konnte noch dadurch erhöht werden, indem es 1966 gelang, die Aktivität der CK-MB, einer Untereinheit der CK, zu messen. Der Anteil der Untereinheit CK-MB an der Gesamt-CK beträgt im Myokard 15 bis 20 % und dessen Aktivität kann durch die Immuninhibitionsmethode im Routinelabor innerhalb von 15 Minuten bestimmt werden (25, 33). Durch diese Messung ist eine Differenzierung zwischen kardialer und skelettärer Muskelschädigung besser möglich (83, 122).

Im Routinelabor ist die Bestimmung der CK-, deren Isoform CK-MB- und der LDH-Aktivität eine schnelle und im Vergleich zu Enzymimmunoassays (EIA) auch sehr kostengünstige Methode zum Nachweis einer Myokardschädigung. Die Messung der

CK-MB-Aktivität eignet sich auch dazu, retrospektiv mit hoher Sensitivität einen AMI laborchemisch zu bestätigen. Die CK-MB-Aktivität ist spätestens 24 Stunden nach AMI am größten und ist noch bis zu drei Tage post infarctionem erhöht. Die Sensitivität ist demzufolge 24 Stunden nach Infarkt am höchsten; sie beträgt 96 % (64). Der Peak nach 24 Stunden bezieht sich auf Patienten, bei denen keine Thrombolyse angewandt wird. Bei Patienten, die einer Reperfusionstherapie unterzogen werden, ist der Peak früher zu verzeichnen (2).

Gemäß den WHO-Kriterien dient die Bestimmung der CK-, bzw. der CK-MB-Aktivität auch heutzutage weiterhin als der laborchemische Parameter der Wahl zur Diagnose eines AMI. Desweiteren dient er als Marker zur Abschätzung der Infarktgröße sowie dazu, das Ergebnis einer Reperfusionstherapie zu beurteilen.

Jedoch ist die Bestimmung der Enzymaktivität des vergleichsweise großen CK-Moleküls (86 kD) in der frühen Phase eines AMI nicht ausreichend sensitiv. So findet sich nur bei 32 % aller Patienten mit AMI 2 bis 4 Stunden nach Schmerzbeginn eine signifikante Gesamt-CK-Aktivitätserhöhung. Auch die Bestimmung der CK-MB-Aktivität und deren Anteil an der Gesamt-CK-Aktivität bringt keine Steigerung der Sensitivität; nur 5 % aller Patienten mit AMI haben 2 bis 4 Stunden nach Schmerzbeginn einen signifikanten Anstieg der CK-MB-Aktivität (71).

Die Spezifität der CK und der CK-MB wird dadurch eingeschränkt, daß Patienten mit akuten und chronischen Erkrankungen der Skelettmuskulatur (z.B. Skelettmuskeltrauma, Rhabdomyolyse, Polymyositis, Muskeldystrophie Duchenne) erhöhte Aktivitäten der CK-MB i.S. aufweisen.

Adams JE III et al. zeigten, daß bei 59 % aller Patienten mit akuten Skelettmuskelverletzungen, bei 78 % aller Patienten mit chronischen Muskelerkrankungen und bei 78 % der untersuchten Marathonläufer CK-MB i.S. erhöht ist.

Neben den Patienten mit Skelettmuskelerkrankungen kommt es bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu einer Erhöhung der CK-MB-Aktivität; diese findet sich bei 3,8 % der Patienten mit Niereninsuffizienz (3). Bei diesen Patienten konnte klinisch und echokardiographisch eine myokardiale Erkrankung ausgeschlossen werden (3, 57, 77). Andere Studien zeigten, daß bei 30 % bis 50 % aller dialysepflichtigen Patienten CK-MB erhöht ist (6, 46, 59, 76). Desweiteren konnten Lal et al. zeigen, daß eine Erhöhung von CK-MB bei dialysepflichtigen Patienten davon abhängig

ist, ob bei den Patienten therapeutisch eine Hämodialyse oder eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse durchgeführt wird (59).

Obwohl die Daten in den verschiedenen Studien variieren, zeigen sie, daß die Bestimmung des CK-MB/CK-Verhältnis, um laborchemisch eine Myokardschädigung nachzuweisen, erheblich an Spezifität verliert.

Eine deutliche Verbesserung der Sensitivität bei gleichzeitiger verminderter Störanfälligkeit konnte durch die Einführung der immunologischen Bestimmung der Isoform CK-MB mit einem Enzymimmunoassay (EIA) erreicht werden. Im Gegensatz zur Bestimmung der CK-MB-Enzymaktivität, die erhebliche interindividuelle Schwankungen besitzt und sehr empfindlich auf längere bzw. falsche Lagerung der Probenröhrchens reagiert, wird beim EIA die CK-MB-Masse (Konzentration) bestimmt (3, 71). Das Testprinzip eines EIA besteht darin, daß die Antikörper, die gegen das zu bestimmende Antigen gerichtet sind, gebunden an eine Trägersubstanz (z.B. Zellulose, Polystyrol, paramagnetische Partikel) vorliegen. An die nach der Inkubation mit der Probe gebildeten Immunkomplexe lagern sich in einem nachfolgenden Testschritt zugegebene enzymmarkierte AK an (Sandwichmethode). Es folgt die Zugabe eines chromogenen Substrates zum Reaktionsansatz, welches durch das konjugierte Enzym proportional zum vorhandenen Antigen umgesetzt wird. Die Antigen- bzw. Analytkonzentration in der Probe kann nun durch photometrische Messung des Lichtes definierter Wellenlänge, welches bei der enzymatischen Umsetzung des Substrates frei wird, quantifiziert werden.

Mair et al. zeigten, daß bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt in den ersten 4 Stunden nach Schmerzbeginn die Sensitivität von CK-MB Masse signifikant höher ist als die der Gesamt-CK-Aktivität, bzw. der CK-MB-Aktivität (65 % gegenüber 32 %, bzw. 5 %).

Die kardiale Spezifität der CK-MB Masse wird jedoch, wie bei der CK-MB-Aktivität dadurch eingeschränkt, daß Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, sowie Patienten mit akuten, sowie chronischen Muskelerkrankungen erhöhte CK-MB-Konzentrationen aufweisen. Durch diese Erkrankungen treten bis zu 30 % falsch-positive Ergebnisse auf.

Eine andere Möglichkeit, die Sensitivität der CK zur Diagnose eines AMI zu steigern, kann dadurch erreicht werden, indem man den Quotienten aus zwei Untereinheiten der

CK-MB, CK-MB 2/CK-MB 1, bestimmt. Gesunde Probanden haben ein Verhältnis beider Untereinheiten von 1:1; ein Anstieg der CK-MB 2 und ein Quotient von größer 1,5 weist auf eine myokardiale Infarzierung hin. Hier zeigte sich, daß durch die Bestimmung dieses Quotienten die Sensitivität in den Stunden 2 bis 10 nach Myokardinfarkt signifikant höher ist ($p < 0,03$) als die Sensitivität, die durch die konventionelle Messung der CK-MB-Aktivität erzielt wird (91). Nachteil dieses Assays ist, daß er sich nicht zur Spätdiagnose eines AMI eignet. Puleo et al. weisen darauf hin, daß 14 bis 18 Stunden post infarctionem die konventionelle CK-MB-Messung zur Diagnose einer myokardialen Ischämie dem Assay zur Bestimmung des Quotienten überlegen ist. Bei Untersuchungen von herzgesunden, sowie von hospitalisierten Patienten, bei welchen kein Hinweis auf eine kardiale Erkrankung vorlag, zeigt sich eine Spezifität dieses Quotienten von 96 % resp. 94 % (92). Wie auch schon bei den anderen Möglichkeiten der CK-MB-Bestimmung, konnte in einer Untersuchung von Patienten, die dialysepflichtig sind, gezeigt werden, daß es bei der Bestimmung des Quotienten der CK-MB-Untereinheiten zu falsch-positiven Ergebnissen kommt. So hatten 29 % der untersuchten niereninsuffizienten Patienten, bei denen keine kardiale Erkrankung vorlag, falsch-positive Erhöhungen des Quotienten aus CK-MB 2/CK-MB 1 (96).

Wu et al. konnten in einer Studie zeigen, daß es bei Patienten mit Skelettmuskelverletzungen, mit Schädel-Hirn-Trauma, sowie nach großer körperlicher Anstrengung, z. B. bei Marathonläufern, zu einer Erhöhung des CK-MB-Untereinheiten-Quotienten kommen kann (119).

Diese Daten belegen, daß durch verschiedene Analysemethoden zum Nachweis der CK-MB die Sensitivität zur Erkennung eines AMI zwar gesteigert werden konnte, die Spezifität jedoch nicht, da die CK-MB eben keine absolute Myokardspezifität besitzt und es somit bei einer Reihe anderer Erkrankungen (s.u.) zu Erhöhungen der CK-MB kommt.

Nicht-kardiale Erkrankungen mit möglichem CK-MB-Anstieg

- chronische Skelettmuskerkrankungen
(z.B. Muskeldystrophie Duchenne)
- Skelettmuskeltrauma
- Myositis/Rhabdomyolyse
- nicht-kardiale Operationen
- Schädel-Hirn-Trauma
- extreme physische Belastung (z.B. Marathon)
- chronische Niereninsuffizienz
- Hypothyreose
- Epilepsie (Grand-mal Anfall)
- ektoper CK-MB Produktion bei Tumorpatienten (z. B. Colon-, Bronchial- oder Schilddrüsen-Karzinom)

Auf der Suche nach kardialen Markern, die den herkömmlichen Markern in ihrer Spezifität überlegen sein sollen, sind in den vergangenen Jahren Methoden zum Nachweis der kardialen Strukturproteine Troponin T und I entwickelt worden. 1992 gelang es mit immunologischen Methoden kardiales Troponin T (cTnT) nachzuweisen; seit 1995 steht nun auch ein EIA (Enzymimmunoassay) zum quantitativen Nachweis von kardialem Troponin I zur Verfügung.

Troponin T und Troponin I bilden zusammen mit Troponin C den Troponin-Komplex. Dieser ist ein struktureller Bestandteil der Myofibrille und übernimmt wesentliche Aufgaben bei der Kontraktion der quergestreiften Muskulatur (Myokard, Skelettmuskulatur).

4.2. Der Troponin-Komplex

4.2.1. Struktur der Troponine und ihre Funktion bei der Muskelkontraktion

Aus den elektronenmikroskopischen Aufnahmen relaxierter und kontrahierter Muskeln haben Jean Hanson and Hugh Esmor Huxley (London) 1953 ihre **Gleitmodell der Muskelkontraktion** (**sliding filaments**) abgeleitet, nach dem Kontraktion und Erschlaffung dadurch zustande kommen, daß die **Myosinfilamente** und **Aktinfilamente** in paralleler Anordnung aneinander vorbeigleiten. Dabei verkürzt sich das Sarkomer, ohne daß dabei irgendeines der Filamente seine Länge verändert. Die für diesen Prozeß nötige Energie entsteht durch Hydrolyse von ATP durch die **Aktomyosin-ATPase**.

Aufgrund ihres Durchmessers werden die Myosinfilamente auch als **dicke Filamente** (15 nm), die Aktinfilamente als **dünne Filamente** (7 nm) bezeichnet.

Jede Muskelfaser enthält in hoher Konzentration die Proteine Myosin und Aktin. Diese bilden faserförmig in der Längsrichtung der Muskelzelle angeordnete Komplexe, die als Myofibrillen bezeichnet werden.

Die dicken Filamente bestehen im wesentlichen aus Myosin, einem 140 nm langen und 2 nm dicken stabförmigen Molekül, an dessen einem Ende zwei bis zu 10 nm lange Köpfe sitzen. Jedes Myosinmolekül mit einem Molekulargewicht (MW) von 520 kiloDalton (kD) besteht aus sechs Untereinheiten (Myosinhexamer):

- a) die beiden schweren Ketten (**MHC**) mit einem MW von je 220 kD bestehen aus einem langen alpha-helikalen Bereich und einem kurzen globulären Anteil. Die alpha-helikalen Anteile winden sich umeinander und bilden den stabförmigen Schaft des Myosins, die globulären Anteile bilden zusammen den Kopf des Myosins.
- b) an jede der beiden Kopfhälften lagern sich je zwei unterschiedliche leichte Myosinketten (**MLC**) mit Molekulargewichten von 15 kD und 22 kD an.

Durch Assoziation der Myosinhexamere entsteht das dicke Myofilament.

Das Hauptprotein der dünnen Filamente ist Aktin. Neben Aktin bestehen die dünnen Filamente aus dem **Troponin-Komplex** und **Tropomyosin**, die als Regulatorproteine wirken.

Das Aktinprotein, der Partner des Myosins bei der Muskelkontraktion, ist kugelförmig und heißt deshalb globuläres oder G-Aktin. Unter physiologischen Bedingungen lagern sich durch hydrophobe Wechselwirkungen etwa 200 Aktinmoleküle zu einer Kette zusammen (F-Aktin). Je zwei dieser Ketten sind in der Längsrichtung der dünnen Filamente umeinandergewunden. In den Rinnen zwischen den Aktinketten liegen die 40nm langen, starren Tropomyosinmoleküle, von denen jedes aus zwei Polypeptidketten besteht. In einem dünnen Filament erstreckt sich ein Tropomyosinmolekül über 7 Aktinmoleküle, wobei auf jedem Tropomyosin zusätzlich noch der **Troponin-Komplex** (bestehend aus den Untereinheiten Troponin C, Troponin I und Troponin T) sitzt. Die Tropomyosinmoleküle haben untereinander Kopf-an-Schwanz Kontakt.

Im Gegensatz zum Myosin, Aktin und Tropomyosin, die in glatter und quergestreifter Muskulatur vorkommen, findet sich der Troponin-Komplex nur in quergestreifter Muskulatur (Skelettmuskulatur, Myokard).

Der **Troponin-Komplex** besteht aus drei Polypeptidketten (C, I, T):

	Molekulargewicht	Funktion
TnC	18,5 kD	Calcium- Bindungsstelle für vier Calcium-Ionen und Aufhebung der TnI-Inhibition
TnI	21 kD (182 AS) cTnI: 23,9 kD (208 AS)	In Abwesenheit von Calcium, Inhibition der Myosinbindungsstelle am Aktin
TnT	38 kD	Verbindungsglied zwischen Tropomyosin und TnI / C

Tab. 12: Untereinheiten des Troponin-Komplexes

Kalzium aktiviert den Aktomyosinkomplex nur indirekt

Erreicht die Kalzium-Konzentration in der Myozyte nach Depolarisation einen bestimmten Schwellenwert, so kommt es im Sarkomer zur Kontraktion. Allerdings erfolgt die aktivierende Wirkung der Kalziumionen nicht direkt auf den Aktomyosinkomplex, sondern läuft über das **Troponin-Tropomyosin-System**. Das langgestreckte Tropomyosinmolekül blockiert in Abwesenheit von Kalzium die Wechselwirkung zwischen Aktin und Myosin. Wahrscheinlich verdeckt es die spezifischen Bindungsstellen für die Myosinköpfe.

Durch den Troponin-Komplex wird seine Lage auf dem Faden-Aktin stabilisiert. **Troponin C**, welches weitgehende Strukturhomologie zum Calmodulin hat, dient als

Ligand für die während der Erregung freigesetzten Kalziumionen und macht dabei eine Konformationsänderung durch. Diese wird durch die Troponinuntereinheiten **I** und **T** auf das Tropomyosin weitergeleitet, welches dadurch die Myosinbindungsstellen freigibt, womit der Kontraktionsvorgang ausgelöst werden kann.

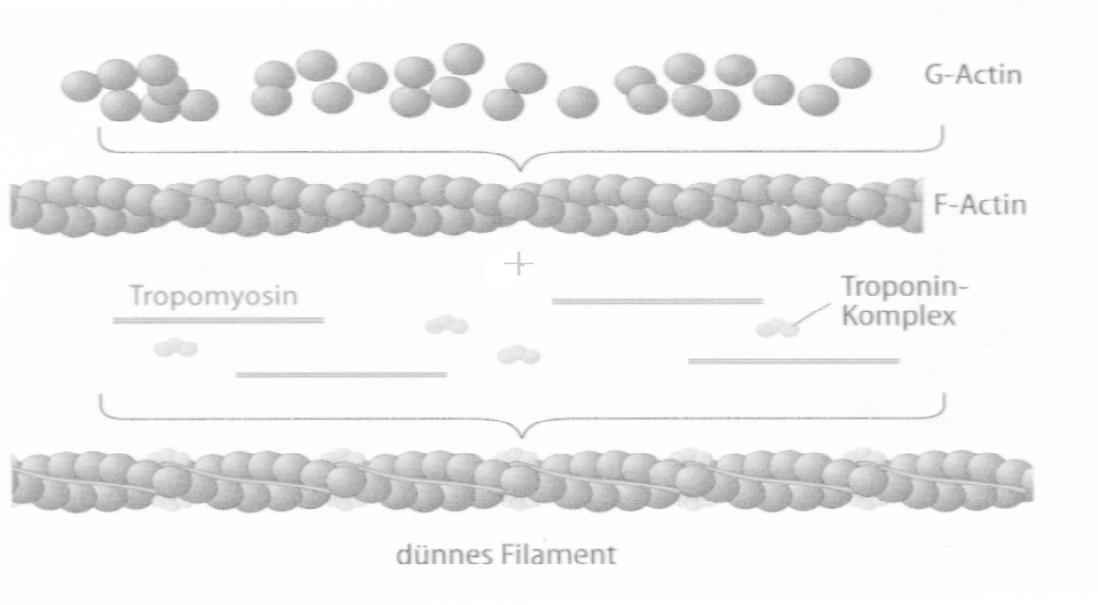


Abb. 17: Wechselwirkung von Aktin, Tropomyosin und dem Troponin-Komplex (66):

Kommt es nun im Rahmen der koronaren Herzkrankheit, also der arteriosklerotisch bedingten Stenosierung von Herzkranzgefäßen, zu einer Minderperfusion und somit zu einer Ischämie des Myokards, ist die Schädigung der Myozyte und somit die Freisetzung seiner zellulären, also der cytoplasmatischen und strukturellen Bestandteile, die unweigerliche Folge.

4.3. Pathogenese der Koronaren Herzkrankheit

Unter einer **koronaren Herzkrankheit (KHK)** versteht man stenosierende Veränderungen des Herzkranzgefäßsystems auf dem Boden einer Arteriosklerose, die zu einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im abhängigen Herzmuskelareal führen können (98).

Unter dem Einfluß der bereits oben genannten koronaren Risikofaktoren (CRF) kommt es zu Endothelläsionen der Herzkranzgefäße.

Es kommt unter Mitwirkung von Adhäsions-Glykoproteinen zum Anheften von Monozyten bzw. Makrophagen und T-Lymphozyten, die in die Intima einwandern (81). Durch Akkumulation von Lipiden werden die Makrophagen zu Schaumzellen und bilden zusammen mit T-Zellen und glatten Muskelzellen die arteriosklerotischen **Frühläsionen**, die sogenannten ‚**fatty streaks**‘, innerhalb der Intima. Nachfolgend tritt eine weitere Zelleinwanderung ein, und es kommt zu einer Proliferation und Veränderung der glatten Muskelzellen unter Bildung einer fibrösen Matrix mit Kollagen und bestimmten Proteoglykanen. Es bildet sich eine **fibrös-fettige Plaque** (‚**Intermediärläsion**‘).

Die Schädigung des Endothels führt zu einer Regulationsschädigung der koronaren Vasodilatation bzw. Vasokonstriktion: während normale Koronararterien sich bei körperlicher Belastung erweitern, zeigen erkrankte Koronararterien eine Konstriktion und somit eine Zunahme der Einengung. Als Ursache werden erhöhte Plasma-Katecholaminspiegel und eine unzureichende Produktion von EDRF bzw. Stickstoffmonoxid (NO) diskutiert. Die unregelmäßige Oberfläche der Gefäßinnenwand führt zu einer Thrombozytenanlagerung und deren Aktivierung zur Freisetzung von Thromboxan (TXA₂) und Serotonin. Unter Mitwirkung einer Vielzahl weiterer aus Thrombozyten, Endothel, Makrophagen und glatten Muskelzellen freigesetzter Wachstumsfaktoren entsteht eine ‚**fibromuskuläre Plaque**‘, die **komplexe Spätläsion**, die das Lumen stenosiert.

Kommt es zur Ruptur des arteriosklerotischen Plaques und konsekutiver Unterblutung des Plaques mit Thrombosierung, kann es zu einem partiellen Koronarverschluß und zu den Symptomen einer instabilen Angina pectoris kommen (28, 38). Entsteht ein kom-

pletter Koronarverschluß, kommt es zum AMI. Ein Überwiegen ‚entzündlicher‘ Zellen (Makrophagen, T-Lymphozyten) an Entstehungsstellen koronarer Plaquerupturen wurde nachgewiesen (98, 111).

Die Genese der Atherosklerose, sowie deren Folgen verdeutlichen, daß sie mit einem Entzündungsgeschehen verknüpft ist. Es sollte nun erwartet werden, daß es bei Personen mit atherosklerotisch veränderten Koronargefäßen, sowie Patienten mit AMI oder IAP, zu einem Anstieg von Entzündungszeichen, wie z.B. erhöhte Konzentrationen des C-reaktiven Proteins, im Blut kommt. Dies ist auch der Fall. So weisen Studien darauf hin, daß die CRP-Konzentration bei Patienten mit Angina pectoris und AMI signifikant erhöht ist. Desweiteren besteht der Hinweis, daß die CRP-Konzentration mit dem Grad der Atherosklerose korreliert und das C-reaktive Protein scheint einen unabhängigen Risikofaktor bei Patienten mit KHK darzustellen (42, 65, 95).

4.4. Freisetzung der Troponine bei ischämischer Myokardschädigung

Im Rahmen eines AMI kommt es durch die myokardiale Ischämie zur Zellschädigung mit nachfolgender Freisetzung zellulärer Bestandteile. Postmortale Untersuchungen zeigten auch bei Patienten mit IAP kleinere Myokardzellnekrosen, die durch Embolisation von thrombotischen Material aus dem Abscheidungsthrombus an der rupturierten Plaueformation entstehen (21, 27).

Die Stenosierung der Koronargefäße führt zu einer Minderperfusion und somit zu einem Sauerstoffmangel des poststenotischen Myokardareals. Der Sauerstoffmangel hat zur Folge, daß in der Myozyte die oxidative Phosphorylierung zum Erliegen kommt und es zur Umstellung auf die anaerobe Glykolyse kommt. Der infolge der anaeroben Glykolyse entstehende Anstau von Laktat bedingt eine zunehmende Azidose, der Mangel an ATP eine Abnahme der membranständigen Na-K-ATPase-Aktivität. Die Abnahme der Na-K-ATPase-Aktivität führt über eine Dysregulation des intra- und extrazellulären Ionenverhältnisses zu einer Störung der Volumenregulation und zum Zellhydrops, der mit einem Verlust der Semipermeabilität des Sarkolemms einhergeht.

Durch die beeinträchtigte Zellmembranfunktion gelangen die zytoplasmatischen Moleküle zunächst in den Interzellularraum und anschließend in das zirkulierende Blut. Kleine Moleküle gelangen auf direktem Wege, aus dem Interzellularraum durch die Endothelspalten ins Blut, wohingegen größere Moleküle über den lymphatischen Weg mit deutlicher Latenz in das venöse Blutsystem transportiert werden und somit erst später im peripherem Blut nachweisbar sind.

Die Freisetzungskinetik intrazellulärer Moleküle bei Schädigung der Myozyte ist also von folgenden Faktoren abhängig:

1. Intrazelluläre Lokalisation der Moleküle; liegen sie frei im Cytoplasma vor oder sind sie strukturell gebunden
2. Molekulargewicht
3. Lokaler Blut- und Lymphfluß
4. Eliminationsrate aus dem Blut/Halbwertzeit

Die Freisetzungskinetik verschiedener zellulärer Bestandteile in Abhängigkeit von der Zeit nach Schmerzbeginn stellt sich wie folgt dar (Tab. 22):

	CK	CK-MB	Myoglobin	cTnT	cTnI
MG in kDalton	86	86	17,8	38	23,5
Initialer Anstieg im Blut	4-6 h	5-7 h	3-4 h	3-5 h	3-6 h

Tab. 12: Freisetzungskinetik und Molekulargewichte zellulärer Proteine; ohne initialer Reperfusionstherapie

Die in der Tabelle dargestellten Daten beziehen sich auf Patienten mit AMI, die keiner Reperfusionstherapie unterzogen wurden (71). Wird im Initialstadium eines AMI eine Reperfusionstherapie durchgeführt, so verringert sich die Zeit bis zum initialen Anstieg aller myokardialen Marker (Tab.23); (71).

	CK	CK-MB	Myoglobin	cTnT	cTnI
Initialer Anstieg im Blut	2-5 h	4-6 h	2-3,5 h	2-4 h	2-4 h

Tab. 13: Freisetzungskinetik zellulärer Proteine; bei initialer Reperfusionstherapie

Die Freisetzungskinetik von cTnT und cTnI wird insbesondere dadurch beeinflusst, daß die Troponine im Gegensatz zur Kreatinkinase, welche ausschließlich cytosolisch gelöst ist, zum größten Anteil strukturell gebunden sind und nur zu einem geringen Anteil im Cytosol gelöst vorliegen. So sind 94 % des cTnT strukturell gebunden und 6 % liegen als ungebundener cytosolischer Pool vor (94), bei cTnI macht der ungebundene cytosolische Pool 3 % aus (2). Dieser ungebundene Anteil von cTnT und cTnI wird als

Präcursor-Pool zum späteren Einbau in die dünnen Filamente des kontraktilen Apparates angesehen.

Aufgrund dessen ist die **vollständige** Freisetzung der Troponine im Vergleich zu den cytosolisch vorliegenden Proteinen (CK) trotz des wesentlich geringeren Molekulargewichtes erheblich verzögert. So haben Studien gezeigt, daß die CK schon drei Tage nach AMI im Blut nicht mehr nachzuweisen ist, da es aus dem Cytosol schnell freigesetzt wird. Die Troponine hingegen zeigen hingegen ein auffallend andere Freisetzungskinetik, die sich über bis zu drei Wochen erstrecken kann. Desweiteren zeigen sich aber auch Unterschiede in der Kinetik zwischen cTnT und cTnI.

Kardiales Troponin T

Kommt es nach einem AMI zu einer frühen Reperfusion ($\leq 5,8$ Stunden nach Schmerzbeginn), so ist innerhalb des ersten Tages ein schneller Anstieg von cTnT im Blut zu beobachten. Es findet sich 14 Stunden nach Schmerzbeginn ein Konzentrationspeak. Dieser erste Peak kommt dadurch zustande, daß die Reperfusion zu einem Auswaschen – ‚wash-out‘ – des infarzierten Gewebes führt und somit zelluläre Bestandteile des Myokards im systemischen Blut nachweisbar sind. Ein zweiter, jedoch wesentlich kleinerer Peak, ist ungefähr 3 bis 4 Tage nach Schmerzbeginn zu erkennen. Es zeigt sich also bei der graphischen Darstellung von der cTnT-Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit ein biphasischer Verlauf (Abb.18).

Bleibt eine frühe Reperfusionstherapie aus und kommt es zu keiner spontanen frühen Reperfusion, zeigt sich kein deutlicher Peak am ersten Tag. Erst mehrere Tage nach dem Ereignis werden maximale cTnT-Konzentrationen erreicht. Der Kurvenverlauf ist monophasisch (69).

Die Dauer der Nachweisbarkeit ist davon abhängig, ob es zu einer frühen Reperfusion kommt oder nicht. Im Falle einer frühen Reperfusion ist cTnT für 2 Wochen im peripheren Blut nachweisbar. Bleibt eine frühe Reperfusion aus, so kann cTnT für bis zu 3 Wochen im Blut nachweisbar sein.

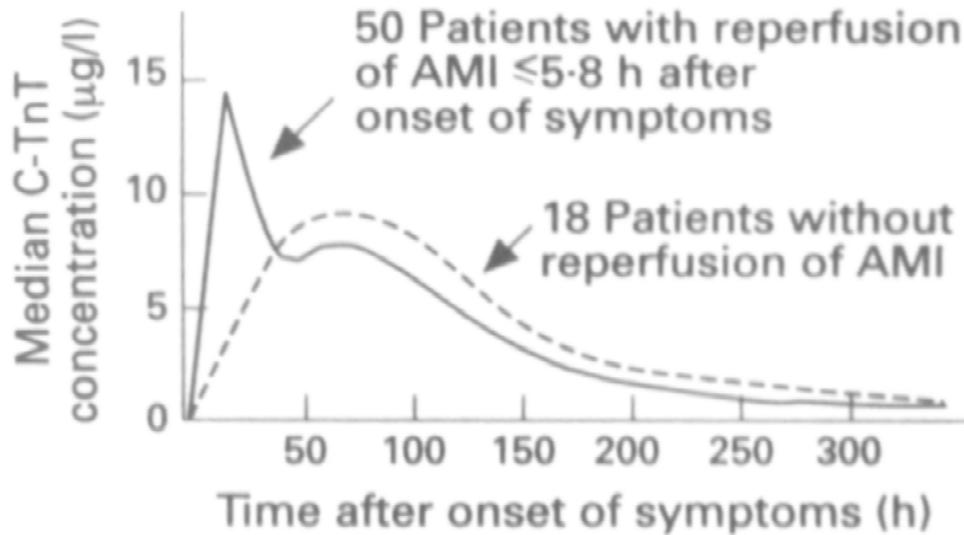


Abb. 18: Freisetzung von kardialen Troponin T bei Patienten mit erfolgreicher und nicht erfolgreicher Thrombolyse nach AMI: cTnT-Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit (Stunden nach Schmerzbeginn); (nach Remppis et al. 1994 [93]).

Kardiales Troponin I:

Die Freisetzungskinetik von cTnI zeigt gewisse Unterschiede zu der von cTnT. Bei Patienten, bei denen eine frühe Reperfusionstherapie durchgeführt wird, findet sich durch den ‚wash-out‘ des infarzierten Gewebes ein deutlicher Peak nach 12 Stunden. Es fehlt jedoch der zweite Peak. Der zeitliche Verlauf ist also nicht wie bei TnT biphasisch sondern monophasisch (siehe Abb.19). cTnI bleibt im Falle einer Reperfusion nicht so lange wie cTnT im Serum erhöht. Es läßt sich nur für 5 Tage nach AMI nachweisen.

Bleibt das betroffene Gefäß dauerhaft verschlossen, so kommt es bei einem Teil der Patienten (63 %) zu einem biphasischen Verlauf der cTnI-Freisetzung, der andere Teil (37 %) weist dagegen wie bei früher Reperfusion einen monophasischen Verlauf auf. Im Falle des Ausbleibens der Reperfusion findet sich ein erster Peak erst nach 16 Stunden, außerdem bleibt cTnI für 7 Tage im Serum existent (10, 60). Die Freisetzungskinetik ist also nicht so einheitlich, wie es Remppis et al. für cTnT zeigen konnten. Siehe hierzu folgende Abbildung:

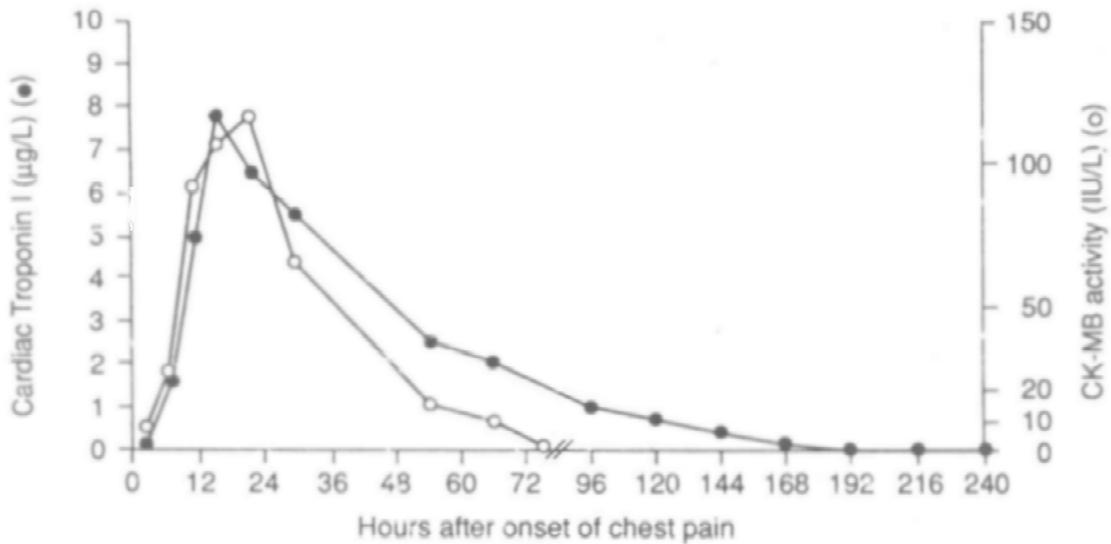


Abb. 19: Freisetzung von cTnI bei Patienten mit AMI und erfolgreicher Thrombolyse; hier im Vergleich mit CK-MB (nach Bertinchant et al., 1996 [10]).

Der erste Peak der Troponine nach 12 bis 16 Stunden kommt durch Freisetzung des cytosolischen Pools zustande. Dieser Anteil der Troponine wird schon in dem noch reversiblen Stadium der Myozytenschädigung freigesetzt und gelangt aufgrund des geringen Molekulargewichtes von 24 (cTnI) bzw. 38 kD (cTnT) durch die Endothelspalten direkt ins Blut. In diesem Stadium ist es also lediglich zu einer Störung der Membranintegrität gekommen, die aber reversibel ist (87). Diese geringe Troponin-Menge ist entsprechend der kurzen Halbwertszeit von 120 Minuten nur kurzzeitig im Blut nachweisbar, falls es nicht zu einer weiteren Freisetzung von strukturell gebundenem Troponin kommt (52). Der initiale Nachweis von Troponin im Blut zeigt somit noch keine irreversible myokardiale Schädigung an. Erst durch die anaerobe Aktivierung proteolytischer Enzyme wie Kathepsin und die Freisetzung lysosomaler Enzyme aufgrund der persistierenden Azidose wird auch der strukturell gebundene Troponin-Anteil langsam – über 7 bis 9 Tage – aus dem kontraktilen Apparat freigesetzt. Diese fortdauernde Freisetzung der Troponine deutet darauf hin, daß es zu einer irreversiblen Schädigung der Myozyte gekommen ist und somit zum Zelltod. Der Nachweis kontraktiler Proteine kann damit bei prolongierter Freisetzung über mehr als 2 Tage eine Myokardnekrose bestätigen (94).

Die Kompartimentierung der Troponine mit schneller Freisetzung des cytosolischen Pools und verzögerter Freisetzung des strukturell gebundenen Troponins wird als Erklärung für den biphasischen Verlauf der TnT-Freisetzung angesehen und gilt mit einigen Abweichungen und Einschränkungen auch für cTnI.

Es wird zur Zeit kontrovers diskutiert, ob die Freisetzung von ausschließlich zytosolisch gelösten Proteinen wie der CK ein ausreichendes Zeichen für den Zelltod ist, da diese Proteine ebenfalls schon im Stadium der reversiblen Zellschädigung freigesetzt werden. Da Troponin-Moleküle jedoch im Vergleich zur CK (86 kD) ein geringeres Molekulargewicht (cTnI: 24 kD, cTnT: 38 kD) aufweisen, sind sie schon bei kleinster Myokardschädigung im Blut nachweisbar. Bei **irreversibler Schädigung** der Myozyte kommt es jedoch zu keiner weiteren Freisetzung der CK aus subzellulären Kompartimenten, was die schnelle Normalisierung der Blutwerte innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach Myokardschädigung erklärt (3).

Die Arbeitsgruppe um H. M. Piper konnten 1984 anhand ihres Zellkulturmodells zeigen, daß es bei temporärer myokardialer Ischämie zu einer Freisetzung von Makromolekülen aus den Myozyten kommt, ohne das es dabei zu einer irreversiblen Zellschädigung gekommen ist (87).

Auch im Rahmen der interventionellen Kardiologie konnten nach der Ballonangioplastie (PTCA) und der koronaren Stenteinlage erhöhte cTnI-, cTnT- und CK-MB-Konzentrationen festgestellt werden, da es bei diesen Verfahren zu einem kurzzeitigen Koronarverschluß kommt, welcher zur myokardialen Ischämie und somit zur Freisetzung zellulärer Bestandteile führt. Neben dem artifiziell herbeigeführten Koronarverschluß, spielt wohl auch die durch den Herzkatheter verursachte Endothelschädigung und der damit gesteigerten intravasalen Koagulopathie für den Troponin-Anstieg eine entscheidende Rolle. Die durch die gesteigerte intravasale Gerinnung hervorgerufenen Mikroembolien und Mikroinfarkte konnten auch post mortem histologisch nachgewiesen werden (27). In diversen Studien konnte gezeigt werden, daß bis zu 40 % aller Patienten nach einer PTCA Erhöhungen der cTnT- bzw. cTnI-Konzentration aufweisen. Demgegenüber sind nur bei 18 % der Patienten nach einer PTCA Aktivitätserhöhungen der CK-MB zu verzeichnen (1, 8). Shyu et al. konnten zeigen, daß es bei Patienten nach koronarer Intervention signifikant häufiger ($p < 0,01$) zu einer cTnT-Erhöhung kommt, als zu einer CK-MB-Erhöhung (101).

Troponine besitzen also eine hohe analytische Sensitivität, da die erreichten Maximalwerte beim AMI dem bis zu 250fachen Grenzwert für cTnT (0,1 ng/ml; interne Daten) bzw. je nach verwandtem Assay dem bis 100fachen Grenzwert für cTnI (Access-Immunoassay mit einem Cut-off von 0,1 ng/ml) entsprechen und somit deutlich höher liegen als bei der CK-MB, die nur den 12fachen Grenzwert (10 U/L) erreicht (52, 60, 69, 89).

4.5. Problem der Spezifität von Troponinen

4.5.1. cTnT und cTnI bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Viele Studien haben gezeigt, daß es bei Patienten mit Niereninsuffizienz (NI), aber ohne einer kardialen Erkrankung, zu Serumaktivitätserhöhungen der CK und der CK-MB kommt. So haben bis zu 50 % der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine CK-MB-Erhöhung. Die Messung der CK ist also bei Patienten mit NI, die mit thorakalen Schmerzen in die Notaufnahme kommen, eine mit mangelnder diagnostischer Spezifität behaftete Methode, um bei diesen Patienten laborchemisch ein myokardiale Ischämie nachzuweisen.

Die Einführung der Messung von cTnT und cTnI als myokardspezifische Marker ließ die Hoffnung aufkommen, daß sich mit diesen auch bei niereninsuffizienten Patienten mit gleichbleibender Spezifität eine myokardiale Ischämie nachweisen läßt.

Doch schon bald konnten Studien zeigen, daß es bei bis zu 30 % der Patienten mit NI zu Erhöhungen von cTnT kommt, ohne daß bei diesen eine myokardiale Erkrankung nachgewiesen werden konnte. Bis heute ist nicht klar, warum es zu diesen Erhöhungen kommt. Es wird vermutet, daß die mit der Niereninsuffizienz einhergehende Urämie zu einer Polyneuropathie und somit zu einer Myopathie der Skelettmuskulatur führt, welche wiederum eine Reexpression von cTnT im Skelettmuskel bewirkt. Doch selbst bei Patienten, die dialysiert werden, kommt es zu cTnT-Erhöhungen; also auch ohne Urämie. Diese Tatsache spricht also gegen die Vermutung, daß die Erhöhung von cTnT Folge der Ürämie ist.

Haller et al. vertreten die Auffassung, daß die cTnT-Erhöhung bei diesen Patienten nicht unbedingt die Folge der Niereninsuffizienz und der einhergehenden Myopathie (urämische Polyneuropathie) ist, sondern, daß das cTnT i.S. tatsächlich kardialen Ursprungs ist (35).

Patienten mit NI stellen ein Patientenkollektiv mit relativ hohem kardialen Risiko dar; mehr als 50 % aller niereninsuffizienten Patienten versterben an den Folgen einer KHK (58). Aufgrund dessen ist die Annahme von Haller et al. nicht unberechtigt, daß das gemessene cTnT tatsächlich aus dem Myokard stammen könnte und dessen Freisetzung Folge von Mikroinfarzierungen ist. Auch wenn sich bei vielen nierenin-

suffizienten Patienten mit erhöhtem cTnT koronarangiographisch keine KHK nachweisen läßt, kann eine ‚small vessel disease‘ und infolge dessen myokardiale Mikroläsionen nicht ausgeschlossen werden.

Haller et al. konnten ihre Vermutung dadurch stärken, indem sie in den von ihnen untersuchten Skelettmuskelbiopsien von Patienten mit NI keine Reexpression von cTnT nachweisen konnten.

Ein völlig gegensätzlichen Befund erbrachten McLaurin et al.. Sie konnten in Muskelbiopsien von dialysepflichtigen cTnT-positiven Patienten, aber ohne KHK, die Expression von cTnT nachweisen (77).

Ein weiterer Befund von McNeil et al., der gegen die Hypothese von Haller et al. spricht, zeigt, daß cTnT-positive Patienten mit NI kein erhöhtes kardiales Risiko im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne erhöhtes cTnT haben, obwohl viele Studien ja bereits zeigten, daß cTnT-positive Patienten ein erhöhtes kardiales Risiko haben (36, 37, 78, 85).

Doch sind mittlerweile auch Studien publiziert, die nachweisen, dass der Nachweis von cTnT bei Patienten mit NI mit einem erhöhtem kardialen Risiko korreliert (89).

Es sind also in den Studien bezüglich der Sensitivität von cTnT und den Nutzen von cTnT zur Risikostatifizierung bei Patienten mit NI z.T. diametral entgegengesetzte Ergebnisse erzielt worden.

Letzlich ist es jedoch nicht endgültig geklärt, wie es zu diesen falsch-positiven cTnT-Erhöhungen kommt und da ein relativ hoher Prozentsatz an Patienten mit NI und ohne eine bewiesene kardiale Erkrankung erhöhte cTnT-Werte haben, verliert auch cTnT in dieser Patientengruppe als Marker zum Nachweis einer myokardialen Infarzierung erheblich an Spezifität.

Als kardialer Marker mit gleichbleibend hoher Spezifität auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz scheint das kardiale Troponin I Bestand zu haben (6). Willging et al. konnten in einem Kollektiv von Patienten mit NI und ohne KHK zeigen, daß kardiales Troponin I cTnT in seiner Spezifität überlegen ist (117, 125). Dies konnte durch Martin et al. bestätigt werden, denn auch bei Patienten mit NI ist cTnI weiterhin ein kardialer Marker hoher Spezifität, der auch in diesem Patientenkollektiv nur bei einer myokardialen Ischämie erhöht ist und auch bei diesen Patienten Aussagen über die Risikostratifizierung zuläßt (30, 73). Einen konträren Befund liefert eine Arbeitsgruppe

von Möckel et al. (1999), die publizierten, dass es bei bis zu 55 % der Patienten mit dekompenzierter Niereninsuffizienz, aber ohne Hinweis auf ein ACS, zu Erhöhungen von cTnI kommt. Bei diesen Patienten bestand keine Korrelation zwischen cTnI-positivem Ergebnis und erhöhtem kardialen Risiko (80).

Jedoch überwiegen die aus mehreren Studien gelieferten Daten, dass cTnI bei Patienten mit NI der Marker der höheren Spezifität ist.

Bis zur endgültigen Beantwortung der Frage, warum cTnT bei Patienten mit NI erhöht sein kann, resultiert aus den dargestellten Befunden, daß kardiales Troponin I cTnT in seiner Spezifität überlegen ist und momentan der Marker der Wahl ist, um eine myokardiale Ischämie mit hoher Spezifität und Sensitivität laborchemisch nachzuweisen.

4.5.2. cTnI und cTnT bei Patienten mit Skelettmuskelerkrankungen

Wie im vorherigen Kapitel dargestellt, kommt es bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu einer noch ungeklärten Erhöhung von cTnT.

Einen weiteren Befund, der die Myokardspezifität von cTnT in Frage stellt, erbrachten Bodor et al.. Sie untersuchten Skelettmuskel-Proben von Patienten mit Polymyositis (PM) und Duchenne-Muskeldystrophie (DMD). Es konnte in über 60 % der PM-Proben, sowie in 100 % der DMD-Proben cTnT immunhistochemisch und mit einem cTnT-Immunoassay nachgewiesen werden (14).

Die Gründe, warum es bei Patienten mit Polymyositis oder DMD zu Erhöhungen von cTnT kommt, ist noch nicht abschließend geklärt. Die ursprüngliche Vermutung, dass die Ursache der Erhöhung eine Kreuzreaktivität zwischen den bei den Immunoassays und den immunhistochemischen Untersuchungen verwendeten cTnT-AK und skelettalem TnT ist, hat sich als falsch erwiesen, denn die cTnT-AK in dem von Bodor et al. verwandten cTnT-Immunoassay zeigen nur eine Kreuzreaktivität von 2 % mit skelettalem TnT. Die bei den immunhistochemischen Untersuchungen verwandten AK zeigen nur eine geringe Kreuzreaktivität (< 0,4 %) .

Auch die Hypothese, dass die cTnT-Erhöhungen bei den Patienten mit PM, bzw. DMD durch myokardiale Mikroläsionen oder durch eine Niereninsuffizienz verursacht

könnte, erscheint unwahrscheinlich, denn bei den Patienten konnte mit herkömmlichen Diagnosemethoden weder eine KHK, noch eine Niereninsuffizienz nachgewiesen werden.

Am wahrscheinlichsten ist, dass es im Rahmen von degenerativen Skelettmuskerkrankungen zu einer Expression von cTnT im Skelettmuskel kommt. Es handelt sich in diesem Falle eher um eine **Reexpression**, denn während der Embryonal- und Fetalzeit kommt im Skelettmuskel physiologisch zu einer Expression von cTnT.

Die physiologische Transkription und Expression von cTnT im Skelettmuskel ist selbstlimitiert und endet in den ersten postnatalen Wochen.

Analog zu cTnT kommt es im degenerativen Skelettmuskel auch zu einer Reexpression des B-Genes, welches für die B-Untereinheit der CK-MB codiert. Physiologisch ist die Expression des B-Genes in der Entwicklung der Skelettmuskulatur, wird aber in den ersten postnatalen Wochen durch eine verstärkte Expression des M-Genes ersetzt (55, 67). Die CK-MB-Konzentration in der Skelettmuskulatur erreicht bei diesen degenerativen Prozessen eine Höhe, die sich sonst nur im Myokard findet (54, 123).

Es finden sich also auch erhöhte CK-MB-Konzentrationen in diesem Patientenkollektiv ohne das eine koronare Herzerkrankung besteht.

Die gleichen Untersuchungen führten Bodor et al. auch für cTnI durch. Im Gegensatz zu cTnT und CK-MB konnte weder in den PM-Proben und in den DMD-Proben, noch im gesunden Skelettmuskelgewebe cTnI nachgewiesen werden (13).

Wie oben geschildert, kommt es in der Entwicklung der Skelettmuskulatur zu einer Expression von cTnT und einer relativ höheren Expression von CK-MB. Kardiales Troponin I hingegen wird zu keinem Zeitpunkt der Embryonal- bzw. Fetalentwicklung in der quergestreiften Skelettmuskulatur exprimiert und es kann somit auch bei degenerativen Muskelerkrankungen nicht zu einer Reexpression von cTnI kommen (3, 13, 72).

Auch Untersuchungen der CK-MB sowie von cTnI und cTnT bei Patienten mit Myokarditis, Herzinsuffizienz und Thoraxtrauma konnten zeigen, dass der Nachweis von cTnI und cTnT spezifischer und sensitiver zum Nachweis einer myokardialen Schädigung ist als der von CK-MB (5, 17, 61, 62, 79, 102, 104).

4.7. Entwicklungen der EIA zum Nachweis von cTnI

Cummins B et al. beschrieben schon 1987 den ersten Radioimmunoassay (RIA) zur Bestimmung von cTnI im Serum unter Verwendung von polyklonalen Hasen-AK. Die Durchführung dieses RIA benötigte allerdings über 24 Stunden, und als Meßempfindlichkeit wurden 10 ng/ml angegeben (19). Die Entwicklung eines Enzymimmunoassays (EIA) zur Bestimmung von cTnI mit einer Empfindlichkeit von 1,9 ng/ml und einem Cut-off von 3,1 ng/ml wurde von Bodor GS et al. 1990 erstmals veröffentlicht (12). Anfang 1996 brachten Sanofi Pasteur (heute: Beckmann) den Access®-Analyzer zur cTnI-Bestimmung auf den Markt. Dieses Testsystem erlaubt die quantitative cTnI-Bestimmung bis zur Nachweisgrenze von 0,03 ng/ml; der Cut-off beträgt 0,1 ng/ml (60, 70, 71).

Insbesondere in den vergangenen drei Jahren wurden regelmäßig von verschiedenen Herstellern neue cTnI-Assays entwickelt (43). Im Gegensatz zu cTnT, wo es nur einen Immunoassay gibt und dieser der Standard ist, existieren für die Messung von cTnI eine Vielzahl von Assays. Da in diesen Assays verschiedenste Antikörper und Kalibratoren eingesetzt werden, existiert für cTnI kein einheitlicher Cut-off. Aus diesem Grunde unterscheiden sich die Cut-offs bei den verschiedenen Assays teilweise um den Faktor 10 (86).

Die gemessenen cTnI-Konzentrationen unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Assays teilweise um das 2 bis 100fache. Die größten gemessenen Konzentrationsunterschiede zwischen den Assays treten dann auf, wenn sich hohe cTnI-Konzentrationen im Blut befinden (121).

Ein grundsätzliches Problem in der Herstellung eines cTnI-Immunoassays ist die Suche nach einem geeigneten AK, der an ein stabiles und spezifisches Epitop des cTnI-Moleküls bindet.

Jüngste Untersuchungen haben ergeben, dass cTnI nach Läsion der Myozyte in verschiedensten Formen im Blut nachweisbar ist.

Eine durch eine Ischämie hervorgerufene myokardiale Nekrose geht mit der Freisetzung von proteolytischen Enzymen lysosomaler Herkunft einher. Da cTnI auf den Einfluß proteolytischer Enzyme sehr sensibel reagiert und durch diese aufgespalten wird, liegt

die Vermutung nahe, dass cTnI nach einer myokardialen Nekrose in verschiedenen Formen, als intaktes cTnI oder in einzelne Fragmente gespalten, im Blut vorliegt (109). Weitere Faktoren, die diesen Prozeß beeinflussen, sind die Größe der myokardialen Infarzierung, die Zeit der Blutentnahme nach Myozytenschädigung, sowie die Rate der Reperfusion des infarzierten Myokardareals.

Untersuchungen von Katrukha et al. haben ergeben, dass cTnI im Blut zu 90 % als cTnI-TnC-Komplex und nur zu 10 % als freies cTnI vorliegt. Dieses freie cTnI wiederum kann in verschiedenen Formen vorliegen. Es kann oxidiert oder reduziert sein; seine Serin-Reste können phosphoryliert oder dephosphoryliert sein (50, 121). So konnte gezeigt werden, dass die phosphorylierte Form von cTnI gegenüber der dephosphorylierten Form im Zustand der Ischämie stabiler ist (76).

Die bisher entwickelten Assays unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit, cTnI in diesen verschiedenen Formen, insbesondere in freier oder komplexierter Form, zu erkennen (100).

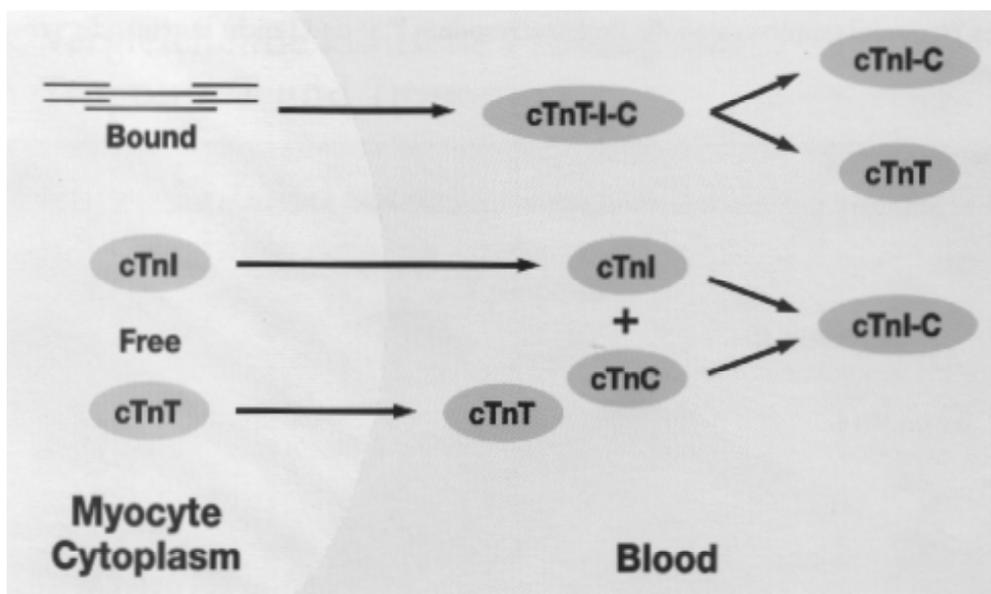


Abb. 20: Mögliche Komplexbildung von Troponin-Untereinheiten nach Freisetzung aus der geschädigten Herzmuskelzelle in den Blutkreislauf [nach Wu et al., *European Heart Journal* (1998); 19 (Supplement N): N25-N29]

Desweiteren wird cTnI nach Freisetzung an seinem C- und N-terminalen Ende schnell proteolytisch gespalten. Als relativ stabil gegenüber proteolytischen Einflüssen erwies

sich die Aminosäure-Region 30 bis 110, also der Abschnitt, der in Kontakt zu TnC tritt. TnC stellt somit eventuell einen Schutz vor Proteolyse dar. Die Anwendung eines AK, der an diese Region bindet wäre also sinnvoll. Inwiefern cTnI jedoch noch durch weitere proteolytische Prozesse aufgespalten wird, konnte bisher noch nicht abschließend geklärt werden. Ein Vergleich von verschiedenen Assays ergab, dass die Sensitivitäten zur Erkennung der verschiedenen cTnI-Formen aufgrund der unterschiedlichen AK differieren (121).

Die Anforderungen an einen spezifischen cTnI-AK sind also relativ hoch. Einerseits müssen sie spezifisch für die kardiale Form von TnI sein, andererseits müssen sie die verschiedenen Formen, in denen cTnI nach Myozytenschädigung im Blut in Erscheinung tritt, erkennen.

Einen Schritt in Richtung Standardisierung eines cTnI-Assays mit hoher Sensitivität und Spezifität bringt vielleicht die vorwenigen Jahren gebildete ‚*American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization*‘, welche sich um die Entwicklung und Einführung eines Standard-cTnI-Assays bemüht.

4.8. Einsatz von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Akutem Koronar Syndrom (ACS)

— Nutzen der Troponin-Messung zur Triage der Patienten, die von der Therapie mit Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten profitieren —

Der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor ist ein zur Familie der Integrine gehörender Membranrezeptor, an den sich, bei Aktivierung der Gerinnungskaskade, der Faktor I (Fibrinogen) und der Von-Willebrand-Faktor bindet und somit eine entscheidende Rolle bei der Thrombozytenaggregation spielt.

Da die Thrombozytenaggregation ein maßgeblicher Faktor in der Entstehung eines Akuten Koronarsyndroms (ACS) ist, sind in den vergangenen Jahren zahlreiche Medikamente entwickelt worden, die die Thrombozytenaggregation hemmen. Neben den konventionellen Thrombozytenaggregationshemmern wie Aspirin und Ticlopidin/ Clopidogrel sind augenblicklich die Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (GPIIb/IIIa-Antagonist) Gegenstand klinischer Forschung und werden mehr und mehr in der Therapie von Patienten mit ACS eingesetzt.

Bisher sind vier Medikamente für den klinischen Einsatz zugelassen. Zu diesen zählen Abciximab, Tirofiban, Lamifiban und Eptifibatide. Zehn weitere befinden sich zur Zeit noch in den Phasen II und III der klinischen Testung, unter denen sich auch niedermolekulare Substanzen finden, die oral verabreicht werden können (u.a. Sibrafiban, Xemilofiban) (99, 108).

Die vier zugelassenen Medikamente Abciximab, Tirofiban, Lamifiban und Eptifibatide haben einen unterschiedlichen molekularen Aufbau. Bei Abciximab (c7E3 Fab) handelt es sich um den Fab-Anteil monoklonaler Antikörper. Eptifibatide hingegen ist ein synthetisches Peptid mit cyclischem Aufbau und Tirofiban (MK-0383) sowie Lamifiban sind synthetisch hergestelltes Nicht-Peptide (23, 24, 32).

Insbesondere Abciximab war Gegenstand mehrerer klinischer Studien. In der EPIC-Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit instabiler Angina pectoris, die einer Angioplastie unterzogen werden, von einer 12-stündigen-Abciximab-Infusion profitieren. Es kam zu einer signifikanten Verringerung ischämischer Ereignisse (Tod, AMI, PTCA) über bis zu drei Jahren nach Behandlung. Die Wirksamkeit von Abciximab

konnte in der CAPTURE-Studie bestätigt werden. In der CAPTURE-Studie wurden Patienten mit instabiler Angina pectoris eingeschlossen, die auf eine Therapie mit Heparin und Nitraten nicht ansprachen. Es wurde eine Abciximab-Infusion für 24 Stunden verabreicht, bevor eine PTCA durchgeführt wurde. Innerhalb von 30 Tagen post interventionem kam es zu einer Reduktion der Inzidenz von Todesfällen, AMI und erneuter PTCA. Es kam insbesondere zu einer signifikanten Verringerung ($p = 0,009$) der akuten Myokardinfarkte (105).

Auch für die anderen GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (Eptifibatide, Tirofiban, Lami-fiban) konnte in Studien gezeigt werden, dass Patienten von dieser neuen Generation der Thrombozytenaggregationshemmer profitieren (5, 75, 90).

Trotz dieser Studien stellt sich die Frage, welches Patientenkollektiv wirklich von dieser Therapie profitiert, denn wie jede Therapie, die eine Hemmung der Thrombozytenaggregation zur Folge hat, besteht die potentielle Gefahr einer Blutung. Desweiteren sind die Kosten für die Behandlung mit GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten sehr hoch (105, 106).

Um dieses Patientenkollektiv genau zu definieren, könnte es hilfreich sein, bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom die Troponinkonzentration im Blut zu bestimmen.

Im Jahre 1999 veröffentlichte Daten zeigen, dass insbesondere Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und erhöhten Troponinkonzentrationen von dieser Art antikoagulatorischer Therapie profitieren.

In Substudien der CAPTURE- und PRISM-Studien, die beide in der Kardiologischen Abteilung des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf durchgeführt wurden, ist das Plasma der in den beiden Studien eingeschlossenen Patienten auf cTnT (CAPTURE-Studie), bzw. auf cTnT und cTnI (PRISM-Studie) untersucht worden.

In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass Troponin-positive Patienten signifikant von einer Therapie mit Abciximab, bzw. Tirofiban profitieren, wohingegen eine Therapie mit Abciximab oder Tirofiban für Troponin-negative Patienten keinen Vorteil bringt. Somit können durch Troponin-Messungen Patienten mit hohem kardialen Risiko selektiert und effektiv mit GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten behandelt werden (40, 41, 45). Der Grund für die unterschiedliche Ansprechbarkeit der Troponin-positiven bzw. – negativen Patienten auf die Gabe von GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten liegt wohl darin, dass Troponin-positive Patienten ausgeprägtere intrakoronare Thrombus-

formationen und somit hochgradigere Koronarstenosen aufweisen. Dieser für die Troponine bestehende Zusammenhang konnte für die CK-MB nicht gezeigt werden. Eine genau Definition der Patienten, die von dieser antikoagulatorischen Therapie signifikant profitieren, kann also durch eine Troponin-Messung erfolgen. Unnötige Behandlungskosten und Risiken für Troponin-negative Patienten, die von dieser Therapie nicht profitieren, können dadurch vermieden werden.

5. Schlußfolgerung aus den Ergebnissen

Patienten, die sich mit thorakalen Schmerzen in der Notaufnahme vorstellen, sind ein sehr heterogenes Kollektiv. Neben den Patienten, die sich mit einem akuten myokardialen Geschehen vorstellen, findet sich ein nicht unbedeutender Anteil an Patienten, bei denen der Schmerz nicht kardial bedingt ist. Dieser Anteil beläuft sich in dieser Studie auf 38 %. Aber auch bei den Patienten, bei denen der Schmerz kardial bedingt ist, sind die Manifestationsformen der KHK sehr fließend und zwar in Bezug auf die Ausprägung der KHK und dem kardialen Risiko, welches für diese Patienten besteht.

Ziel dieser Studie war es, mit neuen labortechnischen Methoden, nämlich insbesondere der qualitativen und quantitativen Messung von kardialem Troponin I (cTnI), aus den Patienten, die sich in der Notaufnahme vorstellen, eben diejenigen herauszufiltern, bei denen der Schmerz kardial bedingt ist und welche im weiteren Verlauf ein erhöhtes kardiales Risiko, also eine erhöhte Morbidität und Mortalität, haben. Desweiteren sollte die cTnI-Messung mit der herkömmlichen Diagnostik (EKG, Messung der CK-MB) verglichen werden, um herauszufinden, ob die Durchführung eines cTnI-Testes zusätzliche Informationen zur Routine-Diagnostik liefert. Ein weiteres Ziel war es, die diagnostischen Möglichkeiten des qualitativen cTnI-Nachweises mit der quantitativen cTnI-Messung zu vergleichen.

Hinzu kam noch eine alternative Methode zur Bestimmung der CK-MB. Es wurde nämlich zusätzlich zur Aktivitätsbestimmung, die in der Notaufnahme routinemäßig durchgeführt wird, noch die Konzentration (Massenbestimmung) der CK-MB gemessen.

Bei der quantitativen cTnI-Messung kam der AxSYM® von Abbott zum Einsatz. Für cTnI gibt es an diesem Gerät noch keinen offiziellen Cut-off. Aus den Daten dieser Studie ließ sich ein Cut-Off von 3,3 ng/ml im Plasma ermitteln. Alle Angaben bezüglich der diagnostischen Wertigkeit des cTnI-Immunoassay liegt dieser Cut-Off zugrunde. Dieser Cut-Off von 3,3 ng/ml im Plasma liegt um einiges höher als der von Apple et al. im Jahre 1999 publizierte Cut-off von 2,0 ng/ml im Serum und Plasma (8). Der Grund dafür ist, dass sich in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv auch Patienten fanden, bei denen kein Hinweis auf eine myokardiale Ischämie bestand, bei welchen (n = 2) aber trotzdem cTnI-Konzentrationen von $\geq 2,0$ ng/ml nachgewiesen werden

konnten. Apple et al. hingegen beurteilen cTnI-Konzentrationen von $\geq 2,0$ ng/ml schon als Hinweis auf einen akuten Myokardinfarkt.

Unsere Daten widersprechen diesem jedoch. Beide Patienten mit cTnI-Konzentrationen von $\geq 2,0$ ng/ml zählen in die Gruppe der Patienten mit NCD. Bei beiden Patienten war der cTnI-Schnelltest negativ und auch die CK-MB-Konzentration bzw. -Aktivität lag im Normbereich. Eine Koronarangiographie wurde bei einem Patienten dieser beiden Patienten durchgeführt. In dieser zeigte sich kein Hinweis auf eine KHK. Bei keinem der beiden Patienten kam es in den 30 Tagen nach Entlassung zu einem kardialen Ereignis. Ein Patient mit einer cTnI-Konzentration von $\geq 2,0$ ng/ml wies ein grenzwertiges Serum-Kreatinin auf (1,4 ng/ml). cTnI-Messungen mit dem AxSYM-Immunoassay bei Patienten mit Niereninsuffizienz zeigten, dass bis zu 29 % dieser Patienten latent erhöhte cTnI-Konzentrationen hatten; diese überstiegen jedoch nicht 0,9 ng/ml (125). Es ist also sehr fraglich, ob dies bei diesem Patienten der Grund für die cTnI-Erhöhung ist.

Ein Befund, der den Cut-Off von 2,0 ng/ml in Frage stellt, sind Untersuchungsergebnisse von Dasgupta et al.. Sie konnten bei 57 % aller Patienten, bei denen auch Rheumafaktoren nachweisbar waren, cTnI-Konzentrationen von $\geq 2,0$ ng/ml und bis zu 50 ng/ml messen. Bei keinem der Patienten bestand ein Hinweis auf eine myokardiale Ischämie; es war kein cTnT nachweisbar und auch die CK-MB-Konzentration befand sich im Normbereich (20). Diese Möglichkeit der falsch-positiven Ergebnisse durch die Anwesenheit von zirkulierenden AK wird unterstützt durch eine Untersuchung von Yeo et al., die bei der Untersuchung von Serum, welches heterophile AK (HA) enthielt, cTnI nachweisen konnten. Erst nach Blockierung der HA, konnte mit dem AxSYM-Immunoassay kein cTnI mehr nachgewiesen werden (124). Das Problem dieser sogenannten Rheumafaktoren γ Globuline, die gegen die Fc Region von γ Globulinen gerichtet sind — ist, daß sie nicht nur bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis vorkommen, sondern auch bei Patienten mit einer Hypergammaglobulinämie und – völlig unspezifisch – auch bei älteren Patienten nachweisbar sind; und gerade letztere haben ja ein erhöhtes kardiales Risiko (20).

Die Tatsache, dass diese beiden Patienten ein negatives Schnelltest-Ergebnis hatten und eine CK-MB-Konzentration im Normbereich aufwiesen, spricht dafür, dass es sich entweder, nach dem Cut-off von Apple et al., um falsch-positive Ergebnisse handeln

könnte oder, dass Patienten ohne ein akutes myokardiales Geschehen durchaus cTnI-Konzentrationen $\geq 2,0$ ng/ml aufweisen können. Jedoch stellt sich die Frage nach dem Grund dieser Erhöhung, da Patienten mit NCD nur in Ausnahmefällen cTnI-Konzentrationen aufweisen, die den Wert von 2,0 ng/ml übertreffen. Solange dies nicht eindeutig geklärt ist, ist auch der von Apple et al. beschriebene Cut-off unseren Daten zufolge zu niedrig und nicht endgültig.

Bei gesunden Probanden konnten Apple et al. und ver Elst et al. zeigen, dass diese cTnI-Konzentrationen von $\leq 0,5$ ng/ml, bzw. $\leq 0,4$ ng/ml aufweisen (7, 115).

Diesen Befund können wir aufgrund der oben geschilderten Befunde nur bedingt bestätigen, da bei $n = 6$ Patienten (4 %) aus der Gruppe der Patienten mit NCD ($n = 141$) cTnI-Konzentrationen von $> 0,5$ ng/ml (0,6 – 2,4 ng/ml) gemessen wurden. Somit hatten $n = 135$ NCD-Patienten (96 %) cTnI-Konzentrationen von $\leq 0,5$ ng/ml. Die Daten sind jedoch nur eingeschränkt vergleichbar, da die von Apple et al. und ver Elst et al. ermittelten cTnI-Konzentrationen von $\leq 0,5$ ng/ml, bzw. $\leq 0,4$ ng/ml aus Proben gesunder Probanden ermittelt wurden. Unsere Befunde stützen sich auf hospitalisierte Patienten.

Im Rahmen der Studie wurden $n = 61$ Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt eingeschlossen. Von diesen hatten bei Aufnahme 64 % ein diagnostisch verwertbares EKG und 38 % eine erhöhte CK-MB-Aktivität. Es konnten also 36 % der Patienten mit AMI initial nicht durch das EKG und 62 % nicht durch die CK-MB-Aktivitäts-Messung erkannt werden. Erst im Verlauf, d.h. 4 Stunden nach Aufnahme, hatten 68 % der Patienten mit AMI eine erhöhte CK-MB-Aktivität. Dies entspricht den Ergebnissen vorangegangener Studien (15, 31, 34, 64, 71). Aufgrund dessen bleibt diesen Patienten initial aufgrund diagnostischer Unklarheit bei Anwendung der herkömmlichen Diagnostik eine weitere Akuttherapie vorerst verwehrt.

Bei Anwendung des cTnI-Schnelltestes zeigte sich, dass bei Aufnahme 75 % der Patienten mit AMI einen positiven Test aufwiesen; 71 % der Patienten hatten ein positives quantitatives cTnI-Ergebnis (72 % für CK-MB Masse). Nach 4 Stunden ergab der cTnI-Schnelltest für alle AMI-Patienten (100 %) ein positives Ergebnis. Die quantitative cTnI-Messung mit dem AxSYM-Immunoassay ergab für 98 % der AMI-Patienten einen Wert oberhalb des Cut-Offs von 3,3 ng/ml (97 % waren positiv für CK-MB Masse). Von den Patienten mit AMI, die initial ein negatives EKG [$n = 22$ (36 %)] aufwiesen,

hatten 82 % einen positiven cTnI-Schnelltest, 73 % ein positives quantitatives Ergebnis, aber nur 45 % eine erhöhte CK-MB-Aktivität (77 % positiv für CK-MB Masse). Dieses verdeutlicht die signifikant bessere initiale Sensitivität vom cTnI-Schnelltest gegenüber der CK-MB-Aktivitäts-Messung ($P < 0,01$) und dem cTnI-Immunoassay ($P < 0,05$) bei Patienten mit AMI und negativem EKG. Zwischen dem Schnelltest und der Konzentrationsbestimmung der CK-MB besteht zwar ein Sensitivitätsunterschied (82 % vs. 77 %) jedoch ist dieser nicht signifikant.

Erst durch den cTnI-Schnelltest kann also ein Großteil der AMI-Patienten, die bei Aufnahme ein negatives EKG und eine normale CK-MB-Aktivität haben, identifiziert und umgehend einer weiteren Therapie unterzogen werden. Aber auch die Bestimmung der CK-MB Masse erweist sich hier als ein sensitives Messverfahren zum Nachweis eines akuten Myokardinfarktes.

Von besonderem Interesse sind aber die Patienten, die ein erhöhtes kardiales Risiko haben, jedoch aber noch seltener als die AMI-Patienten ein diagnostisch zu verwertendes EKG und Erhöhungen der CK-MB-Aktivität haben. Bei diesen Patienten handelt es sich um Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP).

Von den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten mit IAP ($n = 98$) hatten $n = 56$ Patienten (57 %) Zeichen einer myokardialen Ischämie (ST-Senkung, T-Negativierung) im EKG und $n = 2$ (2 %) eine erhöhte CK-MB-Aktivität. Diesem gegenüber stehen $n = 21$ Patienten (21 %), die einen positiven cTnI-Schnelltest hatten und $n = 24$ Patienten (24 %), die ein positives quantitatives cTnI-Messergebnis aufwiesen. $n = 15$ Patienten (15 %) waren positiv für CK-MB Masse.

Die Tatsache, dass 21 % resp. 24 % der Patienten mit IAP cTnI-positiv sind, ist die Folge kleinster myokardialer Zellnekrosen, zu denen es im Rahmen einer IAP kommen kann. Der Anteil von 21 % (24%) ist vergleichbar mit Ergebnissen, die in anderen Studien erzielt worden sind (7, 29). Kardiales Troponin I ist also bei Patienten mit IAP der sensitivste Laborparameter, um kleinste myokardiale Nekrosen nachzuweisen und ist somit im Gegensatz zur CK-MB besser zur Diagnostik einer myokardialen Ischämie geeignet. So zeigte sich, dass cTnI (Schnelltest und Immunoassay) signifikant sensitiver als die CK (Masse und Aktivität) ist, um minimale Myokardläsionen zu erkennen.

Um zu unterstreichen, dass Patienten mit IAP ein erhöhtes kardiales Risiko haben, zeigen die Ergebnisse des Follow-up. Neben den Patienten mit AMI hatten die Patienten

mit IAP im Vergleich zu allen anderen Patientengruppen eine signifikant erhöhte Rate an kardialen Ereignissen (13 % vs. 1,4 % der Patienten mit SAP, NIHD und NCD).

Doch insbesondere die Patienten mit IAP und positivem cTnI-Test weisen ein erhöhtes kardiales Risiko auf. So hatten von den Patienten mit IAP und Ereignis 54 % einen positiven cTnI-Test (quantitativ, sowie qualitativ). Jedoch hatten nur 8 % der Patienten mit IAP und Ereignis eine erhöhte CK-MB-Aktivität, 46 % (6/13) wiesen Zeichen einer Ischämie im EKG auf. Bei der Massenbestimmung der CK-MB zeigten 23 % dieser Patienten ein positives Ergebnis.

In der Gruppe der Patienten mit IAP, bei denen es zu keinem Ereignis kam, beträgt der Anteil der cTnI-positiven 18 % (Schnelltest) bzw. 13 % (Immunoassay). Die CK-MB Aktivität war bei 1 %, die CK-MB Masse bei 12 % positiv und bei 57 % bestand im EKG der Hinweis auf eine myokardiale Ischämie. Demnach haben Patienten mit IAP und positivem cTnI-Test (quantitativ und qualitativ) ein 3,5fach höheres Risiko ein kardiales Ereignis zu erleiden als Patienten mit IAP und negativem cTnI-Test. Bezüglich der CK beträgt das relative Risiko bei der CK-MB Masse $RR = 2$, bei der CK-MB Aktivität $RR = 1$.

Diese Daten zeigen, dass der Nachweis von cTnI eine hohe diagnostische und prognostische Wertigkeit insbesondere bei den Patienten hat, die anhand anderer Parameter nicht erkannt würden. Es konnten also durch Anwendung des cTnI-Schnelltestes bzw. der quantitativen cTnI-Messung signifikant mehr Patienten, die ein hohes kardiales Risiko haben, erkannt werden als durch die CK-MB (**cTnI** vs. CK-MB Masse: $P < 0,05$; **cTnI** vs. CK-MB Aktivität: $P < 0,01$). Die Messung der CK-MB-Masse als auch der CK-MB Aktivität trägt hierzu nur mangelhaft bei. Zwar ist der Anteil der Patienten mit IAP und Ereignis, sowie pathologischen EKG-Veränderungen, mit 46 % sehr hoch, doch läßt sich daraus keine prognostische Aussage treffen, da in der Gruppe der Patienten mit IAP, bei denen es zu keinem Ereignis kam, sogar 57 % Zeichen einer Ischämie im EKG aufwiesen.

Auch bezogen auf alle Patienten, die im Verlauf ein kardiales Ereignis erlitten ($n = 27$), zeigt sich, dass cTnI am besten zur Risikostratifizierung geeignet ist. So waren von diesen Patienten am Tag des Einschluß in die Studie signifikant mehr Patienten cTnI-positiv (quantitativ und qualitativ) als CK-MB Masse-positiv ($P < 0,01$) und hochsignifikant mehr Patienten cTnI-positiv als CK-MB cat.-positiv ($P < 0,001$).

Wie bereits dargestellt weist das EKG nicht nur eine mangelnde Sensitivität auf, sondern auch die Spezifität ist eingeschränkt. So hatten $n = 29$ Patienten ohne AMI ein positives EKG; also ein falsch-positives EKG. Hiervon zählen $n = 14$ in die Gruppen der Patienten mit IAP, NIHD und SAP; auch $n = 15$ Patienten ohne eine kardiale Erkrankung (NCD) wiesen ein positives EKG auf.

Patienten mit einem richtig-positiven EKG ($n = 38$) erlitten in 26 % der Fälle ein kardiales Ereignis. Insgesamt kam es bei 16 % (11/68) der Patienten mit positivem EKG zu einem kardialen Ereignis. Es kam also bei 26 % der Patienten mit richtig-positivem EKG zu einem kardialen Ereignis und dieser Anteil liegt damit sogar höher als bei cTnI (Schnelltest: 21 %; Immunoassay: 24 %); doch aufgrund seiner mangelnden Spezifität ($n = 29$ falsch-positive EKGs) eignet sich das EKG nur mit Einschränkungen zur Risikostratifizierung. Auch ist es anhand des EKGs nicht möglich, wie oben dargestellt, in der Gruppe der Patienten mit IAP, Patienten mit hohem von denen mit niedrigem Risiko zu trennen.

Dass die Ableitung eines EKGs in der Diagnostik von Patienten mit V.a. ein ACS aber weiterhin ihre Berechtigung hat, zeigt der Befund, dass von den Patienten mit AMI, die bei Aufnahme einen negativen cTnI-Test hatten, 73 % ein positives EKG hatten.

Eine sehr gute Alternative zur Aktivitäts-Messung der CK-MB stellt deren Konzentrationsbestimmung (CK-MB-Masse) dar. So zeigt die Messung der CK-MB-Masse zu beiden Zeitpunkten eine hochsignifikant höhere Sensitivität ($P < 0,001$) als die der CK-MB-Aktivität, jedoch eine signifikant geringerer Spezifität ($P < 0,01$). Im Vergleich zum kardialen TnI weist die Messung der CK-MB Masse nach 4 Stunden eine signifikant geringere Sensitivität als der cTnI-Schnelltest auf ($P < 0,05$). Die quantitative cTnI-Messung hingegen weist bei Aufnahme sogar eine signifikant geringere Sensitivität als die CK-MB-Masse auf ($P < 0,05$). Bezüglich der Spezifität gibt es keine Unterschiede zwischen dem cTnI-Schnelltest, dem cTnI-Immunoassay und der CK-MB-Masse. Lediglich bei Aufnahme ist die Spezifität des cTnI-Immunoassays schwach signifikant höher als der Schnelltest ($P < 0,05$).

Dieses zeigt, dass die Messung der CK-MB-Masse die Labormethode der Wahl bei der Bestimmung der CK-MB ist.

Einschränkungen der CK-MB-Aktivität, sowie der CK-MB-Masse, in Bezug auf die aus den Ergebnissen zu schließenden diagnostischen und prognostischen Aussagen, zeigen die bereits dargestellten Ergebnisse der Patienten mit IAP, sowie der Patienten mit NCD, von welchen 4 % falsch positive Ergebnisse aufwiesen.

Der Vergleich von cTnI-Schnelltest und dem quantitativen Messverfahren mit dem AxSYM®-Immunoassay zeigt, dass nach unseren Daten der Schnelltest in Bezug auf die Sensitivität dem Immunoassay überlegen ist. Der Immunoassay wies in der Gruppe der Patienten mit IAP anteilig zwar eine höhere Sensitivität auf (24 % vs. 21 %), jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant.

Eine Differenzierung zwischen AMI und IAP und die Möglichkeit anhand der gemessenen cTnI-Konzentrationen eine prognostische Aussage zu treffen, ist aufgrund der vorliegenden Daten fragwürdig und scheint hinsichtlich der Therapie und Prognose der cTnI-positiven Patienten auch nicht relevant zu sein, da Patienten mit positivem cTnI-Test, unabhängig ob es sich um einen AMI oder eine IAP handelt, nach unseren Daten eine vergleichbare Morbidität und Mortalität haben und bei Patienten beider Gruppen prinzipiell die gleiche Therapie indiziert ist. Zwar weisen Patienten mit AMI höhere cTnI-Konzentrationen als Patienten mit IAP auf, doch bezüglich einer negativen Korrelation zwischen cTnI-Konzentration und kardialen Ereignis erhielten wir zweideutige Ergebnisse. So bestand diese negative Korrelation zwar für cTnI-positive Patienten mit IAP, jedoch nicht für Patienten mit AMI. cTnI-positive Patienten mit IAP und Ereignis wiesen höhere cTnI-Konzentrationen auf als cTnI-positive Patienten mit IAP ohne Ereignis. Ein gegensätzliches Ergebnis erhielten wir für die Patienten mit AMI. Hier waren die gemessenen cTnI-Konzentrationen bei den Patienten mit Ereignis niedriger als bei den AMI-Patienten ohne Ereignis, und das obwohl es bei den Patienten mit AMI im Follow-up häufiger als bei IAP-Patienten zu dem fatalen Ereignis Tod kam. Eine Risikostratifizierung allein anhand der cTnI-Konzentration ist nach unseren Daten nicht eindeutig möglich. Dies ist insofern interessant, als dass die Höhe der cTnI-Konzentration bei Patienten mit AMI ja auch ein Anhaltspunkt für die Größe des Infarktareals ist. Somit sind, neben der Höhe der cTnI-Konzentration und entsprechender Größe des Infarktareals, weitere Faktoren, wie das Ausmaß der Koronarsklerose, die linksventrikuläre Funktion, mikrovaskuläre Reperfusion, der Remodeling-Prozess und die durchgeführte Therapie von entscheidender Bedeutung für

das kardiale Risiko jedes einzelnen Patienten. Ein weiterer Grund für dieses ambivalente Ergebnis bei Patienten mit Ereignis und IAP bzw. AMI könnte sein, dass es bei Patienten mit IAP aufgrund einer nur partiellen Stenosierung der Koronargefäße, oder einer spontanen Reperfusion nach kurzerzeitiger Thrombosierung, zu einem stärkeren Wash-out des infarzierten Myokardareals kommt, wohingegen bei Patienten mit AMI (kompletter Koronarverschluß) und vielleicht höhergradiger KHK dieser Wash-out ohne frühzeitiger Therapie (Lyse, PTCA) ausbleibt. Folgt bei diesen Patienten nicht innerhalb weniger Stunden eine Therapie, ist der dadurch entstehende Myokardschaden irreversibel. Dies könnte auch eine Erklärung für die höhere Inzidenz an Todesfällen in der Gruppe der Patienten mit AMI im Follow-up sein.

Auch die Messdaten der Patienten mit Perimyokarditis (n = 2) zeigen, dass allein durch die cTnI-Konzentration keine Differenzierung zwischen Patienten mit PM und Patienten mit AMI möglich ist.

Aufgrund dessen, sowie aus Gründen der Praktikabilität, ist nach unseren Ergebnissen der Einsatz des Schnelltestes der quantitativen Messung vorzuziehen. Der Schnelltest kann unmittelbar an der Bettseite des Patienten angewendet werden und liefert nach kurzer Zeit (15 Minuten) ein Ergebnis. Die quantitative Messung würde den Bluttransport ins Labor und geschultes labortechnisches Personal, das 24-Stunden verfügbar ist, erfordern. Dies ist aufwendiger und geht mit einer zeitlichen Verzögerung bis zum Erhalt des Ergebnisses einher. Hinsichtlich der Kosten pro durchgeführten Test gibt es zwischen dem cTnI-Schnelltest und dem quantitativen Messverfahren keine Unterschiede; bei beiden Testen belaufen sich die Kosten auf circa Euro 9,-.

Obwohl in dieser Studie ein höherer cTnI-Cut-Off als der von Apple et al. Beschriebene ermittelt wurde, ergibt sich mit diesem Cut-off von 3,3 ng/ml 4 Stunden nach Aufnahme eine höhere diagnostische Sensitivität, als auch Spezifität (98,3 % und 93,3 %; Apple et al.: 91,8 % und 92,4 %); und das, obwohl die Zeit zwischen Schmerzbeginn und Erreichen der Notaufnahme in unserem Patientenkollektiv niedriger ist als in dem, welches Apple et al. untersucht haben. Von Apple et al. wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen der Schmerzbeginn bis zu 24 Stunden zurücklag [Wir: Median: 5,5 h (25te Quartile: 3 h bis 75te Quartile: 12 h); Apple: 11,6 h (2,3 h – 23,2 h)]. Ausserdem wurde in dieser Studie spätestens 6 Stunden nach Aufnahme die letzte Blutprobe untersucht, wohingegen Apple et al. Probenmaterial bis zu 24 Stunden nach

Aufnahme gewonnen haben. Vergleicht man die in dieser Studie ermittelte Sensitivität und Spezifität mit der Sensitivität und Spezifität, die Apple et al. für Patienten angeben, die in deren Kollektiv innerhalb von 12 Stunden nach Schmerzbeginn in die Notaufnahme kommen – also vergleichbar mit unserem Kollektiv - so zeigt sich bei uns eine bessere Sensitivität (98,3 bzw. 79,5 %), jedoch schlechtere Spezifität (93,3 bzw. 95,3 %).

Der ermittelte diagnostische Wert (Sensitivität, Spezifität) des AxSYM-Immunoassays mit dem ermittelten Cut-off von 3,3 ng/ml ist im Vergleich zu der Evaluierung von Apple et al. ein gutes Ergebnis. Trotz des höheren Cut-offs wurde von uns eine höhere Sensitivität erzielt, als die, die Apple et al. beschreiben; auch die Spezifität ist im Vergleich höher. Aufgrund der im Vergleich besseren Sensitivität wäre ein höherer Cut-off als 2,0 ng/ml zu befürworten, da wir ja innerhalb unseres Patientenkollektivs zeigen konnten, dass auch Patienten ohne Hinweis auf eine myokardiale Ischämie cTnI-Konzentrationen aufweisen, die sich dem Wert von 2,0 ng/ml stark nähern oder in Einzelfällen sogar überschreiten. Die Folge, dass ein höherer Cut-off eine höhere Spezifität bedingen würde, konnten wir nur bedingt zeigen. Vergleicht man die Spezifitäten, die anhand von Patientendaten ermittelt wurden, die spätestens 12 Stunden nach Schmerzbeginn die Notaufnahme erreichten, so zeigte sich in unserem Kollektiv trotz des höheren Cut-offs, der ja eigentlich eine höhere Spezifität bedingen würde, eine geringere Spezifität (93,3 vs. 95,3 %). Ein Grund dafür könnte sein, dass der Anteil der cTnI-positiven Patienten mit IAP im Kollektiv von Apple et al. niedriger ist als in unserem Kollektiv [Anteil am Gesamtkollektiv: 3,3 % (Apple et al.) gegenüber 6,4 %].

Um herauszufinden, ob sich die untersuchten Marker auch zur Diagnose eines AMI bei Patienten eignen, die nur kurze Zeit nach Schmerzbeginn die Notaufnahme erreichen, zeigte sich eine mangelnde Sensitivität aller Marker. Der cTnI-Schnelltest und die Messung der CK-MB-Konzentration zeigten bei Patienten, die innerhalb von 5 Stunden in die Notaufnahme kamen, mit 50 % die höchste Sensitivität im Vergleich zu den anderen Markern (cTnI-AxSYM: 36 %, CK-MB-Aktivität: 17 %). Die Sensitivität des AxSYM-Immunoassays mit 36 % entspricht der Sensitivität (36 %), die Apple et al. für Patienten beschreiben, die innerhalb von 5 Stunden randomisiert wurden. Um die ermittelten Sensitivitäten (Zeitraum < 5 h) besser beurteilen und vergleichen zu können, wurde noch die Sensitivität von Myoglobin mit dem ‚**Cardiac Reader**‘ (Roche

Diagnostics, Schweiz) bestimmt, da Myoglobin in der Literatur als der kardiale Marker beschrieben wird, der sich zum laborchemischen Nachweis eines AMI eignet, wenn die Patienten sehr früh nach Schmerzbeginn die Notaufnahme erreichen. Die Sensitivität von Myoglobin beläuft sich auf 58 %. Es hat somit die höchste Sensitivität. Diesen Ergebnissen zufolge eignen sich cTnI, CK-MB und auch Myoglobin jedoch nur mit großen Einschränkungen zum laborchemischen Nachweis eines AMI in den frühen Stunden nach dem Ereignis, da nur ca. jeder 2. Patient mit AMI laborchemisch erkannt werden kann. Auffällig ist jedoch, dass der cTnI-Schnelltest signifikant sensitiver ($P < 0,05$) als der cTnI-Immunoassay ist, um Patienten mit AMI früh (< 5 h nach Schmerzbeginn) laborchemisch zu identifizieren. Diese Befunde zeigen, dass die Suche nach einem kardialen Marker, der sich – auch kurz nach Schmerzbeginn - durch eine hohe Sensitivität und Spezifität auszeichnet, noch nicht am Ende sein sollte. Dabei muss es sich ja auch nicht nur um einen Marker handeln. Vorstellbar wäre auch eine Kombination von Markern, die sich gegenseitig, mit dem Resultat hoher Sensitivität und Spezifität, ergänzen. In diesem Zusammenhang seien die auf eine Entzündung hinweisenden Marker (C-reaktives Protein, Neopterin, Serumamyloid A und Fibrinogen) und verschiedene Indikatoren der Gerinnungsaktivierung (Fibrinogen und seine Spaltprodukte, t-PA, Thromboxan A_2/B_2 und von Willebrand Faktor) erwähnt, welche bei der Entstehung und Progression der Atherosklerose und des ACS eine entscheidende Rolle spielen.

Der cTnI-Schnelltest zeigt in dieser Arbeit zwar eine höhere Sensitivität als der cTnI-Immunoassay, doch insbesondere zur Beurteilung der Größe der Myokardnekrose und ob es nach einer Revaskulationstherapie (Lyse, PTCA/Stent) zu einer koronaren Reperfusion kommt, ist die quantitative cTnI-Messung unumgänglich. Mit dem cTnI-Schnelltest ist in diesen Fällen keine Aussage möglich. Ausserdem besteht beim cTnI-Schnelltest die Möglichkeit, dass er falsch abgelesen wird; insbesondere beim ungeübten Untersucher. Desweiteren ist eine exakte Einhaltung des Ablesezeitpunkts nötig, um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden. Die Möglichkeit dessen ist in einer Notaufnahme nicht obligat. Diese falsch-positiven Ergebnisse können dadurch zustande kommen, dass in Einzelfällen das Ablesefeld des Schnelltestes 15 Minuten nach Auftragen des Probenmaterials nachdunkelt und deshalb diese Nachdunkelung im Bereich des Testsignals als positives Ergebnis missgedeutet werden könnte. Somit

handelt es sich bei der quantitativen cTnI-Bestimmung mit dem Immunoassay um das objektivere Messverfahren.

Bezüglich der abschließenden Beurteilung und Evaluierung, des angewendeten cTnI-Immunoassays, insbesondere einer konkreten Cut-off-Bestimmung, ist sicherlich der Umfang der durchgeführten Studie ein limitierender Faktor. Doch betrachtet man die Gesamtheit der in dieser Studie und die von Apple et al. erzielten Daten, zeigt sich, dass der AxSYM®-Immunoassay durchaus zum diagnostischen Einsatz bei Patienten mit V.a. ein ACS geeignet ist. Insbesondere bei der Erkennung kleinster myokardialer Zellnekrosen – Patienten mit IAP – zeigt er eine hohe Sensitivität (24%) und ist eben auch bei diesen Patienten zur Risikostratifizierung geeignet. Desweiteren konnten Apple et al. zeigen, dass der AxSYM®-Immunoassay in seiner diagnostischen Wertigkeit vergleichbar mit den Immunoassays ist, die zur Zeit auf dem Markt sind; bei diesen handelt es sich um den Stratus-, OPUS- und Access-Immunoassay (DADE Behring, Behring Diagnostics und Beckmann Instruments). Desweiteren zeigt er eine ausgezeichnete Spezifität (96 %) bei Patienten mit Skelett-Muskelerkrankungen, Niereninsuffizienz und Patienten, die einer nicht-kardialen Operation unterzogen wurden (7).

Aufgrund der vorliegenden Daten stellt sich die Frage, ob es überhaupt noch sinnvoll ist, Patienten mit thorakalen Schmerzen nach klinischer Symptomatik, EKG-Befund und CK-Ergebnis in Gruppen mit AMI, IAP, SAP, NIHD und NCD zu differenzieren, um daraus Schlüsse für eine adäquate Therapie zu ziehen. Denn es zeigt sich ja, dass insbesondere Patienten, die einen positiven cTroponin I-Test aufweisen, ein hohes kardiales Risiko haben. Es könnte also diagnostisch wertvoll und von therapeutischem Nutzen sein, Patienten, die mit linksthorakalen Schmerzen, also mit V.a. ein Akutes CoronarSyndrom (ACS), in die Notaufnahme kommen, nach dem Ergebnis des cTroponin I-Testes zu klassifizieren; also in eine cTnI-positive und eine cTnI-negative Gruppe, um dann im Falle eines positiven cTnI-Testes eine adäquate Therapie, wie z.B. eine koronare Intervention und/oder die Gabe eines Thrombozyten-Aggregationshemmers (abciximab/Reopro®, Tirofiban/Aggrastat®), einzuleiten. Gerade in Bezug auf diese Medikamente der neuen Generation konnten Studien zeigen, dass Patienten mit positivem Troponin-Test von der Therapie mit GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten in hohem Maße profitieren (40, 45).

Die Klassifizierung in diese Patientengruppen und die Tatsache, dass kardiales Troponin I auch schon bei kleinsten Myokardnekrosen (Patienten mit IAP) ins Blut freigesetzt wird, führt auch dazu, dass die Spezifität von kardialem Troponin I — bei deren Berechnung ja die positiven Testergebnisse von Patienten mit IAP ‚fälschlicherweise‘ als falsch positiv-beurteilt werden — im Vergleich zur Kreatin-Kinase relativ schlechter ist. Da ja die Messung der Kreatin-Kinase-Aktivität nur in Ausnahmefällen ein positives Ergebnis bei Patienten mit IAP liefert, ist die Anzahl der ‚falsch-positiven‘ Ergebnisse dementsprechend nicht so hoch und die Spezifität sogar signifikant besser. Bezieht man nämlich die Ergebnisse der Patienten mit IAP in die Berechnung der Spezifität nicht mit ein, so ergibt sich für cTnI (qualitativ und quantitativ) eine höhere Spezifität als für die CK (Masse und Aktivität) (100 % vs. 98 %).

Ein positiver cTnI-Test kann auch den Patientenkreis einengen, bei denen eine interventionelle Therapie (PTCA/Stent, ACVB) indiziert ist. So zeigen unsere Daten, dass 76 % der Patienten, bei denen Revaskulationsmaßnahmen nötig waren, einen cTnI-positiven Test aufwiesen. Demgegenüber waren nur bei 7 % der Troponin-I-negativen Patienten interventionelle Therapien indiziert.

Doch nicht nur ein positiver cTnI-Test ist von diagnostischer, therapeutischer und prognostischer Bedeutung.

Vielmehr kann bei Patienten, die sich mit V. a. auf ein ACS in der Notaufnahme vorstellen, durch einen zweimalig durchgeführten cTnI-Test mit negativem Ergebnis (bei Aufnahme und nach 4 Stunden) der Schluß gezogen werden, dass kein erhöhtes kardiales Risiko besteht.

Denn in der Gruppe der Patienten mit negativem cTnI-Test kam es nur in 3 % der Fälle zu einem kardialen Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus. In der Gruppe der Patienten mit positivem cTnI-Test erlitten dagegen 22 % der Patienten ein kardiales Ereignis.

Somit kommt es bei jedem 5ten Patienten mit positivem cTnI-Test im Verlauf zu einem kardialen Ereignis, wohingegen nur jeder 30ste Patient, der cTnI-negativ war, ein kardiales Ereignis erlitt. Patienten, die mit V.a. auf ein ACS in die Notaufnahme kommen und cTnI-positiv sind, haben ein 3,6fach höheres kardiales Risiko, als die Patienten, die cTnI negativ sind.

Somit kann ein negativer cTnI-Test auch die Entscheidungsfindung des behandelnden Arztes, insbesondere in Bezug auf eine mögliche Entlassung aus dem Notaufnahme, erleichtern. Unnötige stationäre Aufnahmen von Patienten, bei denen kein cTnI nachweisbar ist und somit ein geringes kardiales Risiko besteht, wären also durch Anwendung des cTnI-Testes vermeidbar; Kosten für den stationären Aufenthalt könnten eingespart werden. Jedoch soll ein negativer cTnI-Test den Patienten nicht von jeglicher weiterer Diagnostik befreien. Eine Abklärung der Gründe für die thorakalen Schmerzen sollte in solchen Fällen dann jedoch ambulant erfolgen.

Die Vorgehensweise zur Diagnosefindung und Behandlung eines Patienten, der sich mit thorakalen Schmerzen in der Notaufnahme vorstellt, könnte also folgendermaßen aussehen:

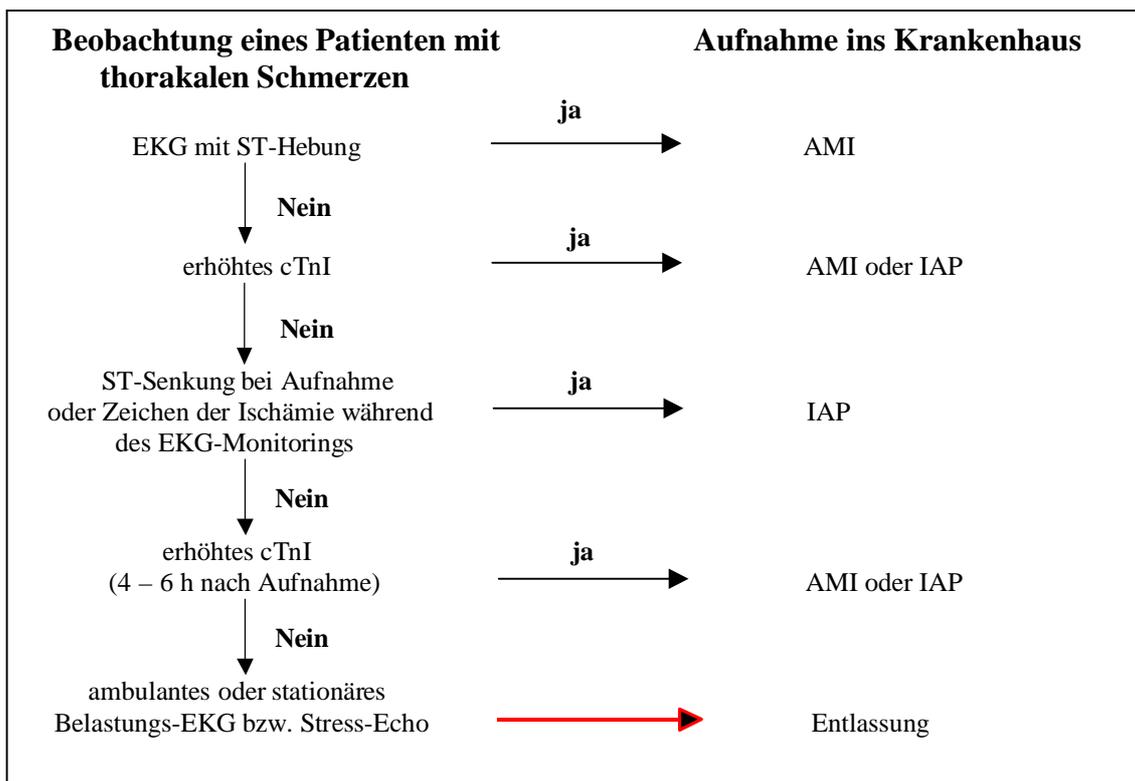


Abb. 21: Behandlungsprotokoll in der Notaufnahme (nach Klootwijk P, Hamm C:
Acute coronary syndromes: diagnosis. *Lancet* 1999; 353 Suppl 2: S II 10-5)

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass der Einsatz des qualitativen cTnI-Schnelltestes bei Patienten mit Verdacht auf ein ACS die laborchemische Methode der Wahl ist, um Hochrisiko-Patienten mit hoher Sensitivität und Spezifität zu erkennen.

Es stellt sich also die Frage, ob es nicht an der Zeit ist, dass der cTnI-Nachweis die CK-Messung in der täglichen Routine ablöst, denn die Kreatin-Kinase (insbesondere deren Aktivitätsbestimmung) erweist sich als ein Marker, der nicht die ausreichende Sensitivität und Spezifität besitzt, um Patienten mit ACS und erhöhtem kardialen Risiko zu identifizieren. Die Messung der CK-MB-Konzentration erweist sich zwar als diagnostisch wertvoller als die Messung der Aktivität, doch bringt sie im Vergleich zum cTnI keine zusätzlichen Informationen und eignet sich nur bedingt zur Risikostratifizierung.

Die klinische Anamnese, EKG-Ableitung und der cTnI-Test sollten das diagnostische Trias der Wahl sein, um Patienten mit ACS adäquat zu behandeln.

Trotz der höheren Sensitivität des cTnI-Schnelltestes gegenüber dem AxSYM-Immunoassay sollte es das Ziel weiterer Forschung und Studien sein, ein laborchemisches Verfahren zu finden, um mit hoher Sensitivität und Spezifität cTnI quantitativ bestimmen zu können. Dieses Messverfahren sollte weltweit standardisiert werden, um Studienergebnisse besser vergleichbar zu machen.

Neben der hohen diagnostischen Wertigkeit eines cTnI-Immunoassay wäre auch eine einfache praktische Anwendbarkeit des Meßverfahrens wünschenswert, um die Vorteile des cTnI-Schnelltestes bezüglich der Praktikabilität auch bei einem quantitativen Messverfahren zu haben.

So ist ein cTnI-Immunoassay realistisch und wünschenswert, der mit hoher diagnostischer Wertigkeit, cTnI quantitativ aus Vollblut innerhalb weniger Minuten bestimmen kann. Dieses Meßverfahren sollte auch ohne großen Aufwand in der Notaufnahme durchführbar sein. Der US-amerikanische Hersteller DADE hat mit der Entwicklung des *Stratus CS* in dieser Hinsicht einen großen Schritt nach vorne gemacht.

Die wissenschaftlichen Anstrengungen vieler Firmen und die Gründung der ‚*American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization*‘ eröffnen in dieser Hinsicht viele Möglichkeiten, um ein den Ansprüchen genügendes Testverfahren zu finden.

6. Zusammenfassung

Die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes basiert traditionell auf den WHO-Kriterien. Bei 50 % der Patienten mit AMI ist das Aufnahme-EKG jedoch diagnostisch nicht hilfreich. Auch die Messung der Kreatin-Kinase-Aktivität (CK) weist eine eingeschränkte Sensitivität auf und der Schmerz ist häufig atypisch.

Stellen akuter transmuraler Myokardinfarkt und stabile Angina pectoris die zwei Enden eines Spektrums dar, so finden sich dazwischen fließend weitere Manifestationen der KHK, die von der instabilen Angina pectoris über den intramuralen bis zum transmuralen Myokardinfarkt reichen. Zusammengefaßt werden diese in dem neuen pragmatischen Begriff des Akuten Coronarsyndroms (ACS). Dem ACS liegt pathogenetisch eine Thrombusapposition bei Plaqueeufbruch zugrunde, welche je nach Ausmaß zu myokardialen Mikroinfarzierungen (IAP) oder zu transmuralen Infarzierungen führen kann. Die Diagnose eines ACS beschreibt einen Hochrisikopatienten und ist bei atypischer Symptomatik, dem Fehlen typischer EKG-Veränderungen und normaler CK-Aktivität nicht immer leicht zu stellen.

Ziel dieser prospektiven Studie war es, eben diese Hochrisikopatienten in dem sehr heterogenen Kollektiv, welches sich in der Notaufnahme mit thorakalen Schmerzen repräsentiert, zu identifizieren. Dies sollte durch die Anwendung eines qualitativen (Schnelltest) und quantitativen Nachweisverfahren (ELISA) von kardialem Troponin I (cTnI) erfolgen, da sich cTnI in den vergangenen Jahren als sensitiver und hochspezifischer Marker zum Nachweis von Myokardläsionen, insbesondere auch von Mikroinfarzierungen, die durch die CK nicht erkannt werden, erwiesen hat. Neben cTnI wurde auch die CK-MB-Aktivität und die CK-MB-Konzentration (Masse) bestimmt. Die quantitative cTnI-Messung erfolgte mit einem neuen ELISA, einem Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA), der sich durch seine kurze Testdauer auszeichnet. Bei diesem ELISA sollte im Rahmen dieser Studie die Cut-off-Konzentration bestimmt und seine klinische Anwendbarkeit geprüft werden.

Es wurden 375 Patienten eingeschlossen. Bei jedem Patienten wurde bei Aufnahme und nach 4 Stunden Blut entnommen. Desweiteren wurden eine Anamnese durchgeführt und das initiale EKG beurteilt. Alle bedeutenden kardialen Ereignisse (Tod, AMI, PTCA/ACVB), zu denen es während des Krankenhausaufenthaltes oder in den 30 Tagen nach Entlassung kam, wurden dokumentiert.

Sowohl der cTnI-Schnelltest, als auch der cTnI-Immunoassay, zeigten eine hohe Sensitivität zum Nachweis eines AMI (nach 4 Stunden: 100 % resp. 98,3 %). Die Sensitivität der CK-MB-Aktivität beträgt 68,8 % (CK-MB-Masse: 96,7 %). Der Bestimmung der Sensitivität und Spezifität des cTnI-Immunoassays liegt die ermittelte Cut-off-Konzentration von 3,3 ng/ml zugrunde.

Patienten mit IAP wiesen in 21 % (Schnelltest) bzw. 24 % der Fälle (cTnI-Immunoassay) ein positives cTnI-Ergebnis auf (2 % hatten erhöhte CK-MB-Aktivität; CK-MB Masse: 15 %). Im Rahmen des klinischen und postklinischen Verlaufes zeigte sich, dass gerade Patienten mit IAP ein hohes kardiales Risiko, vergleichbar dem der Patienten mit AMI, haben. Gerade bei diesen Patienten erwies sich cTnI als wertvoller prognostischer Parameter. So waren 54 % der Patienten mit IAP und kardialen Ereignis cTnI-positiv (8 % für CK-MB-Aktivität, CK-MB Masse: 23 %). Dem gegenüber stehen die Patienten mit IAP, aber ohne Ereignis: Hier waren 18 % cTnI-positiv (1 % für CK-MB-Aktivität; CK-MB Masse: 12 %). Kardiales Troponin I ist also signifikant sensitiver, um Hochrisikopatienten zu erkennen, die durch die herkömmliche Diagnostik (EKG, CK) nicht identifiziert werden würden.

Betrachtet man das Gesamtpatientenkollektiv, so war bei 21 % (Schnelltest) bzw. 22 % der Patienten (cTnI-Immunoassay) ein positives cTnI-Ergebnis mit einem kardialen Ereignis assoziiert. Jedoch kam es nur bei 3 % der Patienten mit negativem cTnI-Test zu einem Ereignis. Das relative kardiale Risiko in der cTnI-positiven Gruppe ist 3,6fach höher als in der cTnI-negativen Gruppe. Der qualitative als auch der quantitative cTnI-Nachweis zeigten sich also als sensitive Verfahren, um Patienten mit hohem, als auch mit niedrigem kardialen Risiko zu identifizieren; und erleichtern somit auch die Entscheidungsfindung bezüglich einer weiteren Therapie. In diesem Zusammenhang sei die hohe therapeutische Nutzen von Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten bei Patienten mit positivem Troponin-Test erwähnt.

Im Vergleich von Schnelltest und cTnI-Immunoassay zeigte der Schnelltest eine höhere diagnostische Sensitivität bei gleicher Spezifität als der cTnI-Immunoassay (Sensitivität: 100 % vs. 98,3 %; Spezifität: 93 % vs. 93,3 %). Bei Aufnahme ist die Sensitivität des cTnI-Schnelltestes signifikant höher als der cTnI-Immunoassay ($P = 0,05$). Die Übereinstimmung der Ergebnisse des cTnI-Schnelltests und des cTnI-Immunoassays beträgt $\kappa = 0,94$ (95 % CI).

7. Literaturverzeichnis

1. Abbas SA, Glazier JJ, Wu AH, Dupont C, Green SF, Pearsall LA, Waters DD, McKay RG: Factors associated with the release of cardiac troponin T following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1996; 19 (10): 782-6
2. Adams JE III, Abendschein D, Jaffe AS: Biochemical markers of myocardial injury: Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88: 750-63
3. Adams JE III, Bodor GS, Dávila-Román VG: Cardiac Troponin I, a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101- 6.
4. Adams JE III, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Dávila-Román VG, Bodor GS, Ladenson JH, Jaffe AS: Diagnosis of perioperative infarction with measurements of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994; 330: 670- 4
5. Adgey AA: An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am Heart J* 1998; 135: 43-55
6. Apple FS, Scott SW, Hoeft P, Skeate R, Voss E, Dahlmeier BA, Preese LM: Prognostic value of serum cardiac Troponin I and T in chronic dialysis patients: A 1-year outcome analysis. *Am J Kid Dis* 1997; 29 (3): 339-403
7. Apple FS, Maturen AJ, Mullins RE, Painter PC, Pessin-Minsley MS, Webster RA, Flores JS, DeCresce R, Fink DJ, Buckley PM, Marsh J, Ricchiuti V, Christenson RH: Multicenter clinical and analytical evaluation of the AxSYM troponin-I immunoassay to assist in the diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999; 45: 206-12
8. Attali P, Aleil B, Petitpas G, Depoli F, Wiesel ML, Wuillermin A, Cazenave JP, Mossard JM: Sensitivity and long-term prognostic value of cardiac troponin-I increase shortly after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1998; 21 (5): 353-6
9. Bakker AJ, Koelemay MJW, Gorgels JPMC, van Vlies B, Smits R, Tijssen JGP, Haagen FDM: Troponin T and myoglobin at admission: value of early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1994; 15: 45-53

10. Bertinchant JP, Larue C, Pernell I, Ledermann B, Fabro-Peray P, Beck L, Calzolari C, Trinquier S, Nigond J, Pau B: Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1996; 29: 587-94
11. Bhayana V, Gougoulas T, Cohoe S, Anderson AR: Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem* 1995; 41: 312-17
12. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH: Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem* 1992; 38 (11): 2203-14
13. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS: Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995; 41: 1710-5
14. Bodor GS, Survant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS: Cardiac troponin T im normal and regenrating human skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43: 476-84
15. Brush JE Jr, Brand DA, Acampora D, Chalmer B, Wackers FJ: Use of the initial electrocardiogram to predict in-hospital complications of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 312: 1137-41
16. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E for the TIMI III Registry ECG Ancillary Study Investigators: The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q Wave myocardial infarction: Results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133-40
17. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM: Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 915-20
18. Cummins B, Auckland ML, Cummins P: Cardiac-specific troponin-I radio-immunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987; 113 (6): 1333-44

19. Cummins B, Russell G, Cummins P: A monoclonal antibody that distinguishes phospho- and dephosphorylated forms of cardiac troponin-I. *Biochem Soc Trans* 1991; 19: 161S
20. Dasgupta A, Banerjee SK, Datta P: False-positive troponin I in the MEIA due to the presence of rheumatoid factors in serum. Elimination of this interference by using a polyclonal antisera against rheumatoid factors. *Am J Clin Pathol* 1999; 6: 753-6
21. Davies E, Gawad Y, Takahashi M, Shi Q, Lam P, Styba G, Lau A, Heeschen C, Usategui M, Jackowski G: Analytical performance and clinical utility of a sensitive immunoassay for determination of human cardiac troponin I. *Clin Biochem* 1997; 30 (6): 479-90
22. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR: Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986; 73 (3): 418-27
23. Dooley M, Goa KL: Lamifiban. *Drugs* 1999; 57: 215-21
24. Egbertson MS, Chang CT, Duggan ME, Gould RJ, Halczenko W, Hartmann GD, Laswell WL, Lynch JJ Jr, Lynch RJ, Manno PD: Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 2. Optimization of a tyrosine template as a mimic for Arg-Gly-Asp. *J Med Chem* 1994; 37 (16): 2537-51
25. Ellis K: Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83 (3): 1107-9
26. Eyre HJ, Akkari PA, Meredith C, Wilton SD, Callen DC, Kedes L, Laing NG: Assignment of the human slow skeletal muscle troponin gene (TNNI1) to 1q32 by fluorescence in situ hybridisation. *Cytogenet Cell Genet* 1993; 62: 181-2
27. Falk E: Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708
28. Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92 (3): 657-71

29. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D, Rusticali F, Jaffe AS: Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 2053-59
30. George SK, Singh AK: Current markers of myocardial ischemia and their validity in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 1999; 8 (6): 719-22
31. Gibler WB, Young GP, Hedges JR, Lewis LM, Smith MS, Carleton SC, Aghababian RV, Jordan RO, Jackson Allison E, Otten EJ, Makens PK, Hamilton C, The Emergency Medicine Cardiac Research Group: Acute myocardial infarction in chest pain patients with nondiagnostic ECG's: serial CK-MB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 504-12
32. Goa KL, Noble S: Eptifibatide: a review of its use in patients with acute coronary syndromes and/or undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 1999; 57: 439-62
33. Greiling H, Gressner M: Herz- und Skelettmuskulatur in ‚Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie‘; 3. Auflage. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1994), S. 779-81
34. Grimm RH, Tillinghast S, Daniels K, Neaton JD, Mascioli S, Crow R, Pritzker M, Prineas RJ: Unrecognized myocardial infarction: Experience in the multiple risk faktor intervention trial (MRFIT). *Circulation* 1987; 75 (Suppl II): II-6-II-8
35. Haller C, Zehelein J, Remppis A, Müller-Bardoff M, Katus HA: cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absences of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem* 1998; 44: 930-8
36. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA: Thr prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-50
37. Hamm CW, Katus HA: New biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 355-60
38. Hamm CW: Neue Perspektiven der Therapie der instabilen Angina pectoris. *Herz* 1996; 21: 37-43
39. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T: Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T and troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648-53

40. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Koostra J, Simoons ML: Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340 (21): 1623-9
41. Hamm CW: Risk stratifying acute coronary syndromes: gradient of risk and benefit. *Am Heart J* 1999; 138: 6-11
42. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB: Production of C-reactive protein and risk of coronary artery events in stable and unstable angina. European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. *Lancet* 1997; 349(9050): 462-6
43. Heeschen C, Goldmann BU, Moeller RH, Hamm CW: Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1998; 44 (9): 1925-1930
44. Heeschen C, Goldmann BU, Langenbrink L, Matschuk G, Hamm CW: Evaluation of a rapid whole blood ELISA for quantification of troponin I in patients with acute chest pain. *Clin Chem* 1999; 45 (10): 1789-96
45. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD: Troponin concentration for risk stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management. *Lancet* 1999; 354 (9192): 1757-62
46. Hunkeler NM, Kullman J, Murphy AM: Troponin I isoform expression in human heart. *Circ Res* 1991; 69: 1409-14
47. Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V, Harter H, Roberts R: Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 1984; 104 (2): 193-202
48. Jurlander B, Clemmensen P, Wagner GS, Grande P: Very early diagnosis and risk stratifikation of patients admitted with suspected acute myocardial infarction by the combined evaluation of a single serum value of cardiac troponin-T, myoglobin, and creatine kinase MB. *Eur Heart J* 2000; 21 (5): 382-9

49. Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS: Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 1954; 34: 126-33
50. Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Pettersson K, Lovgren T, Severina ME, Pulkki K, Vuopio-Pulkki LM, Gusev NB: Troponin I is released in bloodstream of patients with acute coronary myocardial infarction not in free but as a complex. *Clin Chem* 1997; 43: 1379-85
51. Katrukha AG, Bereznikova AV, Filatov VL, Esakova TV, Kolosova OV, Pettersson K, Lövgren T, Bulargina TV, Trifonov IR, Gratsiansky NA, Pulkki K, Voipio-Pulkki LM, Gusev NB: Degradation of cardiac troponin I: implication of reliable immunodetection. *Clin Chem* 1998; 44: 2433-2440
52. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern G, Kuebler W: Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-12
53. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U: Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38: 386-93
54. Keshgegian AA, Feinberg NV: Serum creatine kinase MB isoenzyme in chronic muscle disease. *Clin Chem* 1984; 30: 575-8
55. Kloosterboer HJ, Stoker-de Vries SA, Hommes FA: The development of creatine kinase in rat skeletal muscle. Changes in isoenzyme ratio, protein, RNA and DNA during development. *Enzyme* 1976; 21: 448-58
56. Kobayashi Y, Sasai Y, Nakamura N, Katagiri T: Studies on the Na-K-ATPase in myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1981; 45 (11): 1256-63
57. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M: Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy. *Circulation* 1985; 71: 709-16
58. Kooman JO, Leunissen KM: Cardiovascular aspects in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2 (5): 791-7
59. Lal SM, Nolph KD, Hain H, Moore HL, Khanna R, van Stone JC, Twadowski ZJ: Total creatine kinase and isoenzymes fractions in chronic dialysis patients. *Int J Artif Organs* 1987; 10 (2): 72-6

60. Larue C, Calzolari C, Bertinchant JP, Leclercq F, Grolleau R, Pau B: Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1993; 39 (6): 972-9
61. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP: Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-9
62. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati G, Vincenci M: Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80: 88-90
63. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Acampora D, Stasiulewicz C, Walshon J, Terranova G, Gottlieb L, Goldstein-Wayne B, Copen D, Daley K, Brandt AA, Mellors J, Jakubowski R, Cook EF, Goldman L: Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol* 1987; 60: 219-24
64. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Cook F, Acampora D: Sensitivity of routine clinical criteria for diagnosing myocardial infarction within 24 hours of hospitalization. *Ann Intern Med* 1987; 106: 181-6
65. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331 (7): 417-24
66. Löffler G, Petrides P: Der kontraktile Apparat der Muskelzelle, in ‚Biochemie und Pathobiochemie‘; 5. Auflage. Springer-Verlag, Heidelberg (1997), S. 950
67. Lyon GE, Muhlebach S, Moser A, Massod R, Paterson BM, Buckingham ME, Perriard JC: Developmental regulation of creatine kinase gene expression by myogenic factors in embryonic mouse and chick skeletal muscle. *Development* 1991; 113: 1017-29
68. Ma KW, Brown DC, Steele BW, From AH: Serum creatine kinase MB activity in long-term hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1981; 2: 164-6
69. Mair J, Dienstl F, Puschendorf B: Cardiac troponin T in the diagnosis of myocardial injury. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29 (1): 31-57
70. Mair J: Markers for early diagnosis of myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 1553-4

71. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf P: Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995; 41 (9): 1266-72
72. Martin AF, Orłowski J: Molecular cloning and developmental expression of the rat cardiac-specific isoform of troponin I. *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23: 583-8
73. Martin GS, Becker BN, Schulmann G: Cardiac troponin-I accurately predicts injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1709-12
74. McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP: Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 579-82
75. McClellan KJ, Goa KL: Tirofiban. A review of its use in acute coronary syndromes. *Drugs* 1998; 56: 1067-80
76. McDonough JL, Arrell DK, Van Eyk JE: Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 1999; 84: 9-20
77. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW: Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43 (6): 976-82
78. McNeil AR, Marshall M, Ellis CJ, Hawkins RC: Why is troponin T increased in the serum of patients with end-stage renal disease? *Clin Chem* 1998; 44: 2377-8
79. Missov E, Calzolari C, Pau B: Circulating troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-8
80. Möckel M, Schindler R, Knorr L, Müller C, Heller G Jr; Stork TV, Frei U: Prognostic value of cardiac troponin T and I elevations in renal disease patients without acute coronary syndromes: a 9-month outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1489-95
81. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90 (2): 775-8

82. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E: C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-5
83. Neumeier D, Prellwitz W, Wurzburg U, Bundobler M, Olbermann M, Just H-J, Knedel M, Lang H: Determination of creatine kinase isoenzyme MB activity in serum using immunological inhibition of creatine kinase M subunit activity. Activity kinetics and diagnostic significance in myocardial infarction. *Clin Chem Acta* 1976; 73 (3): 445-51
84. Nosanchuk JS, Combs B, Abbott G: False increase of troponin I attributable to incomplete separation of serum. *Clin Chem* 1999; 45: 714
85. Ohman E, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, O'Hanesian MA, Wagner GS, Kleimann NS, Harrel FE, Califf RM, Topol EJ, for the GUSTO-IIa Investigators: Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-41
86. Panthegini M, Bonora R, Pagani F, Buffoli F, Cuccia C: Rapid, highly sensitive immunoassay for determination of cardiac troponin I in patients with myocardial cell damage. *Clin Chem* 1997; 43: 1464-5
87. Piper HM, Schwartz P, Spahr R, Huter JF, Spiekermann PG: Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16 (4): 385-8
88. Porter GA, Norton T, Bennett B: Troponin T, a predictor of death in chronic haemodialysis patients. *Eur Heart J* 1998; 19 (Supplement N): N 34- N 37
89. Prellwitz W, Hafner G, Rupprecht HJ, Meyer J: Diagnostische und differentialdiagnostische Wertigkeit der Troponine. *Med Klein* 1996; 91: 336-42
90. PRISM Study Investigators: A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM). *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505
91. Puleo PR, Guadagno PA, Roberts R, Scheel MV, Marian AJ, Churchill D, Perryman MB: Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subforms of creatine kinase-MB. *Circulation* 1990; 82: 759-64

92. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, Ali N, Obermueller SD, Triana JF, Zimmermann JL, Perryman MB, Roberts R: Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331 (9): 561-6
93. Remppis A, Scheffold T, Karrer O, Zehelein J, Hamm C, Grünig E, Bode C, Kübler W, Katus HA: Assessment of reperfusion of the infarct zone after acute myocardial infarction by serial cardiac troponin T measurements in serum. *Br Heart J* 1994; 71: 242-8
94. Remppis A, Scheffold T, Greten J, Haass M, Greten T, Kübler W, Katus HA: Intracellular compartmentation of troponin T: Release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 793-803
95. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336 (14): 973-9
96. Robbins MJ, Epstein EM, Shah S: Creatine kinase subform analysis in hemodialysis patients without acute coronary syndromes. *Nephron* 1997; 76 (3): 296-9
97. Rude RE, Poole KW, Muller JE, Turi Z, Ruthrtford J, Parker C, Roberts R, Raabe DS Jr, Gold HK, Stone PH, et al.: Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. *Am J Cardiol* 1983; 52: 936-42
98. Schettler G, Greten H: ‚Koronare Herzkrankheit‘ in: Lehrbuch der Inneren Medizin; 9. Auflage. Thieme-Verlag, Stuttgart (1998): S. 30-5
99. Schror K: Anti-integrins – new platelet function inhibitors for therapy and prevention of acute coronary syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111 (3): 90-7
100. Shi Q, Ling M, Zhang M, Kadujevic L, Liu S, Laurino JP: Degradation of cardiac troponin I in serum complicates comparisons of cardiac troponin I assays. *Clin Chem* 1999; 45 (7): 1018-25

101. Shyu KG, Kuan PL, Cheng JJ, Hung CR: Cardiac troponin T, creatine kinase, and its isoform release after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty with or without stenting. *Am Heart J* 1998; 135: 862-7
102. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS: Elevations of cardiac troponin I with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95 (1): 163-8
103. Spectral Diagnostics (1998) *Spectral Cardiac STATus® Troponin I Schnelltest*; Packungsbeilage, S. 6-7
104. Swaanenburg JC, Klaase JM, DeJongste MJ, Zimmermann KW, ten Duis HJ: Troponin I, troponin T, CK-MB-activity and CK-MB mass as markers for the detection of myocardial contusion in patients who experienced blunt trauma. *Clin Chim Acta* 1998; 272: 171-81
105. The CAPTURE Study: Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 1429-35
106. The EPIC Investigation: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61
107. Theroux P: A pathophysiologic basis for the clinical classification and management of unstable angina. *Circulation* 1987; 75: 103-9
108. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF: Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999; 353: 227-31
109. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L: Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-10
110. Vallins WJ, Brand NJ, Dabhade N, Butler-Browne G, Yacoub MH, Barton PJ: Molecular cloning of human cardiac troponin I using polymerase chain reaction. *FEBS Lett* 1990; 270: 57-61
111. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaque is characterized by

- an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89 (1): 1557-66
112. Van Eyk JE, Powers F, Law W, Larue C, Hodges RS, Solaro RJ: Breakdown and release of myofilament proteins during ischemia/reperfusion in rat hearts: identification of degradation products and effects on the pCa-force relation. *Circ Res* 1998; 82: 261-71
 113. Vasudevan G, Mercer DW, Varat MA: Lactic dehydrogenase isoenzyme determination in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1978; 6: 1055-7
 114. Vaidya HC: Myoglobin. *Lab Med* 1992; 23 (5): 306-10
 115. ver Elst KM, Chapelle JP, Boland P, Demolder JS, Gorus FK: Analytic and clinical evaluation of the Abbott AXSYM cardiac troponin I assay. *Am J Clin Pathol* 1999; 112 (6): 745-52
 116. Wade R, Eddy R, Shows TB, Kedes L: cDNA sequence, tissue-specific expression, and chromosomal mapping of the human slow-twitch skeletal muscle isoform of troponin I. *Genomics* 1990; 7: 346-57
 117. Willging S, Keller F, Steinbach G: Specificity of cardiac troponins I and T in renal disease. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 87-92
 118. Wilson DH, Laird DM, Forsythe CM, Biegalski TT, Keller AL, Herrmann RJ: Antibody selection for the Abbott AxSYM troponin I assay. *Clin Chem* 1999; 45: 2293-4)
 119. Wu AH, Wang XM, Gornet TG, Ordóñez-Llanos J: Creatine kinase MB isoforms in patients with skeletal muscle injury: ramification eor early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1992; 38 (12): 2396-400
 120. Wu AH, Valdes R, Apple FS, Gornet T, Stone MA, Mayfield-Stokes S, Ingersoll-Stroubos AM, Wiler B: Cardiac troponin-T immunoassay for diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1994; 40: 900-7
 121. Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KB, Bodor G, for the American Association For Clinical Chemistry Subcommittee On cTnI Standarization: Characterisation of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem* 1998; 44: 1198-208

122. Wurzburg U, Hennrich N, Lang H, Prellwitz W, Neumeier D, Knedel M: Bestimmung der Aktivität von Creatinkinase MB im Serum unter Verwendung inhibierender Antikörper. *Klin Wschr* 1976; 54: 357-60
123. Yasmineh WG, Ibrahim GA, Abbasnezhad M, Awad EA: Isoenzyme distribution of creatine kinase and lactate dehydrogenase in serum and skeletal in Duchenne muscular dystrophy, collagen disease, and other muscular disorder. *Clin Chem* 1978; 24: 1985-89
124. Yeo KJ, Storm CA, Li Y, Jayne JE, Brough T, Quinn-Hall KS, Fitzmaurice TF: Performance of the enhanced Abbott AxSYM cardiac troponin I reagent in patients with heterophilic antibodies. *Clin Chim Acta* 2000; 292 (1-2): 13-23
125. Zaman Z, De Spiegeleer S, Gerits M, Blanckaert N: Analytical and clinical performance of two cardiac troponin I immunoassays. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37 (9): 889-97

8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Hamm für die Überlassung der Arbeit und seine fachliche Unterstützung, die auch neben der Doktorarbeit meiner Ausbildung zugute kam.

Mein Dank gilt auch Dr. Christopher Heeschen, der mich in das Thema eingearbeitet hat und der während der praktischen Arbeit immer ein Ansprechpartner war.

Insbesondere möchte ich Dr. Britta Goldmann danken, die als Ärztin in der Notaufnahme meine Doktorarbeit sehr gefördert hat und auf deren Hilfe ich bei der Auswertung der Daten immer zählen konnte.

Herrn Prof. Dr. Berger vom Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials.

Für den reibungslosen Ablauf und die gute Stimmung im Labor danke ich Sabine Gert.

Zuletzt danke ich noch Dr. Stefanie Howaldt, Dr. Judith Dierlamm und allen Mitarbeitern der Notaufnahme des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf.

9. Curriculum vitae

Lukas Langenbrink	geboren am 20.04.1974 in Osnabrück
Eltern	Claudia Langenbrink geb. Moll, Krankenschwester, und Dieter Langenbrink, Lehrer
Schulbildung	1980 bis 1984 Grundschule in Westerkappeln (NRW) 1984 bis 1993 Gymnasium in Mettingen (NRW)
Zivildienst	1993 bis 1994 als Pfleger auf einer Station für Neurologie und Unfallchirurgie der Städtischen Kliniken Osnabrück
Studium	April 1995: Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität von Hamburg Mai 2002: Ablegen des 3. Staatsexamens
Beginn der Promotion	November 1997
Famulaturen	in Berlin (Innere Medizin und Chirurgie), Bad Nauheim (Kardiologie), Hamburg (Allgemeinmedizin) sowie eine dreimonatige Famulatur in Wien (Onkologie, Intensivmedizin und Anästhesie)

Erklärung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Lukas Langenbrink