UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik
für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie
des Universitären Herzzentrums Hamburg

Direktor: Prof. Dr. Stefan Blankenberg

Klinische Evaluation des Heart type Fatty acid binding Protein in der Diagnostik der frühen Phase des akuten Koronarsyndroms

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Ann-Kathrin Holle
aus Hamburg

Hamburg 2013

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 04.12.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: **Prof. Dr. S. Blankenbberg**

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: **PD Dr. K. Sydow**

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: **PD Dr. T. Mir**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis **4**

1. Einleitung **6**

1.1 Grundlagen 10

1.1.1 Kreatinkinase 14

1.1.2 Myoglobin 14

1.1.3 Troponin T 15

1.1.4 Fatty Acid Binding Protein 15

2. Material und Methoden **17**

2.1 Patienten 17

2.2 Methoden und Verarbeitung 18

2.3 Laborchemische Analysemethoden 19

2.3.1 h-FABP - Qualitativ (CardioDetect®med von Rennesens GmbH®) 19

2.3.2 h- FABP - Quantitativ 20

2.3.3 TnT – Qualitativ (Sensitive Schnelltest® von Roche®) 20

2.3.4 Troponin T – Quantitativ (Elecsys Test von Roche®) 21

2.3.5 CK-MB Test von Abbott® für Axsym® System 21

2.3.6 Myoglobin für Elecsys 1010 21

2.4 Statistische Verfahren 22

3. Ergebnisse **23**

3.1 Patientenkollektiv 23

3.2 Gesundenkollektiv 26

3.3 Cut- off Ermittlung 27

3.4 Area under the curve der ROC 32

3.5 Time to Peak 34

3.6 Biomarker-Konzentrationen zum Zeitpunkt der Aufnahme 39

3.7 Methodenvergleich 42

3.8 Sensitivität/Spezifität 44

3.8.1 Sensitivität 44

3.8.2 Spezifität 46

3.8.3 Kombination von Biomarkern- Sensitivität von h-FABP und Troponin T 47

3.8.4 Spezifität bei Kombination h-FABP und Troponin T 48

3.9 Positiver Vorhersagewert (PPV) 49

3.10 Negativer Vorhersagewert (NPV) 50

4. Diskussion und Fazit **52**

4.1 Point of Care Diagnostik – Methodenvergleich 53

4.2 h-FABP als Marker für das akute Koronarsyndrom 57

4.3 h-FABP im Vergleich zu Troponin T, Kreatinkinase und Myoglobin 60

4.4 Multimarker-Approach 63

5. Zusammenfassung **65**

6. Abkürzungsverzeichnis **67**

7. Literaturverzeichnis **69**

8. Danksagung **74**

9. Lebenslauf **75**

Persönliche Daten ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

Ausbildung ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

Beruflicher Werdegang ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.
10. Eidesstattliche Versicherung **76**
11. Anhang **77**

1. Einleitung

Das klinische Leitsymptom Thoraxschmerz führt in Deutschland sehr häufig zum Aufsuchen einer Notaufnahme. Durchschnittlich 5-10 % der Patienten in einer deutschen Notaufnahme präsentieren sich mit diesem Symptom; bei ca. 50 % dieser Patienten sind die Beschwerden kardialer Genese. [1]

Um schnellstmöglich notwendige Therapieentscheidungen treffen zu können, müssen zahlreiche Differentialdiagnosen in Erwägung gezogen werden. Wenn in der frühen Phase nicht schnell eine korrekte und umfassende Diagnostik erfolgt, kann es für den Patienten zu einer potentiell lebensbedrohlichen Situation kommen.

Zu den kardiovaskulären Differentialdiagnosen gehört unter anderem das akute Koronarsyndrom (ACS). Dies umfasst die verschiedenen Stadien der koronaren Herzkrankheit (KHK), die eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität ist. Weltweit versterben daran nach Angaben der World Health Organisation (WHO) jährlich 3,8 Millionen Männer und 3,4 Millionen Frauen. Die WHO prognostiziert, dass sich die Anzahl der Todesfälle bis zum Jahr 2030 auf über 20 Millionen pro Jahr und bis zum Jahr 2030 auf mehr als 24 Millionen pro Jahr steigern wird. [2] Alleine in Deutschland starben im Jahr 2005 148 641 Menschen an einer ischämischen Herzerkrankung (76638 Frauen und 72 003 Männer). [3]

Dies birgt sowohl ein klinisches als auch ein ökonomisches Problem. Krankenhäuser, Krankenkassen und die öffentliche Hand müssen zur Versorgung der Patienten zunehmend mehr Geld aufbringen. Diagnostik und spezifische Therapie müssen allen Patienten, die dies benötigen, zugänglich gemacht werden. Allerdings konnte in Studien gezeigt werden, dass nur 20-30% der Patienten mit Thoraxschmerzen, die sich in einer Notaufnahme vorstellen, an einem akuten Koronarsyndrom leiden; ca. 10-15 % der Patienten haben einen akuten Myokardinfarkt. Rund 50 % aller Patienten mit Thoraxschmerzen in einer Notaufnahme gehören einer Niedrigrisikogruppe an, sie müssen weder stationär aufgenommen werden noch eine spezifische Therapie erhalten. Gerade diese Patienten werden aber häufig aufgrund der unsicheren Diagnosestellung prophylaktisch einem stationären Aufenthalt zugeführt. Dadurch muss ein hoher Aufwand durch ärztliche, pflegerische und administrative Mehrarbeit betrieben werden, was hohe Kosten hervorruft. [4]

Im Gegensatz dazu stehen die 2-8% der Patienten, bei denen ein akuter Handlungsbedarf vorliegt, die aber trotzdem ohne Therapie nach Hause entlassen werden und für die das Nicht-Behandeln eine Verschlechterung der Prognose bedeutet. Diese ist für die tatsächlich vom akuten Koronarsyndrom betroffenen Patienten abhängig von der schnellen Diagnosesicherung und der dann sofort erfolgenden spezifischen Behandlung. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass eine schnellstmögliche Behandlung nach Diagnosestellung die Überlebensrate steigert, die Komplikationsrate senkt und die Häufigkeit von Wiederholungsereignissen reduziert. [5, 6]

Daher ist aus unterschiedlichen Perspektiven eine schnell durchführbare, verlässliche Diagnostik für die adäquate Versorgung der Patienten und auch für das risikolose Entlassen in die ambulante Weiterbetreuung unverzichtbar.

In den letzten Jahren gewann das kardiale Troponin als Gold-Standard in der laborchemischen Diagnostik des akuten Koronarsyndroms mehr und mehr an Bedeutung, da es den traditionellen Nekrosemarkern, wie Kreatinkinase und Myoglobin, in Sensitivität und Spezifität deutlich überlegen ist. Die Troponinbestimmung hat die höchste prognostische Aussagekraft für das Infarktrisiko im 30-Tage Verlauf. [7, 8]

Die Definition des Myokardinfarktes (MI) beruht seit ihren Überarbeitungen in den Jahren 2000 und 2007 zunehmend auf dem Bestimmen der biochemischen Marker, insbesondere des kardialen Troponins (TnT) mit Detektion eines Wertes oberhalb der 99. Perzentile des Referenzbereiches. Zusätzlich müssen entweder eine klinisch passende Symptomatik (Angina Pektoris) bestehen, typische EKG Veränderungen vorliegen oder avitales Myokardgewebe durch bildgebende Maßnahmen wie Echokardiographie oder Szintigraphie dargestellt werden können, um die Diagnose sicher stellen zu können. [9] Auf der Grundlage der nun erweiterten Definition zeigte sich gegenüber der „alten“ WHO- Definition ein Zuwachs von diagnostizierten Myokardinfarkten von 142 %. Hochholzer et al. zeigten, dass durch Anwendung der neuen Kriterien zusätzliche Hochrisiko-Patienten mit hoher Mortalitätsrate im Langzeit Follow up identifiziert werden konnten. [8]

Als weitere aktuelle Entwicklung muss die Einführung des hochsensitiven Troponins (hsTnT) beachtet werden. Durch diese wurde die diagnostische Aussagekraft des Troponins nochmal gesteigert. [10] Trotzdem lässt insbesondere innerhalb der ersten

vier bis sechs Stunden nach Symptombeginn die Sensitivität und Spezifität oft noch zu wünschen übrig, so dass in dieser Zeit eine Lücke entsteht, in der eine ausreichend hohe diagnostische Sicherheit nicht gegeben ist. [11]

Die Anforderungen an einen neuen biochemischer Marker sind aufgrund der bereits sehr guten diagnostischen Eigenschaften des Troponins hoch. Um einen optimalen Biomarker zu erhalten, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Er muss schnellstmöglichst nach Beginn der Symptome in hoher Konzentration nachweisbar sein, aber auch nach einem ausreichenden diagnostischem Zeitfenster wieder abfallen.
- Er muss spezifisch für Myokardgewebe sein und in anderen Geweben nicht oder nur in sehr geringen Konzentrationen vorkommen.
- Er muss eine hohe Sensitivität haben, d.h. möglichst keine falsch negativen Ergebnisse zeigen, um fehlerhafte Entlassungen nach Hause mit möglicherweise daraus folgenden Komplikationen zu vermeiden.

In dieser Studie wird die Frage behandelt, ob durch die Nutzung des Biomarkers „heart type- Fatty Acid Binding Protein“ (h-FABP) zuverlässig die Diagnose des akuten Koronarsyndroms gestellt werden kann und sich in der beschriebenen frühen Phase Vorteile gegenüber den etablierten Biomarkern, wie dem heute als Goldstandard verwendeten Troponin, ergeben. Können Patienten gegebenenfalls schneller und effektiver behandelt werden, die bei bisheriger Diagnostik im Vergleich länger auf aussagekräftige Laborergebnisse warten mussten?

Untersucht wurden Patienten, die innerhalb von vier Stunden nach Schmerzbeginn mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vorstellig wurden oder bei denen durch die Auswertung der etablierten Marker zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme noch keine eindeutige Diagnosestellung erfolgen konnte.

Da es in dieser Studie insbesondere um die laborchemische Diagnostik geht, wird diese speziell dargestellt: Es werden Aufbau, physiologische Bedeutung und Pathophysiologie der Biomarker Troponin, Kreatinkinase Isoenzym MB (CK-MB) und des Myoglobins beschrieben. Die Freisetzungskinetiken der einzelnen Marker werden zueinander in Beziehung gesetzt und später mit denen des FABP verglichen.

Anhand der methodischen Untersuchungen sollen wesentliche Informationen über die Studiendurchführung vermittelt werden. Zur Beurteilung von Validität und Reliabilität werden Studiendesign, verwendete Materialien und Geräte betrachtet. Um die gewonnenen Resultate aus den Schnelltestergebnissen einschätzen zu können, werden zunächst die qualitativen Ergebnisse mit den quantitativen ELISA-Ergebnissen verglichen, erst dann können mit den Ergebnissen aus dem Schnelltestverfahren weitere Auswertungen erfolgen.

Über die Receiver operating characteristic bestimmen wir zunächst den cut- off, der im Folgenden für alle weiteren Analysen verwendet wird. Sensitivität, Spezifität, negativ predictive value, positive predictive value werden verwendet, um vergleichbare Werte für alle zu betrachtenden Biomarker zu haben. Sie werden für Troponin als führenden Nekrosemarker beim akuten Koronarsyndrom, FABP, CK-MB und Myoglobin, die in der täglichen Diagnostik ebenfalls zur Routine gehören, berechnet.

Die Ergebnisse der oben genannten Untersuchungen werden im Folgenden diskutiert, hinterfragt und in den aktuellen wissenschaftlichen Zusammenhang gestellt. Dabei werden die Chancen und Grenzen der vorliegenden Studie ausführlich erläutert und die Möglichkeiten im klinischen Alltag sowohl im Krankenhaus als auch für die Prä-Hospitalisierung-Phase für die Erkennung einer Ischämie des Herzmuskels erörtert.

1.1 Grundlagen

Die koronare Herzkrankheit umfasst alle Veränderungen der Herzkranzgefäße, die zur Einengung und somit zur verminderten Blutversorgung der Herzmuskulatur führen. Das akute Koronarsyndrom beschreibt die akute Phase dieser Erkrankung. Es umfasst die Instabile Angina Pectoris (inst. AP), die NSTEMIs (nicht ST-Strecken-Hebungsinfarkte) und STEMI (ST- Strecken-Hebungsinfarkte). Die Übergänge zwischen den Untergruppen sind fließend.

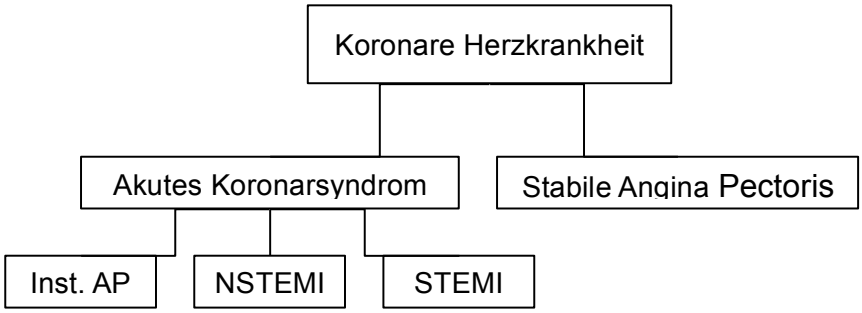


Abbildung 1: Einteilung des akuten Koronarsyndroms

Pathophysiologisch liegt allen Formen des akuten Koronarsyndroms eine Koronarsklerose in verschiedenen Ausprägungen zugrunde. In diesem Stadium der koronaren Herzkrankheit kann der Krankheitsverlauf über lange Zeit stabil bleiben. Die stabile Angina Pectoris (stab. AP) entspricht dieser zwar behandlungsbedürftigen, aber nicht akut interventionsbedürftigen Phase. Die akut auftretenden Symptome der stabilen Angina unterscheiden sich häufig nur wenig oder gar nicht von den Formen des akuten Koronarsyndroms. Ihr Auftreten ist häufig belastungsabhängig und die Symptome rasch reversibel. Sie ist mit medikamentöser Therapie in der ambulanten Betreuung suffizient behandelbar und benötigt zumeist keinen sofortigen stationären Aufenthalt in einem Krankenhaus mit invasiver Diagnostik oder Therapie. Um diese Niedrigrisikogruppe zu identifizieren, werden negative Testergebnisse benötigt. So können sinnvoll und schnell unnötige und risikoreiche Diagnostik und Therapie vermieden werden.

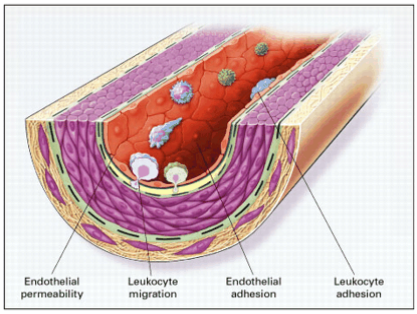
Auf dem Boden der Sklerose kann sich durch Ruptur eines arteriosklerotischen Plaques mit Freisetzung von Fasermaterial und Zellbruchstücken ein Thrombus bilden.

Durch die thrombogenen Eigenschaften der Fasern und des Zelldetritus wird die Gerinnungskaskade ausgelöst, so dass ein gefäßeinengendes Gerinnsel entstehen kann. [12, 13]

Bei der instabilen Angina, als Übergang der stabilen KHK in ein ACS ist das Troponin nicht erhöht. Der akute Myokardinfarkt; als unter Umständen eine der lebensbedrohlichen Verlaufsformen der koronaren Herzkrankheit wird durch eine totale Okklusion eines Koronargefäßes hervorgerufen, in dessen Folge es zum Untergang von Myokardgewebe und dadurch zum möglichen Nachweis der Nekrosemarker im Blut kommt.

Zur klinischen Unterteilung des Myokardinfarktes werden die EKG Befunde herangezogen. Bei Hebungen der ST-Strecke um mehr als 0,2 mV in den Brustwandableitungen handelt es sich definitionsgemäß um einen STEMI. Ein NSTEMI ist charakterisiert durch Erhöhung der Nekroseparameter bei allerdings unveränderten ST-Strecken.

Die irreversible Nekrose der Muskelzellen nach kompletter Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr beginnt nach etwa 10-30 Minuten. Elektronenmikroskopisch sind bereits nach 10 Minuten Veränderungen des Myokards sichtbar, die durch die Beendigung des aeroben Stoffwechsels und Beginn der anaeroben Glykolyse ausgelöst werden. Irreversible Veränderungen am Myokard durch die entstehende Nekrose sind nach 4-6 Stunden nachweisbar. [7, 9]



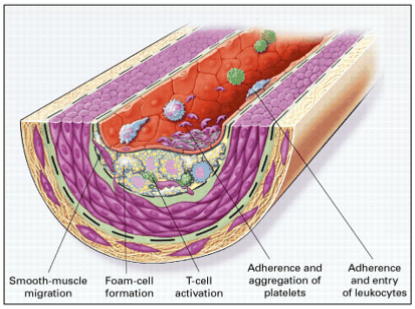
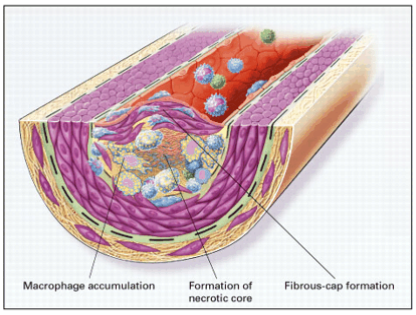


Abbildung 2: Stadium Zwei mit Zelleinwanderung;
Abbildung 3: Erstes Stadium der Plaque- Formierung



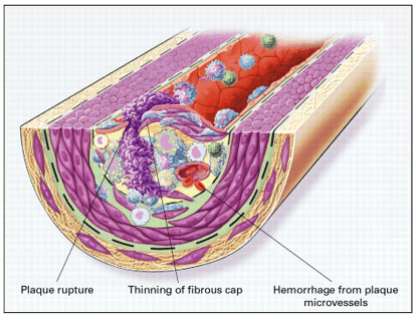


Abbildung 4: Plaque Ruptur mit Thrombosenbildung
Abbildung 5: Ausbildung einer fibrotischen Kappe
(Bilder edoc.hu-berlin.de)

Die durch Ischämie ausgelösten Veränderungen in der Zellstruktur beeinflussen auch die physiologische Barrierefunktion der Zellmembran, wodurch intrazellulär gelegene Proteine nicht mehr zurückgehalten werden können, so dass sie in den Blutkreislauf gelangen. Diesen Mechanismus macht man sich bei der Biomarker-Diagnostik zunutze, indem gerade kleine, überwiegend intrazellulär lokalisierte früh austretende Moleküle zum Nachweis herangezogen werden. Das h-FABP mit einem Molekulargewicht von 7 kDa ist ein solcher, kleiner Biomarker.

Durch eine rasch durchgeführte Diagnostik kann eine kausale Therapie mit Katheterintervention oder chirurgischer Bypass-Operation durchgeführt werden. Die Koronarangiographie bietet eine gleichzeitig diagnostische und therapeutische Option durch die Möglichkeit der perkutanen transluminaren coronaren Angioplastie (PTCA) oder Stenteinlage.

Studien zeigten, dass eine frühe Intervention der sogenannten „cooling off“ Strategie, die von einer verzögerten Katheterintervention und vorhergehender anithrombotischer Therapie charakterisiert ist, überlegen ist. In den früh behandelten Gruppen ist die Häufigkeit von Folgeereignissen am geringsten. [14] [15] [16] Insbesondere bei inst. AP steigt das Risiko für Folgeereignisse sprunghaft an, wenn die Katheterintervention mehr als 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik liegt. [17]

In der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms gilt es, Myokardinfarkte schnellstmöglich zu erkennen um eine therapeutische Strategie festlegen zu können. Es muss eine ausführliche Anamnese mit Erfragen der Dauer und Art der Beschwerden (u.a. de novo, Ruhe- oder, Akzeleration der Beschwerden, Besserung auf Medikamente, Risikofaktoren, u.s.w.) sowie eine klinische Befunderhebung erfolgen, des weiteren muss ein 12-Kanal- EKG angefertigt werden, das für die Diagnosestellung und

Risikostratifizierung eine zentrale Rolle spielt. ST-Streckensenkungen von >0,1 mV in zwei oder mehr Ableitungen haben höchsten prognostischen Stellenwert. Ein unauffälliges EKG dagegen schließt ein ACS nicht aus.

Die dritte Säule der Diagnostik ist die Labordiagnostik. Biochemische Marker, wie Kreatinkinase mit dem Isoenzym MB, haben eine hohe diagnostische und prognostische Aussagekraft. [18] Dem Troponin I und T ist die CK-MB hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität unterlegen und spielt inzwischen im klinischen Alltag nur noch eine untergeordnete Rolle. In der frühen Phase des akuten Koronarsyndroms wird das Myoglobin noch immer verwendet, hat aber durch die geringe Spezifität nur eine geringe Relevanz. Das h-FABP Protein als zu evaluierender Marker lässt nach ersten Erkenntnissen gerade in der frühen Phase des akuten Koronarsyndroms eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität erwarten.

Bisherige Studien zum h-FABP zeigten vielversprechende Ergebnisse. Es konnte beispielsweise durch Niizeki et al. an einer Patientengruppe, bestehend aus n=126 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, gezeigt werden, dass h-FABP eine im Vergleich zu Troponin-T höhere Sensitivität in der Detektion von myokardialen Schädigungen hat. Kilcullen et al. untersuchten h-FABP als Marker für das long-term.-outcome nach ACS. Sie zeigten, dass h-FABP auch als Marker für long term Mortalität verwendet werden und zusätzliche Informationen zu den GRACE Risikofaktoren (Troponin, hs-CrP) liefern kann. [19]

1.1.1 Kreatinkinase

Die Kreatinkinase ist aufgebaut aus 380 Aminosäuren und besteht aus Dimeren mit einem Molekulargewicht von 39 bis 42 kDa. [20] Das Protein liegt in drei zytoplasmatischen (CK-MM, CK-MB und CK-BB) und einer mitochondrialen (CK-MiMi) Isoform vor. [21] Die zytoplasmatischen Proteine kommen in unterschiedlichen Mengen im jeweiligen Gewebe vor, wobei die Isoform CK-MB derjenigen entspricht, die zu einem größeren Anteil im Myokard vorliegt und bei myokardialer Ischämie in höheren Konzentrationen als die anderen Unterformen im Plasma nachgewiesen werden kann.

Der Anstieg der Kreatinkinase über den Schwellenwert ist 3-5 Stunden nach Ischämiebeginn im Plasma messbar, erreicht nach ca. 16-20 Stunden ein Maximum und kehrt nach 48-72 Stunden wieder auf Normalwerte zurück.[22] Eingeschränkt ist die Aussagekraft der Kreatinkinase durch die niedrige Spezifität z.B. bei Niereninsuffizienz, Muskelerkrankungen oder auch nach sportlicher Anstrengung oder intramuskulären Injektionen.

1.1.2 Myoglobin

Das Myoglobin ist ein aus 154 Aminosäuren bestehendes, zytoplasmatisch gelegenes Molekül mit einem Molekulargewicht von 17 kDa. Es kommt ausschließlich in der quergestreiften Muskulatur, also in Skelett- und Herzmuskulatur vor und bindet dort reversibel Sauerstoff über sein aktives Zentrum (Häm). Es dient sowohl dem Sauerstofftransport von der Zellmembran zu den Mitochondrien als auch als Sauerstoffspeicher. [23] [24] In der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms kann es für die frühe Erkennung verwendet werden. Das Myoglobin zeichnet sich durch seine rasche Anflutung im Plasma ca. 2 Stunden nach Schmerzbeginn aus, hat aber aufgrund der weiten Verbreitung in der gesamten quergestreiften Muskulatur nur eine geringe Spezifität. Die kurze Halbwertzeit von ca. 5,5 Stunden macht das Myoglobin zu einem geeigneten Marker für die Diagnostik von Re-Infarkten.

1.1.3 Troponin T

Das kardiale Troponin T besteht aus 626 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca 37 kDa. Es gehört zu einem Proteinkomplex, der in der Herz- und der quergestreiften Muskulatur vorkommt; zu ihm gehören außer dem Troponin T auch das Troponin I und C. Ein kleiner Teil des Troponin T (3-5%) ist in freier Form im Zytoplasma vorhanden, der weitaus größere Teil liegt gebunden in den kontraktilen Einheiten der Muskulatur vor. [25]

In der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms spielt das TnT eine herausragende Rolle. Die hohe Sensitivität und Spezifität sorgt dafür, dass es als Goldstandard in der Diagnostik gilt.

Der Anstieg des Troponins erfolgt ca. 4-12 Stunden nach Schmerzbeginn und erreicht seine höchste Konzentration nach ca. 12-48 Stunden. Normalwerte werden nach ca. 5 bis 15 Tagen wieder erreicht. [26]

1.1.4 Fatty Acid Binding Protein

Fettsäuren haben im menschlichen Körper unterschiedlichste Funktionen. Sie sind wichtige Energieträger, werden zum Aufbau komplexer Proteine (z.B. Phospholipide, Cholesterol) benötigt und sind in die Signalwirkung von Hormonen und Signalkaskaden eingebunden. Sie werden täglich über die Nahrung aufgenommen und zusätzlich aus Glukose in den Leberzellen hergestellt. Zum Transport der hydrophoben Moleküle werden Transportmoleküle wie Albumin, Lipocaline oder Fatty-acid-binding Proteine benötigt. Die FABPs liegen sowohl membran-assoziiert als auch frei im Zytoplasma vor. Die langkettigen Fettsäuren sind insbesondere im Herzen ein wichtiger Energieträger. Unter normaler Arbeitsbelastung wird der Hauptteil der benötigten Energie aus der Oxidation langkettiger Fettsäuren gewonnen. Da nur eine limitierte Menge der benötigten Substrate gespeichert werden kann, ist eine kontinuierliche Zufuhr notwendig.

Die fettsäurebindenden Proteine werden in drei Familien eingeteilt, die in unterschiedlichem Ausmaß in den verschiedenen Geweben vorkommen. Das h-FABP insbesondere kommt zu kleineren Teilen in der Sklettmuskulatur, in den Tubuluszellen

der Niere, im Gehirn und in der Plazenta vor. Der weitaus größte Anteil wird allerdings in den Herzmuskelzellen gefunden. [27]

Es besteht aus 132 Aminosäuren, die ein Protein mit 14,5 kDa Molekulargewicht bilden [28] und formt einen gedrehten Zylinder, der einen hydrophoben Kern umhüllt, in dessen Mitte der Ligand bindet. [29] [30, 31] Bei Schädigung der Myozyten, wie z.B. durch anhaltende Ischämie, wird das h-FABP freigesetzt. [31] Die Eliminierung des Proteins erfolgt renal, durch das geringe Molekulargewicht kann die Glomerulusmembran rasch passieren werden. [28]

Abbildung 6: Molekulare Struktur des Transportproteins h-FABP

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

In dieser Studie wurde der Biomarker h-FABP mit Schwerpunkt auf der frühen Phase des akuten Koronarsyndroms untersucht. Ziel ist es diesen neuen Biomarker im Vergleich zu etablierten Markern, wie Troponin, CK-MB und Myoglobin, zu evaluieren. Dazu wurden insgesamt 185 Patienten eingeschlossen, die sich in der Zeit vom 23.03.2004 bis 15.01.2007 in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf mit akuten Thoraxschmerzen und V.a. ACS vorstellten. (Studienprotokoll s. Anhang)

Einschlusskriterien waren:

- Schmerzbeginn weniger als 3 Stunden vor Aufnahme oder
- negativer Troponin Test zum Zeitpunkt der Aufnahme

Ausschlusskriterien waren unter anderem:

- vorangegangener Myokardinfarkt
- Aorto- coronarer-venen Bypass (ACVB-OP) oder andere operative Maßnahmen
- Koronarinterventionen innerhalb der letzten 10 Tage

Die Diagnostik in der Notaufnahme wurde nach den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie durchgeführt. [7] Nach initialer klinischer Untersuchung wurde bei allen Patienten ein 12-Kanal EKG durchgeführt, dessen Ergebnis durch unabhängige Auswerter im Nachhinein nochmals verifiziert wurde. ST-Strecken-Erhöhungen wurden als > 0,2 mV in zwei oder mehr Brustwandableitungen oder > 0,1 mV in den Extremitätenableitungen definiert. Es wurde bei Präsentation und in unklaren Fällen sechs Stunden nach Aufnahme erneut eine Labordiagnostik durchgeführt.

Die Behandlung der Patienten erfolgte nach den derzeitigen Leitlinien unserer Klinik und folgte den Leitlinien für akuten Myokardinfarkt mit und ohne ST-Streckenveränderungen der deutschen Gesellschaft für Kardiologie. [32, 33]

Die Diagnose Myokardinfarkt wurde gestellt, wenn folgende Kriterien erfüllt

wurden: bestehende Symptome (Angina Pectoris) für > 20 Minuten, bei STEMI mit EKG-Veränderungen (ST-Streckenveränderungen oder T-Wellen Inversion), bei NSTEMI fehlende ST-Streckenveränderungen oder ein positives Angiogramm und zusätzlicher Erhöhung des TNT >0,1 ng/ml.

Eine instabile Angina Pectoris wurde diagnostiziert, wenn der Patient bei akuter Symptomatik keine charakteristische EKG Veränderungen und keine auffällige laborchemische Diagnostik aufwies.

Stab. AP wurde diagnostiziert bei Patienten mit bekannter KHK ohne akute Symptomatik, EKG Veränderungen oder laborchemische Auffälligkeiten der Biomarker.

Die Diagnose „non cardiac chest pain“ wurde erhoben, wenn die oben genannten Erkrankungen durch die übliche Diagnostik ausgeschlossen werden konnte oder eine definitive Ursache der Beschwerden ermittelt werden konnte.

2.2 Methoden und Verarbeitung

Jedem Patienten, der den Aufnahmekriterien entsprach wurde nach Unterzeichnen der Einverständniserklärung (s. Anhang) sofort, dann in Abhängigkeit vom Schmerzbeginn nach standardisierten Intervallen Blut abgenommen. Dabei waren die Intervalle so gewählt, dass die Blutentnahmen 1, 2, 3, 4, 6, 12 und 24 Stunden nach Schmerzbeginn erfolgten. Es wurde Wert darauf gelegt, dass keine Verunreinigungen durch Medikamente (z.B. Heparin), die über periphere Venenkatheter liefen, entstanden. In Zweifelsfällen wurde mit Einverständnis der Patienten ein frischer Zugang gelegt oder es wurde erneut punktiert. Das Blut wurde in zwei Serum- Monovetten ohne gerinnungshemmende Zusätze und in ein mit Natrium- Heparin- Zusatz versehenem Gefäß abgenommen. Die qualitativen Tests wurden aus Vollblut vorgenommen.

Nach der vollständigen Gerinnung (maximal eine Stunde nach Entnahme) der Proben aus den Serum Monovetten wurden diese für 10 min. bei 4000 Upm zentrifugiert und direkt im Anschluss auf 5-8 Eppendorf Gefäße aufgeteilt. Die Proben wurden bis zur weiteren Analyse, die nach maximal drei Monaten vorgenommen wurde, bei -20°C aufbewahrt. Nur erstmalig aufgetaute Proben wurden für Messungen verwendet, um Verfälschungen der Ergebnisse auszuschließen.

2.3 Laborchemische Analysemethoden

2.3.1 h-FABP - Qualitativ (CardioDetect®med von Rennesens GmbH®)

Für die qualitative Bestimmung des h-FABP wurde bei jeder Blutentnahme ein in vitro Schnelltest zur immunologischen Bestimmung von h-FABP angewendet.

Der Test enthält zwei spezifische monoklonale Antikörper, die auf einer Membran fixiert sind. Nach Auftragen der Probe, bestehend aus 60-100µl venösem Vollblut auf das vorgesehene Feld werden die zellulären Bestandteile herausgefiltert. Durch das Vorbeifließen der Probe wird ein erster Antikörper, der mit Gold markiert wurde, aus seiner Matrix herausgelöst und läuft dann als Immunkomplex über das Testfeld. Der zweite Antikörper befindet sich an der „h-FABP“ Markierung und bildet mit der goldmarkierten Antikörperverbindung einen Sandwich Komplex, der als violette Linie sichtbar wird. Dieser Vorgang benötigt etwa 15 Minuten. Ab einer Konzentration von 7ng/ml wird das Testergebnis positiv und ein Streifen wird sichtbar.

Als Anhalt für die semiquantitative Auswertung standen uns Vergleichs-Testkarten mit unterschiedlichen Konzentrationen von h-FABP zur Verfügung anhand derer die ungefähre Konzentration abgeschätzt werden konnte.

Abbildung 7 POCT-Beispiel, positives Testergebnis

2.3.2 h- FABP - Quantitativ

Die quantitative Messung des h-FABP wurde in einem auswärtigen Referenz-Labor von dazu speziell geschultem Personal der Fa. durchgeführt. Es handelt sich dabei um ein Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) Verfahren, das wie der dazugehörige Schnelltest mit den identischen monoklonalen Antikörpern durchgeführt wurde.

2.3.3 TnT – Qualitativ (Sensitive Schnelltest® von Roche®)

Zum schnellen Überblick über den Troponin Status der Patienten wurde ein Toponin T Schnelltest bei den ersten Blutentnahmen bis zum ersten positiven Ergebnis durchgeführt.

Es handelt sich um einen qualitativen immunologischen Test zum spezifischen Nachweis von kardialem Troponin T. Verwendet werden ca 150 µl venöses EDTA- oder Heparin-Vollblut. Der Teststreifen wird bei 2-8°C im Kühlschrank gelagert und innerhalb von 15 Min. nach Öffnen der Verpackung verwendet. Er enthält zwei für kardiales Troponin spezifische monoklonale Maus-Antikörper, von denen einer goldmarkiert und einer biotinyliert ist. Die Erythrozyten aus der zugeführten Probe werden abgetrennt, die goldmarkierten Antikörper binden sich an das in der Probe enthaltene Troponin T und bilden einen Sandwich-Komplex. Daraufhin durchfließt das Plasma die Nachweiszone und das goldmarkierte Troponin T wird als rötlicher Strich sichtbar. Die Nachweisgrenze liegt bei 0,1 ng/ml. Als Kontrolle werden die überschüssigen Sandwich-Komplexe an eine Kontroll-Linie gebunden, so dass bei Erscheinen dieser Linie die ordnungsgemäße Funktion sichergestellt ist.

2.3.4 Troponin T – Quantitativ (Elecsys Test von Roche®)

Der Troponin T Elecsys Test ist ein vollautomatischer Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay zur Bestimmung von Troponin T aus Humanserum und -plasma. Während der Messung wird zunächst ein biotinylierter Trop-T spezifischer und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler Maus-Antikörper inkubiert, so dass sie einen Sandwich-Komplex bilden. Zur Bindung an die Festphase werden mit Streptavidin beschichtete Mikropartikel zugegeben, die sich während der Inkubationszeit an das Biotin binden. Das Gemisch wird in die Messkammer pipettiert und die Mikropartikel über magnetische Wirkung an die Oberfläche der Elektrode gebunden, die freien Bestandteile werden dagegen ausgewaschen. Mit einem Photomultiplier werden die Chemilumineszenz-Emmissionen gemessen und anhand einer Kalibrationskurve die Ergebnisse ermittelt. Die Ergebnisse liegen nach 18 Minuten vor.

2.3.5 CK-MB Test von Abbott® für Axsym® System

Verwendet werden können für diesen vollautomatischen Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA) sowohl Serum als auch Plasmaproben. Für die Messung der CK-MB Werte werden zunächst die mit Antikörper beschichteten Mikropartikel mit der Probe inkubiert, so dass sich ein Antigen-Antikörper-Komplex bildet. Die Mikropartikel werden irreversibel an die Glasfibermatrix gebunden; ungebundenes Material wird ausgewaschen. Als Substrat wird 4-Methylumbelliferyl-Phosphat zugegeben, das ein Fluoreszenzsignal entstehen lässt, das wiederum vom optischen Messystem für MEIA gemessen wird.

2.3.6 Myoglobin für Elecsys 1010

Bei dem Myoglobin Test für den Analyseautomaten Elecsys 1010 handelt es sich um einen Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ELICA), einen in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von Myoglobin in Humanserum und -Plasma.

Zunächst werden 15 µl Patientenprobe, die auf 20-25°C temperiert ist, ein biotinylierter monoklonaler Myoglobin-spezifischer Antikörper und ein mit einem Ruthenium- Komplex markierten monoklonalen Myoglobin Antikörper inkubiert. Sie bilden einen Sandwich- Komplex, der nach Zugabe von mit Streptavidin beschichteten Mikropartikeln, an diese Festphase gebunden wird. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt und die Mikropartikel über magnetische Wirkung an der Messelektrode fixiert; ungebundene Substanzen werden ausgewaschen. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse liegen nach 18 min. vor und werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt, die durch eine 2-Punkt Kalibration und eine mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert wird.

2.4 Statistische Verfahren

Kontinuierliche Variablen werden als Median oder Mean ± 1 Standardabweichung angegeben. Kategorielle Variablen werden als Prozent und Zahl angegeben. Der Vergleich von kontinuierlichen Variablen wurde mit Man-Whitney U Test oder Wilcoxon´s Signed Rank Test, der Vergleich zwischen kategoriellen Variablen mit Chi Quadrat Test durchgeführt.

Receiver operator characteristic (ROC) Kurven wurden zur Bestimmung der Trennschärfe des Testverfahrens (duch Berechnung der Area under the Curve (AUC) der Kurve, die signifikant von 0,5 abweicht) und zur Festlegung des optimalen cut –offs des h-FABP Serumlevels in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms angefertigt. Die ROC Kurven wurden erzeugt durch Zusammenführung der gemessenen Serumlevel zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten bei Patienten mit ACS und nicht-ACS Patienten.

Ein P-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die Analysen erfolgten mit SPSS V 15.0 und 20.0 (SPSS inc, Chicago, Illinois).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Als Kontrollkollektiv wurden 168 Blutspender in die Studie eingeschlossen. Sie entsprachen im Gesundheitszustand und in den routinemäßig erfolgten Labortests den Anforderungen für Blutspender. Bei der folgenden Patientencharakterisierung wurden sie nicht berücksichtigt. Sie bilden als Basiskollektiv die Grundlage für die Ermittlung des Normwertes bei Gesunden.

Es wurden außerdem insgesamt n=185 Patienten aus der Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in die Studie eingeschlossen. Es mussten nachträglich von diesen Patienten insgesamt n=19 Patienten ausgeschlossen werden, davon n=1 Patient aufgrund einer zurückgezogenen Einverständniserklärung, n=10 aufgrund von unvollständigem Probenmaterial und weitere n=8 aufgrund von nachträglich entdeckter Ausschlusskriterien.

Von den n=166 berücksichtigten Patientinnen und Patienten waren 129 männlich, 37 weiblich. Ihr durchschnittliches Alter betrug 63,32 +/- 12,7 Jahren. Das Altersspektrum bewegte sich zwischen 31 und 96 Jahren.

Der Vergleich zwischen den Patienten mit ACS und den nicht betroffenen Patienten zeigte, dass die Altersverteilung leicht in Richtung der erkrankten Patienten hin tendierte. Im Mittel waren diese 3,2 Jahre älter.

Tabelle 1: Risikofaktoren des ACS

	ACS n=128 (77,1 %)	nicht ACS n=38 (22,9%)	p-value (CI 95%)
n	128	38	
Alter (in Jahren)	63,7 ± 10,8	60,5 ±9,9	0.479
Männlich	108 (84,4)	21 (55,2)	0.000
Hypertension	87 (68,0)	27 (71,1)	0.145
Raucheranamnese	62 (48,4)	6 (15,8)	0.000
Familiäre Belastung (KHK)	41 (32,0)	6 (15,8)	0.000
Adipositas	69 (53,9)	6 (15,8)	0.000
Hyperlipidemie	78 (60,9)	10(26,3)	0.000
Diabetes mellitus	33 (25,8)	8 (21,1)	0.553
Anamnestisch bek. KHK	116 (90,6)	16 (42,1)	0.000
Niereninsuffizienz	14 (10,9)	13 (34,2)	0.000

Bei allen Patienten waren Risikofaktoren vorhanden. Es handelte sich dabei um einen arteriellen Hypertonus (n= 114), der zum Teil medikamentös behandelt war, Nikotinabusus (n= 68), Dyslipoproteinämie (n= 88), Adipositas (n= 75), Diabetes Mellitus (n= 41) oder eine positive Familienanamnese (n= 47). Bei 132 Patienten war bereits vor dem akuten Ereignis eine koronare Herzkrankheit bekannt. Die Patienten in der erkrankten Gruppe hatten jeweils ein um ein vielfaches erhöhtes Risiko (s. Tabelle 1).

Durchschnittlich kamen die Patienten 2,94 Stunden nach Schmerzbeginn (STD 3,13;

Minimum 0,8 Stunden, Maximum 24 Stunden) in die Notaufnahme und wurden in die Studie eingeschlossen.

Die Diagnosestellung erfolgte nach den akutellen Guidelines. [9] Von den untersuchten Patienten hatten n=79 (47%) einen STEMI, n=25 (13%) einen NSTEMI, n= 24 (13%) eine inst. AP, n= 5 (3%) stabl. AP und bei n=33 (30%) Patienten konnte nach EKG und laborchemischer Diagnostik ein ACS ausgeschlossen werden.

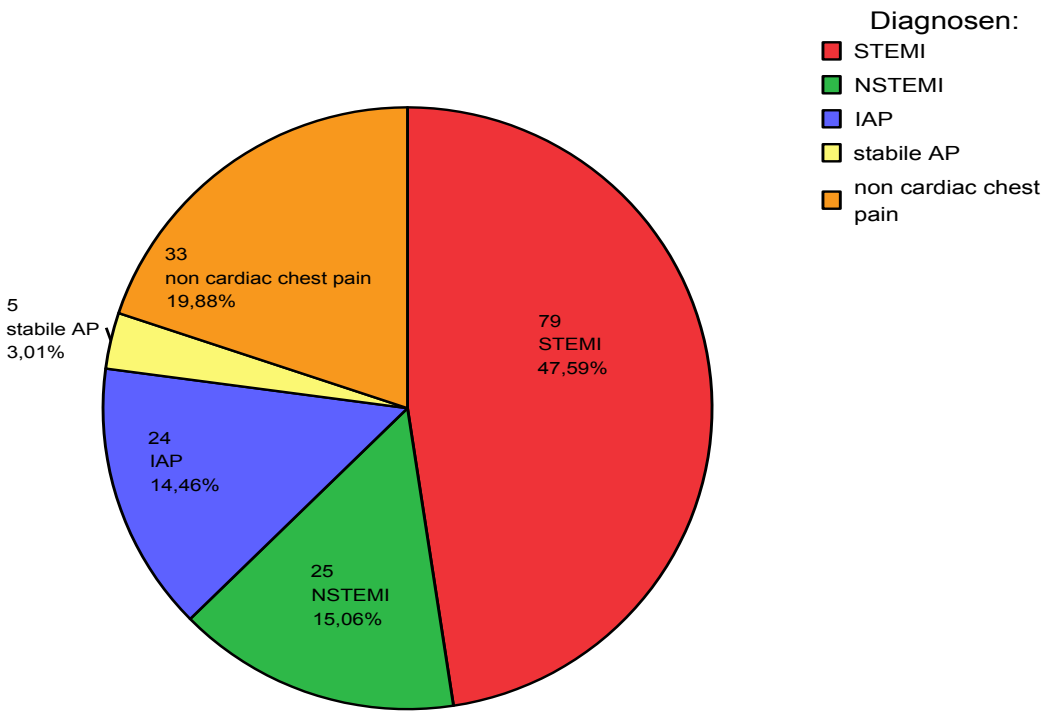


Abbildung 8: Einteilung der Patienten nach Diagnose (retrospektiv)

3.2 Gesundenkollektiv

Verwendet wurden Plasmaproben von gesunden Blutspendern. Aus diesen Proben wurde der Baseline-Plasmalevel des h-FABP bestimmt, dessen Wert im Mittel (n=168 Proben) bei 6,08 ng/ml (STD 0,59 ng/ml) mit einem Maximum von 9,56 ng/ml und einem Minimum von 4,12 ng/ml lag. Insgesamt lagen n=8 Proben über dem erwarteten cut off von 7 ng/ml.

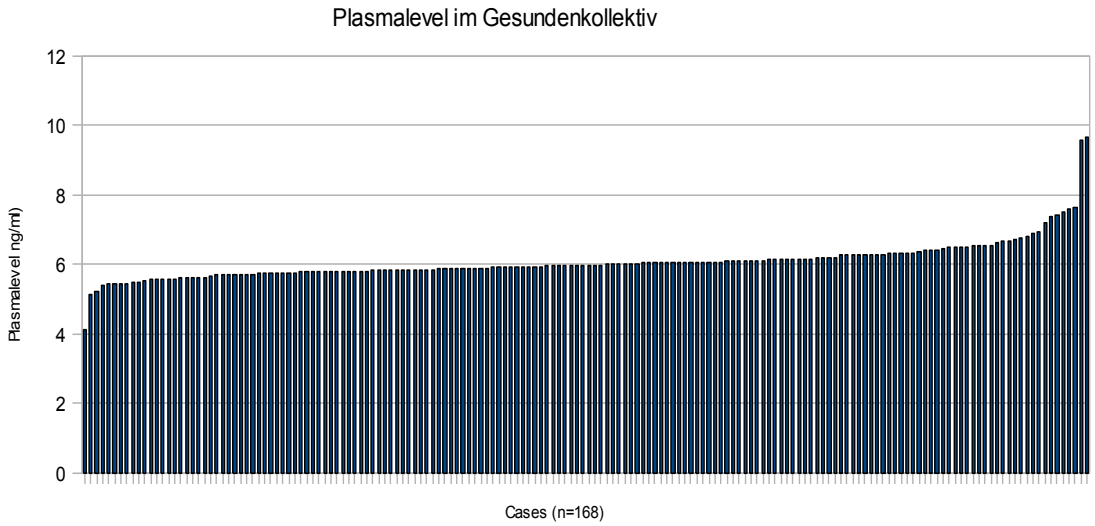


Abbildung 9: Plasmalevel h-FABP im Gesundenkollektiv (Blutspender), n=168

3.3 Cut- off Ermittlung

Um einen cut- off für das h-FABP zu bestimmen, wurde aus allen Werten für jeden der Untersuchungszeitpunkte eine Receiver Operating Characteristic (ROC) angefertigt (Abb. 10-16). Durch die ROC konnte der optimale cut- off durch Vergleich der Sensitivität und Spezifität für jeden gemessenen Wert bestimmt werden. Der cut- off ist ein Wert, der zwischen zwei Testergebnissen (positiv und negativ) unterscheidet und damit die Patienten einem der zwei untersuchten Krankheitszuständen zuordnet.

Als Berechnungsgrundlage wurden alle Messergebnisse der Patienten (krank und gesund), die zu jedem der definierten Messzeitpunkte durch die ELISA Messungen ermittelt wurden, verwendet. Diesen Einzelwerten wurden die retrospektiv ermittelten Diagnosen zugeordnet, so dass für alle Messzeitpunkte Wertepaare bestehend aus Sensitivität und Spezifität entstanden. In der ROC Kurve wurde die Sensitivität gegen 1-Spezifität aufgetragen, was letztendlich die Ermittlung des optimalen cut- off ermöglicht. Wir verwendeten eine abgewandelte Darstellung, bei der die Sensitivität und die Spezifität gegen die gemessenen Plasmalevel aufgetragen wird, wodurch sich eine vereinfachte Graphik ergibt (s. Abb 10-16), bei der die Kreuzung der Kurven den cut- off mit bestmöglicher Sensitivität und Spezifität anzeigt.

Wir berechneten den cut- off für jeden der Messzeitpunkte getrennt, erhielten aber zu jedem Zeitpunkt etwa den gleichen optimalen cut- off Punkt von ca. 7 ng/ml, was in etwa dem erwarteten Wert entsprach. Dieser wurde in den weiterführenden Berechnungen verwendet.

Der cut- off, den wir verwendeten liegt etwas oberhalb des in etwa dem in vorangegangenen Studien verwendeten cut- off. Nagahara et al. [34] beispielsweise verwendeten einen cut off von 6,2 ng/ml um eine signifikante Erhöhung des Serumlevels benennen. Okamoto et al. [35] untersuchten ebenfalls gesunde Probanden und zeigten, dass die Konzentration logarithmisch verteilt war. Er verwendete in den Untersuchungen einen cut- off von 5,3 ng/ml.

Als cut- off für Troponin wurde 0,03 ng/ml, für Myoglobin 75µg/l und für die Kreatinkinase 12 ng/m/l verwendet.

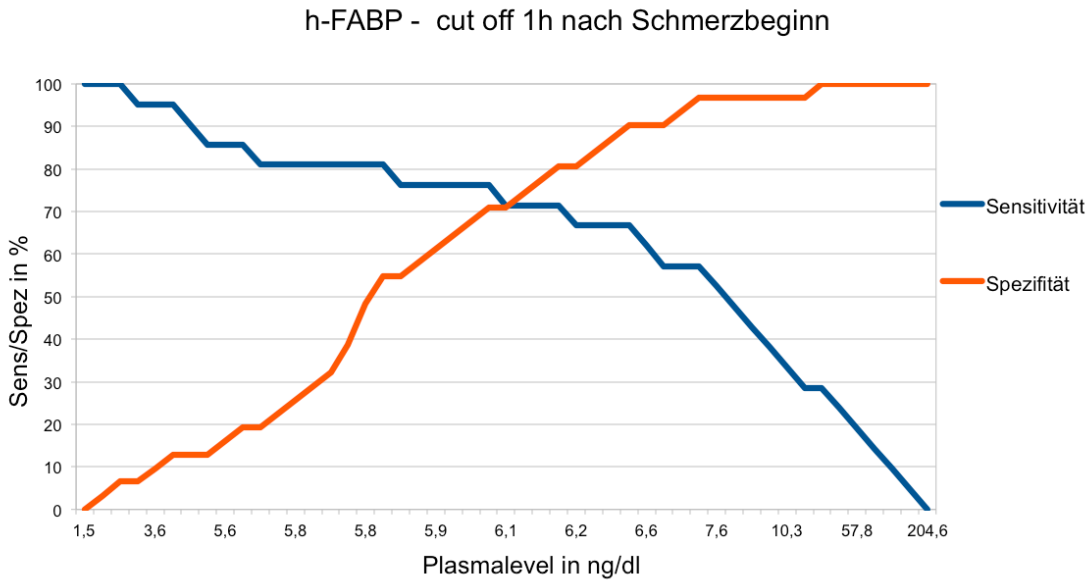


Abbildung 10: ROC Analyse zum Zeitpunkt 1 h nach Schmerzbeginn

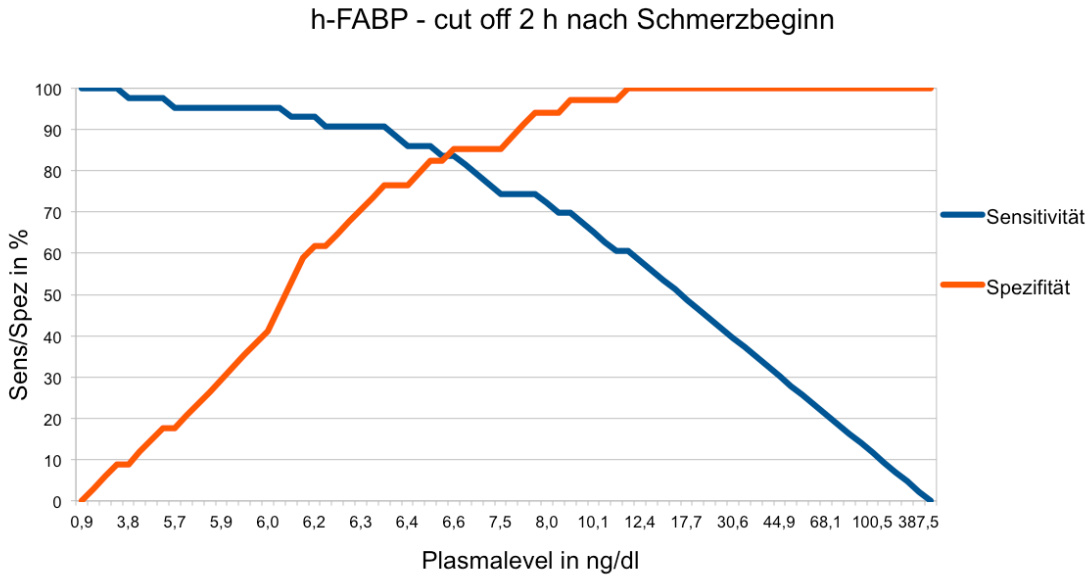


Abbildung 11: ROC Analyse zum Zeitpunkt 2 h nach Schmerzbeginn

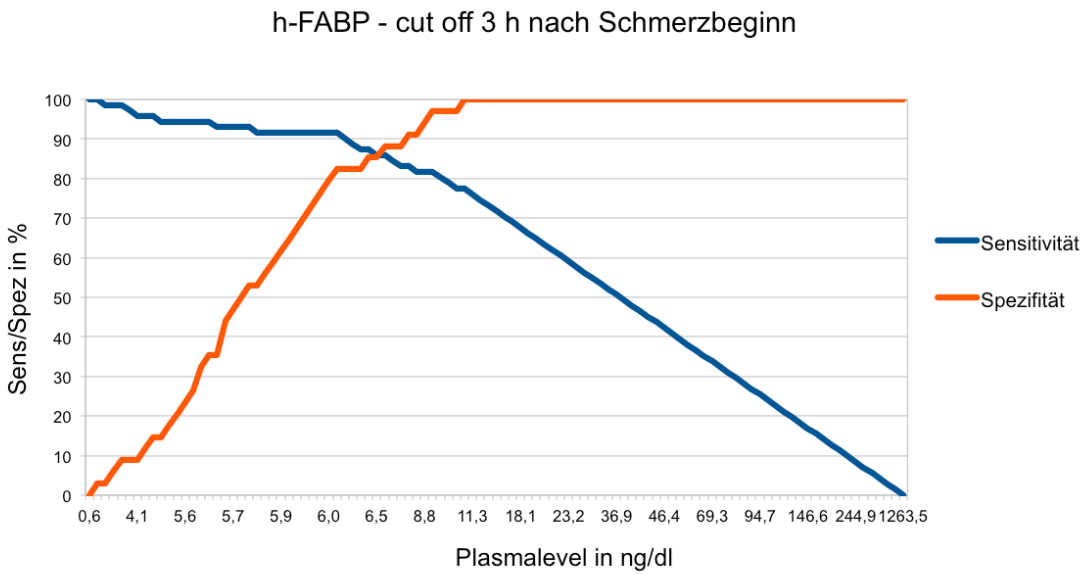


Abbildung 12: ROC ROC Analyse zum Zeitpunkt 3 h nach Schmerzbeginn

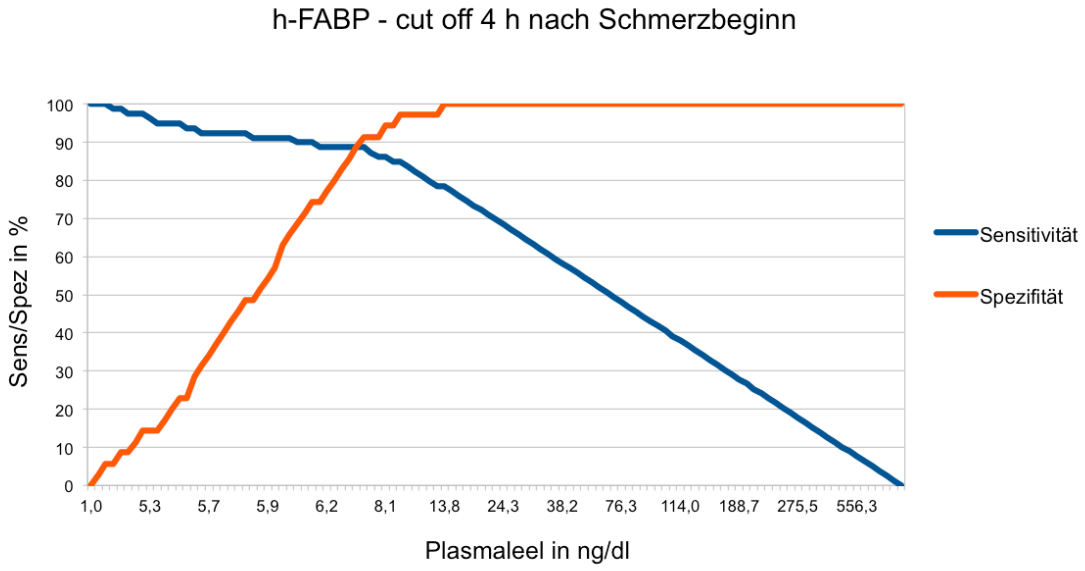


Abbildung 13: ROC Analyse zum Zeitpunkt 4 h nach Schmerzbeginn

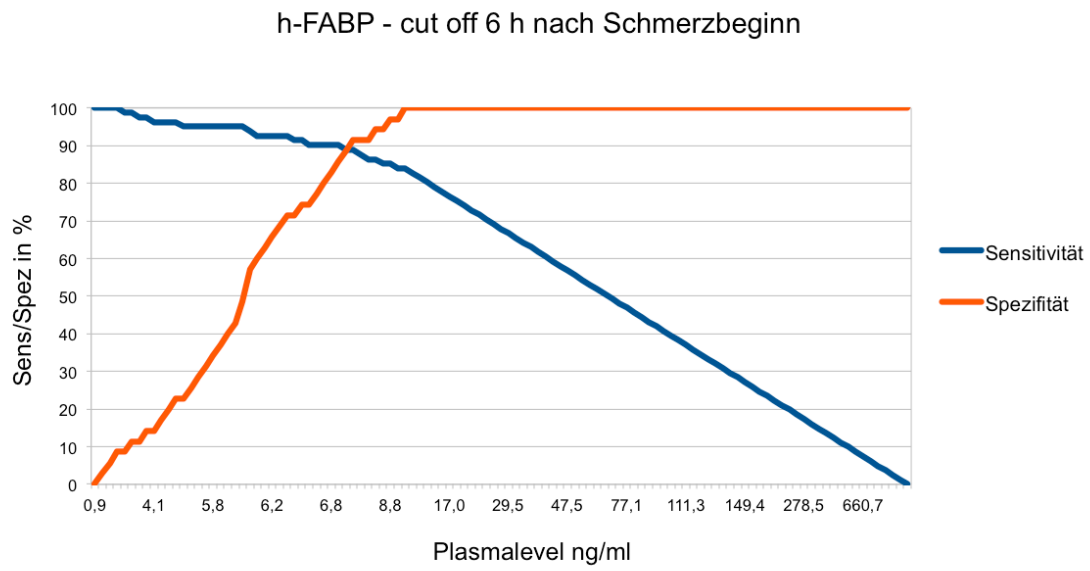


Abbildung 14: ROC Analyse zum Zeitpunkt 6 h nach Schmerzbeginn

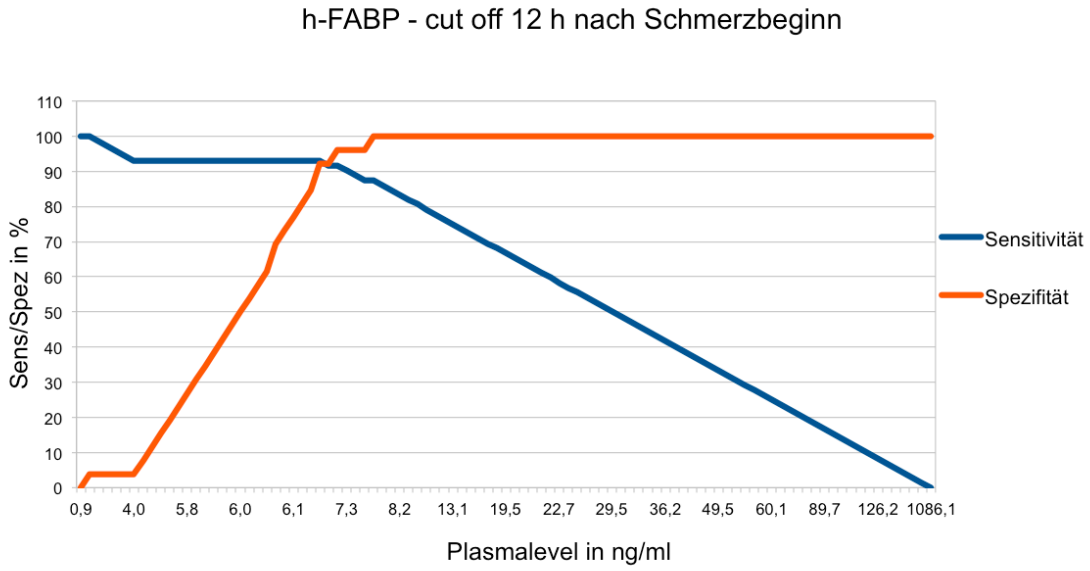


Abbildung 15: ROC Analyse zum Zeitpunkt 12 h nach Schmerzbeginn

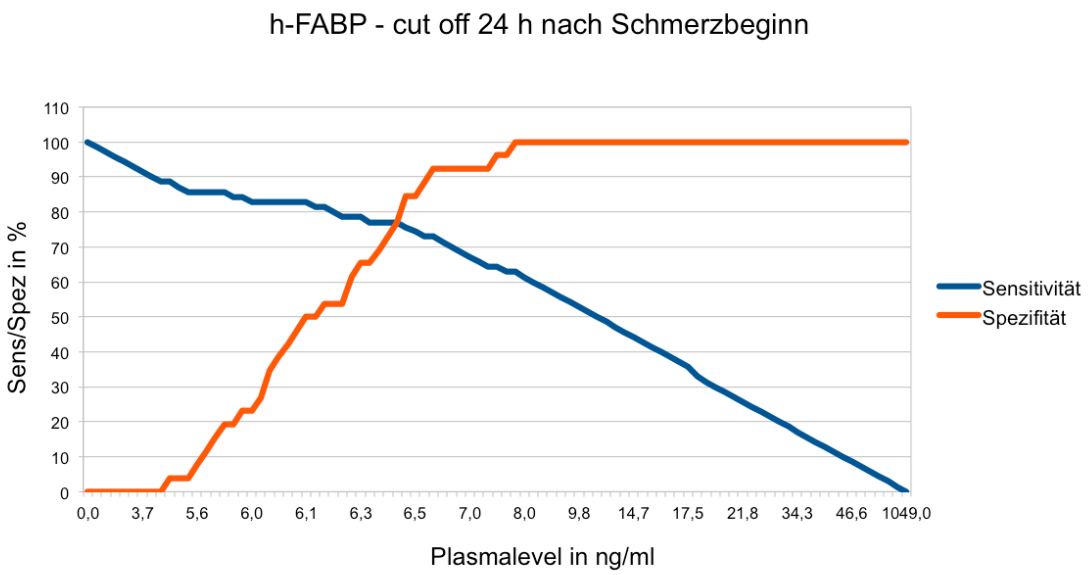


Abbildung 16: ROC Analyse zum Zeitpunkt 24 h nach Schmerzbeginn

3.4 Area under the curve der ROC

Zur Berechnung der statistischen Signifikanz zwischen zwei oder mehreren ROC Kurven wird das Integral der Kurve berechnet. Statistisch gesehen ist die Fläche unter der Kurve (Area under the curve, AUC) ein globaler Test für die diagnostische Trennschärfe des Tests, wobei beachtet werden muss, dass die unterschiedlichen Kurvenbereiche nicht getrennt untersucht, sondern in einem Wert zusammengefasst werden.

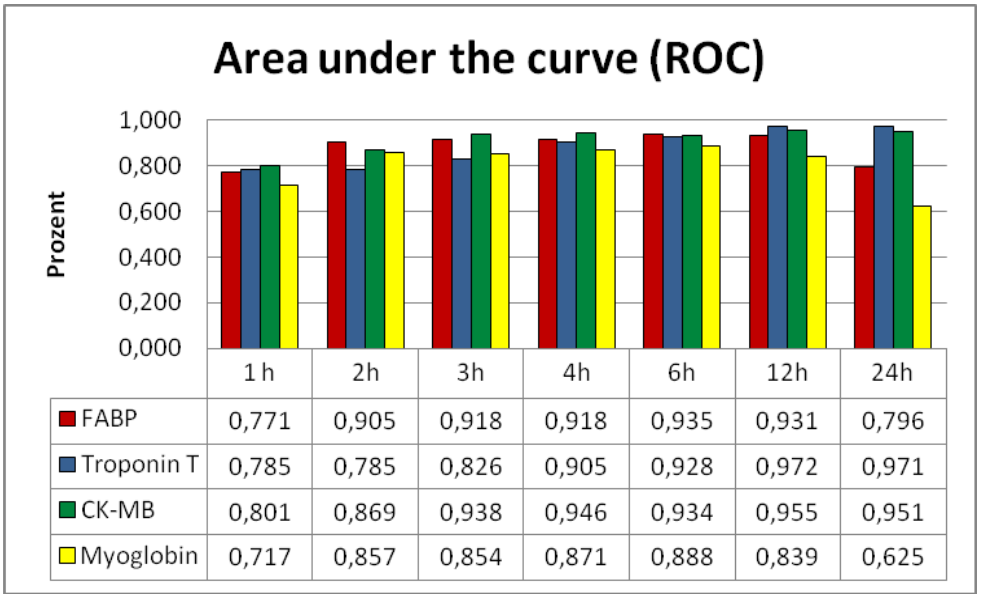
Die AUC der ROC für h-FABP betrug nach unseren Messungen in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn 0,77, nach zwei Stunden 0,91, nach drei und vier Stunden 0,92. Nach sechs Stunden wurde ein Maximum von 0,94 erreicht.

Die AUC des Troponin T betrug in der ersten und zweiten Stunde nach Schmerzbeginn 0,79, stieg nach 3 Stunden auf 0,83, nach 4 Stunden auf 0,90 und dann auf 0,93. Ihr Maximum wurde nach 12 Stunden erreicht und betrug 0,97.

Die AUC der Kreatinkinase betrug in der ersten Stunde 0,80 und stieg dann bis zur vierten Stunde nach Schmerzbeginn auf ihr Maximum von 0,95 und blieb dann relativ kontinuierlich auf einem Niveau bis zum Ende der Messreihen (0,93; 0,96; 0,95)

Das Myoglobin hatte in der ersten Messung nach einer Stunde eine AUC von 0,72, die dann im Verlauf Anstieg bis auf 89% nach sechs Stunden. In den nächsten Messungen folgte dann ein rascher Abfall des Wertes, so dass nach 24 Stunden eine AUC von 0,63 erreicht wurde.

Im Vergleich zwischen den etablierten Markern war die AUC in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn am höchsten bei der Kreatinkinase, gefolgt von Troponin T und h-FABP. Ab der zweiten Messung zeigte sich eine höhere AUC von h-FABP gegenüber den anderen untersuchten Proteinen.



	1 h	2h	3h	4h	6h	12h	24h
FABP	0,771	0,905	0,918	0,918	0,935	0,931	0,796
Troponin T	0,785	0,785	0,826	0,905	0,928	0,972	0,971
CK-MB	0,801	0,869	0,938	0,946	0,934	0,955	0,951
Myoglobin	0,717	0,857	0,854	0,871	0,888	0,839	0,625

Abbildung 17: Area under the Curve- Vergleich zwischen h-FABP, Troponin T, CK-MB und Myoglobin

3.5 Time to Peak

Die Analyse der Plasmakonzentrationen von den n= 128 Patienten, die retrospektiv mit einem akuten Koronarsyndrom diagnostiziert wurden, ergab unterschiedliche Zeiten bis zum Erreichen der cut- off Werte und der Peak-Konzentrationen.

Ein sehr schneller Anstieg war in unserem Kollektiv beim h-FABP zu messen, bei dem nach durchschnittlich 4 Stunden Maximalwerte erreicht wurden. Der cut- off war häufig bereits in der ersten Stunde überschritten. Der normale Plasmalevel war nach ca. 24 Stunden wieder erreicht.

Ein ebenfalls sehr schneller Anstieg des Plasmalevels war beim Myoglobin zu verzeichnen, der Peak Level wurde nach durchschnittlich 4 Stunden erreicht, und bereits nach einer Stunde war im Allgemeinen der cut- off überschritten. Der Abfall erfolgte rasch, 24 Stunden nach Schmerzbeginn waren wieder normale Plasmalevel zu messen.

Der Anstieg des Troponin T erfolgte im Vergleich dazu zeitlich leicht verzögert. Das Überschreiten des cut- off trat im Durchschnitt nach durchschnittlich vier Stunden ein, Maximalwerte konnten nach 12 Stunden gemessen werden. Normalwerte wurden innerhalb unseres Untersuchungszeitraumes nicht erreicht.

Der Plasmalevel stieg bei der CK-MB langsamer als beim h-FABP oder dem Myoglobin. Der Peaklevel wurde nach 6 Stunden erreicht, der dann folgende Abfall war langsam. Normalwerte wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Schmerzbeginn nicht erreicht.

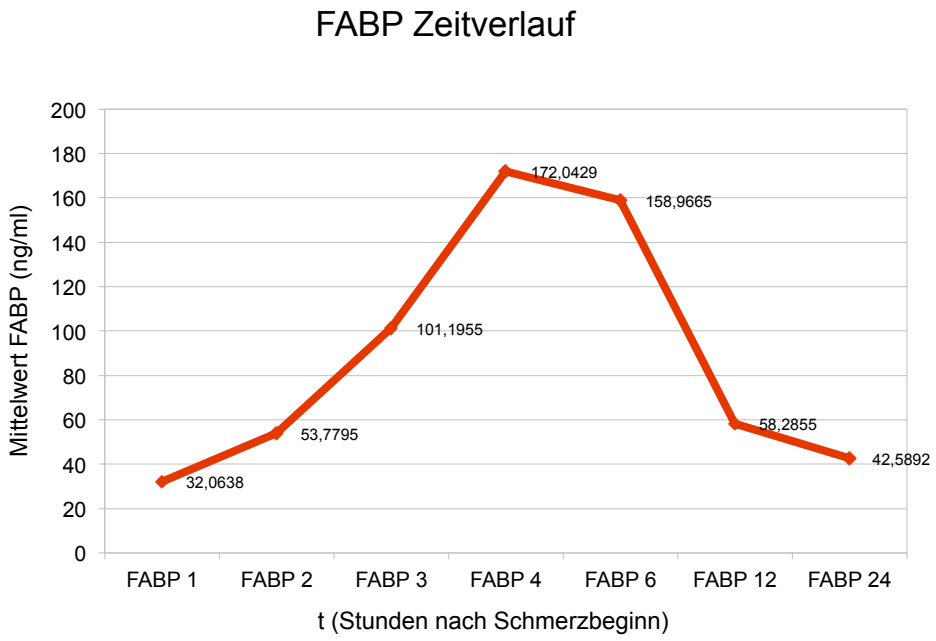


Abbildung 18: Beispielhafter Verlauf des h-FABP bei Patienten mit ACS

Graphisch dargestellt zeigt sich dieser Unterschied im Boxplot, bei der die Box dem Bereich entspricht, in dem die mittleren 50% der gemessenen Serumkonzentrationen liegen. Entsprechend stimmt die untere Begrenzungslinie mit dem 1. Quartil, die obere Begrenzungslinie mit dem 3. Quartil überein. Der Mittelbalken entspricht dem Median. Die oberen und unteren Begrenzungen der „Whiskers“ zeigen die außerhalb der Box liegenden Werte, die sich bis zum maximal 1,5 fachen des Interquartilsabstand berechnen. Ausreißer werden als Punkte dargestellt (mit zugehöriger Patientennummer).

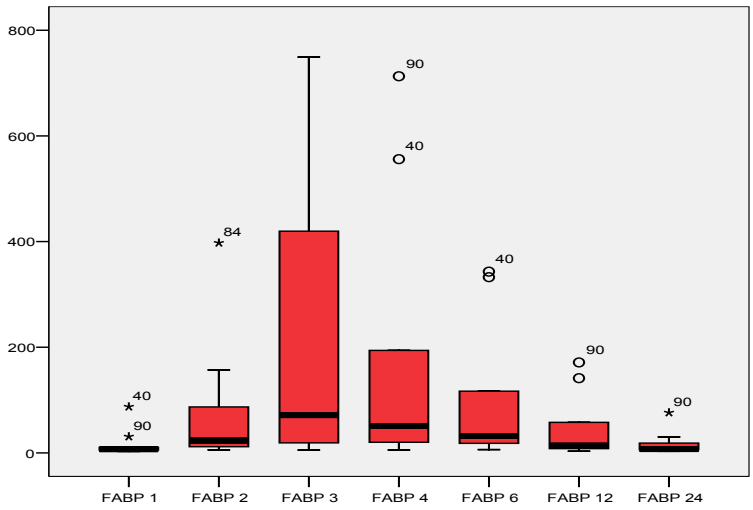


Abbildung 19: Box Plot h-FABP (ng/ml) zum Messzeitpunkt 1,2,3,4,6,12,24 h nach Schmerzbeginn

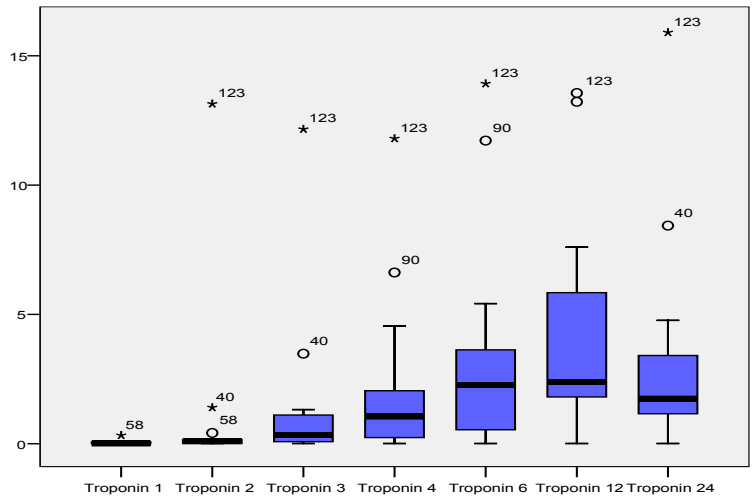


Abbildung 20: Box Plot Troponin T (µg/l) zum Messzeitpunkt 1,2,3,4,6,12,24 h nach Schmerzbeginn

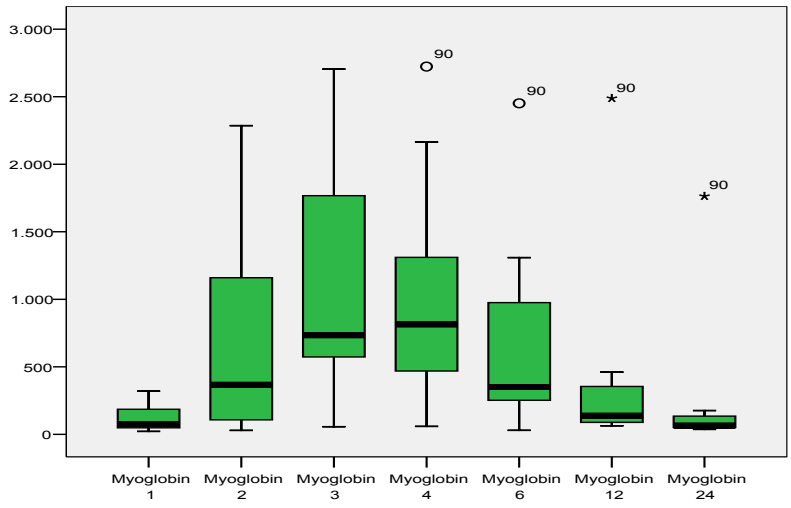


Abbildung 21: Box Plot Myoglobin (µg/l) zum Messzeitpunkt 1,2,3,4,6,12,24 h nach Schmerzbeginn

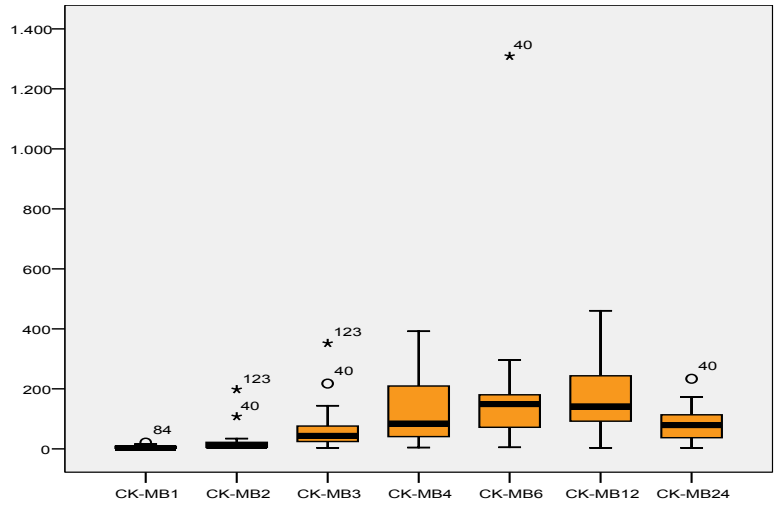


Abbildung 22: Box Plot CK-MB (ng/l) zum Messzeitpunkt 1,2,3,4,6,12,24 h nach Schmerzbeginn

Tabelle 2: Anzahl der Patienten, die zu jedem Messzeitpunkt in die Berechnung einflossen

Zeitpunkt nach Schmerzbeginn (h)	Patienten (n=)
1	52
2	78
3	105
4	115
6	116
12	101
24	100

Da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten zur Aufnahme kamen, liegen den Berechnungen jeweils eine unterschiedliche Anzahl an Patienten zu Grunde.

Eine Stunde nach Schmerzbeginn wurden 52 Patienten untersucht, zwei Stunden nach Schmerzbeginn, nach drei Stunden 105, nach vier Stunden 115, nach sechs Stunden 116, nach 12 Stunden 101 und nach 24 Stunden wurden 100 Patienten untersucht.

3.6 Biomarker-Konzentrationen zum Zeitpunkt der Aufnahme

Wir betrachteten die Konzentration der jeweiligen Biomarker zum Zeitpunkt der Aufnahme. Eingeschlossen wurden Patienten, die sich im zeitlichen Intervall von 1-4 Stunden nach Schmerzbeginn in der Notaufnahme der Klinik mit V.a. ACS vorstellten. Daher muss bei der Interpretation der Werte beachtet werden, dass die in den Graphiken 23 bis 26 gezeigten Werte (Boxplot mit Median, 10. Und 90. Quartil) zu unterschiedlichen Zeiten nach Schmerzbeginn abgenommen wurden.

Es fiel auf, dass die Konzentration der Biomarker in Relation zur Diagnose bei Aufnahme unterschiedlich waren. Patienten mit retrospektiv nachgewiesenem Myokardinfarkt zeigten bei Aufnahme eine deutlich höhere Konzentration der Biomarker im Serum als Patienten mit stabiler AP, instabiler AP oder einer nicht kardial bedingten Ursache der Beschwerden.

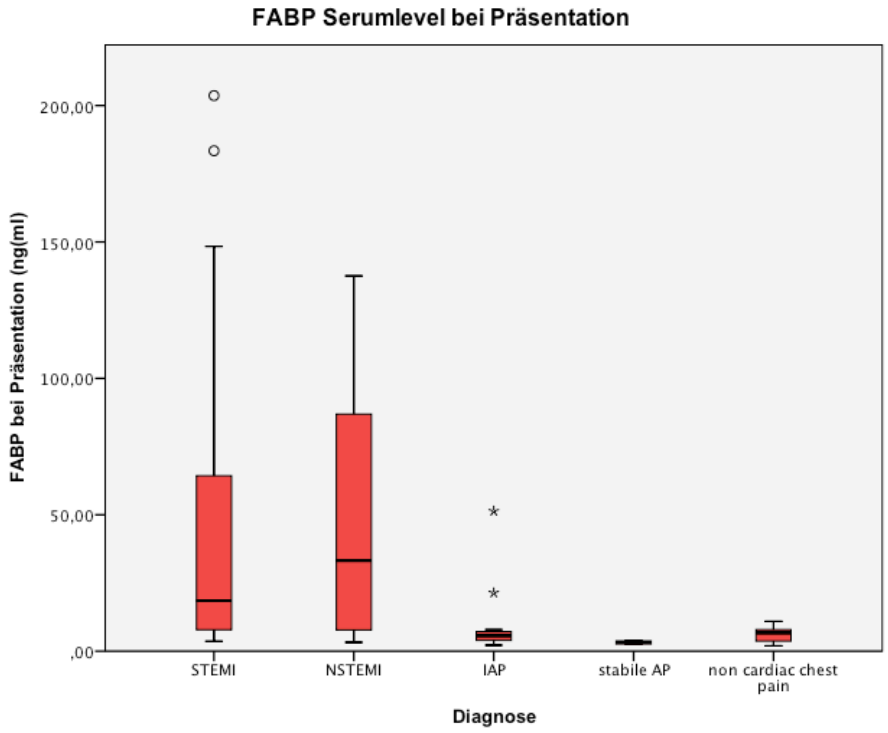


Abbildung 23: FABP Serumlevel bei Präsentation, Ausreißer >200 ng/ml nicht abgebildet

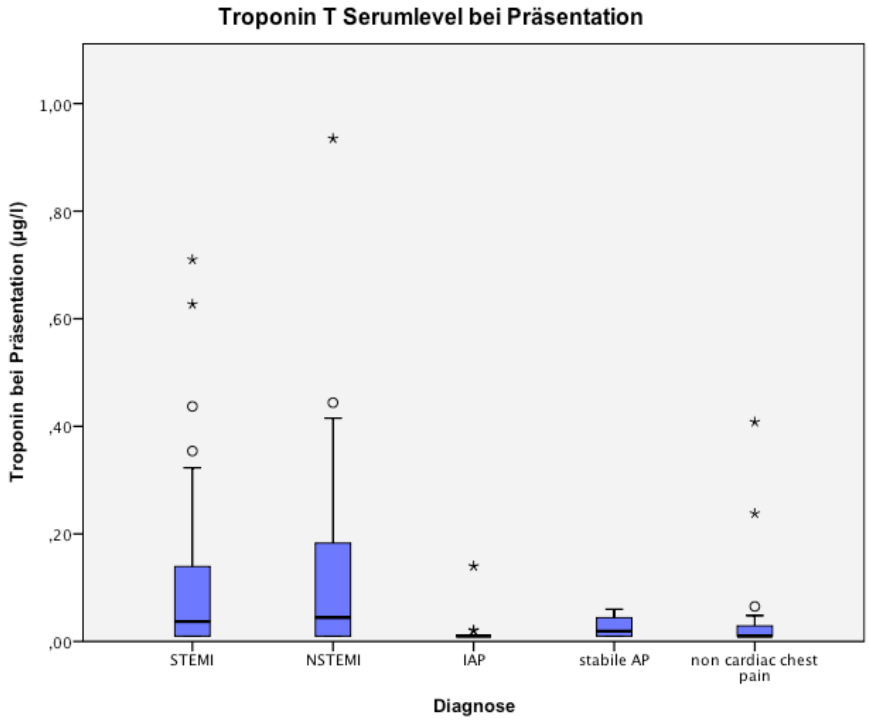


Abbildung 24 TnT Serumlevel bei Präsentation, Ausreißer >1,0 ug/l werden nicht abgebildet

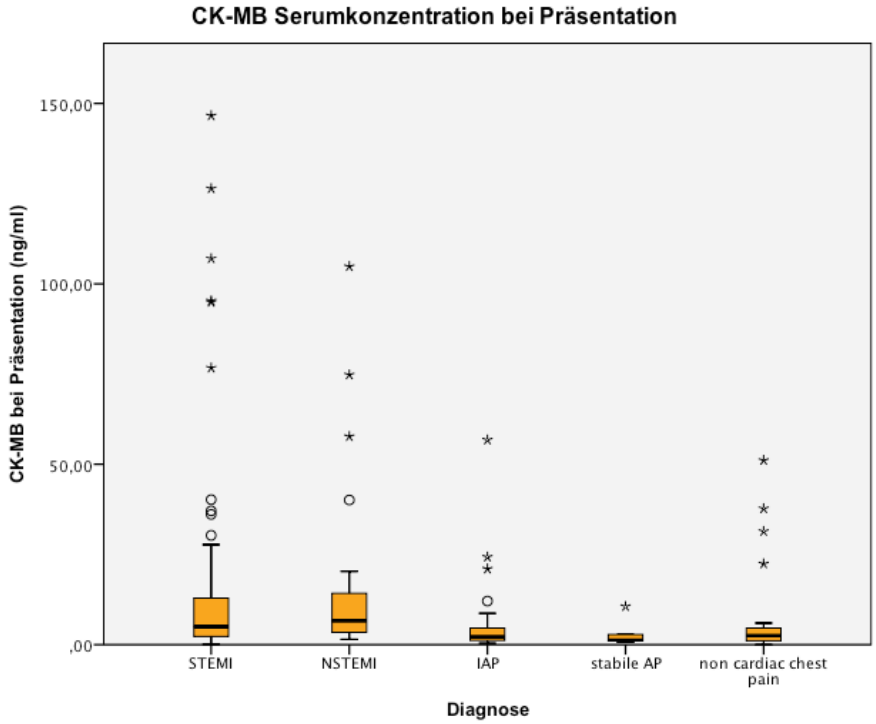


Abbildung 25:CK-MB Serumlevel bei Präsentation, Ausreißer > 150 ng/ml werden nicht abgebildet

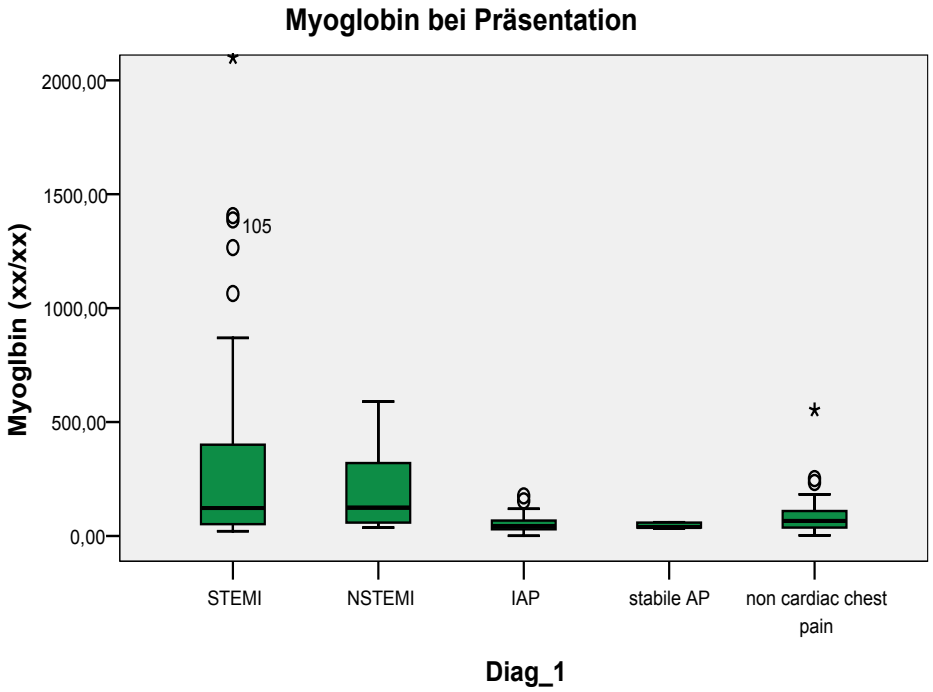


Abbildung 26: Myoglobin Serumlevel bei Präsentation, Ausreißer >2100 µg/l

3.7 Methodenvergleich

Zur Evaluierung des qualitativen Schnelltests wurde ein Methodenvergleich zwischen dem bedside-Schnelltest und dem ELISA Test durchgeführt.

Ein cut- off von 7 ng/dl ist aus den ROC Kurven für die zu vergleichenden Methoden ermittelt worden, der auch den nachfolgenden Berechnungen zugrunde liegt. Das Detektions-Limit des Schnelltestes lag ebenfalls bei 7ng/dl.

Insgesamt konnten wir 503 Proben der Analyse zuführen, von denen im Schnelltest 285 positiv und 218 negativ waren. Laborchemisch gemessene Ergebnisse zeigten 381 positive und 122 negative Ergebnisse. Dementsprechend waren in 79,3% der Messungen die Ergebnisse konkordant und in 20,7% diskordant.

Tabelle 3: Ergebnisse des Schnelltests im Vergleich mit ELISA-Testergebnissen

	ELISA >7 ng/ml		ELISA < 7 ng/ml		Gesamt	
Schnelltest positiv	281	(55,9%)	4	(0,8%)	285	(56,7%)
Schnelltest negativ	100	(19,9%)	118	(23,5%)	218	(43,3%)
Gesamt	381	(75,8%)	122	(24,3%)	503	(100%)

Bei genauerer Betrachtung der diskordanten Ergebnisse zeigte sich, dass diese in 4 Fällen (0,8%) falsch-positiv und in 100 Fällen (19,9%) falsch-negativ waren.

- Die falsch-positiven Messungen hatten einen Mittelwert von 5,6 ng/ml (STD 0,43 ng/ml) mit einem Minimum von 5,4 ng/ml und einem Maximum von 5,68 ng/ml.
- Die falsch-negativen Ergebnisse hatten einen Mittelwert von 15,18 ng/ml (STD 9,98 ng/ml) mit einem Minimum von 6,52 ng/ml und einem Maximum von 50,76 ng/ml.

Die falsch-negativen Ergebnisse fanden sich insbesondere bei Proben, deren Ergebnisse sich im unteren Bereich des Detektionslimits des Schnelltests und zu Beginn

oder Ende der Messreihen erstellt wurden.

Die korrespondierenden Diagnosen der falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnisse werden in Tabelle 3 dargestellt. Im Schnelltest wurden in 89 Proben kranke Patienten nicht als solche erkannt. Da es sich um mehrfache Messungen der gleichen Patienten (Messreihen) handelte, konnte im Verlauf der seriellen Messungen gezeigt werden, dass Folgeproben der falsch negativen Messungen in 18 Fällen (16%) ein richtig-positives Ergebnis zeigten. In 14 Messungen (von insgesamt 7 Patienten) war der ELISA positiv, retrospektiv lag aber keine Ischämie vor, so dass der Schnelltest ein der Diagnose entsprechendes Ergebnis zeigte. In 59 falsch-negativen Proben (von insg. 45 Patienten) waren vorangegangene Proben bereits richtig-positiv, so dass eine Ischämie erkannt wurde. In 9 Proben von insgesamt 3 Patienten zeigten die Schnelltestergebnisse bei positivem ELISA-Ergebnis und erkrankten Patienten kein passendes Ergebnis.

In allen 4 Fällen mit falsch-positivem Ergebnis wurde ein späterer positiver ELISA vorausgesagt.

Tabelle 4: Diskordante Resultate des h-FABP Schnelltests in Relation zur Diagnose

Diagnose	Falsch positiv (n =4)	Falsch negativ (n=104)
STEMI	4	55
NSTEMI	0	20
IAP	0	14
SAP	0	0
Non cardiac chest pain	0	14

Im Fall des hier verwendeten Bedside-Test „CardioDetect®“ konnte das Testergebnis 15 Minuten nach Auftragen der Vollblutprobe abgelesen werden. Als Ablesehilfe zum Einschätzen der Konzentration lagen Vergleichstestkarten vor, die durch Vergleich eine ungefähre Angabe über die vorliegende Konzentration gaben. Wir verwendeten Testkarten, deren Detektionslimit bei 7 ng/ml lag. Dies entsprach dem von uns errechneten optimalen cut- off.

3.8 Sensitivität/Spezifität

Die Sensitivität, Spezifität, negative predictive value (NPV) und positive predictive value (PPV) errechneten wir getrennt für alle Untersuchungszeitpunkte.

3.8.1 Sensitivität

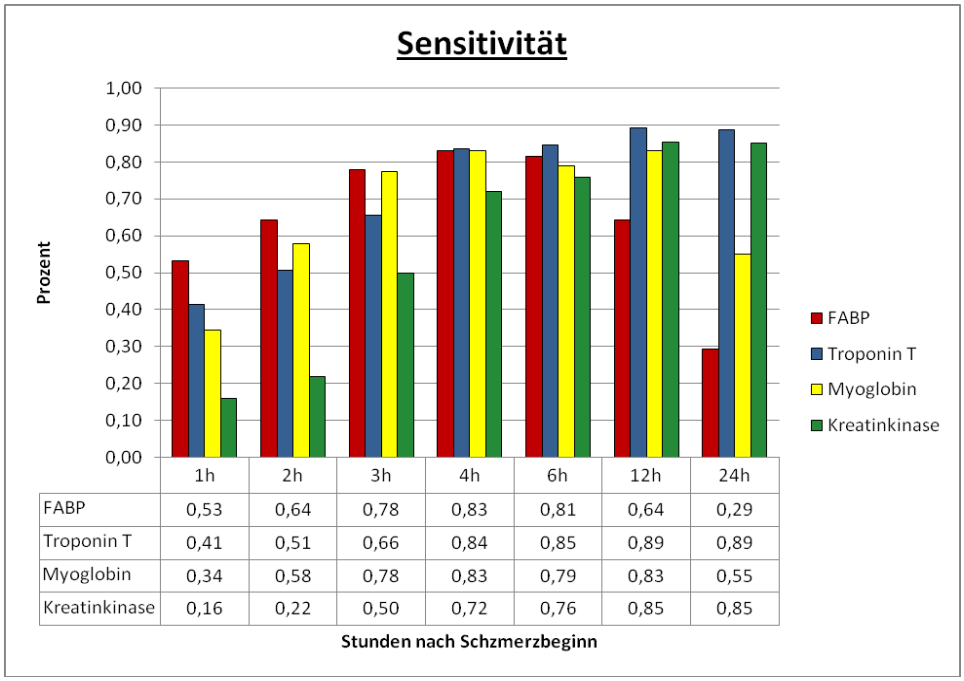
Die Sensititivität eines Tests gibt an, wie viele der kranken Personen durch den Test als richtig positiv erkannt werden. Im Folgenden wurde die Sensitivität in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Schmerzbeginn ermittelt.

h-FABP hatte in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn eine Sensitiviät von 53%, in der zweiten Stunde 64% und in der dritten Stunde 78%. Die maximale Sensitivität wurde in der vierten Stunde nach Schmerzbeginn erreicht und lag bei 83%. Im Verlauf sank sie relativ schnell wieder ab und erreichte nach 24 Stunden ein Minimum von 29%.

Troponin hatte in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn eine Sensitivität von 55%, in der zweiten Stunde 51%, in der dritten Stunde 66% und in der sechsten Stunde 85%. Die maximale Sensitivität wurde in der 12. Stunde nach Schmerzbeginn erreicht. Im Verlauf war die Sensitivität weiter sehr hoch und fiel nur leicht auf 89% in der letzten Messung nach 24 Stunden ab.

Myoglobin hatte in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn eine Sensitivität von 34%, in der zweiten Stunde 51% und in der dritten Stunde 78%. Das Maximum wurde in der vierten Stunde erreicht und lag bei 83%. Über die nächsten sechs Stunden hielt sich die Sensitivität stabil bei 79 und 83%. Im Verlauf sank sie relativ schnell wieder ab und erreichte nach 24 Stunden 55%.

Die Sensitivität der Kreatinkinase lag insgesamt deutlich unter den zu vergleichenden anderen untersuchten Markern. Sie erreichte in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn nur 16%, stieg dann langsam auf ein Maximum von 85% an, das erst nach 12 bis 24 Stunden erreicht wurde.



	1h	2h	3h	4h	6h	12h	24h
FABP	0,53	0,64	0,78	0,83	0,81	0,64	0,29
Troponin T	0,41	0,51	0,66	0,84	0,85	0,89	0,89
Myoglobin	0,34	0,58	0,78	0,83	0,79	0,83	0,55
Kreatinkinase	0,16	0,22	0,50	0,72	0,76	0,85	0,85

Abbildung 27: Sensitivität- Vergleich zwischen h-FABP, Troponin T, CK-MB und Myoglobin

3.8.2 Spezifität

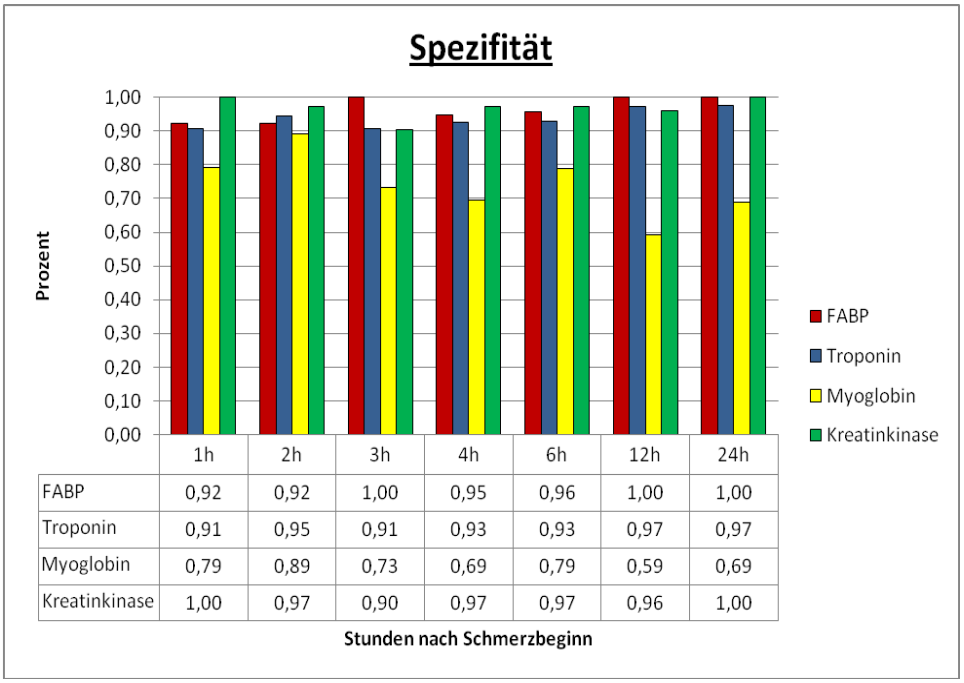
Die Spezifität eines Tests gibt an, wie viele der gesunden Personen durch den Test als richtig-negativ erkannt werden.

Die Spezifität in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn wurde für das h-FABP mit 92% errechnet. Im Verlauf stieg dieser Wert auf maximal 100% an und bewegte sich kontinuierlich auf einem Niveau um 95-96%.

Die Spezifität des Troponin lag in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn bei 81% und stieg im Verlauf auf maximal 97% in der 12. und 24. Stunde an.

Die Spezifität des Myoglobin lag bei 79% in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn und stieg auf maximal 79% nach 6 Stunden.

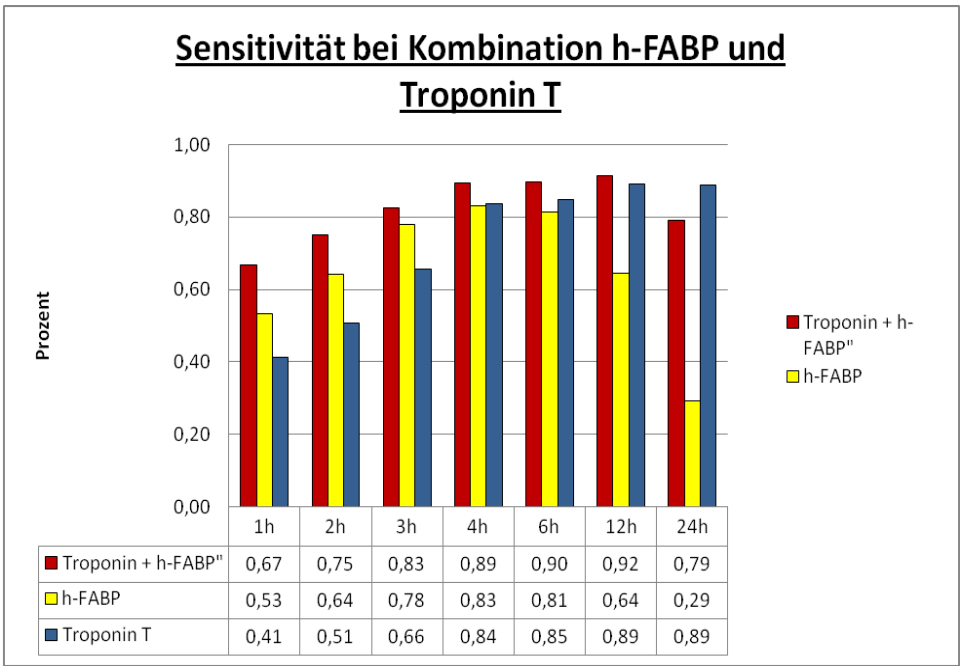
Die Spezifität der Kreatinkinase lag bei 100% in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn und fiel im Verlauf ab auf 90 bis 97%.



	1h	2h	3h	4h	6h	12h	24h
FABP	0,92	0,92	1,00	0,95	0,96	1,00	1,00
Troponin	0,91	0,95	0,91	0,93	0,93	0,97	0,97
Myoglobin	0,79	0,89	0,73	0,69	0,79	0,59	0,69
Kreatinkinase	1,00	0,97	0,90	0,97	0,97	0,96	1,00

Abbildung 28: Spezifität- Vergleich zwischen h-FABP, Troponin T, CK-MB und Myoglobin

3.8.3 Kombination von Biomarkern- Sensitivität von h-FABP und Troponin T



	1h	2h	3h	4h	6h	12h	24h
Troponin + h-FABP"	0,67	0,75	0,83	0,89	0,90	0,92	0,79
h-FABP	0,53	0,64	0,78	0,83	0,81	0,64	0,29
Troponin T	0,41	0,51	0,66	0,84	0,85	0,89	0,89

Abbildung 29: Troponin/h-FABP im Vergleich mit Myoglobin und CK-MB

Die Auswertung der Teststreifen bei Kombination von h-FABP und Troponin T zeigte eine höhere Sensitivität, als die einzelne Messung der Marker h-FABP und Troponin. Bereits in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn betrug die Sensitivität der kombinierten Parameter 67%. Dabei wurde als positiv gewertet, wenn nur einer der beiden Teststreifen oder wenn beide Testergebnisse positiv waren. Im Vergleich dazu war die Sensitivität des Troponin alleine zu diesem Zeitpunkt 41% und die des h-FABP 53%.

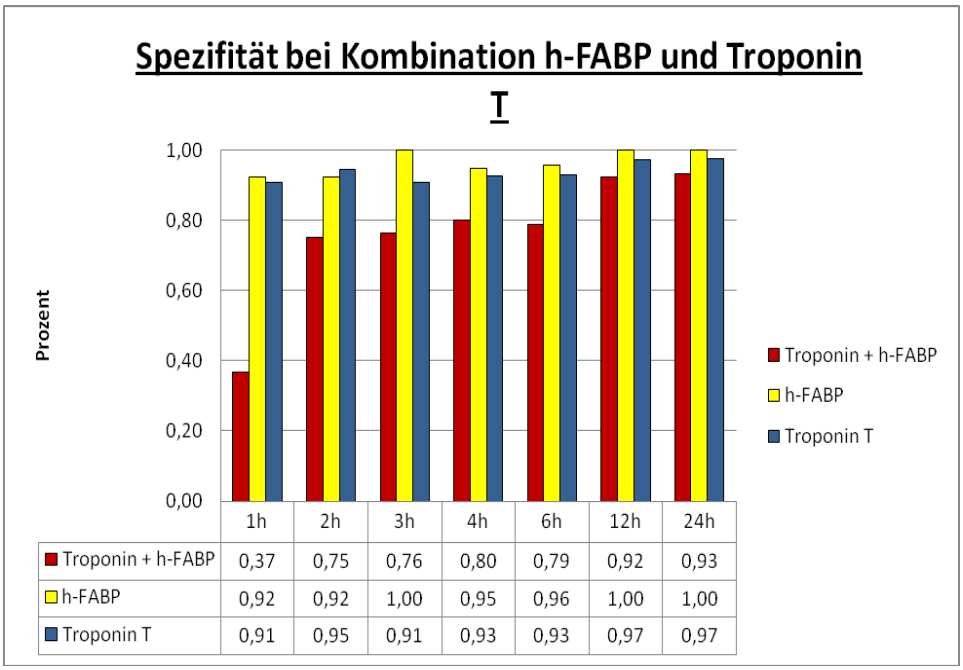
Im weiteren zeitlichen Verlauf waren die Ergebnisse ähnlich. Zwei Stunden nach Schmerzbeginn war die Sensitivität der kombinierten Teststreifen 75%, während die des Troponin alleine bei 51% und die des h-FABPs bei 64% lag.

Erst nach vier Stunden glichen sich die Ergebnisse einander allmählich an. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Sensitivität bei Kombination der Biomarker 90%, während Troponin alleine bei 85% und h-FABP bei 81% lag.

Nach 12 Stunden war weiterhin eine höhere Sensitivität der kombinierten Biomarker zu sehen. Während die Sensitivität des h-FABP aufgrund der kurzen

Plasmahalbwertzeit bereits wieder absank, war die Sensitivität des Troponin aufgrund der langsameren Freisetzung aus dem Myokard hoch, daher sinkt die Sensitivität der kombinierten Parameter noch nicht ab und beträgt weiterhin 92%.

3.8.4 Spezifität bei Kombination h-FABP und Troponin T



	1h	2h	3h	4h	6h	12h	24h
Troponin + h-FABP	0,37	0,75	0,76	0,80	0,79	0,92	0,93
h-FABP	0,92	0,92	1,00	0,95	0,96	1,00	1,00
Troponin T	0,91	0,95	0,91	0,93	0,93	0,97	0,97

Abbildung 30: Spezifität Troponin/h-FABP im Vergleich mit Myoglobin und CK-MB

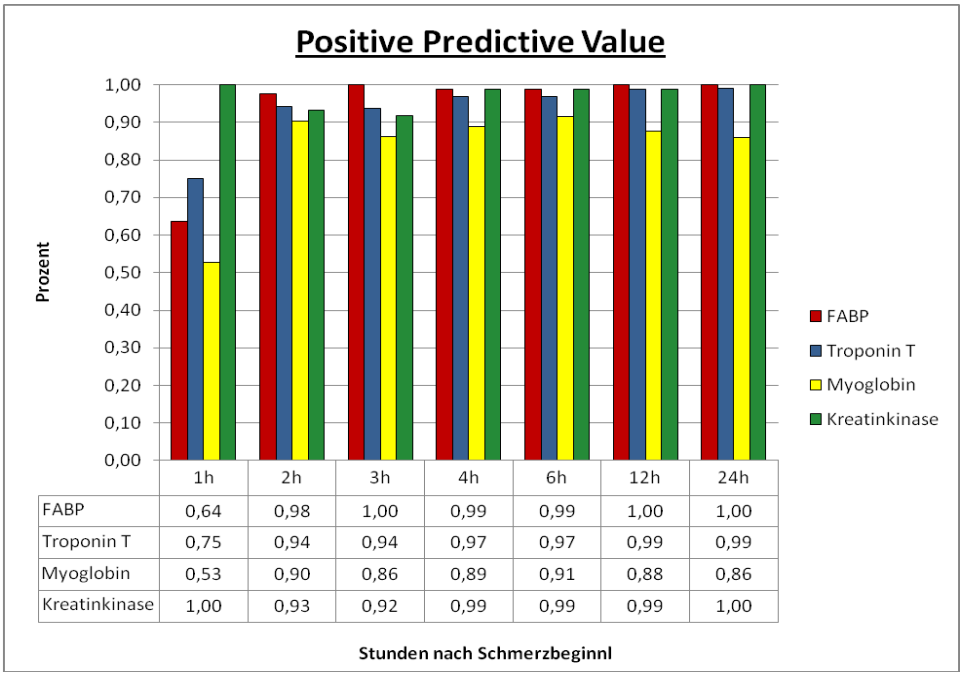
Die Spezifität bei Kombination von h-FABP und Troponin T war im Vergleich zu den Einzelparametern deutlich niedriger. In der ersten Stunde nach Schmerzbeginn betrug die Spezifität nur 37% und stieg dann im Verlauf der ersten 24 Stunden auf maximal 93% an.

Im Vergleich dazu betrug die Spezifität von h-FABP alleine in der ersten Stunde bereits 92% und die des TnT 91%. Dies ist zu erklären durch den hohen Anteil an positiven Ergebnissen, die mit einem relativ gesehen hohen Anteil an falsch-negativen Ergebnissen einher gehen.

In der frühen Diagnostik des akuten Koronarsyndroms ist zur weiteren Behandlungsplanung ein „Screening-Test“, der wenig kranke Patienten als fälschlicherweise gesund erkennt, wünschenswert. Bei einem positiven Ergebnis wird

weitere Diagnostik eingeleitet, so dass Patienten nicht zu Schaden kommen.

3.9 Positiver Vorhersagewert (PPV)



	1h	2h	3h	4h	6h	12h	24h
FABP	0,64	0,98	1,00	0,99	0,99	1,00	1,00
Troponin T	0,75	0,94	0,94	0,97	0,97	0,99	0,99
Myoglobin	0,53	0,90	0,86	0,89	0,91	0,88	0,86
Kreatinkinase	1,00	0,93	0,92	0,99	0,99	0,99	1,00

Abbildung 31: PPV, Darstellung nach Zeit und Biomarkern getrennt

Der positive Vorhersagewert beschreibt, inwiefern die positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der Testergebnisse korrekt sind. Es wird also angezeigt, wie viele der vom Test als krank erkannten Personen wirklich krank sind. Dies bedeutet, dass der PPV nicht nur von Sensitivität und Spezifität abhängig ist, sondern auch von der Prävalenz der Erkrankung im Untersuchungskollektiv.

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv ist daher ein systematischer Fehler zu erwarten, da ein sehr selektioniertes Kollektiv untersucht wurde, in dem die Wahrscheinlichkeit, erkrankt zu sein, hoch war.

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn ein PPV für h-FABP von 59%. Dieser Wert erreichte 100% drei Stunden nach Schmerzbeginn.

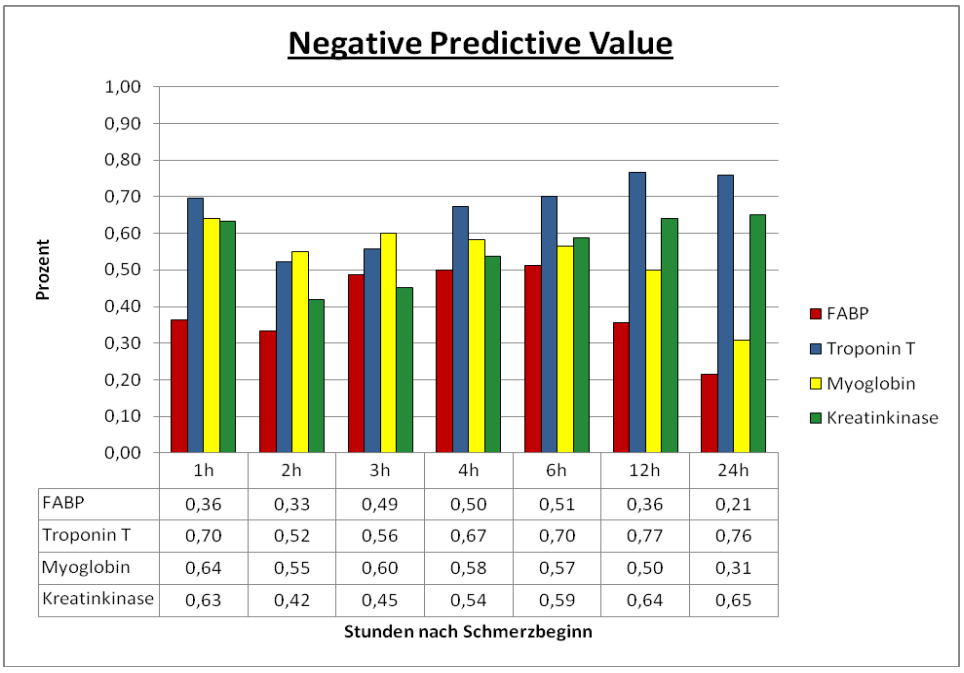
Der PPV für Troponin betrug eine Stunde nach Schmerzbeginn 75% und war im Verlauf ansteigend. Der maximale PPV von 99% wurde nach 24 Stunden erreicht. In den dazwischen liegenden Messungen war der PPV des Troponin ca 2-3% unterhalb

dem des h-FABP.

Myoglobin hatte in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn einen PPV von 53%. Es betrug bereits in den nächsten Stunden zwischen 86 und 90%.

Für die Kreatinkinase zeigte sich ein PPV in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn von 100%, in der nächsten Stunden betrug es zwischen 92 und 99%.

3.10 Negativer Vorhersagewert (NPV)



	1h	2h	3h	4h	6h	12h	24h
FABP	0,36	0,33	0,49	0,50	0,51	0,36	0,21
Troponin T	0,70	0,52	0,56	0,67	0,70	0,77	0,76
Myoglobin	0,64	0,55	0,60	0,58	0,57	0,50	0,31
Kreatinkinase	0,63	0,42	0,45	0,54	0,59	0,64	0,65

Abbildung 32: NPV - Darstellung nach Zeit und Biomarkern getrennt

Der negative Vorhersagewert beschreibt im Gegensatz zum positiven Vorhersagewert, inwiefern die negativ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der Testergenbisse korrekt sind. Es wird also angezeigt, wie viele der vom Test als gesund erkannten Personen wirklich gesund sind. Dies bedeutet, dass auch der NPV, genauso wie der PPV, von der Prävalenz der Erkrankung im Untersuchungskollektiv abhängig ist.

Der bereits beschriebene Fehler durch das Untersuchen eines sehr selektionierten Patientenkollektivs trifft auch hier zu und ist für die Ergebnisse maßgeblich verantwortlich. Die Wahrscheinlichkeit für ein falsch negatives Ergebnis an der Gesamtheit der Testergebnisse ist durch die hohe Prävalenz der Erkrankung groß. Unter

dieser Vorüberlegung sind die folgenden Ergebnisse zu bewerten.

Es errechnete sich in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn ein NPV für h-FABP von 70%. Dieser Wert erreichte ein Maximum von 77% 12 Stunden nach Schmerzbeginn.

Der NPV für Troponin betrug eine Stunde nach Schmerzbeginn 70% und war im Verlauf ansteigend auf ein Maximum von 77% 12 Stunden nach Schmerzbeginn.

Myoglobin hatte in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn einen NPV von 64%. Er betrug bereits in den nächsten Stunden zwischen 55% und maximal 58%.

Für die Kreatinkinase errechnete sich ein NPV in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn von 63% und er stieg in den nächsten 24 Stunden auf maximal 65% (24 Stunden nach Schmerzbeginn).

4. Diskussion und Fazit

In der Diagnostik des Koronarsyndroms ist eine rasche Risikostratifizierung nötig, um die betroffenen Patienten schnell einer adäquaten Therapie zuführen zu können. Diverse Studien zeigen, dass bei Ischämie des Herzmuskels die frühestmögliche Reperfusion entweder durch Katheterintervention oder durch medikamentöse Lysetherapie (wenn ein Herzkatheterlabor nicht erreichbar ist) die Prognose für den Patienten signifikant verbessert. Eine Verlängerung der Zeit bis zur Reperfusion ist mit einer erhöhten Komplikations- und Mortalitätsrate assoziiert. [36-40] Das Auftreten von Komplikationen, wie Herzrhythmusstörungen, Wiederholungsereignissen und Versterben der Patienten kann durch die früh eingeleitete Therapie reduziert werden. [5, 6] Bang et al. weisen nach, dass der direkte Transport in ein spezialisiertes Herzzentrum oder in eine Notaufnahme, die über ein „chest pain unit“ verfügt, eine Zeitersparnis von 25 Minuten zur Folge hat. Die weitergeleiteten Patienten weisen retrospektiv eine im Mittel um 50% geringere Kurz- und Langzeit-Mortalität auf. [41] Dies zeigt deutlich, dass auch eine im Verhältnis zum akuten Krankheitsgeschehen kurze Zeitersparnis eine große Auswirkung auf die Prognose des Patienten hat.

Neue diagnostische Möglichkeiten werden gesucht, um die frühe und sichere Diagnosestellung von Myokardinfarkten zu verbessern. Insbesondere den sogenannten Ischämiemarkern, von denen angenommen wird, dass sie bereits vor dem Eintreten der Nekrose der Muskelzellen freigesetzt werden, gilt das wissenschaftliche Interesse. Unterschiedliche Marker werden untersucht, dazu gehören unter anderem die Glycoproteinphosphorylase Typ BB, Copeptin oder h-FABP. Verglichen zum Troponin als klassischem Messparameter für die Nekrose von Herzmuskelzellen sollen die genannten Marker vor Eintreten der Nekrose bereits die Ischämie von Muskelzellen anzeigen.

Es ergibt sich die Frage, ob bei früherer Diagnose durch neue Parameter mehr vitales Herzmuskelgewebe erhalten werden könnte.

In dieser prospektiven Studie wurde untersucht, ob und wie akkurat der Biomarker h-FABP ein akutes Koronarsyndrom anzeigt und von anderen Erkrankungen, die mit

Brustschmerzen einhergehen, unterscheiden kann. Es wurde geprüft, ob die Kombination mit einem anderen biochemischen Marker, in Abhängigkeit von der individuellen klinischen Situation des Patienten, die Diagnosestellung verbessern kann und einen zeitlichen Vorteil gegenüber der bisherigen Gold-Standard Diagnostik mit Troponin als Marker erreicht werden kann.

Im Rahmen dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die h-FABP – Plasmaspiegel schon früh nach Beginn einer Symptomatik bei akutem Koronarsyndrom ansteigen und dass durch die Messung von h-FABP in der frühen Phase der akuten Erkrankung zusätzliche Erkenntnisse gewonnen werden können.

4.1 Point of Care Diagnostik – Methodenvergleich

Für die bereits etablierten Biomarker in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms sind Schnelltestverfahren (Point of care Assays, POCT) vorhanden, die innerhalb kurzer Zeit qualitative Daten zur Verfügung stellen.

Der Vorteil der Point of Care Assays liegt in der schnellen und unproblematischen Anwendbarkeit. Sie sind einfach zu bedienende Systeme, die direkt am Patientenbett aus dem Vollblut und ohne aufwändige Vorbereitung durchgeführt werden können. Sie liefern innerhalb von 20 Minuten nach der Applikation des Blutes Ergebnisse, wodurch Zeit gegenüber der normalen Labordiagnostik eingespart werden kann**.** Dies geschieht z.B. durch Wegfallen der Transportzeiten zum Zentrallabor oder durch Einsparen von Bearbeitungszeiten für das Vollblut (z.B. Zentrifugation). In Studien konnte gezeigt werden, dass durch point of care testing für kardiale Marker die turnaround Zeit signifikant reduziert werden kann. [42, 43]

Die Schnelltestsysteme basieren häufig auf dem Teststreifenprinzip, bei dem Antikörper auf einen Teststreifen aufgebracht werden, die dann mit den gesuchten Proteinen einen Komplex bilden, der in einer farbigen Linie sichtbar wird. Das Ablesen durch den Untersucher liefert ein rein qualitatives Ergebnis, das keine Aussage über die Höhe des Biomarkers in der Probe zulässt. POCT werden aktuell als globale Suchtests verwendet, auf die im Verlauf weitere Diagnostik aufgebaut werden kann. Als weitere Entwicklung gibt es in einigen Fällen die Möglichkeit, zusätzliche quantitative Informationen, beispielsweise über photometrische Messungen oder Kameras, zu

erhalten. Um diese Messungen durchzuführen sind spezielle Reader Systeme notwendig. Für die aktuell genutzten Tests sind häufig Ablesegeräte erhältlich Diese sind bisher noch nicht im größeren Rahmen evaluiert und in der Praxis eingeführt worden.

POCT können aktuell laborchemische Ergebnisse nicht ersetzten, da diese durch serielle Messungen sowohl maximale Höhe als auch Verlaufskinetiken der Biomarker erfassen, was eine Risikoeinschätzung und möglicherweise auch eine Beurteilung der Reperfusion und Prognosebeurteilung möglich macht. Sie können aber als globaler Suchtest in der klinischen Notfallsituation zum Ausschluss oder zur Sicherung der Diagnose herangezogen werden und bieten in diesem Fall, durch eine schnelle Möglichkeit über die nachfolgende Therapie zu entscheiden, Vorteile für den Patienten.

Die Vergleichbarkeit und Anwendbarkeit des Troponin T POCT als Beispiel für die Schnelltestverfahren wurde in der CARE T Studie 2004 untersucht. Es wurde ein Reader System verwendet und festgestellt, dass die Ergebnisse des Troponin-Schnelltests mit den laborchemischen Ergebnissen übereinstimmen und zur schnellen Entscheidungsfindung in Notaufnahmen beitragen können. [44] Die Implementierung der Schnelltestverfahren in die Routine-Schemata zeigte eine Verbesserung des klinischen Outcomes. Durch kurze Diagnostik-Zeiten konnte der Zeitraum bis zur Einleitung der Reperfusionstherapie verkürzt werden. [45-47] Die Verweildauer der Patienten im Krankhaus konnte vermindert und unnötige Hospitalisierungen reduziert werden. [47]

Für den Vergleich der Methoden POCT und ELISA wurden in dieser Studie alle Proben von jedem Probanden zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten verwendet. Es fanden sich insgesamt in 20,7% der Proben diskordante Ergebnisse. Es muss allerdings die zeitliche Verteilung der diskordanten Ergebnisse berücksichtigt werden. Es zeigte sich, dass die falsch-negativen Proben zum großen Teil zu Beginn und zum Ende der Messreihen gefunden wurden. Es muss bedacht werden, dass das Ablesen der Testkarten nicht durch ein Reader-System erfolgte, sondern durch individuellen Vergleich der Streifenintensität mit einer Kontrollkarte. Somit unterlag die Genauigkeit zum einen der Lernkurve des Ablesers und war zum anderen von Ableser zu Ableser

unterschiedlich. Da die Studie nicht verblindet ausgewertet wurde und die Auswertenden Einblick in weitere Testergebnisse hatten, muss angenommen werden, dass ein menschliches Bias vorliegt und die Resultate bei unvoreingenommener Auswertung anders ausfallen würden. Die wahrscheinlichste Erklärung für das Auftreten des hier vorliegenden Fehlermusters ist, dass ein im Vergleich zu vorherigen Testkarten blasser erscheinender Ergebnisstreifen eher als negativ gewertet wurde, als wenn er unvoreingenommen ohne Vergleichsmöglichkeit bewertet worden wäre.

Letztendlich wurden erkrankte Patienten auch als krank erkannt (s. Sensitivität , S. 38/39). Für die Entscheidungsfindung in der täglichen Praxis wäre es als grobe Einschränkung zu bewerten gewesen, wenn durch die falsch-negativen Ergebnisse erkrankte Patienten nicht oder auch erst deutlich später als krank erkannt worden wären und somit erst verspätet einer Therapie hätten zugeführt werden können. Es zeigte sich allerdings, dass die falsch negativen“ Proben, wenn sie zu Beginn der Messreihen lagen, in 18 Fällen (entspricht 18%) durch ein richtig- positives Ergebnis gefolgt wurden, so dass ein ACS zu einem späteren Zeitpunkt auch durch den POCT erkannt wurde. In nur insgesamt 9 Proben, die von nur 3 unterschiedlichen Patienten stammten, wurde das Schnelltest-Ergebnis trotz retrospektiv nachgewiesenem ACS nicht positiv. In 59% der falsch negativen Proben, die von 45 unterschiedlichen Patienten stammten, waren vorangegangene Proben bereits positiv abgelesen worden, so dass eine Ischämie bereits angezeigt wurde und die falsch negativen Ergebnisse somit keinen negativen Einfluss auf die Diagnosestellung gehabt hätten, wenn die Therapieentscheidung auf den Tests beruht hätte.

Da in 14 Messungen, die von 7 unterschiedlichen Patienten stammten, der ELISA zwar positiv war- es aber kein ACS vorlag- zeigt sich, dass die hier als falsch-positiv gewerteten Ergebnisse letztendlich ein korrektes Ergebnis angezeigt haben. Die Diagnose ACS konnte somit in diesen Fällen wieder mittels Schnelltest als mit ELISA ausgeschlossen werden.

Aufgrund der Vollständigkeit der Daten in der frühen Phase der Erkrankung verwendeten wir in dieser Studie die POCT Ergebnisse für weitere Auswertungen.

In den Messungen 12 und 24 Stunden nach Schmerzbeginn errechnet sich die Sensitivität des ELISA höher als die des Schnelltestverfahrens, was durch die häufigen falsch-negativen Ergebnisse in diesem Zeitraum zu erklären ist. In den ersten fünf

Messungen (eine bis sechs Stunden nach Schmerzbeginn) sind Differenzen zwischen 4 und 16% gemessen worden, in den folgenden Stunden stieg diese Differenz auf 27 bis maximal 40% in der letzten Messung an.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch den ELISA erkrankte Patienten mit höherer Sensitivität erkannt werden konnten, als durch den POCT. Der Unterschied ist durch das oben benannte menschliche Bias gut zu erklären. Der POCT hat dagegen eine hohe Spezifität, die höher liegt als die des ELISA. Erklärbar ist dies durch den geringen Anteil an falsch-positiven Ergebnissen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient gesund ist, der ein negatives Testergebnis vorweist, ist also bei dem Schnelltest höher als bei dem ELISA Verfahren. Die Differenz betrug dabei maximal 11% und hatte kein spezifisches zeitliches Verteilungsmuster.

Letztendlich ist ein POCT der laborchemischen Bestimmung des Biomarkers insofern unterlegen, da eine genauere Einordnung der Ergebnisse durch den Erhalt quantitativer Ergebnisse möglich ist. Allerdings muss als Vorteil gelten, dass durch die schnelle und unproblematische Anwendung Ergebnisse von POCT rascher vorliegen und direkt bettseitig durchgeführt werden können, so dass durch schnelle Therapieentscheidungen die Prognose der Patienten verbessert werden kann.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass wir im direkten Vergleich häufig diskordante Ergebnisse der h-FABP Schnellteste und der ELISA Ergebnisse feststellten. Diese waren zum Großteil falsch-negativ und sind im Allgemeinen durch Ablesefehler (menschliches Bias) zu erklären. Die Genauigkeit des Tests wird für diese Studie in dem für uns interessanten Bereich in den ersten Stunden nach Schmerzbeginn nicht maßgeblich beeinflusst. Wir verwendeten daher bei den weiteren Berechnungen die Schnelltestergebnisse.

Es erscheint sinnvoll in weiteren Studien zu prüfen, ob zum Beispiel durch erneute Feineinstellung des Schnelltests oder durch das Verwenden eines Reader-Systems das Ergebnis der Ablesungen positiv beeinflusst werden könnte. Der menschliche Bias, der auch der besonderen Situation in dem vorliegenden „Studien-Setting“ anzulasten ist, würde weitgehend ausgeschlossen werden.

4.2 h-FABP als Marker für das akute Koronarsyndrom

Nach Auswertung der für diese Studie gesammelten Proben konnten wir zeigen, dass das h-FABP

1. in signifikant höheren Konzentrationen im Serum der betroffenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden vorliegt.
2. insbesondere in der frühen Phase des akuten Koronarsyndroms eine hohe Sensitivität und Spezifität besitzt.

Es muss berücksichtig werden, dass es sich um ein selektioniertes Patientenkollektiv handelt, da nach den Einschlusskriterien nur Patienten mit einem klaren Verdacht auf ACS mit akuten Thoraxschmerzen innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn aufgenommen wurden. Wir untersuchten die Fragestellung, inwieweit anhand des h-FABP Schnelltestes in der frühen Phase der Erkrankung ein ACS valide diagnostiziert werden kann.

Insgesamt erhielten in dieser Studie 73% der Patienten retrospektiv die Diagnose eines STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina Pectoris. Im Gegensatz dazu zeigten Dörr et al., dass in einem unselektionierten Patientenkollektiv mit dem Aufnahmesysmptom „Brustschmerz“ 20-30% der Patienten an einem ACS litten und dabei 10-15% einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten. [4]

Unter dieser Voraussetzung müssen auch die gefundenen Ergebnisse betrachtet werden: Der Negative Vorhersagewert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bei negativem Testergebnis auch tatsächlich nicht erkrankt ist, er ist abhängig von der Prävalenz der Erkrankung. Je höher die Prävalenz in der untersuchten Gruppe ist, desto niedriger ist auch der Negative Vorhersagewert.

Ebenso verhält es sich mit dem Positven Vorhersagewert, da auch dieser von der Prävalenz der Erkrankung im Gesamtkollektiv abhängig ist. Je mehr gesunde Patienten im Kollektiv enthalten sind, umso höher wird die Wahrscheinlichkeit, dass ein falsch positives Testergebnis ermittelt wird. [48] Da in unserer untersuchten Gruppe eine besonders hohe Prävalenz herrschte, ist studienbedingt ein niedriger NPV und auch PPV zu erwarten.

Sensitivität und Spezifität sind wichtige Parameter, die in der wissenschaftlichen

medizinischen Literatur zur Beschreibung der Aussagekraft von Test- oder Laborergebnissen verwendet werden.

Die Sensitivität beschreibt die Wahrscheinlichkeit, wie viele wirklich erkrankte Patienten tatsächlich als krank erkannt werden, die Spezifität wiederum zeigt die Wahrscheinlichkeit an, wie viele gesunde Patienten auch tatsächlich ein negatives Testergebnis zeigen.

Die überragenden Eigenschaften des Troponin T in der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes konnte bereits häufig in verschiedenen Studien gezeigt und belegt werden. Troponin kann nach 4 bis 6 Stunden in der Blutbahn nachgewiesen werden, der Maximalwert wird nach ca. 24 Stunden erreicht und bleibt dann für 7 bis 10 Tage in erhöhten Konzentrationen im Serum nachweisbar. [11] Die hervorragenden diagnostischen Eigenschaften zeigen sich konsistent erst 4 bis 6 Stunden nach Beginn der Symptomatik. Da bisher kein weiterer Marker in der klinischen Routine Einzug finden konnte, ist die „diagnostische Lücke“ in den vorangehenden Stunden noch zu füllen.

Von den 166 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 70% mit einem akuten Koronarsyndrom diagnostiziert. H-FABP zeigte bei diesen Patienten bereits in der ersten Stunde eine signifikant erhöhte Konzentration im Serum.

Die seriellen Messungen zeigten, dass bereits eine Stunde nach Schmerzbeginn eine erhöhte Konzentrationen zu messen ist, das Maximum wurde nach vier Stunden erreicht, was deutlich früher ist als bei etablierten Markern, wie Troponin T oder Kreatinkinase. Die von uns dargestellte Kinetik entspricht in etwa der in vorausgegangenen Studien ermittelten, in denen Maximum-Konzentrationen ebenfalls in einem Zeitrahmen von 3 bis 5 Stunden gemessen wurden. [49, 50] Kleinere Unterschiede sind möglicherweise schon durch ungenaue Zeitangaben der Patienten zum Beginn der Symptome zu erklären.

Die Freisetzung von Proteinen aus geschädigten Herzmuskelzellen wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Zwei Hypothesen zur Erklärung von zeitlichen Unterschieden im Auftreten von biochemischen Markern im Plasma werden kontrovers diskutiert.

Zum einen wird postuliert, dass die physiologische Barrierefunktion der Zellmembran als feste Eigenschaft immer aufrecht erhalten wird und Makromoleküle

nur bei irreversibel geschädigten Zellen, also nach Eintritt der Nekrose, ins Plasma übertreten können. Die zweite Hypothese unterstellt, dass die Zellmembranpermeabilität eine metabolisch kontrollierte Funktion ist, die auch durch reversible Störungen des Metabolismus der Zelle, wie sie bei Ischämie entsteht, gestört werden kann. [51] Man nimmt an, dass sehr kleine Moleküle, wie h-FABP und Myoglobin, bei diesen geringgradigen Schädigungen der Zellmembran durch früh auftretende Permeabilitätsstörungen in das Plasma übertreten können.

Als wichtig wird von einigen Autoren aber vor allem auch die intrazelluläre Lage der Proteine angesehen. Bei hohen zytoplasmatischen Konzentration ist bekannt, dass die kleineren und leichteren Moleküle durch das kapilläre Gefäßsystem in größerem Ausmaß und schneller in das Plasma übergehen können. [51] Hierfür sprechen indirekt auch die Daten aus unserer Studie. H-FABP hat ein niedriges Molekulargewicht, ist hauptsächlich ungebunden intrazellulär lokalisiert und kann dementsprechend früh im peripheren Blut nachgewiesen werden.

Untersuchungen zeigen, dass h-FABP rasch renal eliminiert wird [50], erhöhte Konzentrationen wurden im Urin von Patienten mit ACS nachgewiesen und waren dann schnell rückläufig [50, 52]. Diese rasche Eliminierung konnten wir auch über unsere Daten nachvollziehen. Normale Konzentrationen wurden bei nierengesunden Patienten (Patienten mit Niereninsuffizienz waren von der Untersuchung ausgeschlossen, s. Ausschlusskriterien) zum Teil bereits nach 24 Stunden wieder erreicht. Bei Niereninsuffizienz verlangsamte sich die Eliminierung aus dem Serum und erhöhte Konzentrationen von h-FABP wurden über einen verlängerten Zeitraum bis >24 Stunden nach Schmerzbeginn nachgewiesen. Bei Patienten ohne Ischämiezeichen, die stark niereninsuffizient waren, konnten wir ebenfalls erhöhte h-FABP Konzentrationen messen. Daher muss bei diesen Patienten erhöhte Vorsicht bei der Interpretation von Testergebnissen gelten.

Aufgrund der schnellen Eliminierung kann h-FABP beispielsweise in der Erkennung von Reinfarkten genutzt werden. Troponin kann in diesem Zusammenhang als Marker schlecht eingesetzt werden, da aufgrund der langen Halbwertzeit im Serum ein weiterer Anstieg nur unzureichend sichtbar wird.

Wir konnten eine große Area under the curve der ROC-Kurven, als Zeichen für die diagnostische Genauigkeit des h-FABP, in den frühen Stunden nach Schmerzbeginn für den Endpunkt „akutes Koronarsyndrom“ zeigen. Sie betrug in der ersten Messung 0,771

und stieg dann bis maximal 0,935 an. Daraus konnten wir auf eine gute Diskriminierungseigenschaften des h-FABP schließen.

4.3 h-FABP im Vergleich zu Troponin T, Kreatinkinase und Myoglobin

In der Literatur beschriebene vielversprechende frühe Marker der myokardialen Ischämie sind unter anderem: Ischemia modified albumin (IMA) [53], Glykogenphosphorylase Typ BB [54], freie Fettsäuren oder die in dieser Studie näher untersuchten fettsäurebindenen Proteine (FABP).

In vorangegangenen Studien konnte h-FABP als erfolgversprechender Parameter mit hoher Sensitivität und Spezifität identifiziert werden. McCann et al. zeigten, dass aus verschiedensten Parametern, wie unter anderem IMA, C reaktives Protein, Myeloperoxidase etc., h-FABP die besten diagnostischen Eigenschaften aufweist bei Patienten mit MI. [55] Auch Haltern et al. zeigten 2009 an einer Studienpopulation von 97 Patienten, dass in den ersten Stunden nach Schmerzbeginn h-FABP die diagnostische Sicherheit erhöht. Diese Studie zeigte eine hohe Sensitivität mit allerdings einer niedrigeren Spezifität für MI [56], die wir in unseren Daten nachvollziehen konnten.

In einer weiteren prospektiven Studie von McCann et al. wurden mehrere erfolgversprechende Biomarker untersucht, wobei unter anderem auch h-FABP gemessen wurde. Auch hier zeigte sich eine hohe Sensitivität des h-FABP innerhalb von 4 Stunden nach Schmerzbeginn von 73% im Gegensatz zu Troponin mit 55%. [55]

Unsere Studie bestätigte die Vermutung, dass h-FABP einen sinnvollen Beitrag zur frühen Diagnostik des akuten Koronarsyndroms leisten könnte. Wir konnten die Limitationen des Troponins bei Patienten, die sich in den frühen Stunden nach Schmerzbeginn in der Notaufnahme vorstellen, nachvollziehen und zeigen, dass mit der Messung von h-FABP die Möglichkeit besteht, die diagnostische Lücke in den ersten 4-6 Stunden nach Schmerzbeginn zu verkleinern.

Werden die Daten eingeteilt in eine frühe (1-4 Stunden nach Schmerzbeginn) und eine späte Phase (6-24 Stunden nach Schmerzbeginn) so zeigte sich, dass Troponin in der frühen Phase eine niedrigere Sensitivität gegenüber der des h-FABP aufwies (1.

Stunde 41 vs 53%; 2. Stunde 51 vs 64%; 3. Stunde 66 vs. 78% und 4. Stunde 84 vs 83%). In der späten Phase relativierte sich dieser Unterschied. Troponin zeigte durch die spätere Freisetzung eine hohe Sensitivität, die über der des h-FABP lag (6. Stunde 85 vs. 81%; 12. Stunde 89 vs. 64% und nach 24 Stunden 89 vs 29%). Die Spezifität lag für das h-FABP bereits in der frühen Phase bei 92% (1. und 2. Stunde nach Schmerzbeginn) bis 95-100% ab der dritten Stunde nach Schmerzbeginn. Im Vergleich dazu lag die Spezifität des Troponin deutlich niedriger (81% in Stunde 1 und 2) und war im weiteren Verlauf ansteigend bis 97% in der 12. Stunde nach Schmerzbeginn.

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich zeigen, dass die Messung von h-FABP mittels Schnelltest bei Patientenmit ACS , die sich früh nach Beginn der Symptomatik in einer Notaufnahme vorstellen, einen positiven Effekt auf die rasche Diagnosestellung und im weiteren Verlauf auf die Therapie und damit das klinische Outcome haben kann. Die eingeschränktere Sensitivität, die durch die alleinige Messung von Troponin T entsteht, kann zumindest in Teilen durch die Messung von h-FABP ergänzt werden. Patienten, die sich bereits in der frühen Phase in einer Notaufnahme vorstellen, können von der Messung von h-FABP insofern profitieren, als dass sie ggf. früher eine eindeutige Diagnose erhalten und dementsprechend früher einer Therapie zugeführt werden können. Für Patienten, die sich mehr als 4-6 Stunden nach Beginn der Symptome vorstellten, hat die einzelne Messung von h-FABP keine eindeutigen Vorteile gegenüber der Messung des Troponins. Durch die Messung von h-FABP in dieser Phase konnten keine zusätzlichen Informationen gewonnen werden. Dies ist wahrscheinlich der kurzen Halbwertzeit durch die schnelle renale Eliminierung zuzurechnen. Es müssen aber auch an dieser Stelle die bereits diskutierten Verschiebungen der Werte durch Ablesefehler in den späteren Stunden beachtet werden, so dass weitere Daten notwendig sind, um die spätere Phase besser evaluieren zu können.

Die Sensitivität und Spezifität des Myoglobin lag in den ersten Stunden nach Schmerzbeginn unterhalb der erwarteten. Wir nahmen an, dass eine hohe Sensitivität in den ersten Stunden bestehen würde, da Myoglobin in vielen Studien, z.B. auch bei Kost et al. in der frühen Phase nach Symptombeginn eine solche zeigte [57], die allerdings durch eine geringe Spezifität begleitet war aufgrund der diffusen Verteilung des Proteins, das auch in der Skelettmuskulatur vorkommt. [23] Diese diagnostischen Eigenschaften können bei alleiniger Messung zu unnötigen Hospitalisierungen führen. [58] Die von uns gemessene Sensitivität betrug in der ersten Stunde nur 34%. Ab

Stunde zwei wurden die zu erwartenden höheren Werte erreicht, die Sensitivität stieg rasch an und lag schon in der zweiten Stunde oberhalb der des Troponin, und war nach vier Stunden auf einer Höhe mit dem h-FABP. Die Spezifität des Myoglobins war, wie erwartet, gering. Sie lag deutlich unterhalb der des Troponin und des h-FABPs bei 59% bis maximal 89%. Häufige Fehldiagnosen können schon durch Mikrotraumen anderer Muskelgruppen, wie zum Beispiel nach großer körperlicher Anstrengung, entstehen.

In der klinischen Routine kommt der Kreatinkinase mit ihrem kardiospezifischen Isoenzym MB nur dann eine Bedeutung zu, wenn die Bestimmung von Troponin nicht möglich ist. Die Sensitivität wurde in diversen Studien mit > 90% bei Präsentation 4-6 Stunden nach Schmerzbeginn bestätigt. Die Spezifität allerdings ist gering, da sie auch bei Schädigung von Skelettmuskulatur erhöht im Plasma nachweisbar ist. [59] In unserer Untersuchung konnten wir einen späteren Anstieg der Sensitivität auf maximal 85% nachweisen. Die Spezifität hingegen war überraschenderweise zu jedem Zeitpunkt hoch und lag immer zwischen 96-100%. Aufgrund des späten Anstiegs war der Informationsgewinn durch die Kreatinkinase in der frühen Phase des akuten Koronarsyndroms gering. Die Sensitivität und Spezifität lagen deutlich unterhalb der des h-FABP.

Eine Studie von Glatz et al. [60] zeigte bei 83 Patienten mit akuten Myokardinfarkt eine hohe Area unter der ROC im Vergleich mit Myoglobin bei Patienten, die in der frühen Phase (hier definiert als 1-6 Stunden nach Schmerzbeginn) untersucht wurden. Wir fanden ähnliche Ergebnisse bei den Patienten unserer Studie. Die AUC der ROC als guter und leicht zu vergleichender Parameter für die Trennschärfe eines Testverfahrens zeigte die Überlegenheit des h-FABP gegenüber den anderen Messparametern in der für uns interessanten frühen Phase (1-4 Stunden nach Schmerzbeginn). Die AUC des h-FABP lag überwiegend oberhalb des Troponin T. Einzige Ausnahme war dabei die erste Stunde nach Schmerzbeginn, in der die AUC von Troponin minimal größer war.

In der späten Phase dagegen sind die Leistungsmerkmale des h-FABP insbesondere dem Troponin T unterlegen aufgrund der schnellen Elimination aus dem Serum. Eine Studie von Ruzgar et al. [61] zeigte eine hohe Sensitivität des h-FABP bei Abnahme der Parameter 1-6 Stunden nach Symptombeginn. Auch hier zeigte sich eine drastische Abnahme auf <30% innerhalb von 24 Stunden. Dies entspricht unseren Messergebnissen und relativiert die kritischen Ergebnisse aus dem Methodenvergleich.

Es müssen sicher weitere Ergebnisse aus Studien abgewartet werden, um die diagnostische Sicherheit in der späten Phase endgültig evaluieren zu können.

Re-Infarkte (z.B. durch in-Stent-Thrombosen) können möglicherweise durch einen Wiederanstieg der Plasmakonzentration von h-FABP beurteilt werden. Dies muss in weiteren auf diese Problematik ausgerichteten Studien geprüft werden. Ebenso, ob beispielsweise die maximale Konzentration oder die Anstiegsgeschwindigkeit auch ein Abschätzen der Infarktgröße zulässt oder prognostische Aussagekraft besitzt.

4.4 Multimarker-Approach

Um die positive Effekte aus Troponin T und h-FABP zu vereinen und zusätzlich Schwierigkeiten bei der zeitlichen Einordnung der Beschwerden zu umgehen, ist eine Kombination der Tests eine konsequente Schlussfolgerung. Ein sogenannter „Multimarker-approach“ mit kombinierter Messung von Troponin, Myoglogin und CK war der Einzelmessung und seriellen Messung von Troponin T überlegen. Dies zeigten Straface et al. 2008. [62]

Wir testeten eine kombinierte Messung von h-FABP und Troponin T, in deren Verlauf das Ergebnis als „krank“ gewertet wurde, wenn mindestens einer der Marker positiv war. Als „gesund“ galten nur Tests mit negativem Ergebnis für beide Parameter. Die These ist, dass in der Kombination von Troponin und h-FABP die Vorteile beider Marker mit hohen Sensitivitäten in den für sie optimalen Zeiträumen genutzt werden können.

Die Sensitivität war, wenn beide Marker mit in die Berechnungen einbezogen wurden, zu allen Zeiten gegenüber den Einzeltests deutlich erhöht. Insgesamt konnten wir eine Sensitivität von bereits 67% in der ersten Stunde nach Schmerzbeginn zeigen. Im Gegensatz dazu lag die Sensitivität zu diesem Zeitpunkt für h-FABP bei nur 53%, die des Troponin T nur bei 41%. Im Verlauf bestand dieser Trend fort. Die Sensitivität lag zu jedem Zeitpunkt (mit Ausnahme des 24-h Wert) oberhalb der Einzelwerte. Bei Kombination der beiden untersuchten Biomarker profitieren sie voneinander- in der frühen Phase der Erkrankung, in der noch kein oder wenig Troponin im Blut

nachweisbar ist, ist h-FABP bereits in größeren Mengen vorhanden und kann, wie bereits beschrieben, als früher Marker mit hoher Sensitivität und Spezifität genutzt werden. In der späteren Phase nach 6-24 Stunden ist h-FABP durch die kurze Serum Halbwertzeit nicht mehr in größeren Mengen nachzuweisen, das Troponin hingegen ist mit hohen Konzentrationen im Serum vorhanden und kann als diagnostischer Parameter mit hoher Sensitivität hervorragend genutzt werden.

Diese guten Ergebnisse gingen zu Lasten der Spezifität. Diese ist zu jedem Zeitpunkt niedriger als in den Einzelauswertungen mit minimal 37% in der ersten Stunde und steigt im Verlauf bis maximal 93% nach 24 Stunden an. Zu erklären ist dies damit, dass sich die falsch positiven Testergebnisse aus beiden Einzelergebnissen addieren. Da der Anteil an erkrankten Personen in unserem Patientenkollektiv überdurchschnittlich hoch ist wirkten sich die falsch positiven Werte übermäßig auf die statistischen Ergebnisse aus.

Es ließ sich zeigen, dass die Sensitivität der Biomarker h-FABP und Troponin T in der Kombination den Einzelergebnissen überlegen sind. Es muss in weiteren Untersuchungen überprüft werden, wie sich insbesondere die Spezifität bei Nutzung eines Kombinationsteststreifens verhält. Es muss geklärt werden, ob die Intervalle, in denen serielle Troponin- Messungen erfolgen, durch Einsatz einer kombinierten Markerstrategie verkürzt werden können, da hierbei die Sensitivität bereits drei Stunden nach Symptombeginn 78% betrug.

5. Zusammenfassung

Das akute Koronarsyndrom ist eine schwerwiegende Erkrankung, die insbesondere in den Industrienationen eine der häufigsten Todesursachen ist. Die frühe Erkennung betroffener Personen ist essentiell, um rasch eine adäquate Therapie beginnen zu können, da das Outcome der Patienten stark abhängig ist von der Zeit, die vom Eintreffen bis zur Einleitung der Therapie vergeht.

Zur Diagnostik gehört nach der klinischen Untersuchung und Anfertigung eines Elektrokardiogrammes insbesondere die laborchemische Untersuchung auf kardiale Marker für Ischämie und Nekrose. Das Troponin T ist aufgrund seiner überragenden Sensitivität und Spezifität zum Gold-Standard geworden. Nur in den ersten vier bis sechs Stunden ist die Sensitivität noch nicht ausreichend hoch, um ein ACS sofort ausschließen zu können. In dieser Studie wurde das h-FABP als früher Marker bei myokardialer Ischämie untersucht, um zu evaluieren, ob durch die Messung die diagnostische Lücke geschlossen oder zumindest reduziert werden kann.

H-FABP ist ein Protein mit niedrigem Molekulargewicht, das zum größten Teil zytoplasmatisch vorliegt und rasch nach Ischämiebeginn freigesetzt wird. Es wurden bei 166 Patienten seriellen Blutentnahmen durchgeführt, in deren Proben ein rascher Anstieg des h-FABP nachgewiesen werden konnte. In den vergleichenden Untersuchungen zeigte sich in der frühen Phase nach Schmerzbeginn eine erhöhte Sensitivität des h-FABP gegenüber der des Troponin T. In der späten Phase ist die Sensitivität und Spezifität des Troponin T überragend hoch.

Die Kombination der beiden Marker, Troponin T und h-FABP, bietet eine Möglichkeit die guten Eigenschaften der jeweiligen Marker zu nutzen. Die Ergebnisse zeigten eine gegenüber den Einzelparametern erhöhte Sensitivität, die aber einer geringeren Spezifität gegenübersteht.

Ein erhöhter Serum h-FABP Level hat eine große Aussagekraft für die Diagnose eines akuten Koronarsyndroms. Die Messung von h-FABP zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität insbesondere in der frühen Phase (1-3 Stunden nach Schmerzbeginn) und kann zusätzliche Patienten mit ACS identifizieren. In der späten Phase dagegen muss die Verwendbarkeit des h-FABP als deutlich eingeschränkt bewertet werden, und es ist als alleiniger biochemischer Marker nicht einsetzbar.

Die Kombination der Marker h-FABP und Troponin erschließt diagnostische Vorteile. Diese müssen in weiteren Studien untersucht werden um zu evaluieren, ob die Diagnostik tatsächlich noch beschleunigt werden kann.

6. Abkürzungsverzeichnis

KHK	Koronare Herzkrankheit
ACS	akutes Koronarsyndrom
WHO	World Health Organisation
MI	Myokardinfarkt
h-FABP	heart type Fatty Acid Binding Protein
TnT	Troponin T
hs-TnT	hochsensitives Troponin T
CK-MB	Kreatin- Kinase (Isoenzym MB)
Myo	Myoglobin
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
NSTEMI	Nicht- ST- Stecken- Hebungsinfarkt
AP	Angina Pectoris
Inst. AP	Instabile Angina Pectoris
Stab. AP	Stabile Angina Pectoris
PTCA	percutane transluminare coronare Angioplastie
ACVB	Aorto- coronarer Venenbypass
ELISA	Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay
MEIA	Mikropartikel-Enzym-Immunoassay
ELICA	Elektrochmischer-Lumineszenz-Immunoassay
ROC	Receiver Operating characteristic
AUC	Area under the curve
NPV	negative predictive value
PPV	positive predictive value
Sens.	Sensitivität

Spez.	Spezifität
POCT	Point of care Testing

7. Literaturverzeichnis

1. *Münzel.* http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/content/gesundheitspartner/bund/dmp/publikationen/khk_tagung_maerz_08/praesentation_muenzel_neu.pdf. *2008 [cited 2009 06.10.2009].*
2. *WHO.* http://www.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/index.html. *2009.*
3. *Destatis.* http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2006/09/PD06__395__232.psml. *2006 [cited 06.10.2009.*
4. *Dörr, R., Acute Coronary Syndrome – a Challenge for the Cooperation between Outpatient and Inpatient Care. Herz, 2008.* ***Volume 33****(6): p. 395-401.*
5. *Shamir, R., , Mehta Early versus Delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes. New England Journal of Medicine, 2006.* ***May 21****(21): p. 2165-75.*
6. *Hoenig, M.R., et al., Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. Cochrane Database Syst Rev, 2006.* ***3****: p. CD004815.*
7. *Hamm, CW, Leitlinien akutes Koronarsyndrom. Zeitschrift für Kardiologie, 2004.* ***Band 93****(Heft 1): p. 74.*
8. *Hochholzer et al, New definition of myocardial infarction: impact on long-term mortality. American Journal of Medicine, 2008.* ***121****(5): p. 399-405.*
9. *Thygesen, K., J.S. Alpert, and H.D. White, Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J, 2007.* ***28****(20): p. 2525-38.*
10. *Keller, T., et al., Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. N Engl J Med, 2009.* ***361****(9): p. 868-77.*
11. *Eisenman, A., Troponin assays for the diagnosis of myocardial infarction and acute coronary syndrome: where do we stand? Expert Rev Cardiovasc Ther, 2006.* ***4****(4): p. 509-14.*
12. *Böcker, W., H. Denk, and P. Heitz, Pathologie. 3 ed2004, München: Elsevier GmbH. 1290.*
13. *Fishbein, M.C., D. Maclean, and P.R. Maroko, The histopathologic evolution of myocardial infarction. Chest, 1978.* ***73****(6): p. 843-9.*
14. *Cannon, C.P., et al., Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med, 2001.* ***344****(25): p. 1879-87.*
15. *Study Investigators for PRISM-PLUS, Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. N Engl J Med, 1998.* ***338****(21): p. 1488-97.*
16. *Heeschen, C., et al., Cardiovascular risk and therapeutic benefit of coronary interventions for patients with unstable angina according to the troponin T status. Eur Heart J, 2000.* ***21****(14): p. 1159-66.*

17. *Neumann, F.J., et al., Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA, 2003.* ***290****(12): p. 1593-9.*
18. *Savonitto, S., et al., The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol, 2002.* ***39****(1): p. 22-9.*
19. *Kilcullen, N., et al., Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. J Am Coll Cardiol, 2007.* ***50****(21): p. 2061-7.*
20. *Adams, J.E., 3rd, D.R. Abendschein, and A.S. Jaffe, Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? Circulation, 1993.* ***88****(2): p. 750-63.*
21. *Wallimann, T., et al., Some new aspects of creatine kinase (CK): compartmentation, structure, function and regulation for cellular and mitochondrial bioenergetics and physiology. Biofactors, 1998.* ***8****(3-4): p. 229-34.*
22. *Panteghini, M., Diagnostic application of CK-MB mass determination. Clin Chim Acta, 1998.* ***272****(1): p. 23-31.*
23. *Ordway, G.A. and D.J. Garry, Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. J Exp Biol, 2004.* ***207****(Pt 20): p. 3441-6.*
24. *Garry, D.J. and P.P. Mammen, Molecular insights into the functional role of myoglobin. Adv Exp Med Biol, 2007.* ***618****: p. 181-93.*
25. *Perry, S.V., Troponin T: genetics, properties and function. J Muscle Res Cell Motil, 1998.* ***19****(6): p. 575-602.*
26. *Goldmann, B.U., et al., Implications of troponin testing in clinical medicine. Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2001.* ***2****(2): p. 75-84.*
27. *Schroeder, F., et al., Fatty acid binding protein isoforms: structure and function. Chem Phys Lipids, 1998.* ***92****(1): p. 1-25.*
28. *Azzazy, H.M., M.M. Pelsers, and R.H. Christenson, Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. Clin Chem, 2006.* ***52****(1): p. 19-29.*
29. *LaLonde, J.M., et al., Adipocyte lipid-binding protein complexed with arachidonic acid. Titration calorimetry and X-ray crystallographic studies. J Biol Chem, 1994.* ***269****(41): p. 25339-47.*
30. *Chmurzynska, A., The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. J Appl Genet, 2006.* ***47****(1): p. 39-48.*
31. *Schaap, F.G., G.J. van der Vusse, and J.F. Glatz, Fatty acid-binding proteins in the heart. Mol Cell Biochem, 1998.* ***180****(1-2): p. 43-51.*
32. *Rapezzi, C., E. Biagini, and A. Branzi, Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2008.* ***29****(2): p. 277-8.*
33. *Van de Werf, F., et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial*

Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2008. ***29****(23): p. 2909-45.*

34. *Nagahara, D., et al., Early positive biomarker in relation to myocardial necrosis and impaired fatty acid metabolism in patients presenting with acute chest pain at an emergency room. Circ J, 2006.* ***70****(4): p. 419-25.*
35. *Okamoto, F., et al., Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. Clin Chem Lab Med, 2000.* ***38****(3): p. 231-8.*
36. *Antoniucci, D., et al., Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. Am J Cardiol, 2002.* ***89****(11): p. 1248-52.*
37. *Brodie, B.R., et al., Importance of time to reperfusion on outcomes with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (results from the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trial). Am J Cardiol, 2001.* ***88****(10): p. 1085-90.*
38. *Brodie, B.R., et al., Importance of time-to-reperfusion in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention. Am Heart J, 2003.* ***145****(4): p. 708-15.*
39. *De Luca, G., et al., Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. Circulation, 2004.* ***109****(10): p. 1223-5.*
40. *De Luca, G., et al., Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. J Am Coll Cardiol, 2003.* ***42****(6): p. 991-7.*
41. *Bang, A., et al., Lower mortality after prehospital recognition and treatment followed by fast tracking to coronary care compared with admittance via emergency department in patients with ST-elevation myocardial infarction. Int J Cardiol, 2008.* ***129****(3): p. 325-32.*
42. *Ryan, R.J., et al., A multicenter randomized controlled trial comparing central laboratory and point-of-care cardiac marker testing strategies: the Disposition Impacted by Serial Point of Care Markers in Acute Coronary Syndromes (DISPO-ACS) trial. Annals of emergency medicine, 2009.* ***53****(3): p. 321-8.*
43. *Apple, F.S., et al., Decreased patient charges following implementation of point-of-care cardiac troponin monitoring in acute coronary syndrome patients in a community hospital cardiology unit. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 2006.* ***370****(1-2): p. 191-5.*
44. *Goldmann, B.U., et al., Quantitative bedside testing of troponin T: is it equal to laboratory testing? The Cardiac Reader Troponin T (CARE T) study. Clin Lab, 2004.* ***50****(1-2): p. 1-10.*
45. *Azzazy, H.M. and R.H. Christenson, Cardiac markers of acute coronary syndromes: is there a case for point-of-care testing? Clin Biochem, 2002.* ***35****(1): p. 13-27.*
46. *Yang, Z. and D. Min Zhou, Cardiac markers and their point-of-care testing for diagnosis of acute myocardial infarction. Clin Biochem, 2006.* ***39****(8): p. 771-80.*

47. *Lewandrowski, K., Point-of-care testing for cardiac markers in acute coronary syndromes and heart failure. Clin Lab Med, 2009. **29**(3): p. 561-71.*
48. *Bautsch, W., Anforderungen und Bewertung der Ergebnisse von Laboruntersuchungen: Teil 5 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Deutsches Ärzteblatt, 2009. **106**(24): p. 403-406.*
49. *Chan, C.P., et al., A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein. Z Kardiol, 2004. **93**(5): p. 388-97.*
50. *Tanaka, T., et al., Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. Clin Biochem, 1991. **24**(2): p. 195-201.*
51. *Mair, J., Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. Clin Chem Lab Med, 1999. **37**(11-12): p. 1077-84.*
52. *Tsuji, R., et al., Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in serum and urine during hyperacute myocardial infarction. Int J Cardiol, 1993. **41**(3): p. 209-17.*
53. *Sinha, M.K., et al., Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. Emerg Med J, 2004. **21**(1): p. 29-34.*
54. *Rabitzsch, G., et al., Immunoenzymometric assay of human glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of ischemic myocardial injury. Clin Chem, 1995. **41**(7): p. 966-78.*
55. *McCann, C.J., et al., Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. Eur Heart J, 2008. **29**(23): p. 2843-50.*
56. *Haltern, G., et al., Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 2010. **105**(1): p. 1-9.*
57. *Kost, G.J., J.D. Kirk, and K. Omand, A strategy for the use of cardiac injury markers (troponin I and T, creatine kinase-MB mass and isoforms, and myoglobin) in the diagnosis of acute myocardial infarction. Arch Pathol Lab Med, 1998. **122**(3): p. 245-51.*
58. *Melanson, S.F., et al., Reevaluation of myoglobin for acute chest pain evaluation: would false-positive results on "first-draw" specimens lead to increased hospital admissions? Am J Clin Pathol, 2004. **121**(6): p. 804-8.*
59. *Eriksson, S., S. Wittfooth, and K. Pettersson, Present and future biochemical markers for detection of acute coronary syndrome. Crit Rev Clin Lab Sci, 2006. **43**(5-6): p. 427-95.*
60. *Glatz, J.F., et al., Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction. Clin Chim Acta, 1998. **272**(1): p. 87-92.*
61. *Ruzgar, O., et al., The use of human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin-T and creatine kinase-myocardial band. Heart Vessels, 2006. **21**(5): p. 309-14.*
62. *Straface, A.L., et al., A rapid point-of-care cardiac marker testing strategy facilitates the rapid diagnosis and management of chest pain patients in the emergency department. Am J Clin Pathol, 2008. **129**(5): p. 788-95.*

8. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben. Insbesondere geht mein Dank an:

Herrn Prof. Dr. Blankenberg danke ich für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit an der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des UHZ zu erarbeiten.

Frau Dr. Britta Goldmann gilt mein besonderer Dank für die Bereitstellung des Themas und die fachlich hervorragende und immer freundliche Betreuung. Ohne ihre Kompetenz und ihre Anregungen zu dem Forschungsthema, ihre immerwährende Bereitschaft mir bei Fragen und Problemen zur Arbeit und in vielen weiteren Belangen geduldig zur Seite zu stehen, wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

Sabine Gerth möchte ich für ihre langen Stunden im Labor und die vielen aufmunternden Gespräche danken. Ihre fachliche Kompetenz und Gründlichkeit hat viel zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Dank gilt auch meiner Familie und meinen Freunden, die mich immer unterstützt haben und mir jederzeit mit Verständnis, Lob und auch konstruktiver Kritik zur Seite standen.

9. Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

10. Eidesstattliche Versicherung

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.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

A. Holle

11. Anhang

Anhang 1:
Studienprotokoll

Titel des Forschungsvorhabens:
Klinische Evaluation eines neuen kardialen Markers „FABP“ in menschlischen Serum in der frühen Phase des akuten Koronarsyndroms über einen Zeitraum von 2 Jahren.

Patientenkollektiv:
Es wurden 100 Proben von gesunden Probanden unterschiedlichen Alters ohne kardiale Anamnese zur Ermittlung des Referenzbereiches und der Nachweisgrenze im Vollblut/Serum untersucht. Ebenfalls eingeschlossen wurden 150 Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom, die mit akuten Thoraxschmerzen innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn in die Notaufnahme/Ambulanz/Intensivstation eingewiesen wurden. Desweiteren fanden serielle Blutentnahmen bei 10 Patienten im Rahmen elektiv durchgeführter Interventionen im Bereich der Koronargefäße (Ballonangioplastie/Stentimplantation) statt. Zur Prüfung der Spezifität wurden Patienten mit verschiedenen Erkrankungen erfasst. Jeweils 10 Patienten mit: bekannter Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen, Muskelerkrankungen/ vorangegangene Operationen/ Traumata und Patienten nach Reanimationsmaßnahmen.

Alle Patienten wurden vor dem Einschluss in die Studie über Bedeutung und Fragestellung aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis zu den Blutentnahmen, der Aquirierung und Speicherung ihrer persönlichen Daten.
Einschlußkriterien für die Studie waren Schmerzbeginn weniger als 3 Stunden vor der ersten Blutentnahme und/oder ein negativer Troponin-Test zu diesem Zeitpunkt.
Ausgeschlossen wurden Patienten nach vorangeganenem Myokardinfarkt, ACVB-OP oder Koronarintervention innerhalb der letzten 10 Tage. Ebenso Patienten, die in den vergangenen 10 Tagen eine andere operative Maßnahme erhalten haben.
Die Blutentnahmen erfolgten in festgelegten Zeitintervallen, 1, 2, 3, 4, 12, 24 Stunden nach dem Schmerzbeginn. Aus den Proben wurden sofort die qualitativen Schnellteste getropft. Dann wurden die verbleibenden Proben nach vollständiger Gerinnung (ca. 20

min.) für 10 min. bei 4000 Upm und 4°C zentrifugiert. Das Serum/Plasma wurde auf 5-8 kodierte Eppendorf- Hütchen aliquotiert und bei -20°C eingefroren. Nach ca. 1-3 Monaten erfolgte die qualitative Auswertung der Proben. Für jeden Messdurchgang stand immer ein nicht aufgetautes Eppendorf-Gefäß zur Verfügung. Um ein Bias der Ergebnisse zu verhindern wurden die Proben von unabhängigem Laborpersonal, die nicht über die Diagnosen der Patienten informiert waren, ausgewertet.

Routinemäßig wurde in der Notaufnahme ein 12-Kanal EKG abgeleitet, das zur Einteilung in ST-elevation- und non-ST-elevation (STEMI uns NSTEMI) Infarkt genutzt wurde und das zeitnah zur ersten Blutentnahme lag.

Die Schnelltestkarten wurden zur Nachmessung mit einem Cardiac-Reader ins 8.sens Labor nach Berlin geschickt, wo die quantitativen Ergebnisse ermittelt wurden.

Die wesentlichen klinischen Daten der Patienten wurden erfasst. Im Wesentlichen entsprach dies der Schmerzdauer, dem Schmerzbeginn, Begleiterkrankungen, Risikofaktoren, Medikation, Antikoagulation, EKG-Befunde, Zentrallaborbefunde, Herzkatheterbefunde und dem klinischer Verlauf.

Die behandelnden Ärzte hatten keinen Zugang zu den Ergebnissen aus den Testungen, so dass die Behandlungsentscheidungen unabhängig erfolgten und die Untersuchung keinen Einfluss auf die weitere Behandlung der Patienten hatte.

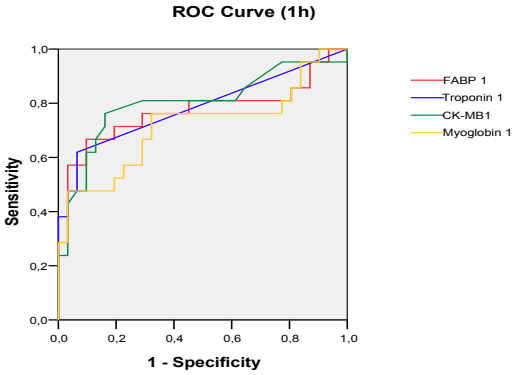
Anhang 2:

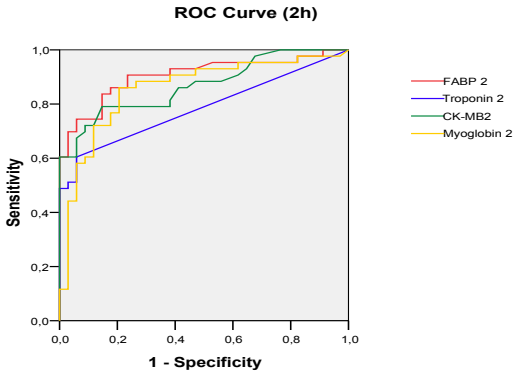
Patientenaufklärung/Einwilligung

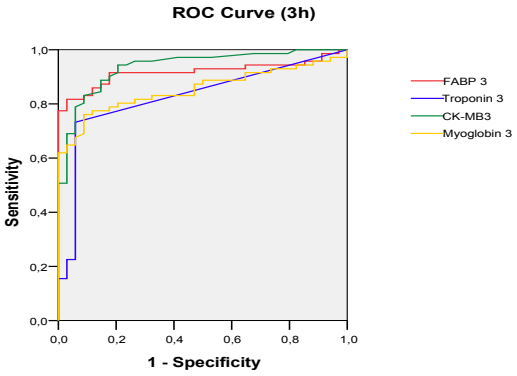
In der kardiologischen Abteilung des Herzzentrums des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wird eine wissenschaftliche Untersuchung durchgeführt, in der eine neu entwickelte Labormethode eine Minderdurchblutung des Herzens als Vorzeichen eines Herzinfarktes bereits innerhalb der ersten drei Stunden nach dem Auftreten von Brustschmerzen nachweisen kann. Gleichzeitig wird ein eigens dafür entwickelter Schnelltest untersucht, anhand dessen Patienten mit Schmerzen in der Brust in Zukunft selbst herausfinden können, ob bei Ihnen die Gefahr eines drohenden Herzinfarktes besteht.
Aus diesem Grund soll bei Patienten, die mit dem V.a. einen Herzinfarkt oder eine koronare Herzerkrankung zu uns kommen, möglichst frühzeitig nach dem ersten Schmerzereignis Blut aus der Vene entnommen werden, um es nach der neuen Labormethode zu untersuchen und den Schnelltest durchführen zu können.

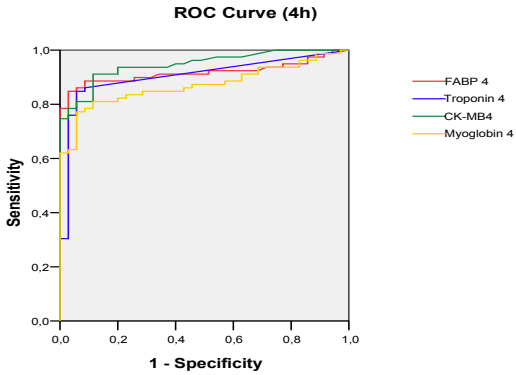
Wir wenden uns an Sie, da wir auch Ihr Blut auf den neuen Herzinfarktmarker testen möchten. Das bedeutet, dass wir Ihnen insgesamt fünf mal überwiegend im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Blutentnahmen Blutproben entnehmen, um die Sicherheit dieses neuen Testverfahrens bestätigen zu können – eine weitere Belastung oder Verpflichtung entsteht für Sie dabei nicht. Wichtig für Sie ist, dass diese wissenschaftliche Untersuchung keinerlei Einfluss auf Ihre Therapie haben wird. Sie werden in jedem Fall unabhängig von dem Ergebnis nach den aktuellen Therapiestandards und Leitlinien unserer Klinik behandelt. Zudem können Sie Ihr Einverständnis jederzeit rückgängig machen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile für Ihre individuelle Behandlung entstehen.

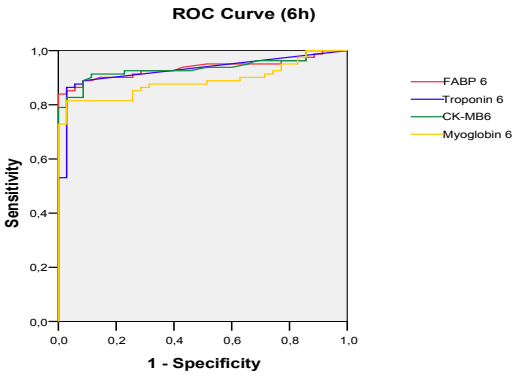
Die von Ihnen erhobenen Daten werden anonym verschlüsselt und ausschließlich im Rahmen der Studie gespeichert und ausgewertet. Sämtliche persönliche Angaben, die Sie uns gegenüber machen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Regelungen des Datenschutzes werden eingehalten.

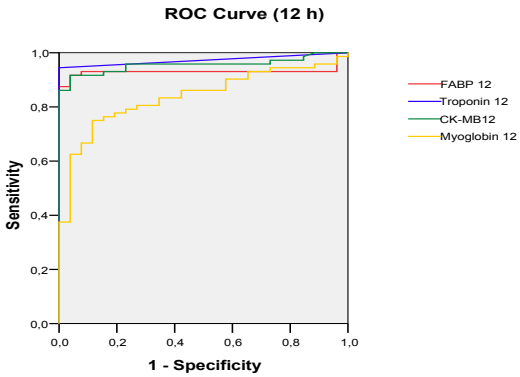

ROC Curve (1h)
Sensitivity
1 - Specificity
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
FABP 1
Troponin 1
CK-MB1
Myoglobin 1

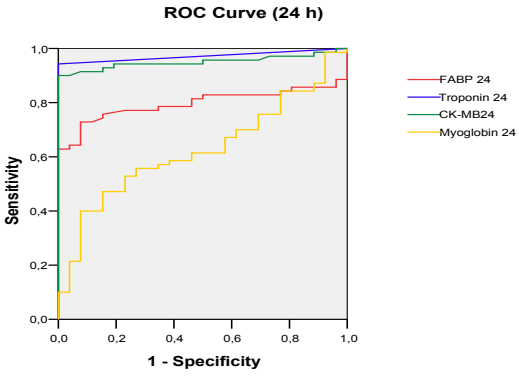

ROC Curve (2h)
Sensitivity
1 - Specificity
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
FABP 2
Troponin 2
CK-MB2
Myoglobin 2


ROC Curve (3h)
Sensitivity
1 - Specificity
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
FABP 3
Troponin 3
CK-MB3
Myoglobin 3


ROC Curve (4h)
Sensitivity
1 - Specificity
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
FABP 4
Troponin 4
CK-MB4
Myoglobin 4


ROC Curve (6h)
Sensitivity
1 - Specificity
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
FABP 6
Troponin 6
CK-MB6
Myoglobin 6


ROC Curve (12 h)
Sensitivity
1 - Specificity
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
FABP 12
Troponin 12
CK-MB12
Myoglobin 12


ROC Curve (24 h)
Sensitivity
1 - Specificity
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
FABP 24
Troponin 24
CK-MB24
Myoglobin 24