

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Klinik und Poliklinik für Kardiologie

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Hochsensitives Troponin I bei transienter belastungsinduzierter Ischämie im Rahmen der KHK-Diagnostik

Dissertation

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

vorgelegt von:

Lea Paasch
aus Buxtehude

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 01.06.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Viacheslav Nikolaev

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dirk Westermann

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Die koronare Herzkrankheit.....	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Pathophysiologie.....	2
1.2 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit	3
1.2.1 Nicht-invasive Diagnostik.....	6
1.2.1.1 Stressechokardiographie	7
1.2.1.2 Myokardiale Perfusionsszintigraphie	7
1.2.1.3 Kardiale Magnetresonanztomographie	8
1.2.2 Invasive Diagnostik	8
1.2.3 Kritische Aspekte der KHK-Diagnostik.....	9
1.3 Kardiales Troponin	10
1.3.1 Pathophysiologie.....	10
1.3.2 Rolle in der Diagnostik	12
1.4 Troponin-Assays.....	15
1.4.1 Historische Entwicklung	15
1.4.2 Hochsensitive Troponin-Assays.....	17
1.5 Zielsetzung der Studie.....	18
2. MATERIAL UND METHODEN	19
2.1 Studienpopulation.....	19
2.2 Studienablauf	20
2.2.1 Stressechokardiographie	20
2.2.2 Myokardperfusionsszintigraphie.....	23
2.2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie	26
2.3 Labordiagnostik	28
2.3.1 Blutprobenentnahme, Verarbeitung, Lagerung	28
2.3.2 Singulex Troponin Assay	28
2.4 Statistische Auswertung	29
3. ERGEBNISSE	31
3.1 Studienpopulation.....	31
3.2 Basischarakteristika	31
3.3 Troponin-Messungen.....	33
3.4 Bestimmung eines Schwellenwertes	35

3.5 Identifikation von Prädiktoren für einen pathologischen Stresstest....	38
4. DISKUSSION	42
4.1 Troponin in der Allgemeinbevölkerung	43
4.2 Troponin-Konzentration	45
4.3 Belastungsinduzierte Troponin-Änderungen	46
4.4 Prädiktiver und prognostischer Wert	50
4.5 Grenzen der vorliegenden Untersuchung.....	54
4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick	55
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	57
5.1 Deutsch.....	57
5.2 English.....	58
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	60
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
8. TABELLENVERZEICHNIS.....	64
9. LITERATURVERZEICHNIS.....	65
10. DANKSAGUNG.....	76
11. LEBENS LAUF.....	77
12. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	78

1. Einleitung

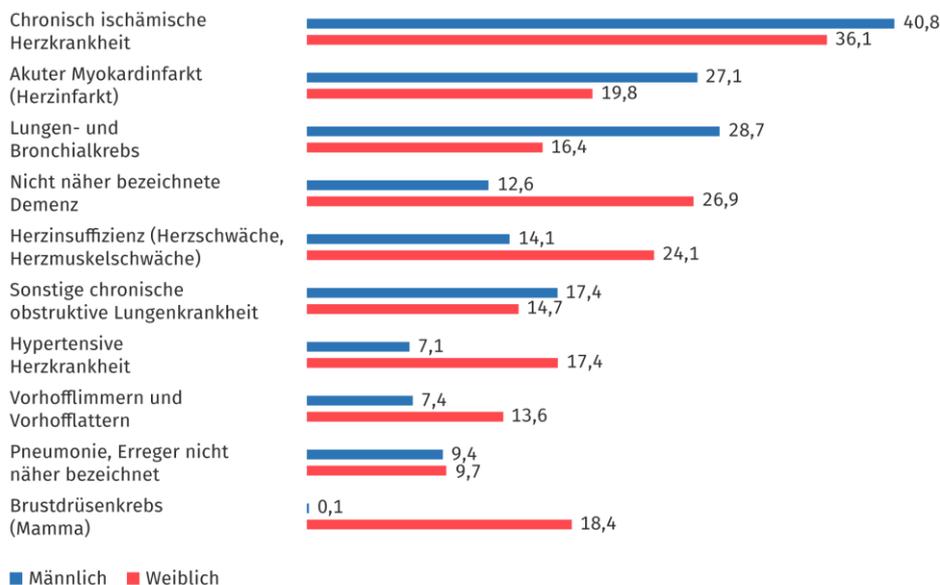
1.1 Die koronare Herzkrankheit

1.1.1 Epidemiologie

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist mit Abstand die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen (World Health Organization, 2020) und es ist anzunehmen, dass die Zahl der Betroffenen in Zukunft weiter steigen wird (Murray et al., 1997). Auch in Deutschland gehört die KHK mit einer Lebenszeitprävalenz von 9,3% bei den 40 – 79-Jährigen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen (Gosswald et al., 2013). Dabei führt die chronisch ischämische Herzkrankheit mit 73.459 Todesfällen im Jahr 2019 die Todesursachenstatistik an und liegt damit noch vor dem akuten Myokardinfarkt mit 44.282 Todesfällen. Insgesamt verstarben im Jahr 2019 in Deutschland rund 331.200 Menschen an den Folgen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung (Statistisches Bundesamt, 2020).

Häufigste Todesursachen 2017

in Tsd.



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019

Abbildung 1: Darstellung der häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2017
(Statistisches Bundesamt, 2020)

Angesichts dieser Zahlen zur Mortalität ist es von großer Bedeutung, die KHK früh zu diagnostizieren, das Risiko abzuschätzen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

1.1.2 Pathophysiologie

Die KHK ist die klinische Manifestation einer Lumenverengung der Herzkranzgefäße durch Atherosklerose. Diese entsteht in der Regel durch eine Akkumulation von Lipiden in der Gefäßintima und daraus resultierender Invasion von inflammatorischen Zellen und Gefäßmuskelproliferation. Durch Ablagerung von Matrixbestandteilen mit Bildung von Fibrosen und Nekrosen kommt es zu einem atherosklerotischen Gefäßumbau mit Plaquebildung (Frenzel et al., 2006, Libby et al., 2005). Die zunehmende Stenosierung der Koronararterien führt zu einer Minderperfusion des Myokards und somit zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und metabolischem Bedarf der Kardiomyozyten (Montalescot et al., 2013). Unterschieden wird bei der KHK nach aktuellsten europäischen Leitlinien die akute Form (Akutes Koronarsyndrom, ACS) von dem chronischen Verlauf (Chronisches Koronarsyndrom). Der frühere Begriff „stabile KHK“ wurde verlassen, da auch diese aufgrund des oft unbemerkt progredienten Charakters jederzeit instabil werden und sich zu einem akuten Koronarsyndrom entwickeln kann. Da die „stabile KHK“ somit nur vermeintlich stabil ist, wurde nun der Begriff „chronisches Koronarsyndrom“ eingeführt (Knuuti et al., 2020).

Das Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris, ein anfallsartiger reversibler Brustschmerz infolge der Myokardischämie. Diese tritt entweder in Form einer stabilen Angina pectoris oder eines ACS auf. Das ACS umfasst die Krankheitsbilder instabile Angina pectoris, den akuten Myokardinfarkt mit Hebung der ST-Strecke sowie den akuten Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung und kann zum plötzlichen Herztod führen. Ein Myokardinfarkt ist gekennzeichnet durch eine auf dem Boden einer längeren Ischämie hervorgerufenen Nekrose von Kardiomyozyten. Die akute Ischämie resultiert zumeist aus einer Plaqueruptur und lokaler Aggregation von Thrombozyten (Thygesen et al., 2007).

Die obstruktive KHK ist angiologisch definiert als luminale Gefäßeinengung von mehr als 50% der linken Koronararterie bzw. über 70% der anderen Herzkranzgefäße, unabhängig von der klinischen Symptomatik (Montalescot et al., 2013).

1.2 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

Wird ein Patient mit unklaren thorakalen Beschwerden oder anderen auf eine KHK hinweisenden Symptomen vorstellig, steht an erster Stelle die gründliche Anamneseerhebung und die körperliche Untersuchung. Dabei liegt der Fokus auf der genauen Ermittlung der Art und Lokalisation der Beschwerden sowie der Erfassung von kardiovaskulären Risikofaktoren. Dazu zählen die arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus und Bewegungsmangel. Gemäß amerikanischen und europäischen Leitlinien (Fihn et al., 2014, Knuuti et al., 2020) sollte nun anhand des Diamond-Forrester Modells die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden KHK ermittelt werden. Dieses mittlerweile 40 Jahre alte Modell, das Geschlecht, Alter und Symptomatik des Patienten berücksichtigt, wurde von Genders et al. anhand von neuen Daten aus europäischen Kliniken überprüft und aktualisiert (Diamond et al., 1983, Genders et al., 2011). Eine Angina pectoris wird dabei wie folgt definiert:

- Einengende Beschwerden, die entweder retrosternal oder im Nacken, Schulter, Kiefer oder Arm lokalisiert sind;
- verstärkt durch körperliche Belastung oder emotionalen Stress;
- Besserung durch Ruhe und/oder Nitro innerhalb von fünf Minuten [(Genders et al., 2011), zitiert nach (Diamond et al., 1983, Hendel et al., 2006)].

Eine typische Angina pectoris liegt demnach bei einem Zutreffen von drei, eine atypische Angina pectoris bei zwei und der nicht-anginöse Brustschmerz bei einem oder keinem der oben genannten Punkte vor.

Da aktuelle Studien gezeigt haben, dass die Prävalenz der obstruktiven KHK bei Patienten mit Verdacht auf KHK sehr viel niedriger ist als zum Zeitpunkt der letzten Aktualisierung, wurden in den neuesten Leitlinien von 2019 niedrigere Vortestwahrscheinlichkeiten festgelegt. Außerdem wurde das Symptom Dyspnoe ergänzt (Knuuti et al., 2020). Die Vorstestwahrscheinlichkeiten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Vortestwahrscheinlichkeit für eine obstruktive KHK bei symptomatischen Patienten (nach Daten aus: (Juarez-Orozco et al., 2019, Knuuti et al., 2020)

Alter [Jahre]	Typische AP		Atypische AP		Nicht-anginöse Brustschmerzen		Dyspnoe	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
> 70	52%	27%	24%	19%	24%	10%	32%	12%

AP = *Angina pectoris*

Die Wahl des weiteren diagnostischen Vorgehens, insbesondere der apparativen Diagnostik, wird auf Grundlage der ermittelten Vortestwahrscheinlichkeit getroffen. Es wird unterschieden zwischen niedriger (<5%), mittlerer (5-15%) und hoher KHK-Vortestwahrscheinlichkeit (>15%). Die meisten nicht-invasiven Verfahren liefern bei Patienten mit einer sehr niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit zu viele Fehlergebnisse. Deshalb sollte laut ESC-Leitlinie bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von unter 5% zunächst keine weitere Diagnostik durchgeführt und von anderen Ursachen für die Beschwerden ausgegangen werden. Bei Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit (>15%) sollte der Verdacht auf eine KHK mithilfe von nicht-invasiven Verfahren weiter abgeklärt werden. In den neuen Leitlinien wird eine routinemäßige diagnostische Koronarangiographie nicht mehr empfohlen, es sei denn, es liegt gleichzeitig eine hohe Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse oder eine stark limitierende thorakale Symptomatik vor. Ansonsten ist eine vorausgehende nicht-invasive Diagnostik unerlässlich (Knuuti et al., 2020). In der Gruppe der Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von 5-15% kann laut aktuellster Leitlinie eine weitere diagnostische Abklärung in Erwägung gezogen werden, nachdem anhand von Risikomodifizierern wie den kardiovaskulären Risikofaktoren die klinische Wahrscheinlichkeit einer KHK abgeschätzt wurde (Knuuti et al., 2020). Ziel der invasiven und nicht-invasiven Diagnostik ist es, Patienten mit einem hohen Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse zu erkennen und einer adäquaten Therapie zuzuführen.

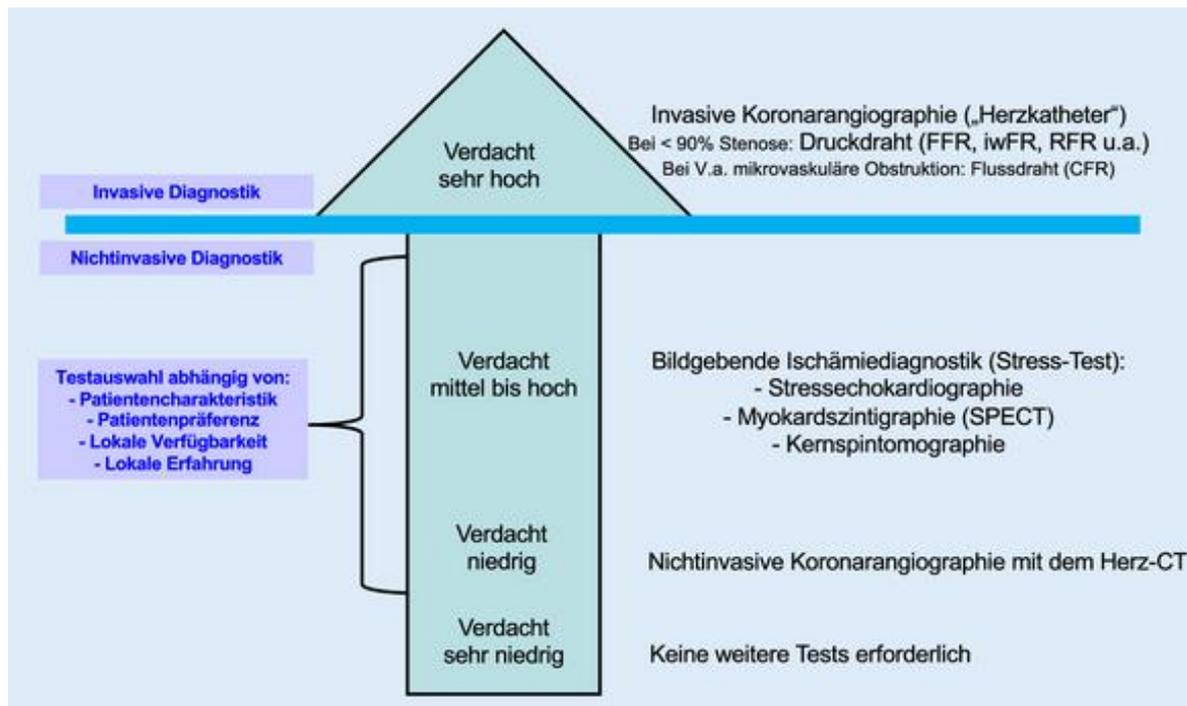


Abbildung 2: Praktisches Vorgehen bei „Verdacht auf Vorliegen einer stenosierenden KHK“ (Silber, 2019)

Bei symptomatischen Patienten (ACS ausgeschlossen) und (echokardiographisch) normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF $\geq 50\%$), bei denen eine Revaskularisation grundsätzlich in Frage käme.

FFR = Fraktionelle Flussreserve, iwFR = instanstaneous wave-free ratio, RFR = resting full cycle ratio, CFR = coronary flow reserve, SPECT = single photon emission computed tomography, CT = Computertomographie

Zur Basisdiagnostik bei der anamnestisch begründeten Verdachtsdiagnose KHK zählt die Durchführung eines Ruhe-Elektrokardiogramms (EKG) mit zwölf Ableitungen. Dieses kann in Form von Q-Zacken, ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen Hinweise auf eine bestehende KHK liefern (Knuuti et al., 2020). Da die genannten Veränderungen aber auch bei zahlreichen anderen Krankheitsbildern auftreten können, sind sie als unspezifisch zu werten. Ebenso schließt ein unauffälliges Ruhe-EKG das Vorhandensein einer KHK nicht aus (Mant et al., 2004). Des Weiteren sollte eine Echokardiographie zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion erfolgen (Knuuti et al., 2020).

1.2.1 Nicht-invasive Diagnostik

Die für die nicht-invasive Diagnostik zur Verfügung stehenden Untersuchungen lassen sich in morphologische und funktionelle Verfahren unterteilen. Während morphologische Methoden die direkte Visualisierung von (auch subklinischen) arteriosklerotischen Läsionen ermöglichen, weisen funktionelle Verfahren deren hämodynamische oder metabolische Auswirkungen nach.

Zur funktionellen Diagnostik stehen neben dem Belastungs-EKG die bildgebenden Verfahren wie Stressechokardiographie, Myokardperfusionsszintigraphie und die Belastungs-Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung. Diese machen von körperlicher oder pharmakologischer Belastung Gebrauch, um ein Mismatch zwischen Sauerstoffangebot und myokardialen Bedarf zu provozieren. Somit können Stenosen, die in Ruhe komplett kompensiert werden, durch das Auftreten von Wandbewegungsstörungen oder einer myokardialen Dysfunktion im Sinne einer myokardialen Ischämie sichtbar gemacht werden. Nur durch einen solchen Ischämienachweis kann die hämodynamische Relevanz von Stenosen sicher bewertet werden. Jedoch muss eine sehr geringgradige Sklerose nicht zwingend mit einer Ischämie einhergehen und kann somit durch funktionelle Verfahren unentdeckt bleiben. Demgegenüber sind morphologisch visualisierte Stenosen von 50-90% nicht automatisch hämodynamisch relevant und können auch ohne begleitende Ischämie auftreten (Knuuti et al., 2018). Zur morphologischen nicht-invasiven Diagnostik zählt die computertomographische Koronarangiographie (CCTA).

Bei der Wahl der nicht-invasiven Untersuchungstechniken spielen neben der Vortestwahrscheinlichkeit und der klinischen Wahrscheinlichkeit auch die Eignung des Patienten, die Verfügbarkeit der Geräte und die lokale Expertise eine Rolle (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2016). Die CCTA eignet sich nach aktueller Leitlinie insbesondere bei einer niedrigen klinischen Wahrscheinlichkeit für eine KHK zum Ausschluss einer mehr als 50%igen Koronarstenose. Funktionelle Tests haben wiederum eine bessere „rule-in power“ und sollten insbesondere im Bereich der höheren Vortestwahrscheinlichkeit eingesetzt werden, wenn eine Revaskularisierung in Betracht kommt (Knuuti et al., 2020). Als initialer Test zur Detektion einer KHK wird im klinischen Alltag häufig das Belastungs-EKG verwendet. Dieses weist jedoch eine schlechte diagnostische Performance auf (Knuuti et al., 2018).

Im Folgenden werden die in dieser Studie verwendeten nicht-invasiven Methoden näher erläutert.

1.2.1.1 Stressechokardiographie

Die Stressechokardiographie ist eine der meist genutzten nicht-invasiven Methoden zur Diagnostik des chronischen Koronarsyndroms. Es ist ein vergleichsweise schnelles und kosteneffektives Verfahren, um die ventrikuläre Pumpfunktion, die Herzklappen und die Myokardvitalität dynamisch zu beurteilen (Senior et al., 2005), (Gurunathan et al., 2017). Dennoch verlangt sie als stark untersucherabhängiges Verfahren eine hohe Expertise. Das spezifische Merkmal der KHK in der Stressechokardiographie ist das Neuauftreten oder die Verschlechterung von regionalen Wandbewegungsstörungen. In einem systematischen Review lagen die Sensitivität und Spezifität zur Detektion einer KHK bei 80% beziehungsweise 84% (Medical Advisory Secretariat, 2010c). Der vermehrte Einsatz von Ultraschallkontrastmittel hat das Potential, die diagnostische Performance der Stressechokardiographie zu verbessern. Die myokardiale Kontrast-Echokardiographie ermöglicht es, mithilfe von Mikrobläschen neben der ventrikulären Funktion auch die myokardiale Perfusion darzustellen. Moir et al. konnten zeigen, dass sich die Sensitivität der Standard-Stressechokardiographie durch den Einsatz der Kontrast-Echokardiographie von 74% auf 91% steigern ließ (Moir et al., 2004).

1.2.1.2 Myokardiale Perfusionsszintigraphie

Das in der Nuklearmedizin am häufigsten verwendete Verfahren zur KHK-Diagnostik ist die dreidimensionale Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT). Dabei wird eine myokardiale Hypoperfusion visualisiert durch die regionale Minderaufnahme eines radioaktiven Tracers unter Stressbedingungen. Zeichen für eine reversible Myokardischämie ist eine unter Belastung auftretende Minderanreicherung des Tracers, während es in Ruhe zu einer regelrechten Anreicherung kommt. Durch die Strahlenbelastung ist die Untersuchung insbesondere für junge Menschen risikobehaftet. Außerdem ist sie kostenintensiv und bedarf einer langen Untersuchungsdauer (Lee et al., 2016).

Die Studienlage bezüglich der diagnostischen Genauigkeit der SPECT ist sehr heterogen. Sie hängt unter anderem vom angewandten Untersuchungsprotokoll, der Patientenpopulation, der Art des Tracers und der Belastung ab. In einem Reviewartikel, der die Rolle der Myokardperfusionsszintigraphie auf Basis von 79 Studien untersuchte, wurde eine Sensitivität zur Detektion einer KHK von 85-90% und

eine Spezifität von 70-75% beschrieben (Underwood et al., 2004). Die diagnostische Genauigkeit hat sich in den letzten Jahren durch die Nutzung von EKG-getriggerten Aufnahmen und der Schwächungskorrektur verbessert, da so Bewegungs- und Weichteilartefakte vermindert werden (Medical Advisory Secretariat, 2010b).

1.2.1.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

Ein relativ neues Verfahren für den nicht-invasiven Diagnostikpfad der KHK ist das kardiale Stress-MRT (cMRT). Verglichen mit den nuklearmedizinischen und echokardiographischen Methoden kann das cMRT dank einer deutlich höheren räumlichen Auflösung auch subendokardiale von transmuralen Infarkten unterscheiden (Wagner et al., 2003). Es gibt zwei Möglichkeiten der Stress-MRT-Untersuchung: Die Perfusionsbildgebung und die Wandbewegungsbildgebung. Eine Metaanalyse von 2007 untersuchte die diagnostische Performance dieser beiden Bildgebungsmethoden. Es wurden für beide Techniken gute Ergebnisse für Sensitivität (91% Perfusionsbildgebung bzw. 83% Wandbewegungsbildgebung) und Spezifität (81% beziehungsweise 86%) in Bezug auf die KHK-Diagnostik gefunden. Damit erzielte das Stress-MRT (insbesondere die Perfusionsbildgebung) ähnlich gute, wenn nicht sogar bessere Ergebnisse als die SPECT und Stressechokardiographie (Nandalur et al., 2007). Eine aktuelle Metaanalyse fand für die cMRT die beste diagnostische Performance aller nicht-invasiven Bildgebungsmethoden (Knuuti et al., 2018). Als relativ neues und zeitaufwändiges Verfahren ist die cMRT jedoch kostenintensiv und wird nur an speziellen Kliniken durchgeführt.

1.2.2 Invasive Diagnostik

Mit der Koronarangiographie steht eine invasive Methode zur Verfügung, die sowohl den sicheren Ausschluss einer KHK erlaubt als auch die Möglichkeit der direkten therapeutischen Intervention bietet. Sie ist fester Bestandteil des Diagnostikalgorithmus bei einem ACS. In der Diagnostik des chronischen Koronarsyndroms nimmt sie jedoch keine führende Rolle ein und ist zur alleinigen Diagnosestellung speziellen Fällen vorbehalten. Sie sollte nur Anwendung finden, wenn zu erwarten ist, dass der Patient durch eine therapeutische Intervention im Sinne einer Revaskularisation profitiert (Knuuti et al., 2020).

Im Jahr 2015 wurden in Deutschland 764.463 Koronarangiographien und perkutane Koronarinterventionen durchgeführt (Deutsche Herzstiftung e.V., 2016). Im europäischen Vergleich ist die Rate der pro Kopf durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen damit deutlich erhöht, was jedoch nicht in einer Reduktion der Mortalität resultiert (Brause et al., 2006). Patienten ohne funktionell signifikante Ischämie profitieren in der Regel nicht von einer Revaskularisation, weshalb sich bei einem erheblichen Anteil der koronarangiographierten Patienten keine unmittelbare therapeutische Konsequenz ergibt (Zimmermann et al., 2015). Der geringe Ertrag von Herzkatheteruntersuchungen wurde in einer Studie verdeutlicht, bei der von allen 397.954 Patienten, die sich einer elektiven Koronarangiographie unterzogen, nur circa ein Drittel eine obstruktive KHK aufwies (Patel et al., 2010). Außerdem gilt es, auch den ökonomischen Aspekt zu beachten, denn Herzkatheteruntersuchungen sind kostenintensiv und stellen eine Belastung für das deutsche Gesundheitssystem dar. Aufgrund dessen und angesichts der mit dieser Untersuchung verbundenen Risiken ist es wichtig, im Vorfeld eine verlässliche nicht-invasive Diagnostik mit Augenmerk auf stressinduzierte Ischämien durchzuführen und die richtige Indikation zu stellen.

1.2.3 Kritische Aspekte der KHK-Diagnostik

Die diagnostische Genauigkeit vorhandener nicht-invasiver Diagnostikmethoden, insbesondere die der häufig im klinischen Alltag angewandten Stressechokardiographie, ist nicht zufrieden stellend. Bei variabler Sensitivität der verschiedenen Methoden um 85% wird ein Teil der kranken Patienten nicht erkannt (Danad et al., 2017, de Jong et al., 2012). Somit ist ein negatives Ergebnis eines solchen Belastungstests oft nicht für den Ausschluss einer KHK geeignet.

Zudem sind nicht-invasive Tests wie die SPECT und die invasive Koronarangiographie Gegenstand von Diskussionen über steigende Gesundheitskosten, Patientensicherheit und die suboptimale Nutzung von Mitteln zur Risikostratifizierung (Lee et al., 2016, Patel et al., 2010). Im klinischen Alltag wird der diagnostische Algorithmus aufgrund von Kostenbudgetierung und Zeitdruck oft nicht optimal umgesetzt. Zum einen werden Risikopatienten nicht erkannt und behandelt, zum anderen erhalten Patienten risikoreiche invasive Überdiagnostik, um das diagnostische Procedere abzukürzen.

Angesichts dessen ist es von klinischem und wirtschaftlichem Interesse, die Patienten zu identifizieren, die von einer Intervention mittels Koronarangiographie oder einer medikamentösen Therapie profitieren – also Patienten mit einer obstruktiven KHK – und sie von denen zu unterscheiden, bei denen ein niedriges Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vorliegt und denen somit eine invasive Untersuchung erspart werden kann. Ein einfacher und im klinischen Alltag weitflächig anwendbarer Labortest, mit dem sich die diagnostische Genauigkeit nicht-invasiver Maßnahmen zur Detektion einer KHK verbessern ließe, ist erstrebenswert. Geeignete Biomarker, die das Vorhandensein einer belastungsinduzierten myokardialen Ischämie anzuzeigen vermögen, sind Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Innerhalb dieser Gruppe kardialer Biomarker hat das kardiale Troponin zunehmend an Bedeutung gewonnen, da es einen sensitiven und spezifischen diagnostischen Marker für myokardiale Schädigungen darstellt.

1.3 Kardiales Troponin

1.3.1 Pathophysiologie

Der Herzmuskel ist in Muskelfasern organisiert, die wiederum aus Bündeln von Myofibrillen bestehen. In den Myofibrillen ordnen sich dicke Myosinfilamente und dünne Aktinfilamente jeweils zu einem Sarkomer, dem kontraktilem Apparat des Herzmuskels.

Troponin ist ein myofibrilläres Regulatorprotein, das zusammen mit Tropomyosin als Komplex auf dem Aktinfilament quergestreifter Muskulatur lokalisiert ist. Der erstmals durch Ebashi et al. beschriebene Troponinkomplex besteht aus den drei Untereinheiten Troponin C, Troponin T (TnT) und Troponin I (TnI), die jeweils spezifische Funktionen in der Kalzium-vermittelten Regulation der Muskelkontraktion haben (Ebashi et al., 1968). Troponin C ist die Kalzium bindende Untereinheit, TnT dient der Bindung an Tropomyosin und TnI ist die inhibierende Komponente des Komplexes. Im relaxierten Zustand sind die hochaffinen Myosinbindungsstellen des Aktins durch Tropomyosin und TnI blockiert. Steigt infolge eines Aktionspotenzials die zytoplasmatische Kalziumkonzentration, werden diese Bindungsstellen durch eine Konformationsänderung des Troponinkomplexes und damit assoziierter

Tropomyosinumlagerung frei. Somit können die Myosinköpfe an das Aktin binden und eine Muskelkontraktion initiieren (Takeda et al., 2003, Zot et al., 1987).

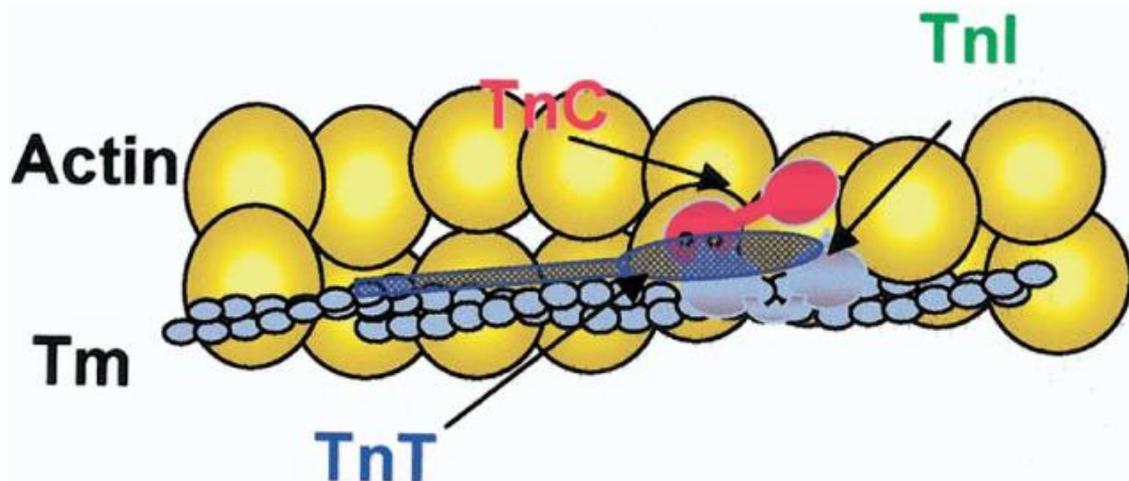


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines dünnen Filaments kardialer Myofibrillen (Parmacek et al., 2004)

Mit Aktin-Doppelhelix, Tropomyosin (Tm) und Troponinkomplex aus Troponin C (TnC), I (TnI) und T (TnT).

Es existieren verschiedene Isoformen der Troponine. Die kardialen Isoformen der Troponine T und I (cTnT und cTnI) sind herzspezifisch, da sie fast ausschließlich im adulten Myokard exprimiert werden (Thygesen et al., 2010). Dennoch wurden erhöhte Konzentrationen des cTnT auch bei Patienten mit Skelettmuskel-Erkrankungen gefunden, die somit nicht kardialen Ursprungs waren (Jaffe et al., 2011). Es wird eine Reexpression fetalen cTnTs im Skelettmuskel im Rahmen degenerativer Skelettmuskel-Erkrankungen diskutiert, denn in der Embryonal- und Fetal-Zeit kommt es physiologischerweise zu einer Expression von cTnT im Skelettmuskel. cTnI wird hingegen zu keinem Zeitpunkt der Entwicklung in der Skelettmuskulatur exprimiert und kann somit auch nicht bei erkranktem Skelettmuskelgewebe nachgewiesen werden (Bodor et al., 1995).

Die kardialen Troponine liegen vorrangig in gebundener Form als Troponin-Tropomyosinkomplex vor, ein geringer Anteil (5% des cTnT und 4% des cTnI) von ungebundenem Troponin ist jedoch im Zytosol gelöst (Katus et al., 1991b, Mair et al., 1996).

Gehen Kardiomyozyten im Rahmen einer Zellnekrose zugrunde, kommt es zu einer Schädigung der Membranbarriere und infolgedessen zu einer Freisetzung von Strukturproteinen und anderen intrazellulären Makromolekülen in den Blutkreislauf. Bei zunehmender Zellmembranpermeabilität wird zunächst die zytosolische Fraktion der Troponine ins Blut freigesetzt (early releasable pool), später kommt es zu einer Freisetzung der strukturell gebundenen Troponine durch eine Degradation der myofibrillären Proteine (White, 2011). Da diese mehr Zeit in Anspruch nimmt als die Freisetzung des freien zytosolischen Troponins, sind erhöhte Konzentrationen im Blut erst 3-4 Stunden nach Beginn der Ischämie zu erwarten (Wu et al., 1999). Aufgrund der langsamen graduellen Proteolyse des kontraktiven Apparates kommt es im Verlauf zu einem Persistieren erhöhter Werte und zu einem langsamen Absinken der Troponin-Konzentration im Blut (Katus et al., 1991b). Erhöhte Konzentrationen können noch bis zu 2 Wochen nach einem Myokardinfarkt nachweisbar sein (Wu et al., 1999). Da der zytosolische Pool bereits in Stadien der reversiblen Myozytenschädigung durch Endothelspalten direkt in das Blut freigesetzt wird, zeigt der Nachweis von Troponin im Blut nicht zwangsläufig einen irreversiblen Untergang von Myozyten an. Hinweis für einen reversiblen Myokardschaden kann ein schneller Anstieg und Abfall der Troponin-Konzentration innerhalb von 24 Stunden sein (White, 2011). Kommt es infolge des reversiblen Myokardschadens nicht zu einer weiteren Freisetzung des strukturell gebundenen Troponins, ist die geringe Troponin-Menge entsprechend der Halbwertszeit von 120 Minuten nur kurzzeitig im Blut nachweisbar (Katus et al., 1991a). Es wurden diverse Mechanismen beschrieben, die auf zellulärer Ebene zu einer Schädigung des Myokards und somit zur Freisetzung kardialer Troponine führen können. Dazu zählen Myozyten-Nekrose, normaler Zell-Turnover, Apoptose, Freisetzung von proteolytischen Troponin-Abbauprodukten, erhöhte Membranpermeabilität und Sekretion von membranösen Vesikeln (White, 2011).

1.3.2 Rolle in der Diagnostik

In der Diagnostik des akuten Myokardinfarkts spielt die Bestimmung des kardialen Troponins als sensitivster und spezifischster Biomarker eine zentrale Rolle. Ein Myokardinfarkt liegt laut Definition der ESC/ACC/AHA/WHF Task Force vor, wenn es unter Bedingung des entsprechenden klinischen Bildes zu einem Anstieg der Troponin-Konzentration im Blut kommt. Ein Anstieg ist definiert als das Überschreiten

der 99. Perzentile der Normalbevölkerung (Upper reference limit [URL]), wobei dieser Grenzwert für jeden Assay individuell festgelegt wird (Alpert et al., 2000).

Die Etablierung der Troponin-Messung als biochemischer Goldstandard aufgrund der diagnostischen Überlegenheit gegenüber zuvor genutzten Biomarkern (Kreatinkinase, Laktatdehydrogenase und Myoglobin), sowie die Entwicklung immer sensitiverer Troponin-Assays zur Detektion bereits minimaler Myokardschädigungen führte 2007 zu einer Neudefinition des Begriffes Myokardinfarkt. Zur Bestimmung verschiedener Infarkt-Typen wurden die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer Myokardschädigung führen, berücksichtigt (Thygesen et al., 2007). Im Jahr 2012 wurde die Definition noch einmal überarbeitet (Thygesen et al., 2012a) und 2018 entstand die aktuelle *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* des ESC/ACC/AHA/WHF Expertenkonsensus (Thygesen et al., 2019).

Obwohl lange die Meinung vorherrschte, dass lediglich ein Zelluntergang zu einer Erhöhung der Troponin-Konzentrationen führt (Thygesen et al., 2007), gab es in den letzten Jahren zunehmend Indikatoren, dass Troponin auch ohne klinischen Anhalt für eine myokardiale Nekrose freigesetzt wird. In diesem Fall wird von einem Myokardschaden (engl.: myocardial injury) gesprochen (Thygesen et al., 2012a). In der aktuellen *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* wird das Konzept des Myokardschadens, in Abgrenzung zum Myokardinfarkt etabliert (Thygesen et al., 2019). Eine Myokardschädigung liegt demnach vor, wenn die cTn-Konzentration die 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation (URL) überschreitet. Des Weiteren gilt es zu differenzieren zwischen einem akuten und einem chronischen Myokardschaden. Hinweis für eine akute Schädigung ist ein neu aufgetretener Anstieg und ein Abfall der Troponin-Konzentration im Verlauf. Demgegenüber ist eine chronische Schädigung gekennzeichnet durch dauerhaft erhöhte Troponin-Level (Thygesen et al., 2019). Es ist dabei klinisch nicht möglich, den zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismus der Troponin-Freisetzung zu identifizieren (Jaffe et al., 2012). Um einen Myokardinfarkt diagnostizieren zu können, muss neben dem akuten Myokardschaden auch eine Myokardischämie nachgewiesen werden können, beispielsweise durch Ischämie-typische Symptome oder ischämische EKG-Veränderungen (siehe Abb. 4) (Thygesen et al., 2019).

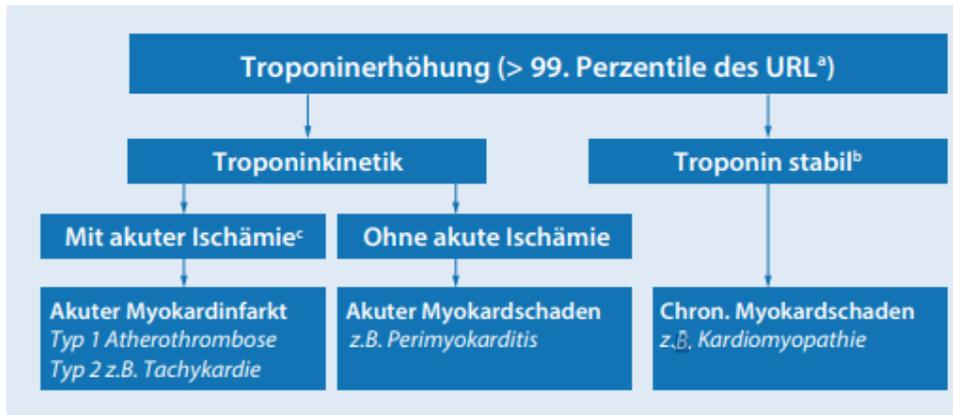


Abbildung 4: Differenzierung Myokardinfarkt vs. Myokardschaden (Blankenberg et al., 2019)

a) URL „upper reference limit“, b) weniger als 20 % Variation der Troponinwerte, c) z.B. Symptome einer Ischämie, neue ischämische EKG-Veränderungen

In der Literatur sind diverse andere kardiale und nichtkardiale Erkrankungen beschrieben, die neben dem ACS zu Troponin-Erhöhungen führen können (Giannitsis et al., 2013). Kardiale Krankheitsbilder, die nicht primär die Koronararterien betreffen, sind hier unter anderem Herzinsuffizienz, Arrhythmien und Myokarditis (Jaffe et al., 2006). Unter den extrakardialen Ursachen für eine Troponin-Erhöhung liegt an erster Stelle die renale Dysfunktion, andere sind Sepsis, Lungenembolie und Schlaganfall (Hamm et al., 2002). 2008 untersuchten Middleton et al. die Troponin-Kinetik bei Marathonläufern und konnten zeigen, dass starke körperliche Ausdauer-Belastung bei gesunden Probanden zu einer transienten cTnT-Erhöhung führte (Middleton et al., 2008). Unabhängig vom zugrunde liegenden Krankheitsbild oder dem Mechanismus der Freisetzung sind erhöhte Troponin-Level mit einer schlechteren Prognose und einer höheren Rate an kardiovaskulären Ereignissen assoziiert (Giannitsis et al., 2013).

Auch wenn Troponin-Messungen in der Routine-Diagnostik der KHK bisher keine entscheidende Rolle gespielt haben, zeigen aktuelle Pilotstudien eine Tendenz zu höheren Troponin-Werten bei Patienten mit funktionell relevanter KHK (Mueller et al., 2018). Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass Troponin auch im Rahmen einer reversiblen stressinduzierten Myokardischämie in das Blut freigesetzt wird (Sabatine et al., 2009, Roysland et al., 2012, Lee et al., 2016). Es bleibt dennoch endgültig zu klären, ob die Messung von kardialen Troponin eine diagnostische und prognostische Relevanz im Zusammenhang mit stabilen Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat.

1.4 Troponin-Assays

1.4.1 Historische Entwicklung

Aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität ist das kardiale Troponin heute Goldstandard in der Herzinfarkt Diagnostik. In den letzten Jahrzehnten wurden hierfür immer sensitivere Assays entwickelt, um möglichst schnell und präzise auch kleinste Troponin-Konzentrationen zu detektieren. Die Entwicklung der Immunoassays für kardiale Troponine begann in den späten 1980er Jahren. Der erste Radioimmunoassay wurde 1987 von Cummins und Kollegen für Troponin I entwickelt (Cummins et al., 1987), gefolgt von dem 1989 durch Katus et al. beschriebenen ersten Troponin T-ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) (Katus et al., 1989). In den darauf folgenden klinischen Studien zeigten Metaanalysen die diagnostische Gleichwertigkeit und sogar Überlegenheit des kardialen Troponins gegenüber dem bisherigen Goldstandard CK-MB. Erhöhte Troponin-Spiegel waren assoziiert mit einer schlechteren Prognose bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (Hamm et al., 1992). Während der erste cTnI-Assay noch eine Nachweisgrenze von 10 µg/L und eine Bearbeitungsdauer von zwei Tagen hatte (Cummins et al., 1987), benötigte der erste halbautomatische cTnT-ELISA nur 90 Minuten und die Nachweisgrenze lag bei 0,5 µg/L (Katus et al., 1989). Dennoch wiesen diese Assays der ersten Generation nur wesentliche Myokardschäden nach und waren damit noch relativ wenig sensitiv.

Da die ersten cTnT-Assays falsch positive Ergebnisse bei Patienten mit Skelettmuskelerkrankungen aufwiesen, wurden spezifischere, sogenannte Zweitgenerations-Assays entwickelt. Diese zeigten weniger Kreuzreaktivität mit dem Skelettmuskel-Troponin T (Muller-Bardorff et al., 1997). Der 1992 entwickelte erste Troponin I-ELISA hingegen war hochspezifisch für myokardialen Schaden (Adams et al., 1993). Der mit monoklonalen Antikörpern arbeitende Assay hatte eine Nachweisgrenze von 1,9 µg/L und eine Arbeitsdauer von 3,5 Stunden (Bodor et al., 1992).

Aufgrund der diagnostischen und prognostischen Überlegenheit des kardialen Troponins gegenüber anderen Biomarkern empfahlen die *American Association for Clinical Chemistry* und die *European Society of Cardiology* im Jahr 2000 die Verwendung des kardialen Troponins zur Herzinfarkt Diagnostik (Alpert et al., 2000).

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden Troponin T-Assays stetig weiterentwickelt. Die mit rekombinantem humanen cTnT arbeitenden Assays der dritten Generation trugen

zur Standardisierung bei (Hallermer et al., 1999) und die darauf folgenden cTnT-Assays der vierten Generation waren aufgrund ihrer niedrigen Nachweisgrenze von 0,01 µg/L (Hermsen et al., 2007) lange Standard in der Herzinfarkt Diagnostik (Thygesen et al., 2012b). Laut aktuellen Leitlinien sollte der Variationskoeffizient der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation eines Assays für eine optimale Präzision unter 10% liegen (Thygesen et al., 2012a). Da viele Assays der vierten Generation dieses Ziel verfehlen, wurde im Jahr 2009 der erste hochsensitive cTnT-Assay (hs-cTnT-Assay) entwickelt (Assay der fünften Generation). Als Weiterentwicklung arbeitet er statt mit monoklonalen Maus-Antikörpern mit chimären Maus-Mensch Antikörpern. Durch eine Erhöhung des Probenvolumens und eine Pufferoptimierung konnte die Nachweisgrenze auf 3 ng/L gesenkt werden. (Giannitsis et al., 2010).

Im Gegensatz zu den cTnT-Assays sind die cTnI-Assays nicht standardisiert. Es gibt eine Vielzahl von cTnI-Assays unterschiedlicher Hersteller, die verschiedene Antikörper sowie Referenzmaterialien zur Kalibrierung nutzen. Aus diesem Grund liegen die Messergebnisse der verschiedenen cTnI-Assays teilweise weit auseinander, was einen direkten Vergleich beinahe unmöglich macht (Thygesen et al., 2010). Aktuell sind circa 20 verschiedene Troponin-Assays kommerziell verfügbar (Westermann et al., 2017).

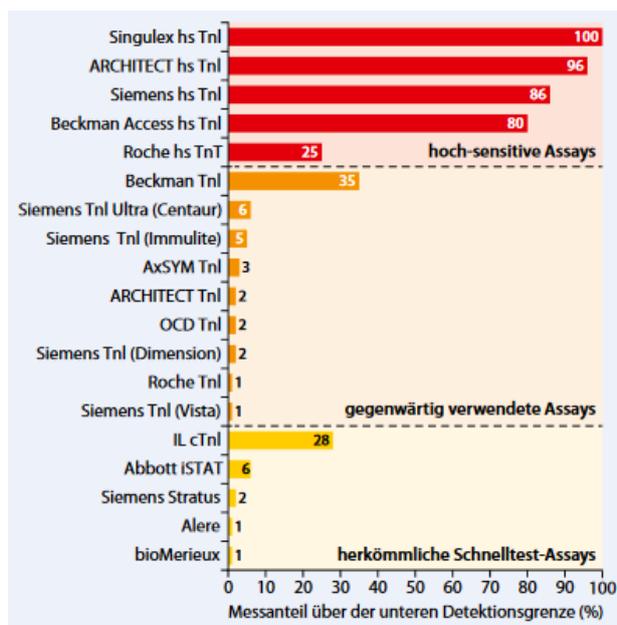


Abbildung 5: Einteilung Troponin-Assays (Schofer et al., 2014)

hs TnI = hochsensitives Troponin I, *TnI* = Troponin I

1.4.2 Hochsensitive Troponin-Assays

Die neueste Generation der Troponin-Assays zeichnet sich durch eine 100- bis 1000-fach niedrigere Nachweisgrenze aus, verglichen mit den ersten Assays. Um als hochsensitiv bezeichnet werden zu können, muss ein Assay laut *IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers* einen Variationskoeffizienten der 99. Perzentile von unter 10% aufweisen. Außerdem sollten bei über 50% einer gesunden Referenzpopulation Troponin-Konzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze gemessen werden können. (Apple et al., 2015).

Dank der stetigen Weiterentwicklung können stattfindende ischämische Prozesse mithilfe der hochsensitiven Assays mittlerweile sensibel und mit einer ausreichenden analytischen Genauigkeit aufgezeigt werden. Darüber hinaus haben die hs-cTn-Assays aufgrund ihrer verbesserten analytischen Performance ein sich entwickelndes Anwendungspotential in der Allgemeinbevölkerung (de Lemos et al., 2010) und bei Patienten mit chronischen ischämischen Herzerkrankungen (Omland et al., 2009).

Mit konventionellen Troponin-Assays gelang es nur in wenigen Fällen (Blankenberg et al., 2010), geringe Mengen zirkulierenden Troponins auch bei Individuen der Durchschnittsbevölkerung zu messen und einen hohen prognostischen Wert aufzuzeigen. 2009 gelang es dann erstmals, mit dem von Beckman Coulter entwickelten hochsensitiven cTnI-Assay bei fast allen gesunden Probanden Troponin nachzuweisen (Venge et al., 2009). Im BiomarCaRE Konsortium wurden bei über 70.000 Menschen aus ganz Europa hs-cTnI-Konzentrationen gemessen und deren prädiktiver Wert untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass höhere cTnI-Level mit einer erhöhten Gesamtmortalität und Rate an kardiovaskulären Ereignissen einhergehen. Hs-cTnI konnte neben herkömmlichen Risikoprädiktoren die Risikostratifizierung bei Gesunden verbessern (Blankenberg et al., 2016).

Der in der COMBAT-CAD-Studie verwendete Singulex Clarity™ hs-cTnI Assay hat mit 0,08 ng/L die niedrigste Nachweisgrenze aller bisherigen Troponin-Assays (Neumann et al., 2019). Diese extrem niedrigen Bestimmungsgrenzen haben in diesem Fall auch zum Gebrauch des Begriffes „ultrasensitives“ Troponin geführt. Laut Hersteller ist dieser Assay in Kombination mit einer klinischen Beurteilung indiziert zum Ausschluss einer Herzischämie bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK.

1.5 Zielsetzung der Studie

Die teils komplexen diagnostischen Algorithmen zur Detektion einer KHK und die nicht immer zufriedenstellende diagnostische Performance einiger nicht-invasiver Verfahren stellen Kliniker vor eine tägliche Herausforderung. Daher würde ein schnell verfügbares, kostengünstiges und gut interpretierbares Diagnostikum, wie zum Beispiel eine Blutuntersuchung, eine attraktive Möglichkeit zur Untersuchung von Patienten mit stabilen AP-Beschwerden darstellen.

In der Annahme, dass im Rahmen einer provozierten myokardialen Ischämie durch die Belastungsuntersuchung minimale Zellschäden verursacht werden, vermuteten wir, dass in diesem Fall kleinste Troponin-Mengen in den Blutkreislauf freigesetzt werden. Während diese mit konventionellen Troponin-Assays bisher nicht nachweisbar waren, verspricht ein neuer hochsensitiver Assay deutlich niedrigere Nachweisgrenzen und eine hohe diagnostische Genauigkeit, mit der sich eine Herzischämie ausschließen ließe. Das Ziel ist eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit nicht-invasiver Maßnahmen zur Detektion einer KHK beziehungsweise einer belastungsinduzierten Myokardischämie.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die diagnostische Wertigkeit einer quantitativen hs-cTnI-Bestimmung bei Patienten, die sich im Rahmen einer nicht-invasiven KHK-Diagnostik einem kardialen Belastungstest unterziehen, zu evaluieren. Es sollte untersucht werden, ob die gemessenen hs-cTnI-Werte mit dem Ergebnis des Belastungstests korrelieren und als kardiale Biomarker somit eine belastungsinduzierte myokardiale Ischämie anzuzeigen vermögen. Außerdem sollte beantwortet werden, ob es nach dem Belastungstest zu einer mit einem hochsensitiven Assay quantifizierbaren Änderung der hs-cTnI-Konzentrationen kommt.

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die COMBAT-CAD (Combined use of multiple Biomarkers with Stressecho to detect Coronary Artery Disease) Studie ist eine prospektive monozentrische Kohortenstudie. Im Zeitraum von Mai 2017 bis März 2019 wurden in der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des Universitären Herzzentrums Hamburg 830 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon liegen aktuell von 404 Patienten für diese Arbeit verwertbare hs-cTnI-Messungen vor. Die Voraussetzung für den Einschluss in die COMBAT-CAD Studie war die geplante Durchführung eines kardialen Belastungstests (Stressechokardiographie, Myokardperfusionsszintigraphie oder kardiales Stress-MRT) zur Evaluation des Vorhandenseins oder des Progresses einer bekannten KHK. Die Gründe, die zur weiteren diagnostischen Abklärung führten, waren das Auftreten oder die Progredienz einer Belastungsdyspnoe, einer stabilen Angina pectoris, eine vorausgegangene pathologische Bildgebung, pathologische EKG-Veränderungen oder eine präoperative Risikostratifizierung. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, deren Deutsch-Kenntnisse nicht ausreichten, um das bereitgestellte Informationsmaterial zu verstehen sowie Patienten unter 18 Jahren. Weitere Ausschlusskriterien waren chirurgische oder kardiovaskuläre Eingriffe innerhalb der letzten 4 Wochen.

Alle Patienten wurden anhand eines standardisierten Aufklärungsbogens über die Bedeutung und den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zu den Blutentnahmen, der Untersuchung von Biomarkern, der Erhebung persönlicher Daten sowie deren Speicherung in pseudonymisierter Form. Die Patienten konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Studienteilnahme zurücktreten. Die Speicherung und Auswertung der Daten erfolgte unter Berücksichtigung der gültigen Datenschutzgesetze. Die Studie wurde gemäß den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2013) sowie den Leitlinien für „Gute klinische Praxis“ (World Health Organization, 2005) durchgeführt, ein entsprechendes Votum der Ethikkommission liegt vor (Beschluss-Nummer: PV4023, April 2017).

2.2 Studienablauf

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten unterzogen sich einem kardialen Belastungstest. Die Überweisung erfolgte durch niedergelassene Ärzte, Klinikärzte und die kardiologische Ambulanz des Universitären Herzzentrums Hamburg.

Die kardiale Belastung wurde entweder im Rahmen einer Stressechokardiographie, einer Myokardperfusionsszintigraphie oder einer kardialen Stress-Magnetresonanztomographie durchgeführt. Den Patienten wurde begleitend zu den Belastungstests zwei Mal nach einem festen zeitlichen Schema Blut abgenommen. Die erste Blutprobe wurde jeweils unmittelbar vor Beginn der Untersuchung entnommen. Die zweite Blutentnahme erfolgte eine Stunde nach Beendigung der kardialen Belastung.

Außerdem wurde im Rahmen der Studie eine ausführliche Anamnese in Form eines Fragebogens erhoben. Neben den allgemeinen Patientendaten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht) lag der Fokus insbesondere auf der Erfassung der kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, familiäre Prädisposition) und der kardialen Vorgeschichte (stattgehabter Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Interventionen). Anhand dieser Informationen wurde eine Datenbank erstellt, die mithilfe der digitalen Krankenakte (Soarian Clinicals) ergänzt wurde. Dazu zählten die häusliche Medikation, die Ergebnisse und Parameter des kardialen Belastungstests und die gegebenenfalls daraufhin durchgeführten kardiovaskulären Interventionen (Koronarangiographie, perkutane koronare Intervention, Bypass-Chirurgie).

2.2.1 Stressechokardiographie

Die echokardiographische Untersuchung wurde im Universitären Herzzentrum Hamburg an einem Phillips EPIQ 7 Herzultraschallgerät durchgeführt. Die Herzbelastung erfolgte je nach Indikation und Verfassung des Patienten entweder ergometrisch oder pharmakologisch mit Adenosin beziehungsweise Dobutamin. Um eine ausreichende Herzfrequenz zu erreichen, sollten die Patienten am Tag der Untersuchung auf die Einnahme von Betablockern verzichten. Bei pharmakologischer Belastung wurde den Patienten vor der Untersuchung eine periphere Venenverweilkanüle gelegt. Alle Patienten wurden während der gesamten

Untersuchungsdauer mittels 12-Kanal-EKG und nichtinvasiver Blutdruckmessung überwacht. Initial wurde eine Echokardiographie unter Ruhebedingungen durchgeführt.

Die ergometrische Belastung wurde in halbliegender Position auf einem Fahrradergometer der Firma Schiller ausgeführt. Nach einem Beginn bei 50 Watt wurde die Leistung alle 2 Minuten um 25 Watt gesteigert, bis die Zielherzfrequenz $[(220 - \text{Lebensalter}) \times 0,85]$ erreicht wurde. Auf jeder Belastungsstufe wurde eine Echokardiographie durchgeführt.

Für die pharmakologische Belastung wurde je nach Indikation und Kontraindikationen Adenosin oder Dobutamin verwendet. Die Untersuchung wurde in Linksseitenlage durchgeführt. Nach initialer Ruhe-Echokardiographie wurde die Infusion von Dobutamin oder Adenosin gestartet.

Für Dobutamin wurde folgendes Protokoll verwendet: Es wurde mit einer Startdosis von $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ begonnen, nach 3 Minuten wurde die Dosis auf $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ gesteigert. Anschließend wurde die Dosis alle 3 Minuten um $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ gesteigert bis zum Erreichen der altersabhängigen Zielfrequenz $[(220 - \text{Lebensalter}) \times 0,85]$ oder der Maximaldosis von $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. In der letzten Phase wurden in der Regel zusätzlich $0,25 \text{ mg}$ Atropin infundiert, um die maximale Herzfrequenz zu erreichen. Zu Beginn der Untersuchung sowie nach 6 und 19 Minuten wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben, der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen und eine Echokardiographie durchgeführt.

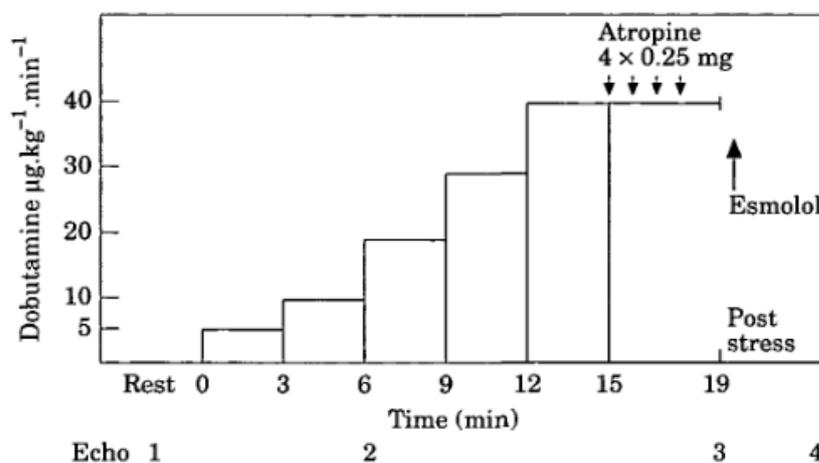


Abbildung 6: Protokoll Dobutamin Stressechokardiographie (Krahwinkel et al., 1997)

Adenosin wurde mit einer Dosis von 140 µg/kg/min über einen Perfusor kontinuierlich infundiert. Nach 4-6 Minuten war in der Regel ein sogenannter „steady state“ mit maximaler koronarer Vasodilatation erreicht. Zeitgleich erfolgte die kontinuierliche Gabe von SonoVue® Kontrastmittel mit variabler Infusionsgeschwindigkeit. Während der Infusion wurden in 1-Minuten-Intervallen echokardiographische Bilder akquiriert. Abbruchkriterien der Stressechokardiographie waren das Neuauftreten von höhergradigen Wandbewegungsstörungen, ischämische EKG-Veränderungen, anhaltende ventrikuläre Tachykardie, schwere Angina pectoris- oder Dyspnoe-Symptomatik und Erschöpfung des Patienten.

Es wurde jeweils in Ruhe und unter Belastung eine konventionelle 2D-Echokardiographie durchgeführt. Dabei wurde jeweils der apikale 2-, 3- und 4-Kammer-Blick, die parasternal lange Achse und die parasternal kurze Achse mithilfe des TomTec-Systems (TOMTEC Imaging Systems, USA) dokumentiert (siehe Abb. 7). Gespeichert wurde jeweils ein cine-Loop. Die Auswertung erfolgte anhand eines modifizierten 16-Segment-Modells der *American Heart Association* (AHA) (Cerqueira et al., 2002).

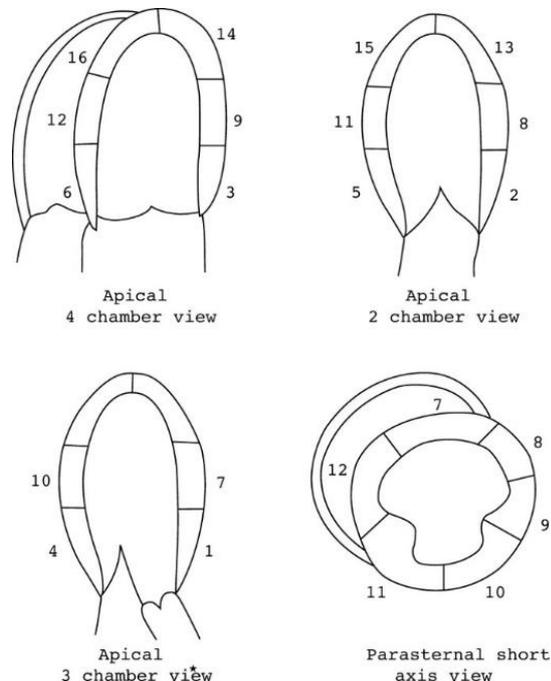


Abbildung 7: 16-Segment-Modell mit relevanten Schnitten (Becher et al., 2004)

Einteilung des linken Ventrikels in 16 Segmente. Zusätzlich wurde die parasternal lange Achse verwendet.

1 basal anterior septal; 2 basal anterior; 3 basal lateral; 4 basal posterior; 5 basal inferior; 6 basal septal; 7 mid anterior septal; 8 mid anterior; 9 mid lateral; 10 mid posterior; 11 mid inferior; 12 mid septal; 13 apikal anterior; 14 apikal lateral; 15 apikal inferior; 16 apikal septal.; LAX= long axis view

Für die Beurteilung der myokardialen Kontraktilität waren die endokardiale Wandbewegung und die systolische Wanddicke maßgeblich. Ausschlaggebend für die Beurteilung als pathologisches Testergebnis war das Neuauftreten von Wandbewegungsstörungen unter Belastung. Die endokardiale Wandbewegung wurde in folgende Grade unterteilt:

-1: Hyperkinesie

1: Normale Kinesie

2: Hypokinesie

3: Akinesie

4: Dyskinesie

Die Stressechokardiographie galt als positiv, wenn unter Belastung ein Anstieg der Einteilungsstufen vorlag. Außerdem wurde eine Zunahme der systolischen Wanddicke als physiologisch angenommen, eine gleichbleibende oder abnehmende Wanddicke galt als pathologisch.

2.2.2 Myokardperfusionsszintigraphie

Die nuklearmedizinische Untersuchung mittels Myokardperfusionsszintigraphie erfolgte mit dem Radiopharmakon Tc-99m-MIBI und wurde je nach Körpergewicht des Patienten als Ein-Tages- oder Zwei-Tagesprotokoll durchgeführt. Die zu applizierende Menge des Radiopharmazeutikums richtete sich nach dem Körpergewicht des Patienten (1-Tagesprotokoll: Belastung: 2,9 MBq/kg KG, mind. jedoch 200 MBq; Ruhe: 11 MBq/kg KG, mind. jedoch 800 MBq). Es wurde bei dem nüchternen Patienten zunächst eine Herzbelastung durchgeführt. Diese fand entweder ergometrisch oder pharmakologisch mit dem Vasodilatoren Regadenoson statt. Regadenoson ist ein selektiver A_{2A} -Adenosinrezeptoragonist, der durch eine koronare Vasodilatation zur kurzfristigen Erhöhung der Herzkranzgefäß-Durchblutung führt. Zu Beginn der Untersuchung wurde ein 12-Kanal-Ruhe-EKG geschrieben und der Blutdruck sowie die Herzfrequenz erfasst.

Bei ergometrischer Belastung unterzogen sich die Patienten anschließend einer symptomlimitierten fahrradergometrischen Belastung unter kontinuierlicher Ableitung eines 12-Kanal-EKGs und Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Begonnen wurde bei 25 Watt und alle zwei Minuten wurde die Belastung um 25 Watt gesteigert. Die venöse Injektion des Radiopharmakons erhielten die Patienten nach Erreichen der

Zielherzfrequenz [mindestens $(220 - \text{Lebensalter}) \times 0,85$], frühestens jedoch nach 8 Minuten ergometrischer Belastung. Nach Injektion wurde die Ergometrie noch 1-2 Minuten fortgeführt. Abbruchkriterien waren das Auftreten von schwerer Angina pectoris oder Dyspnoe, ST-Strecken-Senkungen $>2\text{mm}$, ein Anstieg des systolischen Blutdrucks auf $>240\text{mmHg}$ sowie das Auftreten von schweren Arrhythmien.

Bei Kontraindikationen für eine Ergometrie wurde eine pharmakologische Herzbelastung durchgeführt. Dafür wurden dem liegenden Patienten über eine periphere Venenverweilkanüle zunächst $400\mu\text{g}$ Regadenoson (5ml Rapiscan®) und nach circa 20 Sekunden das Radiopharmakon injiziert. Auch hier war der Patient während der gesamten Untersuchungsdauer mittels 12-Kanal-EKG und nicht-invasiver Blutdruckmessung überwacht.

Nach der Belastung sollten die Patienten eine fettreiche Reizmahlzeit zu sich nehmen, um den Gallefluss zu beschleunigen und somit intestinale oder hepatobiliäre Bildartefakte zu vermeiden. Frühestens eine Stunde nach der Injektion des Tracers wurden die Aufnahmen mittels SPECT-fähiger Doppelkopf-Gammakamera (E.CAM®, Siemens oder AnyScan® TRIO SPECT, Mediso) akquiriert. Wenn möglich, fanden die Aufnahmen mit EKG-Triggerung statt. Je nach Protokoll wurde entweder anschließend oder am folgenden Tag die Ruheuntersuchung durchgeführt. Hierfür wurde dem Patienten erneut Tc-99m-MIBI injiziert und nach ebenfalls fettreicher Mahlzeit erfolgten eine Stunde nach Injektion die Aufnahmen.

Die Myokardperfusionsszintigraphien wurden semiquantitativ mittels Perfusionsdefekt-Scores ausgewertet. Für die Befundung wurden drei Schnittebenen verwendet (transversal, sagittal und transaxial). Die quantitative Tracer-Verteilung im linken Ventrikel wurde zusätzlich mittels 2-dimensionaler Polar Maps dargestellt, die jeweils in 20 Segmente unterteilt wurden (siehe Abb. 8). Diese wurden wiederum den koronararteriellen Versorgungsgebieten zugeordnet.

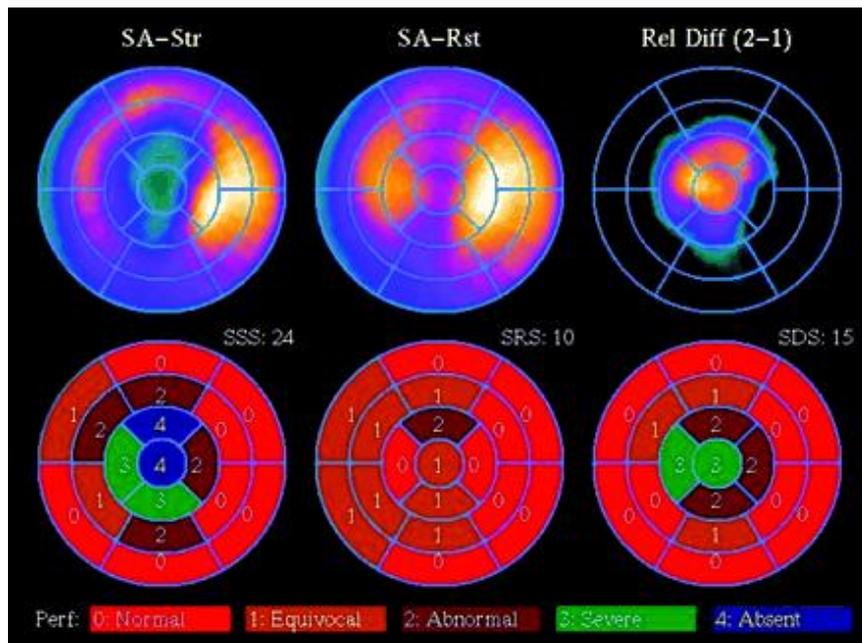


Abbildung 8: Perfusions-Scoring anhand Stress-, Ruhe- und Reversibilitäts- Polar Maps (Lin et al., 2006)

SA-Str = short-axis stress; SA-Rst = short-axis rest; Rel Diff = relative difference; SSS = short-axis stress scores; SRS = short-axis rest scores; SDS = short-axis difference scores

Zur semiquantitativen Befundung wurde ein Scoring-System nach Hachamovitch et al. (Hachamovitch et al., 1998) herangezogen. Es wurden die Summe der Belastungswerte aller Segmente (summed stress score = SSS) und die Summe der Ruhewerte aller Segmente (summed rest score = SRS) ermittelt. Die Differenz der beiden Scores ergab den summed differential score (SDS). Demnach war ab einem Perfusionsdefekt-Score unter Belastung von 4 eine prognostische Relevanz gegeben. Die Perfusionsstörungen wurden je nach Scorewert in folgende Schweregrade eingeteilt:

< 4: Grenzwertig

4-8: Geringgradig

9-12: Mittelgradig

> 13: Ausgedehnt, schwer

2.2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

Vor der Durchführung einer kardialen Stress-MRT mussten die Patienten für 24 Stunden auf folgende Nahrungsmittel verzichten: Tee, Kaffee, Cola, Kakao und Schokolade. Zur Vorbereitung wurde allen Patienten eine periphere Venenverweilkanüle gelegt und EKG-Elektroden so angelegt, dass die R-Zacke für die EKG-Triggerung gut sichtbar war. Außerdem wurde zur nicht-invasiven Überwachung des Blutdrucks eine Blutdruckmanschette angelegt. Die MRT fand in liegender Position in einem 1,5 Tesla-Ganzkörper-MRT der Firma Philips (Diamond Select Achieva oder Ingenia, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) statt. Alle verwendeten Sequenzen waren EKG-getriggert und atemangehalten. Als Kontrastmittel wurde Gadolinium (Dotarem® 0,5 mmol/ml) verwendet.

Unter ständiger Vitalzeichenkontrolle erhielten die Patienten zunächst die Bolus-Injektion von 400µg Regadenoson (5ml Rapiscan®) über 10 Sekunden mit anschließender Perfusionsdarstellung mittels MOLLI-Sequenz unter Atemanhaltephasen. Dann wurde die Kontrastmittel-Infusion (ein Drittel der Kontrastmittel-Menge von 0,1mmol/kg KG, Injektionsrate 3ml/s) begonnen und währenddessen mittels T1-GRE-Sequenz eine „First-Pass“-Perfusionsmessung durchgeführt. Dafür wurden drei Kurzachsen-Schnitte verwendet, diese lagen apikal, mittventrikulär und basal. Daraufhin wurde ein weiteres Drittel der Kontrastmittel-Menge von 0,1mmol/kg KG infundiert und eine ventrikuläre Funktionsanalyse mit Cine-GRE-Sequenzen durchgeführt. Diese erfolgte ebenfalls in der Kurzachsenansicht und zusätzlich im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick. Nach Normalisierung der Herzfrequenz wurde das letzte Drittel der Kontrastmittelmenge von 0,1mmol/kg KG (Injektionsrate 3ml/s) infundiert. Währenddessen wurde die T1-gewichtete GRE - „First-Pass“-Perfusion unter Ruhebedingungen mit denselben Kurzachsen-Schnitten gemessen. Zur Beurteilung der Myokardvitalität wurde dann erneut Kontrastmittel (0,2mmol/kg KG, Injektionsrate 3ml/s) infundiert und nach 8 Minuten das „delayed enhancement“ mit einer PSIR-Sequenz in der Kurzachsen-Ansicht sowie im 2-,3- und 4-Kammerblick gemessen.

Zur Auswertung wurde das linksventrikuläre Myokard anhand des 17-Segment-Modells der AHA (Cerqueira et al., 2002) eingeteilt.

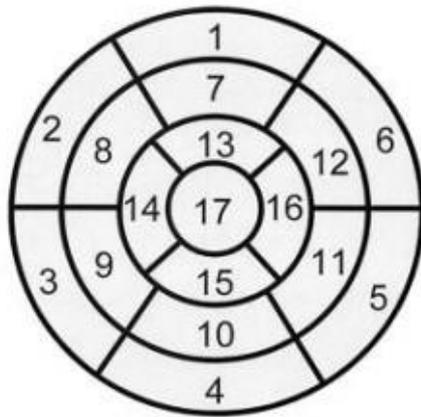


Abbildung 9: 17-Segment-Modell der American Heart Association (Cerqueira et al., 2002)

Segmente:

- | | | |
|------------------------|-------------------------|---------------------|
| 1. Basal anterior | 7. Mitte anterior | 13. Apikal anterior |
| 2. Basal anteroseptal | 8. Mitte anteroseptal | 14. Apikal septal |
| 3. Basal inferoseptal | 9. Mitte inferoseptal | 15. Apikal inferior |
| 4. Basal inferior | 10. Mitte inferior | 16. Apikal lateral |
| 5. Basal inferolateral | 11. Mitte inferolateral | 17. Apex |
| 6. Basal anterolateral | 12. Mitte anterolateral | |

Die Myokardperfusion wurde visuell beurteilt. Etwaige Perfusionsstörungen wurden anhand des Segmentschemas der AHA eingeteilt und einem koronararteriellen Versorgungsgebiet zugeordnet. Die Beurteilung der Lokalisation, Größe und Ausbreitung (Transmuralitätsgrad) des Delayed Enhancements erfolgte ebenfalls visuell. Es wurde eingeteilt in subendokardial, midmyokardial oder endokardial. Die linksventrikuläre Wandbewegung und globale Pumpfunktion wurden sowohl subjektiv qualitativ als auch quantitativ anhand der Cine-Sequenzen ausgewertet. Zur visuellen, qualitativen Analyse der Myokardbewegung wurde jedes Segment nach folgenden Kategorien beurteilt:

1. Normokinesie
2. Hypokinesie
3. Dyskinesie
4. Akinesie

Die quantitative Analyse der linksventrikulären Pumpfunktion basierte auf der Software-gestützten Bestimmung der globalen Herzfunktionsparameter: Mithilfe des enddiastolischen und endsystolischen Volumens wurden Schlagvolumen und Ejektionsfraktion errechnet.

2.3 Labordiagnostik

2.3.1 Blutprobenentnahme, Verarbeitung, Lagerung

Allen Patienten wurde venöses Blut entnommen. In der Regel wurde ihnen vor Beginn der Untersuchung eine Venenverweilkanüle in eine Kubital- oder Unterarmvene gelegt, über die unmittelbar vor dem Belastungstest Blutproben entnommen wurden. War die Blutentnahme aus der Venenverweilkanüle aufgrund von Thrombosierung oder kollabierenden Venen nicht möglich, wurde sie mittels gesonderter peripherer Venenpunktion vorgenommen. Wenn möglich, wurden pro Blutentnahme folgende Analyseröhrchen der Marke Sarstedt gewonnen:

- 1 Serum-Gel-Monovette à 7,5ml
- 1 Citrat-Vollblut-Monovette à 2,7ml
- 1 EDTA-Vollblut-Monovette à 7,5ml
- 1 PAXgene™ Blood RNA System à 2,5ml

Nach ausreichender Gerinnung (mind. 30 Minuten) und Eintreffen im Labor des Universitätsklinikums Eppendorf wurden diese umgehend bei 3.000 g und 18°C für 10 Minuten zentrifugiert und anschließend aliquotiert. Bis zur Analyse wurden die Proben dort bei -80°C pseudonymisiert eingefroren und unbefristet gelagert.

Die quantitative Bestimmung der Troponin-Werte erfolgte verblindet zu den Patientendaten durch Mitarbeitende des Forschungslabores der Klinik für Kardiologie unter Verwendung des Singulex Clarity™ hs-cTnI Assays.

2.3.2 Singulex Troponin Assay

Im Rahmen dieser Studie wurde zur quantitativen Bestimmung des kardialen Troponin I ein hochsensitiver Troponin-I-Assay mit dem Handelsnamen Singulex Clarity™ hs-cTnI Assay verwendet. Es handelt sich dabei um einen immunologischen *in vitro* Assay, der nach dem Prinzip der Einzelphotonen-Fluoreszenzdetektion (engl.: Single Molecule Counting Technology) arbeitet und einer Testdauer von circa 90 Minuten bedarf. Der Hersteller gibt eine Nachweisgrenze (LoD = Limit of detection) von 0,08 ng/L und einen Variationskoeffizienten <10% bei einer Konzentration von 0,53 ng/L an. Die Bestimmungsgrenze liegt bei 0,14 ng/L, die 99. Perzentile bei 8,67 ng/L (Singulex, 2017a). Der Assay verwendet zwei Reagenzien. Als sogenanntes Capture-Reagenz

fungieren mit hs-cTnI-spezifischen monoklonalen Antikörpern beschichtete paramagnetische Mikropartikel, das Detektions-Reagenz besteht aus fluoreszenzmarkierten monoklonalen Anti-hs-cTnI-Antikörpern.

Im ersten Schritt wird das aufgetaute EDTA-Plasma der Patienten bei 11.300 g für 10 Minuten zentrifugiert. Für die Messungen wird ein Probenvolumen von 300 µl (100 µl Mindest-Probenvolumen für den Assay + 200 µl Mindest-Totraumvolumen) benötigt, das Gerät kann auf einem Probenteller 48 Proben gleichzeitig aufnehmen und bearbeiten. In einem Reaktionsbehälter werden dann die Patientenproben mit den beiden Reagenzien kombiniert und bei 37°C inkubiert. Das in der Probe vorhandene hs-cTnI bindet während der Inkubation sowohl an den Capture- als auch an den Detektions-Antikörper und bildet so einen Immunkomplex. Nachdem überschüssiges, ungebundenes Material durch Waschschriffe entfernt wurde, wird ein Elutionspuffer hinzugefügt. Dieser trennt den Antigen-Antikörper-Komplex und setzt den fluoreszenzmarkierten Antikörper von den Capture-Mikropartikeln frei. Mithilfe eines Magnetfeldes werden dann die paramagnetischen Mikropartikel von den fluoreszierenden Detektions-Antikörpern getrennt. Die so in Lösung vorliegenden Fluoreszenz-gekoppelten Antikörper können nun in einen Detektionsbehälter transferiert und gezählt werden. Die Konzentration der Detektions-Antikörper ist direkt proportional zur Menge der Biomarker in der Patientenprobe. Dabei können durch das konfokale Detektionssystem mithilfe eines Lasers einzelne fluoreszenzmarkierte Moleküle detektiert werden. Anhand einer Kalibrationskurve können die Ergebnisse verglichen und in hs-cTnI-Konzentrationen umgerechnet werden.

2.4 Statistische Auswertung

Auf Basis des Belastungstest-Ergebnisses wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit pathologischem Stresstest (n= 86) und Patienten mit nicht pathologischem Stresstest (n= 318).

Kategorische Variablen wurden als relative oder absolute Häufigkeiten wiedergegeben. Für kontinuierliche Variablen wurden Median und Interquartilsabstand (IQR) berechnet. Im Fließtext sowie in den Tabellen wurden 25. und 75. Perzentile in Klammern angegeben.

Die Basis-Daten wurden hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Stresstest pathologisch oder nicht pathologisch) analysiert.

Es wurden folgende Veränderungen der Troponin-Werte berechnet:

cTnI absolut Δ 1h: absolute Differenz zwischen cTnI 0h und 1h ($|cTnI\ 1h - cTnI\ 0h|$)

cTnI Δ 1h: Differenz zwischen cTnI 0h und 1h ($cTnI\ 1h - cTnI\ 0h$)

Die Troponin-Konzentrationen beider Gruppen wurden miteinander verglichen und der Unterschied zwischen Troponin-Levels vor und nach Belastung dargestellt.

Grenzwertoptimierungskurven (Receiver Operating Characteristics, ROC-Kurven) wurden zur Ermittlung eines hs-cTnI-Schwellenwertes angefertigt und die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) zur Bestimmung der Vorhersagegenauigkeit der hs-cTnI-Werte für das Eintreten eines pathologischen Stresstest-Ergebnisses bestimmt. Durch Maximierung des Youden-Index (Sensitivität + Spezifität – 1) wurden optimale Grenzwerte für Troponin zur Diskriminierung eines pathologischen Testergebnisses bestimmt. Die 95%-Konfidenzintervalle (KI) wurden durch Bootstrapping mit 2.000 Bootstrap-Replikaten erzeugt. Die Grenzen des 95%-KI wurden im Fließtext und in den Tabellen in Klammern angegeben. Für die hs-cTnI-Grenzwerte wurden Sensitivität, Spezifität, Negativer und Positiver Prädiktiver Wert (NPV, PPV) berechnet. Zur Bestimmung der Vorhersagegüte der verschiedenen unabhängigen Variablen für das Eintreten eines pathologischen Testergebnisses wurde eine univariate und multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Ziel war es dabei, Variablen zu bestimmen, mit denen man das Eintreten eines pathologischen Stresstest-Ergebnisses vorhersagen kann. Verwendet wurden dafür die zuvor anhand der Grenzwerte dichotomisierten hs-cTnI-Werte und die Faktoren der Basistabelle, die einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) aufwiesen. Die Einflussstärke der einzelnen unabhängigen Variablen wurde mithilfe der adjustierten und nicht adjustierten Odds Ratios und entsprechendem Konfidenzintervall bestimmt. Lag ein OR > 1 vor, verfügte die Variable über eine Wirkung auf das Eintreten eines pathologischen Testergebnisses.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der R Software, Version 3.5.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Die Tests wurden zweiseitig überprüft und P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Es wurden 830 Patienten in die COMBAT-CAD Studie eingeschlossen. Davon waren zum Zeitpunkt der Analyse bei 536 Patienten Daten verfügbar. Es wurden 137 Patienten von der Analyse ausgeschlossen: Patienten, von denen noch keine verwertbaren hs-cTnI-Messungen (n=127) oder keine eindeutige Information über das Ergebnis des Stresstests (n=10) vorlagen. Das führt zu einem analysierten Patientenkollektiv von 404 Patienten.

3.2 Basischarakteristika

Die Basischarakteristika der Patienten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Von den 404 Patienten waren 266 (65,8%) männlich und 138 (34,2%) weiblich. Die Patienten waren zwischen 21 und 92 Jahre alt, der Median lag bei 70 Jahren. Der durchschnittliche BMI lag bei 27,69 kg/m² (Median 26,71 kg/m²) (siehe Abbildung 10). Das Patientenkollektiv wurde anhand des Belastungstest-Ergebnisses (pathologisch oder nicht pathologisch) in zwei Gruppen eingeteilt. 318 (78,7%) Patienten hatten ein nicht pathologisches Stresstest-Ergebnis, bei 86 (21,3%) Patienten fiel der Belastungstest pathologisch aus.

Zwischen den beiden Patientengruppen bestanden signifikante Unterschiede hinsichtlich des Vorhandenseins folgender Charakteristika: Bei Patienten mit einem pathologischen Testergebnis lag signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie (p=0,028), eine Hyperlipoproteinämie (p=0,014), eine bekannte KHK (p=0,005) und eine Herzinsuffizienz (p<0,001) vor. Darüber hinaus hatten sie häufiger einen Myokardinfarkt (p<0,001) und eine stattgehabte Revaskularisationsmaßnahme (p=0,011) in der Vorgeschichte. Außerdem wurde bei Patienten mit pathologischem Testergebnis anschließend signifikant häufiger eine Koronarangiographie durchgeführt (p<0,001). Andere klassische Risikofaktoren wie Alter (p=0,11), Übergewicht (p=0,48), familiäre Prädisposition (p=0,50) und Nikotinkonsum (p=0,88) wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Über die Hälfte aller Patienten (59,64%) gab an, zu rauchen oder geraucht zu haben.

Ein Großteil der Patienten wurde mittels Myokardperfusionsszintigraphie untersucht: 321 (79,46%) Patienten erhielten eine Myokardperfusionsszintigraphie mit medikamentöser Belastung, 27 (6,68%) wurden hingegen ergometrisch belastet. 52 Patienten (12,87%) unterzogen sich einer Stressechokardiographie und 4 Patienten (0,99%) wurden mittels cMRT untersucht. Bei 61 Patienten (15,1%) wurde nach dem Belastungstest zusätzlich eine invasive Koronarangiographie durchgeführt.

Tabelle 2: Basischarakteristika der beiden nach Belastungstest-Ergebnis definierten Gruppen

	Alle (N=404)	Stresstest nicht pathologisch (N=318)	Stresstest pathologisch (N=86)	p-Wert
Alter (bei erstem Studienkontakt)	70,0 (60,0; 76,0)	70,0 (59,2; 76,0)	70,5 (61,0; 79,0)	0,11
Männlich (%)	266 (65,8)	203 (63,8)	63 (73,3)	0,13
Hypertonus (%)	325 (83,1)	248 (80,8)	77 (91,7)	0,028
Hyperlipoproteinämie (%)	218 (56,2)	161 (52,8)	57 (68,7)	0,014
KHK in der Vorgeschichte (%)	160 (52,8)	114 (48,3)	46 (68,7)	0,0050
Revaskularisierung in der Vorgeschichte (%)	141 (36,7)	99 (32,5)	42 (53,2)	0,0011
AMI in der Vorgeschichte (%)	83 (21,8)	52 (17,4)	31 (37,3)	<0,001
Herzinsuffizienz (%)	23 (6,2)	11 (3,7)	12 (15,4)	<0,001
Schlaganfall (%)	39 (10,3)	29 (9,7)	10 (12,5)	0,61
pAVK (Claudicatio intermittens) (%)	43 (11,3)	36 (11,8)	7 (9,1)	0,63
Rauchen (%)	229 (59,6)	179 (59,3)	50 (61,0)	0,88
KHK in der Familie (%)	31 (12,9)	26 (14,0)	5 (9,3)	0,50
BMI (kg/m²)	26,7 (23,8; 30,7)	26,5 (23,9; 30,6)	27,9 (23,7; 30,9)	0,48
Stressechokardiographie ergometrisch (%)	19 (4,7)	17 (5,3)	2 (2,3)	0,38
Stressechokardiographie medikamentös Adenosin (%)	29 (7,2)	26 (8,2)	3 (3,5)	0,21
Stressechokardiographie medikamentös Dobutamin (%)	4 (1,0)	4 (1,3)	0 (0)	0,67
Myokardperfusionsszintigraphie medikamentös (%)	321 (79,5)	247 (77,7)	74 (86,0)	0,12
Myokardperfusionsszintigraphie ergometrisch (%)	27 (6,7)	22 (6,9)	5 (5,8)	0,90
Stress-MRT (%)	4 (1,0)	2 (0,6)	2 (2,3)	0,43
Koronarangiographie nach Belastungstest (%)	61 (15,1)	23 (7,2)	38 (44,2)	<0,001

KHK = Koronare Herzkrankheit, AMI = akuter Myokardinfarkt, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, BMI = Body-Mass-Index, MRT = Magnetresonanztomographie.

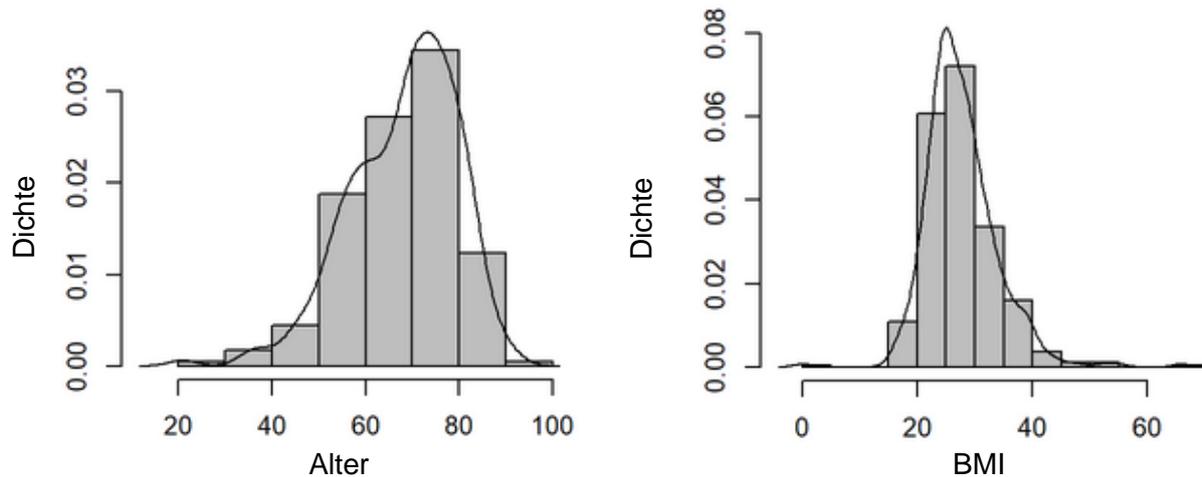


Abbildung 10: Deskriptive Statistik (Dichtehistogramm) für Alter und BMI

BMI = Body-Mass-Index

3.3 Troponin-Messungen

Mit dem hochsensitiven Troponin-Assay konnte bei allen 404 Patienten ein Troponinwert über der Bestimmungsgrenze von 0,14 ng/L nachgewiesen werden. Im Mittel lag zwischen den beiden Blutentnahmen eine Stunde. Die Konzentrationen des kardialen Troponin I vor und eine Stunde nach der Belastung sowie die Konzentrations-Veränderungen sind in Tabelle 3 aufgelistet und in nachfolgenden Abbildungen veranschaulicht.

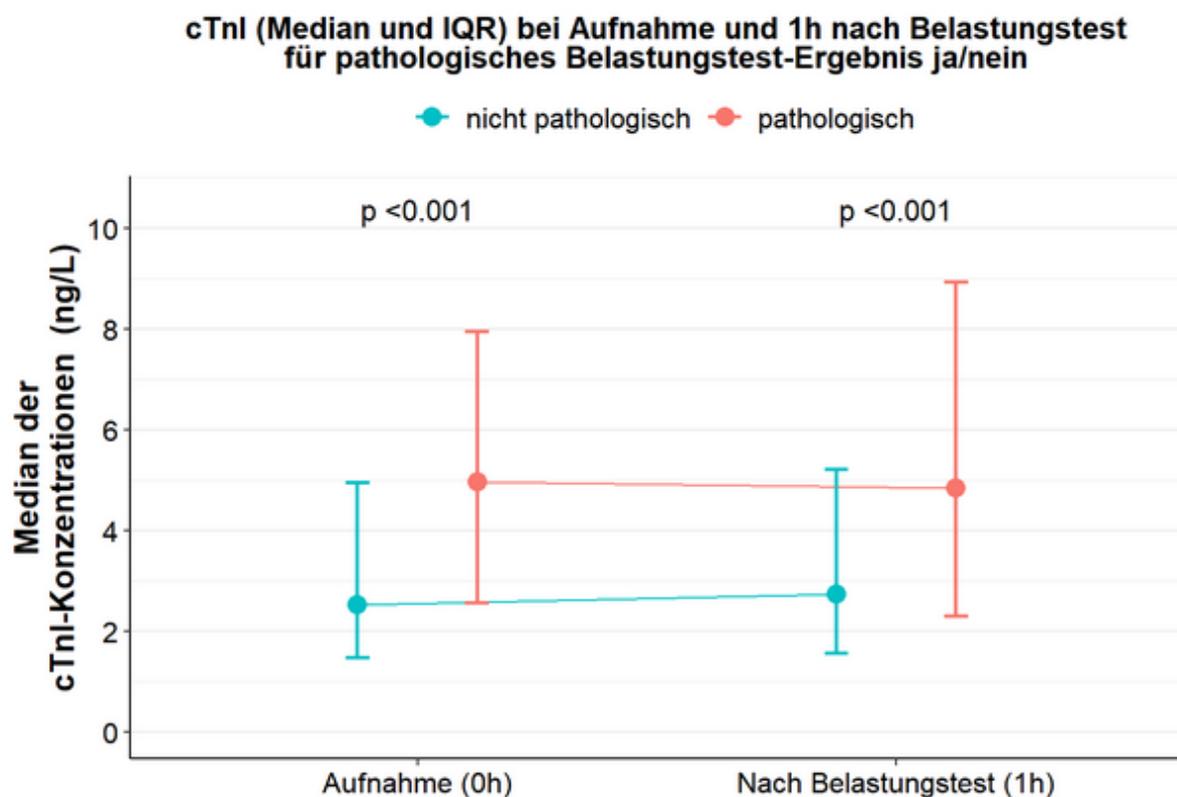
Tabelle 3: Troponin I Messungen

	Alle (N=404)	Stresstest nicht pathologisch (N=318)	Stresstest pathologisch (N=86)	p-Wert
cTnI 0h (ng/L)	2,8 (1,6; 5,8)	2,5 (1,5; 5,0)	5,0 (2,6; 7,9)	<0,001
cTnI 1h (ng/L)	3,0 (1,7; 6,0)	2,7 (1,6; 5,2)	4,8 (2,3; 8,9)	<0,001
Zeit zwischen 0h und 1h Probe (Std.)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,1)	0,14
cTnI absolut delta 1h (ng/L)	0,3 (0,1; 0,6)	0,3 (0,1; 0,5)	0,4 (0,1; 1,0)	0,012
cTnI delta 1h (ng/L)	0,0 (-0,2; 0,3)	0,0 (-0,2; 0,3)	0,1 (-0,2; 0,5)	0,13

Tabellarische Darstellung der Troponin I-Konzentrationen vor (0h) und eine Stunde nach (1h) dem Belastungstest sowie der Konzentrationsänderungen.

cTnI = kardiales Troponin I, 0h = Ausgangswert, 1h = Messung nach einer Stunde, absolut delta = absolute Differenz zwischen 0h und 1h, delta = Differenz zwischen 0h und 1h

Wie in Tabelle 3 und Abbildung 11 dargestellt, lag die mediane Troponin-Konzentration aller Patienten vor der Belastung bei 2,8 ng/L (IQR 1,6-5,8) und eine Stunde nach der Belastung bei 3,0 ng/L (IQR 1,7-6,0). Patienten mit einem pathologischen Testergebnis hatten mit einem Median von 5,0 ng/L (IQR 2,6-7,9) ein signifikant höheres hs-cTnI-Ausgangslevel als Patienten mit nicht pathologischem Testergebnis (Median 2,5 ng/L; IQR 1,5-5,0; $p < 0,001$). Auch eine Stunde nach der Belastung hatten Patienten mit pathologischem Belastungstest signifikant höhere hs-cTnI-Konzentrationen (4,8 ng/L versus 2,7 ng/L; IQR 2,3-8,9 bzw. 1,6-5,2; $p < 0,001$). Während die errechnete absolute Differenz zwischen hs-cTnI 0h und hs-cTnI 1h zwischen Patienten mit pathologischem und normalem Belastungstest ebenfalls signifikant unterschiedlich war ($p = 0,012$), war die Konzentrationsänderung (Anstieg und Abfall) nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,13$).



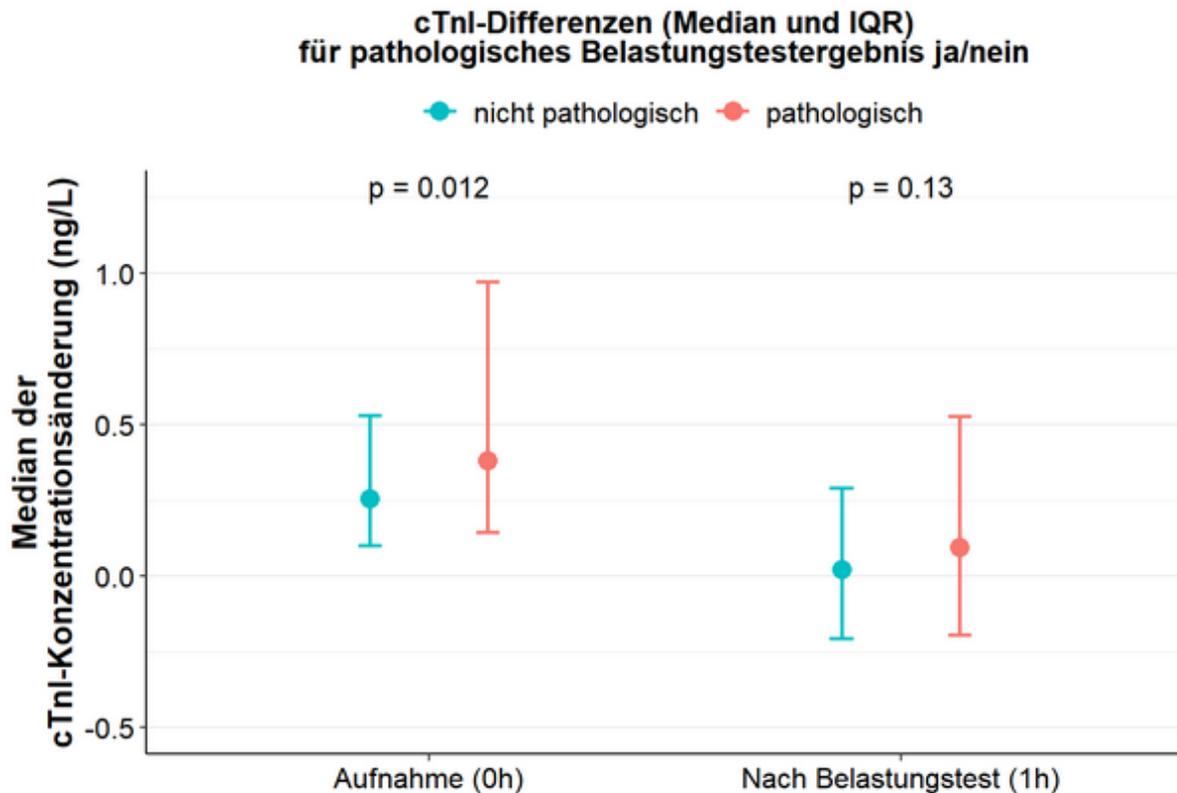


Abbildung 11: Troponin I Messungen

Die Graphen zeigen die Konzentrationsänderungen der cTnI-Messungen vor (0h) und eine Stunde nach (1h) dem Belastungstest. Gezeigt sind jeweils Median und Interquartilsabstand der cTnI-Messungen.

3.4 Bestimmung eines Schwellenwertes

Zur Festlegung eines hs-cTnI-Schwellenwertes, um ein pathologisches Stresstest-Ergebnis vorhersagen zu können, wurden ROC-Kurven angefertigt und die AUC berechnet. Die ROC-Kurven mit entsprechenden AUC sind in Abbildung 12 dargestellt. Die beste Testgüte weist hs-cTnI 0h mit einer AUC von 0,667 auf, gefolgt von hs-cTnI 1h mit einer AUC von 0,659. Hs-cTnI absolut delta 1h und hs-cTnI delta 1h hingegen wiesen nur eine AUC von 0,589 beziehungsweise 0,554 auf.

**Vorhersage eines pathologischen
Belastungstest-Ergebnisses
mithilfe des Biomarkers Troponin I**

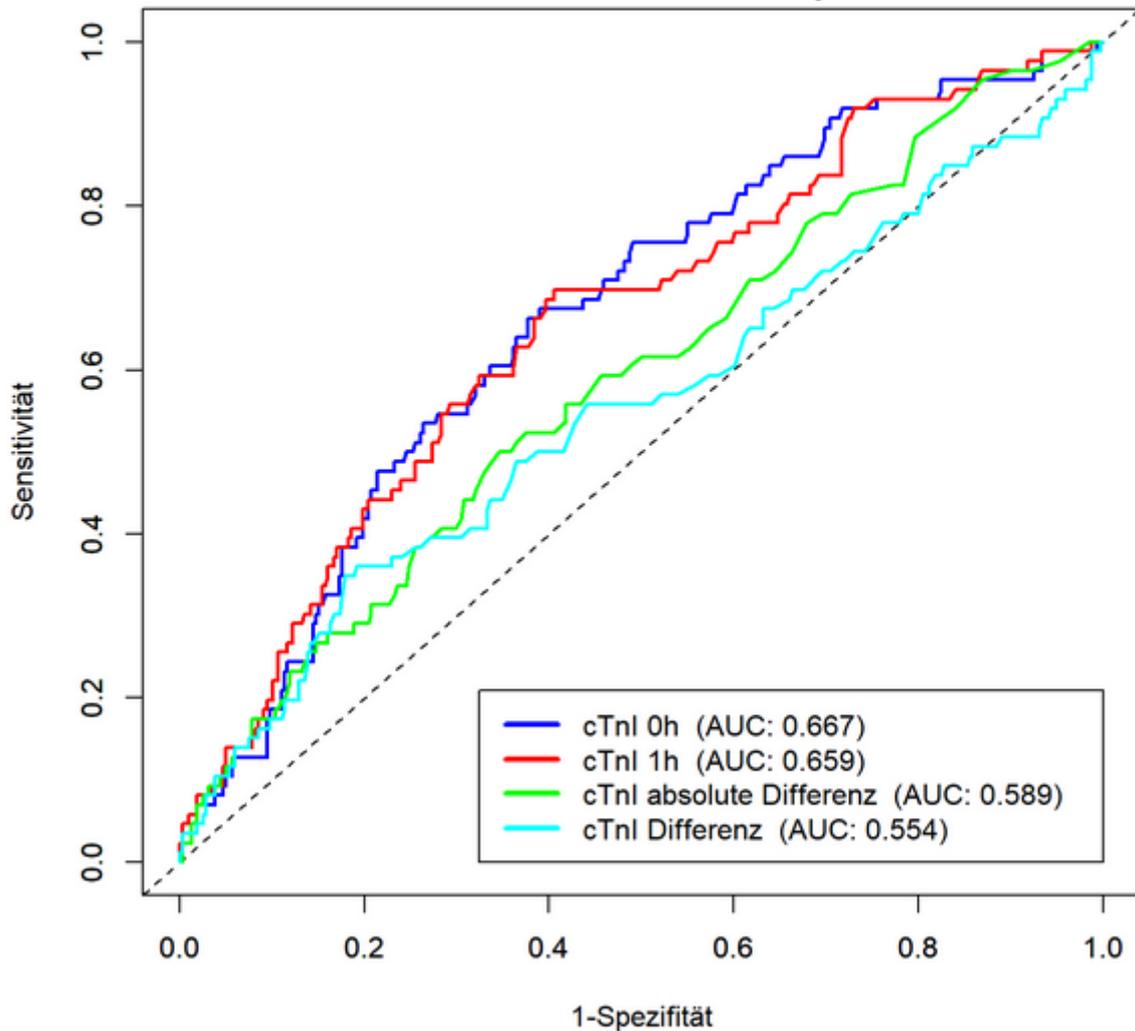


Abbildung 12: ROC-Kurven für die Vorhersage eines pathologischen Belastungstest-Ergebnisses mithilfe des Biomarkers Troponin I

Einzelne Kurven für Troponin bei 0h, nach 1h, die absolute Differenz zwischen 0h und 1h und die Differenz zwischen 0h und 1h.

AUC = Area under the curve, cTnI = kardiales Troponin I, 0h = Ausgangswert, 1h = Messung nach einer Stunde, absolut delta = absolute Differenz zwischen 0h und 1h, delta = Differenz zwischen 0h und 1h

Anhand der ROC-Kurven wurden die „optimalen“ Grenzwerte für Troponin I zur Vorhersage eines pathologischen Belastungstest-Ergebnisses berechnet. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt. Der Grenzwert der hs-cTnI 0h-Konzentration liegt bei 3,24 ng/L (95% KI 1,6, 5,33), der Grenzwert der 1h-Konzentration bei 3,18 ng/L (95% KI 1,56, 3,23). Durch die Grenzwerte wird die zuvor kontinuierliche Variable hs-cTnI zur binären

Variable („unter oder über Grenzwert“), mit der im nächsten Schritt die diagnostische Genauigkeit errechnet und eine Regressionsanalyse durchgeführt werden kann.

Tabelle 4: „Optimale“ Grenzwerte für Troponin I zur Vorhersage eines pathologischen Belastungstest-Ergebnisses

	„optimaler“ Grenzwert (95% KI)
cTnI 0h (ng/L)	3,24 (1,6; 5,33)
cTnI 1h (ng/L)	3,18 (1,56; 3,23)
cTnI absolut delta 1h (ng/L)	0,39 (0,05; 1,07)
cTnI delta 1h (ng/L)	0,37 (-0,13; 0,39)

cTnI = kardiales Troponin I, 0h = Ausgangswert, 1h = Messung nach einer Stunde, absolut delta = absolute Differenz zwischen 0h und 1h, delta = Differenz zwischen 0h und 1h

Die jeweiligen Werte für Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV für eine hs-cTnI-Konzentration unter beziehungsweise über dem zuvor bestimmten Grenzwert sind in Tabelle 5 aufgezeigt.

Tabelle 5: Diagnosecharakteristika für das Vorliegen eines pathologischen Belastungstest-Ergebnisses bei zuvor festgelegten Grenzwertkonzentrationen

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)
cTnI 0h 3,24 ng/L	66,3 (55,8; 75,4)	62,3 (56,8; 67,4)	32,2 (25,8; 39,4)	87,2 (82,3; 91,0)
cTnI 1h 3,18 ng/L	69,8 (59,4; 78,5)	59,4 (54,0; 64,7)	31,7 (25,5; 38,7)	87,9 (82,9; 91,6)
cTnI absolut delta 1h 0,39 ng/L	48,8 (38,6; 59,2)	66,0 (60,7; 71,0)	28,0 (21,4; 35,7)	82,7 (77,5; 86,8)
cTnI delta 1h 0,37 ng/L	36,0 (26,7; 46,6)	81,1 (76,5; 85,1)	34,1 (25,2; 44,3)	82,4 (77,8; 86,2)

cTnI = kardiales Troponin I, 0h = Ausgangswert, 1h = Messung nach einer Stunde, absolut delta = absolute Differenz zwischen 0h und 1h, delta = Differenz zwischen 0h und 1h, PPV= Positiver Prädiktiver Wert, NPV= Negativer Prädiktiver Wert

3.5 Identifikation von Prädiktoren für einen pathologischen Stresstest

In die univariate logistische Regressionsanalyse wurden zunächst die unabhängigen Variablen einbezogen, die in der Basistabelle einen signifikanten Unterschied aufwiesen. Für jede Variable wurde die Odds Ratio und das entsprechende 95% KI für das Eintreten eines pathologischen Testergebnisses berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. Demnach wiesen alle sieben unabhängigen Variablen einen signifikanten Vorhersagewert auf. Mit Abstand die beste Vorhersagewahrscheinlichkeit erzielte die Koronarangiographie nach dem Belastungstest (OR 10,15; 95% KI 5,57, 18,52; $p < 0,001$), gefolgt von der Herzinsuffizienz (OR 4,69; 95% KI 1,98, 11,10; $p < 0,001$). Die niedrigste Odds Ratio hatte die Hyperlipoproteinämie mit OR = 1,96; 95% KI 1,17, 3,28; $p = 0,010$.

Tabelle 6: Zusammenfassung der logistischen Regressionen der Basischarakteristika

Variable	OR (95% KI)	p-Wert	N	N Ereignisse
Hypertonus	2,62 (1,15; 5,97)	0,022	391	84
Hyperlipoproteinämie	1,96 (1,17; 3,28)	0,010	388	83
KHK in der Vorgeschichte	2,34 (1,32; 4,17)	0,0037	303	67
Revaskularisierung in der Vorgeschichte	2,36 (1,43; 3,90)	<0,001	384	79
AMI in der Vorgeschichte	2,82 (1,65; 4,82)	<0,001	381	83
Herzinsuffizienz	4,69 (1,98; 11,10)	<0,001	373	78
Koronarangiographie nach Belastungstest	10,15 (5,57; 18,52)	<0,001	404	86

OR für pathologisches Belastungstest-Ergebnis. Jede Zeile steht für ein separates Modell.

OR = Odds Ratio, KHK = Koronare Herzkrankheit, AMI = Akuter Myokardinfarkt

Anhand der dichotomisierten hs-cTnI-Konzentrationen wurden ebenfalls Odds Ratios für ein pathologisches Belastungstest-Ergebnis errechnet. Diese sind in Tabelle 7 aufgezeigt. Alle hs-cTnI Grenzwerte zeigten einen signifikanten Einfluss, wobei die Odds Ratios von hs-cTnI 0h und hs-cTnI 1h am höchsten waren (OR=3,24; 95% KI 1,96, 5,35; $p < 0,001$ und OR=3,38; 95% KI 2,03, 5,64; $p < 0,001$).

Tabelle 7: Zusammenfassung der logistischen Regressionen der cTnI Grenzwerte

Variable	OR (95% KI)	p-Wert	N	N Ereignisse
cTnI 0h > 3,24 ng/L	3,24 (1,96; 5,35)	<0,001	404	86
cTnI 1h > 3,18 ng/L	3,38 (2,03; 5,64)	<0,001	404	86
cTnI absolut delta 1h > 0,39 ng/L	1,86 (1,15; 3,01)	0,012	404	86
cTnI delta 1h > 0,37 ng/L	2,42 (1,44; 4,09)	<0,001	404	86

OR für pathologisches Belastungstest-Ergebnis. Jede Zeile steht für ein separates Modell.

cTnI = kardiales Troponin I, 0h = Ausgangswert, 1h = Messung nach einer Stunde, absolut delta = absolute Differenz zwischen 0h und 1h, delta = Differenz zwischen 0h und 1h

Im nächsten Schritt wurde eine multivariate Regression durchgeführt. Dafür wurden die univariaten Regressionen anhand der signifikant unterschiedlichen Basischarakteristika adjustiert. In Tabelle 8 ist zu sehen, dass von den Troponin-Werten nach der multivariaten Regression nur noch eine hs-cTnI 0h und 1h - Konzentration über dem Grenzwert ein unabhängiger Prädiktor für ein pathologisches Stresstest-Ergebnis war ($p=0,034$ und $p=0,042$). Die Konzentrationsänderungen verfehlten, wie bereits bei den ROC-Analysen angedeutet, das Signifikanzniveau und hatten damit keinen signifikanten Einfluss auf das Eintreten eines pathologischen Stresstest-Ergebnisses.

Tabelle 8: Zusammenfassung der multivariaten logistischen Regressionen der cTnI Grenzwerte

Variable	OR (95% KI)	p-Wert	N	N Ereignisse
cTnI 0h > 3,24 ng/L	2,11 (1,06; 4,23)	0,034	296	65
cTnI 1h > 3,18 ng/L	2,10 (1,03; 4,27)	0,042	296	65
cTnI absolut delta 1h > 0,39 ng/L	1,15 (0,59; 2,23)	0,68	296	65
cTnI delta 1h > 0,37 ng/L	1,92 (0,92; 4,05)	0,084	296	65

OR für pathologisches Belastungstest-Ergebnis. Jede Zeile steht für ein separates Modell.

cTnI = kardiales Troponin I, 0h = Ausgangswert, 1h = Messung nach einer Stunde, absolut delta = absolute Differenz zwischen 0h und 1h, delta = Differenz zwischen 0h und 1h

Die Tabellen 9 und 10 zeigen alle unabhängigen Variablen der multivariaten Regression mit den hs-cTnI Grenzwerten als unabhängige Variablen von Interesse. Dadurch kann die Vorhersagegüte der Troponin-Konzentrationen auf das Belastungstest-Ergebnis in Relation gesetzt werden zu der Vorhersagegüte der Basischarakteristika. Die multivariate Regression konnte zeigen, dass neben den erhöhten 0h und 1h Troponin-Konzentrationen nur das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz und die Durchführung einer Koronarangiographie nach dem Belastungstest einen signifikanten Einfluss auf das Eintreten eines pathologischen Belastungstests haben. Mit einem OR von 13,41 (95% KI 6,30, 28,54) und 12,92 (95% KI 6,07, 27,53) ($p < 0,001$) hatte die Koronarangiographie auch in der multivariaten Analyse mit Abstand den höchsten prädiktiven Wert, gefolgt von der Herzinsuffizienz (OR 3,56; 95% KI 1,22, 10,43; $p = 0,02$ und OR 3,42; 95% KI 1,14, 10,28; $p = 0,028$). Die OR der 0h und 1h Troponin-Konzentrationen über dem Grenzwert lagen bei OR=2,11 (95% KI 1,06, 4,23; $p = 0,034$) und OR=2,10 (95% KI 1,03, 4,27; $p = 0,042$) und waren damit höher als die der klassischen Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie und stattgehabter Myokardinfarkt. Eine kardiale Revaskularisationsmaßnahme in der Vorgeschichte hatte zwar eine OR von 2,46 (95% KI 0,84, 7,23), diese war jedoch mit $p = 0,10$ statistisch nicht signifikant. Hs-cTnI 0h und 1h waren im multivariaten Modell einer der stärksten Einflussfaktoren für das Stresstest-Ergebnis.

Tabelle 9: Detaillierte Ergebnisse der Regression für ein pathologisches Belastungstest-Ergebnis mit cTnI 0h > 3,24 ng/L als unabhängige Variable von Interesse

	OR (95% KI)	p-Wert
cTnI 0h > 3,24 ng/L	2,11 (1,06; 4,23)	0,034
Hypertonus	1,64 (0,46; 5,81)	0,45
Hyperlipoproteinämie	1,10 (0,48; 2,51)	0,82
KHK in der Vorgeschichte	0,39 (0,12; 1,28)	0,12
Revaskularisierung in der Vorgeschichte	2,46 (0,84; 7,23)	0,10
AMI in der Vorgeschichte	1,78 (0,78; 4,04)	0,17
Herzinsuffizienz	3,56 (1,22; 10,43)	0,020
Koronarangiographie nach Belastungstest	13,41 (6,30; 28,54)	<0,001
N	296	
N Ereignisse	65	

cTnI = kardiales Troponin I, KHK = Koronare Herzkrankheit, AMI = Akuter Myokardinfarkt, OR = Odds Ratio

Tabelle 10: Detaillierte Ergebnisse der Regression für ein pathologisches Belastungstest-Ergebnis mit cTnI 1h > 3,18 ng/L als unabhängige Variable von Interesse

	OR (95% KI)	p-Wert
cTnI 1h > 3,18 ng/L	2,10 (1,03; 4,27)	0,042
Hypertonus	1,61 (0,47; 5,56)	0,45
Hyperlipoproteinämie	1,16 (0,50; 2,66)	0,73
KHK in der Vorgeschichte	0,38 (0,11; 1,25)	0,11
Revaskularisierung in der Vorgeschichte	2,46 (0,84; 7,22)	0,10
AMI in der Vorgeschichte	1,78 (0,78; 4,05)	0,17
Herzinsuffizienz	3,42 (1,14; 10,28)	0,028
Koronarangiographie nach Belastungstest	12,92 (6,07; 27,53)	<0,001
N	296	
N Ereignisse	65	

cTnI = kardiales Troponin I, KHK = Koronare Herzkrankheit, AMI = Akuter Myokardinfarkt, OR = Odds Ratio

4. Diskussion

Es stellen sich täglich zahlreiche Menschen im Krankenhaus und bei niedergelassenen Ärzten mit thorakalen Symptomen vor, die auf das Vorliegen einer KHK hindeuten. Zur Diagnostik dieser Erkrankung stehen unterschiedliche invasive und nicht-invasive Verfahren zur Verfügung. Dabei kommt der nicht-invasiven Ischämiediagnostik sowohl in den Leitlinien als auch im klinischen Alltag eine tragende Rolle zu (Knuuti et al., 2020). Sie stellt eine Art Pfortner dar, der Patienten identifizieren soll, die weiterer Diagnostik beziehungsweise einer invasiven Koronarangiographie bedürfen und von einer Revaskularisierung profitieren würden. Gerade bei Patienten mit einer mittleren und hohen Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK besitzen nicht-invasive Bildgebungsmethoden als patientenschonende diagnostische Verfahren einen hohen Stellenwert. Dennoch ist die diagnostische Genauigkeit der am weitesten verbreiteten nicht-invasiven Verfahren sowie die Patienten-Selektion für eine solche Diagnostik nicht zufrieden stellend (Patel et al., 2014). Aufgrund mangelnder Aussagekraft der Ergebnisse müssen nicht selten mehrere Untersuchungen veranlasst und im Zweifel sogar eine invasive Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden. In einer US-amerikanischen Studie gab es Hinweise, dass die vermehrte Nutzung nicht-invasiver kardialer Bildgebungsmethoden mit einer erhöhten Rate an nachgeschalteten Testverfahren und invasiven Koronarangiographien einhergeht (Safavi et al., 2014). Laut Hannan et al. waren solche Herzkatheteruntersuchungen bei fast 20% der Patienten, die zuvor eine nicht-invasive Diagnostik erhalten hatten, unangemessen und nicht anhand des Belastungstest-Ergebnisses zu begründen (Hannan et al., 2014). Dies spricht unter anderem für eine Unsicherheit seitens der Untersuchenden bei der Einordnung der Befunde. Neben den individuellen Risiken, die die diagnostischen Methoden mit sich bringen, spielen auch kostenökonomische Aspekte hinsichtlich einer Überdiagnostik eine entscheidende Rolle.

In Anbetracht dessen bedarf es einer weiteren Verbesserung der KHK-Diagnostik sowie der Selektion der Patienten für eine weitere diagnostische Abklärung. In den vergangenen Jahren wurde in zahlreichen Studien untersucht, ob kardiale Biomarker wie Troponin T und I auch reversible Zellschädigungen anzuzeigen vermögen und sich somit zur Detektion einer KHK eignen. Auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Frage gestellt, ob das hochsensitive Troponin I eine diagnostische Wertigkeit im Rahmen der nicht-invasiven KHK-Diagnostik besitzt und ob ein aktuell verfügbarer

hochsensitiver Assay diese Diagnostik verbessern kann. Grundlage dieser Überlegungen war die Annahme, dass Patienten mit hämodynamisch relevanter KHK ein wiederkehrendes Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und myokardialen Bedarf aufweisen, das unter Belastung auftritt und in einer auf die Dauer der Belastung beschränkten reversiblen Ischämie-reaktion der Myozyten resultiert. Wenn diese belastungsinduzierte reversible Myokardischämie zu einer Freisetzung kardialer Troponine in den Blutkreislauf führt, könnten diese quantitativ gemessen und zur Detektion einer KHK genutzt werden.

Die wichtigsten Resultate der vorliegenden Untersuchung können folgendermaßen zusammengefasst werden:

1. Niedrige zirkulierende Troponin-Konzentrationen sind mit dem hochsensitiven Singulex cTnI-Assay bei allen Patienten messbar.
2. Patienten mit stressinduzierter myokardialer Ischämie haben höhere hs-cTnI-Spiegel als Patienten ohne myokardiale Ischämie im Belastungstest. Sowohl die Ausgangswerte als auch die Troponin I-Konzentration eine Stunde nach der Belastung sind signifikant höher.
3. Es kommt zu keiner belastungsinduzierten Veränderung der hs-cTnI-Konzentration.
4. Hs-cTnI ist nach multivariater Analyse ein unabhängiger Prädiktor für eine belastungsinduzierte myokardiale Ischämie bei Patienten mit Verdacht auf KHK.

4.1 Troponin in der Allgemeinbevölkerung

Populationsstudien haben gezeigt, dass niedrige Troponin-Konzentrationen auch bei herzgesunden Menschen nachweisbar sind. Der Anteil an untersuchten Personen, die messbare Troponin-Spiegel aufwiesen, variiert dabei je nach verwendetem Assay. Während mit konventionellen Assays bis auf Ausnahmen nur bei weniger als 6% der Allgemeinbevölkerung Troponin-Werte messbar sind, können die neuen hochsensitiven Assays zirkulierende Troponin-Level verlässlich bei einem Großteil der erwachsenen Allgemeinbevölkerung nachweisen. Apple et al. berichteten über einen Anteil von 80% der Allgemeinbevölkerung, gemessen mit hochsensitiven cTnI-Assays (Apple et al., 2012a) und auch in dem großen epidemiologischen BiomarCaRE Projekt

fanden Blankenberg et al. bei nahezu 80% der Individuen aus der europäischen Allgemeinbevölkerung messbare Troponin I-Werte (Blankenberg et al., 2016). Für hochsensitives Troponin T wurden nachweisbare Spiegel nur bei einem Anteil von 25-67% der Allgemeinbevölkerung gefunden (Saunders et al., 2011, Apple et al., 2012a). In der vorliegenden Arbeit war bereits der Troponin I-Ausgangswert, gemessen mit dem hochsensitiven Singulex Clarity™ Assay, im Gegensatz zu herkömmlichen Assays in allen 404 Patienten messbar. Damit bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit die verbesserte Sensitivität der neuen hochsensitiven Troponin-Assays in der Detektion von bereits geringsten Mengen zirkulierenden Troponins. Die untersuchte Studienpopulation unterscheidet sich allerdings von denen der Populationsstudien an herzgesunden Individuen der Allgemeinbevölkerung. Es wurden vornehmlich Patienten untersucht, die durch eine klinische Symptomatik oder pathologische vorangegangene Diagnostik auffällig geworden waren. Somit liegt ein größeres selektiertes Kollektiv mit bereits bekannter KHK und/ oder hohem kardiovaskulären Risikoprofil vor.

Erhöhte Troponin-Konzentrationen – sogar auch unterhalb der 99. Perzentile – gehen sowohl bei Herz-Patienten als auch bei der Allgemeinbevölkerung mit einer schlechteren Prognose einher. In einer Fall-Kontroll-Studie, die sich von der Minnesota Heart Study ableitet, konnten auch Apple et al. bei allen Studienteilnehmern Troponin I-Werte messen und fanden eine Assoziation von höheren Troponin-Spiegeln mit kardiovaskulärem Tod (Apple et al., 2012b). Neumann et al. verwendeten den gleichen hochsensitiven cTnI-Assay, um die finnische Allgemeinbevölkerung zu untersuchen und fanden ebenfalls eine signifikante Assoziation von hs-cTnI mit Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und KHK (Neumann et al., 2014). Dass hs-cTnI zusätzlich zu den herkömmlichen Risikofaktoren einen hohen prognostischen Wert für KHK-assoziierte Ereignisse aufweist, zeigte sich auch in dem europaweiten BiomarCaRE-Projekt von Blankenberg et al. (Blankenberg et al., 2016). Kaess et al. konnten zeigen, dass auch bereits minimal erhöhte hochsensitive Troponin-Level ein Prädiktor für die Inzidenz einer KHK sind, unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (Kaess et al., 2017).

Ob sich für die Risikoprädiktion einer KHK in der Allgemeinbevölkerung Troponin T oder Troponin I besser eignet, wurde in einer Vergleichsstudie systematisch untersucht. Es zeigte sich eine höhere Assoziation von cTnI mit KHK-assoziierten

Endpunkten wie Myokardinfarkt, sodass cTnI ein spezifischerer Marker für ein erhöhtes KHK-Risiko zu sein scheint (Welsh et al., 2019).

4.2 Troponin-Konzentration

In der vorliegenden Arbeit wurde das Patientenkollektiv anhand des Belastungstest-Ergebnisses in zwei Gruppen unterteilt. Die Probanden der Gruppe „pathologischer Stresstest“ zeigten Hinweise auf eine belastungsinduzierte myokardiale Ischämie in der Bildgebung, die Probanden der Gruppe „nicht pathologischer Stresstest“ waren diesbezüglich unauffällig. Die beobachtete Prävalenz der belastungsinduzierten Myokardischämie betrug 21% und ist somit vergleichbar mit der Prävalenz in einer Studie, die den hier verwendeten hs-cTnI-Assay evaluierte (Singulex, 2017b). Es zeigte sich, dass Patienten, die eine belastungsinduzierte myokardiale Ischämie aufwiesen, höhere Troponin-Spiegel hatten als Patienten ohne Ischämie. Bereits die Ausgangskonzentration war mit einem Median von 5,0 ng/L signifikant höher als die der Patienten mit nicht pathologischem Testergebnis (Median 2,5 ng/L; $p < 0,001$). Auch die Messung eine Stunde nach der Belastung ergab signifikant höhere Troponin-Werte bei den Patienten mit pathologischem Testergebnis (4,8 ng/L versus 2,7 ng/L; $p < 0,001$).

Diese Ergebnisse ergänzen frühere Studien, in denen ebenfalls bei Patienten mit funktionell relevanter belastungsinduzierter Myokardischämie signifikant höhere hs-cTnI-Konzentrationen nachgewiesen wurden (Lee et al., 2016, Roysland et al., 2012, Rosjo et al., 2012, Wongpraparut et al., 2015). Dass Plasma-Bestimmungen von hs-cTnI-Ausgangswerten einen Zusatznutzen in der KHK-Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine stabile Angina pectoris liefern, bestätigten auch zwei kürzlich publizierte Studien (Adamson et al., 2018, Januzzi et al., 2018). Adamson et al. beobachteten in ihrer Studie eine Verbesserung der Vortestwahrscheinlichkeit für eine obstruktive KHK durch Troponin-Messungen gegenüber herkömmlichen Methoden zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit. Erhöhte hs-cTnI-Werte waren assoziiert mit einem höheren Stenose Score in der CCTA und somit mit einem häufigeren Auftreten von obstruktiver KHK (Adamson et al., 2018). Auch Januzzi et al. untersuchten Patienten mit stabiler Angina pectoris mittels CCTA und fanden eine signifikante und unabhängige Assoziation zwischen höheren hs-cTnI-Konzentrationen und dem Auftreten sowie dem Schweregrad einer KHK. Jedoch wies die alleinige

Bestimmung von hs-cTnI zu niedrige Negative und Positive Prädiktive Werte auf, um als alleinige KHK-Diagnostik eingesetzt werden zu können. Allerdings wäre eine Kombination aus hs-cTnI-Messung und herkömmlichen diagnostischen Verfahren wie CCTA oder Myokardperfusionsszintigraphie durchaus sinnvoll (Januzzi et al., 2018). Die Gründe für dauerhaft erhöhte Troponin-Spiegel bei Patienten mit einer KHK können vielfältig sein. Dazu zählen neben einer signifikanten Obstruktion mit daraus resultierender Ischämie eine mikrovaskuläre Dysfunktion (Montalescot et al., 2013), subklinische Ischämie, linksventrikuläre Hypertrophie (de Lemos et al., 2010), Hypertonie (Aeschbacher et al., 2015), Diabetes und eventuell Plaqueruptur oder Mikroemboli mit nachfolgender Myozyten-Nekrose (White, 2011, Korosoglou et al., 2011). Sowohl in der vorliegenden als auch in anderen Studien lag eine starke Assoziation von erhöhten Troponin-Werten mit dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz vor (Omland et al., 2009). Das spräche eher für zugrunde liegende strukturelle Veränderungen des Myokards als Auslöser für die erhöhten Troponin-Spiegel als für atherothrombotische Ereignisse. Neben einer myokardialen Hypertrophie kann eine sogenannte koronare mikrovaskuläre Dysfunktion sogar ohne Stenose der epikardialen Gefäße zu einer Ischämie führen. Dies sind mögliche Pathomechanismen für erhöhte Troponin-Spiegel bei Patienten ohne den Nachweis einer zugrundeliegenden KHK (Camici et al., 2007, de Lemos et al., 2010).

4.3 Belastungsinduzierte Troponin-Änderungen

Erhöhte Troponin-Konzentrationen werden häufig im Zusammenhang mit anstrengender körperlicher Aktivität beobachtet. Studien haben gezeigt, dass moderate und starke körperliche Belastung zu einem Anstieg der Troponin-Konzentration führen kann (Shave et al., 2010). Solche belastungsinduzierten Troponin-Anstiege werden – im Gegensatz zu bereits erhöhten Ausgangswerten – eher als physiologisch betrachtet, da sie auch bei gesunden Probanden auftreten und meist asymptomatisch sind. Die Mechanismen und klinische Signifikanz dieser Troponin-Freisetzung sind dennoch nicht abschließend verstanden (Aakre et al., 2019, Shave et al., 2010). Dass die Bedeutung der belastungsinduzierten Troponin-Freisetzung noch umstritten ist, zeigt eine Studie, in der bei Probanden mit einem Troponin-Anstieg im Rahmen einer Langstreckenwanderung eine erhöhte Inzidenz für Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse gefunden wurde (Aengevaeren et al., 2019).

Aufgrund dieser Beobachtungen stellte sich im Rahmen dieser Untersuchung die Frage, ob kardiale Troponine auch eine transiente belastungsbedingte Myokardischämie im Zuge eines myokardialen Stresstests anzuzeigen vermögen. Ist die Annahme, dass auch reversible Myozytenschädigungen in einer Troponin-Erhöhung resultieren, auf Patienten mit KHK, die sich einem kardialen Belastungstest unterziehen, übertragbar?

Der vermutete belastungsinduzierte Troponin-Anstieg konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. In keiner der beiden Patientengruppen kam es zu einer signifikanten Änderung der Troponin-Werte nach dem Belastungstest ($p=0,13$). Eine belastungsinduzierte Myokardischämie war demnach nicht mit einem mittels hochsensitivem cTnI-Assay quantifizierbaren Troponin-Anstieg assoziiert. Somit kann die Hypothese, dass das kardiale Troponin I infolge einer reversiblen myokardialen Ischämie im Rahmen eines nicht-invasiven Belastungstests ansteigt, mit den aktuell erhobenen Daten nicht bestätigt werden.

Aufgrund der limitierten analytischen Performance der konventionellen Troponin-Assays war es bis vor einigen Jahren nicht möglich, eine Troponin-Freisetzung im Rahmen einer transienten myokardialen Ischämie nachzuweisen (Sabatine et al., 2009). 2009 wies eine Pilot-Studie mit einem hochsensitiven cTnI-Assay erstmals solche belastungsinduzierten Anstiege der zirkulierenden Troponin I-Konzentrationen nach. Sabatine et al. untersuchten 120 Patienten mit Verdacht auf eine stenosierende KHK mittels Myokardszintigraphie. Sie analysierten Blutproben vor, unmittelbar nach sowie zwei und vier Stunden nach der Belastung. Nach vier Stunden konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem hs-cTnI-Anstieg und dem Vorliegen sowie dem Schweregrad der stressinduzierten Ischämie gezeigt werden (Sabatine et al., 2009).

Diese Ergebnisse konnten in unserer sowie in einer ähnlich konzipierten Studie von Lee et al., die den gleichen hochsensitiven cTnI-Assay von Singulex verwendete, nicht bestätigt werden. Zwar konnte gezeigt werden, dass hs-cTnI-Konzentrationen vor und nach ergometrischer Belastung signifikant höher waren bei Patienten mit nachgewiesener belastungsinduzierter Myokardischämie, demgegenüber trug die belastungsinduzierte Änderung der hs-cTnI-Konzentration jedoch nicht zu einer Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit bei. Die Werte stiegen im Rahmen der Belastung zwar leicht an, jedoch fiel der Anstieg bei den Ischämie-Patienten nicht höher aus (Lee et al., 2016). Somit sind diese Ergebnisse vereinbar mit denen der

vorliegenden Arbeit. 2011 veröffentlichten Turer et al. bereits eine wegweisende Studie, in der nach schneller Vorhofstimulation Troponin-Konzentrationen bei allen Patienten in gleichem Ausmaß anstiegen, unabhängig vom Vorliegen einer signifikanten KHK oder Ischämie (Turer et al., 2011).

Außerdem gehen diese Beobachtungen mit den Ergebnissen aus früheren Studien mit weniger sensitiven Troponin-Assays einher. Troponin I- und Troponin T-Konzentrationen waren in zwei Studien jeweils höher bei Patienten mit myokardszintigraphisch diagnostizierter Ischämieereaktion. Der Troponin-Anstieg nach der kardialen Belastungsuntersuchung konnte jedoch auch in diesen Studien keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen liefern (Roysland et al., 2012, Rosjo et al., 2012). Roysland et al. fanden paradoxerweise bei Patienten ohne nachweisbare Ischämieereaktion einen signifikanten Anstieg des Troponin T. Damit konnte keine Assoziation zwischen reversibler myokardialer Ischämie und hs-cTnT-Anstieg nach Belastung nachgewiesen werden (Roysland et al., 2012). Diese Ergebnisse entsprechen denen einer ähnlich konzipierten Studie von Kurz et al. (Kurz et al., 2008). Bei Rosjo et al. stiegen die Troponin I-Konzentrationen sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne reversible Ischämie an und nach multivariater Analyse eignete sich eine Troponin-Messung nicht zur Identifikation von Patienten mit induzierbarer myokardialer Ischämie (Rosjo et al., 2012).

Im Gegensatz hierzu stehen die Studienergebnisse von Liebetrau et al., die zeigen konnten, dass begleitende hs-cTnT-Messungen die Sensitivität, Spezifität sowie den PPV und NPV einer ergometrischen Belastungsuntersuchung zur Detektion einer KHK verbessern. Im Vergleich zu Patienten ohne relevante KHK bestand bei Patienten mit koronarangiographisch diagnostizierter KHK ein höheres Troponin-Level und sie wiesen häufiger einen belastungsinduzierten Anstieg der cTnT-Konzentration auf. Dieser war, anders als in der vorliegenden Arbeit, jedoch unabhängig von dem Ergebnis des Belastungstests. Allerdings wurden die Patienten in der Studie von Liebetrau et al. mittels Belastungs-EKG untersucht, welches im Vergleich zu den in unserer Untersuchung verwendeten nicht-invasiven Belastungsmethoden eine schlechte diagnostische Performance aufweist (Knuuti et al., 2018). Außerdem wurde zur Diagnosestellung, anders als in der vorliegenden Studie, als Referenzstandard die morphologische Koronarangiographie verwendet. In einer anderen Studie wurde das Verhalten von hs-cTnT bei pharmakologischer Belastung mittels kardialem Stress-MRT untersucht. Es zeigte sich, dass eine pharmakologische Herzbelastung zwar nur

geringe hs-cTnT-Anstiege auslöst, aber die hs-cTnT-Ausgangswerte mit dem im MRT gemessenen Auftreten und dem koronarangiographisch diagnostizierten Schweregrad der KHK korrelieren (Wongpraparut et al., 2015).

Insgesamt scheinen die belastungsinduzierten Änderungen der Troponin-Konzentrationen in den meisten Studien bei Patienten mit reversibler Ischämie nicht höher auszufallen als bei Patienten ohne Ischämie. Eine Metaanalyse von 2019 unterstützt unsere Ergebnisse hinsichtlich des fehlenden diagnostischen Zugewinns von einem belastungsinduzierten Troponin-Anstieg infolge eines nicht-invasiven Belastungstests. Die Anstiege waren in den untersuchten Studien in der Mehrzahl sehr gering und nicht assoziiert mit dem Auftreten einer myokardialen Ischämie (Samaha et al., 2019).

Es ist wichtig, die methodischen Unterschiede der vorgestellten Arbeiten zu beachten. Zum einen sind Untersuchungen von Troponin T und Troponin I nur bedingt miteinander zu vergleichen. Sie besitzen unterschiedliche pathophysiologische Eigenschaften wie beispielsweise deren Freisetzung aus dem Zytosol. Da freies cTnI ein kleineres Molekül ist als freies cTnT, ist davon auszugehen, dass es auch schneller aus dem Zytosol in den Blutkreislauf freigesetzt wird (Roysland et al., 2012) und somit zur Detektion einer reversiblen Ischämie möglicherweise besser geeignet ist. Dem widerspricht eine Studie, die die Wertigkeit des kardialen Troponin I und Troponin T in der KHK-Diagnostik direkt miteinander verglich und für beide Biomarker eine ähnlich gute diagnostische und prognostische Genauigkeit fand (Mueller et al., 2018). Des Weiteren weisen cTnI- und cTnT-Assays eine unterschiedliche analytische Performance auf und die Ergebnisse dieser Studie sind nicht ohne Weiteres auf andere Assays übertragbar. Außerdem unterscheiden sich die Studien hinsichtlich der Diagnosestellung einer KHK. Während Liebetrau et al. die Diagnose anhand von koronarangiographischen Daten sicherten, schlossen Sabatine, Roysland, Januzzi und Adamson vom Nachweis einer myokardialen Ischämie in der nicht-invasiven Diagnostik auf das Vorhandensein einer KHK. Auch in der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten anhand des Auftretens einer myokardialen Ischämie in der nicht-invasiven Bildgebung eingeteilt. Hier sind die Unterschiede zwischen funktionellen und anatomischen Bildgebungsverfahren zu beachten. Die funktionellen Methoden legen das Augenmerk auf die hämodynamische Relevanz einer Obstruktion, während die morphologischen Verfahren auch Läsionen ohne funktionelle Konsequenzen nachweisen. Eine Stenose in der Koronarangiographie ist nicht zwangsläufig

gleichzusetzen mit dem Auftreten einer Myokardischämie. Jedoch ist eine myokardiale Ischämie in der funktionellen Bildgebung im Gegensatz zum Referenzstandard Koronarangiographie unspezifischer. Sie kann beispielsweise auch bei mikrovaskulären Erkrankungen auftreten (Montalescot et al., 2013). Somit können sich Diagnose, diagnostische Genauigkeit und Ergebnisse der Untersuchung unterscheiden, je nachdem, ob ein anatomischer oder ein funktioneller Referenzstandard verwendet wurde.

4.4 Prädiktiver und prognostischer Wert

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich des prädiktiven Wertes der hs-cTnI-Messung, ist herauszustellen, dass die hs-cTnI-Konzentration ein unabhängiger Prädiktor für ein pathologisches Belastungstest-Ergebnis bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK ist. Eine hs-cTnI-Konzentration über 3,24 ng/L vor der Untersuchung und über 3,18 ng/L eine Stunde nach der Belastung war signifikant assoziiert mit dem Auftreten einer myokardialen Ischämie im Belastungstest. Von den untersuchten Troponin-Variablen verfügte die hs-cTnI-Ausgangskonzentration über die größte Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve für die Vorhersage einer belastungsinduzierten Myokardischämie, gefolgt von der hs-cTnI-Konzentration eine Stunde nach der Belastung. Die AUC der belastungsinduzierten Troponinwert-Änderungen übertrafen hingegen kaum das Zufallsprinzip. Insgesamt ist jedoch zu beachten, dass eine AUC von 0,667 für die hs-cTnI-Ausgangskonzentration dennoch nur gering bis moderat ist. Damit ist sie vergleichbar mit der AUC in einer Studie, die die Diagnostikcharakteristika des Singulex Clarity hs-cTnI-Assays beurteilt (Singulex, 2017b). Es ist davon auszugehen, dass sie sich durch eine Kombination der hs-cTnI-Messung mit klinischer Beurteilung und anderen diagnostischen Methoden weiter steigern ließe (Tanglay et al., 2015).

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse konnten aufzeigen, dass neben dem Vorhandensein einer Herzinsuffizienz und der Durchführung einer Koronarangiographie nach dem Belastungstest die hs-cTnI-Konzentration einer der wichtigsten Einflussfaktoren für das Stresstest-Ergebnis war. Die Assoziation war sogar stärker als die der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonus, Hyperlipoproteinämie und Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. Somit ist zu vermuten,

dass sich mithilfe der Bestimmung des hochsensitiven Troponin I die Genauigkeit der Vortestwahrscheinlichkeit verbessern lässt.

Einige der bereits genannten Studien konnten mithilfe des Vorgänger-Modells des von uns genutzten Assays zeigen, dass hs-cTnI ein unabhängiger Prädiktor für das Vorhandensein einer KHK bei symptomatischen Patienten ist (Adamson et al., 2018, Januzzi et al., 2018, Kaess et al., 2017). In anderen Untersuchungen korrelierten auch hochsensitive Troponin T-Level bei Patienten mit klinisch stabiler KHK mit dem Schweregrad der KHK, der anhand der Anzahl der betroffenen Gefäße und der atherosklerotischen Plaque-Last in der CCTA oder Koronarangiographie festgestellt wurde (Omland et al., 2013, Ndrepepa et al., 2011, Laufer et al., 2010, Cwikiel et al., 2019). Cwikiel et al. konnten zeigen, dass hs-cTnT-Ausgangswerte, nicht aber belastungsinduzierte Konzentrationsänderungen, insbesondere in Kombination mit einem Belastungstest einen guten Vorhersagewert für das Vorhandensein einer KHK haben (Cwikiel et al., 2019). Somit liefert diese aktuelle Studie vergleichbare Ergebnisse zu unserer Untersuchung.

Demgegenüber scheint ein Troponin-Ausgangslevel auf niedrigem Niveau prädiktiv zu sein für ein negatives Belastungstest-Ergebnis. In der vorliegenden Untersuchung ergab sich für eine hs-cTnI-Ausgangskonzentration unter 3,24 ng/L ein NPV von 87%. Dieser ist erneut vergleichbar mit dem NPV von 90% für eine hs-cTnI-Konzentration unter 1 ng/L, der sich für den von uns verwendeten Singulex hs-cTnI-Assay in einer Studie ergab (Singulex, 2017b). Die Ergebnisse werden durch weitere aktuell publizierte Studien untermauert. Lee et al. fanden für eine hs-cTnI-Ausgangskonzentration unter 1,5 ng/L einen NPV von 87% für eine stressinduzierte myokardiale Ischämie (Lee et al., 2016). Auch Hamadah et al. konnten mithilfe hoher NPVs (90% für hs-cTnI unter 2,5 pg/mL) bei einem Großteil der Patienten eine belastungsinduzierte myokardiale Ischämie ausschließen (Hammadah et al., 2018). Eine mögliche Erklärung für die niedrigeren Grenzwerte im Vergleich zu der vorliegenden Untersuchung ist die höhere Prävalenz für induzierbare Myokardischämie in den genannten Studien.

Die Sensitivität und Spezifität der hs-cTnI-Messungen erreichte in dieser Arbeit bei den zuvor festgelegten Grenzwerten von 3,24 ng/L beziehungsweise 3,18 ng/L jeweils 66,3% beziehungsweise 69,8% (Sensitivität) und 62,3% beziehungsweise 59,4% (Spezifität). Damit liegen sie unter der in der Literatur variabel angegebenen

diagnostischen Genauigkeit der bisher eingesetzten Verfahren in der KHK-Diagnostik (Underwood et al., 2004, Nandalur et al., 2007, Medical Advisory Secretariat, 2010a, Danad et al., 2017). Somit ergeben sich Hinweise darauf, dass sich die hs-cTnI-Messung nicht als alleiniges diagnostisches Mittel zur Detektion einer KHK eignet.

Die Risikostratifizierung bei Patienten mit Verdacht auf KHK ist eine Voraussetzung für das Einleiten und Steuern von therapeutischen Maßnahmen. Es gibt Evidenz, dass hs-cTnI nicht nur ein Prädiktor für eine KHK ist, sondern auch prognostischen Wert hinsichtlich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit (dem Verdacht auf) KHK hat. Wie auch bei Individuen der Allgemeinbevölkerung haben sich die kardialen Troponine bei Patienten mit einer stabilen KHK als starker Risikoprädiktor erwiesen (Omland et al., 2017). In der PEACE-Studie waren hochsensitiv gemessenes cTnT und cTnI stark assoziiert mit dem kardiovaskulären Risiko. Insgesamt schien die Assoziation zwischen erhöhten Troponin-Werten und dem Auftreten einer Herzinsuffizienz besonders hoch zu sein, höher als die Assoziation mit dem Auftreten von atherothrombotischen Ereignissen (Omland et al., 2013, Omland et al., 2009). In der BARI 2D-Studie wurden Hochrisikopatienten mit Diabetes und stabiler KHK untersucht. Probanden mit über die 99. Perzentile erhöhten cTnT-Werten hatten ein doppelt so hohes Risiko für Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Tod wie Probanden mit normalen Troponin-Spiegeln (Everett et al., 2015). Dass belastungsinduzierte hs-cTnI-Änderungen unabhängig vom Ausgangslevel einen Zusatznutzen im Rahmen der Risikostratifizierung haben, konnten Lima et al. zeigen. Ein zweifacher Anstieg der Troponin-Konzentration führte zu einer Verdopplung des Risikos für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Lima et al., 2020). In einer 2018 publizierten Studie waren bei symptomatischen Patienten höhere hs-cTnI-Werte assoziiert mit einem erhöhten kurzfristigen Risiko für Myokardinfarkt, Tod und Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris (Januzzi et al., 2019). Aber auch das kardiovaskuläre Langzeitrisiko ist bei steigenden Troponin-Konzentrationen erhöht. In einer Studie von Eggers et al. erlitt einer von drei symptomatischen Patienten mit Troponin-Werten im höchsten Assay-spezifischen Tertil ein kardiovaskuläres Ereignis im Langzeit Follow-Up (Eggers et al., 2019). Eine noch stärkere Assoziation mit zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen als Troponin-Ausgangswerte scheinen wiederholte hs-cTn-Messungen 12 Monate nach einem akuten kardiovaskulären Ereignis aufzuweisen (Jansen et al., 2019).

Bei Patienten mit Symptomen, die das Vorhandensein einer KHK vermuten lassen, kann hs-cTnI somit als Werkzeug zur Risikostratifizierung genutzt werden. Es kann differenzieren zwischen Patienten, die mit höherer Wahrscheinlichkeit eine KHK haben und eines aggressiveren diagnostischen und therapeutischen Managements bedürfen sowie Patienten, denen weitere Diagnostik erspart werden kann.

Da sehr niedrige hs-cTnI-Konzentrationen sowohl mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer funktionell relevanten KHK als auch mit einem niedrigen Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse verbunden sind, eignet sich die Messung von sehr niedrigen hs-cTnI-Werten zum Ausschluss einer funktionell relevanten KHK (Walter et al., 2018). Walter et al. konnten so bei 10-15% der Patienten mit Verdacht auf eine KHK eine funktionell relevante myokardiale Ischämie ausschließen. Ob dieser Prozentsatz eine routinemäßige Verwendung rechtfertigt, ist noch zu eruieren. Auch die Hersteller des in der vorliegenden Studie verwendeten hochsensitiven cTnI-Assays gingen davon aus, dass die hohe diagnostische Genauigkeit den Ausschluss einer Herzischämie ermöglicht und somit Patienten von Belastungsuntersuchungen ausgeschlossen werden können (Singulex, 2017b). Es gibt Hinweise, dass bereits eine einmalige Messung des hs-cTnI-Ausgangswertes in Kombination mit der klinischen Beurteilung für den Ausschluss einer Herzischämie reichen könnte (Tanglay et al., 2015).

Andere Ergebnisse lieferte eine aktuell publizierte Studie, nach denen sich niedrige hs-cTnI-Konzentrationen bei symptomatischen KHK-Patienten nicht zum sicheren Ausschluss einer belastungsinduzierten myokardialen Ischämie eignen und die pathophysiologische Assoziation zwischen Myokardschaden - angezeigt durch eine Troponinerhöhung - und belastungsinduzierter Myokardischämie schwach sei (Walter et al., 2020). Etwas stärker ist hingegen die Assoziation zwischen Myokardschaden und kardiovaskulärem Tod, sowohl ischämisch als auch nicht ischämisch (Adamson et al., 2018, Omland et al., 2013, Blankenberg et al., 2016, Januzzi et al., 2019). Allerdings wurde diese Studie an Patienten mit bekannter stabiler KHK durchgeführt und somit war die Prävalenz von induzierbarer myokardialer Ischämie höher als in unserer Untersuchung (46% versus 21%). Das führte dazu, dass nur 15% der Patienten sehr niedrige hs-cTnI-Konzentrationen unter dem Grenzwert aufwiesen (Walter et al., 2020).

Insgesamt lässt sich sagen, dass Troponin-Messungen das Potential haben, den angemessenen Gebrauch von bildgebenden Belastungsverfahren zu verbessern. In der Studie von Adamson et al. führte sie zu einer Reduktion von verzichtbaren Untersuchungen um 10,5% bei Patienten ohne KHK (Adamson et al., 2018). Das Follow-Up zur Beurteilung der prognostischen Wertigkeit von hs-cTnI in dieser Studie ist noch ausstehend.

4.5 Grenzen der vorliegenden Untersuchung

Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist zu beachten, dass es sich bei der vorgestellten Studie um eine monozentrische Studie mit einer begrenzten Anzahl an Patienten handelt. Möglicherweise war die Vorselektion zu gering und die durchschnittliche Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK zu niedrig, um einen größeren diagnostischen Zugewinn durch hs-cTnI-Messungen nachweisen zu können. Wiederum spiegelt das hier untersuchte Patientenkollektiv mit der Frage nach dem Vorhandensein oder der Abwesenheit von relevanter myokardialer Ischämie zur klinischen Entscheidungsfindung eine realitätsnahe klinische Alltagssituation wider. Außerdem sollte ein neues diagnostisches Verfahren breitflächig, also auch bei weniger selektiertem Patientengut, anwendbar sein.

Weiterhin ist anzumerken, dass die Diagnose KHK in dieser Studie nicht mittels Koronarangiographie als Referenzstandard bestätigt wurde. Ein Grund hierfür war die niedrige Vortestwahrscheinlichkeit. Dadurch war es nicht möglich, die diagnostische Genauigkeit (Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV) der hier verwendeten nicht-invasiven Methoden zu bestimmen und so eine mögliche Verbesserung dieser durch hs-cTnI zu belegen. Jedoch wurde auch in anderen Studien lediglich die Myokardszintigraphie als Referenzstandard verwendet (Sabatine et al., 2009, Rosjo et al., 2012, Roysland et al., 2012). Die nicht-invasive Diagnostik erfolgte auch in dieser Studie zum großen Teil mittels Myokardperfusionsszintigraphie und selten mittels Echokardiographie. Diese Einschränkung muss bei der Interpretation und Übertragung der Ergebnisse auf andere Untersuchungsmethoden mit berücksichtigt werden. Es ist nicht auszuschließen, dass die untersucherabhängige Interpretation der Testergebnisse Auswirkungen auf die Studienergebnisse hat.

Eine weitere Limitation der vorgestellten Studie ist, dass es aufgrund organisatorischer Umstände nicht möglich war, hs-cTnI seriell zu testen. In Studien, die eine belastungsinduzierte Troponin-Änderung nachweisen konnten, wurde hs-cTnI nicht wie hier eine Stunde, sondern zwei bis vier Stunden nach Belastung gemessen (Sabatine et al., 2009, Liebetrau et al., 2015). Jedoch lieferten in einer anderen Untersuchung Proben, die nach vier Stunden entnommen wurden, die gleichen Ergebnisse wie nach zwei Stunden (Lee et al., 2016). Es bleibt also zu überprüfen, ob der Zeitpunkt der Blutentnahme Einfluss auf das Ergebnis hat.

Bezüglich der Präanalytik ist außerdem anzumerken, dass die Blutproben bis zur Messung zunächst bei -80°C gelagert wurden, was möglicherweise Auswirkungen auf die Langzeit-Stabilität hat. Frühere Studien konnten jedoch eine hohe Stabilität des Troponins nachweisen (Kavsak et al., 2017).

Abschließend sei darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse dieser Studie nicht generalisierbar und uneingeschränkt auf andere hs-cTnI-Assays übertragbar sind. Der Grund hierfür ist die fehlende Standardisierung der cTnI-Assays, wodurch ein direkter Vergleich der absoluten Troponin-Konzentrationen nicht möglich ist (Thygesen et al., 2010).

4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die diagnostische Wertigkeit des hochsensitiv gemessenen Troponin I im Rahmen der nicht-invasiven KHK-Diagnostik zu evaluieren und herauszufinden, ob hs-cTnI als Antwort auf eine stressinduzierte Ischämie ansteigt.

Unseren Ergebnissen zufolge scheint eine transiente belastungsinduzierte Myokardischämie nicht in einer akuten Freisetzung von kardialem Troponin I in den Blutkreislauf zu resultieren. Eine belastungsinduzierte hs-cTnI-Konzentrationsänderung ist somit nicht in der Lage, eine myokardiale Ischämie anzuzeigen und die Detektion einer KHK zu erleichtern. Demnach liefert diese Untersuchung keine ausreichende Evidenz für einen diagnostischen Nutzen der Bestimmung des Troponin-Verlaufs im Rahmen einer Belastungsuntersuchung. Jedoch scheint es bei Patienten mit länger bestehenden Episoden repetitiver Ischämie zu chronisch erhöhten hs-cTnI-Werten zu kommen. Gründe hierfür können strukturelle

Veränderungen des Myokards sein. Zirkulierendes kardiales Troponin I kann somit als Index für einen auch bereits subklinischen Myokardschaden angesehen werden. Da erhöhte hs-cTnI-Spiegel nach unseren Ergebnissen in der Lage sind, ein pathologisches Belastungstest-Ergebnis vorherzusagen, haben sie das Potential, den angemessenen Gebrauch von nicht-invasiven Maßnahmen zu verbessern und die KHK-Diagnostik zu ergänzen.

Insgesamt kann eine hs-cTnI-Messung bei Patienten mit Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom zu einer Verbesserung der Vortestwahrscheinlichkeit beitragen und die Entscheidung über weitere bildgebende Maßnahmen erleichtern. Möglicherweise kann sie dazu dienen, die Patienten mit sehr niedrigen hs-cTnI-Werten, also einem niedrigen KHK-Risiko, zu identifizieren. Dadurch könnten Patienten unnötige diagnostische Maßnahmen und deren Risiken erspart und außerdem Kosten im Gesundheitswesen eingespart werden.

Offen bleibt, ob hs-cTnI konkret in der Lage ist, die diagnostische Genauigkeit der nicht-invasiven bildgebenden Maßnahmen zu steigern. Um das abschließend zu beurteilen, sollten weitere Studien durchgeführt werden, in denen die Patienten auch koronarangiographisch untersucht werden. Ob Patienten mit erhöhten Troponin I-Werten auch ein höheres kardiales Risiko haben, bleibt bis zur Durchführung des geplanten Follow-Ups abzuwarten. Ziel weiterer Untersuchungen könnte es zudem sein, die diagnostische Wertigkeit einer Kombination verschiedener Biomarker in sogenannten Multi-Marker-Tests zu evaluieren.

5. Zusammenfassung

5.1 Deutsch

Zielsetzung: Die koronare Herzkrankheit ist mit Abstand die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen. Die Identifikation von Patienten mit einer manifesten KHK stellt eine tägliche klinische Herausforderung dar. Angesichts dessen ist es wichtig, eine verlässliche nicht-invasive Diagnostik mit Augenmerk auf stressinduzierte Ischämien durchzuführen und Risikopatienten zu identifizieren. Ziel dieser Studie ist es, die diagnostische Wertigkeit des hochsensitiven Troponin I und dessen dynamischer Veränderung im Rahmen eines kardialen Belastungstests zur Detektion einer KHK zu untersuchen. Es soll beantwortet werden, ob die hs-cTnI-Konzentrationen eine Vorhersagekraft für das Vorliegen eines pathologischen Belastungstests und somit einer Myokardischämie haben.

Methodik: In diese prospektive monozentrische Studie wurden 404 Patienten eingeschlossen, bei denen ein elektiver kardialer Belastungstest zur Evaluation des Vorhandenseins oder des Progresses einer KHK durchgeführt wurde. Es wurden unmittelbar vor und eine Stunde nach dem Belastungstest Blutproben entnommen, aus denen mit dem Singulex Clarity hs-cTnI-Assay hochsensitives Troponin I gemessen wurde.

Ergebnisse: Eine belastungsinduzierte Myokardischämie wurde bei 86 Patienten (21,3 %) gefunden. Bei allen 404 Patienten konnten mit dem hochsensitiven Assay hs-cTnI-Konzentrationen über der Nachweisgrenze gemessen werden. Die mediane hs-cTnI-Konzentration lag bei 2,8 ng/L. Patienten mit einer belastungsinduzierten Myokardischämie wiesen sowohl vor als auch nach der Untersuchung signifikant höhere Troponin I-Spiegel auf ($p < 0,001$). Die Konzentrationsänderung nach dem Belastungstest war hingegen in keiner der beiden Patientengruppen signifikant ($p = 0,13$). Von den untersuchten Troponin-Variablen wies die hs-cTnI-Ausgangskonzentration mit einer AUC von 0,667 die beste, wenn auch nur moderate Testgüte auf. Nach multivariater Analyse war eine hs-cTnI-Ausgangskonzentration über 3,24 ng/L ein unabhängiger Prädiktor für das Eintreten eines pathologischen Belastungstest-Ergebnisses ($p = 0,034$). Neben der Herzinsuffizienz und der

nachfolgend durchgeführten Koronarangiographie hatte sie die größte Vorhersagekraft für das Auftreten einer myokardialen Ischämie im Belastungstest.

Schlussfolgerung: Hs-cTnI ist ein unabhängiger Prädiktor für eine myokardiale Ischämie im Belastungstest. Die Messung von hs-cTnI-Spiegeln kann bei Patienten mit Verdacht auf ein chronisches Koronarsyndrom die Vortestwahrscheinlichkeit und somit die Selektion der Patienten für eine weitere Diagnostik verbessern. Die Bestimmung des hs-cTnI-Verlaufs im Rahmen einer Belastungsuntersuchung hat keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen.

5.2 English

Aims: Coronary artery disease is by far the most common cause of death in western industrialized nations. The identification of patients with a manifest CAD is a daily clinical challenge. Therefore, it is important to perform reliable non-invasive diagnostics with attention to stress-induced ischemia and also to identify patients at risk. The aim of this study is to examine the diagnostic value of the high-sensitivity troponin I and its dynamic change in the context of a cardiac stress test for the detection of CAD. The aim is to answer whether hs-cTnI concentrations have a predictive value for the presence of a pathological stress test and thus myocardial ischemia.

Methods: This prospective monocentric study included 404 patients undergoing elective cardiac exercise testing to evaluate the presence or progression of CAD. Blood samples were obtained before and one hour after the exercise test, from which high-sensitivity troponin I was measured using the Singulex Clarity hs-cTnI assay.

Results: Exercise-induced myocardial ischemia was found in 86 patients (21.3%). Using the high-sensitivity assay, hs-cTnI concentrations were detectable in all 404 patients. The median hs-cTnI concentration was 2.8 ng/L. Troponin I levels were significantly higher both before and after the exercise stress test in patients with exercise-induced myocardial ischemia ($p < 0.001$). In contrast, exercise-induced changes in hs-cTnI were not significant in either patient group ($p = 0.13$). Baseline hs-cTnI concentration showed the best test performance with an AUC of 0.667. After multivariate analysis, hs-cTnI baseline concentration above 3.24 ng/L was an

independent predictor of a pathological stress test result ($p=0.034$). In addition to heart failure and subsequent coronary angiography, it had the greatest predictive power for the occurrence of myocardial ischemia in the exercise test.

Conclusions: Hs-cTnI is an independent predictor of exercise-induced myocardial ischemia. In patients with suspected stable CAD, measurement of hs-cTnI levels may improve pretest probability and thus patient selection for further investigation. Measurement of exercise-induced changes in hs-cTnI does not provide incremental diagnostic value.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AP	Angina pectoris
AUC	Area under the curve (Fläche unter der ROC-Kurve)
BMI	Body-Mass-Index (Körpermasseindex)
bzw.	beziehungsweise
cMRT	kardiale Magnetresonanztomographie
CAD	coronary artery disease (Koronare Herzkrankheit)
CCTA	Coronary computed tomography angiography (computertomographische Koronarangiographie)
CK-MB	Isoenzym der Creatinkinase vom Myokardtyp
COMBAT-CAD	Combined use of multiple biomarkers with stress echo to detect coronary artery disease
CT	Computertomographie
cTn	kardiales Troponin
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
engl.	englisch
ESC	European Society of Cardiology
g	Gramm
GRE-Sequenz	Gradientenecho-Sequenz
h	hour (Stunde)
hs-cTnI	hochsensitives kardiales Troponin I
hs-cTnT	hochsensitives kardiales Troponin T
IFCC	Internationale Vereinigung für Klinische Chemie und Labormedizin
IQR	interquartile range (Interquartilsabstand)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht

KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LoD	limit of detection (Nachweisgrenze)
m ²	Quadratmeter
MBq	Megabecquerel
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
min	Minute
mind.	mindestens
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MOLLI-Sequenz	modified look-locker inversion recovery-Sequenz
MPS	Myokardperfusionsszintigraphie
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NA	not available (nicht verfügbar)
ng	Nanogramm
NPV	negative predictive value (Negativer prädiktiver Wert)
OR	Odds Ratio
PCI	Perkutane Koronarintervention
pg	Pikogramm
PPV	positive predictive value (Positiver prädiktiver Wert)
PSIR-Sequenz	phase-sensitive inversion recovery-Sequenz
ROC	Receiver operating characteristic (Grenzwertoptimierungskurve)
s	Sekunde
SDS	summed differential score
SPECT	single photon emission computed tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
SRS	summed rest score
SSS	summed stress score
Tab.	Tabelle

Tc-99m-MIBI	Technetium-markiertes Methoxy-isobutyl-isonitril
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
URL	Upper reference limit (obere Referenzgrenze)
vs.	versus
WHF	World Heart Federation

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2017 (Statistisches Bundesamt, 2020)	1
Abbildung 2: Praktisches Vorgehen bei „Verdacht auf Vorliegen einer stenosierenden KHK“ (Silber, 2019)	5
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines dünnen Filaments kardialer Myofibrillen (Parmacek et al., 2004)	11
Abbildung 4: Differenzierung Myokardinfarkt vs. Myokardschaden (Blankenberg et al., 2019).....	14
Abbildung 5: Einteilung Troponin-Assays (Schofer et al., 2014).....	16
Abbildung 6: Protokoll Dobutamin Stressechokardiographie (Krahwinkel et al., 1997)	21
Abbildung 7: 16-Segment-Modell mit relevanten Schnitten (Becher et al., 2004)	22
Abbildung 8: Perfusions-Scoring anhand Stress-, Ruhe- und Reversibilitäts-Polar Maps (Lin et al., 2006).....	25
Abbildung 9: 17-Segment-Modell der American Heart Association (Cerqueira et al., 2002).....	27
Abbildung 10: Deskriptive Statistik (Dichtehistogramm) für Alter und BMI	33
Abbildung 11: Troponin I Messungen	35
Abbildung 12: ROC-Kurven für die Vorhersage eines pathologischen Belastungstest-Ergebnisses mithilfe des Biomarkers Troponin I	36

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vortestwahrscheinlichkeit für eine obstruktive KHK bei symptomatischen Patienten (nach Daten aus: (Juarez-Orozco et al., 2019, Knuuti et al., 2020).....	4
Tabelle 2: Basischarakteristika der beiden nach Belastungstest-Ergebnis definierten Gruppen	32
Tabelle 3: Troponin I Messungen	33
Tabelle 4: „Optimale“ Grenzwerte für Troponin I zur Vorhersage eines pathologischen Belastungstest-Ergebnisses	37
Tabelle 5: Diagnosecharakteristika für das Vorliegen eines pathologischen Belastungstest-Ergebnisses bei zuvor festgelegten Grenzwertkonzentrationen	37
Tabelle 6: Zusammenfassung der logistischen Regressionen der Basischarakteristika.....	38
Tabelle 7: Zusammenfassung der logistischen Regressionen der cTnI Grenzwerte.....	39
Tabelle 8: Zusammenfassung der multivariaten logistischen Regressionen der cTnI Grenzwerte.....	39
Tabelle 9: Detaillierte Ergebnisse der Regression für ein pathologisches Belastungstest-Ergebnis mit cTnI 0h > 3,24 ng/L als unabhängige Variable von Interesse.....	41
Tabelle 10: Detaillierte Ergebnisse der Regression für ein pathologisches Belastungstest-Ergebnis mit cTnI 1h > 3,18 ng/L als unabhängige Variable von Interesse.....	41

9. Literaturverzeichnis

- Aakre, K. M., Omland, T. 2019. Physical activity, exercise and cardiac troponins: Clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*, 62, 108-115.
- Adams, J. E., 3rd, Bodor, G. S., Davila-Roman, V. G., Delmez, J. A., Apple, F. S., Ladenson, J. H., Jaffe, A. S. 1993. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*, 88, 101-6.
- Adamson, P. D., Hunter, A., Madsen, D. M., Shah, A. S. V., McAllister, D. A., Pawade, T. A., Williams, M. C., Berry, C., Boon, N. A., Flather, M., Forbes, J., McLean, S., Roditi, G., Timmis, A. D., van Beek, E. J. R., Dweck, M. R., Mickley, H., Mills, N. L., Newby, D. E. 2018. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Patients With Suspected Angina Pectoris. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 11, e004227.
- Aengevaeren, V. L., Hopman, M. T. E., Thompson, P. D., Bakker, E. A., George, K. P., Thijssen, D. H. J., Eijssvogels, T. M. H. 2019. Exercise-Induced Cardiac Troponin I Increase and Incident Mortality and Cardiovascular Events. *Circulation*, 140, 804-814.
- Aeschbacher, S., Schoen, T., Bossard, M., van der Lely, S., Glättli, K., Todd, J., Estis, J., Risch, M., Mueller, C., Risch, L., Conen, D. 2015. Relationship between high-sensitivity cardiac troponin I and blood pressure among young and healthy adults. *Am J Hypertens*, 28, 789-96.
- Alpert, J. S., Thygesen, K., Antman, E., Bassand, J. P. 2000. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 36, 959-69.
- Apple, F. S., Jaffe, A. S., Collinson, P., Mockel, M., Ordonez-Llanos, J., Lindahl, B., Hollander, J., Plebani, M., Than, M., Chan, M. H. 2015. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem*, 48, 201-3.
- Apple, F. S., Ler, R., Murakami, M. M. 2012a. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*, 58, 1574-81.
- Apple, F. S., Steffen, L. M., Pearce, L. A., Murakami, M. M., Luepker, R. V. 2012b. Increased cardiac troponin I as measured by a high-sensitivity assay is associated with high odds of cardiovascular death: the Minnesota Heart Survey. *Clin Chem*, 58, 930-5.
- Becher, H., Chambers, J., Fox, K., Jones, R., Leech, G. J., Masani, N., Monaghan, M., More, R., Nihoyannopoulos, P., Rimington, H., Senior, R., Warton, G. 2004. BSE procedure guidelines for the clinical application of stress echocardiography, recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. *A report of the British Society of Echocardiography Policy Committee*, 90, vi23-vi30.
- Blankenberg, S., Salomaa, V., Makarova, N., Ojeda, F., Wild, P., Lackner, K. J., Jorgensen, T., Thorand, B., Peters, A., Nauck, M., Petersmann, A., Vartiainen, E., Veronesi, G., Brambilla, P., Costanzo, S., Iacoviello, L., Linden, G., Yarnell, J., Patterson, C. C., Everett, B. M., Ridker, P. M., Kontto, J., Schnabel, R. B., Koenig, W., Kee, F., Zeller, T., Kuulasmaa, K. 2016. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*, 37, 2428-37.

- Blankenberg, S., Wittlinger, T., Nowak, B., Rupperecht, H. J. 2019. Troponins as biomarkers for myocardial injury and myocardial infarction. *Herz*, 44, 4-9.
- Blankenberg, S., Zeller, T., Saarela, O., Havulinna, A. S., Kee, F., Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Yarnell, J., Schnabel, R. B., Wild, P. S., Munzel, T. F., Lackner, K. J., Tiret, L., Evans, A., Salomaa, V. 2010. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*, 121, 2388-97.
- Bodor, G. S., Porter, S., Landt, Y., Ladenson, J. H. 1992. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem*, 38, 2203-14.
- Bodor, G. S., Porterfield, D., Voss, E. M., Smith, S., Apple, F. S. 1995. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem*, 41, 1710-5.
- Brause, M., Grande, G., Mannebach, H., Badura, B. 2006. The impact of social and institutional characteristics on the appropriateness of invasive cardiologic procedures. *Med Klin (Munich)*, 101, 226-34.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2016. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 4. Auflage, Version 1. [Online im Internet]. URL: www.khk.versorgungsleitlinien.de [Stand: 28.03.2019].
- Camici, P. G., Crea, F. 2007. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*, 356, 830-40.
- Cerqueira, M. D., Weissman, N. J., Dilsizian, V., Jacobs, A. K., Kaul, S., Laskey, W. K., Pennell, D. J., Rumberger, J. A., Ryan, T., Verani, M. S. 2002. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*, 105, 539-42.
- Cummins, B., Auckland, M. L., Cummins, P. 1987. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 113, 1333-44.
- Cwikel, J., Seljeflot, I., Fagerland, M. W., Wachtell, K., Arnesen, H., Berge, E., Flaa, A. 2019. High-sensitive cardiac Troponin T and exercise stress test for evaluation of angiographically significant coronary disease. *Int J Cardiol*, 287, 1-6.
- Danad, I., Szymonifka, J., Twisk, J. W. R., Norgaard, B. L., Zarins, C. K., Knaapen, P., Min, J. K. 2017. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *European Heart Journal*, 38, 991-998.
- de Jong, M. C., Genders, T. S. S., van Geuns, R.-J., Moelker, A., Hunink, M. G. M. 2012. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*, 22, 1881-1895.
- de Lemos, J. A., Drazner, M. H., Omland, T., Ayers, C. R., Khera, A., Rohatgi, A., Hashim, I., Berry, J. D., Das, S. R., Morrow, D. A., McGuire, D. K. 2010. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *Jama*, 304, 2503-12.

- Deutsche Herzstiftung e.V. 2016. Deutscher Herzbericht 2016. Frankfurt am Main [Online im Internet]. URL: <https://www.bvmed.de/download/herzbericht-2016.pdf> [Stand: 28.03.2019].
- Diamond, G. A., Staniloff, H. M., Forrester, J. S., Pollock, B. H., Swan, H. J. 1983. Computer-assisted diagnosis in the noninvasive evaluation of patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1, 444-55.
- Ebashi, S., Kodama, A., Ebashi, F. 1968. Troponin. I. Preparation and physiological function. *J Biochem*, 64, 465-77.
- Eggers, K. M., Jernberg, T., Lindahl, B. 2019. Cardiac Troponin Elevation in Patients Without a Specific Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*, 73, 1-9.
- Everett, B. M., Brooks, M. M., Vlachos, H. E., Chaitman, B. R., Frye, R. L., Bhatt, D. L. 2015. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. *N Engl J Med*, 373, 610-20.
- Fihn, S. D., Blankenship, J. C., Alexander, K. P., Bittl, J. A., Byrne, J. G., Fletcher, B. J., Fonarow, G. C., Lange, R. A., Levine, G. N., Maddox, T. M., Naidu, S. S., Ohman, E. M., Smith, P. K. 2014. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 64, 1929-49.
- Frenzel, T., Theilmeier, G. 2006. Pathophysiology of coronary artery disease and heart failure. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 41, 315-21; quiz 322.
- Genders, T. S., Steyerberg, E. W., Alkadhi, H., Leschka, S., Desbiolles, L., Nieman, K., Galema, T. W., Meijboom, W. B., Mollet, N. R., de Feyter, P. J., Cademartiri, F., Maffei, E., Dewey, M., Zimmermann, E., Laule, M., Pugliese, F., Barbagallo, R., Sinitsyn, V., Bogaert, J., Goetschalckx, K., Schoepf, U. J., Rowe, G. W., Schuijff, J. D., Bax, J. J., de Graaf, F. R., Knuuti, J., Kajander, S., van Mieghem, C. A., Meijs, M. F., Cramer, M. J., Gopalan, D., Feuchtnner, G., Friedrich, G., Krestin, G. P., Hunink, M. G. 2011. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*, 32, 1316-30.
- Giannitsis, E., Katus, H. A. 2013. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*, 10, 623-34.
- Giannitsis, E., Kurz, K., Hallermayer, K., Jarausch, J., Jaffe, A. S., Katus, H. A. 2010. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*, 56, 254-61.
- Gosswald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., Busch, M. A. 2013. Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 650-5.
- Gurunathan, S., Senior, R. 2017. Stress Echocardiography in Stable Coronary Artery Disease. *Current Cardiology Reports*, 19, 121.
- Hachamovitch, R., Berman, D. S., Shaw, L. J., Kiat, H., Cohen, I., Cabico, J. A., Friedman, J., Diamond, G. A. 1998. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of

- cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*, 97, 535-43.
- Hallermayer, K., Klenner, D., Vogel, R. 1999. Use of recombinant human cardiac Troponin T for standardization of third generation Troponin T methods. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 230, 128-31.
- Hamm, C. W., Giannitsis, E., Katus, H. A. 2002. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation*, 106, 2871-2.
- Hamm, C. W., Ravkilde, J., Gerhardt, W., Jorgensen, P., Peheim, E., Ljungdahl, L., Goldmann, B., Katus, H. A. 1992. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*, 327, 146-50.
- Hammadah, M., Kim, J. H., Tahhan, A. S., Kindya, B., Liu, C., Ko, Y.-A., Al Mheid, I., Wilmot, K., Ramadan, R., Alkhoder, A., Choudhary, F., Gafeer, M. M., Abdelhadi, N., Pimple, P., Sandesara, P., Lima, B. B., Shah, A. J., Ward, L., Kutner, M., Bremner, J. D., Sheps, D. S., Raggi, P., Sperling, L. S., Vaccarino, V., Quyyumi, A. A. 2018. Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin for the Exclusion of Inducible Myocardial Ischemia: A Cohort Study. *Annals of internal medicine*, 169, 751-760.
- Hannan, E. L., Samadashvili, Z., Cozzens, K., Walford, G., Holmes, D. R., Jr., Jacobs, A. K., Stamato, N. J., Venditti, F. J., Sharma, S., King, S. B., 3rd 2014. Appropriateness of diagnostic catheterization for suspected coronary artery disease in New York State. *Circ Cardiovasc Interv*, 7, 19-27.
- Hendel, R. C., Patel, M. R., Kramer, C. M., Poon, M., Hendel, R. C., Carr, J. C., Gerstad, N. A., Gillam, L. D., Hodgson, J. M., Kim, R. J., Kramer, C. M., Lesser, J. R., Martin, E. T., Messer, J. V., Redberg, R. F., Rubin, G. D., Rumsfeld, J. S., Taylor, A. J., Weigold, W. G., Woodard, P. K., Brindis, R. G., Hendel, R. C., Douglas, P. S., Peterson, E. D., Wolk, M. J., Allen, J. M., Patel, M. R. 2006. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*, 48, 1475-97.
- Hermesen, D., Apple, F., Garcia-Beltran, L., Jaffe, A., Karon, B., Lewandrowski, E., Muhlbacher, A., Muller, R., Ordonez, J., Pagani, F., Panteghini, M., Plecko, T., Jarusch, J. 2007. Results from a multicenter evaluation of the 4th generation Elecsys Troponin T assay. *Clin Lab*, 53, 1-9.
- Jaffe, A. S., Babuin, L., Apple, F. S. 2006. Biomarkers in Acute Cardiac Disease: The Present and the Future. *Journal of the American College of Cardiology*, 48, 1-11.
- Jaffe, A. S., Vasile, V. C., Milone, M., Saenger, A. K., Olson, K. N., Apple, F. S. 2011. Diseased Skeletal Muscle: A Noncardiac Source of Increased Circulating Concentrations of Cardiac Troponin T. *Journal of the American College of Cardiology*, 58, 1819-1824.
- Jaffe, A. S., Wu, A. H. 2012. Troponin release--reversible or irreversible injury? Should we care? *Clin Chem*, 58, 148-50.
- Jansen, H., Jaensch, A., Schöttker, B., Dallmeier, D., Schmucker, R., Brenner, H., Koenig, W., Rothenbacher, D. 2019. Repeat Measurements of High Sensitivity Troponins for the Prediction of Recurrent Cardiovascular Events in Patients

- With Established Coronary Heart Disease: An Analysis From the KAROLA Study. *J Am Heart Assoc*, 8, e011882.
- Januzzi, J. L., Jr., Suchindran, S., Coles, A., Ferencik, M., Patel, M. R., Hoffmann, U., Ginsburg, G. S., Douglas, P. S. 2018. High-Sensitivity Troponin I and Coronary Computed Tomography in Symptomatic Outpatients With Suspected Coronary Artery Disease: Insights From the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*.
- Januzzi, J. L., Jr., Suchindran, S., Hoffmann, U., Patel, M. R., Ferencik, M., Coles, A., Tardif, J. C., Ginsburg, G. S., Douglas, P. S. 2019. Single-Molecule hsTnI and Short-Term Risk in Stable Patients With Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*, 73, 251-260.
- Juarez-Orozco, L. E., Saraste, A., Capodanno, D., Prescott, E., Ballo, H., Bax, J. J., Wijns, W., Knuuti, J. 2019. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20, 1198-1207.
- Kaess, B. M., de Las Heras Gala, T., Zierer, A., Meisinger, C., Wahl, S., Peters, A., Todd, J., Herder, C., Huth, C., Thorand, B., Koenig, W. 2017. Ultra-sensitive troponin I is an independent predictor of incident coronary heart disease in the general population. *Eur J Epidemiol*, 32, 583-591.
- Katus, H. A., Remppis, A., Looser, S., Hallermeier, K., Scheffold, T., Kubler, W. 1989. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol*, 21, 1349-53.
- Katus, H. A., Remppis, A., Neumann, F. J., Scheffold, T., Diederich, K. W., Vinar, G., Noe, A., Matern, G., Kuebler, W. 1991a. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation*, 83, 902-12.
- Katus, H. A., Remppis, A., Scheffold, T., Diederich, K. W., Kuebler, W. 1991b. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 67, 1360-7.
- Kavsak, P. A., Worster, A., Hill, S. A., MacRae, A. R., Jaffe, A. S. 2017. Analytical comparison of three different versions of a high-sensitivity cardiac troponin I assay over 10 years. *Clin Chim Acta*, 475, 51-55.
- Knuuti, J., Ballo, H., Juarez-Orozco, L. E., Saraste, A., Kolh, P., Rutjes, A. W. S., Juni, P., Windecker, S., Bax, J. J., Wijns, W. 2018. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*, 39, 3322-3330.
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., Masip, J., Muneretto, C., Valgimigli, M., Achenbach, S., Bax, J. J. 2020. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 41, 407-477.
- Korosoglou, G., Lehrke, S., Mueller, D., Hosch, W., Kauczor, H. U., Humpert, P. M., Giannitsis, E., Katus, H. A. 2011. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart*, 97, 823-31.
- Krahwinkel, W., Ketteler, T., Godke, J., Wolfertz, J., Ulbricht, L. J., Krakau, I., Gulker, H. 1997. Dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J*, 18 Suppl D, D9-15.

- Kurz, K., Giannitsis, E., Zehelein, J., Katus, H. A. 2008. Highly sensitive cardiac troponin T values remain constant after brief exercise- or pharmacologic-induced reversible myocardial ischemia. *Clin Chem*, 54, 1234-8.
- Laufer, E. M., Mingels, A. M., Winkens, M. H., Joosen, I. A., Schellings, M. W., Leiner, T., Wildberger, J. E., Narula, J., Van Dieijen-Visser, M. P., Hofstra, L. 2010. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30, 1269-75.
- Lee, G., Twerenbold, R., Tanglay, Y., Reichlin, T., Honegger, U., Wagener, M., Jaeger, C., Rubini Gimenez, M., Hochgruber, T., Puelacher, C., Radosavac, M., Kreuzinger, P., Stallone, F., Hillinger, P., Krivoshei, L., Herrmann, T., Mayr, R., Freese, M., Wild, D., Rentsch, K. M., Todd, J., Osswald, S., Zellweger, M. J., Mueller, C. 2016. Clinical benefit of high-sensitivity cardiac troponin I in the detection of exercise-induced myocardial ischemia. *Am Heart J*, 173, 8-17.
- Libby, P., Theroux, P. 2005. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 111, 3481-8.
- Liebetrau, C., Gaede, L., Dorr, O., Hoffmann, J., Wolter, J. S., Weber, M., Rolf, A., Hamm, C. W., Nef, H. M., Mollmann, H. 2015. High-sensitivity cardiac troponin T and copeptin assays to improve diagnostic accuracy of exercise stress test in patients with suspected coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*, 22, 684-92.
- Lima, B. B., Hammadah, M., Kim, J. H., Uphoff, I., Shah, A., Levantsevych, O., Almuwaqqat, Z., Moazzami, K., Sullivan, S., Ward, L., Sun, Y., Kutner, M., Ko, Y. A., Sheps, D. S., Beshiri, A., Murtagh, G., Bremner, J. D., Vaccarino, V., Quyyumi, A. A. 2020. Relation of High-sensitivity Cardiac Troponin I Elevation With Exercise to Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*, 136, 1-8.
- Lin, G. S., Hines, H. H., Grant, G., Taylor, K., Ryals, C. 2006. Automated quantification of myocardial ischemia and wall motion defects by use of cardiac SPECT polar mapping and 4-dimensional surface rendering. *J Nucl Med Technol*, 34, 3-17.
- Mair, J., Genser, N., Morandell, D., Maier, J., Mair, P., Lechleitner, P., Calzolari, C., Larue, C., Ambach, E., Dienstl, F., Pau, B., Puschendorf, B. 1996. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta*, 245, 19-38.
- Mant, J., McManus, R. J., Oakes, R. A., Delaney, B. C., Barton, P. M., Deeks, J. J., Hammersley, L., Davies, R. C., Davies, M. K., Hobbs, F. D. 2004. Systematic review and modelling of the investigation of acute and chronic chest pain presenting in primary care. *Health Technol Assess*, 8, iii, 1-158.
- Medical Advisory Secretariat 2010a. Non-invasive cardiac imaging technologies for the diagnosis of coronary artery disease: a summary of evidence-based analyses. *Ont Health Technol Assess Ser*, 10, 1-40.
- Medical Advisory Secretariat 2010b. Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 10, 1-64.
- Medical Advisory Secretariat 2010c. Stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 10, 1-61.

- Middleton, N., George, K., Whyte, G., Gaze, D., Collinson, P., Shave, R. 2008. Cardiac Troponin T Release Is Stimulated by Endurance Exercise in Healthy Humans. *Journal of the American College of Cardiology*, 52, 1813-1814.
- Moir, S., Haluska, B. A., Jenkins, C., Fathi, R., Marwick, T. H. 2004. Incremental benefit of myocardial contrast to combined dipyridamole-exercise stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease. *Circulation*, 110, 1108-13.
- Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., Bugiardini, R., Crea, F., Cuisset, T., Di Mario, C., Ferreira, J. R., Gersh, B. J., Gitt, A. K., Hulot, J. S., Marx, N., Opie, L. H., Pfisterer, M., Prescott, E., Ruschitzka, F., Sabate, M., Senior, R., Taggart, D. P., van der Wall, E. E., Vrints, C. J., Zamorano, J. L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Sirnes, P. A., Tamargo, J. L., Tendera, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., Knuuti, J., Valgimigli, M., Bueno, H., Claeys, M. J., Donner-Banzhoff, N., Erol, C., Frank, H., Funck-Brentano, C., Gaemperli, O., Gonzalez-Juanatey, J. R., Hämilos, M., Hasdai, D., Husted, S., James, S. K., Kervinen, K., Kolh, P., Kristensen, S. D., Lancellotti, P., Maggioni, A. P., Piepoli, M. F., Pries, A. R., Romeo, F., Ryden, L., Simoons, M. L., Sirnes, P. A., Steg, P. G., Timmis, A., Wijns, W., Windecker, S., Yildirir, A., Zamorano, J. L. 2013. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34, 2949-3003.
- Mueller, D., Puelacher, C., Honegger, U., Walter, J. E., Badertscher, P., Schaerli, N., Strebel, I., Twerenbold, R., Boeddinghaus, J., Nestelberger, T., Hollenstein, C., du Fay de Lavallaz, J., Jeger, R., Kaiser, C., Wild, D., Rentsch, K., Buser, A., Zellweger, M., Reichlin, T., Mueller, C. 2018. Direct Comparison of Cardiac Troponin T and I Using a Uniform and a Sex-Specific Approach in the Detection of Functionally Relevant Coronary Artery Disease. *Clin Chem*, 64, 1596-1606.
- Muller-Bardorff, M., Hallermayer, K., Schroder, A., Ebert, C., Borgya, A., Gerhardt, W., Remppis, A., Zehlein, J., Katus, H. A. 1997. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem*, 43, 458-66.
- Murray, C. J., Lopez, A. D. 1997. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349, 1498-504.
- Nandalur, K. R., Dwamena, B. A., Choudhri, A. F., Nandalur, M. R., Carlos, R. C. 2007. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 50, 1343-53.
- Ndrepepa, G., Braun, S., Schulz, S., Mehilli, J., Schomig, A., Kastrati, A. 2011. High-sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 108, 639-43.
- Neumann, J. T., Havulinna, A. S., Zeller, T., Appelbaum, S., Kunas, T., Nikkari, S., Jousilahti, P., Blankenberg, S., Sydow, K., Salomaa, V. 2014. Comparison of three troponins as predictors of future cardiovascular events--prospective results from the FINRISK and BiomaCaRE studies. *PLoS One*, 9, e90063.
- Neumann, J. T., Sörensen, N. A., RübSamen, N., Ojeda, F., Schock, A., Seddighzadeh, P., Zeller, T., Westermann, D., Blankenberg, S. 2019.

- Evaluation of a new ultra-sensitivity troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, 283, 35-40.
- Omland, T., de Lemos, J. A., Sabatine, M. S., Christophi, C. A., Rice, M. M., Jablonski, K. A., Tjora, S., Domanski, M. J., Gersh, B. J., Rouleau, J. L., Pfeffer, M. A., Braunwald, E., Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Trial, I. 2009. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine*, 361, 2538-2547.
- Omland, T., Pfeffer, M. A., Solomon, S. D., de Lemos, J. A., Rosjo, H., Saltyte Benth, J., Maggioni, A., Domanski, M. J., Rouleau, J. L., Sabatine, M. S., Braunwald, E. 2013. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 61, 1240-9.
- Omland, T., White, H. D. 2017. State of the Art: Blood Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *Clin Chem*, 63, 165-176.
- Parmacek, M. S., Solaro, R. J. 2004. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis*, 47, 159-76.
- Patel, M. R., Dai, D., Hernandez, A. F., Douglas, P. S., Messenger, J., Garratt, K. N., Maddox, T. M., Peterson, E. D., Roe, M. T. 2014. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J*, 167, 846-52.e2.
- Patel, M. R., Peterson, E. D., Dai, D., Brennan, J. M., Redberg, R. F., Anderson, H. V., Brindis, R. G., Douglas, P. S. 2010. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*, 362, 886-95.
- Rosjo, H., Kravdal, G., Hoiseith, A. D., Jorgensen, M., Badr, P., Roysland, R., Omland, T. 2012. Troponin I measured by a high-sensitivity assay in patients with suspected reversible myocardial ischemia: data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 study. *Clin Chem*, 58, 1565-73.
- Roysland, R., Kravdal, G., Hoiseith, A. D., Nygard, S., Badr, P., Hagve, T. A., Omland, T., Rosjo, H. 2012. Cardiac troponin T levels and exercise stress testing in patients with suspected coronary artery disease: the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 study. *Clin Sci (Lond)*, 122, 599-606.
- Sabatine, M. S., Morrow, D. A., de Lemos, J. A., Jarolim, P., Braunwald, E. 2009. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J*, 30, 162-9.
- Safavi, K. C., Li, S. X., Dharmarajan, K., Venkatesh, A. K., Strait, K. M., Lin, H., Lowe, T. J., Fazel, R., Nallamothu, B. K., Krumholz, H. M. 2014. Hospital variation in the use of noninvasive cardiac imaging and its association with downstream testing, interventions, and outcomes. *JAMA Intern Med*, 174, 546-53.
- Samaha, E., Avila, A., Helwani, M. A., Ben Abdallah, A., Jaffe, A. S., Scott, M. G., Nagele, P. 2019. High-Sensitivity Cardiac Troponin After Cardiac Stress Test: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, 8, e008626.
- Saunders, J. T., Nambi, V., de Lemos, J. A., Chambless, L. E., Virani, S. S., Boerwinkle, E., Hoogeveen, R. C., Liu, X., Astor, B. C., Mosley, T. H., Folsom, A. R., Heiss, G., Coresh, J., Ballantyne, C. M. 2011. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 123, 1367-76.

- Schofer, N., Hamm, C., Katus, H. A., Kelm, M., Blankenberg, S. 2014. Kommentar zur dritten allgemeinen Definition des Myokardinfarktes der gemeinschaftlichen ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force. *Der Kardiologe*, 8.
- Senior, R., Monaghan, M., Becher, H., Mayet, J., Nihoyannopoulos, P. 2005. Stress echocardiography for the diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease: a critical appraisal. Supported by the British Society of Echocardiography. *Heart*, 91, 427-36.
- Shave, R., Baggish, A., George, K., Wood, M., Scharhag, J., Whyte, G., Gaze, D., Thompson, P. D. 2010. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol*, 56, 169-76.
- Silber, S. 2019. ESC guidelines 2019 on chronic coronary syndrome (CCS, previously "stable coronary artery disease") : What is new? What is particularly important? *Herz*, 44, 676-683.
- Singulex. 2017a. Bedienungsanleitung für das Sgx Clarity™ System. Alameda [Online im Internet]. URL: www.Singulex.com/IFUs [Stand: 10.03.2019].
- Singulex. 2017b. Sgx Clarity™ cTnI Assay – Gebrauchsanweisung. Alameda [Online im Internet]. URL: www.Singulex.com/IFUs [Stand: 10.03.2019].
- Statistisches Bundesamt. 2020. Todesursachen. [Online im Internet]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html> [Stand: 27.03.2021].
- Takeda, S., Yamashita, A., Maeda, K., Maéda, Y. 2003. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca²⁺-saturated form. *Nature*, 424, 35-41.
- Tanglay, Y., Twerenbold, R., Lee, G., Wagener, M., Honegger, U., Puelacher, C., Reichlin, T., Mann, S., Druey, S., Hochgruber, T., Zurcher, S., Radosavac, M., Kreuzinger, P., Pretre, G., Stallone, F., Hillinger, P., Jaeger, C., Rubini Gimenez, M., Freese, M., Wild, D., Rentsch, K., Osswald, S., Zellweger, M. J., Mueller, C. 2015. Incremental value of a single high-sensitivity cardiac troponin I measurement to rule out myocardial ischemia. *Am J Med*, 128, 638-46.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D. 2019. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*, 40, 237-269.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D., Katus, H. A., Lindahl, B., Morrow, D. A., Clemmensen, P. M., Johanson, P., Hod, H., Underwood, R., Bax, J. J., Bonow, R. O., Pinto, F., Gibbons, R. J., Fox, K. A., Atar, D., Newby, L. K., Galvani, M., Hamm, C. W., Uretsky, B. F., Steg, P. G., Wijns, W., Bassand, J. P., Menasche, P., Ravkilde, J., Ohman, E. M., Antman, E. M., Wallentin, L. C., Armstrong, P. W., Simoons, M. L., Januzzi, J. L., Nieminen, M. S., Gheorghide, M., Filippatos, G., Luepker, R. V., Fortmann, S. P., Rosamond, W. D., Levy, D., Wood, D., Smith, S. C., Hu, D., Lopez-Sendon, J. L., Robertson, R. M., Weaver, D., Tendera, M., Bove, A. A., Parkhomenko, A. N., Vasilieva, E. J., Mendis, S. 2012a. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 126, 2020-35.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., White, H. D. 2007. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 28, 2525-38.
- Thygesen, K., Mair, J., Giannitsis, E., Mueller, C., Lindahl, B., Blankenberg, S., Huber, K., Plebani, M., Biasucci, L. M., Tubaro, M., Collinson, P., Venge, P., Hasin, Y., Galvani, M., Koenig, W., Hamm, C., Alpert, J. S., Katus, H., Jaffe, A. S. 2012b. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 33, 2252-7.

- Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Lindahl, B., Giannitsis, E., Hasin, Y., Galvani, M., Tubaro, M., Alpert, J. S., Biasucci, L. M., Koenig, W., Mueller, C., Huber, K., Hamm, C., Jaffe, A. S. 2010. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 31, 2197-204.
- Turer, A. T., Addo, T. A., Martin, J. L., Sabatine, M. S., Lewis, G. D., Gerszten, R. E., Keeley, E. C., Cigarroa, J. E., Lange, R. A., Hillis, L. D., de Lemos, J. A. 2011. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: insights from a coronary sinus sampling study. *J Am Coll Cardiol*, 57, 2398-405.
- Underwood, S. R., Anagnostopoulos, C., Cerqueira, M., Ell, P. J., Flint, E. J., Harbinson, M., Kelion, A. D., Al-Mohammad, A., Prvulovich, E. M., Shaw, L. J., Tweddel, A. C. 2004. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31, 261-91.
- Venge, P., Johnston, N., Lindahl, B., James, S. 2009. Normal Plasma Levels of Cardiac Troponin I Measured by the High-Sensitivity Cardiac Troponin I Access Prototype Assay and the Impact on the Diagnosis of Myocardial Ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 54, 1165-1172.
- Wagner, A., Mahrholdt, H., Holly, T. A., Elliott, M. D., Regenfus, M., Parker, M., Klocke, F. J., Bonow, R. O., Kim, R. J., Judd, R. M. 2003. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*, 361, 374-9.
- Walter, J., du Fay de Lavallaz, J., Koechlin, L., Zimmermann, T., Boeddinghaus, J., Honegger, U., Strebel, I., Twerenbold, R., Amrein, M., Nestelberger, T., Wussler, D., Puelacher, C., Badertscher, P., Zellweger, M., Fahrni, G., Jeger, R., Kaiser, C., Reichlin, T., Mueller, C. 2020. Using High-Sensitivity Cardiac Troponin for the Exclusion of Inducible Myocardial Ischemia in Symptomatic Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med*.
- Walter, J. E., Honegger, U., Puelacher, C., Mueller, D., Wagener, M., Schaerli, N., Strebel, I., Twerenbold, R., Boeddinghaus, J., Nestelberger, T., Szargary, L., Marbot, S., du Fay de Lavallaz, J., Kaiser, C., Osswald, S., Wild, D., Rentsch, K., Zellweger, M., Reichlin, T., Mueller, C. 2018. Prospective Validation of a Biomarker-Based Rule Out Strategy for Functionally Relevant Coronary Artery Disease. *Clin Chem*, 64, 386-395.
- Welsh, P., Preiss, D., Hayward, C., Shah, A. S. V., McAllister, D., Briggs, A., Boachie, C., McConnachie, A., Padmanabhan, S., Welsh, C., Woodward, M., Campbell, A., Porteous, D., Mills, N. L., Sattar, N. 2019. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. *Circulation*, 139, 2754-2764.
- Westermann, D., Neumann, J. T., Sorensen, N. A., Blankenberg, S. 2017. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*, 14, 472-483.
- White, H. D. 2011. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*, 57, 2406-8.
- Wongpraparut, N., Piyophiprapong, S., Maneesai, A., Sribhen, K., Krittayaphong, R., Pongakasira, R., White, H. D. 2015. High-sensitivity cardiac troponin T in stable patients undergoing pharmacological stress testing. *Clin Cardiol*, 38, 293-9.
- World Health Organization 2005. Handbook for good clinical research practice (GCP) : guidance for implementation. Geneva: World Health Organization.

- World Health Organization. 2020. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Genf [Online im Internet]. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death> [Stand: 27.03.2021].
- World Medical Association 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310, 2191-4.
- Wu, A. H., Apple, F. S., Gibler, W. B., Jesse, R. L., Warshaw, M. M., Valdes, R., Jr. 1999. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem*, 45, 1104-21.
- Zimmermann, F. M., Ferrara, A., Johnson, N. P., van Nunen, L. X., Escaned, J., Albertsson, P., Erbel, R., Legrand, V., Gwon, H. C., Remkes, W. S., Stella, P. R., van Schaardenburgh, P., Bech, G. J., De Bruyne, B., Pijls, N. H. 2015. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*, 36, 3182-8.
- Zot, A. S., Potter, J. D. 1987. Structural aspects of troponin-tropomyosin regulation of skeletal muscle contraction. *Annu Rev Biophys Biophys Chem*, 16, 535-59.

10. Danksagung

Nachfolgend möchte ich den Menschen meinen Dank aussprechen, die mir während der Bearbeitung meiner Dissertation mit Rat und Tat zur Seite standen. Zu nennen sei hier zunächst mein Doktorvater Prof. Dr. Dirk Westermann sowie Herr PD Dr. Christoph Sinning, die die Durchführung der klinischen Studie ermöglicht und mir das Thema überlassen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. Johannes Neumann, der mich während der gesamten Zeit bis zur Fertigstellung meiner Arbeit unterstützt hat und mir immer mit einem offenen Ohr und guten Ratschlägen zur Seite stand.

Ebenso bedanke ich mich bei Alina Goßling für die umfangreiche Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Für die Hilfe bei der Patientenbetreuung und Organisation möchte ich mich bei dem stets freundlichen und hilfsbereiten Team der Nuklearmedizin sowie bei dem Team der Ambulanz des Universitären Herzzentrums herzlich bedanken. Ohne die Schwestern, Pfleger, MTRAs, Ärztinnen und Ärzte dieser Stationen, die mich auf geeignete Patienten aufmerksam machten, wäre die Studie nicht möglich gewesen.

Danken möchte ich außerdem dem Forschungsteam für Molekulare Kardiologie, das mir bei der Analyse der Biomarker behilflich war und stets für eine angenehme Arbeitsatmosphäre gesorgt hat.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Freund, die mich während meines gesamten Studiums begleitet haben. Dank ihrer Hilfe, Verständnis und Geduld waren sie eine wertvolle Unterstützung, haben mir den Rücken freigehalten und mir stets Kraft und Motivation gegeben.

11. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12. 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Lea Paasch