

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen

Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

Der prognostische Nutzen von sensitivem Troponin T bei Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris, nicht nachweisbarem konventionellen Troponinspiegel und Revaskularisation

(Sensitives Troponin bei Patienten mit Angina pectoris)

Katerina Laubner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E.J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. J. Mehilli

2. Univ.-Prof. Dr. H. Deppe

Die Dissertation wurde am 06.10.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.02.2012 angenommen.

Gewidmet meinen lieben Eltern
Josef und Zambeta Laubner

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
I. Einleitung:	6
1. Troponin als Marker der koronaren Herzkrankheiten	6
2. Voraussagekraft des Standard-Troponins	7
3. Limitation des Standard-Troponins	8
4. Bedeutung des hochsensitivem Troponin Ts	9
II. Zielsetzung	14
III. Methodik	15
1. Patienten	15
1.1 Einschlusskriterien	15
1.2 Ausschlusskriterien	15
2. Definitionen	18
3. Biochemische Messungen	20
4. Studienendpunkte	21
4.1 primärer Endpunkt	21
4.2 sekundäre Endpunkte	21
5. Patientennachsorge	22
5.1 während des stationären Aufenthalts	22
5.2 nach dem stationären Aufenthalt	22
6. Statistische Analyse	23
IV. Ergebnisse	25
1. Patientengruppen	25
2. Determinanten des hochsensitiven Troponinspiegels	30
3. unerwünschte klinische Ereignisse im Verlauf	31
4. Vorhersagegenauigkeit des hochsensitiven Troponins	36
V. Diskussion	36
VI. Zusammenfassung	41
VII. Literaturverzeichnis	42
VIII. Danksagung	47

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Troponine in der Muskelzelle	6
Abbildung 2: kardiale Troponinspiegel bei Präsentation, gemessen mit vier hochsensitiven Nachweismethoden und einem konventionellen Troponinassay; gemäß der Enddiagnose	11
Abbildung 3: Studienpopulation	17
Abbildung 4: Die Kaplan-Meier Kurven der Vier-Jahres-Mortalität gemäß den Tertilen des Spiegels an hochsensitivem Troponin T	32
Abbildung 5: unadjustierte (A) und adjustierte (B) Kaplan-Meier Kurven der Vier-Jahres-Mortalität	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische, klinische und angiographische Charakteristika gemäß den Tertilen des hochsensitiven Troponin Ts	26
Tabelle 2: Therapie in Gruppen entsprechend den Tertilen des hochsensitiven Troponin Ts	29
Tabelle 3: Unabhängige prädiktive Faktoren für einen erhöhten Spiegel an hochsensitivem Troponin T	31
Tabelle 4: unerwünschte klinische Ereignisse im Verlauf	34

Verzeichnis der Abkürzungen

ACE	= Angiotensin-Converting-Enzym
ACS	= akutes Koronarsyndrom
AP	= Angina pectoris
CABG	= Coronary Artery Bypass Graft Surgery (Operative Koronarrevaskularisation)
CI	= Konfidenzintervall
CK-MB	= Kreatinkinase-MB
CRP	= C-reaktives Protein
cTnI	= kardiales Troponin I
cTnT	= kardiales Troponin T
GFR	= glomeruläre Filtrationsrate
HR	= Hazard Ratio
IDI	= Integrated Discrimination Improvement
KHK	= Koronare Herzkrankheit
MAD	= arterieller Mitteldruck
NT-proBNP	= N-terminales proBrain natriuretisches Peptid
NYHA	= New York Heart Association
PCI	= perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention)
ROC-Kurven	= Receiver operating characteristic – Kurven

Der prognostische Nutzen von sensitivem Troponin T bei Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris, nicht nachweisbarem konventionellen Troponinspiegel und Revaskularisation

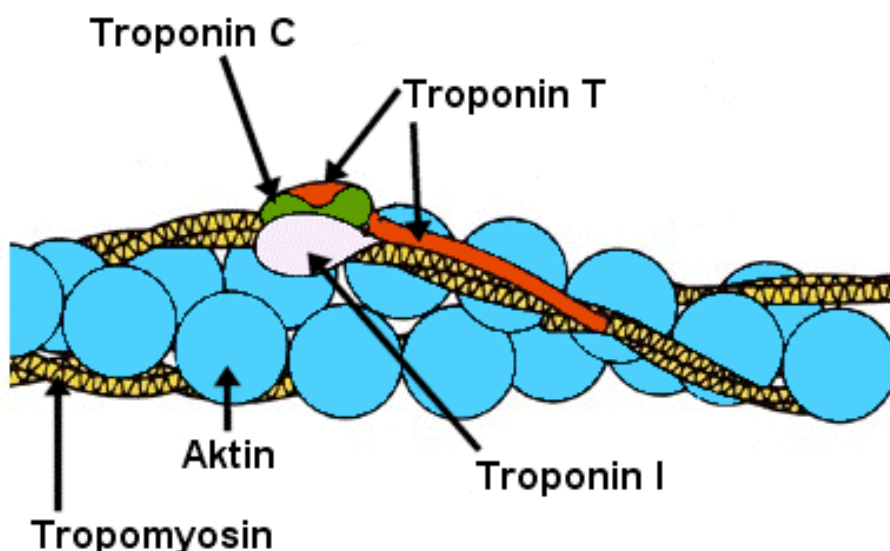
Kurztitel: Sensitives Troponin bei Patienten mit Angina pectoris

I. EINLEITUNG

1. Troponin als Marker der Koronaren Herzkrankheit

Bei den Troponinen handelt es sich um drei Proteinkomplexe, die im Skelett- und auch im Herzmuskel vorkommen. Sie besitzen jeweils drei Untereinheiten: C für die Bindung an Calcium, T für die Bindung an Tropomyosin und I („inhibitory“) für die Bindung an die Aktinfilamente. Zusammen mit Aktin und Myosin bilden die Troponine den Anteil der kontraktile Muskulatur, indem sie das Ineinandergleiten der Aktin- und Myosinfilamente regulieren.

Abbildung 1: Troponine in der Muskelzelle [Hübel, W; Kardiale Troponine (kardiales Troponin T = cTnT, kardiales Troponin I = cTnI) – Übersicht, 2006]



Als kardiales Troponin (TnT und TnI) bezeichnet man das spezielle Troponin, welches nur im Herzmuskel vorkommt. Bei Schädigung der Muskelzellen des Herzens wird unter anderem dieses kardiale Troponin in das Blut freigesetzt und gilt hierbei wegen der hohen Gewebespezifität als aussagekräftigster Biomarker.

2. Voraussagekraft des Standard-Troponins

Erhöhte Blutspiegel an Troponin bzw. an den Untereinheiten cTnT und cTnI können einen Herzschaden anzeigen und – auch bei physiologischem EKG – für diagnostische Zwecke genutzt werden.

Der Normbereich liegt bei $<0,1 \mu\text{g/l}$ und galt bei gesunden Personen bis vor kurzem als nicht nachweisbar, bevor die hochsensitiven Untersuchungsmethoden angewandt wurden.

Bei einem Troponin T-Spiegel von mehr als $0,04 \mu\text{g/l}$ und ein Troponin I-Wert von mehr als $0,1 \mu\text{g/l}$ kann man von einer Schädigung des Herzmuskels ausgehen.

Bei einem Troponin T-Spiegel von mehr als $0,2 \mu\text{g/l}$ beispielsweise besteht der Verdacht auf einen Myokardinfarkt.

Nach einem Myokardinfarkt beginnt der Troponinspiegel nach drei bis acht Stunden anzusteigen und erreicht sein Maximum nach ca. 24 Stunden. Dabei ist die Kinetik der Freisetzung stark von der Höhe des jeweiligen Schadens und der therapeutischen Intervention abhängig. Der Wert ist also gut geeignet, um die Diagnose bzw. das Ausmaß eines Herzinfarktes zu bestimmen sowie auch die Art der Therapie zu wählen und ihren Erfolg zu bestimmen.

Auch zurückliegende Ereignisse lassen sich anhand des Troponinspiegels gut erfassen, da die Konzentration des Troponins ca. ein bis zwei Wochen nach einem kardialen Ereignis erhöht bleibt.

Kardiale Troponine sind also bewährte Biomarker für myokardiale Verletzungen, die im Allgemeinen für die Diagnose von akuten Koronarsyndromen verwendet werden [Morrow DA et al. 2007; 53:552-574].

Der Nachweis von kardialem Troponin liefert laut Morrow et al. eine noch frühere Unterscheidung von myokardialen Verletzungen im Vergleich zu anderen Markern. Des Weiteren korreliert seine Konzentration mit dem Schweregrad der koronaren Herzkrankheit.

Darüber hinaus bestätigte der Zusammenhang eines erhöhten Spiegels an kardialem Troponin und einem höheren Risiko an rezidivierenden kardialen Ereignissen bei Patienten mit einer normalen Konzentration an CK-MB, bei denen der Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom besteht, die klinische Relevanz, dass der zirkulierende Spiegel an Troponinen auch gerade bei denjenigen Patienten aufgedeckt werden sollte, welche zuvor mit einer klinisch instabilen Angina klassifiziert wurden [Morrow DA et al. 2007; 53:552-574].

In einer Langzeitstudie von Zethelius et al. wurden sogar leichteste Erhöhungen des Troponinspiegels über den untersten nachweisbaren Schwellenwert mit einem erhöhten Risiko für eine nachfolgende Mortalität beziehungsweise für einen Myokardinfarkt in Zusammenhang gebracht [Zethelius B et al. 2006; 113: 1071-1078].

Auch in Studien über Patienten, die nach einem akuten Koronarsyndrom stabilisiert wurden fand man heraus, dass geringe, aber persistierende Erhöhungen des Spiegels an cTnI gehäuft bei Patienten nachgewiesen werden können, die nach einer Episode von akuten Koronarsyndromen ohne ST-Strecken-Veränderung stabilisiert wurden. Erhöhungen des cTnI $>0,01\mu\text{g/L}$ galten als Prädiktor für Mortalität während der Langzeit-Patientennachsorge [Eggers KM et al.2007; 116: 1907-1914].

3. Limitation des Standard-Troponins

Trotz einer hohen diagnostischen Aussagekraft und unbestreitbarem Beitrag zur Risikostratifikation von Patienten über ein weites Spektrum an kardiovaskulären Erkrankungen, haben konventionelle Troponin-Nachweisuntersuchungen eine geringe Ansprechempfindlichkeit, besonders dann, wenn sie kurz nach Entstehung der Symptome durchgeführt werden [Keller T et al. 2009; 361: 868-877; Reichlin T et al. 2009: 361:858-867], da auf konventionellem Wege erst ca. sechs Stunden nach Beginn der Symptomatik mit aussagekräftigen Laborwerten zu ist.

Dabei ist besonders die schnelle Identifizierung der jeweiligen Krankheit entscheidend für die Einleitung einer effektiven, evidenz-basierten Behandlung, durch die die Mortalität der jeweiligen Patienten deutlich gesenkt werden könnte. Auch die Elektrokardiographie zeigt sich oft als unzureichend um ein akutes Koronarsyndrom von einem akuten Myokardinfarkt zu unterscheiden, da z.B. eine ST-Strecken-Erhebung auch unter anderen Bedingungen, wie einer akuten Perikarditis, einer linksventrikulären Hypertrophie, einem Linksschenkelblock, dem Brugada-Syndrom oder Anzeichen einer frühen Repolarisation auftreten kann [Reichlin T et al. 2009; 361:858-867].

Des Weiteren verbringen Patienten, bei denen sich anhand der geringen Ansprechbarkeit von konventionellen Troponin-Nachweismethoden ein Myokardinfarkt noch nicht eindeutig ausschließen lässt, teilweise längere Aufenthalte zur Abklärung in Kliniken als oftmals nötig. Auch dies ließe sich durch hochsensitive Untersuchungsmethoden vermeiden.

Die Einführung von hochsensitiven Nachweismethoden führt somit zu einer schnelleren Diagnose und früheren prognostischen Beurteilung des Ausmaßes und der möglichen Therapie der jeweiligen Erkrankung, was die Morbidität und auch die Mortalität signifikant reduzieren kann.

4. Die Bedeutung von hochsensitivem Troponin

Hochempfindliche Nachweisuntersuchungen von kardialem Troponin ermöglichen das Messen der Konzentrationen an kardialem Troponin bei der Mehrzahl von Patienten mit einer Erkrankung der Koronararterien.

Die prognostische Aussagekraft von hochsensitiven kardialen Troponinen bei Patienten mit stabiler und klinisch instabiler Angina, bei denen der Nachweis des Troponinspiegels auf konventionelle Weise nicht möglich ist, ist noch unbekannt.

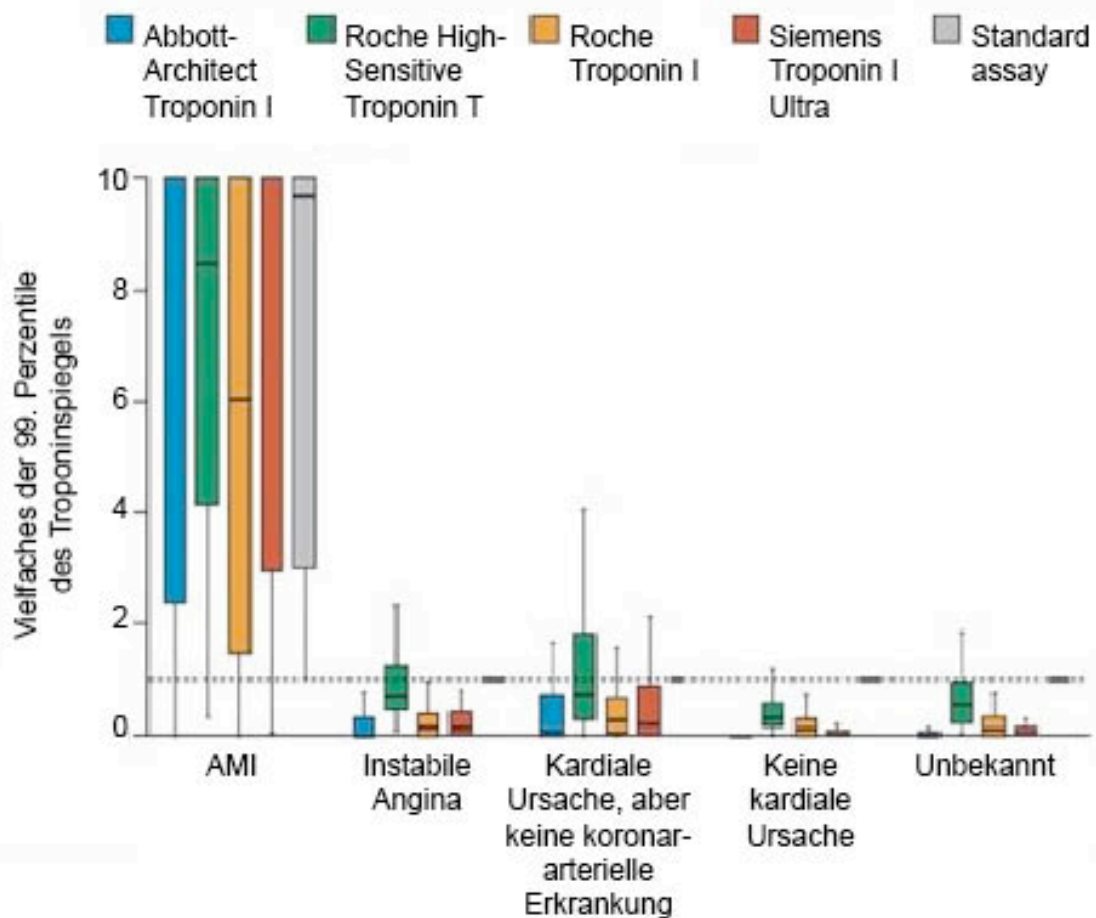
Die erhöhten Spiegel an sensitivem Troponin T bei Patienten mit stabiler oder klinisch instabiler Angina, bei denen ein nicht nachweisbarer konventioneller Troponin T Spiegel vorliegt, stehen in signifikanter Verbindung mit einer verringerten Überlebensrate.

In den letzten Jahren wurden hochempfindliche Untersuchungsmethoden entwickelt, welche die analytische Leistung von kardialem Troponin T und I außerordentlich verbesserten [Apple FS et al. 2008; 54:723-728; Apple FS et al. 2008; 390:72-75; Casals G et al. 2008; 130:964-968; Giannitsis E et al. 2010; 56:254-261; Kavsak PA et al. 2009; 55:573-577; Melanson SE et al. 2007; 128:282-286; van de Kerkhof D et al. 2008; 45:316-317; Venge P et al. 2009; 55:109-116].

Diese Untersuchungen erlauben die Messung von kardialen Troponinkonzentrationen, die ungefähr 10 mal niedriger sind als diejenigen, die mit konventionellen Methoden gemessen werden [Tate JR 2008; 46:1489-1500], wobei sie einen Erfassungsspiegel erreichen, der nahe den physiologischen Konzentrationen dieser Biomarker liegt [Missov ED, De Marco T 1999; 284:1242-1249]. Somit können kardiale Erkrankungen viel früher erkannt, unterschieden und folglich behandelt werden, als es mit den konventionellen Nachweismethoden möglich ist.

So fanden z.B. Reichlin et al. bei ihrer Studie über die frühe Diagnose eines Myokardinfarkts durch hochempfindliche Troponin-Nachweismethoden heraus, dass bei Patienten der kardiale Troponinspiegel zu Beginn des Krankenhausaufenthalts je nach unterschiedlicher End-Diagnose auch unterschiedlich hohe Konzentrationen aufwies: Patienten, deren End-Diagnose eine klinisch instabile AP war, hatten einen signifikant niedrigeren Spiegel an Troponinen als diejenigen, bei denen ein akuter Myokardinfarkt diagnostiziert wurde, jedoch einen ähnlich hohen Spiegel im Vergleich zu Patienten, die andere kardiale Ursachen der Brustschmerzen vorweisen konnten und einen bei weitem höheren Spiegel an Troponinen als diejenigen Patienten, bei denen die finale Diagnose der Brustschmerzen nicht kardialen Ursprungs war [Reichlin T et al. 2009: 361:858-867].

Abbildung 2: kardiale Troponinspiegel bei Präsentation, gemessen mit vier hochsensitiven Nachweismethoden und einem konventionellen Troponinassay; gemäß der Enddiagnose [Reichlin T et al. 2009: 361:858-867]



Jüngste Studien haben gezeigt, dass der hochempfindliche Nachweis von kardialem Troponin die Frühdiagnose von akuten myokardialen Infarkten wesentlich verbessern [Keller T et al. 2009; 361:868-877; Reichlin T et al. 2009: 361:858-867] und die Risikostratifikation von Patienten mit stabiler kongestiver Herzinsuffizienz [Latini R et al. 2007; 116:1242-1249] und akuten Koronarsyndromen [Kavsak PA et al. 2009; 55:1809-1815] ermöglichen kann.

Durch diese hochempfindlichen Nachweismethoden erlangt Troponin T seinen prognostischen Nutzen schon im Bereich von Konzentrationen, die früher nicht einmal feststellbar waren.

In einer Studie über den prognostischen Nutzen sehr geringer Plasmakonzentrationen von Troponin T bei Patienten mit stabilen chronischen Herzerkrankungen fanden Latini et al. heraus, dass Patienten, deren cTnT-Spiegel $>0,01\mu\text{g/l}$ war, eher an einer schweren Herzinsuffizienz litten als diejenigen, deren

Spiegel darunter lag. Die Erhöhung des Spiegels war proportional zur Schwere der Krankheit. Zusätzlich waren diese Patienten älter, meist männlich und eher Diabetiker [Latini R et al. 2007; 116:1242-1249].

In dieser Studie wurde zum ersten Mal mit Daten belegt, dass früher nicht-nachweisbare Konzentrationen an Troponin T einen wichtigen prognostischen Wert im Bezug zu stabilen chronischen Herzfehlern haben. Die kontinuierliche, sehr langsame Freisetzung von Troponinen aus dem Myokard könnte den fortlaufenden Zelltod der kardialen Myozyten widerspiegeln, was bei Tierstudien über post-Myokardinfarkt-bedingte linksventrikuläre Dysfunktionen und bei Menschen mit chronischen Herzfehlern herausgefunden wurde [Latini R et al. 2007; 116:1242-1249]. Falls dieser sehr geringe, aber fortlaufende Schaden des Herzens als entscheidender Faktor für das zirkulierende hochsensitive Troponin angenommen wird, scheint dieses Phänomen unabhängig eines ischämischen Ursprungs dieser Krankheit zu sein.

In einer weiteren Studie über die Kurzzeit- und Langzeit-Risikostratifizierung von Mortalität bzw. einem Myokardinfarkt in Zusammenhang mit dem Spiegel an hochsensitivem Troponin I bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen von Kavsak et al. kam heraus, dass der kombinierte Endpunkt bei Patienten mit einem hochsensitiven Troponin I-Spiegel $\geq 0,01 \mu\text{g/L}$ nach zwei, fünf und zehn Jahren häufiger eintraf als bei Patienten aus der Referenzgruppe [Kavsak PA et al. 2009; 55:1809-1815].

Eine andere wichtige und kürzlich erfolgte Studie von Omland, die Patienten mit stabilen Erkrankungen der Koronararterien behandelte und in die PEACE Studie (Prävention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition) aufgenommen wurde, zeigte ebenfalls, dass erhöhte Spiegel an kardialem Troponin T, die mit einer hochempfindlichen Troponinuntersuchung gemessen wurden, in bedeutsamem Zusammenhang mit dem gehäuften Vorkommen von kardiovaskulär bedingten Todesfällen stand [Omland T et al. 2009; 361:2538-2547].

Nach der Anpassung auf andere unabhängige prognostische Indikatoren (Alter, Geschlecht, Raucher/Nichtraucher, CRP-Werte sowie Spiegel an NT-proBNP) wurden kardiale Troponin-Konzentrationen – gemessen mit der hochsensitiven Untersuchungsmethode – bei Patienten mit stabilen Erkrankungen der Koronararterien noch immer in signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von

kardiovaskulärer Mortalität und Herzscheiden gebracht, nicht jedoch mit Myokardinfarkten [Omland T et al. 2009; 361:2538-2547].

Dieses Ergebnis steht in starkem Kontrast zu den Beobachtungen bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen, bei welchen Troponine als Biomarker akuter kardiovaskulärer Verletzungen aufgrund von Plaquerupturen und intrakoronaren Thrombosen angenommen werden und wiederholte Myokardinfarkte genauer vorhersagen als das Eintreten des Todes oder anderer Herzfehler-begründete Ereignisse [Omland T et al. 2009; 361:2538-2547].

Als Grund für die Freisetzung geringer Spiegel an Troponinen bei Patienten mit stabilen koronararteriellen Erkrankungen schloss man auf Episoden von klinisch stummen Ischämien und kleine Gefäßverschlüsse, entzündliche Prozesse, die Apoptose von Kardiomyozyten, eine reduzierte renale Clearance und eine erhöhte myokardiale Belastung aufgrund von Druck oder Volumenüberladung [Omland T et al. 2009; 361:2538-2547].

Die Erkenntnis, dass Troponin T bei fast allen Teilnehmern der eben beschriebenen Studie gefunden werden konnte, und dass es signifikante prognostische Informationen lieferte, die unabhängig von konventionellen Risikofaktoren und anderen gegenwärtigen Biomarkern, wie z.B. NT-proBNP oder CRP, waren, lässt darauf schließen, dass die Beurteilung von chronischen myokardialen Erkrankungen bei einem niedrigen nachweisbaren Spiegel eine neue Bedeutung repräsentiert, durch welche Kliniker das Risiko bei Patienten mit stabilen koronararteriellen Erkrankungen und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion stratifizieren können [Omland T et al. 2009; 361:2538-2547].

Überdies konnte man feststellen, dass kardiale Troponinspiegel über 0,01 µg/L sowohl unter Patienten, die klinisch unauffällig gegenüber kardiovaskulären Erkrankungen waren, als auch unter denjenigen, die erst kürzlich akute Koronarsyndrome aufwiesen, mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert wurden.

Folglich scheint es plausibel, dass man durch kardiale Troponinspiegel unter der Grenze des konventionell nachweisbaren Bereichs noch weiter zwischen einem hohen Risiko beziehungsweise einem niedrigen Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse unterscheiden kann [Omland T et al. 2009; 361:2538-2547].

Dennoch erzielten die Ausschlusskriterien, die auf das primäre Studienmodell über Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer folgten, eine auserwählte Population, die,

im Vergleich zu anderen Studien, keine Patienten mit einbezogen, bei denen eine vor kurzem stattgefunden oder geplante Revaskularisation bzw. diagnostische Angiographie vorlag [Omland T et al. 2009; 361:2538-2547].

II. ZIELSETZUNG

Angina pectoris ist die häufigste Form der koronaren Herzerkrankung. In der Bevölkerung der vereinigten Staaten ≥ 20 . Lebensjahr wird die Prävalenz von stabiler Angina auf 4,6% geschätzt, was die Vorhersage erlaubt, dass dieser Zustand folglich rund 10,2 Millionen Amerikaner betrifft. Zusätzlich beträgt das Vorkommen einer klinisch instabilen Angina in der Population ≥ 45 . Lebensjahr ungefähr 500 000 Fälle pro Jahr [Lloyd-Jones D et al. 2010; 121:e46-e215]. Des Weiteren besitzt der Großteil der Patienten mit stabilen koronaren Herzerkrankungen kardiale Troponin T-Konzentrationen, die mit konventionellen Untersuchungsmethoden nicht nachweisbar sind [Omland T et al. 2009; 361:2538-2547], wobei Troponin T angeblich bei fast der Hälfte der Patienten mit klinisch instabiler Angina nicht nachweisbar sei [Hamm CW et al. 1999; 340:1623-1629]. Dennoch sind konventionelle Untersuchungen von kardialen Troponin bei der Mehrheit der Patienten mit koronararterieller Erkrankung nicht prognostisch hilfreich. In Anbetracht dieser Fakten scheint es angemessen zu untersuchen, ob die hochsensitiven Troponin-Untersuchungen die Risikovorhersage dieser Patienten weiterhin verbessern kann.

In dieser Studie, an der Patienten mit stabiler oder klinisch instabiler Angina pectoris, die sich einer Revaskularisation unterzogen, teilnahmen und bei denen mit einer konventionellen Untersuchungsmethode das kardiale Troponin T nicht nachweisbar war, ermittelten wir, ob Konzentrationen von kardialen Troponin T, die mit hochempfindlichen Untersuchungsmethoden gemessen wurden, dafür verwendet werden können, diese Patienten hinsichtlich zukünftiger Mortalität oder anderen ungünstigen kardialen Ereignissen zu stratifizieren.

Zusätzlich versuchten wir Faktoren bei diesen Patienten zu ermitteln, die in Zusammenhang mit erhöhten Spiegeln von hochsensitivem Troponin T standen.

III. METHODIK

1. Patienten

Diese Studie bezog sich auf 1057 Patienten mit stabiler (808 Patienten) bzw. klinisch instabiler (249 Patienten) Angina.

1.1 Einschlusskriterien

- Vorhandensein einer stabilen bzw. klinisch instabilen Angina pectoris
- Durchführung einer Revaskularisation (PCI oder CABG)
- Nicht nachweisbarer konventioneller Troponinspiegel ($<0,01\mu\text{g/L}$ unter Verwendung des Analysesystems der vierten Generation; Roche Diagnostics)
- Nachweisbarer hochsensitiver Troponinspiegel

1.2 Ausschlusskriterien

Ohne Rücksicht auf den konventionellen Troponinspiegel schlossen wir schwangere Frauen aus, sowie Patienten, bei denen folgende Eigenschaften vorlagen:

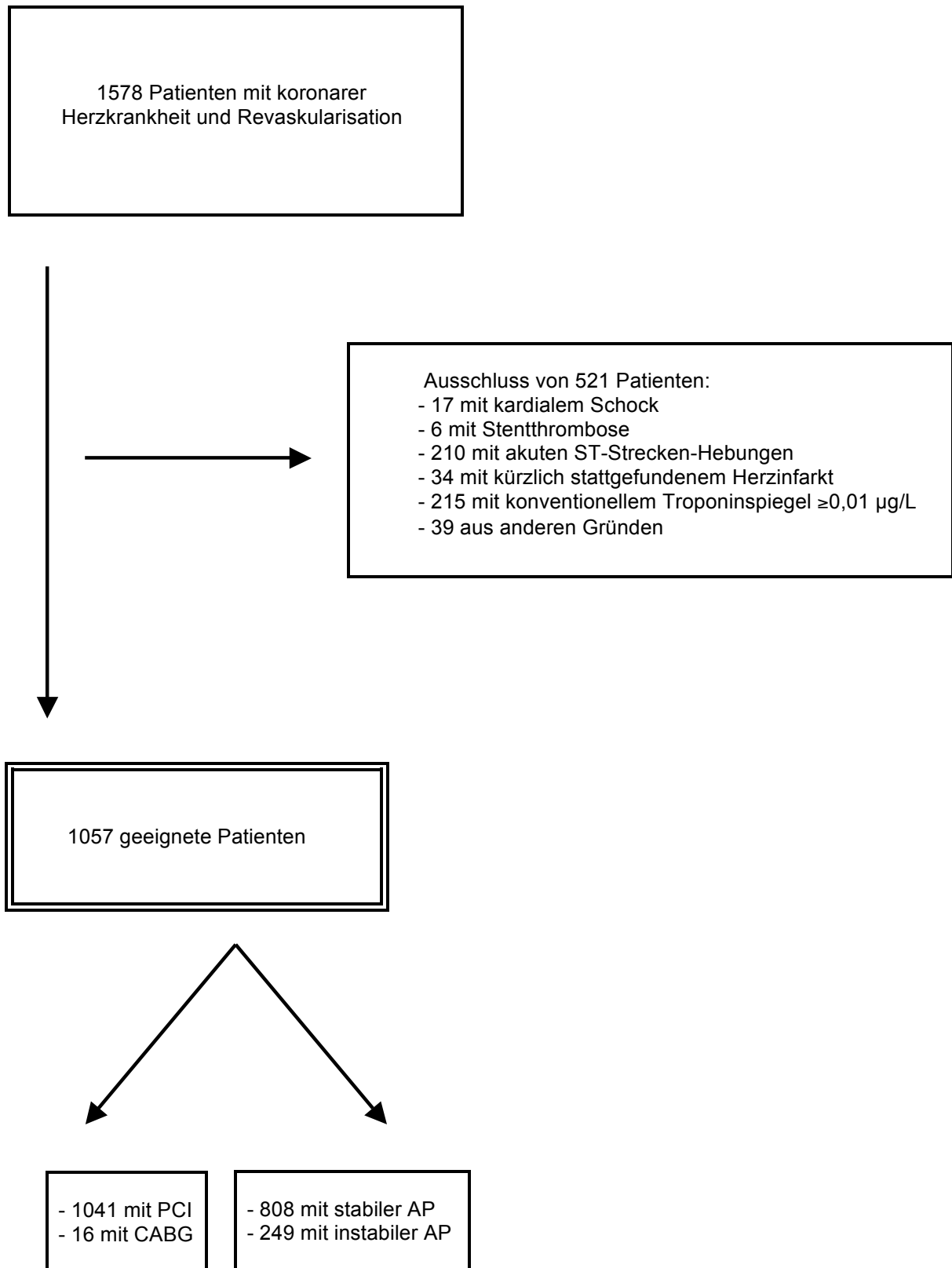
- kardialer Schock
- Stentthrombose
- akuter ST-Strecken-Hebungsinfarkt
- kürzlich stattgefundenem Myokardinfarkt (innerhalb des letzten Monats)
- Nierenerkrankung im Endstadium
- Aortendissektion
- Schlaganfall in den letzten drei Monaten
- bekannte bösartige Tumoren

Im deutschen Herzzentrum sammelten wir von Januar 2005 bis einschließlich Februar 2006 Plasmaproben von 1578 Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die eine Revaskularisationsprozedur benötigten. Wir schlossen 17 Patienten mit kardialem Schock aus, 6 Patienten mit Stentthrombose, 210 Patienten mit akuten ST-Strecken-Hebungen, 34 Patienten mit kürzlich stattgefundenem Herzinfarkt, 215 Patienten deren konventioneller Troponinspiegel $\geq 0,01\mu\text{g/L}$ war sowie 39 Patienten aus anderen Gründen. Dennoch untersuchten wir in dieser Studie 1057 Patienten, die sich entweder einer PCI unterzogen (1041 Patienten, 98,5%) oder einer CABG (16 Patienten). Für den Zweck dieser Studie wurden die Blutproben zum Zeitpunkt der kardialen Katheterisierung gewonnen, bevor jegliche Intervention stattfand. Das

kardiale Troponin T wurde unter Verwendung derselben Plasmaprobe parallel mit der konventionellen als auch mit der hochempfindlichen Untersuchungsmethode gemessen.

Die Studie wurde gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der institutionellen Ethikkommission anerkannt. Alle Patienten gaben eine Einverständniserklärung für das Sammeln von Plasmaproben und für die Auswertung des prognostischen Nutzens von Biomarkern ab.

Abbildung 3: Studienpopulation



2. Definitionen

Für die Charakteristika unserer Studienpopulation verwendeten wir folgende Definitionen:

Die Diagnose der stabilen Angina basierte auf der Anwesenheit von Brustschmerzen, die ihr Verhaltensmuster während der vorangegangenen zwei Monate nicht veränderten.

Eine klinisch instabile Angina wurde auf der Basis einer Crescendo Angina definiert (Zunahme der Anfallsfrequenz bzw. deren Schmerzintensität im Verlauf von Tagen oder Wochen), einer Angina im Ruhezustand beziehungsweise bei minimaler Anstrengung oder bei Neuauftreten einer Angina, wobei elektrokardiographische Diagnosen und kardiale Enzymveränderungen einen akuten Myokardinfarkt ausschließen konnten.

Die angiographische Diagnose der koronaren Herzerkrankung war auf die Anwesenheit von Koronarstenosen mit einer Lumenobstruktion $\geq 75\%$ begründet, welche in mindestens einer der drei großen Koronararterien vorliegen musste.

Eine kongestive Herzinsuffizienz wurde gemäß der New York Heart Association (NYHA) Klassifizierung eingestuft:

NYHA I: Herzerkrankung ohne eine körperliche Limitation. Eine alltägliche körperliche Belastung verursacht weder eine inadäquate Erschöpfung, noch Rhythmusstörungen, noch Luftnot oder Angina pectoris.

NYHA II: Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Eine alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

NYHA III: Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit, jedoch keine Beschwerden in Ruhe. Eine geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

NYHA IV: Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Die Patienten sind bettlägerig.

Die Diagnose eines Myokardinfarkts gründete auf der Entwicklung neu auftretender abnormaler Q Wellen in mehr als 2 angrenzenden präkordialen oder mehr als 2

angrenzenden Extremitätenableitungen oder auf einer Erhöhung der Kreatinkinase-MB (CK-MB) über das Zweifache (über das dreifache für die ersten 48 Stunden nach einer PCI-Prozedur), ausgehend von dem oberen Mindestgrenzwert.

Bei Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterzogen, war ein CK-MB Wert über dem zehnfachen des Mindestgrenzwertes erforderlich um einen peri-prozeduralen Myokardinfarkt zu diagnostizieren.

Wiederholte Revaskularisation wurde als jede neue koronare Bypassoperation oder PCI definiert, die während des Zeitraumes der Patientennachsorge stattfand.

Die Diagnose des Schlaganfalls benötigte eine Zusicherung via Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Kopfes.

Eine arterielle Hypertonie wurde durch das Vorhandensein einer aktiven Behandlung mit Antihypertensiva diagnostiziert oder anderenfalls wenn zu zwei verschiedenen Zeitpunkten ein systolischer Blutdruck von mindestens 140 mm Hg und/oder einen diastolischen Blutdruck von >90 mm Hg auftrat.

Eine Hypercholesterinämie wurde dokumentiert, wenn der Patient bei Aufnahme einen Gesamtcholesterinwert von über 240 mg/dl (6,2 mmol/L) aufwies oder bereits mit Lipidsenkern behandelt wurde.

Als Raucher galt man, wenn man innerhalb der letzten Monate irgendeine Art von Tabak rauchte.

Als Nichtraucher wurde nach den WHO-Kriterien definiert, wer seit mindestens zehn Jahren nicht (mehr) regelmäßig Zigaretten geraucht hatte und als Ex-Raucher wurden Patienten bezeichnet, die mindestens sechs Monate vor Randomisierung aufgehört hatte zu rauchen.

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde definiert, wenn Patienten bereits unter aktiver Behandlung mit Insulin oder oralen Antidiabetika standen. Zu dieser Gruppe gehörten auch Patienten, deren Nüchtern-Blutzuckerwerte mindestens zweimal während des stationären Aufenthaltes über 140 mg/dl erhöht waren oder solche mit einem pathologischen oralen Glucosetoleranztest.

Die glomeruläre Filtrationsrate wurde anhand der Cockcroft-Gault Formel geschätzt,

gestützt auf die Messung des Kreatininspiegels bei Aufnahme. Hierbei wird die GFR überschätzt, da bei dieser Formel die tubuläre Sekretion nicht berücksichtigt wird.

3. Biochemische Messungen

Vor der Koronarangiographie wurden Blutproben in Röhrchen gesammelt, welche Lithium-Heparin als Antikoagulans enthielten. Innerhalb von 30 Minuten wurde das Blut bei Raumtemperatur zentrifugiert, der Plasmaüberschuss wurde sofort getrennt und bei -80°C bis zum Analysenzeitpunkt gefroren gelagert.

Die Plasmakonzentration von kardialem Troponin wurde gemäß den Herstellerangaben mit dem Elecsys®/cobas eTM kardialem-Troponin-T-Enzym-Immunoassay der vierten Generation von Roche Diagnostics quantitativ bestimmt, einem Cobas e 411 Immunoanalysator, der auf der Elektrochemilumineszenztechnologie von Roche Diagnostics beruht.

Bei der Nachweisuntersuchung von hochsensitivem Troponin T handelt es sich um eine Modifizierung der Untersuchung von kardialem Troponin T der vierten Generation: der Fangantikörper ist derselbe, aber der Detektionsantikörper wurde verändert, indem die konstante C1 Region durch eine menschliche IgG C1 Region ersetzt wurde. Die Empfindlichkeit wurde durch ein vergrößertes Probenvolumen und einer Reagensoptimierung verbessert.

Der Ausdruck „limit of blank“ beschreibt generell die höchste wahrnehmbare Analytkonzentration, die gefunden werden kann, wenn Replikate einer analytfreien Blindprobe getestet werden.

Unser „limit of blank“, welches mit der Konzentration korreliert, unter der analytfreie Proben mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% gefunden werden, beträgt $\leq 0,003 \mu\text{g}$ pro Liter für die hochsensitive Troponinuntersuchung und $0,001 \mu\text{g}$ pro Liter für die Untersuchung mit dem kardialen Troponinassay der vierten Generation.

Die funktionelle Empfindlichkeit, welche die niedrigste Analytkonzentration beschreibt, die reproduzierbar mit einer Richtzahl von $\leq 10 \%$ gemessen werden kann, beträgt $\leq 0,013 \mu\text{g}$ pro Liter für die hochempfindliche kardiale

Troponinuntersuchung und $0,030 \mu\text{g}$ pro Liter für die Untersuchung mit dem Troponinassay der vierten Generation. In einer Studie, welche die hochempfindliche Troponinuntersuchung anhand von 616 augenscheinlich gesunden Versuchspersonen beurteilte, wurde die obere Bezugsgrenze bei $0,0135 \mu\text{g}$ pro Liter für die gesamte Bezugspopulation festgelegt [Giannitsis E et al. 2010; 56:254-261].

Messungen des N-terminalen probrain natriuretischen Peptids (NT-proBNP) wurden mit einem Cobas e 411TM Immunoanalysator (Roche Diagnostics) durchgeführt. Der Roche NT-proBNP Sandwich Elektrochemilumineszenzassay verwendet zwei polyklonale Antikörper, welche in der Lage sind Epitope zu erkennen, die im N-terminalen Segment (1-76) des ProBNP (1-108) lokalisiert sind. Die funktionale Empfindlichkeit beträgt <50 pg/ml.

Die quantitative Bestimmung des C-reaktiven Proteins wurde mittels eines Cobas INTEGRA 800TM Analysator (Roche Diagnostics) durchgeführt. Der Nachweis des CRP basiert auf dem Grundsatz des Prinzips der turbidimetrisch gestützten Messung von Partikeln, bei welcher menschliches CRP mit Latexpartikeln agglutiniert, die mit monoklonalen anti-CRP-Antikörpern ummantelt sind. Die untere Nachweisgrenze der Untersuchung beträgt 0,71mg/L. Erwartete Werte für Erwachsene sind <5 mg/L.

4. Studienendpunkte

4.1 primärer Endpunkt

- Gesamtmortalität innerhalb von vier Jahren

4.2 sekundäre Endpunkte

- Kardiovaskuläre Mortalität innerhalb von vier Jahren
- nicht-tödliche Myokardinfarkte innerhalb von vier Jahren
- wiederholte Revaskularisation innerhalb von vier Jahren
- Schlaganfall innerhalb von vier Jahren

5. Patientennachsorge

5.1 während des stationären Aufenthalts

Während des stationären Aufenthalts wurden jeweils vor, als auch 8, 16 und 24 Stunden nach der Revaskularisation und anschließend täglich die Kreatinkinase mit ihrem herzspezifischem Isoenzym MB, das Hämoglobin und der Hämatokrit, die Thrombozytenzahl und auch das Kreatinin bestimmt. Lediglich vor der Revaskularisation wurde der Cholesterinwert und HbA1c gemessen. Ein Elektrokardiogramm wurde täglich gemacht. Außerdem wurde am Tag nach der Revaskularisation die Punktionsstelle an der Leiste mittels Duplexsonographie auf etwaige vaskuläre Komplikationen hin untersucht.

5.2 nach dem stationären Aufenthalt

Die Nachsorge-Information wurde durch erstmals nach einem Monat und darauffolgend durch jährlich stattfindende Telefonanrufe erhalten. Hierbei wurden folgende Informationen erfragt:

- postinterventioneller klinischer Verlauf, das derzeitige Allgemeinbefinden oder neu aufgetretene kardiale Beschwerden oder Komplikationen
- die derzeitige Medikation: eine Änderung in der Dosis oder Art der Einnahme bzw. deren Regelmäßigkeit sowie das Auftreten von Nebenwirkungen
- eine Anschlussbehandlung oder etwaige erneute Krankenhausaufenthalte seit dem letzten Kontakt

Das Sammeln der Grundcharakteristika der Patienten sowie deren Nachsorge-Information und die Entscheidung über nachteilige Ereignisse wurde von medizinischem Personal durchgeführt, in Unkenntnis über die klinische Diagnose, die erhaltene Therapie oder die Spiegel an hochsensitivem Troponin T.

Falls ein Patient einen Krankenhausaufenthalt in einer anderen Klinik als der unseren angab, wurden die entsprechenden Dokumente (Arztbrief, Laborwerte, EKG, Angiogramme) angefordert.

Wenn zusätzliche Informationen, über die der Patient selbst keine Auskunft geben konnte, nötig waren, wurden behandelnde Hausärzte bzw. Kardiologen oder Verwandte kontaktiert.

Patienten, welche unter kardialen Beschwerden litten, wurden umgehend in die kardiale Ambulanz einbestellt und unterzogen sich einer kompletten klinischen, elektrokardiographischen sowie Labor-Untersuchung.

Generell wurden alle Patienten nach 6 Monaten und anschließend jährlich zu einer erneuten Untersuchung in die Klinik einbestellt und eine etwaige Restenose revaskularisiert. Des Weiteren wurden die Patienten darauf hingewiesen, sich im Falle kardialer Symptome wie z.B. dem Auftreten von Brustschmerzen, selbstständig und umgehend in unserer Klinik bzw. ihrem Hausarzt oder Kardiologen vorzustellen.

Informationen über Todesfälle wurden von Krankenhausakten eingeholt, von Sterbeurkunden oder von Telefonkontakten mit Verwandten der Patienten oder den behandelnden Ärzten.

Jegliche Informationen wurden von uns genauestens dokumentiert.

6. Statistische Analyse

Die Ergebnisse werden als Median (25. Und 75. Perzentile), Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder absolute Zahlen und Anteile in Prozent angegeben. Die Verteilung der Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test anhand einer Stichprobe analysiert. Dies ist ein Test auf die Übereinstimmung von Wahrscheinlichkeitsverteilungen, wobei geprüft wird, ob eine Zufallsvariable einer zuvor angenommenen Wahrscheinlichkeitsverteilung folgt.

Grundsätzliche Daten wurden mit dem Chi-Quadrat Test verglichen, bei dem man die Verteilungseigenschaften einer statistischen Grundgesamtheit überprüft.

Fortlaufende Daten mit verschobener Verteilung wurden mit dem Kruskal-Wallis Rangsummentest verglichen, einem parameterfreien statistischen Test, der es im Rahmen einer Varianzanalyse ermöglicht zu vergleichen, ob sich verschiedene unabhängige Stichproben bezüglich einer ordinalskalierten Variable in ihrem Mittelwert unterscheiden.

Überlebensanalysen wurden aufgeführt indem wir die Kaplan-Meier Methode anwendeten, durch welche man die Wahrscheinlichkeit schätzt, dass bei einem Versuchsobjekt ein bestimmtes Ereignis innerhalb eines Zeitintervalls nicht eintritt. Um die unabhängigen Korrelate des hochsensitiven Troponinspiegels zu identifizieren verwendeten wir ein lineares Regressionsmodell. Alle Variablen der Tabelle 1 wurden in das Modell eingetragen.

Hochsensitives Troponin und NTproBNP wurden nach logarithmischer Transformation in das Modell eingegeben.

Receiver operating characteristic (ROC) Kurven wurden ausgelegt um die Empfindlichkeit und Genauigkeit von hochsensitivem kardialen Troponin T betreffend der Vier-Jahres-Mortalität zu bemessen. ROC Kurven dienen der Bewertung und Optimierung von Analyse-Strategien, da sie visuell die Effizienzabhängigkeit mit der Fehlerrate für verschiedene Parameterwerte darstellen. Ein Cox-Modell mit proportionalem Ausfallrisiko, bei dem gleichzeitig der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable untersucht werden kann, wurde mit einer rückwärtsgerichteten Auswahlmethode verwendet um den Zusammenhang zwischen hochsensitivem Troponin T und der Vier-Jahres-Mortalität zu bemessen, was die Errechnung einer adjustierten Hazard Ratio mit 95%iger Sicherheitswahrscheinlichkeit ermöglichte. Alle Variablen der Tabelle 1 wurden in das Modell eingegeben. Hochsensitives Troponin T und NTproBNP wurden nach logarithmischer Transformation in das Modell eingegeben.

Die proportionale Risikoannahme wurde anhand der Gramsch und Therneau Methode [Grambsch P et Therneau T 1994; 81:515-526] überprüft und in allen Fällen erfüllt, in denen wir das Cox-Modell mit proportionalem Ausfallrisiko verwendeten. Die Trennschärfe des Modells hinsichtlich der Mortalität mit und ohne Einbeziehung von hochsensitivem Troponin T wurde laut Pencina et al. [Pencina MJ et al. 2008; 27:157-172] mittels der Berechnung der c Statistik anhand des Cox Modells mit

proportionalem Ausfallsrisiko und der integrierten Unterscheidungsverbesserung (integrated discrimination improvement (IDI)) beurteilt.

Bei allen durchgeführten Analysen verwendeten wir das S-plus Statistikpaket (S-PLUS, Insightful Corp, Seattle, Washington). Alle Tests waren zweiseitig und P-Werte unter 0,05 galten als Indikator für die statistische Aussagekraft.

IV. ERGEBNISSE

1. Patientengruppen

Der mit der Hochempfindlichkeitsuntersuchung gemessene Troponin T Spiegel (Median [Interquartilbereich]) betrug 0,008 µg pro Liter [0,005 bis 0,014] µg pro Liter.

Mit den Tertilen des hochsensitiven Troponin Ts ergaben sich drei Patientengruppen:

- Unteres Tertil mit niedrigem Troponin T-Spiegel: 337 Patienten mit $<0,006$ µg Troponin T pro Liter
- Mittleres Tertil mit mittlerem Troponin T-Spiegel: 360 Patienten mit 0,006 bis $\leq 0,012$ µg Troponin T pro Liter
- Oberes Tertil mit hohem Troponin T-Spiegel: 360 Patienten mit $\geq 0,012$ µg Troponin T pro Liter

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patienten gemäß den Tertilen des hochsensitiven Troponin Ts. Die Medikation bei Entlassung wird in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Demographische, klinische und angiographische Charakteristika gemäß den Tertilen des hochsensitiven Troponin Ts

Eigenschaft	Unteres Tertil (n = 337)	Mittleres Tertil (n = 360)	Oberes Tertil (n = 360)	P Wert
Hochsensitives cTnT - µg/L (Median [IQR])	0,005 [0,0044; 0,0055]	0,008 [0,007; 0,010]	0,017 [0,014; 0,0201]	<0,001
Alter – Jahre	63,4 [56,3; 68,7]	67,2 [60,9; 73,6]	72,0 [65,8; 78,3]	<0,001
Frauen (%)	84 (24,9)	77 (21,4)	94 (26,1)	0,306
Body mass index - kg/m ²	26,8 [24,5; 29,4]	26,8 [24,8; 29,4]	27,4 [24,7; 30,1]	0,156
Diabetes (%)	63 (18,7)	89 (24,7)	130 (36,1)	<0,001
Arterielle Hypertonie (%)	216 (64,1)	250 (69,4)	267 (74,2)	0,016
Raucher (%)	60 (17,8)	44 (12,2)	33 (9,2)	0,003
Hypercholesterinämie (%)	261 (77,4)	267 (74,2)	263 (73,1)	0,384
Diagnose (%)				0,066
Stabile Angina	266 (78,9)	282 (78,3)	260 (72,2)	
Instabile Angina	71 (21,1)	78 (21,7)	100 (27,8)	
Vorangegangener Myokardinfarkt (%)	100 (29,7)	116 (32,2)	162 (45,0)	<0,001
Vorangegangene Bypassoperation (%)	36 (10,7)	52 (14,4)	83 (23,1)	<0,001
NYHA Klasse (%)				<0,001

I	240 (71,2)	234 (65,0)	196 (54,4)	
II	95 (28,2)	114 (31,7)	143 (39,7)	
III	2 (0,6)	12 (3,3)	20 (5,6)	
IV	0 (0)	(0)	1 (0,3)	
Vorhofflattern (%)	8 (2,4)	14 (3,9)	28 (7,8)	<0,001
NT-proBNP - pg/ml	144,8 [69,2; 280,9]	217,6 [99,6; 449,4]	486,6 [223,7; 1269,5]	<0,001
C-reaktives Protein - mg/L	1,64 [0,78; 3,61]	1,61 [0,85; 3,82]	2,03 [0,94; 5,09]	0,008
GFR - ml/min	96,4 [78,2; 115,7]	87,3 [72,2 ; 106,4]	72,9 [55,1; 96,6]	<0,001
MAD - mmHg	100,0 [89,1; 107,1]	99,2 [87,8; 110,0]	100,0 [89,9; 110,0]	0,373
Schweregrad der KHK (%)				<0,001
Ein-Gefäß-Erkrankung	78 (23,1)	53 (14,7)	35 (9,7)	
Zwei-Gefäß-Erkrankung	103 (30,6)	86 (23,9)	78 (21,7)	
Drei-Gefäß-Erkrankung	156 (46,3)	221 (61,4)	247 (68,6)	
Mehrfäß-Erkrankung	259 (76,9)	307 (85,3)	325 (90,3)	<0,001
LV Auswurffraktion (%)	60,0 [55,0; 65,0]	59,5 [52,0; 63,0]	55,0 [45,0; 60,0]	<0,001

Angaben als Median [Interquartilbereich] oder als Anzahl der Patienten(%)

IQR bezeichnet den Interquartilbereich; NT-proBNP, N-terminales probrain natriuretisches Peptid;

NYHA, New York Heart Association

Anhand der Tabelle lässt sich erkennen, dass die überwiegend männlichen Teilnehmer der Studie in den höheren Tertilen jeweils auch ein höheres Durchschnittsalter hatten und bei allen der Body Mass Index erhöht war. In jedem Tertil litten die Patienten mit über 70 % an einer Hypercholesterinämie. Aus der Tabelle deutlich ersichtlich ist der jeweils mit dem Anstieg der Troponinkonzentration ebenso steigende Anteil der Diabetiker (folglich sank die glomeruläre Filtrationsrate mit steigender Troponinkonzentration) sowie der Anteil an Patienten, die an einer arteriellen Hypertonie litten.

Der Anteil an gegenwärtigen Rauchern sank mit steigendem Troponinspiegel. Es litten deutlich mehr Patienten an einer stabilen Angina pectoris als an einer klinisch instabilen, wobei der prozentuale Anteil an Patienten mit stabiler Angina jedoch mit steigendem Troponinspiegel leicht sank und mit klinisch instabiler Angina stieg.

Mit höheren Troponinwerten stieg auch jeweils die Anzahl an Patienten, die einen vorangegangenen Myokardinfarkt erlitten – im dritten Tertil waren dies 45% - und auch der Anteil an Patienten, die eine vorangegangene Bypass-Operation erhielten stieg mit jedem Tertil.

Auffallend ist, dass die Anzahl an Patienten, die in die NYHA Klasse I eingeteilt wurden, mit steigender Troponinkonzentration abnahm, jedoch der Anteil an Patienten der NYHA Klasse II-IV im jeweils höheren Tertil ebenso wie die Troponinwerte zunahm.

Eine ähnliche Verteilung findet sich bei der Einteilung der Patienten anhand ihrer Gefäßerkrankung: Litten die Patienten an 1 bzw. 2 erkrankten Gefäßen, sank ihr Anteil mit jedem höheren Tertil. Umgekehrt war es bei Patienten mit 3 oder mehr erkrankten Gefäßen.

Mit steigender Troponinkonzentration erhöhte sich auch die Anzahl an Patienten mit Vorhofflattern, ihre linksventrikuläre Auswurffraktion verringerte sich zunehmend. Der mittlere Blutdruck war in allen drei Tertilen relativ konstant.

Die höchsten Konzentrationen an C-reaktivem Protein wurden bei Patienten des dritten Tertils gefunden. Signifikant war die mit jedem Tertil steigende Konzentration des NT-proBNP der Patienten.

Tabelle 2: Therapie in Gruppen entsprechend den Tertilen des hochsensitiven Troponin Ts

Eigenschaft	Unteres Tertil (n = 337)	Mittleres Tertil (n = 360)	Oberes Tertil (n = 360)	P Wert
Revaskularisation (%)				0,012
PCI	335 (99,4)	357 (99,2)	349 (97,1)	
Bypassimplantation	2 (0,6)	3 (0,8)	11 (2,9)	
Therapie bei Entlassung (%)				
Aspirin	336 (99,7)	359 (99,7)	359 (99,7)	0,998
Thienopyridine	335 (99,4)	355 (98,6)	354 (98,3)	0,414
Beta-Blocker	334 (99,1)	344 (95,6)	347 (96,4)	0,017
ACE -Hemmer oder Angiotensin II-Blocker	318 (94,4)	348(96,7)	344 (95,6)	0,337
Statine	323 (95,9)	357 (99,2)	349 (96,9)	0,020
Nitrate	5 (1,5)	4 (1,1)	6 (1,7)	0,814

Angaben als Anzahl der Patienten (%)

ACE bezeichnet Angiotensin-Converting Enzym

Die prozentuale Verteilung der Therapie der Patienten unterschied sich in den jeweiligen Tertilen nicht signifikant, wobei der größte Anteil der Patienten eine perkutane Koronarintervention erhielt und nur wenige Patienten eine Koronararterien-Bypassimplantation.

Auch die Medikation bei Entlassung unterschied sich nicht sehr mit steigenden Troponinkonzentrationen. Fast allen Patienten wurden Aspirin, Thienopyridine, Beta-Blocker, ACE-Hemmer oder Angiotensin II Rezeptorblocker und Statine verschrieben, nur sehr wenige Patienten bekamen Nitrate als Medikation.

2. Determinanten des hochsensitiven Troponin T Spiegels

Unabhängige Determinanten des hochsensitiven Troponin T Spiegels wurden bestimmt, indem ein multivariablen lineares Regressionsmodell verwendet wurde, welches alle Variablen beinhaltet, die in Tabelle 1 aufgelistet sind. Folgende Variablen wurden von dem Modell als unabhängig mit dem erhöhten Spiegel an hochsensitivem Troponin T in Verbindung stehend identifiziert:

- fortgeschrittenes Alter
- männliches Geschlecht
- höherer Body Mass Index
- das Vorliegen von Diabetes
- instabile Angina
- eine erhöhte NYHA Klasse
- eine reduzierte linksventrikuläre Auswurfraction
- ein erhöhter Spiegel an NT-proBNP (= N-terminales Fragment der B-Form des natriuretischen Peptids; inaktive, größere Form als BNP, welches bei einem Dehnungsreiz des Herzens für eine erhöhte Natriumausscheidung sorgt)
- eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate und
- ein erhöhter Spiegel an C-reaktivem Protein.

Hypercholesterinämie korrelierte umgekehrt proportional aber signifikant mit dem Troponin T Spiegel.

Die genaue Verteilung ist in Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 3: Unabhängige prädiktive Faktoren für einen erhöhten Spiegel an hochsensitivem Troponin T

Variable	Beta Koeffizient [95% Konfidenzintervall]	P Wert
Alter	0,009 [0,004 bis 0,027]	<0,001
Weibliches Geschlecht	-0,165 [-0,260 bis -0,487]	0,001
Body Mass Index	0,030 [0,019 bis 0,089]	<0,001
Diabetes	0,135 [0,030 bis 0,398]	0,004
Hypercholesterinämie	-0,103 [-0,192 bis -0,305]	0,040
Instabile Angina	0,106 [0,016 bis 0,314]	0,018
Linksventrikuläre Auswurfraction	- 0,007 [-0,012 bis -0,022]	0,001
NYHA Klasse	0,043 [-0,028 bis 0,128]	0,002
NT-proBNP	0,159 [0,117 bis 0,472]	<0,001
GFR	- 0,005 [-0,007 bis -0,016]	<0,001
C-reaktives Protein	0,005 [0,001 bis 0,014]	0,005

Hochsensitives Troponin und N-terminales probrain natriuretisches Peptid (NT-proBNP) wurden nach logarithmischer Transformation in das multivariable lineare Regressionsmodell eingegeben.

3. unerwünschte klinische Ereignisse im Verlauf

die Vier-Jahres-Nachsorge wurde bei allen außer 103 Patienten vollständig durchgeführt.

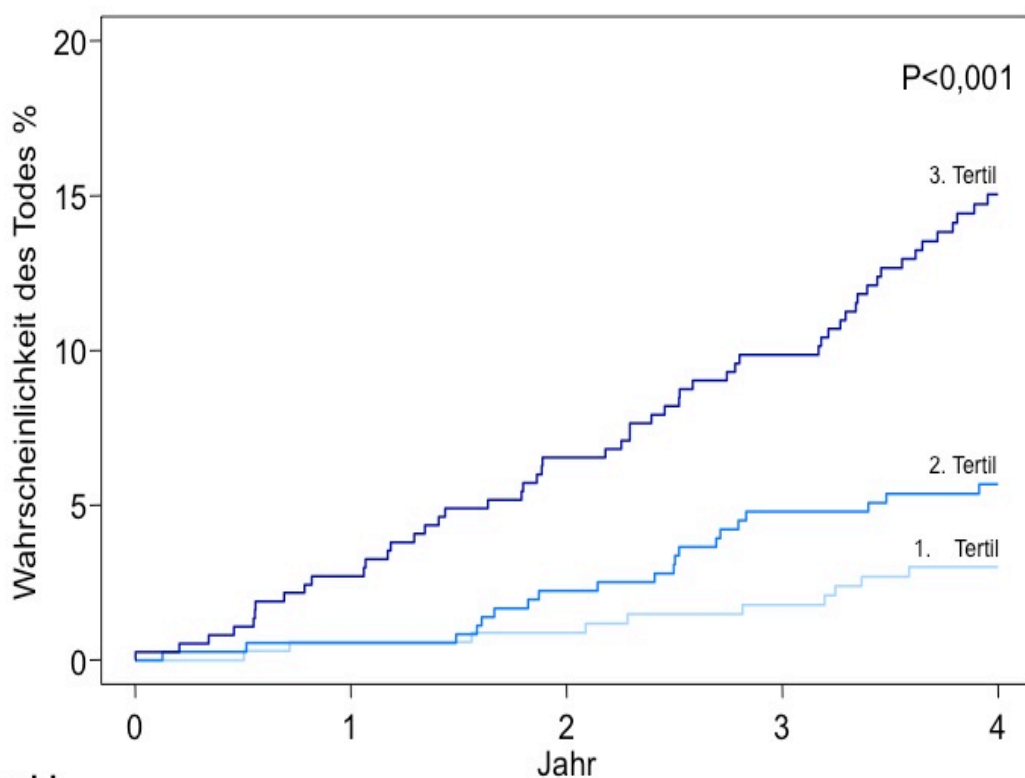
Bei Patienten mit einem kürzerem Follow-up als vier Jahren betrug das Median [Interquartilbereich] Follow-up 40,9 [14,8 bis 44,0] Monate ohne Differenz in den verschiedenen Tertilen des hochsensitiven Troponin Ts (P=0,923).

Während des Nachsorgezeitraums gab es 83 Todesfälle. Die Konzentration des hochsensitiven Troponin T betrug 0,008 [0,004 bis 0,013] µg pro Liter bei Überlebenden im Gegensatz zu 0,014 [0,009 bis 0,021] µg pro Liter bei Nichtüberlebenden (P<0,001).

Der Spiegel an sensitivem Troponin war ein unabhängiger Prädiktor für die Vier-Jahres-Mortalität (adjustierte Hazard Ratio = 1,47 mit einer 95%igen Sicherheitswahrscheinlichkeit 1,17 bis 1,84, $P < 0,001$ für jede Einheitserhöhung im natürlichen Logarithmus des sensitiven Troponin T).

Es gab 10 Todesfälle im unteren Tertil, 20 Todesfälle im mittleren Tertil und 53 Todesfälle im oberen Tertil des hochsensitiven Troponin T (die Kaplan-Meier Schätzung der Vier-Jahres-Mortalität betrug 3,1%, 5,8% beziehungsweise 15,4%; die unadjustierte Hazard Ratio [HR] = 2,42 mit einem 95%igem Konfidenzintervall [CI] von 1,77 bis 3,32, $P < 0,001$ für jeden Tertil-Zuwachs).

Abbildung 4: Die Kaplan-Meier Kurven der Vier-Jahres-Mortalität gemäß den Tertilen des Spiegels an hochsensitivem Troponin T



Risikoanzahl

3. Tertil	374	358	340	323	249
2. Tertil	366	356	347	334	276
1. Tertil	346	336	333	325	253

Unter den Patienten mit stabiler Angina (n=808 Patienten) gab es 6 Todesfälle im unteren Tertil, 17 Todesfälle im mittleren Tertil und 33 Todesfälle im oberen Tertil des hochsensitiven Troponin Ts (die Kaplan-Meier Schätzung der Vier-Jahres-Mortalität betrug 2,4%, 6,3% beziehungsweise 13,2%; unadjustierte HR = 2,35 mit einem 95%igem CI von 1,76 bis 3,42; P<0,001 für jeden Tertil-Zuwachs).

Unter den Patienten mit klinisch instabiler Angina (n=249 Patienten) gab es 4 Todesfälle im unteren Tertil, 3 Todesfälle im mittleren Tertil und 20 Todesfälle im oberen Tertil des hochsensitiven Troponin Ts (die Kaplan-Meier Schätzung der Vier-Jahres-Mortalität betrug 6,0%, 3,9% beziehungsweise 21,1%; unadjustierte HR = 2,48 mit einem 95%igem CI von 1,38 bis 4,48; P=0,003 für jeden Tertil-Zuwachs).

52 Todesfälle (63% aller Todesfälle) waren kardiovaskulären Ursprungs. Von diesen traten 6 Todesfälle im unteren Tertil auf, 9 im mittleren und 37 im oberen Tertil des hochsensitiven Troponin T (die Kaplan-Meier Schätzung der Vier-Jahres-Mortalität betrug 1,9%, 2,6% beziehungsweise 11,1%; unadjustierte HR = 2,92 mit einem 95%igem CI von 1,90 bis 4,48; P<0,001 für jeden Tertil-Zuwachs).

Nicht-tödliche Myokardinfarkte traten bei 35 Patienten ein: bei 10 Patienten im unteren Tertil, bei 14 Patienten im mittleren Tertil und bei 11 Patienten im oberen Tertil des hochsensitiven Troponinspiegels (die Kaplan-Meier Schätzung betrug 3,3%, 4,0% beziehungsweise 3,3%; P=0,760).

7 Patienten erlitten einen Schlaganfall: 3 Patienten im unteren Tertil, kein Patient im mittleren Tertil und 4 Patienten im oberen Tertil des hochsensitiven Troponinspiegels (die Kaplan-Meier Schätzung betrug 1,0%, 0,0% beziehungsweise 1,2%; P=0,148).

Eine wiederholte Revaskularisation wurde bei 136 Patienten im unteren Tertil durchgeführt, bei 139 Patienten im mittleren Tertil und bei 144 Patienten im oberen Tertil des hochsensitiven Troponinspiegels (die Kaplan-Meier Schätzung betrug 41,7%, 39,9%, beziehungsweise 42,2%; P=0,788).

Tabelle 4: unerwünschte klinische Ereignisse im Verlauf

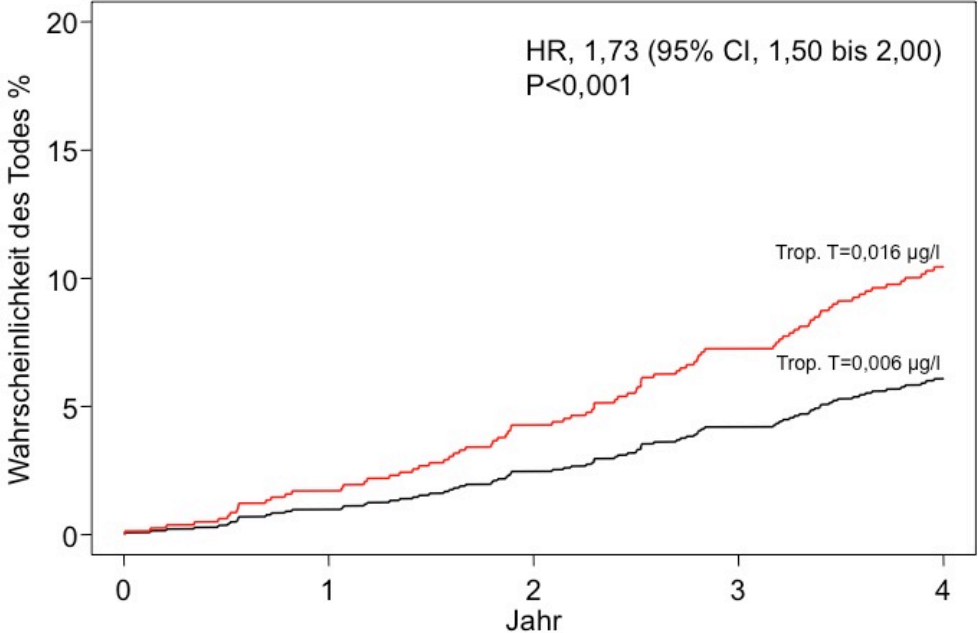
	Unteres Tertil n = 337	Mittleres Tertil n = 360	Oberes Tertil n = 360
Todesfälle	10	20	53
- stabile AP	6	17	33
- instabile AP	4	3	20
- kardiovaskulär	6	9	37
Nicht-tödliche Myokardinfarkte	10	14	11
Schlaganfälle	3	-	4
Wiederholte Revaskularisation	136	139	144

Das multivariable Cox-Modell mit proportionalem Ausfallsrisiko bei rückwärtsgerichteter variabler Auswahlmethode identifizierte vier Variablen als unabhängige Korrelate der Vier-Jahres-Mortalität:

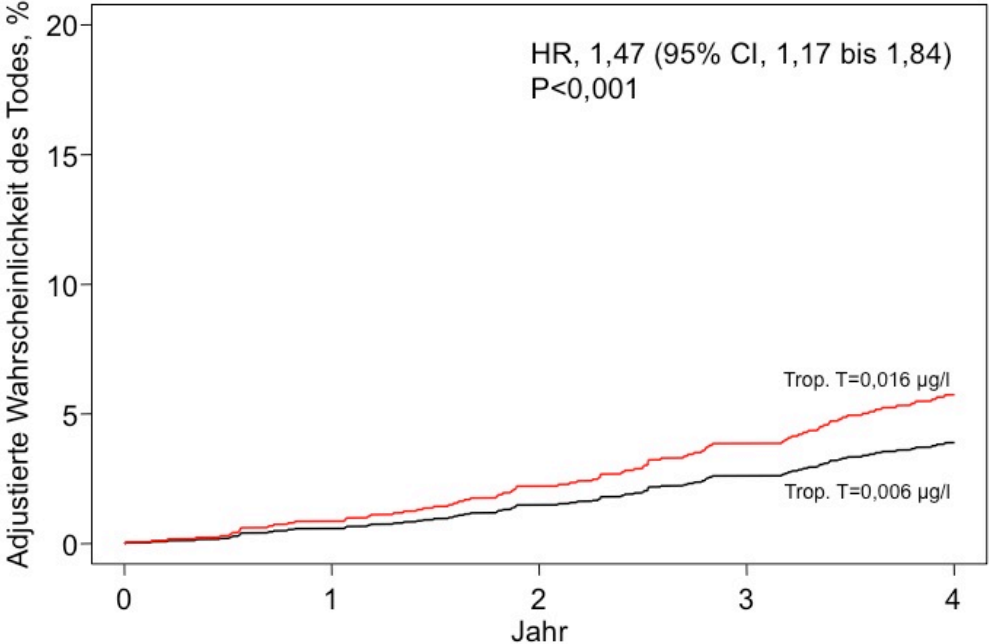
- hochsensitives Troponin (angepasste HR=1,47 mit 95%igem CI von 1,17 bis 1,85; P<0,001 für jede Einheitserhöhung im natürlichen Logarithmus des Spiegels an hochsensitivem Troponin T)
- das Alter (angepasste HR=2,71 mit 95%igem CI von 2,06 bis 3,56; P<0,001 für jeden Alterszuwachs von 10 Jahren)
- Rauchen (angepasste HR=2,35 mit 95%igem CI von 1,18 bis 4,68; P=0,015 im Vergleich zu Nichtrauchern) und
- die linksventrikuläre Auswurffraktion (angepasste HR=1,41 mit 95%igem CI von 1,19 bis 1,67; P<0,001 für jede Senkung der linksventrikulären Auswurffraktion um 10 %).

Abbildung 5: Unadjustierte (A) und adjustierte (B) Kaplan-Meier Kurven der Vier-Jahres-Mortalität, welche für eine Einheitserhöhung im natürlichen Logarithmus des hochsensitiven Troponin Ts unter Verwendung des univariablen und multivariablen Cox-Modells mit proportionalem Ausfallsrisiko berechnet wurden.

A)



B)



4. Vorhersagegenauigkeit des hochsensitiven Troponins

Für den Endpunkt der Gesamtmortalität betrug die Fläche unter der ROC Kurve des hochsensitiven Troponin Ts 0,742 (95%iges CI von 0,702 bis 0,781; $P < 0,001$). Der genaueste Schwellenwert von hochsensitivem Troponin für die Vorhersage einer Vier-Jahres-Mortalität betrug 0,016 μg pro Liter und entsprach dem fünften Quintil des Spiegels an hochsensitivem Troponin T. Es gab 38 Todesfälle unter den 212 Patienten mit einem hochsensitivem Troponin T Spiegel $\geq 0,016 \mu\text{g}$ pro Liter und 45 Todesfälle unter den 845 Patienten mit einem hochsensitivem Troponin T Spiegel $< 0,016 \mu\text{g}$ pro Liter (die Kaplan-Meier Schätzung der Mortalität betrug 18,8% beziehungsweise 5,5%; unadjustierte HR=3,60 mit 95%igem CI von 2,34 bis 5,55; $P < 0,001$).

Für den Endpunkt der Gesamtmortalität betrug die c Statistik des Modells ohne Einbeziehung des hochsensitiven Troponins 0,766. Nachdem wir das hochsensitive Troponin hinzufügten erhöhte sich die c Statistik auf 0,782. Die IDI für den Endpunkt der Gesamtmortalität wurde berechnet. Die Einbeziehung von hochsensitivem Troponin im multivariablen Modell wurde mit einer signifikanten Verbesserung der Trennschärfe des Modells hinsichtlich der Vorhersage der Vier-Jahres-Mortalität in Zusammenhang gebracht (absolute IDI=0,009, relative IDI=6,6%; $P = 0,032$).

V. DISKUSSION

In dieser Studie beurteilten wir den prognostischen Nutzen von kardialem Troponin T, gemessen mit einer hochempfindlichen Troponin-Nachweismethode, bei Patienten mit stabiler (überwiegend) oder klinisch instabiler Angina, die sich alle einer Revaskularisation unterzogen haben und bei welchen die zirkulierenden Spiegel von kardialem Troponin T mit der konventionellen Troponin-Nachweisuntersuchung nicht feststellbar waren. Kardiales Troponin T wurde gleichzeitig mit der konventionellen und der hochempfindlichen Nachweismethode gemessen, was dazu beitrug, die Studienpatienten genauestens abzugrenzen. Die Hauptergebnisse der Studie können wie folgt zusammengefasst werden:

1.) bei Patienten mit stabiler oder klinisch instabiler Angina, bei denen das kardiale Troponin T mit konventionellen Untersuchungsmethoden nicht nachweisbar war, sind die zirkulierenden Spiegel von kardialem Troponin T - gemessen mit einer hochsensitiven Troponin-Nachweismethode - ein aussagekräftiger Prädiktor für die Langzeit-Gesamtmortalität sowie für die kardiale Mortalität.

Indem sehr niedrige Spiegel von zirkulierendem kardialem Troponin nachgewiesen werden, welche mit konventionellen Methoden nicht nachweisbar sind, kann durch die hochempfindliche Troponinuntersuchung verlässlich das Mortalitätsrisiko bei dem weitaus größten Teil der Patienten mit Erkrankung der Koronararterien stratifiziert werden.

Im umgekehrten Fall sagten zirkulierende Spiegel von kardialem Troponin T, die mit den hochempfindlichen Troponin T Nachweismethoden gemessen wurden, nicht das Auftreten von nichttödlichen Myokardinfarkten, Schlaganfällen oder die Notwendigkeit einer Revaskularisation über den gleichen Zeitraum voraus.

2.) die hochempfindliche Troponin T Untersuchung erweitert den prognostischen Nutzen von Troponinmessungen auf eine große Gruppe von Patienten mit symptomatischen Erkrankungen der Koronararterien, bei denen konventionelle Troponinuntersuchungen unempfindlich sind.

3.) erhöhte zirkulierende Spiegel an kardialem Troponin T, die mit Hochempfindlichkeitsuntersuchungen erfasst werden und die nicht im Rahmen myokardialer Nekrosen auftreten, spiegeln ein noch ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil wider und können als ein einheitlicher Hinweis auf ein generelles kardiovaskuläres Risiko genutzt werden.

Diese Erkenntnisse werden durch jüngste Studien von Omland et al. über Patienten mit stabilen Erkrankungen der Koronararterien, die sich keiner Koronarrevaskularisation unterzogen, gestützt [Omland T et al. 2009; 361:2538-2547]. In dieser letztgenannten Studie wurden in der Tat nicht nachweisbare Spiegel von kardialem Troponin mit der konventionellen Untersuchungsmethode angenommen, gestützt auf die vergleichenden Empfindlichkeiten von hochempfindlichen und konventionellen Methoden, aber nicht auf direkte Messungen, wie es in unsere Studie der Fall war. Wie dem auch sei, sowohl die

Studie von Omland et al. als auch unsere Studie berichten von der Existenz eines signifikanten Zusammenhangs zwischen erhöhten Spiegel an kardialen Troponin T und langfristigen Sterblichkeitsraten sowie dem nur begrenzten Nutzen dieser Biomarker, ein zukünftiges Auftreten von nichttödlichen myokardialen Infarkten vorherzusagen.

Bezugnehmend auf die erhöhten Spiegel an zirkulierenden Troponinen ist die vorherrschende Meinung, dass sie akute myokardiale Erkrankungen repräsentieren, da sie typischer Weise im Zusammenhang mit akuten myokardialen Nekrosen erscheinen [Zethelius B et al. 2006; 113:1071-1087; Hamm CW et al. 1999; 340:1623-1629, Eggers KM et al. 2008; 29:2252-2258, Wallace TW et al. 2006; 113:1958-1965].

Die gegenwärtige Studie zeigte, dass erhöhte Spiegel an kardialen Troponin T unterhalb des Bereiches, der mit konventionellen Methoden erfasst werden kann, unabhängig und ohne Zweifel mit einer Reihe von allgemein anerkannten kardiovaskulären Risikofaktoren in Zusammenhang gebracht wurden. Die Einbeziehung von kardialen Troponin T in das multivariable Modell verminderte die prädiktive Bedeutung viele dieser Faktoren, es hob sogar ihren unabhängigen Zusammenhang mit der Mortalität auf.

Diese Erkenntnisse können zwei Schlussfolgerungen nach sich ziehen.

Erstens bietet der Zusammenhang von erhöhten Spiegel an zirkulierenden kardialen Troponinen mit einem eher ungünstigen kardiovaskulären Risiko eine Erklärung, warum erhöhte Spiegel an kardialen Troponinen ein erhöhtes Risiko für Mortalität vorhersagen.

Zweitens können die erhöhten Spiegel an zirkulierenden Troponinen, die nicht im Zusammenhang mit akuten myokardialen Nekrosen auftreten und deren Messungen durch die Verwendung von hochempfindlichen Nachweismethoden möglich ist, generell als einheitlicher Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko betrachtet werden.

Erhöhte kardiale Troponin T Spiegel ($\geq 0,01 \mu\text{g pro Liter}$) werden nur in 0,7% der generellen Population vorgefunden [Wallace TW et al. 2006; 113:1958-1965]. Der

Nutzen von hochempfindlichen Troponinuntersuchungen ermöglichte den Nachweis von zirkulierendem kardialem Troponin bei fast allen gesunden Probanden, was die Möglichkeit nach sich zieht, dass eine geringe Menge an Troponin auch unter normalen Gegebenheiten in menschlichem Plasma zirkulieren könnte [Venge P et al. 2009; 54: 1165-1172].

Schätzungen erlauben die Vorhersage, dass Plasma-physiologische Konzentrationen von kardialem Troponin in einem Bereich von 0,0001 bis 0.0002 µg pro Liter [Missov ED et De Marco T 1999; 284:175-185] vorliegen und es gilt als hypothetisiert, dass dieser Spiegel aus einem fortlaufenden mikroskopisch kleinem Verlust von Kardiomyozyten während des normalen Lebens [Olivetti G et al. 1995; 26:1068-1079] oder aus der Erneuerung von Kardiomyozyten [Bergmann O et al. 2009; 324:98-102] resultiert.

Verschiedene Faktoren könnten die Erhöhung des zirkulierenden Spiegels über diese Grenzen erklären.

Höhere Spiegel an zirkulierendem kardialem Troponin bei Männern [Eggers O et al. 2009; 55:85-92] könnten theoretisch anhand der größeren Herzmasse von Männern im Vergleich zu Frauen erklärt werden.

Die Halbwertszeit von kardialem Troponin ist mit zwei Stunden kurz [Gerhard W et al. 1991; 37:1405-1411]. Gelöste kardiale Troponine werden zu Fragmenten abgebaut, die klein genug sind um von den Nieren gesunder Probanden ausgeschieden zu werden. Eine beeinträchtigte renale Clearance könnte die Anhäufung dieser Fragmente verursachen und somit die erhöhten Spiegel an kardialem Troponin bei Patienten mit Nierenschäden erklären [Diris JH et al. 2004; 109:23-25].

Diabetes könnte via einer Anzahl an verschiedenen Mechanismen die Erhöhungen des kardialen Troponinspiegels begünstigen: eine erhöhte ventrikuläre Masse, eine Prädisposition für stumme Ischämien, mikrovaskuläre Obstruktionen sowie toxische Auswirkungen von Metaboliten bei abnormalen Konzentrationen [Wallace TW et al. 2006; 113:1958-1965; Unger RH 2002; 53:319-336].

Altersbedingte Erhöhungen von zirkulierenden kardialen Troponinen werden mit einer Häufung von kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit einer beeinträchtigten

Herzleistungsfähigkeit in fortgeschrittenem Alter in Verbindung gebracht [Eggers KM et al. 2008; 29:2252-2258].

Abgesehen von der Troponinfreisetzung bei atherothrombotisch vermittelter myokardialer Nekrose, was zu einer tödlichen Unterbrechung des Sarkolemms führt, sind andere zelluläre Mechanismen der Troponinfreisetzung aus Kardiomyozyten nur unklar definiert.

Dennoch können einige vermeintliche Mechanismen angeboten werden.

Kardiale Troponine werden vorwiegend über Tropomyosin an die Aktinfilamente der Sarkomere gebunden; nur 6% bis 8% des Troponin T und 3% bis 8% des Troponin I liegen frei (gelöst) im Zytoplasma der Kardiomyozyten vor [Bleier J et al. 1998; 44:1912-1918; Katus HA et al. 1991; 67:1360-1367].

Eine mechanische Belastung auf Myozyten, die durch Druck oder Volumenüberladung verursacht wird, aktiviert intrazelluläre Metalloproteinasen, die das Troponin in Fragmente abbaut, welche in der Lage sind, die Zellmembran zu durchkreuzen [Hessel MH et al. 2008; 85:90-95], oder sie kann kleinere Membranunterbrechungen verursachen, die unversehrten Troponinmolekülen ermöglicht, aus der Zelle hervorzutreten [Page E et al. 1992; 71:159-173]. Eine erhöhte mechanische Belastung und eine gesteigerte Rate an Kardiomyozytennekrose könnten die Steigerung des Troponinspiegels bei Patienten mit sogar nur geringer Ausprägung von kongestiver Herzinsuffizienz erklären [Hotchkiss RS et al. 2009; 361:1570-1538].

Kardiales Troponin könnte im Rahmen einer myokardialen Ischämie, bei der keine Nekrose verursacht wird, freigesetzt werden, und zwar über die Ausbildung von Ischämie-induzierten membranartigen Bläschen, die sich von der Membran der Kardiomyozyten abschnüren und gebundenen zytoplasmatischen Inhalt mit gelösten kardialen Troponinen freisetzen [Hickman PE et al. 2010; 411:318-323].

Da Patienten mit stabiler Angina wiederholte Ischämieepisodes erfahren, könnte dies die erhöhten Spiegel an zirkulierenden Troponinen bei diesen Patienten erklären. Diese Mechanismen bieten eine zusätzliche Unterstützung bei der Feststellung, dass erhöhte Spiegel an zirkulierenden kardialen Troponinen, die nicht im Zusammenhang mit myokardialen Nekrosen stehen, generell ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko widerspiegeln könnten.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Schlussendlich stehen die erhöhten Spiegel an kardialem Troponin T, gemessen mit einer Hochempfindlichkeitsuntersuchung bei Patienten mit stabiler oder klinisch instabiler Angina, bei denen mit konventionellen Methoden kein nachweisbares kardiales Troponin T gemessen werden konnte, in signifikantem Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko an Langzeit-Gesamtmortalität sowie kardialer Mortalität. Im Vergleich zu konventionellen Untersuchungen erweitert die hochempfindliche Nachweismethode beträchtlich den Anteil von Patienten mit stabiler oder klinisch instabiler Angina, der von der prognostischen Information, welche durch Troponin T Messungen geboten wird, profitiert.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Ler R, Murakami MM. Use of the Centaur TnI-Ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2008;54:723-728.

Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Ler R, Murakami MM, Benoit MO, Levy C, Dumas C, Paul JL. Use of the bioMerieux VIDAS troponin I ultra assay for the diagnosis of myocardial infarction and detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2008;390:72-75.

Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabe-Heider F, Walsh S, Zupicich J, Alkass K, Buchholz BA, Druid H, Jovinge S, Frisen J. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009;324:98-102.

Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, Mair J. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem*. 1998;44:1912-1918.

Casals G, Filella X, Auge JM, Bedini JL. Impact of ultrasensitive cardiac troponin I dynamic changes in the new universal definition of myocardial infarction. *Am J Clin Pathol*. 2008;130:964-968.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.

Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation*. 2004;109:23-25.

Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, Venge P, Lindahl B. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clin Chem*. 2009;55:85-92.

Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation*. 2007;116:1907-1914.

Eggers KM, Lind L, Ahlstrom H, Bjerner T, Ebeling Barbier C, Larsson A, Venge P, Lindahl B. Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. *Eur Heart J*. 2008;29:2252-2258.

Gerhardt W, Katus H, Ravkilde J, Hamm C, Jorgensen PJ, Peheim E, Ljungdahl L, Lofdahl P. S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem*. 1991;37:1405-1411.

Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56:254-261.

Grambsch P, Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994;81:515-526.

Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;340:1623-1629.

Hessel MH, Michielsen EC, Atsma DE, Schalijs MJ, van der Valk EJ, Bax WH, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP, van der Laarse A. Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Exp Mol Pathol*. 2008;85:90-95.

Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AH, Roberts MS. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*. 2010;411:318-323.

Hübl W (2006): Kardiale Troponine (kardiales Troponin T = cTnT, kardiales Troponin I = cTnI) – Übersicht http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_troponin.htm
Stand: 11.08.2010

Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell death. *N Engl J Med*. 2009;361:1570-1583.

Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991;67:1360-1367.

Kavsak PA, MacRae AR, Yerna MJ, Jaffe AS. Analytic and clinical utility of a next-generation, highly sensitive cardiac troponin I assay for early detection of myocardial injury. *Clin Chem*. 2009;55:573-577.

Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:868-877.

van de Kerkhof D, Peters B, Scharnhorst V. Performance of the Advia Centaur second-generation troponin assay TnI-Ultra compared with the first-generation cTnI assay. *Ann Clin Biochem*. 2008;45:316-317.

Kavsak PA, Wang X, Ko DT, MacRae AR, Jaffe AS. Short- and long-term risk stratification using a next-generation, high-sensitivity research cardiac troponin I (hs-cTnI) assay in an emergency department chest pain population. *Clin Chem*. 2009;55:1809-1815.

Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116:1242-1249.

Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215.

Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol*. 2007;128:282-286.

Missov ED, De Marco T. Clinical insights on the use of highly sensitive cardiac troponin assays. *Clin Chim Acta*. 1999;284:175-185.

Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AH, Christenson RH, Apple FS, Francis G, Tang W. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2007;53:552-574.

Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1068-1079.

Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2538-2547.

Page E, Upshaw-Earley J, Goings G. Permeability of rat atrial endocardium, epicardium, and myocardium to large molecules. Stretch-dependent effects. *Circ Res*. 1992;71:159-173.

Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157-172; discussion 207-112.

Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buergle C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858-867.

Tate JR. Troponin revisited 2008: assay performance. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:1489-1500.

Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*. 2002;53:319-336.

Venge P, James S, Jansson L, Lindahl B. Clinical performance of two highly sensitive cardiac troponin I assays. *Clin Chem*. 2009;55:109-116.

Venge P, Johnston N, Lindahl B, James S. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1165-1172.

Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, Wians F, Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation*. 2006;113:1958-1965.

Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation*. 2006;113:1071-1078.

VIII. DANKSAGUNG

Für die Bereitstellung des Themas meiner Arbeit möchte ich dem Direktor des Deutschen Herzzentrums und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, Herrn Professor Dr. med. Albert Schömig, danken.

Bei Frau Professor Dr. med. Julinda Mehilli bedanke ich mich ganz besonders und herzlich für die freundliche und lehrreiche Unterstützung und Hilfe bei der Erstellung meiner Arbeit und ihrer Korrektur.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe sehr herzlich, vor allem Frau Fatima Rodrigues und Frau Heike Paul, für ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie und für die lehrreiche Zeit und Hilfe während meiner klinischen Arbeit.