

Aus dem Institut für Klinische Chemie
Prof. Dr. med. J. Schanz und Dr. med. L. Binder
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Diagnostische Vergleichbarkeit der kardialen Troponine I und T.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Laura Elisa Fraune

aus

Berlin

Göttingen 12.10.2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Referent/in: Prof. Dr. rer. nat. A. R. Asif

Ko-Referent/in: PD Dr. med. A. Sandek

Datum der mündlichen Prüfung: 14.11.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Diagnostische Vergleichbarkeit der kardialen Troponine I und T" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

doi:10.53846/goediss-9536

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden publiziert:

(Eidizadeh et al. 2021)

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IV
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Bedeutung kardiale Biomarker	1
1.2 Das akute Koronarsyndrom.....	2
1.2.1 Definition Myokardinfarkt.....	2
1.2.2 Diagnostische Verfahren.....	3
1.2.3 Therapiemöglichkeiten.....	6
1.3 Kardiale Troponine als Biomarker	8
1.3.1 Historischer Überblick	8
1.3.2 Struktur und Funktion.....	10
1.3.3 Troponine in der Blutbahn	12
1.3.4 Freisetzungskinetik.....	14
1.3.5 Hochsensitive <i>assays</i> zur Messung des Troponin I und T.....	16
1.4 Ziele der Arbeit	19
2 MATERIAL & METHODEN.....	20
2.1 Studiendesign.....	20
2.2 Methoden.....	21
2.2.1 Hoch sensitive kardiale Troponin I Messung	21
2.2.2 Hoch sensitive kardiale Troponin T Messung.....	22
2.2.3 Plasma-Kreatinin Messung	23
2.3 Statistik.....	24
2.3.1 Deskriptive Statistik.....	24
2.3.2 Vierfeldertafeln.....	25
2.3.3 Dynamik positiver Troponinverläufe.....	26
2.3.4 Korrelation nach Pearson.....	26
2.3.5 Einfache und linear gemischte Effektmodelle	26
2.3.6 ROC-Analysen.....	27
2.4 Einzelfallanalysen	28
2.5 Software.....	29
3 ERGEBNISSE.....	30
3.1 Deskriptive Analysen.....	30
3.1.1 Patientenkollektiv.....	30
3.1.2 Analyse Patientendaten und Werte	32

3.2	Vergleichsanalyse Troponin I und T	35
3.2.1	Vierfeldertafeln zur Darstellung diskrepanter Troponinverläufe.....	35
3.2.2	Analyse der Dynamik bei positiven Troponinverläufen.....	38
3.3	Korrelationsanalysen für Troponin und Kreatinin	39
3.4	Abhängigkeitsanalysen der Einflussfaktoren auf Troponin	42
3.5	ROC-Analysen	42
3.5.1	ROC-Analyse für alle cTn-Werte.....	45
3.5.2	ROC-Analyse für alle cTn-Werte mit eGFR > 60 ml/min/1,73m ²	46
3.5.3	ROC-Analyse für alle cTn-Werte mit e GFR < 60 ml/min/1,73m ²	48
3.5.4	ROC-Analyse für männliche Patienten.....	49
3.5.5	ROC-Analyse für weiblichen Patienten.....	51
3.5.6	Vergleich der ROC-Analysen untereinander.....	52
3.6	Einzelfallanalysen	55
4	DISKUSSION	58
4.1	Diskussion des Studiendesigns	58
4.1.1	Ziele der Studie.....	58
4.1.2	Limitationen der Studie.....	58
4.1.3	Diskussion der Methodik.....	60
4.2	Diskussion der Ergebnisse	62
4.2.1	Diskrepanz Troponin I und T.....	62
4.2.2	Unterschiede Troponin I und T unter Bachtung der Konzentrationsdynamik.....	67
4.2.3	Diskrepanzen Troponin I und T in Bezug auf Nierenfunktion.....	71
4.2.4	Geschlechts- und altersabhängige <i>cutoffs</i>	77
4.3	Fazit und Aussicht	80
5	ZUSAMMENFASSUNG	81
6	LITERATURVERZEICHNIS	83

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Troponinstruktur	11
Abbildung 2: Darstellung eines Kardiomyozyten.....	13
Abbildung 3: Freisetzungskinetik cTn.....	15
Abbildung 4: Datendarstellung im <i>flow-chart</i>	31
Abbildung 5: Box-Plot Darstellung der Altersverteilung	34
Abbildung 6: Korrelation cTnI gegen cTnT	40
Abbildung 7: Korrelation cTnI gegen Kreatinin.....	41
Abbildung 8: Korrelation cTnT gegen Kreatinin.....	41
Abbildung 9: ROC-Analyse für alle cTn-Werte gemeinsam.....	46
Abbildung 10: ROC-Analyse aller cTn- Werte mit eGFR > 60 ml/min/1,73 ²	47
Abbildung 11: ROC-Analyse für alle cTn-Werte mit eGFR < 60 ml/min/1,73m ²	49
Abbildung 12: ROC-Analyse für alle männlichen Patienten	50
Abbildung 13: ROC-Analyse für alle weiblichen Patienten	52
Tabelle 1: Zusammenfassung eGFR-Formeln	24
Tabelle 2: Einteilung der CKD-Stadien.....	24
Tabelle 3: Zusammengefasste Darstellung aller Proben und Patientendaten.....	33
Tabelle 4: Zusammenfassung aller 4-Felder-Tafeln	37
Tabelle 5: Darstellung positiver Troponinfälle bezüglich des Vorliegens eines akuten Koronarsyndroms.....	38
Tabelle 6: Darstellung der ICD-10-GM-Codes.....	44
Tabelle 7: Zusammenfassung ROC-Analyse.....	54
Tabelle 8: Darstellung von 64 Patientenfällen	57

Abkürzungsverzeichnis

ACS	akutes koronares Syndrom
AMI	akuter Myokardinfarkt
AOPP	<i>advanced oxidation protein products</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartataminotransferase
AUC	<i>area under the curve</i>
BMS	<i>bare metal stent</i>
CK	Kreatinkinase
CKD	<i>chronic kidney disease</i>
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CK-MB	<i>creatin kinase muscle-brain</i>
CLSI	Clinical & Laboratory Standards Institute
CMIA	Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
CTO	chronischer Koronarverschluss
DEB	<i>drug eluting balloon</i>
DES	<i>drug eluting stent</i>
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DRG	<i>diagnosis related group</i>
eGFR	<i>estimated</i> Glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ESRD	<i>end stage renal disease</i>
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
GGT	Gammaglutamyltransferase
g. a.	geschlechtsabhängig
g. u.	geschlechtsunabhängig
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
hs	hoch sensitiv
ICD-10-GM	<i>international classification of diseases, german modifikation</i> , 10. Revision
IIM	idiopathisch entzündliche Myopathie
kDa	kilo Dalton
KDIGO	<i>kidney disease-improving global outcomes</i>
KHK	koronare Herzerkrankung
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	<i>low density</i> Lipoprotein
LoD	<i>limit of detection</i>
MI	Myokardinfarkt
MRI	<i>magnet resonanz imaging</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
NT-pro BNP	<i>n-terminales pro brain natriuretic peptid</i>
NPV	negativer prädiktiver Wert

PCI	perkutane Koronare Intervention
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	positiver prädiktiver Wert
PTCA	perkutane Coronar-Angioplastie
RAGE	<i>receptor for advanced glycation end products</i>
ROC	<i>receiver operating characteristics</i>
ROS	Reaktiven Sauerstoffspezies
RLE	relative Lichteinheit
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TnC	Troponin
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VLDL	<i>very-low density</i> Lipoprotein

1 EINLEITUNG

1.1 Bedeutung kardiale Biomarker

Durch bessere Prävention und verbesserte Behandlungsmöglichkeiten war es seit den 1940er Jahren gelungen, die Anzahl an Herz-Kreislauf-Erkrankungen in weiten Teilen der Welt zu reduzieren. Seit den 1970ern verzeichnete man einen kontinuierlichen Rückgang, dennoch sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach wie vor Todesursache Nr. 1 in Deutschland, in großen Teilen Europas und der USA (Havranek et al. 2015). Innerhalb Europas zeigt sich vor allem in westeuropäischen Ländern, dass immer weniger Menschen an einer ischämischen Herzerkrankung leiden, Vorreiter ist hier Frankreich. In Osteuropa hingegen ist der Rückgang weniger deutlich, wobei Litauen den letzten Platz belegt (Hartley et al. 2016). Ein aktueller Blick in die USA hingegen zeigt ein gegenläufiges Bild. Risikofaktoren, wie Adipositas, Diabetes oder physische Inaktivität werden stetig mehr, wobei mit einem Anstieg von Herz-Kreislauf-Erkrankungen von mehr als 10 % bis zum Jahr 2030 gerechnet wird (Heidenreich et al. 2013). In Zahlen ausgedrückt, sterben europaweit jährlich rund vier Millionen Menschen aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung, das macht 45 % aller Todesfälle insgesamt aus (Townsend et al. 2016). In Deutschland liegt die chronische ischämische Herzkrankheit mit 76.013 Todesfällen im Jahr 2015 nach wie vor auf Platz eins der Todesursachen. Auf Platz zwei folgt der akute Myokardinfarkt (AMI) mit 49.210 Todesfällen, auf Platz drei die Herzinsuffizienz mit 47.414 Todesfällen. Somit sind knapp 40 % aller Sterbefälle in Deutschland auf eine Herz-Kreislaufferkrankung zurückzuführen (Destatis 2016). Innerhalb einzelner Länder zeigt sich, dass sozio-ökonomische Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen spielen. Vor allem Risikofaktoren, wie Nikotinabusus oder Adipositas, sind bei einkommensschwacher Bevölkerung stärker verbreitet und somit ist im Umkehrschluss auch die Gefahr erhöht, an einer Herzerkrankung zu leiden (Giray Simşek et al. 2010; Schmucker et al. 2017; Djekic et al. 2018). Aus wirtschaftlicher Sicht bedeuten Herz-Kreislauf-Erkrankungen hohe Kosten für das Gesundheitssystem; laut statistischem Bundesamt betragen die Kosten für Behandlungen im Jahr 2015 rund 46 Milliarden Euro (Destatis 2017). Um diese zu reduzieren und gleichzeitig eine Verbesserung der

Versorgung für Patienten zu schaffen, hat sich gezeigt, dass mit Hilfe diagnostischer Verfahren eine Steigerung der Effektivität der Untersuchungen dazu führt, dass zum einen ein Myokardinfarkt (MI) frühzeitiger erkannt werden kann und das Patienten zum anderen frühzeitiger entlassen werden können, ohne unnötige Untersuchungen über sich ergehen lassen zu müssen (Riley et al. 2017). Hierbei wird auf kardiale Biomarker gesetzt; die Troponine I und T gehören laut 4. Definition des MI zur Standarddiagnostik (Thygesen et al. 2018). Im Besonderen die Entwicklung der Messmethoden für kardiale Troponine hat in den letzten Jahren gezeigt, dass eine immer zügigere und somit auch weniger kostenintensive Diagnostik möglich ist, bei gleichzeitig verbesserter und sicherer Versorgung von Patienten mit Verdacht auf MI (Mokhtari et al. 2016; Ambavane et al. 2017; Twerenbold et al. 2018).

1.2 Das akute Koronarsyndrom

1.2.1 Definition Myokardinfarkt

Laut 4. allgemeiner Definition des MI gehört die Messung von kardialen Troponinen zu einem der entscheidenden diagnostischen Kriterien. Dabei wird eine myokardiale Ischämie angezeigt, wenn eine Konzentrationsänderung mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Perzentile (*cutoff*) einer Referenzpopulation nachweisbar ist. Akute Geschehen werden angezeigt durch einen Anstieg und/oder Abfall der Troponinkonzentration im Blut. Zusätzlich muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), Ischämie-Symptomatik oder der bildgebende Nachweis des ischämischen Myokardareals durch Angiographie oder Biopsie (Thygesen et al. 2018). Der MI zählt zur Gruppe des akuten Koronarsyndroms (ACS), hierzu gehört der ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI), der Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI) und die instabile Angina pectoris (Chacko et al. 2018). Aus pathophysiologischer Sicht liegt bei einem MI eine lebensbedrohliche Form der Arteriosklerose der Koronararterien mit akuter Thrombose vor, induziert durch eine eruptierte oder erodierte arteriosklerotische Plaque. Dies entsteht dadurch, dass vulnerable Plaques an der fibrinreichen Oberfläche einreißen und so zu einer Aktivierung

der Thrombozyten führen, welche zu einer intravasalen Gerinnung und Bildung eines Thrombus beitragen, der das Gefäß schließlich verengen kann oder sogar die Durchblutung komplett unterbinden kann (Libby 2013). Entzündungsprozesse werden für die Plaqueentwicklung und -ruptur verantwortlich gemacht, dieser Prozess wird zunächst von Fettanlagerungen in Form von erhöhten *low-density lipoprotein* (LDL)-Cholesterin und *very-low density lipoprotein* (VLDL)-Cholesterin in den mittleren und großen Arterien induziert (Hamm et al. 2009). Somit geht einem MI in der Regel eine chronische Erkrankung des Herzens voraus, welche als koronare Herzerkrankung (KHK) bezeichnet wird (Rogers et al. 1991). Für die Entstehung spielen kardiale Risikofaktoren eine entscheidende Rolle. Hierzu gehören Dyslipidämie, Nikotinabusus, Hypertension, Adipositas und Diabetes mellitus (Banach et al. 2015). Der pathophysiologische Unterschied zwischen STEMI und NSTEMI besteht darin, dass bei einem NSTEMI der Thrombus reich an (Blut)-Plättchen ist und ein partieller oder intermittierender Verschluss vorliegt, wohingegen bei einem STEMI der Thrombus fibrinreich ist und ein kompletter Verschluss des Gefäßes vorliegt (Bassand et al. 2007). Per Definition kommt es sowohl bei einem STEMI als auch NSTEMI zum Verlust von Kardiomyozyten, bei einer instabilen Angina hingegen kommt es zu Myokardischämie ohne Zellverlust (Roffi et al. 2016). Bei einer instabilen Angina liegt zumeist eine Verengung einer Koronararterie vor, ausgelöst auch durch einen Thrombus, es liegt jedoch zu keiner Zeit ein vollständiger Verschluss vor. Ebenso können Gefäßspasmen der Koronararterien im Sinne einer Prinzmetal-Angina ursächlich sein, ausgelöst durch endotheliale oder vaskuläre Dysfunktion (Patel und Zeltser 2018).

1.2.2 Diagnostische Verfahren

Insgesamt kann die Diagnostik eines ACS im klinischen Alltag eine Herausforderung darstellen, denn bei knapp 75 % der Patienten, welche mit Angina Symptomatik aufgenommen werden, liegt kein ACS vor (Poldervaart et al. 2013). Viele Patienten werden im Krankenhaus vorstellig, weil die Angst besteht, es könnte sich um ein ACS handeln (Long und Koyfman 2016). Nur ein sehr kleiner Anteil an Patienten erleidet aber tatsächlich ein akutes koronares Ereignis (Pour-Ghaz et al. 2018). Differenzialdiagnostisch

können andere kardiale oder nicht kardiale Gründe vorliegen, welche eine ähnliche Symptomatik aufweisen. Zu anderen kardialen Ursachen gehören u. a. Peri-Myokarditis oder hypertensive Entgleisung. Bei nicht-kardialen Ursachen spielen gastrointestinale Erkrankungen, wie Pankreatitis eine Rolle oder pulmonale Erkrankungen, wie Pleuritis oder Pneumonie (Swap und Nagurney 2005). Die Risikobewertung ist deswegen von enormer Dringlichkeit, um einerseits Patienten ohne vorliegendes ACS unnötige Therapien und lange Krankenhausaufenthalte zu ersparen (Koukkunen et al. 2004). Andererseits sollte zudem kein Patient fälschlicherweise zu früh entlassen werden, um die Wahrscheinlichkeit für diesen an einem MI zu versterben so gering wie möglich zu halten (Pope et al. 2000). Für die Bestimmung des individuellen Risikos und die Einleitung möglicher Therapien haben sich sog. *risk scores* bewährt, wobei Patienten nach Punktesystemen eingeteilt werden (Claeys et al. 2017). Der *HEART score* beispielsweise beurteilt nebst Krankheitsgeschichte des Patienten auch das EKG, Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Troponinwerte. Anhand dessen erfolgt eine Einteilung auf einer Skala von 1-10, wobei je höher die Punktzahl, desto höher das Mortalitätsrisiko und desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass invasive Maßnahmen von Nöten sind (Poldervaart et al. 2013). Um zwischen den insgesamt drei Formen des ACS zu unterscheiden, wird mittels EKG zunächst zwischen NSTEMI und STEMI unterschieden. Bei einem STEMI liegt klassischerweise eine ST-Streckenhebung vor, wobei sich eine ST-Hebung von $\geq 0,2$ mV bei mindestens zwei Ableitungen abbildet; mit zunehmendem Alter und bei Frauen können diese Werte niedriger sein (Steg et al. 2012). Bei einem NSTEMI kommt es nicht zu ST-Hebungen, im EKG zeigen sich u. a. persistierende ST-Streckensenkungen ($\geq 0,5$ mV), T-Wellen-Negativierung ($\geq 0,1$ mV) oder Pseudonormalisierung der T-Wellen (Hamm et al. 2004). Bei einer instabilen Angina pectoris zeigt sich hingegen häufig keine Auffälligkeit im EKG. Sowohl bei einem NSTEMI als auch bei einem STEMI finden sich erhöhte Troponinwerte wieder, bei einer instabilen Angina sind die Werte indes nicht erhöht. Somit kann hier die Abgrenzung zwischen NSTEMI und instabiler Angina stattfinden (Braunwald und Morrow 2013). Die klinische Symptomatik hingegen findet sich bei allen drei Gruppen wieder und kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein (Chacko et al. 2018). Mit Einführung der hochsensitiven (*hs*)-*assays* zur Troponin Bestimmung hat sich bezüglich der Diagnose instabile Angina eine Veränderung aufgetan, inzwischen können mehr Patienten direkt der Gruppe NSTEMI zugeordnet werden, als es

mit konventionellen *assays* der Fall war (Wilson et al. 2009). Dies ist möglich durch die erhöhte Sensitivität der *hs-assays* und der damit verbundenen früheren Nachweisbarkeit von Troponinwerten im Blut (D'Souza et al. 2015). Auch Cullen et al. (2014) bestätigten in ihrer Studie, dass es mit Hilfe der *hs-assays* möglich ist, einen größeren Anteil der Patienten direkt als NSTEMI Patienten zu klassifizieren. Bei der Beurteilung der Troponinwerte spielt im Besonderen die Konzentrationsveränderung zwischen einzelnen, zeitlich im Abstand vorgenommenen Messungen eine wichtige Rolle (Mueller et al. 2012). Erhöhte Troponinwerte können immer auch auf andere Erkrankungen, wie Nierenfunktionsstörung oder bereits vorgeschädigte Herzfunktion hinweisen, wie beispielsweise links-ventrikuläre Hypertrophie oder koronare Herzerkrankung (Thygesen et al. 2012). Laut European Society of Cardiology (ESC) Leitlinie von 2015 wird der 3 h- oder alternativ der 1 h-Algorithmus (0 h/1 h/3 h) für *hs-assays* empfohlen. Für den 3 h-Algorithmus gilt per Definition, dass bei Patienten mit Brustschmerz Symptomatik (Symptomatik liegt nicht länger als 6 h vor) ein erster Troponin-Test direkt bei Ankunft und ein zweiter 3 h später durchgeführt wird. Wenn eine deutliche Konzentrationsveränderung zwischen beiden Messwerten besteht, werden invasive Maßnahmen eingeleitet. Wie hoch diese Konzentrationsveränderung ausfallen soll, ist nicht definiert, es wird angegeben, dass eine deutliche Troponinerhöhung erreicht ist, wenn ein Troponinwert-Wert 5mal so hoch ausfällt, wie der Referenzwert, welcher entsprechend *assay*-spezifisch ist (Roffi et al. 2016). Keller et al. (2011) konnten hierzu zeigen, dass bei Patienten mit NSTEMI eine genaue Beurteilung der Konzentrationsveränderung zwischen Erstmessung und Messung nach 3 h zu einer präzisen Diagnosestellung führt. Für den 1 h-Algorithmus gelten zwei Grundannahmen: Wenn ein erster gemessener Wert hoch ausfällt, ist die Wahrscheinlichkeit für ein akutes myokardiales Geschehen erhöht, der Patient wird direkt eingeschlossen und weiter untersucht. Eine Beurteilung der Konzentrationsveränderung nach 1 h kann als Ersatz für den 3 h oder 6 h Algorithmus angewendet werden. Auch hierbei gilt, dass die Beurteilung der Konzentrationsveränderung *assay*-spezifisch ausfällt und nicht in absoluten Zahlen definiert ist (Roffi et al. 2016). Im klinischen Alltag kann somit sowohl mittels des 1 h-Algorithmus als auch des 3 h-Algorithmus eine adäquate Patientenversorgung stattfinden (Liebetau und Hamm 2017). Neben der Beurteilung des EKG, der Troponinwerte und der Symptomatik gehört zu den invasiven diagnostischen Maßnahmen die Koronarangiographie. Sie ist nach wie vor der Goldstandart für die

invasive Diagnostik des ACS und ist eine Untersuchungsmethode mit sehr niedriger Komplikationsrate (Tavakol et al. 2012). Zur weiteren Ischämie-Diagnostik gehört eine Reihe von nicht invasiven Maßnahmen. Hierzu gehört beispielsweise das Belastungs-EKG. Vorteil hierbei ist, dass es schnell Ergebnisse liefert und bei einem negativen Befund ein klarer Ausschluss eines ischämischen Geschehens vorliegt (Pour-Ghaz et al. 2018). Limitiert ist dieses Verfahren jedoch sobald vorbestehende EKG Anomalitäten nachweisbar sind oder der Patient aufgrund muskulärer Ermüdung zu einer Ausbelastung nicht in der Lage ist (Mordi et al. 2017). Außerdem bringt es bei Frauen und Patienten mit hohem Blutdruck oftmals falsch positive Ergebnisse hervor (Detrano et al. 1989). Ein weiteres diagnostisches Verfahren ist das Stress-Echokardiogramm, welches vor allem für differentialdiagnostische Zwecke von großem Nutzen ist, da es, wenn positiv, bei negativem Belastungs-EKG ein Hinweis auf eine vorliegende koronare Herzerkrankung sein kann (Merchan Ortega et al. 2017). Ein weiteres, sehr kostspieliges Verfahren, das *magnet resonanz imaging* (MRI), hat den Vorteil, dass man nicht darauf angewiesen ist, darauf zu warten, dass Biomarker im Blut erhöht sind (Pour-Ghaz et al. 2018). Weitere bildgebende Verfahren beruhen auf nuklearmedizinischen Verfahren, wobei mittels radioaktiven Stoffen Kontrastmittel appliziert werden, um Koronararterien sichtbar zu machen. Hierbei zeigt sich, dass diese Verfahren alle eine hohe Sensitivität aufweisen; die beste diagnostische Performance liefert dabei die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Ähnlich gute Ergebnisse wie das PET erzielt die Magnetresonanztomographie (MRT), wobei hier auf radioaktive Stoffe ganz verzichtet werden kann (Jaarsma et al. 2012).

1.2.3 Therapiemöglichkeiten

Laut Leitlinie der ESC besteht die Therapie bei einem STEMI Patienten aus sofortiger Reperfusion mittels perkutaner koronarer Intervention (PCI) und begleitender medikamentöser, antithrombozytärer Therapie innerhalb der ersten 12 h Stunden nach Symptombeginn. Weiterhin dient begleitende medikamentöse Therapie der Schmerzlinderung und Sympathikus-Regulierung. Die größte Komplikation bei einem STEMI ist das Kammerflimmern, welches auch häufigste Todesursache darstellt (Ibanez et al. 2018). Die

myokardiale Schädigung soll so gering wie möglich ausfallen und mögliche reversible Läsionen der Koronararterien frühzeitig behandelt werden (Kim et al. 2017). Es hat sich in diversen Studien gezeigt, dass die PCI der thrombolytischen Therapie bei STEMI Patienten überlegen ist und die Überlebenschancen insgesamt verbessert werden kann (Keeley et al. 2003). Insgesamt fällt die Prognose günstiger aus, wenn innerhalb der ersten 12 h nach Symptombeginn eine Therapie mittels PCI bei Patienten mit STEMI durchgeführt wird (Yang et al. 2017). Laut ESC-Leitlinie wird bei NSTEMI Patienten je nach Risiko entschieden, ob und wann eine sofortige Reperfusionenmaßnahme mittels PCI notwendig ist oder ob zunächst weitere nicht-invasive Diagnostik-Verfahren zur Anwendung kommen. Parallel dazu erfolgt die antithrombotische Behandlung als medikamentöse Begleittherapie, beispielsweise mittels Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern. Bei Patienten mit hohem Risiko sollte eine sofortige Reperfusionenmaßnahme innerhalb der ersten 2 h nach Aufnahme im Krankenhaus stattfinden. Bei mittlerem Risiko sollte dies innerhalb von 24-72 h nach Aufnahme stattfinden, bei niedrigem Risiko kann hiervon zunächst abgesehen werden (Roffi et al. 2016). Es hat sich hierzu gezeigt, dass wenn bei Hochrisikopatienten keine PCI durchgeführt wird, eine höhere Krankenhausmortalität auftritt und zudem eine höhere Mortalitätsrate innerhalb der nächsten vier Monate. Bei Niedrigrisikopatienten hingegen war die Prognose mit oder ohne PCI gleichbleibend. Außerdem scheint der Zeitpunkt insgesamt, also wann eine invasive Strategie begonnen wird, nicht entscheidend für den Krankheitsverlauf zu sein (Schmidt et al. 2018). Insgesamt als nachteilig bei der PCI hat sich gezeigt, dass Komplikationen im Sinne einer Restenose auftreten können, induziert durch überschießende Proliferation der Neointima (Pleva et al. 2018). Die Komplikationsrate konnte zwar mit Einführung der sogenannten *drug eluting stents* (DES) gegenüber der zunächst verwendeten Technik der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) mit *bare-metal stents* (BMS) reduziert werden (Kim und Dean 2011). Es zeigt sich jedoch, dass auch bei den DES Restenosen auftreten können, wobei dies abhängig ist von den verwendeten Medikamenten (Sirolimus oder Paclitaxel) und von der Größe der Gefäße (Kastrati et al. 2006). Die aktuell beste Versorgung mittels PCI und niedrigster Rate an Restenose wird durch Verwendung von *drug eluting balloon catheters* (DEB) erreicht. Hierbei wird an der Entwicklung von neuen, antiproliferierenden Medikamenten und Materialien für die *stents* gearbeitet, um noch niedrigere

Komplikationsraten zu erreichen (Pleva et al. 2018). Bei nicht akuten Geschehen, wie der *chronic total occlusion* (CTO) wird der Vorteil der PCI kontrovers diskutiert. In einer Studie hierzu wurde eine Hälfte einer Patientengruppe mittels PCI behandelt und die andere Hälfte mittels medikamentöser Therapie (Beta-Blocker und Nitrate). Im *follow-up* zeigt sich, dass kein signifikanter Unterschied des langfristigen Risikos eines koronaren Ereignisses vorliegt zwischen beiden untersuchten Patientengruppen, die PCI weist hier keinen Vorteil auf (Guo et al. 2018). Bei der instabilen Angina zielt die Diagnose darauf ab, die Durchblutung der Koronararterien zu verbessern und die Belastung für das Herz zu minimieren. Dabei kann ASS oder Nitroglycerin zum Einsatz kommen (Patel und Zeltser 2018).

1.3 Kardiale Troponine als Biomarker

1.3.1 Historischer Überblick

Vor der Entdeckung der kardialen Troponine als herzspezifische Biomarker wurden andere Proteinmarker bzw. Enzyme für die Diagnostik des MI verwendet. In den 50er bzw. 60er Jahren wurden zunächst die Enzymaktivitäten der Aspartat-Aminotransferase (AST), der Laktat-Dehydrogenase (LDH) und der Kreatininkinase (CK) zur Beurteilung in der Herzinfarkt Diagnostik verwendet. Ein wesentlicher Fortschritt in den Folgejahren war die Entdeckung der kardiospezifischen Isoenzyme der CK und der LDH. Zunächst wurde die *creatine kinase muscle and brain* (CK-MB) mittels Enzymaktivität bestimmt, bevor der Immunoassay Test zur Bestimmung der CK-MB Masse eingeführt wurde (Danese und Montagnana 2016). Hierbei zeigten sich im Laufe der Zeit einige Nachteile, u. a. ist die Aktivität der CK-MB bei Patienten mit Skelettmuskelveränderungen erhöht, welches zu falsch positiven Ergebnissen in der MI Diagnostik führt (Adams et al. 1993). Parallel zu dieser Entwicklung etablierte sich das Myoglobin in der Infarkt Diagnostik. Das Myoglobin kann sehr früh nach einem Infarkt im Blut nachgewiesen werden und erreicht nach vier bis sechs Stunden sein Höchstniveau; allerdings normalisieren sich die Werte sehr schnell wieder, da eine kurze Halbwertszeit vorliegt (Gibler et al. 1987). Eine wesentliche Veränderung in der MI Diagnostik wurde mit der Entdeckung der Troponine erreicht.

1963 konnte Setsuro Ebashi zeigen, dass neben dem Myosin und Aktin ein weiterer Proteinkomplex, das Troponin, für die Muskelkontraktion verantwortlich ist (Ebashi 1963). Dass dieser Proteinkomplex aus drei Untereinheiten besteht, dem Troponin I, dem Troponin T und dem Troponin C, konnte 1971 nachgewiesen werden (Greaser und Gergely 1971). In den nächsten Jahren wurde das Troponin intensiv untersucht, um so signifikante funktionelle Untereinheiten zu finden. Es konnte gezeigt werden, dass Troponin I und T beide in der Cys-98 Region an Troponin C binden (Leavis et al. 1984). Im nächsten Schritt gelang mithilfe von monoklonalen Antikörpern eine erste spezifische Immunoassay Reaktion und es war somit theoretisch möglich, gezielt Antikörper für die Diagnostik einzusetzen (Haber et al. 1982). Ein klinisch einsetzbarer Immunoassay zum Nachweis des kardialen Troponins T (cTnT) wurde von Hugo A. Katus zusammen mit der Firma Boehringer Mannheim (jetzt Roche Diagnostics) entwickelt. Sie konnten in einem Vergleich des Troponins mit der CK-MB beweisen, dass das Troponin zum einen spezifischer und zum anderen über einen wesentlich längeren Zeitraum nach Infarktgeschehen nachweisbar ist. Somit war die Troponinmessung in der MI-Diagnostik der bis dato üblichen Enzymmessung überlegen (Katus et al. 1991). Parallel dazu entwickelte sich auch das kardiale Troponin I (cTnI) zum bewährten diagnostischen Marker. Bereits 1987 wurde es in Form eines Immunoassays als diagnostisches Hilfsmittel zum Nachweis eines Kardiomyozytenuntergangs beschrieben (Cummins et al. 1987). Der erste kommerziell erhältliche cTnI-assay kam 1996 in Form des Stratus I Analyzer der Firma Dade Behring kam 1996 auf den Markt (Apple et al. 2012a). Eine Redefinition des akuten MI durch die ESC war die Folge. Ein MI wurde von nun an durch folgende Kriterien definiert: (1) signifikante Konzentrationsveränderung kardialer Biomarker (Troponin oder CK-MB), (2) klinische Symptomatik, (3) Veränderungen im EKG (Alpert et al. 2000). Mit der Einführung der sog. hochsensitiven Troponin-assays in den letzten Jahren konnte die Sensitivität der assays deutlich verbessert werden und somit ein Infarktgeschehen frühzeitiger ein-oder ausgeschlossen werden (Lipinski et al. 2015).

1.3.2 Struktur und Funktion

Der Troponinkomplex lässt sich auf den Aktinfilamenten des Sarkomers in allen Typen der quergestreiften Skelettmuskulatur und als Isoform im Myokard nachweisen. In der glatten Muskulatur hingegen findet er sich nicht (Dean 1998). Auf molekularer Ebene läuft bei der Kontraktion des Skelettmuskels eine zyklische Wechselwirkung zwischen Myosinkopf und Aktinfilament statt (Doenecke et al. 2005). Die Aufgabe des Troponinkomplexes besteht in der Ca^{2+} -abhängigen Regulation der Muskelkontraktion (Dean 1998). Der Troponinkomplex besteht aus drei Untereinheiten: Troponin C, T und I. Das Troponin C (TnC) bindet das Ca^{2+} und inhibiert somit die Aktomyosin Verbindung. Da das Troponin C nicht direkt an das Aktin oder Tropomyosin bindet, wird das Ca^{2+} -Bindungssignal durch die zwei weiteren Untereinheiten, Troponin I und T, vermittelt. Das Troponin I (TnI) inhibiert im Ruhezustand die ATPase, das Troponin T (TnT) bindet an das Tropomyosin (siehe Abb. 1) (Farah und Reinach 1995). Das TnT formiert sich im Komplex mit Tropomyosin. Neben der strukturellen Funktion transformiert es außerdem den TnI-TnC Komplex so, dass dieser sensitiv für Ca^{2+} -Ionen wird (Perry 1998). Das TnI nimmt eine wichtige Rolle beim Start der Reaktionskette bei der Muskelkontraktion ein. Dadurch, dass es sich vom Aktin-Tropomyosin-Komplex wegbewegt, wird die Inhibition der ATPase, welche im Ruhezustand im Myosinköpfchen sitzt, aufgehoben und es kommt zur Hydrolyse der ATPase, der Muskel kontrahiert. Nach erfolgter Kontraktion inhibiert es die ATPase des Aktomyosins wieder (Perry 1999). Gewebespezifische Isoformen des TnI und TnT kommen im Myokard, im schnell kontrahierenden Skelettmuskel und dem langsam kontrahierenden Skelettmuskel vor (Filatov et al. 1999). Eine Ausnahme bildet das Troponin C, von dem keine gewebespezifischen Isoformen vorliegen. Die kardiale Isoform unterscheidet sich nicht von der des langsam kontrahierenden Skelettmuskels und aus diesem Grund eignet sich das Troponin C eher nicht als kardialer Marker in der MI-Diagnostik (Schreier et al. 1990). Das kardiale Troponin I (cTnI) wird durch drei verschiedene Gene kodiert, es liegen insgesamt drei Isoformen vor. Ab dem Zeitpunkt der Geburt findet sich nur die kardiale Isoform im Myokard wieder, da bis zu diesem Zeitpunkt eine Inaktivierung der Isoform des Skelettmuskels stattfindet. Die Besonderheit der kardialen Isoform ist die, dass ein modifiziertes, verlängertes Ende in der N-terminalen Region vorliegt, mit ca. 30 zusätzlichen Aminosäuren (Dhoot et al. 1979;

Filatov et al. 1999). Diese N-terminale Region macht man sich zunutze bei der Entwicklung von Immunoassays zur Detektion von myokardialen Nekrosen, denn hier können monoklonale Antikörper spezifisch an cTnI binden (siehe Abb. 2) (Ferrieres et al. 1998). Das kardiale Troponin T (cTnT) wird zunächst ebenfalls durch drei verschiedene Gene kodiert. Im Gegensatz zu dem cTnI liegen mehrere Isoformen vor; zurückzuführen ist dies auf alternatives RNA *splicing* (Breitbart et al. 1985; Forissier et al. 1996). Im fetalen menschlichen Myokard kommen zunächst insgesamt vier Troponin T Isoformen vor, in fetaler Skelettmuskulatur hiervon wiederum zwei. Im erwachsenen menschlichen Myokard konnte durch Untersuchung von Organproben gezeigt werden, dass zwei Isoformen des cTnT vorkommen (TnT1 und TnT2) (Anderson P A et al. 1991; Katrukha 2013). Im Skelettmuskel findet während der Entwicklung eine *down*-Regulierung des cTnT statt. Normalerweise ist somit im erwachsenen Skelettmuskel kein cTnT mehr vorhanden (Anderson et al. 1995). Es hat sich jedoch in experimentellen Studien gezeigt, dass fetale Isoformen des cTnT im Skelettmuskel z. B. bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu finden sind (McLaurin et al. 1997).

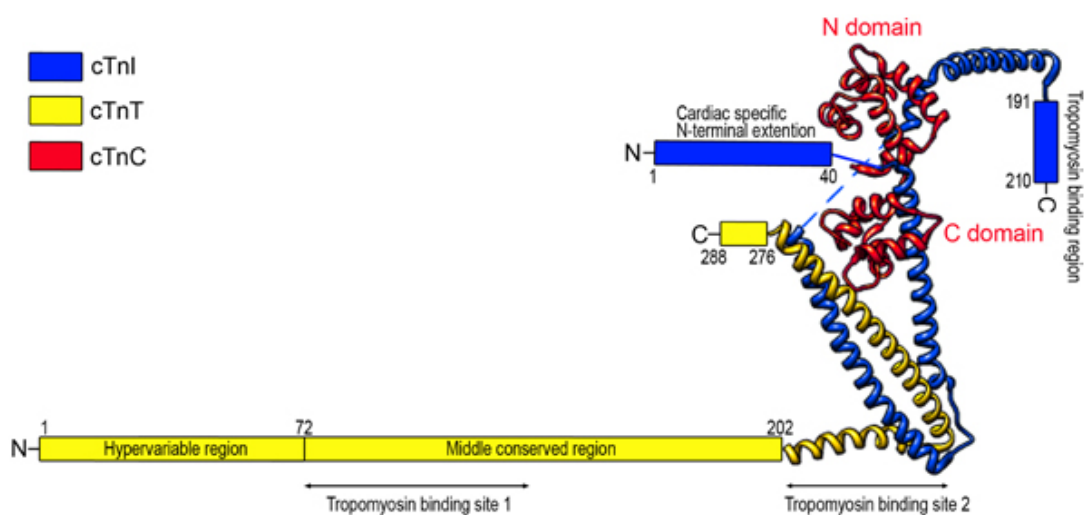


Abbildung 1: Darstellung der Troponinstruktur

Gezeigt werden die terminalen Regionen von cTnI (blau), cTnT (gelb) und cTnC (rot) (mit freundlicher Genehmigung aus (Takeda et al. 2003)).

Es wird vermutet, dass bei systemischen Muskel-Erkrankungen (beispielsweise Duchenne-Muskeldystrophie) eine Re-Expriemierung von fetalen Isoformen erfolgen kann (Bodor et al. 1997). Bei Patienten, welche an chronischen Nierenerkrankungen leiden, kann eine

periphere Myopathie auftreten, bei der ebenfalls fetale Isoformen reexprimiert werden (Diesel et al. 1993). Dies hat im Umkehrschluss zu falsch positiven Ergebnissen bei dem Immunoassay der 1. Generation des cTnT geführt (Müller-Bardorff et al. 1997). Aus diesem Grund wurde der Immunoassay der 1. Generation weiterentwickelt, um Kreuzreaktionen mit fetalen Isoformen zu vermeiden. Hierzu wurden Materialproben von Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und insgesamt fünf verschiedenen monoklonalen Antikörpern zur Detektion von cTnT untersucht. Es zeigte sich, dass die monoklonalen Antikörper, welche in der Aminosäuresequenz zwischen 125-131 und 136-147 des cTnT binden, keine Kreuzreaktion mehr mit fetalen Isoformen aufwiesen. Somit gibt es bei Vorliegen fetaler TnT-Isoformen keine falsch positiven Ergebnisse (Ricchiuti et al. 1998). Diese spezifischen Epitope zur Bindung von Antikörpern finden sich beim cTnT am N-terminalen Ende (siehe Abb. Nr. 1) (Perry 1979; Müller-Bardorff et al. 1997).

1.3.3 Troponine in der Blutbahn

Wenn es zur Kardiomyozyten Schädigung kommt, werden Troponine in die Blutbahn freigesetzt. Kardiomyozyten können z. B. bei koronarer Minderperfusion durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf geschädigt werden. Eine solche hypoxische Schädigung (Ischämie) führt zum Verlust der Zellintegrität und in der Folge zu einer Freisetzung von Makromolekülen wie dem Troponin (Christ et al. 2011). Neben der vollständigen Kardiomyozyten Nekrose durch Ischämie können auch andere Ursachen zur Freisetzung des Troponins in die Blutbahn führen (White 2011; Xiao et al. 2017; Mair et al. 2018). Hierzu zählen Vorgänge des normalen Zellmetabolismus, wie Zellerneuerung der Myozyten oder Freisetzung von proteolytischen Degradationsprodukten des cTn (Xiao et al. 2017). Auch eine erhöhte Wandpermeabilität oder die Bildung von sog. extrazellulären Membranvesikeln können zu cTn Freisetzung führen. Bei letzterer handelt es sich um die Annahme, dass durch kleine Aussackungen der Zellwände, ohne nekrotische Zerstörung der Kardiomyozyten, Moleküle austreten können, die in den Vesikeln vom Intra- in den Extrazellularraum befördert werden (White 2011). Auch entzündliche oder immunologische Prozesse, sowie Traumata, Medikamente oder Gifte könnten für Schädigung der Kardiomyozyten verantwortlich sein. Somit könnten auch dann kleinere

Mengen an cTn freigesetzt werden (Mair et al. 2018). Insgesamt kommt es nach Schädigung der Kardiomyozyten zu biochemischen Umbauvorgängen des cTn, wie Phosphorylierungs- oder Reduktionsprozessen in den Kardiomyozyten selbst oder nach Freisetzung in die Blutbahn. Modifizierte und strukturell unterschiedliche Formen des cTn finden sich somit im Blut wieder, wobei zwischen freien und gebundenen Formen unterschieden wird (Thygesen et al. 2010). Hierbei gibt es Unterschiede zwischen cTnI und cTnT. In den Kardiomyozyten liegen beide Troponine in freier Form oder gebunden im Komplex vor, jedoch unterscheidet sich das Mengenverhältnis. Das cTnI liegt zu größeren Mengen im Komplex gebunden vor, zum einen binär mit Troponin C (I-C-Komplex) und zum anderen ternär mit Troponin T und C (I-C-T-Komplex). Die häufigste Form ist der I-C-Komplex. Auch freie Formen kommen vor, jedoch macht dies nur einen sehr kleinen Teil aus, dieser liegt bei ca. 5 % (Katrukha et al. 1997) (siehe Abb. Nr. 2).

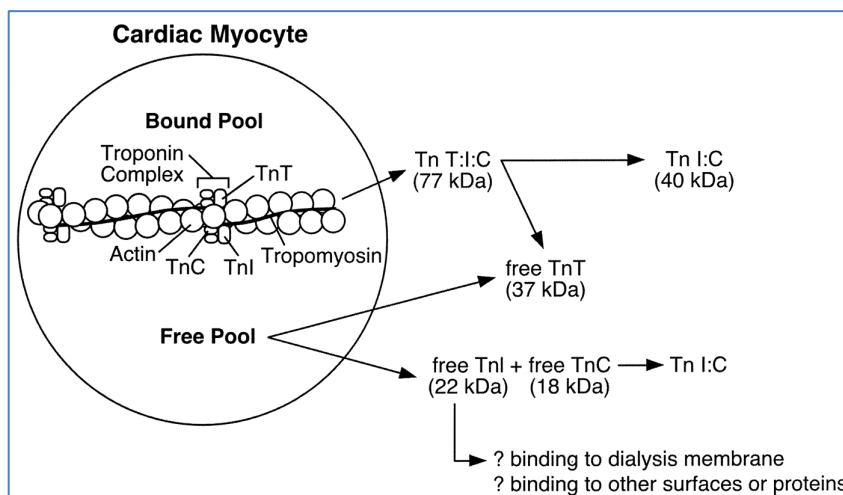


Abbildung 2: Darstellung eines Kardiomyozyten

Gezeigt werden hier die gebundene und freie Formen des cTnT und des cTnI (mit freundlicher Genehmigung aus (Freda et al. 2002)).

Beim Austritt aus den Kardiomyozyten lassen sich somit verschieden große Moleküle nachweisen, je nachdem, ob das cTnI gebunden oder frei vorliegt (Freda et al. 2002). Die Molekülgröße des cTnI liegt bei 24 kilo Dalton (kDa) (Cardinaels et al. 2013), in gebundener Form liegen Molekülgrößen bis 40 kDa vor (Hessel et al. 2008). In der Blutbahn finden sich laut experimentellen Studien auch kleinere Molekülgrößen des cTnI. Labugger et al. untersuchten hierzu, welche cTnI-Fragmente sich nach Kardiomyozyten-Schädigung im Blut nachweisen lassen. Sie konnten mittels *western-blot* Analyse zeigen, dass cTnI-Fragmente mit einer Molekülgröße von 22 kDa vorliegen, welche durch Reduktionsprozesse an den N- und C-terminalen Enden entstehen (Labugger et al. 2000).

Die C-terminale Region des cTnI wird präferiert reduziert, die N-terminale Region hingegen scheint stabiler gegenüber Reduktionsprozessen zu sein (Shi et al. 1999). Man geht davon aus, dass die Reduktion der cTnI Enden durch intrazelluläre Proteasen induziert wird, welche durch die Schädigung der Kardiomyozyten freigesetzt werden (Ardelt et al. 1998). Neben den Reduktionsprozessen finden auch Phosphorylierungsprozesse statt, freie cTnI Formen scheinen hinsichtlich Phosphorylierungsprozessen anfälliger zu sein und phosphoryliertes cTnI kommt somit häufiger bei der freien cTnI Form vor, als bei im Komplex gebundenem cTnI (Peronnet et al. 2007). Das cTnT, welches eine Molekülgröße von 37 kDa besitzt (Cardinaels et al. 2013), kommt als freie und im Komplex gebundene Form vor. Die Menge der freien Form des cTnT ist größer als die des cTnI (Wu und Feng 1998). Das cTnT unterliegt ebenso proteolytischen Prozessen, welche dazu führen, dass kleinere Fraktionen des cTnT im Blut nachweisbar sind, welche bis zu 15 kDa klein sein können (Michielsen et al. 2006). Hier wurden zwei intrazelluläre Proteasen, Calpain-1 und Caspase-3, identifiziert, welche Veränderungen am N-terminalen Ende vornehmen können (Streng et al. 2016). Aufgrund der genannten biologischen Prozesse zum einen und des Vorliegens von unterschiedlichen Fragmenten des cTnI zum anderen, variieren cTnI Werte je nach Hersteller, da verschiedene Epitope genutzt werden und diese unterschiedlich stabil sind. Nachweisen konnten Datta et al. (1999) beispielsweise, dass bei fünf unterschiedlichen cTnI-assays variable Immunreaktivitäten zwischen dem freien und dem im Komplex gebundenen cTnI vorliegen. Empfehlungen wurden ausgesprochen, stets die stabilste Region des cTnI (Primärsequenz: 30-110 AS) für die Antikörperbindung zu nutzen. Eine direkte Vergleichbarkeit von cTnI-assays könnte im Umkehrschluss nur dann erreicht werden, wenn alle Hersteller mit exakt den gleichen Epitopen arbeiten würden (Apple et al. 2007; Apple 2009). Aufgrund des Patents der Firma Roche auf den cTnT-assay, tritt die geschilderte Problematik hier nicht auf (Gaze und Collinson 2008).

1.3.4 Freisetzungskinetik

Insgesamt hängt die Menge des freigesetzten cTn mit dem Ausmaß des Schadens ab, somit also von der Anzahl der geschädigten Kardiomyozyten (Chenevier-Gobeaux et al.

2015). Die Troponinkonzentration erreicht nach 12 h im Blut ihr Maximum und je nach Infarktgröße kann das cTn mehrere Tage im Blut nachweisbar sein (Bassand et al. 2007). Unabhängig von der Art der Kardiomyozyten Schädigung kommt es zunächst zur Freisetzung des ungebundenen, freien Anteil des cTn (Chenevier-Gobeaux et al. 2015). Die Menge des sog. *early-appearing pool* (Thygesen et al. 2010) macht zwischen 5-8 % aus (White 2011) und führt insgesamt zu raschen Troponinerhöhungen, wobei u. a. durch diesen *pool* bereits nach 90-180 min ein Nachweis des cTn im Blut möglich wird (Than et al. 2012; Sherwood und Newby 2014). Bei vollständiger Kardiomyozytennekrose ist eine eher kontinuierliche Freisetzung über einen längeren Zeitraum zu erwarten (Katus et al. 1991). Insgesamt wird die Freisetzungskinetik des cTnT als biphasisch beschrieben. Zurückzuführen ist dies auf die initiale Freisetzung des freien zytosolischen *pools*, gefolgt von der eher kontinuierlichen Freisetzung des gebundenen cTnT bei kompletter Zellnekrose (Michielsen et al. 2006). Im Gegensatz dazu wird die Freisetzungskinetik des cTnI als einphasig beschrieben; dies ist dem vermeintlich kleineren zytosolischen *pool* der freien Form des cTnI zuzuschreiben (siehe hierzu Abb. 3) (Collinson et al. 2001).

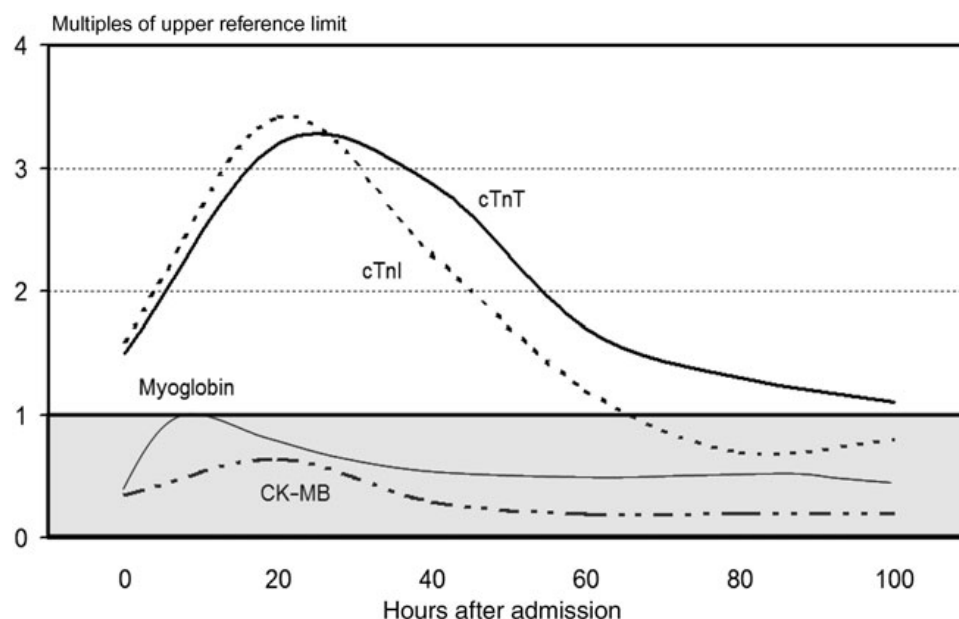


Abbildung 3: Freisetzungskinetik cTn

Gezeigt wird die Freisetzungskinetik des kardialen Troponin I und T, im Vergleich gezeigt zu Myoglobin und die CK-MB. Jeweils dargestellt ist das Vielfache des oberen Referenzlimits aufgetragen gegen die Stunden nach Aufnahme. Die Zweiphasigkeit des cTnT wird bei transmuralen Infarkt mit kompletter Myozytennekrose nicht abgebildet. Mit freundlicher Genehmigung aus (Bassand et al. 2007).

Die Halbwertszeit des cTn im Blut beträgt ca. 2 h (Gerhardt et al. 1991). Die Normalisierung des Blutspiegels ist dabei abhängig von der Größe des Infarkts, bei einem

ausgedehnten großflächigen Infarkt können cTn Konzentrationen im Blut bis zu 21 Tage nachweisbar sein (Collinson et al. 2001). Noch konnte nicht abschließend geklärt werden, wie das cTn im Einzelnen eliminiert wird, jedoch ist davon auszugehen, dass die Niere beteiligt ist (Roberts et al. 2006; Fridén et al. 2017) . Bezüglich des cTnT konnte in einer experimentellen Tierstudie gezeigt werden, dass vor allem bei niedriger, stetig erhöhter cTnT-Konzentration die Niere bei der Elimination eine Rolle spielt (Fridén et al. 2017). Einen Einfluss auf die Elimination des cTn durch die Niere scheint also die Molekülgröße zu haben (Diris et al. 2004) und die Menge des freigesetzten Troponins (Fridén et al. 2017). Ein Zusammenhang der Niere und der Molekülgröße des cTnT konnte bei *end stage renal disease (ESRD)* Patienten gezeigt werden, wobei diese entweder noch nicht dialysepflichtig waren, oder nicht mehr. Das untersuchte Serum der Patienten enthielt kleinere cTnT-Fragmente, bis zu einer deutlich reduzierten Größe von 18 kDa. Im Vergleich waren im Serum von Patienten mit AMI, aber ohne vorliegende ESRD, keine Moleküle in dieser Größenordnung nachweisbar (Mingels et al. 2017). CTn wird, wie bereits erwähnt, in der Blutbahn in kleinere Fragmente degradiert (Hessel et al. 2008). Bezüglich des cTnT konnten Michielsen et al. in einer Studie zeigen, dass bei über einen längeren Zeitraum gemessene cTnT-Konzentration kleinere Molekülgrößen bis zu 16 kDa vorliegen (Michielsen et al. 2007). Zum Vergleich weist das Myoglobin eine Molekülgröße von 17 kDa auf (Wittenberg und Wittenberg 2003). Es wird vollständig glomerulär eliminiert und über den Urin ausgeschieden (Zafar Gondal et al. 2021). Auch bei dem Herzmarker *n-terminales pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP)* geht man davon aus, dass es über die Niere eliminiert wird, die Molekülgröße wird mit einer Größe von 8,5 kDa angegeben (Palmer et al. 2009). Es konnte gezeigt werden, dass bei Hämodialyse Patienten erhöhte Plasma-Werte des Moleküls nachweisbar sind (Burke und Cotts 2007; Maries und Manitiu 2013). Die degradierten Troponinmoleküle wären somit theoretisch klein genug, um auch über die Niere eliminiert zu werden (Diris et al. 2004).

1.3.5 Hochsensitive assays zur Messung des Troponin I und T

Ein hoch sensibler *assay* muss in Bezug auf die 99. Perzentile einer Referenzpopulation einen Variationskoeffizienten von unter 10 % erreichen. Außerdem sollte bei

Konzentrationen, welche unterhalb der 99. Perzentile liegen, bei über 50 % der Referenzpopulation Messwerte oberhalb der Nachweisgrenze vorhanden sein (Sherwood und Newby 2014). Kriterium Nr. 1 ist für hoch sensitive Troponinassays im Vergleich zu konventionellen erreicht, sowohl für hs cTnT und hs cTnI (Apple et al. 2012a). Das zweite Kriterium ist für den hs cTnI *assay* erreicht, der hs cTnT *assay* kommt auf ca. 25 % (Apple et al. 2012b). De Lemos et al. (2010) untersuchten ebenso bei einer gesunden Referenzpopulation bezüglich des hs cTnT *assay*, ob dieses Kriterium erreicht werden kann. Im Ergebnis konnten bei 25 % der untersuchten Population mittels des hoch sensitiven cTnT Tests cTnT nachgewiesen werden. Insgesamt wurde die analytische Sensitivität der *assays* durch folgende Vorgänge verändert, erklärt am Beispiel des hs cTnT der Firma Roche Diagnostics: Der Antikörper zur Detektion des Troponins wurde verändert. Bei dem Detektionsantikörper verwendete man zunächst ausschließlich monoklonale murine Antikörper. Nun erfolgte ein Austausch der C1-Region dieser Antikörper mit einer humanen IgG C1-Region. Somit entsteht ein chimärer Antikörper und Interferenzen mit heterophilen Antikörpern können besser vermieden werden. Zum anderen wurde die Sensitivität verbessert, indem das Probevolumen des Detektionsantikörpers von 15 auf 50 μL erhöht wurde, so dass niedrige Troponinkonzentrationen früher und präziser nachgewiesen werden können (Giannitsis et al. 2010). Die dadurch erreichte erhöhte Sensitivität ermöglicht im Vergleich zu herkömmlichen *assays* die Detektion bis zu 100-fach niedrigerer Troponin-Konzentrationen (im ng/L Bereich) (Apple et al. 2012a). Bei Parallelmessungen mit dem hs cTnT und dem cTnI konnte in einer breit angelegten asiatisch-pazifischen *multicenter*-Studie gezeigt werden, dass bei dem hs cTnT im Gegensatz zu dem cTnI *assay* eine höhere Sensitivität bereits zwei Stunden nach Symptom Beginn vorliegt und somit ein verbesserter prognostischer Nutzen erreicht werden kann (Aldous et al. 2012). Wenn bei konventionellen *assays* der Troponinnachweis erst 6 h nach Symptombeginn erfolgte (Keller et al. 2009), kann dieser Nachweis nun deutlich früher erfolgen und ein möglicher MI früher nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden. Für den Patienten bedeutet dies ebenso, dass invasive Maßnahmen früher eingeleitet werden können und somit die Mortalitätsrate sinkt (Sherwood und Newby 2014). Die verbesserte Sensitivität und damit die Möglichkeit des Nachweises auch sehr niedriger Troponinkonzentrationen im Blut hat im Umkehrschluss zur Folge, dass auch bei vermeintlich gesunden Patienten cTn im Blut nachweisbar ist. Ein

geeigneter *cutoff* für *cTn-assays* soll mit Hilfe einer „gesunden“ Referenzpopulation festgelegt werden, wobei sich die Definition dieser als schwierig erweist (Zeller et al. 2015). Um einen Konsens bezüglich der gesunden Referenzpopulation zu finden und somit den *cutoff* so exakt wie möglich bestimmen zu können, wird diskutiert, ob bei der Auswahl einer Referenzpopulation demographische Unterschiede, Alter, Geschlecht und andere Grunderkrankungen berücksichtigt werden sollten und entsprechend für verschiedene Patientengruppen auch verschiedene *cutoffs* gelten sollten (Franzini et al. 2015; Clerico et al. 2017). Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen beispielsweise zeigen, dass der *cutoff* im Speziellen für den *cTnT-assay* höher ausfallen müsste, um einen MI bei dieser Patientengruppe richtig positiv zu diagnostizieren (Yang et al. 2017). Die gewonnene verbesserte Sensitivität der *hs cTn-assays* kann im Sinne der Risikostratifizierung nützlich sein. Die Autoren Xiao et al. (2017) untersuchten vermeintlich kardial gesunde, randomisiert ausgewählten Patienten bezüglich *hs-cTnT*. Bei über 50 % der Patientenkohorte konnten messbare *cTn*-Werte im Blut nachgewiesen werden, bei ca. 16 % der Patienten lagen diese Werte oberhalb des vorgegebenen *cutoff*. Im *follow-up* der Studie zeigt sich, dass das Sterberisiko bei Patienten, welche Werte oberhalb des *cutoff* haben, höher ausfällt, als bei Patienten mit Werten unterhalb des *cutoff*. Aber auch die Patientengruppe mit niedrigen Troponinwerten ist im *follow-up* häufiger assoziiert mit kardiovaskulären Ereignissen. Die Autoren Omland et al. (2009) untersuchten hierzu, wie sich *hs-assay* bei Patienten mit vorbestehender chronischer Arteriosklerose der Herzkranzgefäße als Risikoparameter einsetzen lassen. Sie konnten zeigen, dass ein Großteil der *cTn*-Werte, welche durch den *hs-assay* ermittelt wurden, durch einen konventionellen *assay* nicht detektierbar gewesen wären. Im *follow-up* konnte gezeigt werden, dass diese Patienten jedoch ein höheres Risiko für akute kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität aufwiesen.

1.4 Ziele der Arbeit

Bisher existieren keine Empfehlungen, welche der beiden kardialen cTn-Isoformen im klinischen Alltag eher eingesetzt werden sollte. Auch die Frage, ob eine Anpassung der *cutoffs* für verschiedene Patientengruppen eine verbesserte Diagnostik hervorbringen würde, ist ungelöst. Hieraus ergab sich die Rationale für eine Troponin-Vergleichsstudie, welche im Zeitraum von September 2013 bis zum Februar 2014 im Institut für Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt wurde. Bei allen Patientenblutproben mit der Anforderung einer Troponinbestimmung in diesem Zeitraum wurde sowohl mittels des hs cTnT *assays* als auch des hs cTnI *assays* Troponin gemessen. Pro Patientenfall wurde außerdem mindestens eine Kreatininkonzentration im Plasma der Patienten bestimmt. Ziel dieser Arbeit ist es anhand einer retrospektiven Analyse der gemessenen Daten und unter Beachtung des klinischen Verlaufs der Patienten einen Vergleich in der diagnostischen Wertigkeit zwischen cTnT und cTnI herauszuarbeiten. Bei der Auswertung der cTnT- und cTnI-Ergebnisse hatte sich eine große Anzahl diskrepanter Testergebnissen gezeigt, insbesondere mit cTnT positiven und cTnI negativen Proben. Hauptziel dieser Arbeit sollte es sein, herauszufinden, wie sich diese hohe Anzahl an diskrepanten Messwert Ergebnissen erklären lässt. Hierfür wurden mögliche Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden Troponin-Isoformen analysiert. Anhand von klinischen Daten zu vorliegenden diskrepanter Messverläufen wurde analysiert, welche klinischen Ursachen erhöhte cTnT Werte erklären könnten. Im weiteren Schritt sollte mit Hilfe der Untersuchung von Dynamiken von Messverläufen ein möglicher Ausgleich der diskrepanter Messverläufe untersucht werden. Neben dem Einfluss der Dynamik wurden weiterhin der Einfluss des Alters, des Geschlechts und der Nierenfunktion auf das Troponin analysiert. Abschließend wurden mittels *receiver operator characteristics* (ROC)-Analyse die *cutoffs* für cTnT und cTnI mit der optimalen Sensitivität und Spezifität ermittelt und diese unter verschiedenen Gesichtspunkten (Nierenfunktion, Geschlecht) betrachtet.

2 MATERIAL & METHODEN

2.1 Studiendesign

In der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) im Institut für Klinische Chemie wurden im Zeitraum September 2013 bis Februar 2014 bei allen Blutproben mit der Anforderung zur Messung der cTn-Konzentration Parallelbestimmungen von sowohl cTnT wie auch cTnI durchgeführt. Die retrospektive Analyse umfasste alle in diesem Zeitraum angeforderten Blutproben, welche im Labor der Klinischen Chemie der Universitätsklinik Göttingen auf cTn analysiert wurden. Für die behandelnden Ärzte stand für den oben genannten Zeitraum jeweils nur der cTnT-Wert zur Diagnostik zur Verfügung. Die Anzahl der gepaarten Troponin Proben betrug $n = 5858$. Zu allen $n = 5858$ Proben wurden die dazugehörigen Patientendaten, wie Fallnummer, Geburtsdatum und Kreatininwerte hinzugefügt. Ausgeschlossen wurden alle Proben ($n = 191$), bei welchen präanalytische und analytische Fehler die Einbeziehung nicht möglich machten oder wenn Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung unter 18 Jahre alt waren. Die verbleibenden $n = 5667$ gepaarten cTn-Proben entsprachen $n = 2992$ Patienten. Letztere trennten sich auf in $n = 1719$ männliche Patienten und $n = 1273$ weibliche Patienten. Alle auszuwertenden Messdaten wurden chronologisch in tabellarischer Form zusammengefasst. Sämtliche Auswertungen erfolgten entsprechend den Regularien des Ethikkomitees in pseudonymisierter bzw. anonymisierter Form. Für alle gepaarten Troponinproben lagen Fallnummer und eine Patientenummer vor, die eine Verknüpfung der Einzelproben sicherstellten. Jedem Patienten war eine individuelle Patientenummer zugeordnet, jedoch können pro Patienten mehr als eine Fallnummer vorliegen, je nach Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte in dem vorgegebenen Zeitraum. Patienten wurden zunächst nach Fallnummer ausgewertet, um alle Patientenfälle während des oben genannten Zeitraumes zu berücksichtigen. Es lagen $k = 1$ bis $k = 11$ Troponinproben pro Fall vor. Jede Probe wurde als Einzel (E)- oder Verlaufsprobe (V) gekennzeichnet. Jeder Probe war ein Anforderungs-Datum mit Anforderungs-Uhrzeit zugeordnet. Weiterhin waren für jeden Patienten das Geburtsdatum, das Geschlecht (Männer oder Frauen) sowie mindestens ein Plasma-Kreatinin Wert pro Fallnummer dokumentiert. Aus dem Geburtsjahr wurde

jeweils das aktuelle Alter für den oben genannten Zeitraum berechnet. Wenn ein Patient zweimal während des oben genannten Zeitraumes aufgenommen wurde und zwischenzeitlich Geburtstag hatte, wurde dies entsprechend berücksichtigt. Zur Auswertung wurde jeweils einmal pro Fall das Alter desjenigen Patienten festgelegt, um Mehrfach-Auswertung zu vermeiden. Insgesamt lagen $n = 3856$ Kreatinin Werte vor. Das Kreatinin diente der Berechnung der *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) und anschließender Einteilung in *chronic kidney disease* (CKD) Stadien zur Beurteilung der jeweiligen Nierenfunktion. Ferner wurde jeder Verlauf ($k > 1$) im Gesamten als positiv oder negativ bewertet, wobei die *cutoffs* laut Hersteller zur Anwendung kommen. Hierbei galt für cTnT der geschlechtsunabhängige *cutoff* von 14 ng/L. Für cTnI wurden der geschlechtsabhängige *cutoff* für Männer von 34,2 ng/L und für Frauen von 15,6 ng/L bzw. der geschlechtsunabhängige *cutoff* von 26,2 ng/L verwendet. Wenn ein cTn-Wert im Verlauf oberhalb des jeweiligen *cutoffs* lag, galt auch der Verlauf bzw. der Fall als positiv. In einer zweiten Tabelle wurden pro Patienten die Hauptdiagnose (ICD-10-GM = *international classification of diseases, german modification, 10. Revision*) für den stationären Aufenthalt herausgefiltert sowie die Entlassungsdiagnose für stationäre und ambulante Aufenthalte über das *diagnosis related groups* (DRG)-System. Alle Patienten mit zugehörigen Diagnosen wurden in dieser zweiten Tabelle pseudonymisiert zusammengefasst. Ausgeschlossen wurden hierbei alle Patienten, für die aufgrund externer Patientendaten keine ICD-10-GM-Codes via DRG zur Einsicht zur Verfügung standen sowie Patienten unter 18 Jahren. Hieraus ergaben sich $n = 1998$ ICD-10-GM-codierte Patienten zur weiteren Analyse. Vor Beginn der Auswertung wurde am 12.03.2015 ein Ethikantrag gestellt. Dieser wurde am 16.04.2015 durch die Ethik Kommission der UMG Göttingen bewilligt (Antragsnummer DOK_91_2015).

2.2 Methoden

2.2.1 Hoch sensitive kardiale Troponin I Messung

Das cTnI wurde mit dem ARCHITECT-i1200 hs Troponin-I-assay der Firma Abbott (Wiesbaden, Deutschland) bestimmt. Im Universitätsklinikum Göttingen werden für die

Probeentnahme S-Monovetten Röhrchen der Firma Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland) mit Lithiumheparinat verwendet. Die Messungen des cTnI erfolgten jeweils direkt nach Eingang der Proben. Alle nach Herstellerangaben zu beachtenden Hinweisen zur Verarbeitung der Blutproben wurden entsprechend eingehalten. Das ARCHITECT-i1200 hs Troponin-I der Firma Abbot ist ein Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassay (CMIA) für die quantitative Bestimmung von cTnI in Humanplasma und -serum. Es handelt sich um einen 2-Schritt-Immunoassay zum Nachweis von cTnI in Humanplasma und -serum. Bei diesem Testverfahren werden die Proben und die mit anti-Troponin-I-Antikörpern beschichteten paramagnetischen Mikropartikel gemischt. Wenn in der Probe cTnI vorliegt, bindet es an die mit anti- cTnI beschichteten Mikropartikel. Darauf folgt, im zweiten Schritt, nach Inkubation und Waschzyklus, die Zugabe von anti-cTnI akridiniummarkiertem Konjugat. Nach einer weiteren Inkubation und einem weiteren Waschzyklus werden dem Reaktionsgemisch Pre-Trigger und Triggerlösungen zugegeben. Die daraus resultierende Chemilumineszenzreaktion wird in relativer Lichteinheit (RLE) gemessen. Es liegt dann eine direkte Proportionalität zwischen der Menge an cTnI in der Probe und zu den vom optischen System des ARCHITECT-il200 Troponin-I Systems gemessenen RLE vor (Abbott Diagnostics 2012). Die *cutoffs* bezüglich der 99. Perzentile, definiert an einer anscheinend gesunden Referenzpopulation, werden laut Betriebsanleitung des Herstellers wie folgt festgelegt: Für weibliche Patienten liegt die 99. Perzentile bei 15,6 ng/L, für männliche Patienten bei 34,2 ng/L. Der geschlechtsunabhängige *cutoff* (beide Geschlechter zusammen) liegt bei 26,2 ng/L. Die untere Nachweisgrenze (*limit of detection: LoD*) wird laut Hersteller mit einem Bereich von 1,1 bis 1,9 ng/L angegeben. In der hier vorliegenden Arbeit wird für cTnI die LoD mit 1,9 ng/L festgelegt (Abbott Diagnostics 2012).

2.2.2 Hoch sensitive kardiale Troponin T Messung

Für die Bestimmung von cTnT in Humanplasma wurde ein immunologischer Test mit dem System cobas e 411 Elecsys der Firma Roche (Mannheim, Deutschland) verwendet. Die Messungen des cTnT erfolgten jeweils direkt nach Eingang der Proben. Alle nach Herstellerangaben zu beachtenden Hinweisen zur Verarbeitung der Blutproben wurden

entsprechend eingehalten. Für die Blutentnahme werden Röhrchen vom Typ S-Monovette der Firma Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland) mit Lithium-Heparinat verwendet. Bei dem Test handelt es sich um einen Immunoassay nach dem Sandwichprinzip. Bei der 1. Inkubation werden 50 µL der Probe, ein biotinylierter monoklonaler cTnT-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler cTnT-spezifischer Antikörper zu einem Sandwich Komplex vermischt. Die 2. Inkubation beinhaltet die Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln, woraufhin der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden wird. Als nächstes wird das Reaktionsgemisch in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Elektrode fixiert werden. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Der Hersteller gibt den oberen *cutoff* bezüglich der 99. Perzentile für cTnT mit 14ng/L an. Ein geschlechtsspezifischer *cutoff* liegt nicht vor. Hier wird die LoD mit 5 ng/L angegeben (Roche Diagnostics 2014).

2.2.3 Plasma-Kreatinin Messung

Zur Blutgewinnung dienen S-Monovetten (Sarstedt, Deutschland) mit Lithium-Heparinat. Zur Bestimmung des Plasma-Kreatinins wurde ein enzymatische-kolorimetrischer Farbstest der Firma DiaSys Diagnostic Systems GmbH (Holzheim, Deutschland) am Analysensystem Architect C1600 der Firma Abbott (Wiesbaden-Delkenheim, Deutschland) verwendet. Kreatinin wird mittels Kreatininase-Kreatininase-Sarcosinoxidase Reaktion bestimmt. Der Messbereich ist mit 0,03-160 mg/dl angegeben. Die Nachweisgrenze liegt bei 0,03 mg/dl. Für Männer und Frauen existieren getrennte Referenzbereiche, für Männer 0,67 bis 1,17 mg/dl, für Frauen 0,51 bis 0,95 mg/dl (Rolf Greiner BioChemica 2012). Kreatinin dient zur Bestimmung der eGFR. Die Umrechnung erfolgte mittels Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-(CKD-EPI) Formel, wobei insgesamt vier Formeln (siehe Tabelle Nr. 1) zur Anwendung kamen, welche sich je nach Kreatinin-Konzentration und Geschlecht unterscheiden, laut Leitlinie der Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) (CKD Evaluation and Management – KDIGO 2012).

Tabelle 1: Zusammenfassung eGFR-Formeln

Zur Bestimmung der eGFR (ml/min/1,73m²) mittels Serum Kreatinin gibt es insgesamt vier Formeln. Es gilt jeweils pro Geschlecht (Männer und Frauen) und je nach Konzentration eine Formel zur Berechnung, laut Leitlinie KDIGO aus dem Jahr 2012.

Geschlecht	Serum-Kreatinin	Formel für eGFR (ml/min/1,73m ²)
Frauen	≤ 0,7 mg/dl	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Alter}}$
Frauen	> 0,7mg/dl	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Alter}}$
Männer	≤ 0,9mg/dl	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Alter}}$
Männer	> 0,9mg/dl	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Alter}}$

Mit Hilfe der Berechnung der eGFR erfolgte nun im nächsten Schritt die Einteilung in CKD-Stadien, welche sich in insgesamt fünf Untergruppen gliedern. Diese Untergruppen sind jeweils mit G1-G5 beschrieben und richten sich nach Höhe der eGFR (ml/min/1,73m²) (Tabelle Nr. 2) (CKD Evaluation and Management – KDIGO 2012).

Tabelle 2: Einteilung der CKD-Stadien

Darstellung der fünf CKD-Stadien (G1-G5) mittels eGFR (ml/min/1,73m²)

Stadien	eGFR (ml/min/1,73m ²)
G1	≥ 90
G2	60 - 89
G3a	45 – 59
G3b	30 – 44
G4	15 – 29
G5	< 15

2.3 Statistik

2.3.1 Deskriptive Statistik

Die nachfolgend beschriebenen statistischen Analysen erfolgten zum Teil am Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen (Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik) unter der Leitung von Prof. Dr. Friede. Durchgeführt hat die statistischen Analysen Dr. Andreas Leha. Im Rahmen der deskriptiven Statistik erfolgte zunächst eine Darstellung aller Daten mittels *flow charts*, um eine Übersicht über den

Vorgang der statistischen Auswertung zu erhalten. In absteigender Reihenfolge wurden alle Daten mit jeweiliger Anzahl dargestellt. Als nächstes wurden alle Daten und klinischen Merkmale in absoluten und relativen Zahlen dargestellt. Es wurde jeweils nach Anzahl der Fälle und nach Anzahl der Nierenwerte Kreatinin ausgewertet. Hierzu wurde jeweils der Medianwert mit Minimal und Maximal-Werten oder Mittelwerte mit Standardabweichung erwähnt. Außerdem markiert wurde jeweils, ob signifikante Abhängigkeiten derer zu cTn bestehen. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ gewählt. Die graphische Darstellung zur Verteilung des Alters bezogen auf die Anzahl der Messungen (k) wurde mittels Box-Plot angezeigt. Das untere Quartil ist mit 25 %, das obere mit 75 % angegeben. Die jeweiligen Ausreißer (*whisker*) zeigen die Maximal- oder Minimal-Werte an. Außerdem angezeigt wurde jeweils der Median-Wert. Die Regressionsgerade kennzeichnet die Abhängigkeit zwischen den beiden Merkmalen.

2.3.2 Vierfeldertafeln

Zur Untersuchung diskrepanter Ergebnisse wurden die vorliegenden cTn-Werte gegeneinander aufgetragen und in einer zusammengefassten Vierfeldertafel dargestellt. Es wurden vier mögliche Konstellationen erfasst; (1) cTnT positiv und cTnI positiv, (2) cTnT positiv und cTnI negativ, (3) cTnT negativ und cTnI positiv und (4) cTnI negativ und cTnT negativ. Eine cTn-Probe galt hierbei als positiv, sobald diese oberhalb der genannten *cutoffs* laut Hersteller lag. Zunächst wurden alle $n = 5667$ Proben gegeneinander aufgetragen, im nächsten Schritt dann alle Proben, für die galt, $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Zu guter Letzt wurden alle cTn-Proben mit einer 2. Messung innerhalb von 24 h dargestellt. Für cTnT galt hierbei der vorgegebene *cutoff* von 14 ng/L für beide Geschlechter. Für das cTnI erfolgte jeweils eine Auswertung mit geschlechtsabhängigen (Männer: 34,2 ng/L und Frauen: 15,6 ng/L) und mit geschlechtsunabhängigen *cutoffs* (Männer und Frauen: 26,2 ng/L).

2.3.3 Dynamik positiver Troponinverläufe

Alle positiven Troponinverläufe ($k > 1$) wurden hinsichtlich ihrer Dynamik untersucht. Definiert war hier ein Verlauf als positiv, wenn mindestens zwei cTn-Messungen innerhalb von 12/24 h während eines Verlaufes vorlagen, mindestens einer der Troponin-Werte oberhalb des *cutoffs* lag und eine Konzentrationsveränderung von 20 % zwischen den ausgewählten Messwerten vorlag. Wie bereits beschrieben, entsprechen die Zeiten der Messungen jeweils den Anforderungszeiten durch die Stationen. Es galten jeweils die vom Hersteller vorgegebenen *cutoffs*. Für cTnI wurden beide *cutoffs* ausgewertet, der geschlechtsabhängige und -unabhängige. Die positiven Troponinverläufe wurden dann im Sinne einer Vierfeldertafel der Diagnose "akutes Myokardgeschehen ja/nein" entgegengestellt. Ein akutes Myokardgeschehen lag per Definition vor, sobald die ICD-10-GM-Codierung I21.0-I.21.9 laut DRG zutraf.

2.3.4 Korrelation nach Pearson

Zur Untersuchung der Korrelation zwischen cTnT und cTnI bzw. zwischen diesen und dem Nierenparameter Kreatinin, findet der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) Anwendung. Zur graphischen Darstellung wurden die cTn-Werte logarithmisch aufgetragen. Alle cTn-Werte, welche unterhalb der Nachweisgrenze lagen, wurden für cTnT auf 5,0 ng/L gesetzt, für cTnI auf 1,9 ng/L. Für jede Auswertung wurde jeweils der Korrelationskoeffizient rho (r) angegeben. Zur Überprüfung der Signifikanz wurde der p-Wert berechnet. Das Signifikanzniveau war mit $\alpha = 5 \%$ definiert.

2.3.5 Einfache und linear gemischte Effektm Modelle

Zur Analyse, ob Abhängigkeiten zwischen Einflussfaktoren und cTnT bzw. cTnI bestehen, wurden univariate und multivariate Effektm Modelle erstellt. Hier untersucht wurde das Alter, das Geschlecht und der Nierenparameter Kreatinin. Dies wurde getrennt für cTnT und cTnI durchgeführt. Für die Effektm Modelle wurde das Signifikanz-Level mit $\alpha = 5 \%$ definiert. Der p-Wert, Standard-Fehler und der Erwartungswert wurden jeweils

angegeben. Alle vorliegenden cTn-Proben wurden in das logistische Regressionsmodell einbezogen, es erfolgte jeweils für cTnI und cTnT ein univariates Effektmodell und ein multivariates. Der Einflussfaktor Kreatinin wurde logarithmisch aufgetragen. Hierbei konnten Einflussfaktoren entweder univariat, also jeweils als unabhängige Variable zu cTn untersucht werden, oder multivariat, also unter Berücksichtigung von Abhängigkeiten innerhalb der Variablen. Dies war dann der Fall, wenn man annimmt, dass Abhängigkeiten zwischen Parametern bestehen können, mit steigendem Alter nimmt z. B. insgesamt auch die Wahrscheinlichkeit zu, dass cTn-Werte ansteigen. Auf Grundlage dessen konnte dann errechnet werden, ob Abhängigkeiten weiterhin bestehen oder wegfallen. Somit wurde bei multivariaten Effektmodellen nicht nur nach einzelnen, festen Effekten, sondern auch nach Koeffizienten geschaut. Weiterhin wurde dargestellt, um welchen Grad sich cTn-Werte ändern, wenn sich einer der Parameter ändert. Dies wurde logarithmisch dargestellt.

2.3.6 ROC-Analysen

Zur Auswertung von *cutoffs* wurden hier ROC, auch *cutoff*-Optimierungskurven genannt, verwendet. Diese dienen dazu, die Aussagekraft von Laborparametern auszuwerten, zu vergleichen und ggf. zu optimieren, somit kann die diagnostische Qualität eines Testes ermittelt werden. Hierfür wurden die Patienten untersucht, welche über das DRG-System ICD-10-GM codiert waren. Nicht berücksichtigt wurden Patienten, welche aufgrund externer Weiterbehandlung keine Codierung aufwiesen sowie Patienten unter 18 Jahren. Für alle anderen wurde festgelegt, ob ein akutes Myokardgeschehen vorlag oder nicht (ICD-10-GM I21.0-I.21.9). Für diese Patienten wurde entsprechend der korrespondierende cTnT und cTnI Wert ausgewählt. Hierfür galt, dass pro Mess-Verlauf der Wert in die Analyse einbezogen wurde, welcher als erstes oberhalb des *cutoffs* gemessen wurde. Lag in einem Verlauf kein cTn-Wert darüber, wurde der Wert genommen, welcher diesem *cutoff* am nächsten lag. Für Kreatinin-Werte galt, dass jeweils der Wert einbezogen wurde, welcher korrespondierend zu den verwendeten Troponinwerten vorlag. Dies ist zurückzuführen darauf, dass pro Verlauf zwar immer mindestens ein Kreatininwert vorlag, aber nicht für jeden einzelnen cTn-Wert im Verlauf. Hiermit sollte verhindert werden,

dass wenn im Verlauf Kreatininwerte stärker ansteigen oder abfallen, kein verfälschtes Ergebnis bezüglich des dazugehörigen Troponinwertes entsteht. In einem quadratischen Diagramm wurde nun auf der x-Achse die Spezifität von 1 bis 0 aufgetragen, auf der Y-Achse die Sensitivität von 0 bis 1. Durch eintragen der jeweiligen Wertepaare ergab sich dann eine Linie, die sog. ROC. Der ermittelte *cutoff* ist der Punkt auf der ROC, welcher den geringsten Abstand zur linken oberen Ecke darstellte. Hier lag die optimale Kombination aus Sensitivität und Spezifität vor. Im weiteren Schritt konnte über den Youden-Index der optimale *cutoff* so errechnet werden (Youden-Index = Sensitivität + Spezifität -1). Letzterer bietet ein Maß zur Beurteilung eines Tests an, und nimmt Werte zwischen -1 bis +1 an. Mit dem maximal ermittelten Youden-Index wurde dann der *cutpoint*, sprich *cutoff* ermittelt. Außerdem wurde die *area under the curve* (AUC) berechnet. Diese ist ein Maß der Qualität eines Tests und wird mit Werten zwischen 0 und 1 angegeben, wobei gilt, je höher der Wert, desto besser die Klassifizierungsfähigkeit. Eine AUC > 0,8 wird als geeigneter Test angesehen. Für beide cTn wurde der geschlechtsunabhängige und für cTnI ebenso der geschlechtsabhängige *cutoff* für die Auswertung genommen. Für die vorliegende Analyse wurden verschiedene Untergruppen ausgewählt. Bei den Untergruppen wurde zwischen Geschlecht und dem Nierenparameter Kreatinin (hier mit eGFR angegeben) unterschieden. Für jede Untergruppe wurde AUC, Youden-Index, Sensitivität und Spezifität angegeben. Mit Hilfe des neu errechneten *cutoffs* wurde außerdem der Anteil derer, welche falsch positiv (Werte liegen oberhalb des neu errechneten *cutoff*, aber es lag kein akutes Myokardgeschehen vor) oder falsch negativ (es lag ein akutes Myokardgeschehen vor, aber die Werte waren unterhalb des neu errechneten *cutoff*) ausfallen, dargestellt. Um verschiedene ROC-Kurven miteinander zu vergleichen, wurde außerdem der DeLong's Test aufgeführt und der p-Wert entsprechend angegeben.

2.4 Einzelfallanalysen

Um einen möglichst guten Überblick zu erhalten und dennoch den großen Aufwand einer Einbeziehung der klinischen Untersuchung gerecht zu werden, wurden insgesamt 64 Fälle genauestens untersucht und kategorisiert. Bei den 64 Fällen handelte es sich um 30 Fälle

mit Einzelmessungen ($k = 1$) und um 34 Fälle mit mehr als vier Messungen ($k > 4$), wobei jeweils diskrepante Messwerte vorlagen (cTnT positiv und cTnI negativ). Diese wurden via Zufallsprinzip aus der Datentabelle, welche gleichermaßen für die statistische Auswertung benutzt wurde, herausgesucht. Für die Auswertung wurde mit Hilfe des ixserv (iximid Software Technologie GmbH, Köln) und zum Teil auch mit analogen Krankenhausakten gearbeitet. Es handelt sich bei ixserv um eine webbasierte Integrations- und Kommunikationsplattform für die Verwaltung und Verteilung klinischer Informationen. Für die tabellarische Zusammenfassung der einzelnen Patientenfälle wurden Haupt- und Nebenursachen analysiert, welche eine Troponinerhöhung im Einzelnen erklären könnten. Diese sind den Arztbriefen entnommen. Außerdem wurde jeweils notiert, ob eine Herzkatheter Untersuchung durchgeführt wurde, ob eine Angina pectoris und letztendlich ein NSTEMI oder STEMI vorlag. Für die Einteilung in Untergruppen diente als Orientierung die Arbeit von Thygesen et al. (2018), welche mögliche Ursachen für erhöhte Troponinwerte zusammengefasst haben.

2.5 Software

Für die Auswertung wurden folgende Statistik-Softwares genutzt. Für uni- und multivariate Effektmodelle wurde das Fitting Linear Mixed-Effects Models Using Lme4 genutzt (Bates et al. 2015). Weiterhin wurde das ZCompositions-R Package for Multivariate Imputation of Left-Censored Data Under a Compositional Approach angewendet (Palarea-Albaladejo und Martín-Fernández 2015). Außerdem das Values Below Detection Limit in Compositional Chemical Data. (Palarea-Albaladejo und Martín-Fernández 2013). Daneben wurde das R: a language and environment for statistical computing (Vienna, Austria) verwendet (R: The R Project for Statistical Computing 2018). Weitere Software umfasste Microsoft Excel für Mac, Version 16.16.5 (2016) und Microsoft Word für Mac, Version 16.16.5 (2016). Für graphische Darstellung wurde Microsoft Power Point für Mac, Version 16.16.3 (2016) und Apple Keynote Version 9.2 (2013) genutzt.

3 ERGEBNISSE

Ausgangspunkt dieser Arbeit war ein Satz von insgesamt $n = 5858$ gepaarten Messproben, welche mittels des hs cTnT und des hs cTnI *assays* über einen Zeitraum von fünf Monaten am Universitätsklinikum Göttingen gemessen wurden.

3.1 Deskriptive Analysen

3.1.1 Patientenkollektiv

Für die Auswertung standen insgesamt $n = 5858$ cTnT und cTnI-Messproben zur Verfügung. Nach Ausschluss von cTn-Proben mit mangelnder Datenverfügbarkeit und Proben von Patienten unter 18 Jahren verblieben die Ergebnisse von $n = 5667$ Proben zur Auswertung. Mit diesen wurde eine Vergleichsanalyse durchgeführt. Die $n = 5667$ Proben entsprachen $n = 3298$ verschiedenen Patientenfällen und $n = 2992$ verschiedene Patienten. Für die Auswertung des Nierenparameters Kreatinin ergaben sich $n = 3292$ Messproben. Diese wurden eingeteilt nach CKD-Stadien. Für $n = 6$ Patientenfälle lagen keine Kreatininwerte vor. Nach Ausschluss von $n = 994$ Patientenfällen mit teilweise nicht zugänglichen, extern dokumentierten Patientendaten blieben $n = 1998$ Patienten für die ROC-Analyse übrig, unter der Verwendung der ICD-10-GM Codierung. Abschließend ergaben sich $n = 64$ Patientenfälle für die klinische Auswertung, welche per Zufallsprinzip aus den $n = 1998$ Patienten ausgewählt wurden (siehe Abb. Nr. 4).

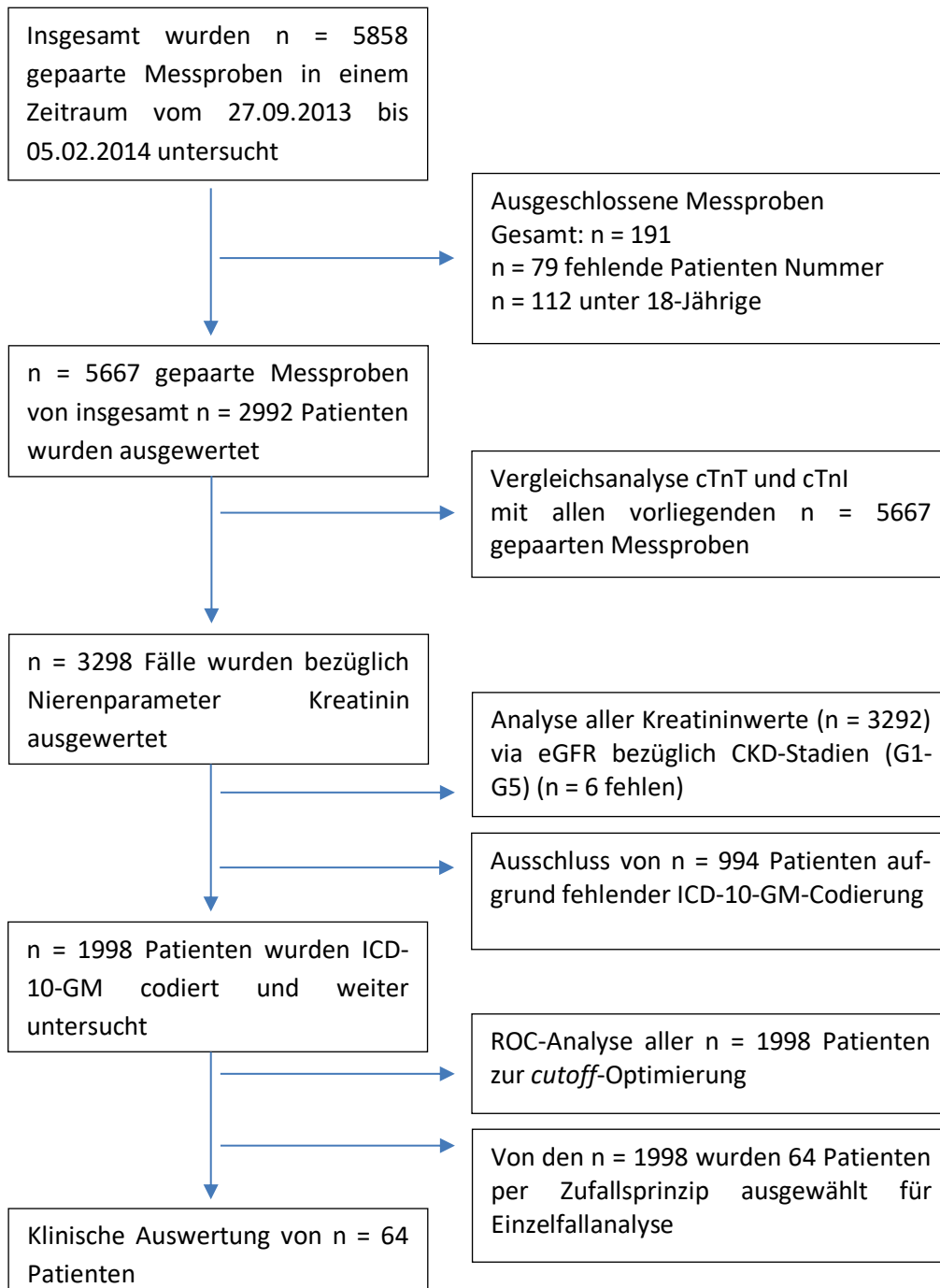


Abbildung 4: Datendarstellung im *flow-chart*

Alle auszuwertenden Daten wurden zur Übersicht im Sinne eines *flow-charts* gezeigt

3.1.2 Analyse Patientendaten und Werte

Von den $n = 5667$ Messproben entfielen $n = 2318$ (40,9 %) auf Frauen, $n = 3349$ (59,1 %) auf Männer. Dies entsprach einer Anzahl an Patientenfällen für Frauen von $n = 1273$ (42,5 %) und für Männer von $n = 1719$ (59,1 %). Insgesamt lagen für Verläufe mit je einer Messung ($k = 1$) $n = 858$ (61,9 %) für Frauen und $n = 1111$ (58,1 %) für Männer vor. Bei Mehrfachmessungen lag die Verteilung bei $n = 528$ (38,1 %) für Frauen und $n = 801$ (41,9 %) für Männer. Der Altersmedian der Patienten lag für Männer bei 67 Jahren und für Frauen bei 71 Jahren. Für cTnI, cTnT, Kreatinin und eGFR werden im Folgenden jeweils der Medianwert und Minimal bzw. Maximalwerte angegeben (Min; Max). Für cTnI und Frauen galt ein Wert von 10 ng/L (0.89; 191822), für cTnI und Männer entsprechend von 16 ng/L (0.9; 500000). Für das cTnT und Frauen ergab sich ein Wert von 14 ng/L (2.6; 36643), für Männer und cTnT ergab sich ein Wert von 22 ng/L (2.6; 43766). Weiterhin galt für das Kreatinin und Frauen ein Wert von 0.81 mg/dl (0.2; 12), für Männer entsprechend eines Wertes von 1.00 mg/dl (0.27; 14). Bezüglich der eGFR (ml/min/1.73m²) zeigte sich bei Frauen ein Wert von 71 (3.1; 368), bei Männern von 73 (3.6; 374). Die Einteilung in CKD-Stadien ergab, dass in Kategorie G1 Frauen einen Anteil von $n = 338$ (24,6 %) ausmachten, Männer von $n = 487$ (25,4 %). Kategorie G2 ergab für Frauen einen Anteil von $n = 477$ (34,8 %) und für Männer von $n = 686$ (35,7 %). In die Kategorie G3a entfielen $n = 226$ (16,5 %) Frauen und $n = 324$ (16,9 %) Männer. Die Kategorie G3b zeigte für Frauen einen Anteil von 168 (12.2 %), für Männer von 255 (13.3 %). Weiter machte die Kategorie G4 für Frauen einen Anteil von 131 (9.5 %) aus, bei Männern von 122 (6.4 %). Abschließend machte die Kategorie G5 für Frauen einen Anteil von 32 (2.3 %) aus, für Männer von 46 (2.4 %) (siehe Tabelle Nr. 3).

Tabelle 3: Zusammengefasste Darstellung aller Proben und Patientendaten

Angezeigt wird die jeweilige Anzahl an Messproben, bzw. der Median-Wert mit Minimal und Maximalwerten (Min; Max). Folgende Einheiten galten hierbei: CTn wird jeweils mit ng/L angegeben, Kreatinin mit mg/L, eGFR mit ml/min/1,73m². Die Einteilung der CKD-Stadien erfolgte mittels eGFR, mit G1-G5. Die Kennzeichnung (*) bedeutet im univariaten Effektmodell signifikant mit p<0.05, (‡) bedeutet im multivariaten Effektmodell signifikant mit p<0.05.

		Frauen	Männer*
Proben (Anzahl)		2318 (40,9 %)	3349 (59,10 %)
Patientenfälle (Anzahl)		1273 (42,5 %)	1719 (57,5 %)
Einzelmessungen (Anzahl)		858 (61,9 %)	1111 (58,1 %)
Mehrfachmessungen (Anzahl)		528 (38,1 %)	801 (41,9 %)
Alter (Median)*, ‡		71	67
cTnI (ng/l)		10 (0.89; 191822)	16 (0.9; 500000)
cTnT (ng/l)		14 (2.6; 36643)	22 (2.6; 43766)
Kreatinin (mg/dl) *		0.81 (0.2; 12)	1.00 (0.27; 14)
eGFR (ml/min/1.73m ²) *		71 (3.1; 368)	73 (3.6; 374)
CKD-Stadien (Anzahl)	G1	338 (24.6 %)	487 (25.4 %)
	G2	477 (34.8 %)	686 (35.7 %)
	G3a	226 (16.5 %)	324 (16.9 %)
	G3b	168 (12.2 %)	255 (13.3 %)
	G4	131 (9.5 %)	122 (6.4 %)
	G5	32 (2.3 %)	46 (2.4 %)

Es erfolgte ein näherer Blick bezüglich des Alters und der Anzahl der Messproben. Hier zeigte sich, wie in Tabelle Nr.3 dargestellt, dass der Altersmedian um das 70. Lebensjahr lag. Dies war ersichtlich für $k = 1$ bis $k = 3$ Messproben pro Verlauf. Der Altersmedian stieg mit zunehmender Anzahl der Messproben an. Für $k = 6$, $k = 7$ und $k = 9$ stieg der Median auf über 75 Jahre an, Ausreißer hier sind Verläufe mit $k = 8$ und $k = 10$. Für $k = 11$ galt wiederum ein Median-Wert von knapp 70 Jahren.

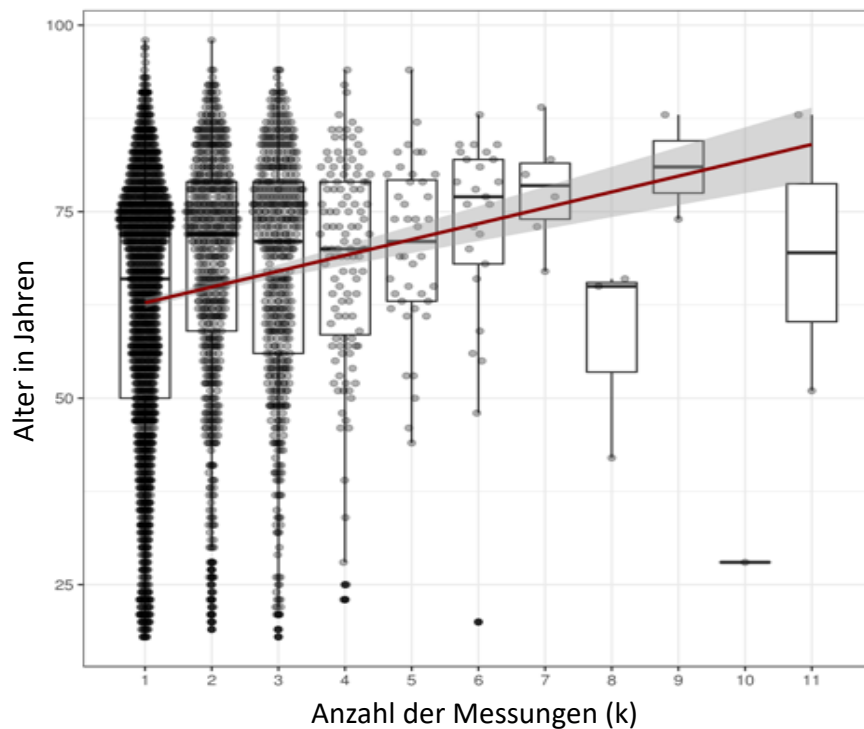


Abbildung 5: Box-Plot Darstellung der Altersverteilung

Das Alter wird in Abhängigkeit von der Anzahl der vorhandenen Messproben pro Verlauf aufgetragen. Auf der x-Achse ist die Anzahl der Messproben von $k = 1$ bis $k = 11$ aufgetragen, auf der y-Achse das Alter in 25-Jahres-Schritten. Die Regressionsgerade ist rot dargestellt.

Der größte Anteil der Messproben entfiel auf $k = 1$ Messproben pro Verlauf, danach folgte $k = 2$ und $k = 3$, die wenigsten Messproben lagen für $k = 10$ und $k = 11$ vor. Insgesamt sank mit steigender Anzahl der Messproben pro Verlauf die Häufigkeit der Messproben (siehe Abb. 5). Die Regressionsgerade stieg im Verlauf an, somit lag ein linearer Zusammenhang beider Merkmale vor.

3.2 Vergleichsanalyse Troponin I und T

3.2.1 Vierfeldertafeln zur Darstellung diskrepanter Troponinverläufe

Es wurden im Folgenden zwei Gruppierungen bezüglich diskrepanter Troponinverläufe begutachtet (siehe Tabelle Nr. 4). Zunächst wurden alle $n = 5667$ Messproben gemeinsam betrachtet ohne Differenzierung nach Geschlecht. Anschließend dann getrennt nach Männern und Frauen, sowie geschlechtsunabhängig (g. u.) und – bezogen auf das cTnI – geschlechtsabhängig (g. a.). Als Zweites wurden Messproben mit einer $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ herausgefiltert, was insgesamt einer Anzahl von $n = 2473$ entsprach. Bei dieser Gruppe wurden außerdem Fälle mit einer 2. Messung innerhalb von 24 h analysiert, was einer Anzahl von $n = 864$ entsprach. Hier wurde nicht nach Geschlechtern getrennt untersucht.

3.2.1.1 Geschlechtsabhängiger *cutoff*

Zuerst wurden alle cTn-Messproben betrachtet, für die beide Troponine negativ ausfielen und ein geschlechtsabhängiger *cutoff* für cTnI gewählt wurde. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 42,03 %. Bei Auswertung nach Männern und Frauen getrennt ergab sich für Männer ein Anteil von 37,65 %, für Frauen von 48,36 %. Wurden nur Fälle mit einer $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ betrachtet, machte dies 52,28 % aus, bei einer 2. Messung innerhalb von 24 h 91,89 %. Als nächstes wurden alle Fälle begutachtet, bei welchen beide Troponine positiv ausfielen. Bezogen auf alle cTn-Messungen lag der Anteil hier bei 33 %, für Männer ergab sich ein Anteil von 31,74 %, für Frauen von 34,81 %. Für die Gruppe $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ergab sich ein Anteil von 25,43 %, bei einer 2. Messung innerhalb von 24 h von 5,44 %. Die diskrepante Gruppe mit positivem cTnI und negativem cTnT wurden weiterhin näher betrachtet. Für alle cTn-Messungen lag der Anteil bei 1,13 %, für Männer bei 0,67 % und für Frauen bei 1,77 %. Bei einer $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ergab sich hier ein Anteil von 1,33 % und davon wiederum ein Anteil von 0,69 %, wenn die 2. Messung innerhalb von 24 h stattgefunden hatte. Die andere diskrepante Gruppe mit positivem cTnT und negativem cTnI ergab für alle cTn-

Messproben einen Anteil von 23,84 %, für Männer von 29,92 %, für Frauen von 15,06 %, für eGFR > 60 ml/min/1,73m² von 20,95 %. Für Verläufe mit eGFR > 60 ml/min/1,73m² und einer zweiten Messung innerhalb von 24 h von 1,97 %.

3.2.1.2 Geschlechtsunabhängiger *cutoff*

Als nächstes betrachtet wurden die Fälle, bei welchen cTnI *cutoffs* geschlechtsunabhängig verwendet wurden. Wenn beide Troponine negativ ausfielen, galt für alle cTn-Messungen gemeinsam ein Anteil von 40,97 %, für Männer von 36,10 % und für Frauen von 48,02 %. In der Gruppe eGFR > 60 ml/min/1,73m² lag der Anteil bei 51,11 %, wenn dann eine 2. Messung innerhalb von 24 h vorlag, bei 91,78 %. Wenn beide Troponine positiv ausfielen, betrug der Anteil für alle cTn-Messungen gemeinsam 42,84 %, bei Männern 47,30 % und bei Frauen 36,54 %. Wenn eGFR > 60 ml/min/1,73m² ausfiel, 33,20 %, bei 2. Messung innerhalb von 24 h 5,67 %. Für diskrepante Fälle mit positivem cTnI und negativem cTnT galt für alle cTn-Messungen gemeinsam ein Anteil von 2,19 %, bei Männern von 0,23 % und bei Frauen von 2,11 %. Die Gruppe mit eGFR > 60 ml/min/1,73m² machte dann einen Anteil von 2,51 % aus, wiederum beläuft sich der Anteil hiervon bei 2. Messung innerhalb von 24 h auf 0,81 %. Die entgegengesetzten diskrepanten Fälle mit positivem cTnT und negativem cTnI zeigten einen Anteil für alle cTn-Messungen mit 13,99 % auf, für Männer ergab sich ein Anteil von 14,45 % und für Frauen von 13,3 %. Wenn eGFR > 60 ml/min/1,73m², lag der Anteil bei 13,18 %, bei diesen wiederum, wenn eine 2. Messung innerhalb von 24 h stattgefunden hat, bei 1,74 % (siehe Tabelle Nr. 4).

Tabelle 4: Zusammenfassung aller 4-Felder-Tafeln

Insgesamt dargestellt sind 4 Felder: TropI-/TropT-, TropI+/TropT-, TropI-/TropT+ und TropI+/TropT+. Hierbei galt für das cTnT stets der *cutoff* von 14 ng/L. Für das cTnI wurde jeweils unterschieden, in geschlechtsabhängig (für Männer 34,2 ng/L, für Frauen 15,6 ng/L) und in geschlechtsunabhängig (für Männer und Frauen 26,2 ng/L). Dargestellt wurden alle cTn-Messungen insgesamt, alle Patientenfälle mit eGFR > 60 ml/min/1.73 m² und hiervon alle mit einer 2. Messung innerhalb von 24h.

		cTnI- cTnT-	cTnI+ cTnT-	cTnI- cTnT+	cTnI+ cTnT+	Anzahl der Proben n
Alle Messungen						
cTnI g. a. <i>cutoff</i>	Alle	2382 (42,03 %)	64 (1,13 %)	1351 (23,84 %)	1870 (33,0 %)	5667
	Männer	1261 (37,65 %)	23 (0,68 %)	1002 (29,91 %)	1063 (31,74 %)	3349
	Frauen	1121 (48,36 %)	41 (1,76 %)	349 (15,05 %)	807 (34,81 %)	2318
cTnI g. u. <i>cutoff</i>	Alle	2322 (40,97 %)	124 (2,19 %)	793 (13,99 %)	2428 (42,84 %)	5667
	Männer	1209 (36,10 %)	75 (2,24 %)	484 (14,45 %)	1581 (47,21 %)	3349
	Frauen	1113 (48,01 %)	49 (2,11 %)	309 (13,33 %)	847 (36,54 %)	2318
Alle Patienten- fälle mit eGFR>60 ml/min/1.73 m²						
cTnI g. a. <i>cutoff</i>		1293 (52,28 %)	33 (1,33 %)	518 (20,95 %)	629 (25,43 %)	2473
cTnI g. u. <i>cutoff</i>		1264 (51,11 %)	62 (2,51 %)	326 (13,18 %)	821 (33,20 %)	2473
2.Messung innerhalb von 24h						
cTnI g. a. <i>cutoff</i>		794 (91,89 %)	6 (0,69 %)	17 (1,97 %)	47 (5,44 %)	864
cTnI g. u. <i>cutoff</i>		793 (91,78 %)	7 (0,81 %)	15 (1,74 %)	49 (5,67 %)	864

3.2.2 Analyse der Dynamik bei positiven Troponinverläufen

Von den insgesamt $n = 3298$ Patientenfällen entfielen $n = 1969$ auf Einzelmessungen und $n = 1329$ auf Mehrfachmessungen. Letztere ergaben, dass bei $n = 826$ innerhalb von 3-12 h die 2. Messung angefordert wurde, bei $n = 503$ erfolgte keine 2. Anforderung innerhalb von 3-12 h. Für die $n = 503$ Fälle erfolgte bei $n = 249$ die 2. Messung in weniger als 3 h, die restlichen $n = 254$ Fälle ergaben, dass eine 2. Messung nach mehr als 12 h stattgefunden hatte. Für alle 24 h Fälle mit geschlechtsabhängigem *cutoff* galt, dass per Definition positiv, $n = 233$ Fälle auf cTnI und cTnT positiv entfielen, $n = 114$ für nur cTnT positiv und $n = 103$ Fälle für nur cTnI positiv. Für den geschlechtsunabhängigen *cutoff* galt, dass $n = 255$ Fälle auf ein positives cTnT und cTnT Ergebnis entfielen, bei $n = 131$ zeigte sich nur cTnI positiv und bei $n = 92$ nur cTnT positiv. Bei dem 12 h Fenster mit geschlechtsabhängigen *cutoffs* ergab sich, dass per Definition positiv, $n = 196$ Fälle auf cTnI und cTnT positiv entfielen, $n = 101$ für nur cTnT positiv und $n = 84$ für nur cTnI positiv. Für alle 12 h Fälle mit geschlechtsunabhängigen *cutoff* galt, dass $n = 214$ per Definition positiv waren, für cTnT und cTnI positiv, $n = 109$ für nur cTnT und $n = 83$ für nur cTnI

Tabelle 5: Darstellung positiver Troponinfälle bezüglich des Vorliegens eines akuten Koronarsyndroms
Das Vorliegen oder nicht Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms (ICD-10-GM-Codes I21.0-I21.9) wurde positiven, aber diskrepanten Troponinverläufe, gegenübergestellt. Angegeben wurden jeweils die absoluten Fallzahlen (n). Es wurden alle cTn-Messungen berücksichtigt, bei welchen entweder nach 12 h oder 24 h eine 2. Messung stattgefunden hat. Außerdem erfolgte eine Unterscheidung zwischen g. a. und g. u. *cutoff* für das cTnI.

24 h	cTnI+ cTnT- akutes Myokard- geschehen	cTnI+ cTnT- Kein Myokard- geschehen	cTnI- cTnT+ akutes Myokard- geschehen	cTnI- cTnT+ Kein Myokard- geschehen
g. a. cTnI	10	51	8	56
g. u. cTnI	14	64	5	49
12 h	cTnI+ cTnT- akutes Myokard- geschehen	cTnI+ cTnT- Kein Myokard- geschehen	cTnI- cTnT+ akutes Myokard- geschehen	cTnI- cTnT+ Kein Myokard- geschehen
g. a. cTnI	8	45	10	49
g. u. cTnI	11	56	7	43

Im nächsten Schritt wurden nun im Sinne einer Vierfeldertafel die positiven Troponin-Verläufe betrachtet und der Diagnose akutes Myokardgeschehen (ICD-10-GM-Codierung I21-0-I21.9, siehe Tabelle Nr. 6) entgegengestellt, jeweils mit g. a. *cutoff* und g. u. *cutoff* für cTnI, einmal für das 12 h und einmal für das 24 h Fenster (siehe Tabelle 5). Betrachtet man diese Verläufe im Zusammenhang mit der Diagnose akutes Myokardgeschehen für das 24 h Fenster, zeigte sich, dass wenn cTnI positiv ausfällt, cTnT gleichzeitig negativ und ein akutes Myokardgeschehen vorliegt, dies für $n = 10$ (g. a.) und $n = 14$ (g. u.) galt. Wenn ein akutes Myokardgeschehen vorlag, betrug die Anzahl der Fälle für gleiche Voraussetzung $n = 51$ (g. a.) und $n = 64$ (g. u.). Andersherum, wenn cTnT positiv ausfiel, cTnI gleichzeitig negativ und ein akutes Myokardgeschehen vorlag, galt dies für $n = 8$ (g. u.) und $n = 5$ (g. a.) Fälle. Wenn kein akutes Myokardgeschehen vorlag, macht dies für gleiche Voraussetzung $n = 56$ (g. a.) und $n = 49$ (g. u.) Fälle aus. Betrachtet man nun das 12 h Fenster, zeigte sich, dass wenn cTnI positiv ausfiel, cTnT gleichzeitig negativ und ein akutes Myokardgeschehen vorlag, dies für $n = 8$ (g. a.) und $n = 11$ (g. u.) galt. Wenn ein akutes Myokardgeschehen vorlag, betrug die Anzahl der Fälle für gleiche Voraussetzung $n = 45$ (g. a.) und $n = 56$ (g. u.). Andersherum, wenn cTnT positiv ausfiel, cTnI gleichzeitig negativ und ein akutes Myokardgeschehen vorlag, gilt dies für $n = 10$ (g. u.) und $n = 7$ (g. a.) Fälle. Wenn kein akutes Myokardgeschehen vorlag, machte dies für gleiche Voraussetzung $n = 49$ (g. a.) und $n = 43$ (g. u.) Fälle aus (siehe Tabelle Nr. 5).

3.3 Korrelationsanalysen für Troponin und Kreatinin

Für den cTnI und cTnT Test zeigte sich, dass diese stark positiv korreliert waren. Der korrelative Zusammenhang wurde durch $r = 0.92$ beschrieben. Die Nullhypothese ($r_{x,y} = 0$) konnte verworfen werden, da $p < 0.0001$ und somit kleiner als $\alpha = 5\%$. Somit konnte eine lineare Abhängigkeit (Korrelationsgerade) zwischen beiden Variablen gezeigt werden (siehe Abb.Nr. 6).

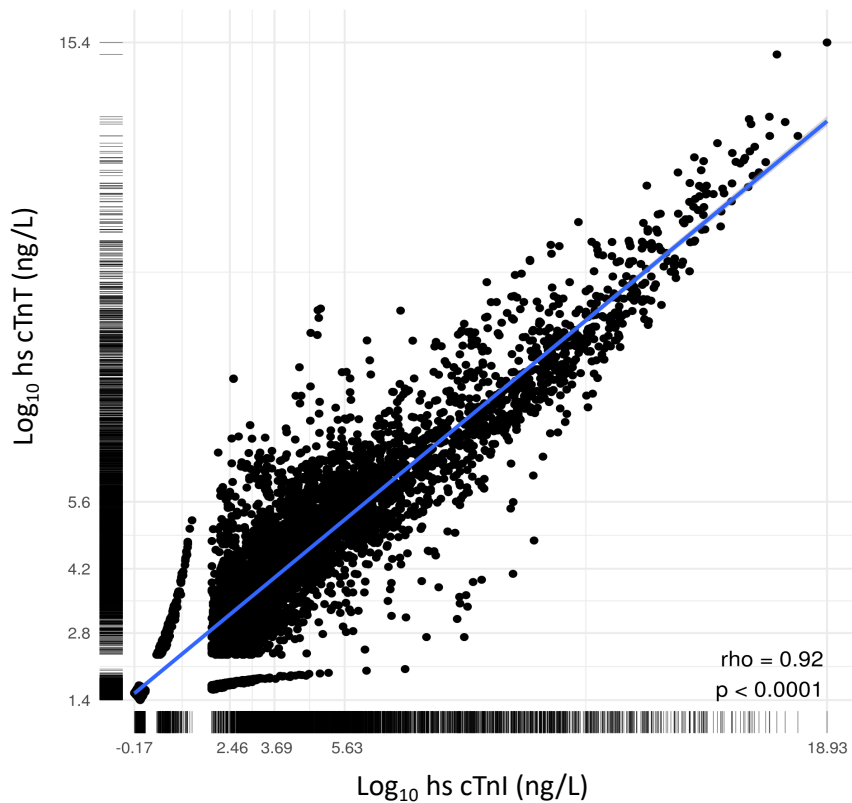


Abbildung 6: Korrelation cTnI gegen cTnT

Die Auftragung von cTnI (ng/L) gegen cTnT (ng/L) erfolgte logarithmisch. Der Korrelationstest erfolgte nach Pearson, angegeben wurden rho und der p-Wert. Die Korrelationsgerade (blau) geht durch den Ursprung.

Als nächstes erfolgte eine Überprüfung der Korrelation zwischen dem Nierenparameter Kreatinin und jeweils cTnI und cTnT (siehe Abb. Nr. 7 und 8). CTnT war mit $r = 0.33$ etwas stärker korreliert mit Kreatinin, als cTnI mit $r = 0.24$. Beide waren insgesamt aber deutlich weniger stark mit Kreatinin korreliert, als beide Troponine miteinander. Der p-Wert lag bei cTnI und Kreatinin bei $p < 0.0001$, somit auch hier unter $\alpha = 5\%$. Ebenso lag der p-Wert bei cTnT bei $p < 0.0001$, auch hier unter $\alpha = 5\%$.

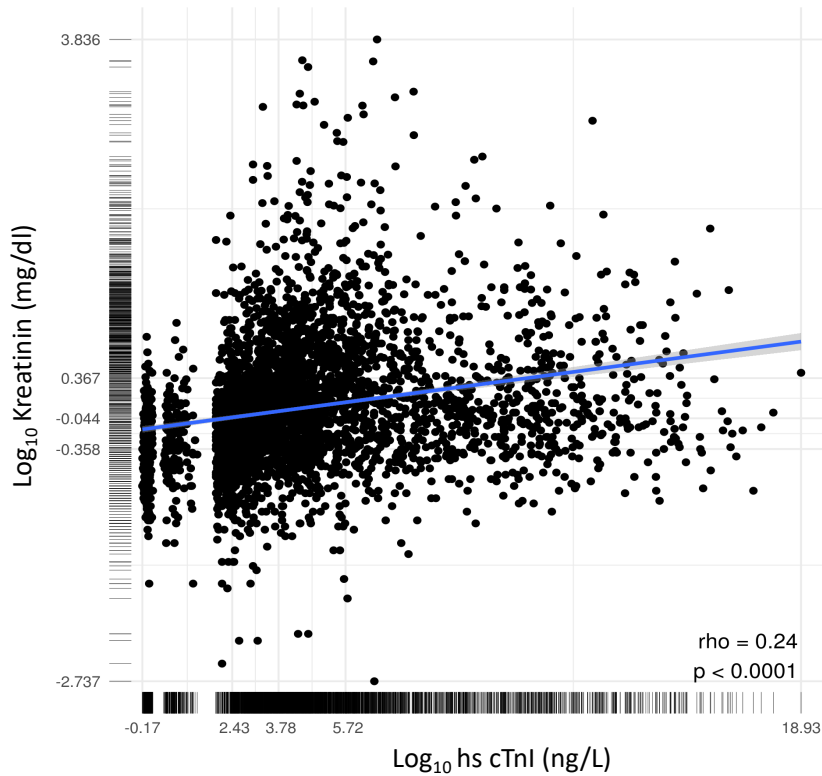


Abbildung 7: Korrelation cTnI gegen Kreatinin

Die Auftragung von cTnI (ng/L) gegen Kreatinin (mg/dl) erfolgte logarithmisch. Der Korrelationstest erfolgte nach Pearson, angegeben wurden die Werte rho und der p-Wert. Die Korrelations-Gerade wurde blau markiert.

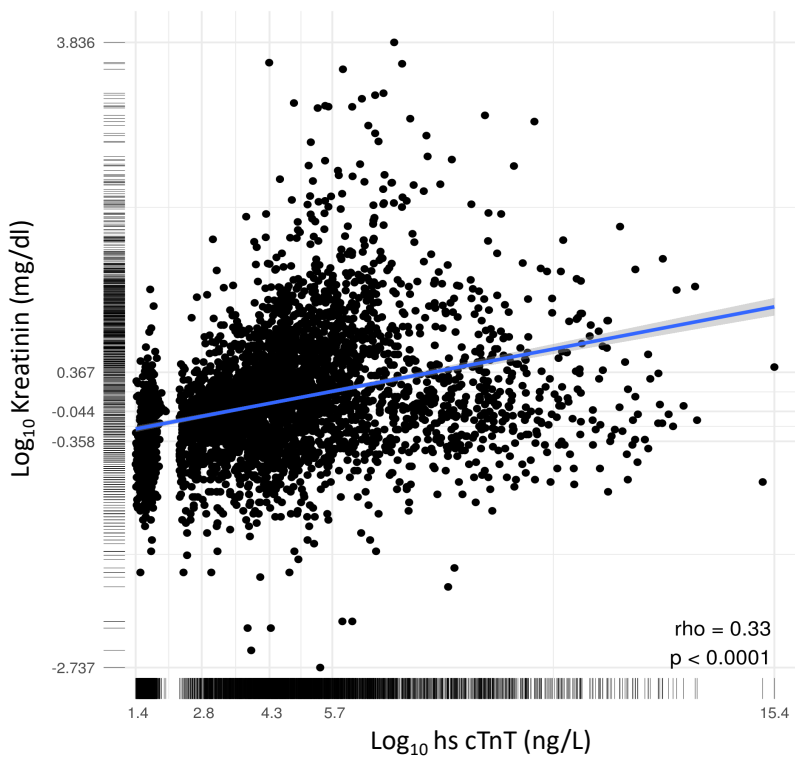


Abbildung 8: Korrelation cTnT gegen Kreatinin

Die Auftragung von cTnT (ng/L) gegen Kreatinin (mg/dl) erfolgte logarithmisch. Der Korrelationstest erfolgte nach Pearson, angegeben wurden die Werte rho und der p-Wert. Die Korrelations-Gerade wurde blau markiert.

3.4 Abhängigkeitsanalysen der Einflussfaktoren auf Troponin

Univariate Effektmodelle für cTnI haben eine signifikante Abhängigkeit zwischen cTnI und männlichem Geschlecht (p -Wert = $3.0e^{-13}$) sowie Alter (p = Wert $1.1e^{-91}$) und Kreatinin (p -Wert = $6.5e^{-45}$) aufgezeigt (Ergebnisse in Tabelle Nr. 3). Weiterhin stieg cTnI mit höherem Alter um 0,063 logarithmische Einheiten an, bei Männern um 0,82 und bei Kreatinin um 1,2. Für cTnI im multivariaten Effektmodell zeigte sich, dass nach Einbeziehen der Parameter zueinander (Kreatinin, Alter und Geschlecht), die Abhängigkeit zwischen cTnI und dem Alter bestehen blieb, die Abhängigkeit zu Kreatinin und Geschlecht aber wegfiel. Somit lag eine echte Abhängigkeit zwischen dem cTnI und dem Alter vor, nicht aber zwischen cTnI, Kreatinin und Geschlecht. Im multivariaten Effektmodell stiegen cTnI-Werte mit höherem Alter um 0,055 logarithmische Einheiten an, bei Männern um 0,79 und bei dem Kreatinin um 0,47. Für das cTnT zeigte sich ein ähnliches Bild bei den univariaten Effektmodellen. Jeweils das männliche Geschlecht (p -Wert = $3.9e^{-15}$), das Alter (p -Wert = $9e^{-136}$) und der Nierenparameter Kreatinin (p -Wert = $2.3e^{-82}$) waren signifikant abhängig von cTnT. CTnT-Werte erhöhten sich mit steigendem Alter um 0,054 logarithmische Einheiten, bei Männern um 0,63 und bei dem Kreatinin um 1,1. Bei den multivariaten Effektmodellen für das cTnT zeigte sich, wie beim cTnI auch, dass als einzige Abhängigkeit, nach Berücksichtigung der anderen Parameter, das Alter (p -Wert = $4.4e^{-09}$) bestehen blieb. Hier stiegen cTnT-Werte bei steigendem Alter um 0,059 logarithmische Einheiten an, bei Männern um -0,48 und bei dem Kreatinin um 3,3.

3.5 ROC-Analysen

Von den insgesamt $n = 2992$ Patienten konnten für $n = 1998$ ICD-10-GM Codes mit Hilfe des DRG-Systems herausgefiltert werden. Hierbei wurden $n = 182$ Patientenfälle ambulant und $n = 1816$ stationär aufgenommen. Bei den kardiovaskulären Erkrankungen entfiel ein Großteil auf den AMI mit $n = 215$ (10,8 %) Fällen (ICD-10-GM I21). Die Codierung ICD-10-GM-I21 konnte wiederum aufgeteilt werden in verschiedene Untergruppen. Von allen MI-Formen kam der akute subendokardiale MI (ICD-10-GM I21.4) am häufigsten vor (7,9 %), darauf folgte der akute transmurale Infarkt der Hinterwand (ICD10-GM I21.1) mit 1,4 %. Der drittgrößte Anteil entfiel auf den akuten transmuralen MI der anterioren Wand

(ICD10-GM I21.0) mit 1,1 %. Die drei weiteren Unterformen kamen jeweils selten vor (siehe Tabelle Nr. 6). Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die essentielle (primäre) Hypertonie (ICD-10-GM I10) machten einen Anteil von 3,4 % aus, die Angina pectoris (ICD-10-GM I20) von 6,9 %. Weiterhin kam die chronisch ischämische Herzerkrankung (ICD-10-GM I25) mit 4,2 % vor, die nichtrheumatische Aortenklappenkrankheit (ICD-10-GM I35) mit 3,4 % und die Herzinsuffizienz (ICD10-GM I50) mit 3,4 %. Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen lagen unter 3 % und wurden entsprechend in Tabelle Nr. 6 aufgeführt. Neben kardiovaskulären Erkrankungen kamen pulmonale und neurologische Erkrankungen vor. Bei den neurologischen Erkrankungen die intrazerebrale Blutung (ICD-10-GM I61) mit 1 %, der Hirninfarkt (ICD-10-GM I63) mit 2,2 %, die intrakranielle Verletzung (ICD-10-GM S06) mit 2,1 %, Synkope und Kollaps (ICD-10-GM R55) mit 2,0 %. Bei den pulmonalen Erkrankungen kam hier die Lungenembolie, die Pneumonie und sonstige chronische Lungenerkrankungen vor. Andere Erkrankungen umfassten Hals- und Brustschmerzen (2,7 %), sowie nicht näher bezeichnete weitere Diagnosen (45,3 %) (siehe Tabelle Nr. 6).

Tabelle 6: Darstellung der ICD-10-GM-Codes

Tabellarisch wurden alle vorkommenden ICD-10-GM-Codes der Patientenfälle (n = 1998), welche ambulant oder stationär aufgenommen wurden, gezeigt. Die jeweiligen Diagnosen wurden aufgelistet mit entsprechend vorkommender Häufigkeit (n).

	ICD-10-GM-Code	n
Patientenfälle		1998
Ambulante Behandlung		182 (9.1 %)
Stationäre Aufnahme		1816(90.9%)
Diagnosen		
Kardiovaskuläre Erkrankungen		
Essentielle (primäre) Hypertonie	I10	68 (3.4 %)
Gutartige Hypertonie mit hypertensiver Krise	I10.01	19 (1.0 %)
Bösartige Hypertonie mit hypertensiver Krise	I10.91	37 (1.9 %)
Angina pectoris	I20	137 (6.9 %)
Akuter Myokardinfarkt	I21	215 (10.8%)
Akuter transmuraler Myokardinfarkt der anterioren Wand	I21.0	22 (1.1 %)
Akuter transmuraler Infarkt der Hinterwand	I21.1	27 (1.4 %)
Akuter transmuraler Infarkt an sonstigen Lokalisationen	I21.2	5 (0.3 %)
Akuter transmuraler Infarkt nicht näher bezeichneter Stellen	I21.3	1 (0.1 %)
Akuter subendokardialer MI	I21.4	158 (7.9 %)
Akuter MI, nicht näher bezeichnet	I21.9	2 (0.9 %)
Chronisch ischämische Herzkrankheit	I25	84 (4.2 %)
Nichtrheumatische Mitralklappenkrankheit	I34	21 (1.1 %)
Nichtrheumatische Aortenklappenkrankheit	I35	67 (3.4 %)
Paroxysmale Tachykardie	I47	20 (1.0 %)
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	I48	57 (2.9 %)
Herzinsuffizienz	I50	67 (3.4 %)
Links-ventrikuläre Herzinsuffizienz (NYHA IV)	I50.14	39 (2.0 %)
Störung des Herzschlages	R00	25 (1.3 %)
Artherosklerose	I70	20 (1.0 %)
Neurologische/pulmonale Erkrankungen		
Intrazerebrale Blutung	I61	20 (1.0 %)
Hirnfarkt	I63	43 (2.2 %)
Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge (C34)	C34	24 (1.2 %)
Lungenembolie	I26	23 (1.2 %)
Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	J18	41 (2.1 %)
Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	J44	24 (1.2 %)
Intrakranielle Verletzung	S06	42 (2.1 %)
Synkope und Kollaps	R55	40 (2.0 %)
Andere		
Brust- und Halsschmerzen	R07	54 (2.7 %)
Andere		906 (45.3%)

Als nächstes wurden ROC-Analysen auf Basis der ICD-10-GM Code durchgeführt (Abb.Nr.9-13) für alle cTn-Messungen gemeinsam, für $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und für Männer bzw. Frauen getrennt. Mit Hilfe des Youden-Index (*cutoff*) wurde außerdem der Anteil derer, welche nach dem neu berechneten, idealisierten *cutoff* falsch positiv bzw. falsch negativ ausfielen, dargestellt (siehe hierzu Tabelle Nr. 7). Entsprechend aufgetragen wurden jeweils die Troponine (cTnI mit geschlechtsabhängigen und -unabhängigen *cutoffs* sowie cTnT mit geschlechtsunabhängigem *cutoff*) gegen den Befund akutes Myokardgeschehen (ICD-10-GM-Codes I21-0-I21.9).

3.5.1 ROC-Analyse für alle cTn-Werte

Als erstes wurden cTnT und cTnI gegeneinander aufgetragen und für alle cTn-Messungen gemeinsam betrachtet (Abbildung Nr. 9). Für cTnI und g. u. *cutoff* galt eine Sensitivität von 88,8 % und Spezifität von 71,3 %, zudem eine AUC von 0,88. Der neu bestimmte Youden-Index (*cutoff*) lag bei 21,45 ng/L. Betrachtet man nun den Anteil der Fälle, welche oberhalb des neuen Youden-Index lagen, betrug dieser 25,6 %, wengleich kein akutes Myokardgeschehen vorlag. Der Anteil der Fälle, für welche galt, es lag ein akutes Myokardgeschehen vor, aber die Werte waren unterhalb des Youden-Index, betrug 1,2 %. Für cTnI und g. a. *cutoffs* galt eine Sensitivität von 82,3 % und Spezifität von 79,1 %, zudem eine AUC von 0,88. Der neu bestimmte Youden-Index (*cutoff*) lag bei 32,85 ng/L. Betrachtet man nun den Anteil der Fälle, welche oberhalb des neuen Youden-Index lagen, betrug dieser 18,3 %, wenn kein akutes Myokardgeschehen vorlag. Der Anteil der Fälle, für welche galt, es lag ein akutes Myokardgeschehen vor, aber die Werte waren unterhalb des Youden-Index, betrugen 1,9 %. Für cTnT ergab sich eine Sensitivität von 85,1 % und Spezifität von 69,5 %. Die AUC betrug 0,86, der Youden-Index 24,65 ng/L. Der Anteil der cTnT-Werte welche oberhalb von 24,64 lagen, obwohl kein akutes Myokardgeschehen vorlag, betrug 27,2 % Die entgegengesetzte Gruppe mit Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens, aber cTnT-Werten unterhalb 24,64 ng/L machte 1,6 % aus.

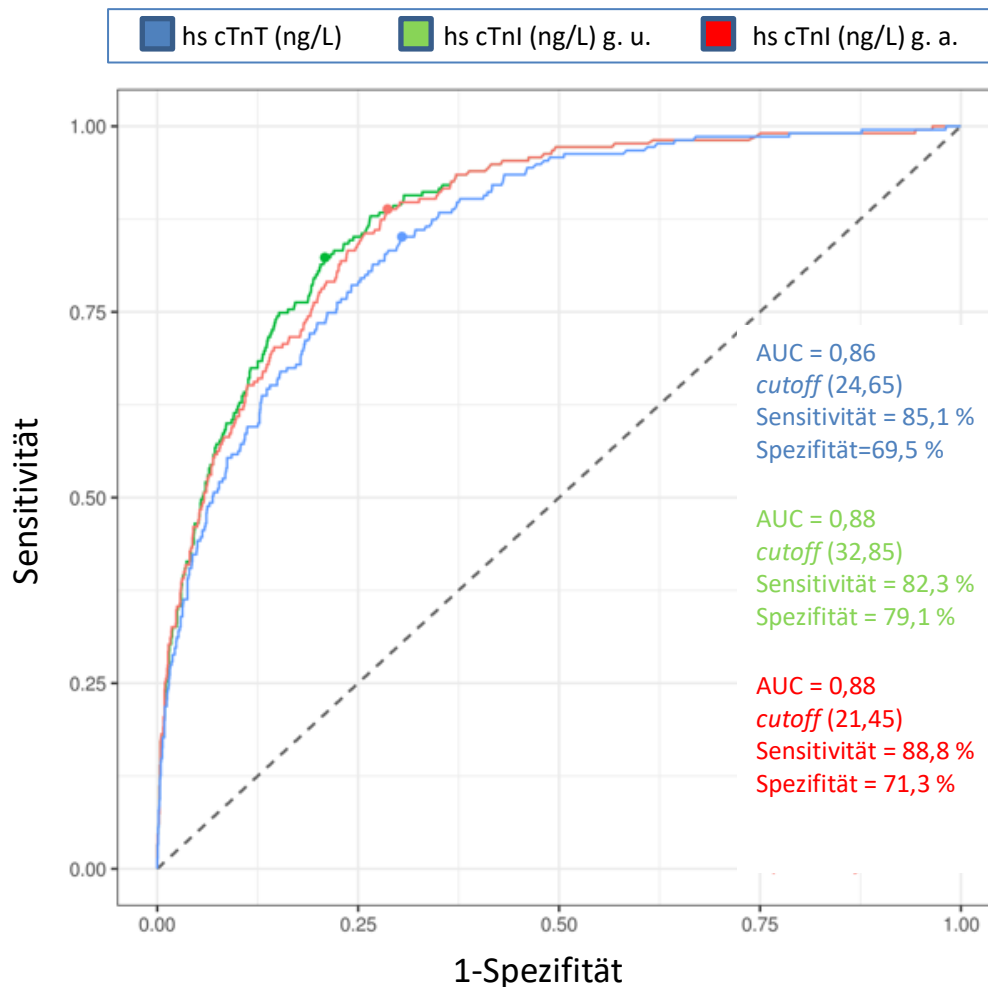


Abbildung 9: ROC-Analyse für alle cTn-Werte gemeinsam

Aufgetragen wurde die Sensitivität gegen 1-Spezifität für alle cTn-Werte bezüglich Vorliegens eines akuten Myokardgeschehens, wobei cTnT (blau), geschlechtsunabhängig (grün) und geschlechtsabhängig (rot) darstellt. Angegeben wurde jeweils die AUC, der neu berechnete *cutoff* (Youden-Index) und die Sensitivität bzw. Spezifität.

3.5.2 ROC-Analyse für alle cTn-Werte mit eGFR > 60 ml/min/1,73m²

Im nächsten Schritt erfolgte eine Analyse aller cTn-Messungen bei den Patienten mit einer eGFR > 60 ml/min/1,73m² (Abbildung Nr. 10). Für cTnT und geschlechtsunabhängigen *cutoff* zeigte sich eine Sensitivität von 81,5 % und eine Spezifität von 86,4 %, zudem eine AUC von 0,91. Der neu bestimmte Youden-Index (*cutoff*) lag bei 32,25 ng/L. Der Anteil der cTnT-Werte, welche oberhalb von 32,25 ng/L lagen, obwohl kein akutes Myokardgeschehen vorlag, betrug 12 %. Die entgegengesetzte Gruppe mit Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens, aber cTnT- Werten unterhalb von 32,25 ng/L, machte 2 % aus. Bei cTnI und einer eGFR > 60 ml/min/1,73m² galt für den geschlechtsunabhängigen *cutoff* eine Sensitivität von 89,7 %, eine Spezifität von 82,3 %

und eine AUC von 0,92. Der neu bestimmte Youden-Index (*cutoff*) lag bei 28,85 ng/L. Der Anteil der cTnI-Werte, welche oberhalb von 28,85 ng/L lagen, obwohl kein akutes Myokardgeschehen vorlag, betrug 15,8 % Die entgegengesetzte Gruppe mit Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens, aber cTnI-Werten unterhalb von 24,64 ng/L machte 1,1 % aus. Für cTnI und geschlechtsabhängigen *cutoff* galt bei Patienten mit einer eGFR > 60 ml/min/1,73m² eine Sensitivität von 86 %, eine Spezifität von 88,6 % und eine AUC von 0,93. Der neu bestimmte Youden-Index (*cutoff*) lag bei 52,35 ng/L. Der Anteil der cTnI-Werte, welche oberhalb von 52,35 ng/L lagen, obwohl kein akutes Myokardgeschehen vorlag, betrug 10,2 % Die entgegengesetzte Gruppe mit Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens, aber cTnI-Werten unterhalb von 52,35 ng/L machte 1,5 % aus (siehe Abb. Nr. 10).

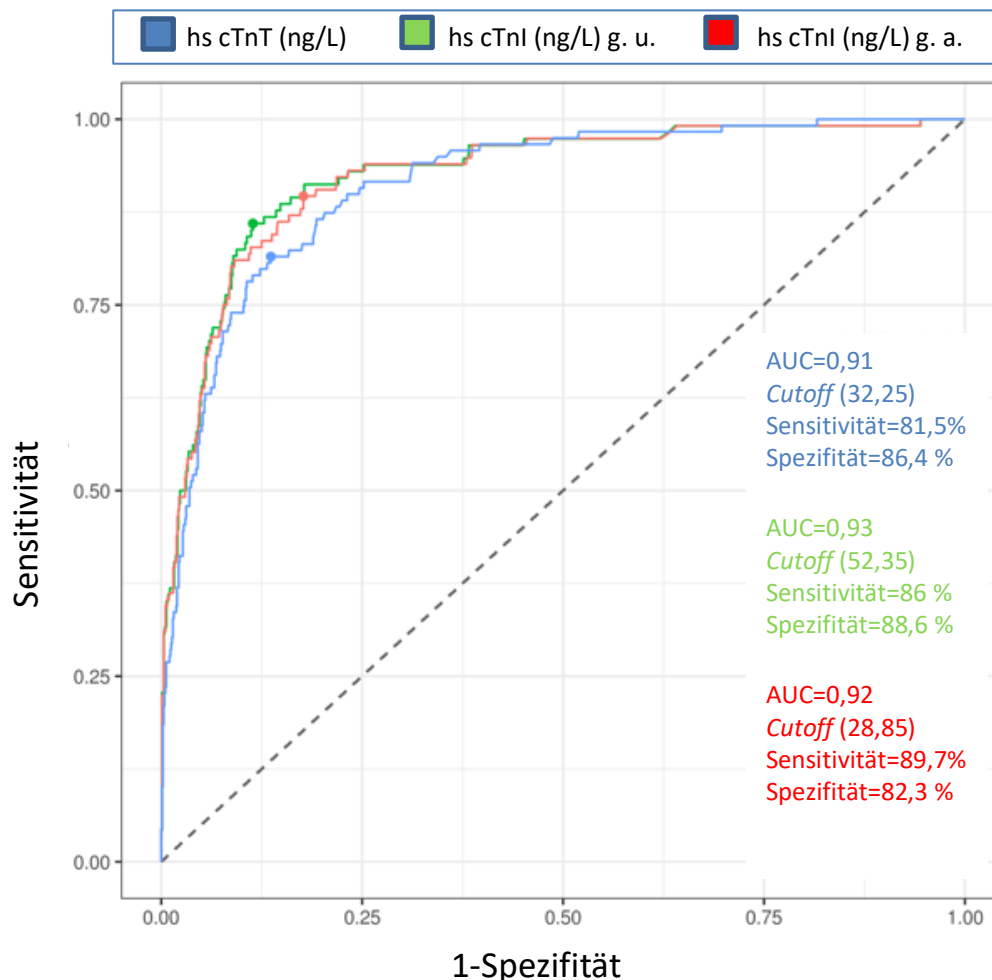


Abbildung 10: ROC-Analyse aller cTn- Werte mit eGFR > 60 ml/min/1,73²

Aufgetragen wurde die Sensitivität gegen 1-Spezifität für alle cTn-Werte mit eGFR > 60 ml/min/1,73m² bezüglich Vorliegens eines akuten Myokardgeschehens, wobei cTnT (blau), geschlechtsunabhängig (grün) und geschlechtsabhängig (rot) darstellte. Angegeben wurde jeweils die AUC, der neu berechnete *cutoff* (Youden-Index) und die Sensitivität bzw. Spezifität.

3.5.3 ROC-Analyse für alle cTn-Werte mit e GFR < 60 ml/min/1,73m²

Als nächstes folgte die Auswertung für aller cTn-Werte der Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² (siehe Abb. Nr. 11). Für cTnT und geschlechtsunabhängigen *cutoff* galt eine Sensitivität von 86,5 %, eine Spezifität von 47,8 % und eine AUC von 0,73. Der neu bestimmte Youden-Index (*cutoff*) lag bei 26,25 ng/L. Der Anteil der cTnT-Werte, welche oberhalb von 26,25 ng/L lagen, obwohl kein akutes Myokardgeschehen vorlag, betrug 46,1 %. Die entgegengesetzte Gruppe mit Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens, aber cTnT-Werten unterhalb von 26,25 ng/L machte 1,6 % aus. Bei einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² galt für cTnI und geschlechtsunabhängigen *cutoff* eine Sensitivität von 89,9 %, eine Spezifität von 59,2 % und eine AUC von 0,8. Der neu bestimmte Youden-Index (*cutoff*) lag bei 24,15 ng/L. Der Anteil der cTnI-Werte, welche oberhalb von 24,15 ng/L lagen, wenn gleichzeitig kein akutes Myokardgeschehen diagnostiziert wurde, betrug 36,2 %. Die entgegengesetzte Gruppe mit Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens, aber cTnI-Werten unterhalb von 24,64 ng/L machte 1,2 % aus. Für cTnI und geschlechtsabhängige cTn-Werte galt hier eine Sensitivität von 93,9 %, eine Spezifität von 59,1 % und eine AUC von 0,82. Die Neubestimmung des Youden-Index (*cutoff*) ergab einen Wert von 24,15 ng/L. Der Anteil der cTnI-Werte über 24,15 ng/L, bei nicht Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens, betrug 36,4 %. In der entgegengesetzten Gruppe machte dieser Anteil 0,67 % aus (siehe Abb.Nr. 11).

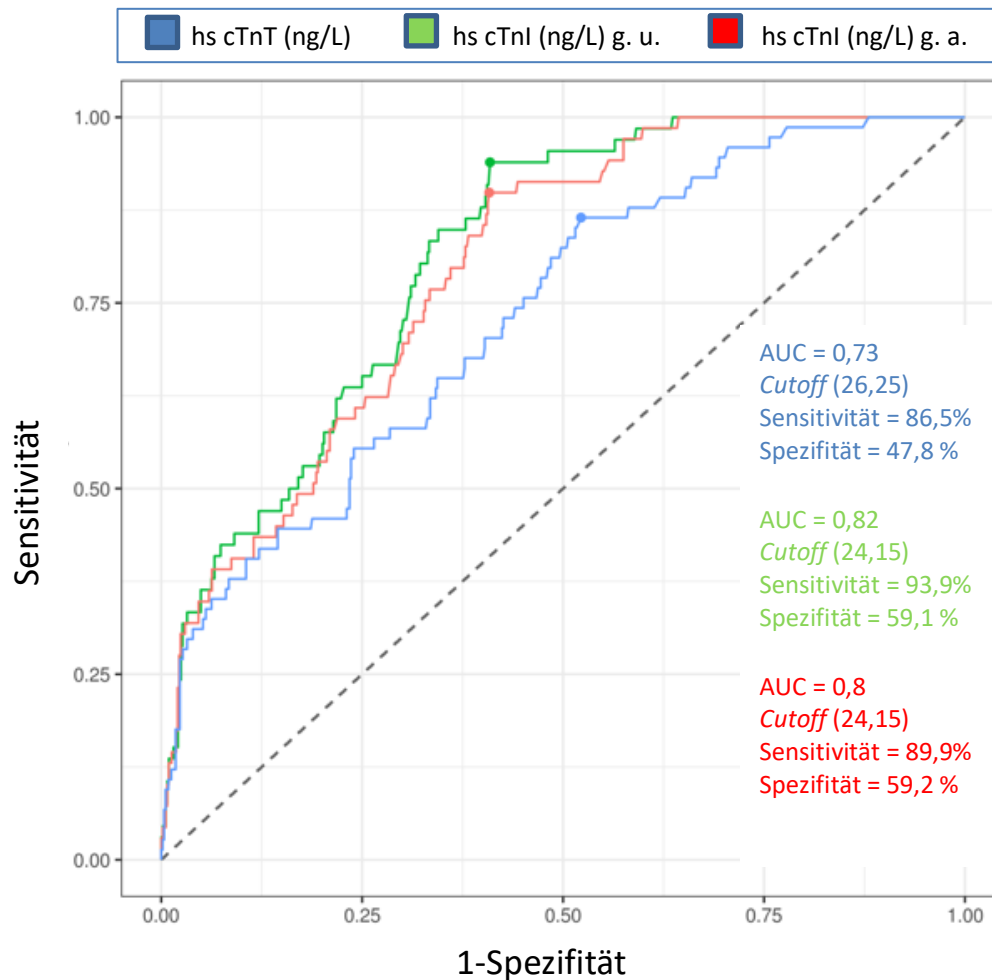


Abbildung 11: ROC-Analyse für alle cTn-Werte mit eGFR < 60 ml/min/1,73m².

Aufgetragen wurde die Sensitivität gegen 1-Spezifität für alle cTn-Werte mit eGFR < 60 ml/min/1,73m² bezüglich Vorliegens eines akuten Myokardgeschehens, wobei cTnT (blau), geschlechtsunabhängig (grün) und geschlechtsabhängig (rot) darstellte. Angegeben wurde jeweils die AUC, der neu berechnete *cutoff* (Youden-Index) und die Sensitivität bzw. Spezifität.

3.5.4 ROC-Analyse für männliche Patienten

Nun folgt eine Auswertung bezüglich Geschlechtes und jeweils cTnI bzw. cTnT, beginnend mit dem männlichen Geschlecht (siehe Abb. 12). Bei geschlechtsunabhängigen cTnI-Werten zeigte sich eine Sensitivität von 88,6 %, eine Spezifität von 68,4 % und eine AUC von 0,86. Der Youden-Index (*cutoff*) lag bei 21,4 ng/L. Der Anteil der cTnI-Werte, welche oberhalb von 21,4 ng/L lagen, wenngleich kein akutes Myokardgeschehen vorlag, betrug 27,7 %. Die entgegengesetzte Gruppe mit Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens, aber cTnI-Werten unterhalb von 21,4 ng/L, machte 1,4 % aus. Für geschlechtsabhängige *cutoffs* und cTnI galt für Männer eine Sensitivität von 83,2 %, eine Spezifität von 76,2 % und eine AUC von 0,86. Der Youden-Index (*cutoff*) lag bei 32,85 ng/L. Der Anteil der cTnI-

Werte, welche oberhalb von 32,85 ng/L lagen, obwohl kein akutes Myokardgeschehen vorlag, betrug 20,8 % Die entgegengesetzte Gruppe mit Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens, aber cTnI-Werten unterhalb 32,85 ng/L, machte 2,1 % aus. Bei männlichem Geschlecht und geschlechtsunabhängigen cTnT-Werten zeigte sich eine Sensitivität von 77,9 %, eine Spezifität von 76,3 % und eine AUC von 0,84. Der Youden-Index (*cutoff*) lag bei 37 ng/L. Der Anteil der cTnT-Werte, welche oberhalb von 37 ng/L lagen, obwohl kein akutes Myokardgeschehen vorlag, betrug 20,7 % Die entgegengesetzte Gruppe mit Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens, aber cTnT- Werten unterhalb von 37 ng/L, machte 2,8 % aus.

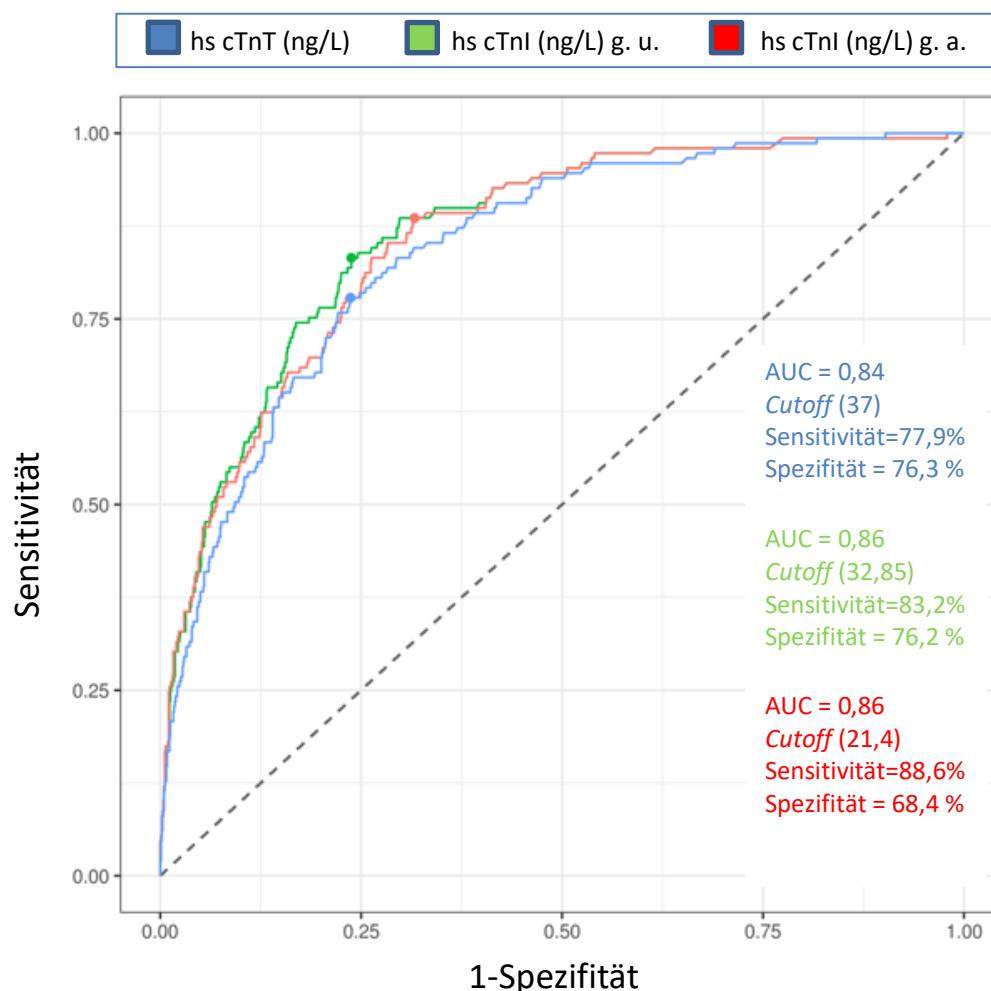


Abbildung 12: ROC-Analyse für alle männlichen Patienten

Aufgetragen wurde die Sensitivität gegen 1-Spezifität für alle cTn-Werte für Männer bezüglich Vorliegens eines akuten Myokardgeschehens, wobei cTnT (blau), geschlechtsunabhängig (grün) und geschlechtsabhängig (rot) darstellte. Angegeben wurde jeweils die AUC, der neu berechnete *cutoff* (Youden-Index) und die Sensitivität bzw. Spezifität.

3.5.5 ROC-Analyse für weiblichen Patienten

Als letztes folgt die Auswertung für das weibliche Geschlecht und cTn-Werten. Für geschlechtsunabhängige cTnT-Werte betrug die Sensitivität 84,8 %, die Spezifität 73,9 % und die AUC 0,88. Der Youden-Index (*cutoff*) ergab 24,6 ng/L. Der Anteil der cTnT-Werte, welche oberhalb von 24,6 ng/L lagen, wenn kein akutes Myokardgeschehen vorlag, betrug 24 %. Die entgegengesetzte Gruppe mit Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens, aber cTnT-Werten unterhalb von 24,6 ng/L, machte 1,2 % aus. Bei geschlechtsunabhängigen cTnI-Werten betrug die Sensitivität 95,5 %, die Spezifität 70,7 % und die AUC 0,91. Der Youden-Index (*cutoff*) betrug 16,85 ng/L. Der Anteil der cTnI-Werte, welche oberhalb von 16,85 ng/L lagen, obwohl kein akutes Myokardgeschehen vorlag, betrug 27 %. Die entgegengesetzte Gruppe mit Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens, aber cTnI-Werten unterhalb von 16,85 ng/L machte 0,37 % aus. Für geschlechtsabhängige *cutoffs* und cTnI galt für Frauen eine Sensitivität von 92,4 %, eine Spezifität von 74,2 % und eine AUC von 0,91. Der Youden-Index (*cutoff*) lag bei 20,15 ng/L. Der Anteil der cTnI-Werte, welche oberhalb von 20,15 ng/L lagen, wenngleich kein akutes Myokardgeschehen vorlag, betrug 23,7 % Die entgegengesetzte Gruppe mit Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens, aber cTnI- Werten unterhalb 20,15 ng/L, machte 0,6 % aus (siehe Abb. Nr. 13).

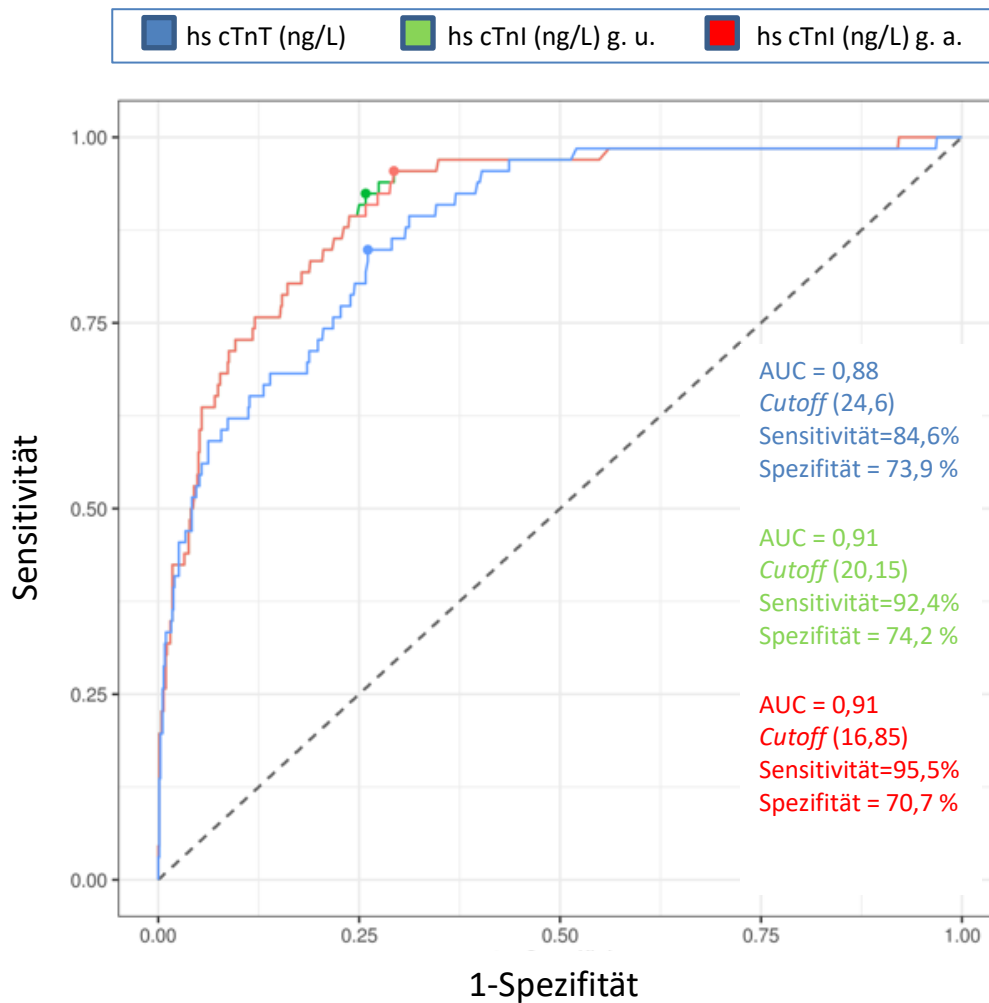


Abbildung 13: ROC-Analyse für alle weiblichen Patienten
 Aufgetragen wurde die Sensitivität gegen 1-Spezifität für alle cTn-Werte für Männer bezüglich Vorliegens eines akuten Myokardgeschehens, wobei cTnT (blau), geschlechtsunabhängig (grün) und geschlechtsabhängig (rot) darstellt. Angegeben wurde jeweils die AUC, der neu berechnete *cutoff* (Youden-Index) und die Sensitivität bzw. Spezifität.

3.5.6 Vergleich der ROC-Analysen untereinander

Weiterhin wurden DeLong-Tests zur Vergleichbarkeit der AUC's durchgeführt. Hierzu wurden die jeweiligen Werte bezüglich der eGFR ml/min/1,73m² hinsichtlich cTnI und cTnT untersucht, weiterhin wurden die Geschlechter im Vergleich angeschaut und abschließend beide Troponine miteinander verglichen. Für das cTnI wurde zwischen geschlechtsabhängigen- oder unabhängigen Werten unterschieden. Zunächst wurden cTnI-Werte untersucht. Bei Verwendung geschlechtsunabhängiger cTnI Werte ergab sich im Vergleich der AUC's zwischen eGFR > 60 ml/min/1,73m² und eGFR < 60 ml/min/1,73m² ein Wert von $p < 0.001$. Bezüglich Geschlechtes ergab sich für geschlechtsunabhängige cTnI Werte weiterhin, dass im Vergleich der AUC's zwischen

Männern und Frauen ein Wert von $p = 0.049$ vorlag. Wenn für cTnI geschlechtsabhängige Werte gewählt wurden, ergab sich im Vergleich zwischen $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ein Wert von $p < 0.001$. Bezüglich Geschlechter-Vergleich ergab sich für geschlechtsabhängige cTnI Werte im Vergleich der AUC's ein Wert von $p = 0.089$. Der DeLong's Test ergab für cTnT im Vergleich der AUC's zwischen $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ einen Wert von $p < 0.001$. Bezüglich Geschlechtes und cTnT Werte ergab sich im Vergleich der AUC's ein Wert von $p = 0.217$. Beide Troponine im Vergleich (mit cTnI geschlechtsunabhängigen Werten) ergaben einen Wert von $p = 0.012$. Abschließend folgt hier die tabellarische Zusammenfassung der ROC-Analysen (siehe Tabelle Nr. 7).

Tabelle 7: Zusammenfassung ROC-Analyse

ROC -Analyse für cTnI g. a. und g. u. bzw. cTnT *cutoff* gegen die Diagnose akutes Myokardgeschehen laut ICD-10-GM-Codes I21.0-I21.9. Jeweils angegeben wurden der Youden-Index (ng/L), die AUC, die Sensitivität und Spezifität; entsprechend in absoluten (Youden-Index, AUC) oder relativen (Sensitivität, Spezifität) Zahlen. Außerdem angegeben wurden die Anteile (%) mit cTn-Werten oberhalb des neu errechneten *cutoffs*, aber ohne Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens (falsch positiv) und entsprechend cTn-Werte unterhalb der neu errechneten *cutoffs*, aber mit Vorliegen eines akuten Myokardgeschehens (falsch negativ). Angegeben wurde eine Übersicht für alle cTn-Werte, für cTn-Werte bei eGFR > 60 ml/min/1,73m², für cTn-Werte bei eGFR < 60 ml/min/1,73m², für cTn-Werte bei Männern und abschließend bei Frauen.

		cTnI g. a.	cTnI g. u.	cTnT
alle	Youden-Index	32,85	21,45	24,65
	AUC	0,88	0,88	0,86
	Sensitivität	82,3 %	88,8 %	85,1 %
	Spezifität	79,1 %	71,3 %	69,5 %
	Falsch positiv	18,3 %	25,6 %	27,2 %
	Falsch negativ	1,9 %	1,2 %	1,6 %
eGFR>60 ml/min/1,73m ²	Youden-Index	52,35	28,85	32,25
	AUC	0,93	0,92	0,91
	Sensitivität	86 %	89,7 %	81,5 %
	Spezifität	88,6 %	82,3 %	86,4 %
	Falsch positiv	10,2 %	15,8 %	12 %
	Falsch negativ	1,5 %	1,1 %	2 %
eGFR<60 ml/min/1,73m ²	Youden-Index	24,15	24,15	26,25
	AUC	0,82	0,8	0,73
	Sensitivität	93,9 %	89,9 %	86,5 %
	Spezifität	59,1 %	59,2 %	47,8 %
	Falsch positiv	36,4 %	36,2 %	46,1 %
	Falsch negativ	0,67 %	1,2 %	1,6 %
Männer	Youden-Index	32,85	21,4	37
	AUC	0,86	0,86	0,84
	Sensitivität	83,2 %	88,6 %	77,9 %
	Spezifität	76,2 %	68,4 %	76,3 %
	Falsch positiv	20,8 %	27,7 %	20,7 %
	Falsch negativ	2,1 %	1,4 %	2,8 %
Frauen	Youden-Index	20,15	16,85	24,6
	AUC	0,91	0,91	0,88
	Sensitivität	92,4 %	95,5 %	84,8 %
	Spezifität	74,2 %	70,7 %	73,9 %
	Diskr-Gruppe	23,7 %	27 %	24 %
	Falsch negativ	0,6 %	0,37 %	1,2 %

3.6 Einzelfallanalysen

Es wurden $n = 64$ Fälle mit diskrepanten cTn-Werten laut *cutoff* (cTnT positiv, cTnI negativ) retrospektiv anhand von analogen und digitalen Patientendaten untersucht. Als Orientierung für eine Kategorisierung der einzelnen Diagnosen galt hier die Zusammenfassung von Thygesen et al. (2018), welche alle bis dato bekannte mögliche Ursachen für Troponinerhöhungen zusammengefasst hatten. In dieser Arbeit wurde eine Einteilung in vier Gruppen gewählt. In Gruppe 1 fielen Ursachen mit primärer ischämischer Myokardschädigung. Hierzu zählten alle Formen der Angina pectoris und NSTEMI, sowie STEMI. In Gruppe 2 entfielen alle Ursachen, welche sekundär eine Myokardschädigung hervorrufen können. Hierzu zählten akute Herzinsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz, Tachy-oder Bradyarrhythmie, Hypo-oder Hypertension, Herz/Kreislaufstillstand, Lungenembolie/pulmonale Hypertonie, hypertrophe Kardiomyopathie und akute respiratorische Insuffizienz. Zu der 3. Gruppe zählten nicht-ischämische Myokardschädigungen, wie Kardiale Inzision bzw. Herz-OP, Myokarditis, schwere neurologische Störung und Sepsis. In die 4. Gruppe entfielen alle multifaktoriellen Ursachen, wozu primär die Nierenausscheidungsstörung gehörte oder wenn keine klare Ursache für eine Troponinerhöhung auszumachen war (siehe Tabelle Nr. 8). Es hat sich im Laufe der Auswertung gezeigt, dass nicht für jeden Patienten nur eine Hauptursache diskrepante Troponin Messwerte Ergebnisse erklären können, vielmehr können ebenso mehrere, gleich zu gewichtende Nebenursachen diskrepante Werte erklären. Um dies zu berücksichtigen, wurde für jeden der $n = 64$ untersuchten Fälle eine Rangliste von zumeist bis zu 4 Diagnosen für mögliche Troponinerhöhung erstellt, um möglichst alle Ursachen mit einzubeziehen. Für den Großteil der $n = 64$ Patienten ergab sich eine vermutete Hauptursache für diskrepante Troponinmesswerte (betrifft $n = 54$ Patientenfälle), für die restlichen $n = 10$ Patientenfälle waren gleichstarke Nebenursachen (gemeinsam auf Platz 1) vermutlich für diskrepante Troponinmesswerte verantwortlich. Von den insgesamt 64 untersuchten Patienten haben $n = 24$ eine Herzkatheter Untersuchung erhalten, hiervon entfielen $n = 15$ auf die Fälle mit $k > 4$, $n = 9$ auf die Fälle $k = 1$. Insgesamt lag eine stabile Angina pectoris bei $n = 13$ Patienten vor, aufgeteilt in $k > 4$ mit $n = 10$ und $n = 3$ für $k = 1$. Eine instabile Angina pectoris konnte insgesamt $n = 2$ festgestellt werden, beide entfielen in die Gruppe mit $k > 4$. Bezüglich NSTEMI/STEMI

ergab sich für die Gruppe $k > 4$ ein NSTEMI Fall. Bei den vermuteten Hauptursachen für eine Troponinerhöhung entfielen $n = 25$ auf die Diagnose Nierenfunktionsstörung, gefolgt von $n = 6$ für Hypo-oder Hypertension. Danach folgte die Tachy-oder Bradyarrhythmie mit $n = 3$ Patienten. Für insgesamt $n = 9$ Patienten lag keine klare Hauptursache für eine Troponinerhöhung vor. Bei $n = 4$ Patienten schien ein zu niedrig gewählter *cutoff* Hauptursache für den diskrepanten Troponinverlauf darzustellen. Für die Nebenursachen zeigte sich für alle $n = 64$ Fälle gemeinsam betrachtet, dass die Tachy-oder Bradyarrhythmie und die Nierenfunktionsstörung mit jeweils $n = 17$ den Großteil ausmachte. Darauf folgte mit $n = 11$ Patienten die Hypo-oder Hypertension, mit $n = 10$ außerdem die chronische Herzinsuffizienz. Darauf folgten mit je $n = 8$ die akute Herzinsuffizienz und die Lungenembolie/pulmonale Hypertonie. Für $n = 18$ Patienten schien außerdem der Einfluss der Höhe des gewählten *cutoffs* für cTnT eine Ursache für diskrepante Troponinverläufe verantwortlich zu sein. Für eine übersichtliche Darstellung in dieser Arbeit wurde darauf verzichtet, alle $n = 64$ Patientenfälle einzeln aufzulisten. Entsprechend wurden in Tabelle Nr. 8 zusammengefasst alle Haupt- und Nebenursachen, welche in den jeweiligen Ranglisten vorkamen, eingeschlossen.

Tabelle 8: Darstellung von 64 Patientenfällen

Mögliche Haupt- und Nebenursachen bezüglich Troponinerhöhungen und diskrepanten Testergebnissen wurden hier zusammenfassend dargestellt. Aufgeteilt wurden die n = 64 Patientenfälle in 30 Fälle mit nur einer vorliegenden Probe und in 34 Fälle mit mindestens 4 Proben, welche alle diskrepante cTn-Werte aufwiesen (cTnT positiv und cTnI negativ). Im oberen Teil der Tabelle wurde festgestellt, ob eine Herzkatheter Untersuchung vorgenommen wurde und ob eine Angina pectoris bzw. ein NSTEMI/STEMI vorlag; jeweils in absoluten Zahlen dargestellt. Im unteren Teil erfolgte dann die Einteilung der Ursachen mit Haupt- und Nebenursachen und entsprechend Darstellung der Häufigkeit in absoluten Zahlen

Diagnosen	64 Fälle		30 Fälle mit k = 1		34 Fälle mit k > 4	
Herzkatheter wurde durchgeführt	24		9		15	
Keine Angina pectoris	49		27		22	
stabile Angina pectoris	13		3		10	
instabile Angina pectoris	2		0		2	
STEMI	0		0		0	
NSTEMI	1		0		1	
Vermutete Ursache für Troponin Diskrepanzen	Haupt Ursache	Neben Ursache	Haupt Ursache	Neben Ursache	Haupt Ursache	Neben Ursache
akute Herzinsuffizienz	1	8	0	4	1	4
chronische Herzinsuffizienz	0	10	0	10	0	0
Tachy- oder Bradyarrhythmie	3	17	2	5	1	12
Hypo- oder Hypertension	6	11	0	3	6	8
Herz/Kreislaufstillstand	1	2	1	2	0	0
Lungenemb./pul.Hypertonie	0	8	0	8	0	0
hypertrophe Kardiomyopathie	0	1	0	0	0	1
akute resp. Insuffizienz	1	2	0	2	1	0
Kardiale Inzision/Herz-OP	0	2	0	2	0	0
Myokarditis	2	1	1	0	1	1
Autoimmun-Hepatitis + <i>Overlap</i> Syndrom	1	0	0	0	1	0
schwere neurologische Störung	0	3	0	1	0	2
Sepsis	1	2	1	1	0	1
Nieren-Funktionsstörung	25	17	18	4	7	13
unklare Ursache	9	0	1	0	8	0
kein geschlechtsp. <i>cutoff</i>	4	18	2	7	2	11

4 DISKUSSION

4.1 Diskussion des Studiendesigns

4.1.1 Ziele der Studie

Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Fragestellung, wie sich die hohe Anzahl an diskrepanten Messwerten mit cTnT positiven und cTnI negativen Proben erklären lässt, die sich bei 5-monatiger Parallelmessung beider Troponintests in der Universitätsklinik Göttingen darstellte. Zunächst sollen mögliche Erklärungen für erhöhte Troponinwerte mittels verschiedenen Krankheitsverläufen analysiert werden. Im nächsten Teil der Auswertung wurden alle vorliegenden Daten statistisch ausgewertet, um mögliche Unterschiede und Gemeinsamkeiten beider Isoformen herauszuarbeiten. Hierbei soll herausgefunden werden, ob sich diskrepante Fallverläufe mittels Einbeziehung von Dynamiken innerhalb von Troponinverläufen auf beiden Seiten ausgleichen lassen. Weiterhin wurde der Einfluss der Nierenfunktion auf das Troponin untersucht, mittels erhobener Kreatininwerte. Auch das Alter und das Geschlecht der Patienten wurde bezüglich möglicher Einflüsse untersucht. Letztlich stellt sich die Frage, ob sich durch *cutoff* Optimierung mittels ROC Analyse der vorliegenden Patientendaten eine höhere Sensitivität bzw. Spezifität der Troponin-Tests erreichen lässt.

4.1.2 Limitationen der Studie

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von cTn- und Kreatinin-Messergebnissen, sowie von weiteren Patientendaten. Es liegt somit eine ausgewählte Datenerfassung für einen festgelegten Zeitraum vor, eine prospektive Erfassung klinischer Patientenparameter erfolgte nicht. Das Patientenkollektiv umfasst alle Patienten, bei welchen eine Troponin Anforderung in diesem Zeitraum durch einen Arzt bzw. der Station gestellt wurde. Alle Stationen wurden somit miteinbezogen. Da Anforderungszeiten verwendet wurden, liegen keine Informationen bezüglich des Aufnahmezeitpunkts und des zeitlichen Eintritts

eines möglichen Schmerzereignisses vor. Somit wurde keine Selektion bezüglich Leitsymptomatik Brustschmerz- oder Notfallaufnahmepopulation gestellt. Im Gegensatz dazu selektieren andere, prospektiv angelegte Studien Patienten mit AMI Symptomatik für die Untersuchung von cTn-Messwerten und können somit weitere Parameter von Patienten untersuchen bzw. zeitliche Abläufe zwischen Symptombeginn und Troponinmessung erfassen (Cullen et al. 2014; Neumann et al. 2019). Weiterhin wurden entsprechend auch keine Patientengruppen mit bereits vorliegenden kardialen Erkrankungen ausgeschlossen (Gore et al. 2014). Ähnliche Studien bezüglich cTn filtern zumeist eine bestimmte Patientengruppe heraus, welche nur bei Patienten mit vorliegendem NSTEMI cTn-Messwerte untersuchten (Widera et al. 2019). Es hat sich in dieser vorliegenden Studie gezeigt, dass eine relativ hohe Anzahl an Einzelmessungen vorlag, sprich es wurde nur eine Troponinmessung angefordert. Laut bisherigem Konsens sollte bei Verdacht eines kardialen Geschehens jedoch immer mindestens ein zweiter Troponinwert innerhalb der nächsten 1-6 h erhoben werden, um dann mithilfe der Beurteilung der Dynamik akute von chronischen Verläufen besser diskriminieren zu können (Thygesen et al. 2010; Roffi et al. 2016). Hier kann nur gemutmaßt werden, dass die hohe Anzahl an Einzelmessungen daher rührt, dass zumeist keine Beurteilung der Dynamik stattgefunden hat, sondern eher die Höhe des gemessenen Einzelwertes beurteilt wurde. Eine weitere mögliche Erklärung wäre, dass ein behandelnder Arzt sich bei unsicherer Symptomatik bezüglich kardialer Ursachen absichern wollte oder Troponinwerte eher im Sinne einer Verlaufskontrolle angefordert wurden. Bezüglich der vorliegenden Mehrfachmessungen lagen ebenso die Anforderungszeiten vor, wobei davon ausgegangen wurde, dass diese auch den Zeiten der Blutentnahme entsprachen. Theoretisch könnte jedoch mehr Zeit bzw. variierende Zeitabstände zwischen Anforderungszeit, Blutentnahme und tatsächlicher Auswertung im Labor vorliegen. Der hier festgelegte Zeitrahmen der Datenerfassung spiegelt einen Ausschnitt von ca. fünf Monaten wieder. Die parallele Erfassung beider Tests bedeutete für das klinische Labor erheblichen Mehraufwand, entsprechend war der zeitliche Rahmen limitiert. Somit erfolgte eine Analyse des routinemäßigen Alltags eines Klinikums, alle angeforderten Proben wurden mit einbezogen. Diverse Studien führen prospektive Analysen durch, für diese Form der Auswertung ergibt sich der Vorteil, dass Messvorgänge mit genau festgelegten Zeitintervallen und definierter Anzahl von Messungen durchgeführt werden

können (Cullen et al. 2014; Rubini Gimenez et al. 2014; Árnadóttir et al. 2017). In dieser vorliegenden Studie lag der Mehraufwand beim Klinischen Labor, dennoch entstand zu keiner Zeit ein Mehraufwand für behandelnde Ärzte. Um neben dem Vergleich zwischen cTnI und cTnT auch die Nierenfunktion zu untersuchen, wurde für jeden Patientenfall mindestens ein Kreatininwert pro Verlauf notiert, so kann für jeden Patientenfall die Nierenfunktion analysiert werden. Entsprechend lag eine Momentaufnahme der Nierenfunktion vor, welche zwar genau dem Zeitraum der Troponinmessung entsprach, aber keine Verlaufsanalyse bezüglich Dynamik zulässt. Studien, welche ausschließlich die Nierenfunktion bezüglich des Troponins untersuchen, bewerten häufig neben dem Troponinverlauf auch die Konzentrationsveränderung von Nierenparametern (Abbas et al. 2005; Wolley et al. 2013). Für die einzelnen Patientenfälle wurde neben dem Kreatininwert ebenso jeweils das Geburtsdatum und die Anforderungszeit der Proben festgehalten. Somit konnte entsprechend ein Messverlauf mit Zeitabständen zwischen den Messungen analysiert werden und mit Hilfe des Geburtsdatums das Alter der Patienten festgelegt werden. Kardiale Risikofaktoren, sowie EKG-Daten sind aufgrund der hier vorliegenden retrospektiven Analyse nicht pro Patientenfall aufgenommen, vergleichbare prospektive Studien führen diese mit auf (Rubini Gimenez et al. 2014; Ferry et al. 2020). Bei der Auswertung von ICD-10-GM-Codierung für alle $n = 2992$ Patienten hat sich ergeben, dass dies nur einsehbar ist für Patienten, welche auch an der UMG intern untersucht wurden. Externe Patientendaten und somit Diagnosen entfielen, da kein Zugriff auf diese Daten besteht.

4.1.3 Diskussion der Methodik

Für alle statistischen Tests wurde jeweils der p-Wert und das Signifikanzniveau mit $\alpha = 5\%$ angegeben. Dies entspricht der allgemein üblichen Methodik. Um statistische Ungenauigkeit zu vermeiden, wurden nachträglich Messdaten auf Grund von lückenhafter Datenerfassung ausgeschlossen oder wenn Patienten unter 18 Jahren waren. Bei fehlerhafter Datenerfassung fehlten entweder ein Troponinwert, insgesamt Kreatininwerte pro Fall oder Fälle waren doppelt aufgeführt. Für den ersten Teil der statistischen Auswertung wurde nach Fällen ausgewertet, andere Studien wiederum werten nach

Patienten aus (de Antonio et al. 2013; Mueller et al. 2018; Neumann et al. 2019). Dies bedeutete zugleich, dass Patienten mehrmals vorkommen können, wenn sie während des genannten Zeitraumes mehrmals in der UMG Göttingen aufgenommen wurden. Für die hier angewendete Auswahl spricht, dass jeder einzelne Troponinverlauf an sich beurteilt wurde, da bei Patienten im Krankheitsverlauf kardiale Diagnosen innerhalb von fünf Monaten erst hinzukommen können. Für die ROC Analyse wurde entsprechend nach Patienten ausgewertet, um hier keine Diagnosen doppelt einzuschließen. Für die direkte Gegenüberstellung von cTnT und cTnI wurde ein Verlauf als positiv bewertet, sobald einer der Troponinwerte im Verlauf oberhalb des *cutoffs* vorlag. Hier kamen die von den Herstellern vorgegebenen *cutoffs* zum Einsatz. Zur Untersuchung der Dynamik wurde in dieser Arbeit festgelegt, dass zwischen zwei Messungen ein Anstieg von mindestens 20 % vorliegen soll, entweder innerhalb von 12 h oder 24 h. Andere Studien hingegen sprechen sich für eine Beurteilung der absoluten Konzentrationsveränderung zwischen zwei Troponinmessungen aus. Hierzu konnte mittels ROC Analyse gezeigt werden, dass dieses Verfahren im Vergleich eine höhere Diskriminierungsrate bezüglich Ein-oder Ausschluss von NSTEMI aufweist (Mueller et al. 2012). Auch Reichlin et al. (2011) konnten für eine absolute Konzentrationsveränderung zwischen zwei Troponinmessungen eine akkuratere Diagnostik bezüglich AMI beweisen. Allerdings gibt es bisher noch keinen Konsens darüber, wie hoch die absolute Konzentrationsveränderung zwischen zwei Messungen ausfallen soll, bzw. welcher Wert in der klinischen Routine hier Anwendung finden soll, entsprechend wurde in dieser Arbeit eine 20 % Dynamik verwendet (Morrow et al. 2007; Thygesen et al. 2012). Die Entscheidung, in dieser Arbeit ein 12/24 h Fenster zu wählen, schloss mehr Patienten ein, da ansonsten aufgrund sehr variabler Zeitabstände zwischen den hier vorliegenden Messungen deutlich weniger Patienten ausgewertet werden könnten. Pro Verlauf wurden jeweils zwei cTn-Werte (12 h oder 24 h Fenster) mit einer Dynamik von 20 % herausgefiltert, wobei mindestens einer der cTn-Werte oberhalb des *cutoffs* liegen muss. Somit wurde nicht in jedem Fall der Ausgangswert und dann der 2. Wert beurteilt. Es wurde somit aber sichergestellt, dass eine eventuell vorliegende Dynamik, welche auch erst im Verlauf eines Aufenthalts auftreten kann, berücksichtigt wird. Würde nur der Ausgangswert und 2. Wert untersucht, wären womöglich noch folgende Veränderungen unberücksichtigt. Außerdem ist es stark Patientenabhängig, zu welchem Zeitpunkt nach Erstsymptomatik ein Patient vorstellig wird, welches in dieser

Analyse entsprechend nicht berücksichtigt werden konnte. Bei entsprechend prospektiven Studien kann der Zeitpunkt der Erstsymptomatik durch einen Arzt erfragt und festgehalten werden und folglich die cTn-Werte eingeordnet werden (Cullen et al. 2014; Cardinaels et al. 2016). Für die ROC Analyse wurden entsprechend über die ICD-10-GM-Klassifikation ein akutes Myokardgeschehen definiert (ICD-Codes I21.0-I.21.9). Auch weitere Autoren verfahren auf gleiche Weise, somit können alle akuten Formen, welche eine Kardiomyozyten Schädigung hervorrufen, berücksichtigt werden (Kaura et al. 2019). Aufwendiger, aber ebenso möglich, wäre eine direkte Diagnostik bezüglich AMI durch einen unabhängigen Kardiologen (Mueller et al. 2012; Boeddinghaus et al. 2017). Für die ROC-Analyse wurde jeweils der Troponinwert verwendet, welcher als erstes oberhalb des *cutoffs* gemessen wurde, oder der Wert welcher diesem am nächsten kommt, sollte kein Wert im Verlauf oberhalb des *cutoffs* liegen. Nur so lässt sich ein neuer *cutoff* ermitteln, der als Eigenschaft möglichst früh diskriminiert. Alternativ wäre hier die Überlegung, einen Mittelwert pro Verlauf zu errechnen und diesen anzuwenden. Jedoch können sehr hohe Differenzen zwischen Messwerten vorliegen, welches im Zweifel einen zu hohen oder zu niedrigen Wert für einen neu errechneten *cutoff* hervorrufen würde. Die Berechnung eines *cutoff* mittels ROC Analyse sollte hierbei stets kritisch betrachtet werden, da sich die Berechnung zumeist auf ein sehr bestimmtes, ausgewähltes Patientenkollektiv bezieht und dadurch eine breite klinische Anwendbarkeit errechneter *cutoffs* nicht möglich ist. Im Gegensatz dazu wird bei der Berechnung der 99. Perzentile eine gesunde Patientenkohorte ausgewählt, die einen universell anwendbaren *cutoff* ermöglicht.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Diskrepanz Troponin I und T

Die untersuchten Troponintests cTnT und cTnI wiesen insgesamt eine enge Korrelation auf. Bei Anwendung der Hersteller-spezifischen *cutoffs* (für cTnT 14 ng/L und für cTnI 15,6 ng/L bei Frauen bzw. 34,2 ng/L bei Männern) haben sich im direkten Vergleich aller cTn-Werte zunächst knapp 24 % diskrepante Troponinmessungen mit positivem cTnT und

negativem cTnI ergeben. Dem gegenüber gab es positive cTnI Ergebnisse bei negativem cTnT in nur 1,1 % der Fälle. Vergleichbare Ergebnisse zeigte eine konzeptionell ähnlich aufgebaute Studie von Mueller et al. (2018), die bei Patienten, welche über die Notaufnahme aufgenommen wurden, die Ergebnisse von cTnT (Roche) und cTnI (Abbott) retrospektiv aufarbeiten. Auch hier zeigte sich im direkten Vergleich eine starke Korrelation der beiden Tests. Ebenso fand sich hier, bei Verwendung der oben genannten *cutoffs*, eine hohe Anzahl von knapp 21 % diskrepanter Ergebnisse mit negativem cTnI bei positivem cTnT. Die entgegengesetzte Konstellation ergab sich in nur knapp 1 % der Fälle. Bei Betrachtung aller cTn-Werte nach Geschlechtern getrennt zeigte sich in dieser Arbeit für Frauen ein Anteil von 15 % für die diskrepante Gruppe mit positivem cTnT und negativem cTnI; wurden nur Männern selektiert, ergab sich ein hoher Anteil von 30 %. Männer scheinen also deutlicher von diskrepanter Testergebnissen betroffen zu sein. Es deutet sich an, dass mutmaßlich auch der cTnT-*cutoff* geschlechtsabhängig ist und ein möglicher geschlechtsspezifischer *cutoff* auch für den cTnT-*assays* eingeführt werden sollte. Auch nach Eliminierung der Patienten mit $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ konnten die Diskrepanzen nicht vollständig eliminiert werden. Der Anteil diskrepanter Ergebnisse mit positivem cTnT und negativem cTnI lag bei nierengesunden Patienten noch immer bei 21 % (bei geschlechtsabhängigem *cutoff* für cTnI). Bei geschlechtsunabhängigem *cutoff* für cTnI sank der Anteil der diskrepanter Fälle auf 14 %. Über die Eliminierung von nieren-erkrankten Patienten allein konnte somit kein Ausgleich bezüglich der Größe der diskrepanter Gruppen stattfinden. Neben den womöglich zu niedrig gewählten *cutoffs* für cTnT und einer möglichen Niereninsuffizienz müssen somit auch andere Ursachen in Frage kommen, welche erhöhte cTn-Werte hervorrufen. Das cTnT scheint insgesamt sensitiver zu reagieren, als das cTnI, denn für alle untersuchten Untergruppen fiel der Anteil der diskrepanter Fälle mit cTnI negativen und cTnT positiven Fälle deutlich höher aus, als andersherum (unter 3 % für alle Untergruppen) (siehe Tabelle Nr. 4). Um mögliche Erklärungen erhöhter Troponinwerte ohne Vorliegen einer akuten Koronarinsuffizienz auszumachen, wurden $n = 64$ Patientenfälle gesondert analysiert (siehe Tabelle Nr. 8). Bei der Auswertung dieser Fälle zeigte sich, dass eine vorliegende Niereninsuffizienz oder ein zu niedrig gewählter *cutoff* für cTnT diskrepanter cTn-Werte erklären können. Ebenso zeigten sich diskrepanter Konstellationen bei differenzialdiagnostisch relevanten Erkrankungen. Hierzu zählen die hypertensive Krise, pulmonale

Hypertension, Lebererkrankungen und Dermatomyositis. Im Folgenden werden verschiedene Krankheitsbilder diskutiert und mögliche pathophysiologische Ursachen ausgemacht.

Hammarsten et. al. (2018) beschrieben, dass erhöhter Sauerstoffbedarf z. B. aufgrund extremer körperlicher Verausgabung zu erhöhten cTn-Werte führen können. Deutlicher zeigte sich dies für das cTnT, wie bei Marathonläufern anschaulich untersucht wurde. Die Autoren Li et al. (2017) ließen unter normalen Sauerstoffverhältnissen und dann unter hypoxischen Bedingungen ein intermittierendes Training absolvieren, wobei cTnT in beiden Fällen während der ersten vier Stunden nach Trainingsbeginn im Blut vermehrt nachweisbar war. CTnI hingegen war unter hypoxischen Bedingungen erhöht, nicht aber bei aerobem Training. Auch Scherr et al. (2011) untersuchten Marathonläufer und fanden direkt nach einem Marathonlauf erhöhte cTnT Werte, welche sich nach knapp 72 h wieder normalisierten. Ähnlich wie bei Extremsportlern konnte bei Patienten mit *pace-induced stress* mittels *hs-assay* cTnT im peripheren Blut nachgewiesen werden. Ein Anstieg um bis zu 10 ng/L in den ersten 360 min nach Belastungsbeginn wurde beobachtet, auch bei Patienten ohne Ischämiesymptomatik oder erkennbare koronare Herzerkrankungen (Turer et al. 2011). Somit scheint eine potenzielle, reversible Freisetzung von cTnT bei starker Beanspruchung des Myokards möglich, auch in gesunden Personen.

Reversible cTnT-Erhöhungen werden auch bei Patienten mit hypertensiver Krise beobachtet. Anschaulich dargestellt wurde ein solcher Fall bei einer Patientin, welche alle Kriterien bezüglich eines möglichen AMI erfüllte. Sie wies im EKG Anzeichen für Ischämie auf, cTnT-Werte waren oberhalb des *cutoff* messbar und Brustschmerz-Symptomatik lag vor. Laut Koronarangiographie bestand jedoch keine hämodynamisch wirksame Koronarstenose (Paixao und de Lemos 2014). Pathophysiologische Ursachen für erhöhte cTnT-Werte lassen sich hier eher durch ein Ungleichgewicht zwischen verfügbarem Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf erklären, bei erhöhtem enddiastolischen linksventrikulären Druck als Ursache subendokardialer Mangelversorgung (Rodriguez et al. 2010; Alpert et al. 2014).

Ein weiteres Krankheitsbild mit erhöhten cTn-Werten in Abwesenheit einer koronaren Herzkrankheit ist die alkoholinduzierte Kardiomyopathie. Charakteristisch für dieses

Krankheitsbild sind häufig erhöhte Aktivitäten der Gammaglutamyltransferase (GGT) oder AST im Plasma (Whitfield 2001; Angulo Aguilar et al. 2019). Das EKG zeigt bei diesem Krankheitsbild keine Ischämie-typischen Veränderungen (Shaaban und Vindhyaal 2018). Klinisch manifestieren kann sich die alkoholinduzierte Kardiomyopathie in einer diastolischen oder systolischen Dysfunktion, Arrhythmien können sich entwickeln und letztlich resultiert eine erhöhte Sterblichkeitsrate dieser Patientengruppe (Fernández-Reyes et al. 2004; Manthey und Rehm 2019). cTnT scheint empfindlicher zu reagieren, als das cTnI. Die Autoren Li et al. (2012) konnten in experimentellen Studien mit Ratten zeigen, dass erhöhte cTnT-Werte bei Ethanoleinwirkung auf das Herz auftreten können. Hierfür wurden Herztransplantationen bei Ratten durchgeführt, wobei die Spenderherzen unter Ethanoleinwirkung standen. Dies führte bei den Empfängern zu erhöhten cTnT Messwerten. Eine weitere experimentelle Tierstudie konnte bei Ratten unter Ethanolgabe cTnT Werte im Blut nachweisen (Patel et al. 2001). Ebenso bei Untersuchungen von leberzirrhotischen Patienten konnten in einer Studie eine Korrelation zwischen der Schwere der Leberzirrhose und den gemessenen cTnT Werte aufgezeigt werden (Zhao et al. 2017). Weiterhin berichteten Elnegouly et al. (2018) in ihrer Studie, dass bei notfallmäßig aufgenommenen Patienten mit vorliegender Zirrhose erhöhte cTnT Werte eine höhere Sterblichkeit dieser Patientenkohorte bedeuten. Wiese et al. (2014) bestätigten die Rolle des cTnT bei Zirrhose-Patienten als einem starken Prädiktor für Mortalität in dieser Patientengruppe.

Insgesamt lassen sich hier pathophysiologische Gründe für chronisch erhöhte cTnT-Werte (ohne erkennbare Konzentrationsdynamik) diskutieren. Häufig findet hier vermutlich keine vollständige Kardiomyozyten-Nekrose statt. Vielmehr könnten u. a. Apoptose, Nekroptose oder sonstige Formen des induzierten Zelluntergangs eine Rolle spielen. Auch reversible Schädigungen der Kardiomyozytenmembran oder die Bildung sogenannter Membranvesikel (Austausch von Troponinen über die Zellwand hinweg in den Extrazellularraum) könnten zu einer kontinuierlichen Troponinerhöhung ursächlich beitragen (White 2011; Hammarsten et al. 2018). Dass keine vollständige Zellnekrose stattfand, zeigte sich auch bei der Untersuchung der Marathon-Läufer, da nach erfolgter Anstrengung eine sehr rasche cTn-Elimination nachgewiesen wurde, die sich bei einer vollständigen Kardiomyozyten Nekrose prolongiert darstellen würde (Scherr et al. 2011). Einige der beschriebenen, reversiblen, kurzzeitigen Troponinfreisetzung lassen sich

durch funktionell bedingte, subendokardiale Ischämien erklären (Magnussen und Blankenberg 2018).

Mögliche weitere, z. B. ethanolinduzierte Prozesse sind inflammatorisch oder prooxidativ. Ethanol kann im kardiovaskulären System reaktiv eine antioxidative, anti-inflammatorischen Reaktion hervorrufen (Fernández-Solà 2020). Nachweislich steigt die Menge an Reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) nach Alkoholkonsum; die prooxidativen Prozesse führten zu kardialer Dysfunktionen und Rhythmusstörungen (Shaaban und Vindhya 2018). Ein letzter Aspekt bezieht sich auf sogenannte *advanced oxidation protein products* (AOPPs). Bei Patienten mit Hepatitis C konnte eine Relation zwischen erhöhten AOPPs-Plasmaspiegeln und erhöhten cTnT Plasmakonzentrationen gezeigt werden, insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Zuwala-Jagiello et al. 2015). Die AOPPs werden unter oxidativem Stress vermehrt gebildet (Kalousová et al. 2002; Kaneda et al. 2002) und sind in der Lage, an *rage advanced glycation end products* (RAGE)-Rezeptoren der Herzmuskelzellen zu binden (Guo et al. 2008). Auf diesem Wege sind AOPP's theoretisch imstande, einen Kardiomyozyten Untergang zu induzieren. Dies konnte durch Valente et al. (2013) in experimentellen Tier-Studien belegt werden. Die Autoren induzierten bei Mäusen AOPPs, die durch Bindung an RAGE-Rezeptoren einen Kardiomyozyten-Untergang bewirkten. Durch den bei bestimmten Lebererkrankungen zu beobachteten vermehrten oxidativen Stress ließe sich so, pathophysiologisch betrachtet, eine Troponinfreisetzung interpretieren (Kociol et al. 2010).

Eine sehr deutliche diskrepante Troponinmessung kann bei idiopathischen entzündlichen Myopathien (IIM) vorkommen. Hier liegt die Besonderheit darin begründet, dass erhöhte cTnT Werte auch ohne Herzbeteiligung gemessen werden. Valaperta et al. (2016) gehen von Kreuzreaktionen zwischen skelettalen Muskelzellen und cTnT Antikörpern aus. Die Autoren haben an humanen und tierischen Skelettmuskelextrakten die Reaktion derselben mit Antikörpern gegen cTnT und cTnI untersucht. An ein und demselben Extrakt zeigte der cTnT-Antikörper eine positive Reaktion, wohingegen das cTnI negativ blieb. Dieses Ergebnis bedeutet, dass bei IIM cTnT positive Werte aufgrund von Kreuzreaktionen mit Skelettmuskelantigenen auftreten können und keinerlei kardiale Affektion vorliegen. Schmid et al. (2018a) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie untersuchten Patienten mit vorliegender IIM, jedoch ohne erkennbare akute Herzerkrankungen. Bei

knapp 70 % dieser Patienten wurden cTnT Werte oberhalb des *cutoff* gemessen; bei cTnI waren es 4 %. In der Gruppe derer mit erhöhten cTnT-Werten wären 15 % der Patienten laut ESC-Leitlinie aufgrund der cTnT-Messwerte einem MI zugeordnet worden. Die Autoren gehen von Kreuzreaktionen zwischen skelettmuskulären cTnT-Isoformen und cTnT-Antikörpern aus. Vroemen et al. (2018) nehmen an, dass Kreuzreaktionen aufgrund der Re-Expression kardialen cTnTs in den skelettalen Muskelzellen zu erhöhten cTnT Messwerten führen und belegten diese Hypothese durch experimentelle Untersuchungen. Schmid et al. (2018b) gehen von einer Re-Expression der mRNA des cTnT im Skelettmuskel aus, als Ursache der erhöhten cTnT-Proteinexpression. Für eine Re-Expression sprechen sich auch die Autoren Lilleker et al. (2018) aus; sie untersuchten neben cTnT und cTnI Werten bei IIM-Patienten auch CK-MB Werte. Bei ihren Untersuchungen waren neben dem cTnT auch die CK-MB Werte erhöht, bei gleichzeitig nicht erhöhten cTnI- Werten. Auch dieser Befund sprach eher gegen eine kardiale Beteiligung und für eine Re-Expression im Skelettmuskel, da für cTnT und CK-MB im Gegensatz zu cTnI eine potenzielle Expression nicht nur myokardial, sondern auch skelettmuskulär belegt ist. Somit könnten durch Umbauvorgänge und Skelettmuskel-Regeneration bei IIM-Patienten vermehrt cTnT und CK-MB exprimiert werden und dadurch entsprechend erhöhte cTnT-Werte gefunden werden. Eine Verifizierung, ob eine kardiale Ursache einer cTnT-Erhöhung vorliegt, sollte dementsprechend in differenzialdiagnostisch schwierigen Fällen durch eine cTnI Messung erfolgen (Hughes et al. 2015).

4.2.2 Unterschiede Troponin I und T unter Beachtung der Konzentrationsdynamik

Bei Betrachtung der Dynamik von Troponinverläufen zeigte sich, dass von den insgesamt $n = 3298$ untersuchten Patientenfällen ein Großteil auf Einzelmessungen ($n = 1943$) entfiel. Von $n = 1329$ Mehrfachmessungen gehörten $n = 826$ Patientenfälle in die Kategorie "2. Messung innerhalb von 3 h-12 h", der restliche Anteil verteilte sich auf < 3 h oder > 12 h für die zweite Messung, wobei sich alle Zeitangaben auf die jeweiligen Anforderungszeiten beziehen, d.h. wann eine Troponinanalyse von einer Station angefordert wurde. Die Anforderungszeiten lassen erkennen, dass ein durchgängiger Stunden-Algorithmus zur Bestimmung einer möglichen Dynamik nicht angewendet

wurde. Mögliche Erklärungen hierfür können sein, dass vergrößerte Zeitabstände zwischen Blutentnahmen zur Troponinbestimmung durch Schichtwechsel des Pflege- und ärztlichen Personals oder Verlegung des Patienten auf eine andere Station, z. B. von der Notaufnahme auf die kardiologische Intensivstation bedingt waren. Weiterhin wurde hier ein Gesamtkollektiv von Patienten einbezogen, nicht nur Patienten welche notfallmäßig mit Verdacht auf ein akutes kardiales Geschehen vorstellig wurden. Somit könnten theoretisch Troponinmessungen z. B. eher im Sinne von Verlaufskontrollen durchgeführt worden sein oder es fand eine Beurteilung einzelner Troponinwerte statt.

Ob Troponin-Einzelmessungen eine diagnostische Alternative zu Mehrfachmessungen bieten können, wird diskutiert. Hierbei soll über die Beurteilung der Höhe eines einzelnen Basis-Wertes bei Aufnahme (zusammen mit EKG Messung und Beurteilung der Symptomatik) im Sinne eines Triage-Algorithmus Patienten direkt als Hoch, Mittel oder Niedrigrisikopatienten für ein mögliches akutes Herzgeschehen eingeteilt werden und entsprechend frühzeitiger ein- bzw. ausgeschlossen werden (Sandoval et al. 2019). Sie untersuchten Patienten verschiedener Notfallaufnahmen bei Verdacht auf AMI mit hs cTnI und konnten mittels 1-Jahres-*follow-up* zeigen, dass bei hs cTnI Werten unter 5 ng/L ein sicherer Ausschluss eines Infarktgeschehens (negativer prädiktiver Wert (NPV) > 99 % und positiver prädiktiver Wert (PPV) > 99 %) erreicht werden kann, ein sicherer Einschluss bei hs cTnI Werten > 120 ng/L (PPV > 70 %). Für die dazwischen liegenden Troponin-Werte werden Mehrfachmessungen benötigt (Sandoval et al. 2019).

Bezüglich des hs cTnT-*assay* wurde von Zhelev et al. (2015) untersucht, ob mittels eines einzigen Basis-Wertes im Sinne eines Triage-Algorithmus unter dem vorgegebenen *cutoff* von 14 ng/L oder ob unter einem *cutoff* von 3-5 ng/L Patienten mit Verdacht auf ein kardiales Ereignis effektiver ausgeschlossen werden können. Es hat sich gezeigt, dass bei Anwendung niedriger *cutoffs* (3-5 ng/L) zwar die Sensitivität höher ausfällt, jedoch auf Kosten der Spezifität. Bei Anwendung des 14 ng/L *cutoff* hingegen fällt die Spezifität deutlich höher aus. Der Einschluss eines möglichen AMI über einen einzelnen Basis-Troponinwert untersuchten Arslan et al. (2020) und kamen zu dem Ergebnis, dass bei hs cTnT-Troponinwerten > 50 ng/L eine hohe Spezifität bezüglich AMI erreicht werden kann, wobei eine Abhängigkeit von der Patientenkohorte (Alter, Komorbiditäten) und vom Zeitpunkt des Symptombeginns besteht. Hier zeigt sich, dass die Anwendung eines Triage-

Algorithmus theoretisch für beide Troponine möglich ist. Natürlich findet so keine Beurteilung von Dynamiken statt, welches laut aktueller ESC-Leitlinie gefordert ist, um ein akutes kardiales Geschehen ein- bzw. ausschließen zu können (Collet et al. 2021). Zudem wird bei Anwendung sehr niedriger *cutoffs* zum frühen Ausschluss zwar eine höhere Sensitivität erreicht, aber auf Kosten der Spezifität. Andersherum, wenn hohe *cutoffs* gewählt werden zum Einschluss eines möglichen AMI, bedingt dies eine höhere Spezifität auf Kosten der Sensitivität. Zudem ist die Sensitivität eines Tests abhängig von der Zeit zwischen Symptombeginn und tatsächlicher Messung. In der klinischen Praxis kann es zu verspäteter oder verfrühter Blutentnahme kommen (Zhelev et al. 2015). Die Beurteilung einer 2. Messung und somit Beurteilung einer möglichen Dynamik bietet eine sicherere diagnostische Aussage bezüglich eines möglichen akuten kardialen Geschehens (Boeddinghaus et al. 2017).

Bei den positiven Troponinverläufen der hier vorliegenden Daten zeigten sich bei beiden Diskrepanzgruppen mit cTnI+/cTnT- bzw. cTnI-/cTnT+ in vergleichbarem Umfang dynamische Konzentrationsveränderungen (n = 43 bis n = 64 Fälle), auch wenn kein akutes Koronarsyndrom vorlag. Dies galt für das 12 h Fenster, als auch das 24 h Fenster und war unabhängig davon, ob für cTnI der *cutoff* geschlechtsabhängig oder -unabhängig gewählt wurde.

Somit galt für beide cTn-Tests, dass die Diagnose eines tatsächlich vorliegenden akuten kardialen Geschehens mithilfe der gewählten *cutoffs* nicht immer gegeben war, mit bedingt durch die sehr unterschiedlichen Zeitpunkte der ersten Blutentnahme Insgesamt löste sich für diese Patientenfälle dennoch das Problem der hohen Anzahl an diskrepanten Testergebnissen auf. Die jeweilige entgegengesetzte Gruppe mit falsch negativen Testergebnissen bezüglich akutes Myokardgeschehen machte insgesamt einen gleich großen Anteil für beide diskrepante Gruppen aus und fiel im Vergleich zur Gesamtzahl der untersuchten Myokardinfarkte sehr gering aus (n = 7 bis n = 14). Dass also ein akutes Koronarsyndrom „übersehen“ wurde, durch einen der beiden Tests, kam so gut wie nicht vor (siehe Tabelle Nr. 5). In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine 20 % Dynamik angewendet. Hier sollte diskutiert werden, ob absolute oder relative Konzentrationsveränderungen beurteilt werden sollten bzw. welcher Stunden-Algorithmus Anwendung finden sollte: Storrow et al. (2015) haben hierzu absolute und

relative Konzentrationsveränderungen bezüglich des hs-cTnI-assays für verschiedene Zeitintervalle untersucht. Die Patientenkohorte umfasste knapp $n = 1900$ Patienten, welche aufgrund von Brustschmerz Symptomatik aufgenommen wurden und bei welchen zu verschiedenen Zeitpunkten eine 2. Messungen (3, 6 und 9 h) durchgeführt wurde. Für alle drei Zeitintervalle konnte mittels Beurteilung absoluter Konzentrationsveränderung ein AMI sicherer ein- bzw. ausgeschlossen werden, als mittels Beurteilung relativer Konzentrationsveränderung. Weiter haben Mueller et al. (2012) gezeigt, dass bei erneuter Messung von hs-cTnT-Konzentrationen innerhalb von 0 h und 6 h in Patienten mit Verdacht auf NSTEMI die Bewertung der absoluten δ -Veränderung der der relativen δ -Veränderung überlegen war. Schaut man sich den NPV im Vergleich an, ist dieser bei einer absoluten Konzentrations-Veränderung von 9,2 ng/L höher, als bei einer relativen δ -Veränderung von 20 %. Die entsprechend PPV fielen ebenso für die absolute Konzentrations-Veränderung höher aus. Die Autoren Irfan et al. (2013) untersuchten bei Patienten mit Verdacht auf AMI, ob dies für beide Troponin-Tests gleichermaßen galt. Für beide Tests (hs-cTnI und hs cTnT) zeigte sich, dass sowohl bei Anwendung eines 1 h als auch eines 2 h-Algorithmus die Beurteilung der absoluten δ -Veränderungen eine signifikant bessere Diagnostik bezüglich möglichem AMI hervorriefen, als die Beurteilung relativer Konzentrations-Veränderungen. Auch hier gelang über den NPV ein sicherer Ausschluss eines AMI mit hohen Werten ($> 95\%$), insgesamt fiel auch hier der PPV Wert niedriger aus. Der Ausschluss eines akuten Geschehens kann, auch mittels 1 h-Algorithmus, sowohl für den hs cTnT als auch den hs cTnI-Test sehr genau erfolgen (NPV $> 95\%$) (Wildi et al. 2019). Insgesamt ist es jedoch schwieriger, hohe PPV-Werte zu erreichen; für den Einschluss eines AMI zeigen verschiedene Studien folgende errechnete Werte: Mueller et al. (2016) untersuchten in einer groß angelegten *multicenter* Studie beide Troponintests bezüglich 1 h-Algorithmus und absoluten Konzentrationsveränderungen bei Patienten mit Verdacht auf AMI. Der NPV erreichte für die gesamte Patientenkohorte einen Wert 99,14 %, der PPV einen Wert von 77,17 %. Auch Druey et al. (2015) kommen in ihrer Studie zu sehr ähnlichen Ergebnissen; bei Anwendung eines 1 h Algorithmus bei Patienten mit Verdacht auf AMI, betrug der NPV der Studie zufolge für alle untersuchten Patienten 98 %, der PPV 76 %. Die 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit Ausschluss eines AMI betrug dabei 0,2 %, in der Gruppe „weitere Observation“ 1 % und in der Gruppe Einschluss eines MI 3 %. Twerenbold et al. (2018) untersuchten ebenso

beide Troponine bei einer Patientenkohorte mit Symptomatik bezüglich AMI. Finale Diagnosen wurden durch zwei unabhängige Kardiologen verifiziert. Bei Anwendung des 1-Stunden-Algorithmus und der Beurteilung absoluter δ -Veränderungen wurde für hs-cTnT ein NPV von 99,8 % erreicht und ein PPV von 74 %, für hs cTnI ein NPV von 99,7 % und ein PPV von 62 %. Die Verifizierung eines AMI, ausgedrückt durch den PPV, erreichte Werte um 70 % in genannten Studien. Andere Erkrankungen, welche erhöhte Troponinwerte hervorrufen können, erschweren hier nach wie vor die Diskriminierung eines AMI für behandelnde Ärzte (Rubini Gimenez et al. 2014; Jaeger et al. 2016). Die Diagnostik eines AMI kann durch Einführung verkürzter Stunden Algorithmen und durch Beurteilung absoluter Konzentrationsveränderung verbessert werden. Ganz ausräumen lassen sich auch hierdurch nicht alle unklaren, nicht-koronaren Patientenfälle mit erhöhten cTn-Werten. Der genannte 1 h Algorithmus findet auch in der aktuellen ESC-Leitlinie Anwendung (Collet et al. 2021). Patienten sollen nach Möglichkeit bei Ankunft und 1 h später auf Troponin getestet werden. Wenn der erste Wert bereits hoch ausfällt und dann eine Dynamik erkennbar ist, wird von einem Einschluss eines akuten myokardialen Geschehens ausgegangen. Andersherum, wenn der Ausgangswert sehr niedrig ausfällt und keinerlei Dynamik erkennbar ist, kann ein Ausschluss sicher stattfinden. Die neue Leitlinie orientiert sich an den *cutoffs*, nennt aber keine absoluten Zahlen mehr für Konzentrationsveränderungen (ng/L) (Collet et al. 2021). Nicht abschließend aufklären lässt sich die Problematik, dass Patienten unterschiedlich früh oder spät nach Symptombeginn in einem Klinikum eintreffen können und somit der Symptombeginn, welcher Einfluss auf die Höhe der gemessenen Troponinwerte hat, nicht gleichzusetzen ist mit der Ankunftszeit. Die Zeit von der Blutentnahme bis zur Auswertung der Troponinproben lässt sich ebenso nur bedingt beeinflussen.

4.2.3 Diskrepanzen Troponin I und T in Bezug auf Nierenfunktion

Beide Troponintests zeigten eine Korrelation zum Plasma-Kreatinin. CTnT war etwas stärker mit Kreatinin korreliert als das cTnI. Für univariate Effektmodelle zeigten sowohl cTnT als auch cTnI signifikante Abhängigkeiten bezüglich Kreatinins auf und für beide galt, dass bei höherem Kreatininwert auch höhere Troponinwerte gemessen wurden. Die

Auswertung mittels Vierfeldertafeln (siehe Tabelle Nr. 4) zeigte zunächst, dass sobald nur „Nierengesunde“ ($eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$), bezogen auf alle cTn-Messungen, untersucht wurden, der Anteil der diskrepanten Troponinverläufe (cTnT+/cTnI-) gering war. Insgesamt machte in dieser Gruppe der Anteil der cTnT und cTnI negativen Fälle einen Anteil von 52 % aus, im Gegensatz zur Gesamtkohorte (37-48 %). Somit galt für nierengesunde Patienten, dass cTn-Werte häufiger in beiden Tests negativ ausfielen, als bei niereninsuffizienten Patienten. Auch in der Untergruppe bezüglich der Verlaufsmessungen (2. Messung innerhalb von 24 h) konnte gezeigt werden, wie deutlich diskrepante Verläufe mit cTnI-/cTnT+ reduziert werden können, sobald Patienten mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ausgenommen wurden (unter 2 %).

Bei der Untersuchung der $n = 64$ klinischen Patientenfälle (Einzel- und Mehrfachmessungen) konnten durch vorliegende Nierenerkrankungen diskrepante Messwerte bei $n = 25$ Anzahl von $n = 64$ Fällen als Hauptursache für erhöhte cTnT-Werte ausgemacht werden. Für die kardiale Diagnostik können somit nierenerkrankte Patienten eine Herausforderung darstellen, da Werte oberhalb des *cutoff* angezeigt werden, ohne dass akute kardiale Ursachen zugrunde liegen. Hierbei zeigte sich ein deutlicherer Zusammenhang zwischen cTnT und erhöhten Nierenparametern, als es bei cTnI der Fall war. Abbas et al. (2005) untersuchten den Zusammenhang zwischen cTn-Werten im Serum von CKD-Patienten, in Abwesenheit eines akuten koronaren Ereignisses. Alle Patienten der Studie befanden sich im CKD-Stadium 3-5, ohne dialysepflichtig zu sein. Bei über 40 % aller untersuchten Patienten konnten positive cTnT Werte oberhalb des vom Hersteller vorgegebenen *cutoffs* gemessen werden, bei cTnI waren es 18 %. Die Höhe der positiven Troponin-Messwerte innerhalb der Stadien 3-5 ging einher mit steigender Schwere der CKD. Chesnaye et al. (2019) untersuchten (mittels *hs-assay*) cTnT-Werte bei Patienten mit CKD im Stadium 4-5, welche nicht dialysepflichtig waren, über insgesamt vier Jahre. Die cTnT-Werte erhöhten sich um 16 % pro Jahr; insgesamt waren die gemessenen cTnT-Werte im Durchschnitt 3-mal höher als der *cutoff*-Wert von 14 ng/L. Pro $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ geringerer eGFR konnte eine 9 %-Steigerung der cTnT-Werte gezeigt werden, wobei dieser Effekt signifikant blieb, wenn Vorerkrankungen und kardiale Risikofaktoren rausgerechnet wurden. Auch für den cTnI *assay* zeigte sich, dass eine Beeinflussung durch eine verringerte Nierenfunktion möglich ist. Untersucht wurde von den Autoren die Sensitivität und Spezifität, bzw. der NPV und PPV für Patienten in vier

verschiedenen eGFR-Bereichen bezüglich MI. Die Sensitivität und der NPV fielen für alle untersuchten eGFR-Bereiche hoch aus ($> 90\%$ Sensitivität, bzw. $> 95\%$ NVP). Die Spezifität sank deutlich, je schlechter die renale Funktion (knapp 60% bei Patienten mit $eGFR < 30\text{ml/min/1,73m}^2$). Der PPV verringerte sich mit schlechterer Nierenfunktion auf Werte bis $27\text{-}40\%$ (bei $< 30\text{ ml/min/1,73m}^2$) (Gunsolus et al. 2018).

Die pathophysiologischen Ursachen für erhöhte cTn-Werte, insbesondere erhöhte cTnT-Werte, bei nierenerkrankten Patienten werden kontrovers diskutiert. Ein möglicher Erklärungsansatz für erhöhte cTnT-Werte wäre, dass durch verminderter renale *clearance* das bei Nierengesunden renal ausgeschiedene cTnT kumuliert und dadurch konstant erhöhte cTnT-Werte nachweisbar werden. Dies würde implizieren, dass eine renale Elimination des cTnT möglich ist. Eine experimentelle Studie hierzu hat gezeigt, dass bei CKD Patienten mit chronisch erhöhten cTnT-Werten kleine cTnT Moleküle ($< 18\text{ kDa}$) nachweisbar waren, welche theoretisch klein genug wären, um glomerulär filtriert zu werden. Diese kleinen Molekülfragmente unterscheiden sich laut Autoren entsprechend von denen, welche bei AMI-Patienten nachweisbar sind. Die Hypothese einer eingeschränkten renalen *clearance* und konsekutiven Kumulation dieser cTnT-Fragmente bei Patienten mit niedrig bis moderat erhöhten cTnT Werten wäre damit plausibel (Mingels et al. 2017). Fridén et al. (2017) untersuchten hierzu experimentell den Einfluss einer eingeschränkter renalen Troponin-*clearance* bei verringerter Nierenfunktion. Die Autoren zeigten zunächst, wie sich die Höhe der gemessenen cTnT Werte bei einem induzierten AMI bei Ratten auswirkt. Sie konnten belegen, dass bei akutem Infarkt zunächst kein Unterschied in der Troponin-*clearance* zwischen Ratten mit oder ohne Nierenfunktion vorlag. Bei konstant niedrig injiziertem Herzextrakt hingegen ergab sich, dass ohne Nierenfunktion cTnT wohl kumulierte und entsprechend über einen verlängerten Zeitraum nachweisbar war.

Andere Autoren gehen nicht davon aus, dass erhöhte cTnT Werte nur aufgrund verminderter Nierenfunktion und damit Kumulation des cTnT zu erklären sind. Van der Linden et al. (2017) stellten hierzu einen Vergleich bei Patienten mit und ohne verringerte Nierenfunktion an, welche erhöhte cTnT Werte aufwiesen ($> 14\text{ ng/L}$). Diese Autoren gehen von erhöhten cTnT Werten bei CKD-Patienten aufgrund einer subakuten Myokardschädigung aus. Hierzu konnten auch die Autoren Kang et al. (2019) zeigen, dass

bei CKD-Patienten eine signifikante Abhängigkeit zwischen erhöhten cTnT-Werten und linksventrikulärer Hypertrophie bzw. diastolischer Dysfunktion vorliegt. Somit könnte aus pathophysiologischer Sicht eine wechselseitige, negative Beeinflussung zwischen Niere und Herzfunktion denkbar sein. Auch wenn die pathophysiologischen Ursachen noch nicht ausreichend erforscht wurden, stellt diese Gruppe der renal insuffizienten Patienten eine besondere Herausforderung bezüglich AMI Diagnostik dar. In der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich bei der ROC-Analyse, dass bei beiden Troponintests in der Gruppe mit $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ eine deutlich höhere Spezifität erreicht wird, als in der Gruppe mit $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Das zeigte sich auch beim Vergleich der AUCs, welche in erstgenannter Gruppe Werte über 0,90 erreichte, bei zweitgenannter Gruppe nur Werte zwischen 0,73-0,82. Der cTnT-Test zeigte hier eine deutliche Reduzierung der Spezifität bei nierenerkrankten Patienten mit 47,6 %, für den cTnI-Test lag sie noch bei 59 %. Diese Ergebnisse ließen sich in anderen Studien bestätigen. Die Autoren Gunsolus et al. (2017) beschrieben auch für hs cTn-assays einen deutlichen Rückgang der Spezifität. Sie sank von ca. 94 % bei normaler eGFR auf ca. 60 % bei einer reduzierten eGFR (unter $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und schließlich auf ca. 40 % bei dialysepflichtigen Patienten.

Dies zeigt die Tendenz, dass für eine bessere Spezifität der *cutoff* für Nierenkranke theoretisch viel höher angesetzt werden müsste, um dieser Asymmetrie entgegenzuwirken. Der Youden-Index fiel (für cTnT und cTnI) bei Nierengesunden höher aus als bei Nierenkranken. Dass gleichzeitig bei Letzteren auch für beide Tests eine verringerte Spezifität und geringere AUC vorlag, macht deutlich, dass eher der *cutoff* höher angesetzt werden müsste, um eine verbesserte Spezifität und AUC zu erreichen. Dies bestätigte sich bei Anwendung des neu errechneten Youden-Index von 26,25 für cTnT und nierenerkrankte Patienten. 46,1 % der Patienten wären demnach falsch positiv bezüglich eines akuten Koronargeschehens diagnostiziert worden. Im Vergleich liegen für nierengesunde nur 12 % falsch positive Ergebnisse vor. Für das cTnI lag bei Anwendung des neu errechneten Youden-Index bei nierenerkrankten Patienten die falsch positive Rate bei knapp 36 % für geschlechtsabhängige und -unabhängige *cutoffs*, bei Nierengesunden zwischen 10-15 %. Insgesamt zeigte der DeLong's Test im Vergleich beider Nierengruppen sowohl für cTnI und cTnT gezeigt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ vorlag (p-Wert je < 0.001).

Als Lösungsansatz haben eine Reihe von Studien *cutoffs* ROC-optimiert neu errechnet, um in dieser Patientengruppe einen idealen *cutoff* zu errechnen. Die Autoren Twerenbold et al. (2015) untersuchten hierzu Patienten, welche aufgenommen wurden, mit Verdacht auf ein akutes kardiales Geschehen. 16 % dieser Patientenkohorte wiesen eine renale Dysfunktion (definiert durch eine eGFR < 60 ml/min/1,73m²) auf. Sie passten den optimalen *cutoff* mittels ROC-Analyse für diese Patientengruppe an. Um in dieser Gruppe einen AMI richtig positiv einzuschließen, wurde ein ROC-optimierter *cutoff* von knapp 30 ng/L sowohl für hs cTnI als auch für hs cTnT errechnet. Es konnte so für beide Troponine in der Patientengruppe jeweils eine hohe Spezifität erreicht werden. Dies geschieht jedoch auf Kosten der Sensitivität. Eine Sensitivität von > 90 % konnte beispielsweise nur bei einem errechneten *cutoff* von knapp 20 ng/L für hs cTnT erreicht werden, womit man schon wieder näher an dem vorgegebenen *cutoff* von 14 ng/L wäre.

Sehr viel höhere *cutoffs* errechneten die folgenden zwei Studien: Für verschiedene CKD-Stadien untersuchten Yang et al. (2017) den optimalen *cutoff* (hs-cTnT) bei Patienten mit vorliegender CKD und Verdacht auf AMI. Der errechnete, ROC-optimierte *cutoff*, um einen AMI richtig positiv einzuschließen, lag für alle CKD-Stadien zusammen bei 129,45 ng/L. Bei einer eGFR von 30-60 ml/min/1,73 m² bei knapp 100 ng/L, bei einer eGFR von 15-30 ml/min/1,73 m² bei knapp 130 ng/L. Die Sensitivität und Spezifität wurden für alle CKD-Stadien im Bereich von 72-88 % angegeben.

Für hs cTnI errechneten Lim und Lee (2020) bei Hämodialyse Patienten retrospektiv den optimalen hs cTnI *cutoff*, um einen AMI (4. Universelle Definition MI) zu diagnostizieren. Der ROC-optimierte *cutoff* lag demnach bei 75 ng/L, mit einer Sensitivität von 93 % und Spezifität von 61 %. Neu bestimmte *cutoffs* für diese Patientengruppen können also je nach Schwere der Nierenerkrankung deutlich voneinander abweichen. Es stellt sich nun die Frage, ob man daher die *cutoffs* höher ansetzen sollte in Patienten mit CKD, bis zur vollständigen Auflösung der pathophysiologischen Grundlagen (Monneret et al. 2018). Dagegen spricht, dass die Festlegung von *cutoffs* über ROC optimierte Berechnungen in dieser Patientenkohorte schwierig ist, da wie sich gezeigt hat, sehr unterschiedlich hohe Werte je nach Kohorte resultieren können. Zudem kann zwar die Spezifität meist verbessert werden, aber nur auf Kosten der Sensitivität. Kraus et al. (2018) untersuchten hierzu die Sensitivität und Spezifität für hs cTnI und hs cTnT assays bei CKD Patienten mit

Verdacht auf MI. Sie konnten zeigen, dass höher gewählte *cutoffs* allein zwar die Spezifität für MI verbessern, jedoch meist auf Kosten der Sensitivität. Die Beurteilung absoluter Konzentrationsveränderungen in dieser Patientengruppe zwischen zwei Messungen (0 h und 3 h) erwies sich als die wirksamste Maßnahme zur Verbesserung der diagnostischen Performance der beiden Troponin-*assays*. Spezifischere *cutoffs* in Kombination mit der Beurteilung der cTn-Konzentrationsveränderung zweier Abnahmezeitpunkte könnten theoretisch in dieser Patientengruppe Anwendung finden (Parikh et al. 2015). Insgesamt sollte, auch laut aktueller ESC-Leitlinie, zunächst weiterhin mit den von *assay*-Herstellern angegebenen *cutoffs* gearbeitet werden und eine vorliegende Dynamik zwischen zwei Messungen für die Diagnose MI in dieser Patientenkohorte beurteilt werden (Collet et al. 2021).

Neben dem Einsatz der Troponintests zur Erkennung eines akuten MI könnten diese bei der vorliegenden Gruppe niereninsuffizienter Patienten auch für prognostische Fragestellungen eingesetzt werden. Miller-Hodges et al. (2018) haben gezeigt, dass bei Patienten mit Verdacht auf AMI, welche bei Aufnahme hs-cTnI-Werte oberhalb des *cutoff* aufwiesen, das Risiko für einen MI oder Sterblichkeit infolge eines MI bei Patienten mit CKD 2-fach höher ausfiel, als bei Patienten ohne CKD (1-Jahres-*follow-up*). In einer Studie von Gregg et al. (2017) wurde gezeigt, dass bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (ohne Dialyse) und erhöhten cTnT-Werten das Risiko für eine Herzerkrankung zwei Mal so hoch war, wie bei Patienten mit nur erhöhten cTnT-Werten ohne gleichzeitige Nierenerkrankung. Ebenso bei asymptomatischen Patienten mit ESRD (und Hämodialyse) wurde die prognostische Fähigkeit des cTnT *assays* untersucht. Bei 96 % dieser Patientengruppe konnten erhöhte cTnT Werte nachgewiesen werden (Durchschnitt um 40 ng/L), außerdem war cTnT signifikant korreliert mit LDL-Cholesterol und *high-density lipoprotein* (HDL)-Cholesterol. Somit ist cTnT ein wichtiger Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität und könnte im Zuge des *monitoring* bei dieser Patientenkohorte eingesetzt werden (Ahmed und Al-Attab 2017).

4.2.4 Geschlechts- und altersabhängige *cutoffs*

In dieser Studie hat sich gezeigt, dass der Anteil kardiovaskulärer Erkrankungen bei Männern überwiegt, das Verhältnis lag bei 60:40. Der errechnete Median-Wert für cTnT der erkrankten Frauen betrug 14 (2.6; 36643), für Männer 22 (2.6; 43766). Im univariaten Effektmodell konnte sowohl für cTnT als auch für cTnI eine signifikante Abhängigkeit vom Geschlecht festgestellt werden. Bezüglich des Alters hat sich gezeigt, dass der Median-Wert für Frauen bei 71 lag, der der Männer bei 67. Im multivariaten Effektmodell zeigte sich außerdem für beide Troponine eine signifikante Abhängigkeit vom Alter. In der Boxplot-Darstellung fiel auf, dass je älter die Patienten, desto mehr Messungen durchgeführt wurden. Entsprechend blieben ältere Patienten häufiger für einen längeren Zeitraum im Krankenhaus und wurden häufiger auf Troponin getestet. Unterschiede zwischen den Geschlechtern und daraus resultierende unterschiedliche Troponinwerte lassen sich hierbei auch physiologisch erklären. Männer weisen im Durchschnitt höhere cTn-Werte auf und die Höhe der cTn-Werte steigt mit dem Alter an (Gore et al. 2014; Gunsolus et al. 2017; Abe et al. 2018). Dabei unterscheiden sich per se die Größe bzw. Masse des Myokards (Männer > Frauen) und bei Frauen sinkt zusätzlich die Anzahl der Kardiomyozyten und die Herzmasse mit steigendem Alter (Beale Anna L. et al. 2018). Zudem unterscheiden sich die Risikofaktoren, welche Einfluss auf die kardiale Gesundheit haben. Männer rauchen häufiger und weisen häufiger ein bereits vorgeschädigtes Myokard auf, Frauen hingegen werden im Schnitt älter und leiden ihrerseits häufiger an Hypertension und Diabetes (Dewan et al. 2019). Theoretisch unterscheidet sich teilweise auch die Form des AMI. Bei Männern liegt häufiger eine Plaque Ruptur vor, bei Frauen eher eine Erosion der Plaque (Arbustini et al. 1999; Berger et al. 2009). Bezüglich des Alters sind häufiger chronisch leicht erhöhte Troponinwerte nachweisbar und es liegt häufiger eine verminderte Myokardfunktion vor (Eggers et al. 2008).

Die Beurteilung von Troponinwerten bleibt somit nach wie vor eine Herausforderung, je älter und morbider ein Patient ist; die Spezifität der Troponin-*assays* sinkt mit steigendem Alter (Boeddinghaus et al. 2018). Dies kann bei älteren Patienten zur Überdiagnose eines AMI führen (Eggers et al. 2009). Trotz Abhängigkeit der Troponinergebnisse vom Geschlecht, kam die aktuelle ESC-Leitlinie zu dem Ergebnis, dass kein signifikanter Effekt bezüglich des Geschlechts und der cTn-Werte vorliegt, hingegen aber bezüglich des Alters

(Collet et al. 2021). Es stellt sich hier die Frage, ob nicht theoretisch die Diagnostik eines AMI durch alters- und geschlechtsabhängige *cutoffs* verbessert werden kann.

Für die AMI-Diagnostik zeigte sich in dieser Arbeit folgendes: Bei der ROC-Analyse wurde für das cTnT bei Männern ein neuer *cutoff* (Youden-Index) von 37 ng/L errechnet, um ein akutes Myokardsyndrom richtig positiv einzuschließen (bei einer Sensitivität von 77,9 % und Spezifität von 76,3 %). Damit wäre der neu errechnete *cutoff* mehr als doppelt so hoch, als der vom Hersteller angegebene geschlechtsübergreifende *cutoff* von 14 ng/L. Im Vergleich passte dieser Wert am ehesten zu dem geschlechtsabhängigen *cutoff* für cTnI bei Männern (32,85 ng/L). Wählte man für den cTnI-Test geschlechtsunabhängige Werte, ergab sich ein neuer *cutoff* (Youden-Index) von 21,4 ng/L. Hier sank jedoch die Spezifität auf knapp 68 %, der Grad der Diskriminierung war also bei fehlender Geschlechterdiskriminierung deutlich herabgestuft. Betrachtete man die weiblichen Patienten, zeigte sich, dass der cTnI-Test (geschlechtsabhängig und -unabhängig) im Vergleich zu cTnT bessere Werte für Sensitivität, Spezifität und AUC hervorgebracht. Am besten passte hier zu dem vom Hersteller angegebenen *cutoff* von 15,6 ng/L der Youden-Index von 16,85, welcher bei cTnI-geschlechtsunabhängigen Werten errechnet wurde. Verschiedene Autoren haben ebenfalls *cutoffs* neu berechnet, wobei häufig gleichzeitig nach Altersgruppen und Geschlecht unterschieden wurde. Um einen AMI richtig positiv einzuschließen, errechneten Gore et al. für den hs cTnT *assay* Werte nach Altersklasse und Geschlecht. Für Männer unter 50 Jahren und Frauen unter 65 Jahren sollte dabei der hs cTnT *assay* bei 14 ng/L weiterhin angewendet werden. Bei Frauen unter 50 Jahren ggf. sogar < 14 ng/L für hs cTnT. Gerade bei Männern über 65 Jahren errechneten die Autoren einen deutlich höheren *cutoff* von 31 ng/L (Gore et al. 2014). Welsh et al. (2018) verglichen hierzu hs-cTnI (Abbott) und hs-cTnT (Roche), zur Ermittlung passenderer *cutoffs*. Sie errechneten zur Diskriminierung eines akuten kardialen Geschehens für Männer ab 70 Jahren einen Wert von 50 ng/L (hs cTnT), für hs cTnI und Männer ab 70 Jahren sogar von 86 ng/L. Bei Männern wurden somit bis zu dreifach höhere *cutoffs* bei entsprechend höherem Alter fällig. Insgesamt niedrigere *cutoffs* ergaben sich für Frauen, welche aber ebenfalls mit höherem Alter anstiegen. Auch Monneret et al. (2018) zeigten in ihrer Studie, dass für hs cTnT geschlechts- und altersspezifische *cutoffs* für die Diagnostik eines MI theoretisch sinnvoll wären. Für Männer ab 70 Jahren errechneten sie *cutoffs* um 80 ng/L, für die Altersgruppe 18-70 Jahren einen von 30 ng/L.

Für die Einführung eines geschlechtsspezifischen *cutoff* für den hs cTnT assay würde sprechen, dass eine größere Anzahl an (männlichen) Patienten bei Verdacht auf AMI direkt auszuschließen wäre und so Unsicherheiten in der Diagnostik vermieden werden könnten (McRae et al. 2019). Mueller-Hennessen et al. (2016) untersuchten in ihrer Studie, ob die Anwendung eines alters- und geschlechtsspezifischen *cutoffs* für hs cTnT eine genauere Diagnostik bezüglich AMI hervorbringt. Für Männer > 65 Jahren wurde ein *cutoff* von 28 ng/L angewendet, wobei anstelle von 30 % nur noch 18 % der Patienten für einen Verdacht bezüglich AMI eingeschlossen wurden. Für Frauen hingegen wurde der *cutoff* auf 9 ng/L runter gesetzt, was einen Anstieg von Verdachtsfällen von 16 % auf 22 % hervorbrachte. Letztere Studie wirft die Frage auf, ob der für Frauen gewählte *cutoff* von 14 ng/L noch zu hoch angesetzt ist. Hillinger et al. (2017) zeigten hierzu, dass mit den gültigen *cutoffs* keine Benachteiligung oder erhöhte diagnostische Unsicherheit bezüglich AMI Diagnostik bei Frauen zu erkennen war. Eine geschlechtsspezifische Anpassung des hs cTnT *cutoff* für die klinische Anwendung wurde in den USA durch die Food and Drug Administration (FDA) genehmigt. Die Autoren Rubini Gimenez Maria et al. (2018) untersuchten in einer großangelegten *multicenter* Studie, ob eine sichere Diagnose bezüglich AMI hierbei weiterhin gewährleistet wurde. Für Männer ist der *cutoff* auf 22 ng/L (hs cTnT) hochgesetzt, für Frauen bleibt dieser bei 14 ng/L (hs cTnT). Im Vergleich zeigte sich, dass bei Anwendung des höheren *cutoff* für Männer, n = 7 (n = 4048 Patienten insgesamt) von NSTEMI zur instabilen Angina zurück klassifiziert wurden, wobei im *follow-up* keiner der reklassifizierten Patienten an einem AMI verstarb. Obwohl hier der diagnostische Effekt zunächst gering erscheint, wurde eine Anpassung bezüglich Geschlechtes für den hs cTnT *assay* für die klinische Praxis vorgenommen. Die Anwendung eines altersspezifischen *cutoffs* für Troponin *assays* hingegen erweist sich in der klinischen Praxis als schwierig. Je nach Studie resultieren unterschiedlich hohe Werte für verschiedene Altersgruppen, abhängig von der gewählten Patientenkohorte (Fan et al. 2013; Gore et al. 2014; Monneret et al. 2018). Die Beurteilung von Troponinwerten bleibt so nach wie vor eine Herausforderung. Die Spezifität der Troponin *assays* sinkt mit steigendem Alter (Boeddinghaus et al. 2018). Um Unsicherheiten in der Diagnostik AMI auszuräumen, sollte somit weiterhin auf die Dynamik der Troponinwerte geachtet werden (Collet et al. 2021).

4.3 Fazit und Aussicht

Bei Anwendung vorgegebener *cutoffs* der Hersteller Roche und Abbott kam es im Vergleich der Verläufe zwischen cTnT und cTnI trotz enger Korrelation der beiden Troponintests zu 24 % diskrepanten Ergebnissen (cTnT positiv und cTnI negativ). Hieraus ergab sich die Ausgangsfragestellung dieser Arbeit: Wie lassen sich erhöhte cTn-Werte des einen *assays* erklären, wenn der zweite *assay* ein negatives Ergebnis ergibt? Die Auswertungen zeigten, dass cTn-Werte vor allem beeinflusst werden durch das Alter der Patienten, das Geschlecht und die Nierenfunktion. Neben der Nierenfunktionsstörung konnten weitere Erkrankungen ausgemacht werden, die erhöhte, überwiegend konstant erhöhte cTn-Werte aufweisen können. Die Anzahl der diskrepanten Ergebnisse konnte über die Beurteilung der Dynamik von Troponinverläufen deutlich reduziert werden. Mögliche *cutoff*-Optimierungen bezüglich verschiedener Patientengruppen können ebenfalls zu einer Verringerung der Diskrepanzen beitragen. Gerade für den cTnT-*assay* schien der *cutoff* von 14 ng/L bei Männern zu niedrig gewählt zu sein. Laut Berechnung mittels ROC Analyse lag dieser um ein 2,5-faches höher, um einen MI anhand der vorliegenden Troponinproben richtig zu diskriminieren. Es stellt sich die Frage, ob eine Anpassung der *cutoffs* in Zukunft zur genaueren Diagnostik bezüglich eines MI führen kann: Für cTnT sollte die bisher fehlende Einführung eines geschlechtsabhängigen *cutoffs* erfolgen, aber auch nierenkranke oder ältere Patienten könnten von einem höheren *cutoff* profitieren, da bei diesen Patientengruppen eine bessere Diskriminierung des MI gegen nicht akut koronarbedingte Erhöhungen möglich scheint. Weiterhin zeichnet sich ab, dass durch Einführung fester Stunden-Algorithmen mit Beurteilung der absoluten Konzentrationsveränderung zwischen zwei cTn-Messungen die Sensitivität und Spezifität der Troponin-*assays* stark verbessert werden können. Die Beurteilung der Dynamik von Troponinwerten wird bereits in den aktuellen Leitlinien als zielführend betrachtet. Für zukünftige Untersuchungen ist außerdem die Frage von Interesse, wieviel Einfluss Risikofaktoren, z. B. Diabetes, auf Troponin-Basiswerte haben können. Anhand der großen Anzahl der in der vorliegenden Arbeit betrachteten Einzelproben könnte untersucht werden, ob hierüber im Sinne eines Troponin-Screenings Risiko-Patienten früher als solche erkannt und kritische Verläufe vermieden werden könnten.

5 Zusammenfassung

Kardiale Biomarker sind für die Diagnostik eines Myokardinfarktes unerlässlich und sind in der Definition des Myokardinfarktes verankert. Die Beurteilung der Messwerte gehört, neben Symptomatik, EKG und bildgebenden Verfahren, zur Standarddiagnostik bei Verdacht auf Myokardinfarkt. Als kardiale Biomarker haben sich die kardialen Troponine I und T durchgesetzt. Die inzwischen eingeführten hoch sensitiven Troponintests ermöglichen eine noch frühere und effektivere Diagnostik als bei den *assays* der ersten Generation. Beide Troponine sind laut Deutscher Gesellschaft für Kardiologie (DGK)-Leitlinien für die AMI-Diagnostik zugelassen. Jedoch existieren zwischen den beiden Markern Unterschiede, deren Bedeutung noch nicht ausreichend geklärt ist. An der Universitätsmedizin Göttingen, im Institut für Klinische Chemie, wurde während eines Zeitraums von sechs Monaten eine Parallelbestimmung beider Troponine (cTnI: Roche *hs-assay* und cTnT: Abbott *hs-assay*) an allen Patientenblutproben mit Troponin-Anforderung durchgeführt. Die daraus resultierenden $n = 5885$ gepaarten Messwerte wurden in der Arbeit retrospektiv analysiert. Für jeden Patientenfall wurden außerdem mindestens ein Kreatininwert sowie die vorliegenden ICD-10-GM-Codierungen berücksichtigt. Im ersten Schritt der Auswertung wurde mittels Vierfeldertafel mit den von den Herstellern angegebenen *cutoffs* die Vergleichbarkeit beider Tests überprüft. Im weiteren Verlauf wurden Untersuchungen zur Markerdynamik, zum Einfluss der Nierenfunktion, des Alters und des Geschlechts durchgeführt. Abhängig davon, ob vom Hersteller geschlechtsspezifische Referenzbereiche verfügbar waren, erfolgte eine geschlechtsabhängige und -unabhängige Auswertung der cTnI-Werte sowie eine geschlechtsunabhängige Auswertung der cTnT-Werte. In der Vergleichsanalyse hatte sich gezeigt, dass trotz enger Korrelation beider Tests bei Anwendung der vom Hersteller ermittelten und zur Verfügung gestellten *cutoffs*, knapp 24 % diskrepanter Verläufe mit Troponin T positiven und gleichzeitig Troponin I negativen Fällen resultierten. Auch nach Elimination der Fälle mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (renal bedingte Kumulation v. a. von Troponin T) und bei Verwendung geschlechtsunabhängiger *cutoffs* für cTnI war die Anzahl cTnT positiver/cTnI-negativer Proben weitaus höher, als die Gruppe der Troponin I positiven und gleichzeitig Troponin T negativen Fälle. Neben den Patienten, die aufgrund

einer akuten Koronarinsuffizienz erhöhte Troponin-Konzentrationen im Plasma aufwiesen, fand sich eine Subgruppe heterogener, teilweise nicht kardialer Erkrankungen, mit ebenfalls diskrepanten Troponin T- und I -Ergebnissen. Betrachtet man in Anlehnung an die Leitlinien nur Fälle mit einer Dynamik innerhalb von 12 h oder 24 h verringert sich die Anzahl diskrepanter Fälle deutlich. Anhand der Auswertung aller vorliegenden Fälle nach Anzahl angeforderter cTn-Werte je Fall sowie nach zeitlichem Intervall zwischen zwei Proben ergab sich zunächst eine hohe Anzahl an Einzelanforderungen. Bei den vorliegenden Mehrfachmessungen ließ sich kein sinnvoller Stunden-Algorithmus zur Beurteilung von Troponin-Dynamiken zwischen zwei Messungen erkennen. Die Ergebnisse dieser Analyse geben Anhaltspunkte für eine Optimierung des diagnostischen Vorgehens, die Anwendung eines Stunden-Algorithmus und die Anwendung absoluter Konzentrationsveränderungen zur Beurteilung der Troponindynamik um die Diagnose-/Differenzialdiagnostik des akuten Koronarsyndroms zu beschleunigen und zu verbessern. In dieser Arbeit konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Nierenfunktion, das Alter und das Geschlecht Einfluss auf die Höhe der gemessenen Troponinwerte haben. Bezüglich diskrepanter Troponinverläufe zeigte sich, dass sobald nur Nierengesunde ($eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) untersucht wurden, der Anteil an diskrepanten Troponinverläufen um bis zu 50 % rückläufig war. Dies bestätigt sich in der ROC-Analyse, die eine deutlich geringere diagnostische Spezifität der Troponinergebnisse bei Patienten mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ verglichen mit Nierengesunden ergab. Troponin T ist dabei enger mit Kreatinin korreliert, als Troponin I. Eine mögliche pathophysiologische Erklärung ergibt sich aus dem Wissen um die mindestens partielle Elimination des Troponin T über die Niere, woraus im Umkehrschluss die Kumulation des Markers bei renal insuffizienten Patienten resultiert. Bei Betrachtung des Geschlechts zeigte sich, dass Männer im Vergleich zu Frauen häufiger höhere Troponinwerte aufwiesen. Aus der ROC Analyse ergab sich für Männer ein 2,5-fach höherer *cutoff*, als vom Hersteller in der Darstellung eines nicht nach Geschlechtern differenzierten Referenzbereichs angegeben. Deutlich wird, dass die Wahl des korrekten *cutoffs* eine entscheidende Rolle spielt, um einen möglichen Myokardinfarkt richtig zu diagnostizieren oder auszuschließen. Somit wäre für die Zukunft abschließend zu klären, ob die Etablierung eines geschlechtsabhängigen Troponin T-*cutoffs* die diagnostische Performanz verbessert.

6 Literaturverzeichnis

Abbas NA, John RI, Webb MC, Kempson ME, Potter AN, Price CP, Vickery S, Lamb EJ (2005): Cardiac Troponins and Renal Function in Nondialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin Chem* 51, 2059–2066

Abbott Diagnostics (2012): Packungsbeilage STAT High Sensitive Troponin-I.

Abe N, Tomita K, Teshima M, Kuwabara M, Sugawa S, Hinata N, Matsuura M, Fujiwara M, Takaya K, Hiyoshi T, et al. (2018): Distribution of cardiac troponin I in the Japanese general population and factors influencing its concentrations. *J Clin Lab Anal* 32, e22294

Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS (1993): Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 88, 750–763

Ahmed KA-A, Al-Attab WM (2017): Prognostic performance of combined use of high-sensitivity troponin T and creatine kinase MB isoenzyme in high cardiovascular risk patients with end-stage renal disease. *Kidney Res Clin Pract* 36, 358–367

Aldous SJ, Richards M, Cullen L, Troughton R, Than M (2012): Diagnostic and prognostic utility of early measurement with high-sensitivity troponin T assay in patients presenting with chest pain. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 184, E260-268

Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP (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, 959–969

Alpert JS, Thygesen KA, White HD, Jaffe AS (2014): Diagnostic and Therapeutic Implications of Type 2 Myocardial Infarction: Review and Commentary. *Am J Med* 127, 105–108

Ambavane A, Lindahl B, Giannitsis E, Roiz J, Mendivil J, Frankenstein L, Body R, Christ M, Bingisser R, Alquezar A, et al. (2017): Economic evaluation of the one-hour rule-out and rule-in algorithm for acute myocardial infarction using the high-sensitivity cardiac troponin T assay in the emergency department. *PloS One* 12, e0187662

Anderson P A, Malouf N N, Oakeley A E, Pagani E D, Allen P D (1991): Troponin T isoform expression in humans. A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. *Circ Res* 69, 1226–1233

Anderson PAW, Greig A, Mark TM, Malouf NN, Oakeley AE, Ungerleider RM, Allen PD, Kay BK (1995): Molecular Basis of Human Cardiac Troponin T Isoforms Expressed in the Developing, Adult, and Failing Heart. *Circ Res* 76, 681–686

Angulo Aguilar A, Bamert L, Sporkert F, Bertholet N (2019): [New biomarkers of alcohol use]. *Rev Med Suisse* 15, 1173–1176

Apple FS (2009): A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 55, 1303–1306

Apple FS, Wu AHB, Jaffe AS, Panteghini M, Christenson RH, Cannon CP, Francis G, Jesse RL, Morrow DA, Newby LK, et al. (2007): National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine practice guidelines: Analytical issues for biomarkers of heart failure. *Circulation* 116, e95-98

Apple FS, Collinson PO, IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers (2012a): Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 58, 54–61

Apple FS, Ler R, Murakami MM (2012b): Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem* 58, 1574–1581

Arbustini E, Dal B, Morbini P, Burke A, Bocciarelli M, Specchia G, Virmani R (1999): Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 82, 269–272

Ardelt P, Dorka P, Jaquet K, Heilmeyer LM, Körtke H, Körfer R, Notohamiprodjo G (1998): Microanalysis and distribution of cardiac troponin I phospho species in heart areas. *Biol Chem* 379, 341–347

Árnadóttir Á, Falk Klein C, Iversen K (2017): Head-to-head comparison of cardiac troponin T and troponin I in patients without acute coronary syndrome: a systematic review. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem* 22, 701–708

Arslan M, Dedic A, Boersma E, Dubois E (2020): Serial high-sensitivity cardiac troponin T measurements to rule out acute myocardial infarction and a single high baseline measurement for swift rule-in: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 9, 14–22

Banach M, Aronow WS, Serban M-C, Rysz J, Voroneanu L, Covic A (2015): Lipids, blood pressure and kidney update 2015. *Lipids Health Dis* 14, 167

Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KAA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, et al. (2007): Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 28, 1598–1660

Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S (2015): Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Softw* 67, 1–48

Beale Anna L., Meyer Philippe, Marwick Thomas H., Lam Carolyn S.P., Kaye David M. (2018): Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology. *Circulation* 138, 198–205

Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, Simes RJ, White HD, Van de Werf F, Topol EJ, et al. (2009): Sex Differences in Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA J Am Med Assoc* 302, 874–882

Bodor GS, Servant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS (1997): Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem* 43, 476–484

Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Wildi K, Badertscher P, Cupa J, Bürge T, Mächler P, Corbière S, Grimm K, et al. (2017): Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Circulation* 135, 1597–1611

Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, Sörensen NA, Badertscher P, Jann JE, Wussler D, et al. (2018): Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 39, 3780–3794

Braunwald E, Morrow DA (2013): Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 127, 2452–2457

Breitbart RE, Nguyen HT, Medford RM, Destree AT, Mahdavi V, Nadal-Ginard B (1985): Intricate combinatorial patterns of exon splicing generate multiple regulated troponin T isoforms from a single gene. *Cell* 41, 67–82

Burke MA, Cotts WG (2007): Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev* 12, 23–36

Cardinaels EPM, Mingels AMA, van Rooij T, Collinson PO, Prinzen FW, van Dieijen-Visser MP (2013): Time-dependent degradation pattern of cardiac troponin T following myocardial infarction. *Clin Chem* 59, 1083–1090

Cardinaels EPM, Altintas S, Versteyleen MO, Joosen IA, Jellema L-JC, Wildberger JE, Das M, Crijns HJ, Bekers O, van Dieijen-Visser MP, et al. (2016): High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentrations in Patients with Chest Discomfort: Is It the Heart or the Kidneys As Well? *PLoS ONE* 11, e0153300

Chacko S, Haseeb S, Glover BM, Wallbridge D, Harper A (2018): The role of biomarkers in the diagnosis and risk stratification of acute coronary syndrome. *Future Sci OA* 4, FSO251

Chenevier-Gobeaux C, Bonnefoy-Cudraz É, Charpentier S, Dehoux M, Lefevre G, Meune C, Ray P, SFBC, SFC, SFMU „Troponins“ workgroup (2015): High-sensitivity cardiac troponin assays: answers to frequently asked questions. *Arch Cardiovasc Dis* 108, 132–149

Chesnaye NC, Szummer K, Bárány P, Heimbürger O, Magin H, Almquist T, Uhlin F, Dekker FW, Wanner C, Jager KJ, et al. (2019): Association Between Renal Function and Troponin T Over Time in Stable Chronic Kidney Disease Patients. *J Am Heart Assoc* 8, e013091

Christ M, Bertsch T, Popp S, Bahrmann P, Heppner H-J, Müller C (2011): High-sensitivity troponin assays in the evaluation of patients with acute chest pain in the emergency department. *Clin Chem Lab Med* 49, 1955–1963

CKD Evaluation and Management – KDIGO. <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>; Zugriff am 05.01.2020

Claeys MJ, Ahrens I, Sinnaeve P, Diletti R, Rossini R, Goldstein P, Czerwińska K, Bueno H, Lettino M, Münzel T, Zeymer U (2017): Editor's Choice-The organization of chest pain units: Position statement of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 6, 203–211

Clerico A, Zaninotto M, Ripoli A, Masotti S, Prontera C, Passino C, Plebani M, on the behalf of the Study Group on Cardiovascular Risk Biomarkers of the Italian Society of Clinical Biochemistry (SIBioC) (2017): The 99th percentile of reference population for cTnl and cTnT assay: methodology, pathophysiology and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 55, 1634–1651

Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, et al. (2021): 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 42, 1289–1367

Collinson PO, Boa FG, Gaze DC (2001): Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 38, 423–449

Cullen L, Aldous S, Than M, Greenslade JH, Tate JR, George PM, Hammett CJ, Richards AM, Ungerer JPJ, Troughton RW, et al. (2014): Comparison of high sensitivity troponin T and I assays in the diagnosis of non-ST elevation acute myocardial infarction in emergency patients with chest pain. *Clin Biochem* 47, 321–326

Cummins B, Auckland ML, Cummins P (1987): Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 113, 1333–1344

Danese E, Montagnana M (2016): An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 4, 194

Datta P, Foster K, Dasgupta A (1999): Comparison of immunoreactivity of five human cardiac troponin I assays toward free and complexed forms of the antigen: implications for assay discordance. *Clin Chem* 45, 2266–2269

de Antonio M, Lupón J, Galán A, Vila J, Zamora E, Urrutia A, Díez C, Coll R, Altimir S, Bayes-Genis A (2013): Head-to-head comparison of high-sensitivity troponin T and sensitive-contemporary troponin I regarding heart failure risk stratification. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 426, 18–24

de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK (2010): Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 304, 2503–2512

Dean KJ: Biochemistry and Molecular Biology of Troponins I and T. In: Wu AHB (Hrsg.): *Cardiac Markers (Pathology and Laboratory Medicine)*. Humana Press 1998, 193–204

Destatis.

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html;jsessionid=DB0483C444E7E94503FBC0CB5E926148.cae2>; Zugriff am 27.05.2016

Destatis.

https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/09/PD17_347_236.html; Zugriff am 03.01.2019

Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V (1989): The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis* 32, 173–206

Dewan P, Rørth R, Raparelli V, Campbell RT, Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Anand IS, Carson PE, Desai AS, et al. (2019): Sex-Related Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 12, e006539

Dhoot GK, Frearson N, Perry SV (1979): Polymorphic forms of troponin T and troponin C and their localization in striated muscle cell types. *Exp Cell Res* 122, 339–350

Diesel W, Emms M, Knight BK, Noakes TD, Swanepoel CR, van Zyl Smit R, Kaschula RO, Sinclair-Smith CC (1993): Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 22, 677–684

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

Djekic D, Angerås O, Lappas G, Fagman E, Fagerberg B, Bergström G, Rosengren A (2018): Impact of socioeconomic status on coronary artery calcification. *Eur J Prev Cardiol* 25, 1756–1764

Doenecke, Koolman, Fuchs, Gerok: *Biochemie und Pathobiochemie*. 15. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005

Druey S, Wildi K, Twerenbold R, Jaeger C, Reichlin T, Haaf P, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wagener M, Radosavac M, et al. (2015): Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac Troponin I. *Int J Cardiol* 195, 163–170

D'Souza M, Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Larsen TB, Diederichsen ACP, Jangaard N, Diederichsen SZ, Hosbond S, et al. (2015): Diagnosis of unstable angina pectoris has declined markedly with the advent of more sensitive troponin assays. *Am J Med* 128, 852–860

Ebashi S (1963): THIRD COMPONENT PARTICIPATING IN THE SUPERPRECIPITATION OF „NATURAL ACTOMYOSIN“. *Nature* 200, 1010

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

Eggers KM, Lind L, Venge P, Lindahl B (2009): Will the universal definition of myocardial infarction criteria result in an overdiagnosis of myocardial infarction? *Am J Cardiol* 103, 588–591

Eidizadeh A, Fraune L, Leha A, Wachter R, Asif AR, Binder L (2021): Inconsistent Findings of Cardiac Troponin T and I in Clinical Routine Diagnostics: Factors of Influence. *J Clin Med* 10, 3148

Elnegouly M, Umgelter K, Safi W, Hapfelmeier A, Schmid RM, Umgelter A (2018): Elevated cardiac troponin T in cirrhotic patients with emergency care admissions: Associations with mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 33, 518–523

Fan LY, Yu P, Yu SS, Gu YY, Zong M, Cai Y, Liu ZM (2013): Age-Specific 99th Percentile Cutoff of High-Sensitivity Cardiac Troponin T for Early Prediction of Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) in Middle-Aged Patients. *J Clin Lab Anal* 28, 10–15

Farah CS, Reinach FC (1995): The troponin complex and regulation of muscle contraction. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 9, 755–767

Fernández-Reyes MJ, Mon C, Heras M, Guevara P, Garcia MC, Sanchez R, Velasco S, Alvarez-Ude F (2004): Predictive value of troponin T levels for ischemic heart disease and mortality in patients on hemodialysis. *J Nephrol* 17, 721–727

Fernández-Solà J (2020): The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients* 12, E572

Ferrieres G, Calzolari C, Mani JC, Laune D, Trinquier S, Laprade M, Larue C, Pau B, Granier C (1998): Human cardiac troponin I: precise identification of antigenic epitopes and prediction of secondary structure. *Clin Chem* 44, 487–493

Ferry AV, Strachan FE, Stewart SD, Marshall L, Lee KK, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, Mills NL, Cunningham-Burley S (2020): Exploring Patient Experience of Chest Pain Before and After Implementation of an Early Rule-Out Pathway for Myocardial Infarction: A Qualitative Study. *Ann Emerg Med* 75, 502–513

Filatov VL, Katrukha AG, Bulargina TV, Gusev NB (1999): Troponin: structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochem Biokhimiia* 64, 969–985

Forissier JF, Carrier L, Farza H, Bonne G, Bercovici J, Richard P, Hainque B, Townsend PJ, Yacoub MH, Fauré S, et al. (1996): Codon 102 of the cardiac troponin T gene is a putative hot spot for mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 94, 3069–3073

Franzini M, Lorenzoni V, Masotti S, Prontera C, Chiappino D, Latta DD, Daves M, Deluggi I, Zuin M, Ferrigno L, et al. (2015): The calculation of the cardiac troponin T 99th percentile of the reference population is affected by age, gender, and population selection: a multicenter study in Italy. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 438, 376–381

Freda BJ, Tang WHW, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS (2002): Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 40, 2065–2071

Fridén V, Starnberg K, Muslimovic A, Ricksten S-E, Bjurman C, Forsgard N, Wickman A, Hammarsten O (2017): Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function. *Clin Biochem* 50, 468–474

Gaze DC, Collinson PO (2008): Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem* 45, 349–355

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

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

Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E, Abbottsmith C, Hedges JR, Barsan WG, Sperling M, Chen IW, Embry S, Kereiakes D (1987): Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 16, 851–856

Giray Simşek H, Günay T, Uçku R (2010): [Effects of social inequalities on coronary heart disease risk factors: a population-based, cross-sectional study in Izmir]. *Anadolu Kardiyol Derg AKD Anatol J Cardiol* 10, 193–201

Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA, Hoogeveen RC, Ayers CR, Sun W, McGuire DK, et al. (2014): Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol* 63, 1441–1448

Greaser ML, Gergely J (1971): Reconstitution of troponin activity from three protein components. *J Biol Chem* 246, 4226–4233

Gregg LP, Adams-Huet B, Li X, Colbert G, Jain N, de Lemos JA, Hedayati SS (2017): Effect Modification of Chronic Kidney Disease on the Association of Circulating and Imaging Cardiac Biomarkers With Outcomes. *J Am Heart Assoc* 6, e005235

Gunsolus I, Sandoval Y, Smith SW, Sexter A, Schulz K, Herzog CA, Apple FS (2018): Renal Dysfunction Influences the Diagnostic and Prognostic Performance of High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *J Am Soc Nephrol JASN* 29, 636–643

Gunsolus IL, Jaffe AS, Sexter A, Schulz K, Ler R, Lindgren B, Saenger AK, Love SA, Apple FS (2017): Sex-specific 99th percentiles derived from the AACC Universal Sample Bank for the Roche Gen 5 cTnT assay: Comorbidities and statistical methods influence derivation of reference limits. *Clin Biochem* 50, 1073–1077

Guo L, Zhong L, Chen K, Wu J, Huang R-C (2018): Long-term clinical outcomes of optimal medical therapy vs. successful percutaneous coronary intervention for patients with coronary chronic total occlusions. *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese* 59, 281–287

Guo ZJ, Niu HX, Hou FF, Zhang L, Fu N, Nagai R, Lu X, Chen BH, Shan YX, Tian JW, et al. (2008): Advanced oxidation protein products activate vascular endothelial cells via a RAGE-mediated signaling pathway. *Antioxid Redox Signal* 10, 1699–1712

Haber E, Katus HA, Hurrell JG, Matsueda GR, Ehrlich P, Zurawski VR, Khaw BA (1982): Detection and quantification of myocardial cell death: application of monoclonal antibodies specific for cardiac myosin. *J Mol Cell Cardiol* 14 Suppl 3, 139–146

Hamm CW, Möllmann H, Bassand JP, Werf F van de: *Acute Coronary Syndromes*. Oxford University Press 2009

Hamm CW, Arntz HR, Bode C. <http://leitlinien.dgk.org/2004/leitlinien-akutes-koronarsyndrom-acs/>; Zugriff am 01.06.2016

Hammarsten O, Mair J, Möckel M, Lindahl B, Jaffe AS (2018): Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem* 23, 725–734

Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M, Shalhoub J (2016): Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation* 133, 1916–1926

Havranek EP, Mujahid MS, Barr DA, Blair IV, Cohen MS, Cruz-Flores S, Davey-Smith G, Denison-Himmelfarb CR, Lauer MS, Lockwood DW, et al. (2015): Social Determinants of Risk and Outcomes for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 132, 873–898

Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, Ikonomidis JS, Khavjou O, Konstam MA, Maddox TM, et al. (2013): Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 6, 606–619

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

Hillinger P, Twerenbold R, Wildi K, Rubini Gimenez M, Jaeger C, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Grimm K, Reichlin T, Stallone F, et al. (2017): Gender-specific uncertainties in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol* 106, 28–37

Hughes M, Lilleker JB, Herrick AL, Chinoy H (2015): Cardiac troponin testing in idiopathic inflammatory myopathies and systemic sclerosis-spectrum disorders: biomarkers to distinguish between primary cardiac involvement and low-grade skeletal muscle disease activity. *Ann Rheum Dis* 74, 795–798

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, et al. (2018): 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 39, 119–177

Irfan A, Reichlin T, Twerenbold R, Meister M, Moehring B, Wildi K, Bassetti S, Zellweger C, Gimenez MR, Hoeller R, et al. (2013): Early diagnosis of myocardial infarction using absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations. *Am J Med* 126, 781-788.e2

Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, Nelemans PJ, Schalla S (2012): Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 59, 1719–1728

Jaeger C, Wildi K, Twerenbold R, Reichlin T, Rubini Gimenez M, Neuhaus J-D, Grimm K, Boeddinghaus J, Hillinger P, Nestelberger T, et al. (2016): One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am Heart J* 171, 92-102.e1–5

Kalousová M, Zima T, Tesar V, Lachmanová J (2002): Advanced glycation end products and advanced oxidation protein products in hemodialyzed patients. *Blood Purif* 20, 531–536

Kaneda H, Taguchi J, Ogasawara K, Aizawa T, Ohno M (2002): Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 162, 221–225

Kang E, Ryu H, Kim J, Lee J, Lee K-B, Chae D-W, Sung SA, Kim SW, Ahn C, Oh K-H (2019): Association Between High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Echocardiographic Parameters in Chronic Kidney Disease: Results From the KNOW-CKD Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 8, e013357

Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Piniuck S, Pache J, Dirschinger J, Schömig A (2006): Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 113, 2293–2300

Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Pettersson K, Lövgren T, Severina ME, Pulkki K, Vuopio-Pulkki L-M, Gusev NB (1997): Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem* 43, 1379–1385

Katrukha IA (2013): Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochem Mosc* 78, 1447–1465

Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern G, Kuebler W (1991): Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83, 902–912

Kaura A, Panoulas V, Glampson B, Davies J, Mulla A, Woods K, Omigie J, Shah AD, Channon KM, Weber JN, et al. (2019): Association of troponin level and age with mortality in 250 000 patients: cohort study across five UK acute care centres. *The BMJ* 367, l6055

Keeley EC, Boura JA, Grines CL (2003): Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet Lond Engl* 361, 13–20

Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Fröhlich M, et al. (2009): Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 361, 868–877

Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, Wild P, Genth-Zotz S, Warnholtz A, Giannitsis E, et al. (2011): Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 306, 2684–2693

Kim JH, Roh YH, Park YS, Park JM, Joung BY, Park IC, Chung SP, Kim MJ (2017): Risk score to predict false-positive ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department: a retrospective analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 25, 61

Kim MS, Dean LS (2011): In-Stent Restenosis. *Cardiovasc Ther* 29, 190–198

Kociol RD, Pang PS, Gheorghide M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM (2010): Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 56, 1071–1078

Koukkunen H, Pyörälä K, O Halinen M (2004): Low-risk patients with chest pain and without evidence of myocardial infarction may be safely discharged from emergency department. *Eur Heart J* 25, 329–334

Kraus D, von Jeinsen B, Tzikas S, Palapies L, Zeller T, Bickel C, Fette G, Lackner KJ, Drechsler C, Neumann JT, et al. (2018): Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc* 7, e008032

Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE (2000): Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 102, 1221–1226

Leavis PC, Gowell E, Tao T (1984): Fluorescence lifetime and acrylamide quenching studies of the interactions between troponin subunits. *Biochemistry* 23, 4156–4161

Li F, Yi L, Yan H, Wang X, Nie J, Zhang H, Fu FHK, Zang Y, Yang S, Lu Y (2017): High-sensitivity cardiac troponin T release after a single bout of high-intensity interval exercise in experienced marathon runners. *J Exerc Sci Fit* 15, 49–54

Li S, Korkmaz S, Loganathan S, Weymann A, Radovits T, Barnucz E, Hirschberg K, Hegedüs P, Zhou Y, Tao L, et al. (2012): Acute ethanol exposure increases the susceptibility of the donor hearts to ischemia/reperfusion injury after transplantation in rats. *PloS One* 7, e49237

Libby P (2013): Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 368, 2004–2013

Liebetrau C, Hamm CW (2017): [Management of acute coronary syndrome without ST-segment elevation]. *Herz* 42, 211–228

Lilleker JB, Diederichsen ACP, Jacobsen S, Guy M, Roberts ME, Sergeant JC, Cooper RG, Diederichsen LP, Chinoy H (2018): Using serum troponins to screen for cardiac involvement and assess disease activity in the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatol Oxf Engl* 57, 1041–1046

Lim E, Lee M-J (2020): Optimal cut-off value of high-sensitivity troponin I in diagnosing myocardial infarction in patients with end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)* 99, e18580

Lipinski MJ, Baker NC, Escárcega RO, Torguson R, Chen F, Aldous SJ, Christ M, Collinson PO, Goodacre SW, Mair J, et al. (2015): Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: a collaborative meta-analysis. *Am Heart J* 169, 6-16.e6

Long B, Koyfman A (2016): Best Clinical Practice: Current Controversies in Evaluation of Low-Risk Chest Pain-Part 1. *J Emerg Med* 51, 668–676

Magnussen C, Blankenberg S (2018): Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med* 283, 530–543

Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS (2018): How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 7, 553–560

Manthey J, Rehm J (2019): Mortality from Alcoholic Cardiomyopathy: Exploring the Gap between Estimated and Civil Registry Data. *J Clin Med* 8, E1137

Maries L, Manitiu I (2013): Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr* 24, 286–289

McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW (1997): Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 43, 976–982

McRae A, Graham M, Abedin T, Ji Y, Yang H, Wang D, Southern D, Andruchow J, Lang E, Innes G, et al. (2019): Sex-specific, high-sensitivity cardiac troponin T cut-off concentrations for ruling out acute myocardial infarction with a single measurement. *CJEM* 21, 26–33

Merchan Ortega G, Bonaque Gonzalez JC, Sanchez Espino AD, Aguado Martin MJ, Navarro Garcia F, Ruiz Lopez F, Ramos Perales F, Zamorano Gomez JL (2017): Long-term prognostic value of peak exercise echocardiogram in patients hospitalized with acute chest pain. *Echocardiogr Mt Kisco N* 34, 869–875

Michielsen ECHJ, Diris JHC, Hermens W, Wodzig W, van Dieijen-Visser M (2006): Cardiac troponin T degradation after acute myocardial infarction. *Ned Tijdschr Voor Klin Chem En Lab* 31, 223–224

Michielsen ECHJ, Diris JHC, Kleijnen VWVC, Wodzig WKWH, Van Dieijen-Visser MP (2007): Investigation of release and degradation of cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 40, 851–855

Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, Gallacher P, Lee KK, Farrah T, Halbesma N, Blackmur JP, Newby DE, et al. (2018): High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Risk Stratification of Patients With Renal Impairment Presenting With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 137, 425–435

Mingels AMA, Cardinaels EPM, Broers NJH, van Sleeuwen A, Streng AS, van Dieijen-Visser MP, Kooman JP, Bekers O (2017): Cardiac Troponin T: Smaller Molecules in Patients with End-Stage Renal Disease than after Onset of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 63, 683–690

Mokhtari A, Borna C, Gilje P, Tydén P, Lindahl B, Nilsson H-J, Khoshnood A, Björk J, Ekelund U (2016): A 1-h Combination Algorithm Allows Fast Rule-Out and Rule-In of Major Adverse Cardiac Events. *J Am Coll Cardiol* 67, 1531–1540

Monneret D, Gellerstedt M, Bonnefont-Rousselot D (2018): Determination of age- and sex-specific 99th percentiles for high-sensitive troponin T from patients: an analytical imprecision- and partitioning-based approach. *Clin Chem Lab Med* 56, 685–696

Mordi IR, Badar AA, Irving RJ, Weir-McCall JR, Houston JG, Lang CC (2017): Efficacy of noninvasive cardiac imaging tests in diagnosis and management of stable coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag* 13, 427–437

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

Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordóñez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, Body R, Panteghini M, Jernberg T, Plebani M, et al. (2016): Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med* 68, 76-87.e4

Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, Katus HA, Giannitsis E (2012): Absolute and Relative Kinetic Changes of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Acute Coronary Syndrome and in Patients with Increased Troponin in the Absence of Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem* 58, 209–218

Mueller T, Egger M, Peer E, Dieplinger B (2018): 5th generation cardiac troponin I and T assays in clinical routine - A head-to-head comparison with data from the Linz troponin (LI-TROP) study. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 485, 195–204

Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, Biener M, Vafaie M, deFilippi CR, Christ M, Santalo-Bel M, Panteghini M, Plebani M, et al. (2016): Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T - Sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int J Cardiol* 209, 26–33

Müller-Bardorff M, Hallermayer K, Schröder A, Ebert C, Borgya A, Gerhardt W, Remppis A, Zehelein J, Katus HA (1997): Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 43, 458–466

Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, Sörensen NA, Chapman AR, Shah ASV, Anand A, Boedinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, et al. (2019): Application of High-Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 380, 2529–2540

Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, et al. (2009): A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 361, 2538–2547

Paixao ARM, de Lemos JA (2014): Acute Troponin Elevation and the Classification of Myocardial Infarction. *JAMA* 312, 2032

Palarea-Albaladejo J, Martín-Fernández J (2013): Values below detection limit in compositional chemical data. *Anal Chim Acta* 764, 32–43

Palarea-Albaladejo J, Martín-Fernández JA (2015): zCompositions — R package for multivariate imputation of left-censored data under a compositional approach. *Chemom Intell Lab Syst* 143, 85–96

Palmer SC, Endre ZH, Richards AM, Yandle TG (2009): Characterization of NT-proBNP in Human Urine. *Clin Chem* 55, 1126–1134

Parikh RH, Seliger SL, deFilippi CR (2015): Use and interpretation of high sensitivity cardiac troponins in patients with chronic kidney disease with and without acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 48, 247–253

Patel NB, Zeltser R: Angina, Unstable. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2018

Patel VB, Ajmal R, Sherwood RA, Sullivan A, Richardson PJ, Preedy VR (2001): Cardioprotective effect of propranolol from alcohol-induced heart muscle damage as assessed by plasma cardiac troponin-t. *Alcohol Clin Exp Res* 25, 882–889

Peronnet E, Becquart L, Martinez J, Charrier J-P, Jolivet-Reynaud C (2007): Isoelectric point determination of cardiac troponin I forms present in plasma from patients with myocardial infarction. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 377, 243–247

Perry SV (1979): The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc Trans* 7, 593–617

Perry SV (1998): Troponin T: genetics, properties and function. *J Muscle Res Cell Motil* 19, 575–602

Perry SV (1999): Troponin I: inhibitor or facilitator. *Mol Cell Biochem* 190, 9–32

Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O (2018): Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *J Geriatr Cardiol JGC* 15, 173–184

Poldervaart JM, Reitsma JB, Koffijberg H, Backus BE, Six AJ, Doevendans PA, Hoes AW (2013): The impact of the HEART risk score in the early assessment of patients with acute chest pain: design of a stepped wedge, cluster randomised trial. *BMC Cardiovasc Disord* 13, 77

Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP (2000): Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 342, 1163–1170

Pour-Ghaz I, Bob-Manuel T, Marella HK, Kelly J, Nanda A, Skelton WP, Khouzam RN (2018): Incidence and predictors of acute coronary syndrome within a year following a negative stress test—a false sense of security: is routine screening any useful? *Ann Transl Med* 6, 13

Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, et al. (2011): Utility of Absolute and Relative Changes in Cardiac Troponin Concentrations in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction Clinical Perspective. *Circulation* 124, 136–145

Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PAW, Apple FS (1998): Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 44, 1919–1924

Riley RF, Miller CD, Russell GB, Harper EN, Hiestand BC, Hoekstra JW, Lefebvre CW, Nicks BA, Cline DM, Askew KL, Mahler SA (2017): Cost Analysis of the HEART Pathway Randomized Control Trial. *Am J Emerg Med* 35, 77–81

Roberts MA, Macmillan N, Hare DL, Ratnaike S, Sikaris K, Fraenkel MB, Ierino FL (2006): Cardiac troponin levels in asymptomatic patients on the renal transplant waiting list. *Nephrology* 11, 471–476

Roche Diagnostics (2014): Packungsbeilage Troponin T hs cobas.

Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M (2010): Hypertensive Crisis: *Cardiol Rev* 18, 102–107

Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, et al. (2016): 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37, 267–315

Rogers WB, von Dohlen TW, Frank MJ (1991): Management of coronary heart disease in the elderly. *Clin Cardiol* 14, 635–642

Rolf Greiner BioChemica (2012): Packungsbeilage Creatinin PAP (CREA) liquid.

Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, et al. (2014): Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 35, 2303–2311

Rubini Gimenez M, Badertscher P, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wussler D, Miró Ò, Martín-Sánchez F J, Reichlin T, Mueller C (2018): Impact of the US Food and Drug Administration–Approved Sex-Specific Cutoff Values for High-Sensitivity Cardiac Troponin T to Diagnose Myocardial Infarction. *Circulation* 137, 1867–1869

R: The R Project for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/>; Zugriff am 15.04.2020

Sandoval Y, Nowak R, deFilippi CR, Christenson RH, Peacock WF, McCord J, Limkakeng AT, Sexter A, Apple FS (2019): Myocardial Infarction Risk Stratification With a Single Measurement of High-Sensitivity Troponin I. *J Am Coll Cardiol* 74, 271–282

Scherr J, Braun S, Schuster T, Hartmann C, Moehlenkamp S, Wolfarth B, Pressler A, Halle M (2011): 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc* 43, 1819–1827

Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, Asslaber M, Radl R, Beer M, Polacin M, et al. (2018a): Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. *J Am Coll Cardiol* 71, 1540–1549

Schmid J, Birner-Grünberger R, Quasthoff S, Binder JS, Rainer PP (2018b): Reply: Elevated Cardiac Troponin T in Skeletal Myopathies: Skeletal TnT Cross-Reactivity and/or Cardiac TnT Expression? *J Am Coll Cardiol* 72, 349–350

Schmidt FP, Schmitt C, Hochadel M, Giannitsis E, Darius H, Maier LS, Schmitt C, Heusch G, Voigtländer T, Mudra H, et al. (2018): Invasive treatment of NSTEMI patients in German Chest Pain Units - Evidence for a treatment paradox. *Int J Cardiol* 255, 15–19

Schmucker J, Seide S, Wienbergen H, Fiehn E, Stehmeier J, Günther K, Ahrens W, Hambrecht R, Pohlabein H, Fach A (2017): Socially disadvantaged city districts show a higher incidence of acute ST-elevation myocardial infarctions with elevated cardiovascular risk factors and worse prognosis. *BMC Cardiovasc Disord* 17, 254

Schreier T, Kedes L, Gahlmann R (1990): Cloning, structural analysis, and expression of the human slow twitch skeletal muscle/cardiac troponin C gene. *J Biol Chem* 265, 21247–21253

Shaaban A, Vindhyal MR: Cardiomyopathy, Alcoholic. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2018

Sherwood MW, Newby LK (2014): High-Sensitivity Troponin Assays: Evidence, Indications, and Reasonable Use. *J Am Heart Assoc* 3, e000403

Shi Q, Ling M, Zhang X, Zhang M, Kadujevic L, Liu S, Laurino JP (1999): Degradation of cardiac troponin I in serum complicates comparisons of cardiac troponin I assays. *Clin Chem* 45, 1018–1025

Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömostrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, et al. (2012): ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 33, 2569–2619

Storrow AB, Nowak RM, Diercks DB, Singer AJ, Wu AHB, Kulstad E, LoVecchio F, Fromm C, Headden G, Potis T, et al. (2015): Absolute and relative changes (delta) in troponin I for early diagnosis of myocardial infarction: Results of a prospective multicenter trial. *Clin Biochem* 48, 260–267

Streng AS, de Boer D, van Doorn WPTM, Kocken JMM, Bekers O, Wodzig WKWH (2016): Cardiac troponin T degradation in serum is catalysed by human thrombin. *Biochem Biophys Res Commun* 481, 165–168

Swap CJ, Nagurney JT (2005): Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA* 294, 2623–2629

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

Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ (2012): Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci* 4, 65–93

Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, Flaws D, Hammett CJ, Beam DM, Ardagh MW, et al. (2012): 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 59, 2091–2098

Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, et al. (2010): Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 31, 2197–2204

Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, et al. (2012): How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 33, 2252–2257

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction (2018): Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart* 13, 305–338

Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M (2016): Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 37, 3232–3245

Turer AT, Addo TA, Martin JL, Sabatine MS, Lewis GD, Gerszten RE, Keeley EC, Cigarroa JE, Lange RA, Hillis LD, de Lemos JA (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, 2398–2405

Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, et al. (2015): Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation* 131, 2041–2050

Twerenbold R, Neumann JT, Sørensen NA, Ojeda F, Karakas M, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Rubini Giménez M, Puelacher C, et al. (2018): Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 72, 620–632

Valaperta R, Gaeta M, Cardani R, Lombardi F, Rampoldi B, De Siena C, Mori F, Fossati B, Gaia P, Ferraro OE, et al. (2016): High-sensitive cardiac troponin T (hs-cTnT) assay as serum biomarker to predict cardiac risk in myotonic dystrophy: A case-control study. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 463, 122–128

Valente AJ, Yoshida T, Clark RA, Delafontaine P, Siebenlist U, Chandrasekar B (2013): Advanced oxidation protein products induce cardiomyocyte death via Nox2/Rac1/superoxide-dependent TRAF3IP2/JNK signaling. *Free Radic Biol Med* 60, 125–135

van der Linden N, Cornelis T, Kimenai DM, Klinkenberg LJJ, Hilderink JM, Lück S, Litjens EJR, Peeters FECM, Streng AS, Breidhardt T, et al. (2017): Origin of Cardiac Troponin T Elevations in Chronic Kidney Disease. *Circulation* 136, 1073–1075

Vroemen WHM, de Boer D, Streng AS, Mingels AMA, Meex SJR (2018): Elevated Cardiac Troponin T in Skeletal Myopathies: Skeletal TnT Cross-Reactivity and/or Cardiac TnT Expression? *J Am Coll Cardiol* 72, 347–349

Welsh P, Preiss D, Shah ASV, McAllister D, Briggs A, Boachie C, McConnachie A, Hayward C, Padmanabhan S, Welsh C, et al. (2018): Comparison between High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in a Large General Population Cohort. *Clin Chem* 64, 1607–1616

White HD (2011): Pathobiology of Troponin Elevations*: Do Elevations Occur With Myocardial Ischemia as Well as Necrosis? *J Am Coll Cardiol* 57, 2406–2408

Whitfield JB (2001): Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 38, 263–355

Widera C, Giannitsis E, Mueller-Hennessen M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, Bethmann K, Meyer S (2019): Diagnostic and prognostic value of sex- and age-specific cutpoints for high-sensitivity Troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 275, 13–19

Wiese S, Mortensen C, Gøtze JP, Christensen E, Andersen O, Bendtsen F, Møller S (2014): Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 34, e19-30

Wildi K, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P, Wussler D, Giménez MR, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Dietsche S, et al. (2019): Comparison of fourteen rule-out strategies for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 283, 41–47

Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, Sloan S, Murphy SA, Morrow DA (2009): Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. *Am Heart J* 158, 386–391

Wittenberg JB, Wittenberg BA (2003): Myoglobin function reassessed. *J Exp Biol* 206, 2011–2020

Wolley M, Stewart R, Curry E, Davidson J, White H, Pilmore H (2013): Variation in and prognostic importance of troponin T measured using a high-sensitivity assay in clinically stable haemodialysis patients. *Clin Kidney J* 6, 402–409

Wu AH, Feng YJ (1998): Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 19 Suppl N, N25-29

Xiao W, Cao R, Liu Y, Wang F, Bai Y, Wu H, Ye P (2017): Association of high-sensitivity cardiac troponin T with mortality and cardiovascular events in a community-based prospective study in Beijing. *BMJ Open* 7, e013431

Yang H, Liu J, Luo H, Zeng X, Tang X, Ma L, Mai H, Gou S, Liu F, Fu P (2017): Improving the diagnostic accuracy of acute myocardial infarction with the use of high-sensitive cardiac troponin T in different chronic kidney disease stages. *Sci Rep* 7, 41350

Zafar Gondal A, Foris LA, Richards JR: Serum Myoglobin. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2021

Zeller T, Ojeda F, Brunner FJ, Peitsmeyer P, Münzel T, Binder H, Pfeiffer N, Michal M, Wild PS, Blankenberg S, Lackner KJ (2015): High-sensitivity cardiac troponin I in the general population—defining reference populations for the determination of the 99th percentile in the Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med* 53, 699–706

Zhao J, Li S, Ren L, Guo X, Qi X (2017): Pro-Brain Natriuretic Peptide and Troponin T-Hypersensitivity Levels Correlate With the Severity of Liver Dysfunction in Liver Cirrhosis. *Am J Med Sci* 354, 131–139

Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, Rogers M, Fleming S, Slade T, Coelho H, Jones-Hughes T, Nikolaou V (2015): Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 350, h15

Zuwala-Jagiello J, Murawska-Cialowicz E, Pazgan-Simon M (2015): Increased Circulating Advanced Oxidation Protein Products and High-Sensitive Troponin T in Cirrhotic Patients with Chronic Hepatitis C: A Preliminary Report. *BioMed Res Int* 2015, 786570

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen bedanken, welche zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Hochachtungsvoll bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Lutz Binder, ehemaliger Leiter der Klinischen Chemie der UMG Göttingen, welcher mir die Bearbeitung dieses interessanten Themas überlassen hat und mich stets mit ausgezeichnetem Rat und vielen produktiven Gesprächen unterstützt hat. Mein besonderer Dank gilt weiterhin meinem Betreuer Dr. Abass Eidizadeh, für die ausgezeichnete fachliche Betreuung und enorme Unterstützung während der gesamten Arbeit. Ebenso gilt mein Dank Dr. Asif, welcher sich jederzeit großzügig um die Beantwortung laborchemischer Fragestellungen engagiert hat und die Arbeit jederzeit weitergebracht hat. Nicht zuletzt danke ich der Abteilung für medizinische Statistik der UMG Göttingen, hier Herrn Dr. Leha, welcher für diese Arbeit die statistische Auswertung übernommen hat.