

Aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und
Pathobiochemie und dem Centrum für Herz-, Kreislauf- und
Gefäßmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchungen zum Einfluss der Niere auf die
Konzentration von Troponin I und T im Blut**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Regine Wießner

aus Leipzig

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. I. Schimke
 2. Prof. Dr. med. D. Peetz
 3. Priv.-Doz. Dr. med. habil. I. Lehmann

Datum der Promotion: 07.09.2012

Inhalt

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Theoretischer Teil | 2 |
| 2.1 | Eigenschaften der Troponine | 2 |
| 2.1.1 | Struktur und Funktion | 2 |
| 2.1.2 | Troponine in ihren Isoformen | 3 |
| 2.1.3 | Troponin-Immunoassays in der Laboratoriumsdiagnostik | 3 |
| 2.2 | Etablierung der Troponine in der Laboratoriumsdiagnostik | 6 |
| 2.2.1 | WHO-Neudefinition des akuten Myokardinfarktes | 6 |
| 2.2.2 | Troponine als Prediktoren für Mortalität | 8 |
| 2.2.3 | Subkardiale Ursachen erhöhter Troponin-Werte | 9 |
| 2.2.4 | Mögliche Ursachen für erhöhte Troponine bei Niereninsuffizienz | 10 |
| 2.3 | Kinetik der Troponine | 12 |
| 2.3.1 | Freisetzung der kardialen Troponine | 12 |
| 2.3.2 | Troponine in der Blutbahn und mögliche Einflüsse | 13 |
| 2.3.3 | Elimination der Troponine und vergleichbarer Proteine | 14 |
| 2.4 | Troponin-Messungen bei eingeschränkter Nierenfunktion | 16 |
| 2.4.1 | Troponinniveaus in Relation zu Kreatinin und Kreatinin-Clearance | 16 |
| 2.4.2 | Messung von Troponinen im Urin | 17 |
| 2.4.3 | Ermittlungen von Halbwertszeiten für die Troponine | 18 |
| 2.4.4 | Komplexität des Troponin-Zeit-Verlaufs in der Computer-Modulation | 18 |
| 3 | Aufgabenstellung | 21 |
| 4 | Material und Methodik | 23 |
| 4.1 | Studiendesign | 23 |
| 4.1.1 | Patientencharakteristik | 23 |
| 4.1.2 | Beurteilung der Nierenfunktion | 24 |
| 4.1.3 | Operationstechniken und postoperative Betreuung | 25 |
| 4.1.4 | Blutentnahmen und Probenaufarbeitung | 25 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.1.5 | Eingesetzte laboratoriumsmedizinische Verfahren | 27 |
| 4.2 | Auswertungsverfahren | 29 |
| 4.2.1 | Kurvenanpassung und Ermittlung von Halbwertszeiten | 29 |
| 4.2.2 | Troponin-Kurvenmodellierung mit Hilfe eines Computermodells | 29 |
| 4.2.3 | Statistische Auswertung | 31 |
| 5 | Ergebnisse | 32 |
| 5.1 | Darstellung der Patientenpopulation | 32 |
| 5.1.1 | Charakterisierung der Patientengruppen – mögliche Einflussgrößen | 32 |
| 5.1.2 | Beurteilung der Nierenfunktion | 34 |
| 5.2 | Analyse des zeitlichen Troponin-Konzentrationsverlaufs | 37 |
| 5.2.1 | Durchführung der Kurvenanpassung | 37 |
| 5.2.2 | Ermittlung von Halbwertszeiten für Troponin I | 42 |
| 5.2.3 | Modellierung der CK-Verläufe als Vergleich | 47 |
| 5.3 | Modellierung des Kurvenverlaufs von Troponin I | 48 |
| 5.3.1 | Definition des Modells | 48 |
| 5.3.2 | Abschätzung des Siebkoeffizienten für Troponin I | 50 |
| 5.3.3 | Optimierung zum Basismodell | 52 |
| 5.3.4 | Variation des GFR-Faktors im Basismodell | 54 |
| 5.3.5 | Influence-Faktor im Basismodell | 56 |
| 6 | Diskussion | 60 |
| 6.1 | Troponine und eingeschränkte Nierenfunktion | 60 |
| 6.2 | Praktische und theoretische Lösungswege | 61 |
| 6.3 | Patientenauswahl und Charakteristik | 62 |
| 6.4 | Unterschiede in den Troponin-Kurvenverläufen der CABG-Patienten | 63 |
| 6.5 | Kurvenmodellation – einfach und komplex | 70 |
| 6.5.1 | Einfaches Modell | 70 |
| 6.5.2 | Komplexes Modell | 71 |
| 7 | Zusammenfassung | 76 |

| | | |
|------------|------------------------------|-----------|
| 8 | Literaturverzeichnis | 78 |
| 9 | Anhang | 88 |
| 9.1 | Abkürzungsverzeichnis | 88 |
| 9.2 | Publikation | 90 |
| 9.3 | Erklärung | 91 |
| 9.4 | Danksagung | 92 |

1 Einleitung

Die kardialen Troponine T und I wurden seit den 1990' er Jahren zunehmend in der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes, aber auch zur postoperativen Verlaufskontrolle von Patienten mit Operationen am Herzen angewendet. Aufgrund ihrer Herzspezifität gelten sie als zuverlässige Laborparameter in der diagnostischen Fragestellung nach einer myokardialen Schädigung.

Da die eingesetzten Immunoassays bereits Troponine in sehr geringen Konzentrationen erfassen, die offenbar schon aus kleineren geschädigten Myokardarealen stammen, sind Troponin T und Troponin I zum gegenwärtigen Zeitpunkt sehr wichtige Parameter in der Diagnostik und Risikostratifizierung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Die große Bedeutung erhöhter Troponin-Werte wurde im Jahr 2000 im gemeinsamen Dokument amerikanischer und europäischer kardiologischer Fachgesellschaften (ACC/ESC) hervorgehoben und in der Neudefinition des Myokardinfarktes festgeschrieben [1]. Dieses Dokument stellt mit den formulierten harten Kriterien für eine Myokardschädigung zweifelsohne einen Erfolg für die Troponine und für die Laboratoriumsmedizin dar, letztlich herbeigeführt durch zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen und aus der täglichen klinischen Auseinandersetzung. Klinische Realität ist aber auch, dass häufig nur geringfügig erhöhte Troponin-Werte gemessen werden, ohne dass eine eindeutige pathophysiologische Grundlage hierfür erkennbar ist. Eine nochmalige Neudefinition des akuten Myokardinfarktes durch ACC/ESC 2007 gibt hierzu die entsprechenden Empfehlungen [2].

Es ist dabei unumstritten, dass zu den extrakardialen Ursachen für erhöhte Troponin-Werte eine eingeschränkte Nierenfunktion zu zählen ist und dass in der Praxis nicht selten unplausible Troponin-Verläufe mit einer Einschränkung der Nierenfunktion assoziiert sind. Bisher liegt dafür jedoch kein konkreter Beweis vor.

2 Theoretischer Teil

2.1 Eigenschaften der Troponine

2.1.1 Struktur und Funktion

Troponine sind zusammen mit Aktin und Tropomyosin Bestandteil des dünnen Filaments des kontraktiven Apparates, der in allen Typen der quergestreiften Skelettmuskulatur vorkommt, sowie als Isoform im Herzmuskel, jedoch nicht in glatter Muskulatur [3-6]. Der Troponin-Tropomyosin-Komplex ist verantwortlich für die muskuläre Kontraktion, wobei das Troponin aus drei Einzelproteinen zusammengesetzt ist, die folgende Aufgaben haben [3-6]:

Troponin T (TnT; Molekulargewicht: 37 kDa), das vorwiegend strukturelle Funktionen hat und dabei den Troponin-Komplex an Tropomyosin bindet.

Troponin C (TnC; Molekulargewicht: 18 kDa), das Kalzium bindet, wodurch eine Konformationsänderung im Molekül erzeugt wird, welche die Affinität zur Troponin I-Bindung steigert.

Troponin I (TnI; Molekulargewicht: 22,5 kDa), das die inhibitorische Komponente darstellt, d.h. durch Bindung zum Troponin C, bewegt sich Troponin I vom Aktin-Tropomyosin-Komplex weg, was wiederum die Inhibition einer ATPase aufhebt, so dass ATP hydrolysiert wird und der Muskel kontrahiert. Mit der Ablösung des Kalziums vom Troponin C nehmen alle Einheiten ihre ursprüngliche Konformation wieder ein, die ATPase wird inhibiert und der Muskel relaxiert.

Troponin I bindet an Aktin, Tropomyosin, Troponin T und Troponin C. Für Letzteres gibt es am Troponin I-Molekül zwei Bindungsstellen. Die Stärke der TnI-TnC-Bindung hängt von der Sättigung des Troponin C mit Kalzium ab. Die Bindung zwischen TnT und TnI bzw. zwischen TnT und TnC ist nicht so stark wie die im TnI-TnC-Komplex. Durch diese Bindungsstruktur an das Troponin C wird dieser Bereich des Troponin I-Moleküls stabilisiert, was Auswirkungen bei der Entwicklung der Troponin I-Assays haben sollte [6-8].

2.1.2 Troponine in ihren Isoformen

Die Troponine werden durch verschiedene Gene kodiert und in den einzelnen Muskeltypen unterschiedlich exprimiert. Insgesamt weisen Troponin I und Troponin T drei Isoformen auf, die kardiale Form (cTnI/cTnT), die Form des schnell kontrahierenden Skelettmuskels und die des langsam kontrahierenden Skelettmuskels. Kardiales Troponin C hingegen ist identisch zum Troponin C, das im Skelettmuskel exprimiert wird. Das erklärt, weshalb Troponin C bislang für diagnostische Zwecke nicht angewendet wurde [4, 6, 9, 10].

Kardiales Troponin T (cTnT) wird während der fetalen Entwicklung auch im Skelettmuskel exprimiert. Nach der Geburt erfolgt eine allmähliche Down-Regulation dieses Schritts, während die Bildung der skelettalen Isoform hochreguliert wird. Im normalen erwachsenen Skelettmuskel kommt es zu keiner Bildung von cTnT mehr. Im Gegensatz dazu wird kardiales Troponin I (cTnI) zu keinem Zeitpunkt der menschlichen Entwicklung im Skelettmuskel exprimiert [4, 6, 9-11].

Die TnI/TnT-Isoformen weisen in etwa 50 % Übereinstimmungen bzw. Unterschiede in der Abfolge der Aminosäure-Sequenzen auf. Beim cTnI sind die Sequenzunterschiede zu einem großen Teil im N-terminalen Bereich des Moleküls lokalisiert, woraus eine einzigartige N-terminale Sequenz des cTnI mit einem Molekulargewicht von 22,5 kDa resultiert. In diesem Bereich befinden sich auch die stärksten Antigen-Bindungsstellen, wodurch monoklonale Antikörper an cTnI spezifisch binden können [4, 6, 10].

Die Unterschiede in der Aminosäuresequenz zwischen kardialem und Skelettmuskel-Troponin T bzw. I waren die Voraussetzung dafür, zielgerichtet Antikörper gegen die unverwechselbaren Epitope vom cTnT und cTnI zu entwickeln und sie damit der Diagnostik zugänglich zu machen [4, 9, 10].

2.1.3 Troponin-Immunoassays in der Laboratoriumsdiagnostik

Für Troponin T wurde 1989 ein erster Testkit (first-generation-assay) entwickelt. Dabei wird im ersten Schritt ein polyklonaler, an eine Meßsonde gebundener Antikörper verwendet, der sehr spezifisch an Troponin T bindet. In einem

zweiten Schritt bindet ein monoklonaler Antikörper an diesen gebildeten Komplex, der als Signal-Antikörper fungiert und mit Hilfe eines analytischen Prozessors gemessen wird [4, 9].

Allerdings wurden mit diesem Test teilweise auch erhöhte Troponin T-Werte bei Patienten gemessen, die keine kardiale Symptomatik aufwiesen. Es konnte gezeigt werden, dass der Signal-Antikörper dieses ersten Tests eine Kreuzreaktivität von 2 bis 2,6 % mit Troponin T aus dem Skelettmuskel aufwies [4, 6, 9, 12, 13].

Folgerichtig kam es zur Entwicklung eines Assays der zweiten Generation, der einen neueren Antikörper mit einer größeren Spezifität benutzt. Die Kreuzreaktivität liegt bei diesem Test unter 0,1 %, es wird praktisch nur das kardiale Troponin T gemessen [4, 6, 9, 12, 14]. Inzwischen wurde ein Assay der 3. Generation entwickelt, hier wird die Kreuzreaktivität mit Skelettmuskel-Troponin T nur noch mit lediglich 0,001 % angegeben [15]. Nach einer weiteren Verbesserung des Troponin T-Tests (4. Generation) kam es 2009 zur Einführung des hochsensitiven Troponin T. Welche Auswirkungen die Verwendung dieser neuen sog. high sensitivity assays auf die klinische Praxis hat, wird im Abschnitt 2.2.1. noch einmal gesondert erläutert.

Troponin T-Assays werden nur von einer Firma angeboten: Roche Diagnostics GmbH Mannheim [4, 15-17].

Für Troponin I gibt es hingegen diese Monopolstellung einer Firma nicht. Gleich mehrere Firmen bieten einen cTnI-Testkit an. Dabei fehlt eine einheitliche Standardisierung, was in einer mangelnden Vergleichbarkeit der Werte resultiert [16-20].

Misst man eine Probe mit verschiedenen Assays, so variiert die ermittelte cTnI-Konzentration um das 10- bis 20-fache. Die Hauptursache ist, dass die Testsysteme an verschiedenen Epitopen im cTnI-Molekül angreifen [4, 6, 21].

Betrachtet man hierzu die Stabilität einzelner Molekülregionen des cTnI, so ist davon auszugehen, dass die N- und C-terminalen Regionen hinsichtlich proteolytischer Degradation empfindlich sind. Als stabilster Abschnitt wird eine zentrale Region angesehen, die als Calcium-abhängige Troponin C-Bindungsdomäne gilt [22]. Damit wird klar, dass die immunologische Antwort der auf verschiedene antigene Bereiche ausgerichteten cTnI-Assays

unterschiedlich ausfällt. Die Mehrzahl der entwickelten Assays benutzen Epitope in der stabilen zentralen Region (30 - 110), z.B. am AxSYM (Abbott) die Aminosäurebereiche 87 - 91 und 24 - 40 [16].

Weiterhin spielt es eine Rolle, ob der entsprechende Test den binären TnC-TnI-Komplex miterfasst oder ob nur die freie Form des cTnI gemessen wird [7, 8]. Wie äquimolar beide Formen von den einzelnen Tests erfasst werden, wie die Vergleichbarkeit der Troponin I-Werte der verschiedenen Tests ist, wurde unter anderem von WILSON und DATTA untersucht [8, 23]. Auch wenn weitere Verbesserungen an einzelnen Troponin I-Tests durchgeführt worden sind, eine Standardisierung wurde bisher nicht vollzogen. Das IFCC (International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) berief nun eine Arbeitsgruppe ein, die zur Aufgabe hat, einheitliche Standards zur cTnI-Messung schrittweise zu etablieren (sog. WG-TnI: Working Group for Standardization of Troponin I) [16, 20].

Die Troponine sind aufgrund ihres exklusiven Vorkommens im Myokard spezifischer als CK und CK-MB oder Myoglobin, so dass eine diagnostische Sensitivität und Spezifität von 100 % naheliegend erscheinen. Allerdings ist, ähnlich wie bei anderen Herzmarkern, ein Zeitfenster von mindestens 4 bis 6 Stunden zwischen Schmerzereignis und Diagnostik zu berücksichtigen, um eine myokardiale Ischämie sicher zu beweisen. Ferner sind im Falle des Troponin I die eingesetzten Cut offs aus den verschiedenen Assays zu berücksichtigen.

Zutreffend für Sensitivität und Spezifität sind daher die folgenden Werte für cTnT : 64 % / 85 % 4 Stunden nach Schmerzbeginn (74 % / 83 % nach 6 Stunden) und für cTnI: 67 % / 95 % nach 4 Stunden (90 % / 95 % nach 6 Stunden) [24].

EGGERS verdeutlicht diese Details noch einmal bei der Ermittlung der diagnostischen Sensitivität für cTnI am Stratus CS (DADE Behring) im Vergleich zu CK-MB und Myoglobin. Die kumulative Sensitivität lag hier nach 6 Stunden für cTnI bei knapp 100 %. Wichtig an dieser Arbeit ist außerdem, dass mit einem Assay gearbeitet wurde, wo ein cTnI-Wert von 0,07 µg/l einem Variationskoeffizienten von nahezu 10 % entspricht und somit der 99. Perzentile einer Referenzpopulation (Richtlinien der Neudefinition des Myokardinfarktes) [25].

2.2 Etablierung der Troponine in der Laboratoriumsdiagnostik

2.2.1 WHO-Neudefinition des akuten Myokardinfarktes

Die Diagnostik des akuten Myokardinfarktes erfolgte über viele Jahre nach den gängigen WHO-Kriterien. Dazu gehörten klinische Symptome, typische EKG-Veränderungen sowie die Messung erhöhter Werte von entsprechenden laboratoriumsmedizinischen Parametern. Zwei dieser Kriterien mussten pathologisch sein, bevor die Diagnose AMI gestellt werden konnte [26].

Auf der Laborseite wurde die Diagnostik des AMI lange Zeit in der Kombination von Myoglobin (früher Marker), Gesamt-CK und CK-MB betrieben. Die Bedeutung der CK-MB in der Diagnostik des AMI ergibt sich aus der Relation zur Gesamt-CK (6 % - Regel), dennoch sind Sensitivität und Spezifität für einen idealen Herzmarker nicht ausreichend [13, 27].

Mit dem Einzug der Troponine in die Diagnostik des AMI zu Beginn der neunziger Jahre, kam der Laboratoriumsmedizin wegen deren hoher Herzspezifität und der großen Empfindlichkeit der verwendeten Tests eine neue Bedeutung zu. Bei der Festlegung des Cut off orientierte man sich dabei indirekt an den herkömmlichen, weniger sensitiven Markern, vor allem der CK-MB [13, 27]. Dadurch kam es in der Praxis öfter zu Situationen, wo eindeutig erhöhte Troponine gemessen wurden, ohne einen entsprechenden CK-MB-Anstieg. Die erhöhten Troponin-Werte waren damit ein frühzeitiger Hinweis auf eine myokardiale Schädigung, ohne dass die anderen WHO-Kriterien in Erscheinung traten. In darauffolgenden klinischen Studien wurde gezeigt, dass auch eine nur geringfügige Erhöhung der Troponin-Werte mit einem erhöhten Risiko für auftretende Komplikationen einhergeht [28, 29].

Aufgrund dieser Feststellung wurden im Jahr 2000 neue Kriterien zur Diagnostik des AMI von amerikanischen und europäischen kardiologischen Forschungsgesellschaften aufgestellt, die die hohe Sensitivität und den prognostischen Faktor der Troponine stärker berücksichtigen. Die Bestimmung der Troponine ist damit zu einem wesentlichen Eckpfeiler in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms geworden [1, 6, 27].

Weitere Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung des akuten Myokardinfarktes und die umfassende wissenschaftliche Betrachtungsweise

des akuten Koronarsyndroms veranlassten o. g. Fachgesellschaften 2007 zu einer nochmaligen Neudefinition des akuten Myokardinfarktes. Die bisherigen Empfehlungen wurden durch bildgebende Verfahren als weiteres diagnostisches Kriterium ergänzt (Echokardiographie, Myokardszintigraphie, MRT, CT). Für den Myokardinfarkt wurden zudem verschiedene Typen definiert (Typ 1, 2, 3, 4 a und b, 5). So findet z. B. der Infarkt im Rahmen einer Bypass-Operation (peri- oder postoperativ) als Typ 5 Berücksichtigung [2].

Die besondere Berücksichtigung der Troponine in der Neudefinition von 2007 zeigt sich letztlich auch in der Bewertung von nur geringfügig erhöhten Troponin-Konzentrationen im Sinne einer Myokardnekrose. Laut der Empfehlungen von 2000 gilt ein Troponin-Wert als positiv, wenn dieser über der 99. Perzentile einer gesunden Referenzgruppe liegt [1]. Voraussetzung ist jedoch, dass dieser Wert mit einem Variationskoeffizienten von 10 % gemessen werden kann, was mit den bisher ca. 15 gängigen cTnI-Assays nicht in jedem Fall zu realisieren war. Daher wurde der Cut off mit der Troponin-Konzentration angegeben, die noch mit einem Variationskoeffizienten von 10 % gemessen werden konnte [27, 30].

Mittlerweile wurden die Troponin-Tests jedoch zu sog. ultra- oder hochsensitiven Assays weiterentwickelt, welche bereits deutlich niedrigere Serumkonzentrationen mit der geforderten Präzision erfassen können. Mit diesen Systemen ist es jetzt möglich, Troponin-Bestimmungen im Bereich der 99. Perzentile mit einem VK von 10 % vorzunehmen [30, 31]. Allerdings geht diese gesteigerte Sensitivität mit einer reduzierten klinischen Spezifität und einem geringeren positiven prädiktiven Wert in Bezug auf die Diagnose des AMI einher [31, 32].

Die Benutzung der 99. Perzentile und damit sehr niedriger Troponin-Werte als Kriterium für eine Myokardnekrose und weitere Diagnosefindung eines akuten Myokardinfarktes hat in der klinischen Praxis unterschiedliche Auswirkungen. Einerseits konnte in einer Arbeit hinsichtlich der diagnostizierten Myokardinfarkte ein Anstieg auf bis zu 84 % dokumentiert werden, im Vergleich zur Nutzung der WHO-Kriterien [33], andererseits zeigt die tägliche Praxis, dass bei einer Reihe von Erkrankungen Troponin-Werte gemessen werden, die per

definitionem erhöht sind, ohne dass ein akutes myokardischämisches Ereignis vorliegt [31, 34]. Auf diesen Fakt einer subkardialen Ursache der Troponin-Freisetzung wurde schon früher hingewiesen. Die aktuelle Neudefinition des akuten Myokardinfarktes und die Einführung der hochsensitiven Troponin-Assays verstärkten die Problematik noch, zeigen aber auch gleichzeitig Lösungswege auf [2, 31, 34].

In den Empfehlungen der Fachgesellschaften und Expertenkommissionen wird daher verwiesen, bei unklarer Diagnoselage den Troponin-Wert in einer Verlaufsmessung zu kontrollieren und die Ergebnisse der Troponin-Messung im klinischen Gesamtkontext einzuordnen: Hat der Patient Symptome, die für eine Ischämie sprechen? Gibt es EKG-Veränderungen (neue ST-Senkungen, neuer kompletter Linksschenkelblock, Entwicklung pathologischer Q-Zacken)? Können neu entstandene regionale Wandbewegungsstörungen mittels bildgebender Verfahren nachgewiesen werden [2, 30, 31] ?

2.2.2 Troponine als Prediktoren für Mortalität

Es ist unumstritten, dass die in der Labordiagnostik angewendeten Troponine herzspezifische Marker sind und daher einen wesentlichen Beitrag in der Diagnostik und Risikostratifizierung des akuten Koronarsyndroms leisten. Ihre Bedeutung als Prediktoren für Mortalität, selbst bei geringfügiger Erhöhung, ist im Rahmen mehrerer Studien für das akute Koronarsyndrom, aber auch für Operationen am Herzen erschlossen worden [35-37]. Patienten mit pectanginösen Beschwerden und erhöhten Troponin I-Werten haben eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich Reinfarkt und Mortalität innerhalb von 30 Tagen im Gegensatz zu denen ohne Troponin-Erhöhung [38, 39]. Es wurde weiterhin gefunden, dass Patienten mit einem erhöhten Troponin I- oder Troponin T-Wert, die eine invasive Therapie erhielten, eine signifikante Reduktion in Bezug auf Tod, Reinfarkt bzw. Hospitalisierung innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Akutereignis aufwiesen [40].

2.2.3 Subkardiale Ursachen erhöhter Troponin-Werte

Es ist aber auch festzuhalten, dass es neben der klassischen ischämiebedingten Freisetzung der Troponine nahezu kein Feld in der Medizin gibt, in dem nicht von erhöhten Troponin-Werten berichtet wurde (z.B. manifeste Herzinsuffizienz, Lungenarterienembolie, Nierenversagen, Sepsis und septischer Schock, kardiopulmonale Reanimation, kardiochirurgische Eingriffe, Myokarditis) [10, 13, 41, 42]. Durch den entsprechend der neuen Kriterien tiefer gesetzten Cut off wird ein Troponin-Wert nun noch eher auffällig. Dies kann im Einzelfall zu Irritationen bei den behandelnden Ärzten führen, insbesondere dann, wenn der Blick auf die Troponin-Kinetik als wesentliches Kriterium für die Diagnose des AMI vergessen wird [13].

Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass Myokardschädigungen, die zu erhöhten Troponin-Werten im Blut führen, auch in anderen klinischen Zusammenhängen letztlich Ausdruck eines subkardialen Ursprunges sein können. Erhöhte Troponine sind zwar hochspezifisch für einen myokardialen Zelluntergang, jedoch nicht spezifisch für eine rein ischämische Genese dessen. Der genaue Mechanismus, der dabei im Einzelfall jeweils zur Troponin-Freisetzung führt, ist meist nicht eindeutig geklärt, jedoch konnte in mehreren großen Arbeiten gezeigt werden, dass erhöhte Troponin-Werte mit einem deutlich größeren Risiko für Mortalität einhergehen [10, 13, 41, 42].

Chronische Dialysepatienten

Eine besondere Patientenpopulation stellen die chronischen Hämodialysepatienten dar. Bei bis zu 71 % der untersuchten Patienten wurden erhöhte cTnT-Werte gemessen, ohne dass eine Brustschmerzsymptomatik oder EKG-Veränderungen vorlagen [9, 11, 12, 43, 44]. Im Gegensatz zum Troponin T sind die Troponin I-Werte in dieser Patientengruppe wesentlich seltener positiv [9, 11, 14, 19, 43].

Das Phänomen diskrepanter cTnT- und cTnI-Werte bei chronischen Dialysepatienten wurde schnell bekannt und dennoch über viele Jahre kontrovers in der Literatur diskutiert.

In einer Reihe von Publikationen konnte die prognostische Bedeutung von positiven Troponin T-Werten bei chronischen Dialysepatienten überzeugend

herausgearbeitet werden [45-47]. Mittels Troponin T-Messung lässt sich in zuverlässiger Weise eine Vorhersage über das Kurz- und Langzeitüberleben bei Patienten mit renaler Dysfunktion und ohne klinischen Anhalt für ein akutes Koronarsyndrom treffen. Daher erlangte das Elecsys Troponin T auch FDA-Zulassung als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen bei Nierenpatienten [10, 37, 48, 49].

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Haupttodesursache bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz gefolgt von Infektionen [42, 45-47, 50].

DIERKES et al. konnten in einer Studie mit 102 ESRD-Patienten zeigen, dass ein einzelner erhöhter cTnT-Wert voraussagend für das Langzeit-Überleben ist [45].

Auch APPLE et al. untersuchten chronische Hämodialysepatienten (n=733) hinsichtlich erhöhter cTnT- und cTnI-Werte bezüglich deren Mortalität und stellten dabei fest, dass Patienten mit erhöhten cTnT-Werten ein 2- bis 5-fach erhöhtes Risiko hatten, zu versterben. Die cTnI-Werte waren wesentlich seltener positiv und gingen mit einer 2-fach erhöhten Mortalität einher [46].

HOCHER et al. untersuchten 245 chronische Hämodialysepatienten und bestätigten auch in dieser Studie den hohen Vorhersagewert von Troponin T im Vergleich zu anderen möglichen Prediktoren erhöhter Mortalität. Die häufigste Todesursache der verstorbenen 83 Patienten ging auf kardiovaskuläre Ereignisse zurück, die zweithäufigste war infektiös bedingt. Dabei zeigte cTnT ein sehr hohes relatives Risiko in der Gruppe der infektiös bedingt Verstorbenen ohne Diabetes mellitus [47].

2.2.4 Mögliche Ursachen für erhöhte Troponine bei Niereninsuffizienz

Es stellt sich nun die Frage nach den Auswirkungen einer Niereninsuffizienz auf die Troponin-Messung.

Es werden mehrere mögliche ursächliche Faktoren diskutiert:

- Die urämische Stoffwechsellage an sich kann zu myokardialen Veränderungen führen (Kardiomyopathie) [9, 51, 52].

- Die ständige Freisetzung geringer Troponin-Mengen als Folge der bekannten Co-Inzidenz von Niereninsuffizienz und KHK [10, 51].
- Das Dialyseverfahren in Abhängigkeit von den verwendeten Membranen kann die Troponin-Konzentration beeinflussen [10, 19].
- Freisetzung von cTn aus dem Skelettmuskel chronisch Erkrankter [11, 53].

Spätere Arbeiten erbrachten jedoch zunehmend den Hinweis, dass letztgenanntes Phänomen möglicherweise lediglich durch technische Mängel der ersten Assays verursacht wurde aufgrund von Unspezifitäten der verwendeten Antikörper. Wahrscheinlich kam es dadurch zu Kreuzreaktionen mit Skelettmuskel-Troponin und somit zu falsch positiven Werten [54].

Hinsichtlich der gefundenen Messwert-Unterschiede zwischen cTnI und cTnT könnte es sich auch um ein methodisches Problem handeln, bedingt durch die Auswirkungen der Niereninsuffizienz (Urämie) auf die Struktur der Troponin-Moleküle, gemeint sind bestimmte Epitope, die für die immunologische Nachweisreaktion wichtig sind. Möglicherweise ist cTnI aufgrund seiner instabileren chemischen Struktur anfälliger für Modifikationen in der Blutbahn als cTnT [9].

Eine andere Ursache für die diskrepanten Werte von cTnT und cTnI bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion könnte in der Niere selbst liegen. Dazu bedarf es einiger Erläuterungen zur Kinetik der Troponine.

2.3 Kinetik der Troponine

2.3.1 Freisetzung der kardialen Troponine

Die kardialen Troponine sind überwiegend am kontraktilen Apparat der Myozyten strukturell gebunden, nur ein kleiner Teil liegt gelöst im Zytoplasma vor. Beim cTnT sind dies 6 – 8 % und beim cTnI 3 – 8 % des Gesamtgehaltes [4, 6, 9, 10, 55].

Kommt es zu einer koronaren Minderperfusion, entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf, was zur hypoxischen Schädigung der Kardiomyozyten führt. Der Energiehaushalt der Zelle wird dabei erheblich gestört und die Integrität der Zellmembran so beeinträchtigt, dass die Freisetzung von Makromolekülen wie z. B. der Troponine aus der geschädigten Herzmuskelzelle resultiert [12, 21, 56].

Ca. 4 bis 6 Stunden nach Beginn der Myokardschädigung können die Troponine im Blut nachgewiesen werden [4, 5, 57]. Unter Verwendung der hochsensitiven Troponin-Assays gelang es zuletzt bereits 3 Stunden nach Beginn der Symptomatik erhöhte Werte nachzuweisen [32, 34, 42]. Man nimmt an, dass dieser frühe Nachweis aus der Freisetzung der freien zytosolischen Komponente resultiert, während die lange Persistenz der supranormalen Werte bis über 7 Tage hinaus durch eine Ausschüttung der strukturell gebundenen Form verursacht wird [3, 4, 42].

Beim Troponin T ist ein deutlich biphasischer Anstieg zu verzeichnen, als Hinweis darauf, dass die Freisetzung aus 2 Komponenten resultiert. Beim Troponin I ist dies weniger ausgeprägt [6, 17].

Wie bereits erwähnt, können die Troponine erstmals etwa 4 Stunden nach dem schädigenden Ereignis im Blut gemessen werden. Die Werte überschreiten den Cut off und erreichen nach ca. 12 Stunden ihr Maximum [5, 6, 13, 57]. Die Höhe der Troponin-Werte im Blut hängt von der Größe des Infarktareals ab und damit vom Ausmaß der Zellschädigung [6, 10, 31]. Nach 7 bis 21 Tagen kommt es zu einer Normalisierung der cTnT-Blutspiegel, cTnI kann 5 bis 7 Tage nach dem schädigenden Ereignis im Blut gemessen werden, wobei auch dies abhängig von der Infarktausdehnung variiert [3, 6, 12].

2.3.2 Troponine in der Blutbahn und mögliche Einflüsse

Troponin T und I werden in verschiedenen strukturellen Formen aus dem geschädigten Myozyten freigesetzt. Troponin T wird als Troponin T-I-C-Komplex oder freies Troponin T abgegeben. Auch kleinere immunoreaktive Fragmente sind möglich [4, 9, 17, 55, 58].

Troponin I wurde als intakter tertiärer Troponin T-I-C-Komplex oder als binärer Troponin I-C-Komplex nachgewiesen, der als dominante Form gilt. Nur etwa 5 bis 10 % liegen als freie Form in der Blutbahn vor [4, 7, 9, 17, 55]. Insgesamt wird dem freien Troponin I eine eher instabile Struktur zugeschrieben, die schnell durch Prozesse der biochemischen Degradation, Oxidation und Phosphorylierung verändert werden kann [9, 22, 55, 59].

Beispielsweise kommt es im nekrotischen Gewebe zur Schädigung innerer und äußerer Membranen der betroffenen Zellen, wodurch intrazelluläre Proteasen freigesetzt werden, die möglicherweise Spaltungen am Troponin I-Molekül vornehmen können. Dabei gilt die mittlere Region des Moleküls als stabilste und unempfindlichste Struktur, was nicht zuletzt durch die Bindung mit Troponin C zustande kommt, das eine protektive Funktion im Troponin I-C-Komplex hat. Weiterhin können Proteinkinasen Phosphorylierungen an den Aminosäureenden des Troponin I-Moleküls vornehmen [59].

Zusätzlich spielen Oxidations- und Reduktionsprozesse eine Rolle, da das Troponin I-Molekül zwei Cysteinsequenzen aufweist, die oxidiert oder reduziert werden können und somit ebenfalls Strukturveränderungen im Molekül verursachen [55].

DATTA et. al. konnten in einer Arbeit deutliche Unterschiede in der Immunreaktivität von 5 Herstellerassays zum freien Troponin I bzw. Troponin I-C-Komplex nachweisen [8].

Alle genannten biologischen Mechanismen führen zu Änderungen im Molekülaufbau, wodurch auch die Bereiche betroffen sind, die als Antigen für die Antikörper in den verwendeten Immunoassays fungieren. Dies ist eine weitere Ursache für die große Variation der gemessenen Troponin I-Werte zwischen den Immunoassays der zahlreichen Hersteller, da verschiedene antigene Epitope genutzt werden, die unterschiedlich stabil sind [16, 59-61].

Es ist davon auszugehen, dass an jedem Troponin-Test vor seiner Überführung in die Praxis eine sorgfältige Evaluierung vollzogen wurde, was auch die Prüfung des geeigneten Probenmaterials einschließt. In den meisten Troponin-Tests war dabei Lithium-Heparinat-Plasma, das in der klinischen Chemie insgesamt sehr breite Anwendung findet, nicht ausgeschlossen. In einigen Arbeiten wurde jedoch gezeigt, dass die gemessenen Troponin-Werte in Lithium-Heparinat-Plasma deutlich niedriger ausfallen können als im Serum [62-64]. Es wäre denkbar, da sowohl Troponin I als auch Troponin T viele positiv geladene Bereiche in ihrer Molekülstruktur aufweisen, dadurch in der Lage sind, Komplexe mit negativ geladenen Strukturen wie z. B. Heparin einzugehen, was wiederum zu Störungen der Antigen-Antikörper-Interaktion im Assay führt [62-64].

Denkbar ist weiterhin die Bindung von Antikörpern und Autoantikörpern, was ebenfalls Einfluss auf die Präsentation der Troponin-Epitope haben sollte [16].

2.3.3 Elimination der Troponine und vergleichbarer Proteine

Neben der Freisetzung und Verteilung wird der Konzentrationsverlauf der Troponine durch Mechanismen der Elimination geprägt. Dazu gehören retikuloendotheliales System (RES), hepatische und renale Elimination, aber auch katabole Prozesse in der Blutbahn selbst können zum Abbau der Marker in unterschiedlichem Ausmaß beitragen [21, 65, 66].

Der globale Konzentrationsverlauf der Troponine wurde, wie bereits erwähnt, zahlreich beschrieben, deren Clearance ist jedoch bisher nicht gut dokumentiert [6].

Es ist anzunehmen, dass Troponine wie jedes andere Proteinmolekül auch, abhängig von Größe und Ladung in der Niere mehr oder weniger glomerulär filtriert und tubulär reabsorbiert werden.

Aus der klinischen Praxis bekannt und recht gut untersucht ist der Einfluss der Niere auf das Konzentrationsniveau von Myoglobin im Blut. Myoglobin, das ein Molekulargewicht von 17 kDa hat, wird zu ca. 75 % von der gesunden Niere glomerulär eliminiert [65]. Ähnlichkeiten zum Myoglobin als früher Herzmarker weist heart fatty acid-binding protein (H-FABP) auf. Es hat ein vergleichbares

Molekulargewicht mit 14-16 kDa und wird analog zum Myoglobin zum größten Teil über die gesunde Niere entfernt [67].

Auch beim NT-proBNP ist ein Einfluss der Niere zu beachten. NT-proBNP entsteht als inaktives Peptid (neben dem aktiven BNP) durch Proteolyse aus proBNP nach Stimulation der Kardiomyozyten z. B. infolge myokardialer Dehnung. Beide Peptide werden in den Kreislauf abgegeben und für beide sind Immunoassays zur Diagnostik der Herzinsuffizienz entwickelt worden. Im Vergleich zu BNP (MG=3,5 kDa), welches das aktive Hormon darstellt und durch Endopeptidasen abgebaut wird, die sich auf der Oberfläche verschiedener Zellen befinden, besitzt NT-proBNP ein Molekulargewicht von 8,5 kDa und wird nahezu vollständig über die Nieren ausgeschieden [68].

Albumin ist der klassische Marker für Störungen der glomerulären Filtration. Es hat ein Molekulargewicht von 69 kDa und wird nur zu 0,03 % von der gesunden Niere eliminiert [65]. Mit 31 kDa wird α 1-Mikroglobulin hingegen glomerulär filtriert jedoch nahezu vollständig tubulär reabsorbiert. Es gilt somit als Marker für tubuläre Störungen der Nierenfunktion [69].

Die kardialen Troponine liegen mit Molekulargewichten von 23 kDa für cTnI und 37 kDa für cTnT in dem Bereich zwischen NT-proBNP (8,5 kDa nahezu vollständige renale Elimination) und Albumin (69 kDa, <1 % renale Elimination). Eine Beteiligung der Niere an der Elimination der Troponine erscheint aufgrund ihrer Molekülgröße denkbar, ist aber bisher nicht gezeigt worden [9, 70, 71].

2.4 Troponin-Messungen bei eingeschränkter Nierenfunktion

In der klinischen Praxis kommt es immer wieder zu Irritationen durch Troponin-Messwerte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Auf das Phänomen diskrepanter Werte von cTnT und cTnI und deren Ursachen wurde bereits in den Abschnitten 2.2.3 und 2.2.4 hingewiesen.

Auffällig ist, dass Arbeiten zu einem möglichen Einfluss der Niere auf die Konzentration der Troponine keine große Rolle spielten. Anfangs wurde in kurzen Anmerkungen auf das Phänomen aufmerksam gemacht [28]. In späteren Arbeiten wurden Kreatinin, Kreatinin-Clearance und andere Parameter in die Untersuchungen zur Lösung des Problems von unplausibel hohen Troponin-Werten mit einbezogen [14, 72-74]. Ein grundsätzlicher Lösungsansatz ergab sich zu diesem Zeitpunkt nicht.

2.4.1 Troponinniveaus in Relation zu Kreatinin und Kreatinin-Clearance

Einige Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Kreatinin-Konzentrationen im Plasma und dem Ausmaß der erhöhten Troponin-Werte und konnten dabei keinen Zusammenhang feststellen [14, 71-75].

WILLGING et al. untersuchten in vier Subgruppen von Patienten mit chronischer Nierenschädigung (mit und ohne Dialysebehandlung) die Aktivität bzw. Konzentration für CK, CK-MB, CK-MB (Masse), Myoglobin, cTnI und cTnT. Nur für Myoglobin und cTnT war der Median zwischen den Subgruppen signifikant unterschiedlich und nur zwischen Myoglobin und Kreatinin konnte eine statistisch signifikante Korrelation gefunden werden ($n = 85$, $r = 0,63$, $p < 0,0001$). Die Korrelation zwischen cTnT und Dauer der Hämodialyse betrug $r = 0,35$ ($n = 34$, $p < 0,04$) [14].

IMMER et al. fanden nur eine moderate Korrelation zwischen Serum-Kreatinin und cTnT in der späten postoperativen Phase der Verlaufskontrolle nach Herzoperationen an Kindern ($y = 0,4784 + 0,0561x$, $R^2 = 0,2218$) [76].

HAYASHIDA et al. untersuchten CK-MB (Aktivität), Serum- und Urin-H-FABP und cTnT von Patienten mit Bypass-Operation in Abhängigkeit der

präoperativen Kreatinin-Clearance (Kontrollgruppe: $n = 12$; Krea-Clear ≥ 40 ml/min; Patientengruppe mit renaler Dysfunktion: $n = 7$; Krea-Clear < 40 ml/min). Keine signifikanten Differenzen wurden im Level für CK-MB und cTnT zwischen den Gruppen gefunden und nur die Korrelation zwischen Serum- bzw. Urin-H-FABP (Peak-Level) und Krea-Clear war signifikant ($r = -0,75$, $p = 0,0001$ bzw. $r = 0,64$, $p = 0,003$) [67].

MCCULLOUGH et al. untersuchten 808 Patienten mit Verdacht auf akuten Myokardinfarkt, eingeteilt in Quartile entsprechend einer korrigierten Kreatinin-Clearance und einer weiteren Gruppe mit Dialysebehandlung. Während für Myoglobin und korrigierter Kreatinin-Clearance die Korrelation mit $r = -0,36$ ($p < 0,01$) angegeben wird, gibt es für cTnI und korrigierter Kreatinin-Clearance keine ($r = -0,10$, $p = 0,12$) [77].

Auch AL BADR et al. stellten keine signifikante Korrelation zwischen Kreatinin-Clearance und cTnI-Werten fest, was sie an 764 Patienten mit akutem Koronarsyndrom retrospektiv evaluierten [71].

Es wurde schon darauf hingewiesen, dass Proteine in einer bestimmten Molekülgröße und unter Berücksichtigung der konkreten Bedingungen die Niere passieren und im Urin gemessen werden können (Abschnitt 2.3.3). Albumin, $\alpha 1$ -Mikroglobulin oder auch Myoglobin haben darin diagnostische Bedeutung erlangt.

2.4.2 Messung von Troponinen im Urin

WILLGING berichtete in einer früheren Arbeit, dass selbst nach einem größeren Infarkt ereignis kein Troponin im Urin gefunden werden konnte [14]. Dagegen konnte zuletzt gezeigt werden, dass nach einem AMI oder einer Operation am Herzen Troponine im Urin messbar sind, wenn gleichzeitig eine eingeschränkte Nierenfunktion vorlag. War die Nierenfunktion hingegen normal, so fand sich im Urin der Patienten kein messbares Troponin. Dieses Ergebnis lässt sich erklären, wenn man annimmt, dass Troponine glomerulär filtriert und im Tubulus ungenügend reabsorbiert werden. Erhöhte Albumin- und $\alpha 1$ -Mikroglobulin-Werte im Urin belegen die gestörte Filter- und Tubulusfunktion

[78]. In dieser Arbeit wurde daher die Vermutung geäußert, dass die Niere einen Einfluss auf die Elimination der Troponine haben könnte [78].

2.4.3 Ermittlungen von Halbwertszeiten für die Troponine

Die Messung der Troponine in einer zeitlichen Abfolge ermöglicht ihre Darstellung in Form einer Kurve, eines sog. Konzentration-Zeit-Verlaufes. Die Bearbeitung dieser Kurve ist mit Hilfe mathematischer Funktionen möglich, wie sie auch in der Pharmakologie angewendet werden. Wichtige Kurvenparameter sind dabei die Höhe und Lage des Maximums, die Fläche unter der Kurve, mit deren Hilfe das Ausmaß der Myokardschädigung abschätzbar wird und nicht zuletzt die Ermittlung von Halbwertszeiten im abfallenden Bereich der Kurve.

Die Ermittlung der Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 2h für Troponin T geht auf Angaben von KATUS zurück [79]. Für Troponin I (cTnI) wurde in tierexperimentellen Versuchen nach Injektion eine initiale Halbwertszeit $t_{1/2\alpha}$ von $4,6 \pm 0,9$ min und eine Verteilungshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ von $67,2 \pm 29,2$ min gefunden [80].

Dagegen wird in einer Arbeit, die den Konzentrationsverlauf von cTnI bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt untersuchte, $t_{1/2}$ mit $7,3 \pm 4,1$ h (Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt) und $24,2 \pm 8,9$ h (Q-Wellen-Myokardinfarkt) angegeben [81].

Der Einfluss der Nierenfunktion auf die Halbwertszeit wurde von ELLIS et al. untersucht. Sie analysierten den abfallenden Kurvenanteil bei Patienten nach AMI in Abhängigkeit von der Nierenfunktion. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) wurde eine Halbwertszeit von $1,48 \pm 0,77$ d ermittelt und für jene ohne Nierenfunktionseinschränkung betrug $t_{1/2}$ $1,08 \pm 0,63$ d. Beide Halbwertszeiten unterschieden sich nicht signifikant voneinander [70].

2.4.4 Komplexität des Troponin-Zeit-Verlaufs in der Computer-Modulation

ELLIS et al. verglichen die Freisetzung von cTnI aus dem Myokard mit der intravenösen Bolusgabe von cTnI, das dann in einer kinetischen Reaktion 1. Ordnung eliminiert wird [70]. In Wirklichkeit ist jedoch der resultierende

Troponin-Verlauf von komplexerer Natur, zusammengesetzt aus den Phasen der Freisetzung (z. B. biphasisch), der Verteilung (Einfluss der Reperfusion) und der Elimination (RES, Niere, Leber, katabole Prozesse). Die einfache Analyse des Kurvenabfalls führt daher nur zur Ermittlung einer scheinbaren Halbwertszeit.

Wir wissen aber nicht genau, ob der untersuchte Kurvenabschnitt noch durch Teile der Freisetzungsreaktion beeinflusst oder durch Veränderungen in der Reperfusion diktiert wird. Ebenso bleibt der Anteil der Einzelsysteme RES, Niere u. a. an der Gesamtelimination der Troponine unklar.

Wenn es sich um Einzelprozesse handelt, die miteinander in Verbindung stehen, so sollte dies auch als ein Gesamtkomplex behandelt werden, nicht starr, sondern in seiner ganzen Dynamik. Gemeint ist die modellhafte Darstellung dieses Gesamtsystems mit Kompartimenten, die durch Flüsse verbunden sind. Der Umsatz einer Substanz kann damit in komplexer Weise durch ein System von Differentialgleichungen im Modell beschrieben und an experimentelle Datenpunkte angepasst werden.

Unter Berücksichtigung bestimmter Variablen (Staustufen) kann dann der Konzentrationsverlauf der Substanz dynamisch beeinflusst werden. HANNEMANN-POHL hat ein solches Modell zur Beschreibung des Myoglobin-Verlaufs im Blut entwickelt. Ereignisse wie die Eröffnung eines okkludierten Koronargefäßes z. B. nach Lysetherapie oder das gleichzeitige Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion konnten somit berücksichtigt werden und zeigten entsprechende unterschiedliche Verläufe im Modell auf [82].

Die Kurvenmodellierung ist ein alternativer Ansatz, um den Troponin-Verlauf ähnlich komplex und unter verschiedenen Bedingungen z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion zu untersuchen.

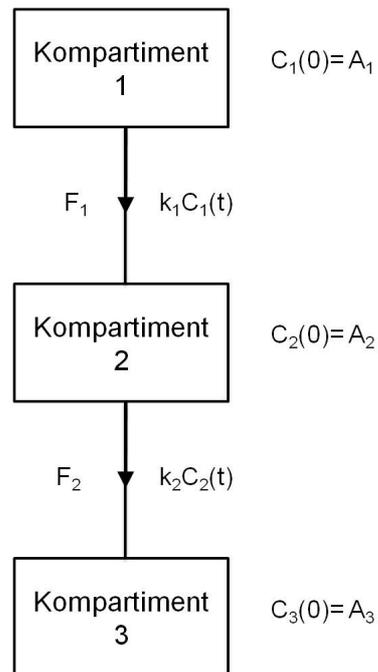


Abb. 1: Einfache Darstellung des Grundmodells (nach HANNEMANN-POHL [82]).

t = Zeit (h)

$C_n(t)$ = Menge im Kompartiment n (μg) als Funktion der Zeit

A_n = Menge im Kompartiment n (μg) zum Zeitpunkt $t=0$

F_n = Abfluss aus dem Kompartiment n ($\mu\text{g}/\text{h}$)

k_n = Geschwindigkeitskonstante (h^{-1})

3 Aufgabenstellung

Aufgabe dieser Arbeit war es, den Konzentrationsverlauf des Troponin I und Troponin T von 2 Patientenkollektiven zu untersuchen, die sich signifikant in ihrer Nierenfunktion unterscheiden.

Da es auch während Herzoperationen zu myokardialen Zellschäden und damit zur Freisetzung von Troponinen aus den betroffenen Herzmuskelzellen kommt, wurde diese prospektive Studie mit insgesamt 28 Patienten, die eine Bypass-Operation erhielten, durchgeführt. Nicht zuletzt auch deshalb, weil so der Beginn der Ischämie besser ermittelt werden konnte als bei Patienten, die mit einem akuten Koronarsyndrom stationär eingeliefert werden.

Die Einschätzung der Nierenfunktion erfolgte durch rechnerische Ermittlung der Kreatinin-Clearance nach COCKCROFT und GAULT unter Einbeziehung des präoperativ gemessenen Serum-Kreatinins. Patienten der Kontrollgruppe sind dahingehend definiert, dass ihre ermittelte Kreatinin-Clearance größer als 60 ml/min ist. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance kleiner als 60 ml/min weisen laut dieser Definition eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion auf und bilden die zweite Gruppe. Anhand prä- und postoperativ gemessener Werte für Troponin I, Troponin T, die CK und einige weitere Parameter, wurden Verläufe graphisch dargestellt und mittels Kurvenapproximation untersucht. Das Ziel war schließlich durch Anlegen definierter Funktionen an den abfallenden Teil des Kurvenabschnitts, Halbwertszeiten zu ermitteln und zu prüfen, ob diese sich in den beiden Gruppen signifikant voneinander unterscheiden.

Untersuchungen zur renalen Elimination der Troponine standen bisher nicht unbedingt im Vordergrund wissenschaftlicher Arbeiten. Aus diesem Grunde ist dieser Studienansatz sinnvoll, um einen möglichen Einfluss der Nierenfunktion aufzuzeigen. Die Patienten wurden postoperativ über einen Zeitraum von mind. 5 Tagen evaluiert, was im Vergleich zu anderen Studien dieser Art relativ lang ist und eine bessere Einschätzung der Verläufe und Ergebnisse ermöglicht.

Eine alternative Auswertung der experimentell ermittelten Daten wird anschließend in einer Computermodellierung durchgeführt. Sie dient einerseits der Überprüfung und Vertiefung der auf experimentellem Wege ermittelten Ergebnisse. Da die Computermodellierung nicht direkt durch die Limitierungen

der Studie z. B. durch Patientenzahl oder Anzahl der Messpunkte begrenzt ist, zeigen sich andererseits neue Perspektiven in diesem alternativen Herangehen der Messdatenauswertung: die simple Nachbetrachtung einiger gemessener Troponin-Werte in einem Computerprogramm zum Zwecke ihrer Objektivierung bei eingeschränkter Nierenfunktion.

4 Material und Methodik

4.1 Studiendesign

4.1.1 Patientencharakteristik

In einer prospektiven Studie, die von der lokalen Ethikkommission genehmigt wurde, erfolgte die Untersuchung des Konzentrationsverlaufs von Troponin I und T bei 28 Patienten nach einer Bypass-Operation in Abhängigkeit von der Nierenfunktion. Die Anzahl der Bypässe, die während des operativen Eingriffs angelegt wurden, betrug in der Regel 2 bis 3, im Minimum 1, im Maximum 5 Bypässe. Erstes Auswahlkriterium war, dass für die bevorstehende Operation die Indikation für mindestens einen koronaren Bypass bestand. Kombinationseingriffe mit zusätzlichen Prozeduren (z. B. Klappenrekonstruktion/-ersatz, Aneurysmektomie) stellten kein Ausschlusskriterium dar, ihr Einfluss auf die Ergebnisse wurde in den statistischen Auswertungen separat überprüft.

Ein weiteres entscheidendes Auswahlkriterium war die Nierenfunktion der Patienten, die zunächst aufgrund anamnestischer Angaben und des präoperativen Kreatinin-Wertes erfasst wurde.

Die für die Auswertung wichtigen klinischen Informationen (z. B. Anzahl der Bypässe, zusätzliche herzchirurgische Maßnahmen, Aorten-Abklemmzeit, peri- und postoperative Medikation) wurden aus der routinemäßigen Dokumentation des klinischen Verlaufs entnommen.

Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt präoperativ erlitten hatten, der weniger als 10 Tage zurück lag, wurden von der Studienteilnahme generell ausgeschlossen. Für die Kontrollgruppe galt Diabetes mellitus als Ausschlusskriterium. Es ist gut untersucht, dass der Diabetes mellitus im frühen Verlauf der diabetischen Nephropathie eine Proteinurie zeigt, während die glomeruläre Filtrationsrate normal oder sogar hoch ist (Hyperfiltration) [83].

4.1.2 Beurteilung der Nierenfunktion

Neben anamnestischen Angaben war zunächst der präoperative Kreatinin-Wert für die Zuordnung entscheidend. Zur endgültigen Differenzierung der Patienten in die Kollektive mit und ohne Nierenfunktionseinschränkung wurde die Kreatinin-Clearance (Krea-Clear) mit einem Trennwert von 60 ml/min benutzt. Die gezeigte Kreatinin-Clearance ist der Mittelwert der errechneten Clearance-Werte nach COCKCROFT und GAULT [84], die aus den morgendlichen Kreatinin-Messwerten ermittelt wurden.

Formel nach COCKCROFT-GAULT:

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/min)} = \frac{(140 - \text{LJ}) \times \text{KG}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}} \quad [\times 0,85 \text{ nur bei Frauen}]$$

Eine normale Nierenfunktion liegt demnach bei einer Kreatinin-Clearance > 60 ml/min vor (Kontrollgruppe). Eine eingeschränkte Nierenfunktion wird definiert mit Kreatinin-Clearance ≤ 60 ml/min (Untersuchungsgruppe). Bei den Patienten, wo ein Hämodialyseverfahren postoperativ zum Einsatz kommen musste, diente der präoperativ gemessene Kreatinin-Wert als Ausgangspunkt zur Berechnung der Clearance. Waren Patienten bereits präoperativ dialysepflichtig, so wurde Krea-Clear pauschal mit 10 ml/min angenommen, sofern noch eine Restdiurese vorlag. Hatte der Patient hingegen keine Ausscheidung mehr, so wurden für Krea-Clear 0 ml/min eingesetzt.

Zum Vergleich wurde zur Berechnung der GFR auch die Formel nach MDRD (**M**odification of **D**iet in **R**enal **D**isease) benutzt, die sich zuletzt zunehmend in der klinischen Praxis etabliert hat [85]. Die lange Formel mit 6 Faktoren (Serumkreatinin, Alter, Geschlecht, Rasse, Albumin und Harnstoff im Serum) ist prinzipiell genauer. Die gekürzte Formel mit 4 Faktoren (Serumkreatinin, Alter, Geschlecht, Rasse) schätzt die GFR jedoch vergleichbar gut ein und wird seit 2006 hauptsächlich angewendet [86].

Formel nach MDRD (4 Faktoren):

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times \text{Serumkreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203}$$

x 0,742 für Frauen
x 1,21 bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe

Albumin (Alb) und a1-Mikroglobulin (a1-M), die zusätzlich als Parameter der Nierenfunktion hinzugezogen wurden, werden als Mittelwert aus den Untersuchungen des Urins vom Morgen gezeigt.

4.1.3 Operationstechniken und postoperative Betreuung

Die Bypass-Operationen wie auch die nachfolgende postoperative Versorgung der Patienten erfolgte einheitlich nach Standards der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie und der Klinik für Anästhesiologie und postoperative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Standort Mitte [87].

Der Zugang zum Herzen erfolgte mittels medianer Längssternotomie. Die Patienten wurden systemisch heparinisiert. Die Perfusion erfolgte unter Normothermie, die Aortenabklemmung mittels single-aortic-cross-clamp-Technik. Der kardioplegische Herzstillstand wurde durch die intermittierende antegrade warme Blutkardioplegie nach CALAFIORE induziert. Als Gefäßersatz wurden bevorzugt die Venae saphenae bzw. die Arteria mammaria interna sinistra verwendet.

4.1.4 Blutentnahmen und Probenaufarbeitung

Zunächst erfolgte eine präoperative Gewinnung je einer Blut- und Spontanurinprobe zur Ermittlung der Ausgangswerte. Die postoperative Sammlung der Proben wurde auf der intensivmedizinischen Station fortgesetzt, sobald die Patienten den Operationsbereich verließen. Am Tag der Operation wurden ca. 3 - 4 Blutproben gewonnen sowie eine Urinprobe (Katheterurin). Die zeitlichen Abstände zwischen den Blutabnahmen vergrößerten sich zunehmend. Insgesamt wurde die Sammlung solange wie möglich

durchgeführt, d. h. solange die Patienten postoperativ im Hause blieben, was in der Regel einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen umfasste, nur in einzelnen Fällen ging der Aufenthalt über diese Zeit hinaus. Die Zeiten der Probenahme orientierten sich an den Abnahmezeiten der Routine. Es wurden dabei überwiegend Probenreste der Routineblutentnahmen benutzt. Nur in der frühen postoperativen Phase musste zusätzlich Material entnommen werden.

Zu den Blutentnahmen wurden Lithium-Heparinat-Röhrchen der Firma Sarstedt verwendet. Die Gewinnung von Urinproben in Form von Katheterurin bzw. Spontanurin erfolgte über entsprechende Urinröhrchen. Die Proben gelangten nach der Abnahme ins Labor, wo sie für eine tiefgekühlte Aufbewahrung vorbereitet wurden.

Die Zentrifugation der Blutproben erfolgte mit der Zentrifuge „Rotina 35R“ der Firma Hettich bei 4000 U/min für 10 min (2000 G). Anschließend wurde das Serum in zwei Portionen in Eppendorfröhrchen abpipettiert und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tiefgefroren. Die Urinproben gelangten ohne vorhergehende Aufarbeitung ebenfalls zur Tiefkühlung. Zur seriellen Bearbeitung wurden die tiefgefrorenen Proben im Wasserbad unter Durchmischung aufgetaut und anschließend zentrifugiert (10 000 G, 2 min).

4.1.5 Eingesetzte laboratoriumsmedizinische Verfahren

Alle eingesetzten laboratoriumsmedizinischen Bestimmungsverfahren sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Eingesetzte Verfahren zur Bestimmung der klinisch chemischen Parameter im Blutplasma

| Bestimmungen im Blutplasma | Analysengerät | Testprinzip |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Troponin I | Immulate-Turbo ¹⁾ | Enzym-Immunoassay |
| Troponin T | Elecsys 2010 ²⁾ | Enzym-Immunoassay |
| Kreatinin | Modular ²⁾ | Jaffé-Reaktion |
| Harnstoff | Modular ²⁾ | UV-Test |
| Kreatininkinase (CK) | Modular ²⁾ | UV-Test |
| Isoenzym CK-MB | Modular ²⁾ | Immunologischer UV-Test |
| Gesamteiweiß | Modular ²⁾ | Bromkresolgrün-Methode |
| Albumin | Modular ²⁾ | Biuret-Methode |
| α 1-Mikroglobulin | Hitachi 911 ²⁾ | Immunturbidimetrie |

(¹⁾ Euro-DPC, (²⁾ Roche Diagnostics)

Tabelle 2: Eingesetzte Verfahren zur Bestimmung der klinisch chemischen Parameter im Urin

| Bestimmungen im Urin | Analysengerät | Testprinzip |
|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| Kreatinin | Modular ¹⁾ | Jaffé-Reaktion |
| Albumin | Cobas Mira ¹⁾ | Immunturbidimetrie |
| α 1-Mikroglobulin | Cobas Mira ¹⁾ | Immunturbidimetrie |

(¹⁾ Roche Diagnostics)

Die Messung der kardialen Troponine erfolgte mittels Enzym-Immunoassays. Der Troponin I-IMMULITE-Test ist ein Festphasen-Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay der Firma Euro-DPC mit folgenden Angaben. Eine mit monoklonalen Troponin I-Antikörpern (Maus) beschichtete Polystyrolkugel wird als Festphase verwendet. Während der 6-minütigen Inkubation bei 37 °C bilden Troponin I aus der Patientenprobe und ein zweiter mit alkalischer Phosphatase markierter polyklonaler Troponin I-Antikörper (Ziege) einen Sandwichkomplex aus. Durch eine spezielle Zentrifugal-Waschtechnik werden anschließend ungebundene Komponenten entfernt. Ein zugegebenes

Chemilumineszenz-Substrat (PPD) wird dann vom gebundenen Enzym während der folgenden 4-minütigen Inkubation umgesetzt. Die dabei ausgelöste Lichtemission ist der Troponin I-Konzentration in den Patientenproben direkt proportional.

Die Bestimmung von Troponin T erfolgt ebenfalls über einen Sandwich-Komplex, welcher aus einem biotinylierten monoklonalen Troponin T-spezifischen Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex markierten monoklonalen Troponin T-spezifischen Antikörper besteht. Durch die Zugabe von Streptavidin wird der Komplex über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkungen an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird daraufhin in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Nach dem Entfernen der ungebundenen Substanzen wird durch Anlegen einer Spannung die Chemilumineszenz-Emission induziert und gemessen.

Alle anderen Parameter wurden mit den üblichen standardisierten laboratoriumsmedizinischen Verfahren bestimmt.

4.2 Auswertungsverfahren

4.2.1 Kurvenanpassung und Ermittlung von Halbwertszeiten

Eine Modellierung der individuellen Troponin-Verläufe nach der Bypass-Operation mit definierten Funktionen, die auch aus der Pharmakokinetik bekannt sind, erlaubt eine exaktere Darstellung der gemessenen Verlaufparameter. Dies gelingt mit speziellen Curve-Fitting-Programmen: Peakfit 3.0, MS-DOS-Version, Sigmaplot 7.0: ehemals Fa. Jandel Scientific, jetzt SPSS Science, Erkrath, Deutschland.

Verwendete Funktionen: Logarithmische Normalverteilungsfunktion, asymmetrische Doppelsigmoidalfunktion, Gauß-Funktion, Sigmoidalfunktion.

Die Berechnung der Halbwertszeit $t_{1/2}$ erfolgte unter der Annahme, dass der abklingende Teil des Kurvenverlaufs exponentiell verläuft. Durch Anwendung einer Exponentialfunktion mit zwei Exponenten auf diesen Kurvenbereich (60. bis 120. Stunde) ist es möglich, die Exponentialfunktion aufzulösen und $t_{1/2}$ zu ermitteln, die notwendige Anzahl an Messpunkten vorausgesetzt.

Verwendetes Programm: Table Curve 2D 5.0 (SPSS Science, Erkrath, Deutschland).

Verwendete Funktion:

$$y = a \cdot e^{\frac{1}{b} \cdot t}$$

$$t_{1/2} = \ln 2 \cdot b$$

4.2.2 Troponin-Kurvenmodellierung mit Hilfe eines Computermodells

Grundlage der Troponin-Kurvenmodellierung waren die Arbeiten von HANNEMANN-POHL zum Myoglobin [82]. Diese modellhafte Darstellung eines Konzentration-Zeit-Verlaufs für einen Marker basiert auf der Anwendung eines Systems gewöhnlicher Differentialgleichungen 1. Ordnung. Hierbei wird im Sinne eines Netzwerkes – vergleichbar mit Flüssen und Seen – der zeitliche Verlauf des Austauschs bzw. Flusses einer Substanz zwischen verschiedenen,

in Verbindung stehenden, begrenzten „Räumen“ oder „Kompartimenten“ beschrieben.

Zum Differentialgleichungssystem zählen dabei auch die durch algebraische Gleichungen beschriebenen, zu einem bestimmten Zeitpunkt bestehenden Ausgangsbedingungen, einfachen Verknüpfungen zwischen Kompartimenten (z. B. Quotientenbildung) sowie Funktionen der Zeit, die als Faktoren oder Summanden den Flüssen bzw. Kompartimenten beigefügt werden. Wird den Räumen ein Volumen zugeteilt, kann so auch die zeitliche Änderung der jeweiligen Konzentration der Substanz beschrieben werden. Die Lösungen des Differentialgleichungssystems sind Funktionen (Lösungsfunktionen), die die zeitlichen Änderungen der Substanzmenge in den jeweiligen Räumen und Flüssen beschreiben.

Die mathematische Umsetzung erfolgte mit einem handelsüblichen Personal-Computer (CPU: Pentium, Arbeitsspeicher: 1 GByte, Taktrate: 800 MHz) unter Anwendung des Programms ModelMaker 3.03 (ModelKinetix Oxford, United Kingdom, Version: 4.0). Der wesentliche Rechenschritt besteht darin, dass das vorgegebene Modell in seinem zeitlichen Ablauf den vorgegebenen Beobachtungen eines cTnI-Kurvenverlaufs unter Variation gegebener Koeffizienten optimiert wird. Optimal bedeutet, dass die Quadratsumme der Abweichungen der Beobachtungen von der durch das Modell erzeugten Funktion (in ModelMaker: χ^2) ein Minimum erreicht. Zum besseren Verständnis ist es sinnvoll, das aus gewöhnlichen Differentialgleichungen und Anfangsbedingungen definierte Modell zu visualisieren und auch die Lösungsfunktionen graphisch darzustellen. Die Definition des Modells und seine Optimierung werden im Ergebnisteil 5.3 gezeigt.

Die Abschätzung des Siebkoeffizienten S für cTnI und cTnT erfolgte auf der Grundlage bekannter Molekulargewichte und Siebkoeffizienten von Proteinen unter Anwendung einer asymmetrischen Sigmoidalfunktion (Programm TableCurve 2D 5.0, SPSS Science, Erkrath, Deutschland).

4.2.3 Statistische Auswertung

Zur Analyse der ermittelten Daten sowie zur deskriptiven Statistik wurde das Softwareprogramm SPSS benutzt (Fa. SPSS Inc.). Die Regressionsanalyse erfolgte nach der Methode von Passing und Bablok. Die multiple Regressionsanalyse diente zur Bestimmung des Einflusses der Confounder wie Alter, Diabetes mellitus oder renale Ersatztherapie. Zur Ermittlung von Unterschieden bei nicht normal verteilten metrischen Variablen wurde der U-Test nach Mann-Whitney verwendet. Bei kategorialen Variablen kam der χ^2 -Test bzw. der exakte Test nach Fisher zum Einsatz. Lag der ermittelte p-Wert unter 0,05, so galt die Unterscheidung der Gruppen bezüglich des jeweiligen Parameters als statistisch signifikant.

Die tabellarische Darstellung der zu untersuchenden Merkmale erfolgte mit Hilfe des Medians sowie der Angabe der 25. und 75. Perzentile in Klammern bei metrischen, nicht normal verteilten Variablen bzw. der konkreten Anzahl und deren Anteil in Prozent bei den kategorialen Variablen.

Die Boxplots charakterisieren die Verteilung eines Merkmals graphisch. Neben der Box, die durch die 25. und 75. Perzentile begrenzt wird und den Median enthält, werden Minimum und Maximum innerhalb der inneren Eingrenzung und Ausreißer zwischen innerer und äußerer Eingrenzung und außerhalb der äußeren Eingrenzung dargestellt. Die innere Eingrenzung gibt den Bereich zwischen dem 1,5-fachen des Interquartilsabstandes (Differenz aus 75. und 25. Perzentile) unterhalb der 25. Perzentile und oberhalb der 75. Perzentile an. Analog ist die äußere Eingrenzung durch das 3-fache des Interquartilsabstandes definiert.

5 Ergebnisse

5.1 Darstellung der Patientenpopulation

5.1.1 Charakterisierung der Patientengruppen – mögliche Einflussgrößen

Eine zusammenhängende Charakterisierung der Patientengruppen wird in Tabelle 3 gezeigt. Grundlage für die Zuordnung der Patienten war ihre Nierenfunktion, was im Abschnitt 4.1.2 erläutert wurde.

Zunächst geht es hier um die Charakterisierung der Patientengruppen hinsichtlich relevanter prä-, intra- und postoperativer Merkmale. Dargestellt sind dabei der Median mit der Angabe der 25. und 75. Perzentile in Klammern bei metrischen, nicht normal verteilten Variablen (beispielsweise Alter oder Krea-Clear). Die kategorialen Variablen sind als konkrete Anzahl aufgezeigt sowie prozentual in Klammern (z. B. Vorhandensein von Diabetes mellitus oder Dialysepflichtigkeit).

Die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind signifikant älter als die Patienten der Kontrollgruppe. Patienten mit Diabetes mellitus wurden, wie schon begründet, in der Kontrollgruppe nicht eingeschlossen. Bei den Parametern Geschlecht, Body Mass Index, in der Vorgeschichte bereits erlittener akuter Myokardinfarkt und linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Alle Patienten erhielten mindestens einen Bypass bis hin zu fünf. Als Conduits dienten dabei periphere Beinvenen sowie die A. mammaria interna sinistra. 22 der insgesamt 28 Patienten erhielten ausschließlich Bypässe. Bei 6 der Patienten kam es im Rahmen der Operation zu weiteren herzchirurgischen Interventionen. In zwei Fällen wurde zusätzlich eine mechanische Herzklappe eingesetzt, zwei weitere Patienten wurden ventrikulotomiert, eine Rekonstruktion der Mitralklappe erfolgte und eine Aneurysmektomie.

Bezüglich der Aortenabklemmzeit, der totalen Herz-Lungen-Maschinen-Zeit, der Anzahl der gelegten Bypässe sowie dem Durchführen weiterer Operationsmaßnahmen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

Tabelle 3: Zusammenfassende tabellarische Darstellung wichtiger Unterscheidungsmerkmale in beiden Gruppen

| Patienten | Krea-Clear>60 ml/min | Krea-Clear≤60 ml/min | p-Wert |
|--|---------------------------|----------------------------|--------|
| n=28 | n=13 | n=15 | |
| Krea-Clear (ml/min) Cockcroft-Gault | 81 (67,35-103,7) | 27,2 (10,00-49,9) | <0,001 |
| GFR (ml/min/1,73m ²) MDRD-Formel mit 4 Faktoren | 81,4 (62,9-109,3) | 26,6 (10,00-41,2) | <0,001 |
| Alb/Krea - Verhältnis (mg/g) | 15,40 (5,49–22,91) | 94,84 (39,21–211,53)* | <0,001 |
| Geschlecht (männl./weibl.) | 9/4 (69,2%/30,8%) | 8/7 (53,3%/46,7%) | 0,390 |
| Alter (Jahre) | 64 (59,5-66) | 73 (65-77) | 0,001 |
| BMI (kg/m ²) | 25,6 (23,45-27,8) | 27,1 (24,6-31,2) | 0,363 |
| Diabetes mellitus | 0 | 8 (53,3%) | 0,002 |
| AMI in Anamnese | 6 (46,4%) | 8 (53,3%) | 0,750 |
| LVEF (>60%/40-60%/<40%) | 5/7/1 38,5%/53,8%/7,7% | 4/9/2 26,7%/60,0%/13,3% | 0,756 |
| AA-Zeit (min) | 46 (36-55.5) | 51 (40-63) | 0,316 |
| HLM-Zeit (min) | 68 (58.5-85) | 77,5 (62.5-100.5) | 0,375 |
| Anzahl der Bypässe | 3 (2-3) | 3 (2-3) | 0,964 |
| Weitere OP-Maßnahmen | 1 (7,7 %) | 5 (33,3 %) | 0,173 |
| Dialysepflichtige Pat. (chron.) | 0 | 4 (26,7%) | 0,102 |
| Postop. Dialysepflichtigkeit | 0 | 2 (13,3%)* | 0,484 |
| Postop. Adrenalin/NA-Gabe | 0 | 3 (20 %) | 0,226 |
| Postop. Dopamin-Gabe | 7 (53,8 %) | 8 (53,3 %) | 0,831 |
| Dauer Dopamin-Gabe (h) | 13 (3-72) | 22.5 (7,5-117) | 0,336 |

BMI: Body Mass Index; AMI: Akuter Myokardinfarkt; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; AA-Zeit: Aortenabklemmzeit; HLM: Herz-Lungen-Maschine, NA: Noradrenalin

*Ein Patient war postoperative anurisch.

Bei keinem der Patienten wurde ein peri- oder postoperativer Myokardinfarkt diagnostiziert. Vorübergehend war in einigen Fällen eine medikamentös inotrope Unterstützung notwendig, wobei in erster Linie Dopamin und Dobutamin zum Einsatz kamen. Bei einem der Patienten war unmittelbar postoperativ die Anlage einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) erforderlich. Vorübergehende Einschränkungen der Diurese wurden mit Furosemid behandelt, bei schwerwiegenden Nierenfunktionseinschränkungen kamen in

zwei Fällen eine kontinuierliche Hämofiltration bzw. intermittierende Dialyseverfahren zum Einsatz.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass hinsichtlich Alter und Diabetes mellitus gesicherte Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen und dass darüber hinaus angewendete Dialyseverfahren sowie peri- und postoperative Medikation als mögliche Störgrößen in einer Reanalyse in Betracht zu ziehen sind.

5.1.2 Beurteilung der Nierenfunktion

Die Berechnung der Kreatinin-Clearance erfolgte aus dem Kreatinin-Wert nach COCKCROFT-GAULT [84]. Da die postoperativ ermittelten Kreatinin-Werte tageszeitliche Schwankungen aufwiesen, wurden die morgendlichen Messwerte verwendet. Wie schon eingangs beschrieben, wurde die Kreatinin-Clearance bei dialysepflichtigen Patienten mit 10 ml/min bei präoperativer Dialysepflichtigkeit mit Restdiurese festgelegt sowie mit 0 ml/min, wenn keine Ausscheidung mehr vorhanden war.

Für die 13 Patienten der Kontrollgruppe betrug die Kreatinin-Clearance im Median 81 ml/min (67,35–103,7 ml/min; 25. bzw. 75. Perzentile); in der Untersuchungsgruppe (n=15) war die Kreatinin-Clearance mit 27,2 ml/min (10,00 – 49,9 ml/min) signifikant geringer ($p < 0,001$, siehe Tab.3). In der Abbildung 2 ist dieser Unterschied noch einmal in Boxplots dargestellt.

Die Verwendung der MDRD-Formel mit 4 Faktoren erbrachte annähernd die gleichen Ergebnisse für die GFR.

Als weiteren Parameter der Nierenfunktion bestimmten wir Albumin und α 1-Mikroglobulin. Albumin ist ein Parameter der glomerulären Filtration, der im Falle eines Diabetes mellitus sehr frühzeitig auf renale Störungen hinweist [83]. α 1-Mikroglobulin hingegen ist erhöht, wenn die Tubulusfunktion beeinträchtigt ist, wie es beispielsweise bei einer intraoperativen renalen Ischämie vorkommen kann [69].

Während für α 1-Mikroglobulin kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden konnte, war die Albumin-Ausscheidung bezogen auf Kreatinin signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$; Tab. 3). Sie betrug in der Kontrollgruppe

15,4 mg/g Krea (5,49 – 22,91) und in der Untersuchungsgruppe 94,84 mg/g Krea (39,21 – 211,53). Das wird auch noch einmal in der Boxplot-Darstellung in Abbildung 3 verdeutlicht. Die weitere Differenzierung der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (mit und ohne Diabetes mellitus) zeigt, dass die größere Albumin-Ausscheidung in dieser Gruppe nicht auf die Präsenz von Patienten mit Diabetes mellitus zurückzuführen ist ($p=0,710$).

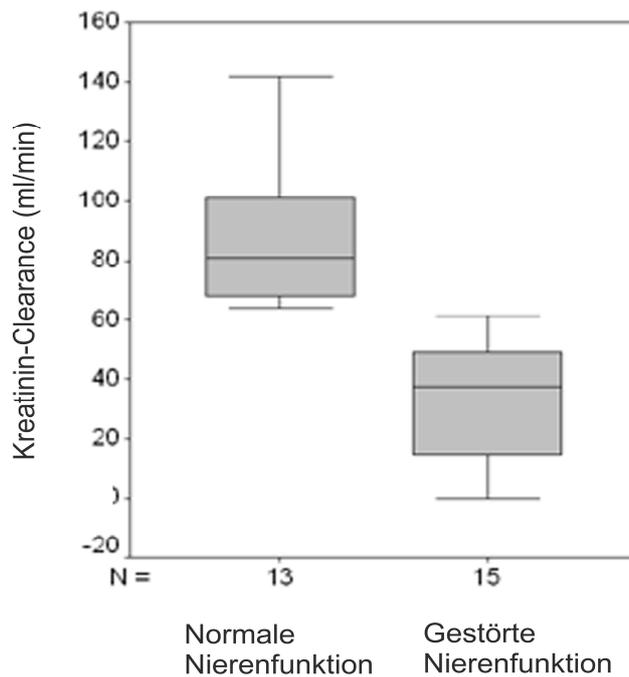


Abb. 2: Boxplot-Darstellung der Kreatinin-Clearance von Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion nach einer Bypass-Operation ($p<0,001$). Krea-Clear wurde aus den morgendlichen Krea-Werten ermittelt.

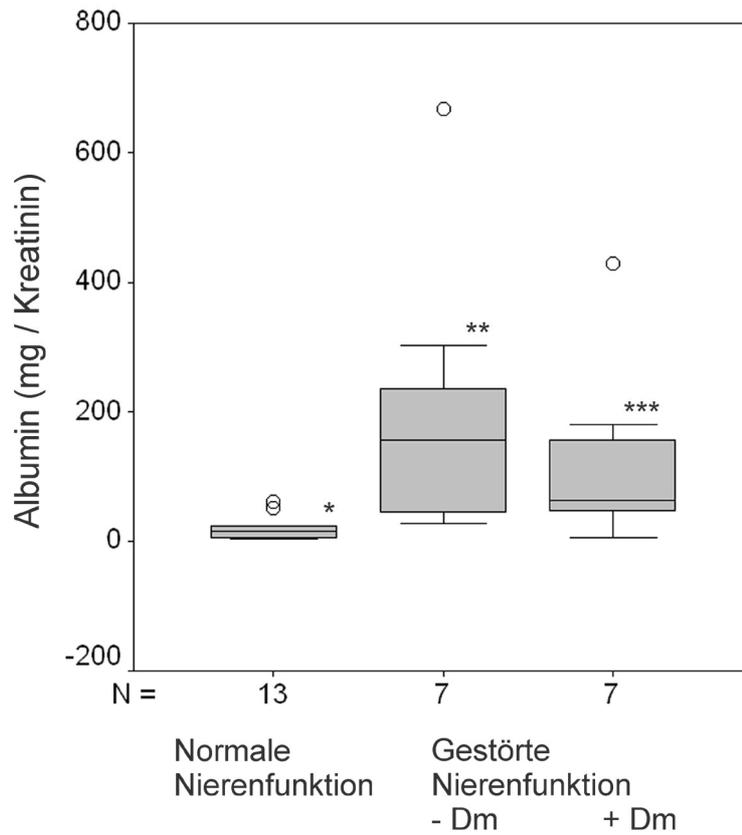


Abb. 3: Boxplot-Darstellung der Albuminausscheidung im Urin von Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion mit (+) und ohne (-) Diabetes mellitus (Dm) nach einer Bypass-Operation.

*/** p = 0,001; Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dm

*/*** p = 0,008; Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion mit Dm

/ p = 0,710; Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ohne und mit Dm

5.2 Analyse des zeitlichen Troponin-Konzentrationsverlaufs

5.2.1 Durchführung der Kurvenanpassung

Die Gesamtverläufe wurden in den meisten Fällen mit logarithmischen Normalverteilungsfunktionen sowie asymmetrischen Doppelsigmoidalfunktionen in guter Näherung modelliert. In einigen wenigen Fällen kamen auch Gauß- bzw. Sigmoidalfunktionen zum Einsatz. Ausgewählt wurden dabei jeweils die Funktionen mit der geringsten Fehlerquadratsumme. Die Komplexität der meisten Verläufe, welche sich vor allem beim Troponin T deutlich biphasisch zeigten, machte es in fast allen Fällen erforderlich, derartige Funktionen zu addieren um den Gesamtverlauf darzustellen.

Die Theorie verlangt zur Modellierung eine Punktzahl von mindestens der Anzahl der Koeffizienten der verwendeten Funktion +1. Im Falle der logarithmischen Normalverteilungsfunktion sind demnach mindestens 4 Messpunkte nötig. Überlagert man 2 Modellfunktionen, verdoppelt sich der Wert auf 8. Bei Verwendung der asymmetrischen Sigmoidalfunktion allein sind bereits 6 erforderlich, da diese Funktion über 5 Koeffizienten verfügt. Je mehr Koeffizienten eine Funktion hat, umso variabler ist sie und umso besser kann man sie demzufolge an die vorhandenen Daten anpassen. Der Nachteil solcher komplexer Funktionen besteht jedoch darin, dass eine entsprechend hohe Anzahl von Messpunkten nötig ist. Bei allen modellierten Troponin-Verläufen wurde die Mindestanzahl der Punkte berücksichtigt und konnte durch die gemessenen Werte gedeckt werden.

Der erste Punkt entspricht dem präoperativ gemessenen Troponin-Wert des Patienten. Als Zeitpunkt Null wurde dabei der Zeitpunkt der Aortenabklemmung festgelegt, also der Beginn der Ischämie, der dem Anästhesie-Protokoll entnommen werden konnte.

Troponin I

Die Abbildung 4 zeigt in den oberen Darstellungen den typischen Verlauf von cTnI bei Patienten mit Bypass-Operationen mit normaler (links) und eingeschränkter (rechts) Nierenfunktion. Die Punkte repräsentieren die zur jeweiligen Abnahmezeit gemessenen cTnI-Werte, für die dann im Verlauf eine

bestimmte Kurvenfunktion angepasst wurde. Aus dieser Anpassung resultieren die Parameter Peakmaximum (P_{\max}), Peakposition (P_{pos}), Halbhöhenbreite (HHB) sowie Fläche unter der Kurve (AUC). In den beiden unteren Abbildungen sind die Werte für die Kreatinin-Clearance für einen Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion dargestellt.

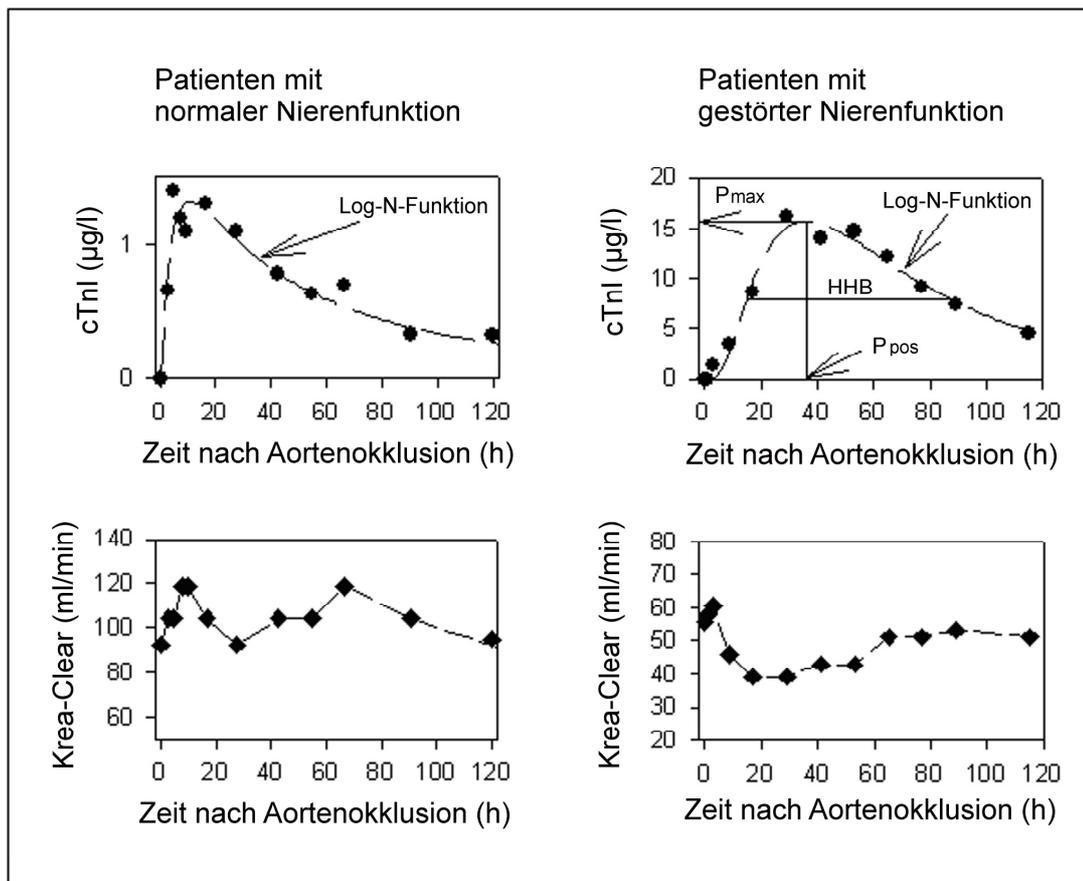


Abb. 4: Darstellung eines individuellen cTnI- bzw. Krea-Clear-Verlaufs eines Patienten mit normaler Nierenfunktion sowie eines Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. 0 h markiert den Zeitpunkt des Abklemmens der Aorta, präoperative cTnI-Werte lagen unterhalb der Nachweisgrenze. Log-N-Funktion: logarithmische Normalfunktion, P_{\max} : Peak-Maximum, P_{pos} : Peak-Position, HHB: Halbhöhenbreite.

Vergleicht man nun die ermittelten Kurvenparameter der Patienten beider Gruppen (Tabelle 4), so unterscheidet sich P_{\max} signifikant zwischen den Patienten der Kontrollgruppe und der Untersuchungsgruppe, d. h. letztere erreichen höhere Serum-Troponin-I-Werte. Auch in P_{pos} (dem Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Konzentration) ist ein signifikanter Unterschied

zwischen den beiden Gruppen zu verzeichnen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erreichen das Maximum signifikant später. Die Zunahme der Halbhöhenbreite (HHB) der Kurve in der Gruppe mit eingeschränkter Nierenfunktion ist ebenfalls ein Hinweis auf einen verzögerten Kurvenverlauf. Die Fläche unter der Kurve (AUC), die in der Untersuchungsgruppe signifikant größer ist, zeigt an, dass scheinbar eine höhere Troponin-Konzentration im Blutkompartiment vorliegt. Ob hier ein gesteigerter Zufluss oder gehemmter Abfluss des Markers eine Rolle spielt ist zunächst unklar.

Tabelle 4 enthält alle untersuchten Kurvenparameter mit Median, 25. und 75. Perzentile sowie die Signifikanzprüfung der beobachteten Unterschiede.

Tabelle 4: Vergleich der Kurvenparameter P_{\max} , P_{pos} , HHB, AUC (Median, 25. bzw. 75. Perzentile) für cTnI von Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion nach einer Bypassoperation

| Patienten | Krea-Clear>60 ml/min | Krea-Clear≤60 ml/min | p-Wert |
|----------------------|----------------------|-----------------------|--------|
| n = 28 | 13 | 15 | |
| P_{\max} (µg/l) | 1,25 (0,73-2,75) | 9,13 (1,42-23,69) | 0,037 |
| P_{pos} (h) | 18,45 (14,95-25,18) | 27,51 (20,71-34,56) | 0,013 |
| HHB (h) | 47,44 (34,48-49,35) | 56,73 (49,08-69,99) | 0,004 |
| AUC (µg·h/l) | 63,89 (37,99-165,21) | 729,48 (93,2-1422,63) | 0,041 |

P_{\max} : Peak - Maximum; P_{pos} : Peak - Position; HHB: Halbhöhenbreite; AUC: Fläche unter der Kurve.

Um diese Unterschiede der Kurvenparameter auch graphisch zu veranschaulichen, wurde aus den individuellen Kurvenverläufen ein Gesamtverlauf für die jeweilige Gruppe berechnet. Dies gelang, indem cTnI-Werte zu einheitlichen Zeitpunkten eines jeden individuellen Kurvenverlaufs ermittelt wurden. Ihre statistische Auswertung ergab den Median sowie die 25. bzw. 75. Perzentile. In Ihrer Gesamtheit ergeben sie einen cTnI-Verlauf, der für jede Patientengruppe die typischen Unterschiede aufweist. (Abbildung 5).

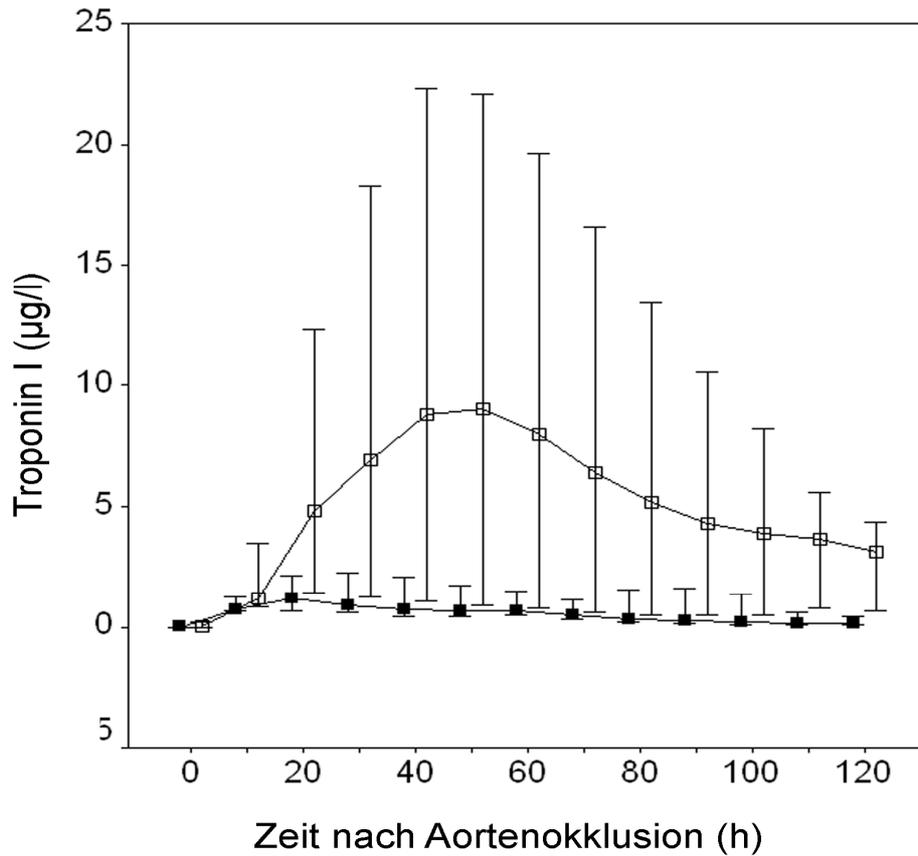


Abb. 5: cTnI-Verläufe nach einer Bypass-Operation von Patienten mit normaler (geschlossene Kästchen) und eingeschränkter (offene Kästchen) Nierenfunktion (n=13/15). Das Diagramm zeigt den Median sowie die 25. bzw. 75. Perzentile. 0 h markiert den Zeitpunkt des Abklemmens der Aorta, präoperative cTnI-Werte lagen unterhalb der Nachweisgrenze.

Troponin T

Die Auswertungen für Troponin T erfolgte nach demselben Prinzip. Zunächst wurden die individuellen Verläufe mit Hilfe der Kurvenanpassung ermittelt. Die daraus hergeleiteten Kurvenparameter sind in Tabelle 5 dargestellt.

Aufgrund des biphasischen Verlaufs der ermittelten cTnT-Kurven, ergeben sich zwei Peakmaxima mit zwei Peakpositionen. Im Gegensatz zum Troponin I kann für Troponin T in den meisten Verläufen nach 120 Stunden noch kein grundlegender Abfall der Werte verzeichnet werden.

Tabelle 5: Vergleich der Kurvenparameter P_{\max} , P_{pos} , HHB, AUC (Median, 25. bzw. 75. Perzentile) für cTnT von Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion nach einer Bypassoperation

| Patienten | Krea-Clear>60 ml/min | Krea-Clear≤60 ml/min | p-Wert |
|-------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| n = 28 | 13 | 15 | |
| 1. P_{\max} (µg/l) | 0,150 (0,081-0,307) | 0,680 (0,230-1,750) | 0,015 |
| 2. P_{\max} (µg/l) | 0,186 (0,129-0,399) | 1,120 (0,207-2,620) | 0,023 |
| 1. P_{pos} (h) | 28,51 (19,24-35,87) | 51,02 (40,84-71,2) | < 0,001 |
| 2. P_{pos} (h) | 81,72 (72,91-102,98) | 111,98 (99,5-130,3) | 0,004 |
| AUC (µg·h/l) | 16,48 (9,52-32,07) | 88,67 (26,47-277,19) | 0,011 |

P_{\max} : Peak - Maximum; P_{pos} : Peak - Position; HHB: Halbhöhenbreite; AUC: Fläche unter der Kurve.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erreichen zu beiden Zeitpunkten signifikant höhere Troponin T-Werte und dies auch signifikant später. Die Fläche unter der Kurve (AUC) fällt analog zum Troponin I in der Kontrollgruppe signifikant geringer aus.

Diese gezeigten Unterschiede der Kurvenparameter kommen auch noch einmal in der Gesamtdarstellung zum Ausdruck (Abbildung 6).

Im Gegensatz zum Troponin I nimmt Troponin T einen biphasischen Verlauf. Allerdings ist nach dem Untersuchungszeitraum von 120 h der Kurvenabfall erst andeutungsweise zu erkennen. Weitere Untersuchungen des Kurvenabfalls sind damit für cTnT limitiert.

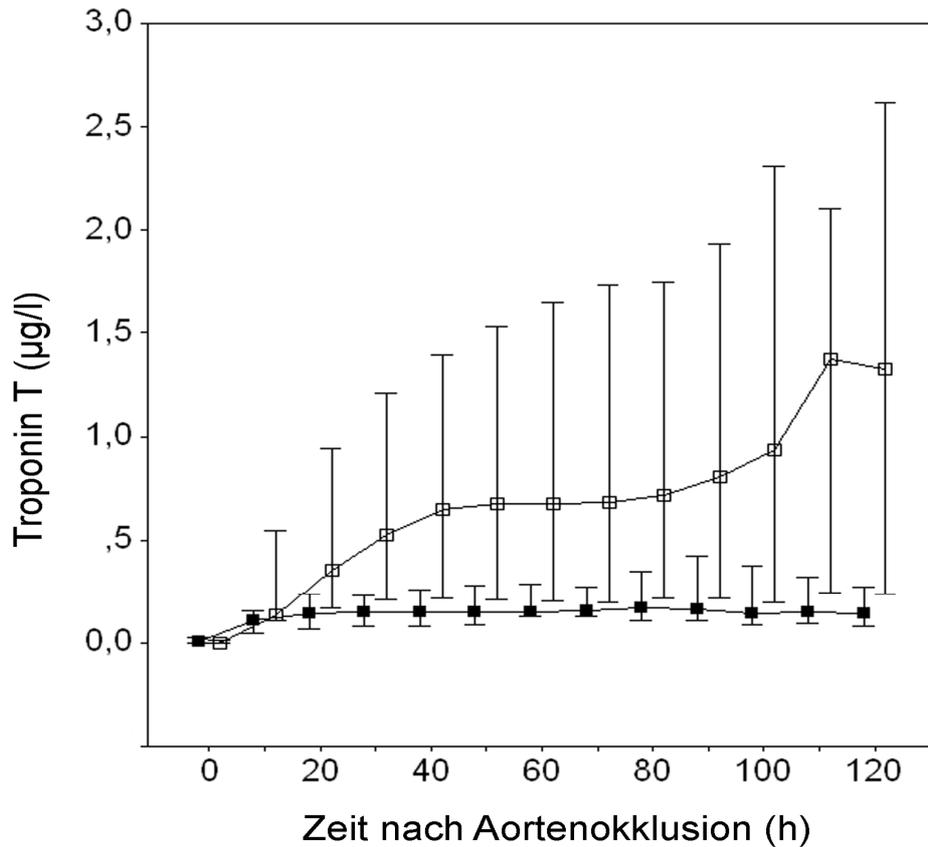


Abb. 6: cTnT-Verläufe nach einer Bypass-Operation von Patienten mit normaler (geschlossene Kästchen) und eingeschränkter (offene Kästchen) Nierenfunktion (n=13/15). Das Diagramm zeigt den Median sowie die 25. bzw. 75. Perzentile. 0 h markiert den Zeitpunkt des Abklemmens der Aorta, präoperative cTnT-Werte lagen unterhalb der Nachweisgrenze.

5.2.2 Ermittlung von Halbwertszeiten für Troponin I

Die Berechnung der Halbwertszeit $t_{1/2}$ erfolgte unter der Annahme, dass der Kurvenabfall einen exponentiellen Verlauf nimmt. Für die Kurvenanpassung wurde eine Exponentialfunktion mit zwei Exponenten angewendet. Das erforderte im untersuchten Kurvenbereich (60. bis 120. h) mindestens drei Messpunkte, was beim Troponin I in allen Fällen gegeben war. Die Fehlerquadratsumme der Kurvenmodellation lag in keinem Fall unter 0,9. Die Exponentialfunktion $c_{(t)} = c_{(0)} * e^{-kt}$ kann jetzt aufgelöst und Halbwertszeit berechnet werden ($t_{1/2} = \ln(2) / k$). Um eine Gegenüberstellung zu ermöglichen,

erfolgte daraufhin die Berechnung des Medians sowie der entsprechenden Perzentilen in den beiden Patientengruppen.

Die so durchgeführte Analyse des abfallenden Kurventeils ergab dabei folgende Ergebnisse.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Krea-Clear >60 ml/min) betrug der so ermittelte Median der Halbwertszeit 25,11 h (21,99 - 35,3 h; entsprechend der 25. und 75. Perzentile). Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hingegen wiesen eine längere Halbwertszeit von 38,37 h auf (35,93-51,9 h). Ermittelt man nun den p-Wert, so beträgt dieser 0,001, somit unterscheidet sich dieser Kurvenparameter zwischen den beiden Gruppen signifikant.

In der Patientencharakteristik wurde bereits auf die möglichen Einflussgrößen Alter, Diabetes mellitus, Dialysepflichtigkeit und Medikation hingewiesen. Eine Möglichkeit der Reanalyse bestand darin, z. B. Patienten mit hohem Alter (drei Patienten >75 J), Diabetes mellitus (8) oder unter laufender Hämodialyse (4 chronisch, 2 postoperativ) in der Signifikanzprüfung der $t_{1/2}$ -Werte nicht zu berücksichtigen, um jeweils einen möglichen Einfluss auszuschließen. Die $t_{1/2}$ -Werte blieben auch nach dieser Berechnung signifikant unterschiedlich ($p=0,003$, $p=0,007$ und $p=0,020$). Diese Differenzierung in der Reanalyse sollen auch die Boxplots in den Abbildungen 7 und 8 zeigen.

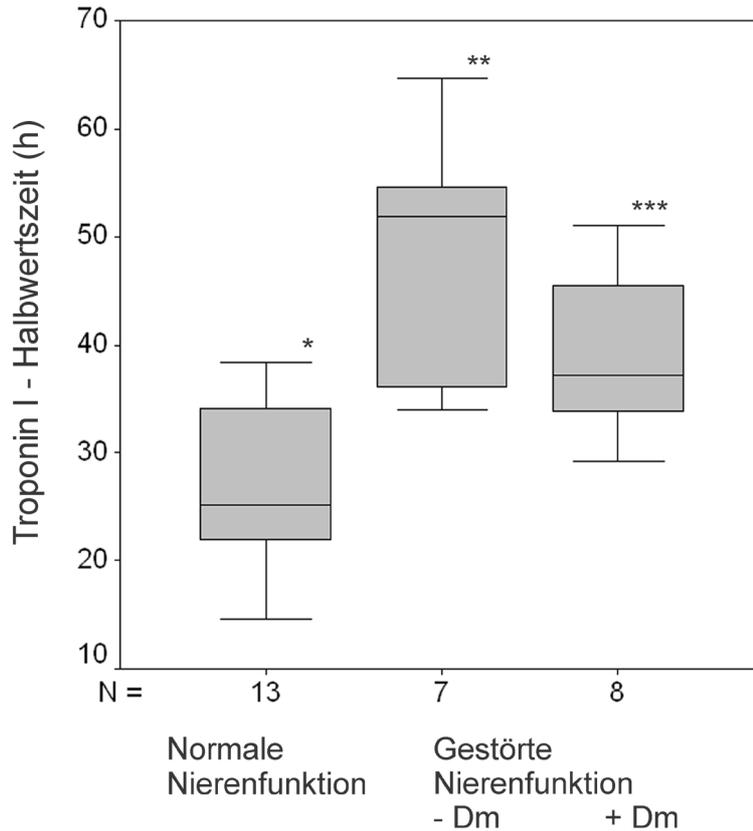


Abb. 7: Boxplot-Darstellung der Halbwertszeit von Troponin I von Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion mit (+) und ohne (-) Diabetes mellitus (Dm) nach einer Bypass-Operation.

*/** p = 0,003; Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dm

*/*** p = 0,010; Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion mit Dm

/ p = 0,152; Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ohne und mit Dm

Abbildung 7 verdeutlicht, dass die $t_{1/2}$ -Werte in der Kontrollgruppe (ohne Diabetes mellitus) im Vergleich zu den beiden Subgruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion, egal ob mit oder ohne Diabetes mellitus, in jedem Fall signifikant niedriger sind. Erste Schlussfolgerung ist, dass Diabetes mellitus offenbar nicht im stärkeren Maße zu den Unterschieden in den $t_{1/2}$ -Werten zwischen Kontroll- und Untersuchungsgruppe beiträgt.

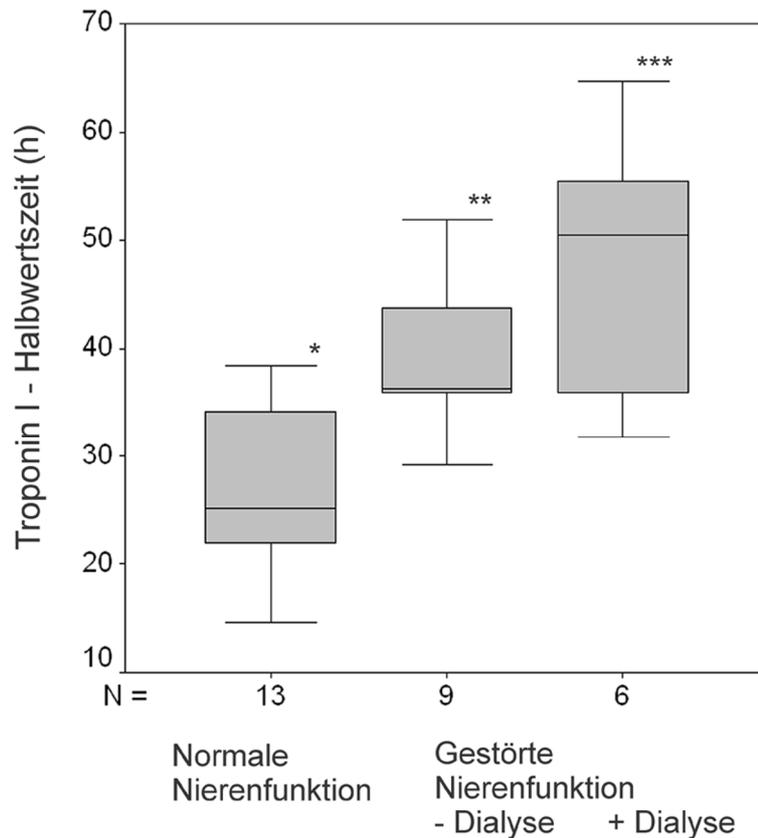


Abb. 8: Boxplot-Darstellung der Halbwertszeit von Troponin I von Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion mit (+) und ohne (-) Hämodialysebehandlung (HD) nach einer Bypass-Operation.

*/** p = 0,007; Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion ohne HD

*/** p = 0,005; Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion ohne HD

/ p = 0,224; Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ohne und mit HD

Abbildung 8 zeigt eine Differenzierung der $t_{1/2}$ -Werte in der Untersuchungsgruppe entsprechend der Hämodialyseanwendung in dieser Gruppe. Auch hier wird deutlich, dass die Dialysebehandlung offenbar kein entscheidender Faktor für das Zustandekommen der unterschiedlichen $t_{1/2}$ -Werte ist.

Im zweiten Schritt der Reanalyse wurde die multiple Regression eingesetzt, um den potentiellen Einfluss der Co-Variablen Alter, Diabetes mellitus oder Dialyse (chronisch bzw. postoperativ) auf $t_{1/2}$ nachzugehen. Die ermittelten standardisierten Koeffizienten β zeigen (Nierenfunktion: $\beta = 0,748$, $p = 0,007$; Alter: $\beta = -0,065$, $p = 0,709$; Diabetes mellitus: $\beta = -0,267$, $p = 0,205$; Dialyse: $\beta = 0,204$, $p = 0,260$), dass die Nierenfunktion im Vergleich zu den untersuchten Co-Variablen den dominierenden Einfluss auf den Kurvenabfall

und damit auf $t_{1/2}$ hat. Auch für die postoperative Gabe von Adrenalin/Noradrenalin und Dopamin konnte kein dominierender Einfluss gefunden werden ($\beta = 0,052$, $p = 0,819$ bzw. $\beta = 0,263$, $p = 0,107$).

Da dieser Unterschied der $t_{1/2}$ -Werte zwischen den beiden Patientengruppen offenbar ganz wesentlich auf dem Unterscheidungsmerkmal Nierenfunktion beruht, wurden jetzt in einer Regressionsanalyse (PASSING/BABLOK) die Halbwertszeiten mit den Kreatinin-Clearance-Werten des gesamten Bereichs verglichen. Hierfür fand die durchschnittliche Kreatinin-Clearance Verwendung, welche nach COCKCROFT-GAULT aus den morgendlichen Kreatinin-Werten berechnet wurde. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = -0,646$. Werden die nach der MDRD-Formel ermittelten GFR-Werte eingesetzt, ergibt sich ein identischer Korrelationskoeffizient mit $r = -0,649$ (Abbildung 9).

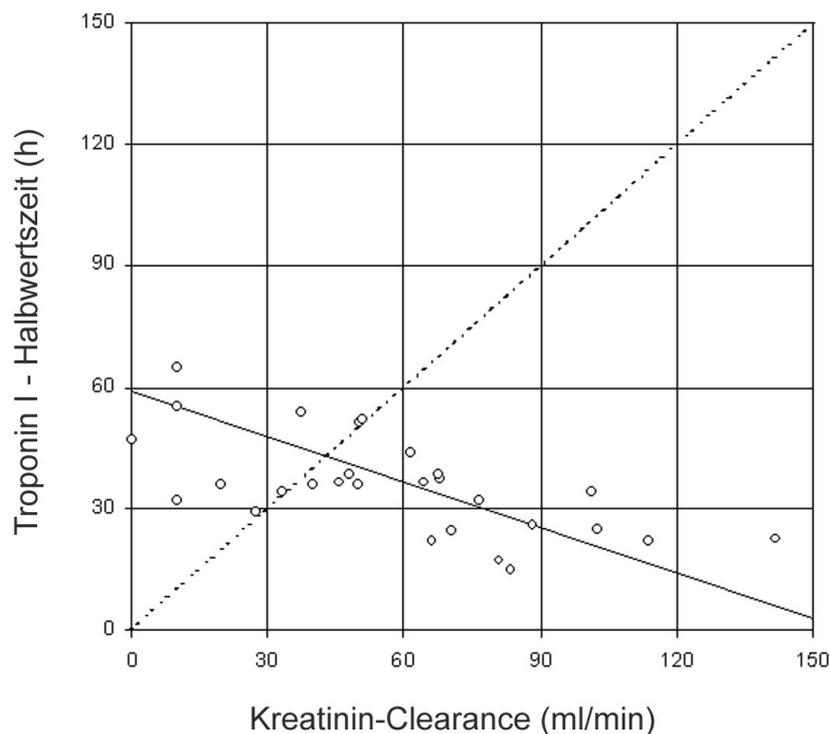


Abb. 9: Regressionsanalyse (PASSING/BABLOK) von Halbwertszeit (cTnI) und Krea-Clear von Patienten nach einer Bypass-Operation: $r = -0,649$; $p=0,001$.

5.2.3 Modellierung der CK-Verläufe als Vergleich

Die deutlichen Unterschiede der Kurvenparameter in den beiden Patientengruppen lassen die Frage aufwerfen, ob nicht Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Rahmen einer herzchirurgischen Operation eine höhere Zellschädigung erfahren, was zu einer höheren Troponin-Freisetzung führt und sich dann in den gefunden Unterschieden im Kurvenverlauf der Troponine widerspiegelt. Ein Vergleich mit einem anderen Laborparameter bot sich an.

Zu einer Überprüfung dieser Ergebnisse wurde die CK benutzt, die kein herzspezifischer Parameter ist und aufgrund ihrer Molekülgröße (ca. 80 kDa) eine renale Elimination kaum vermuten lässt. Wie schon bei den Troponinen wurde eine Approximation der CK-Kurvenverläufe durchgeführt und die entsprechenden Kurvenparameter daraus abgeleitet. Die Ergebnisse stehen in Tabelle 6. Bei keinem der aufgeführten Parameter ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Dies spricht gegen die Argumentation, dass in der Untersuchungsgruppe eine größere Zellschädigung und damit vermehrte Troponin-Freisetzung vorgelegen haben könnte.

Die Messungen der CK-MB (akt) brachten vor allem in der Kontrollgruppe häufig sehr niedrige Messwerte, so dass eine Kurvenanalyse hier unmöglich war.

Tabelle 6: Vergleich der Kurvenparameter P_{\max} , P_{pos} , HHB, AUC und HWZ (Median, 25. bzw. 75. Perzentile) für CK von Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion nach einer Bypass-Operation

| Patienten | Krea-Clear > 60 ml/min | Krea-Clear ≤ 60 ml/min | p-Wert |
|----------------------|------------------------|------------------------|--------|
| n = 28 | 13 | 15 | |
| P_{\max} | 274,78 (145,6-384,29) | 318,67 (236,19-482,95) | 0,369 |
| P_{pos} (h) | 18,56 (8,25-27,23) | 22,77 (8,96-25,33) | 0,982 |
| HHB (h) | 60,26 (46,89-74,1) | 48,52 (37,43-64,98) | 0,242 |
| AUC (U·h/l) | 19.030 (10.012-23.645) | 16.100 (12.800-33.990) | 0,42 |
| HWZ (h) | 34,06 (25,8-48,51)* | 28,34 (18,57-39,56) | 0,264 |

* Bei der Halbwertszeitberechnung gingen in die Kontrollgruppe nur 11 Patienten ein, bei zweien konnten keine HWZ ermittelt werden.

5.3 Modellierung des Kurvenverlaufs von Troponin I

5.3.1 Definition des Modells

In Abbildung 10 ist das für die Kurvenmodellation benutzte Modell definiert, bestehend aus Kompartimenten (Rechtecke), die durch Flüsse (Striche, Pfeile) verbunden sind.

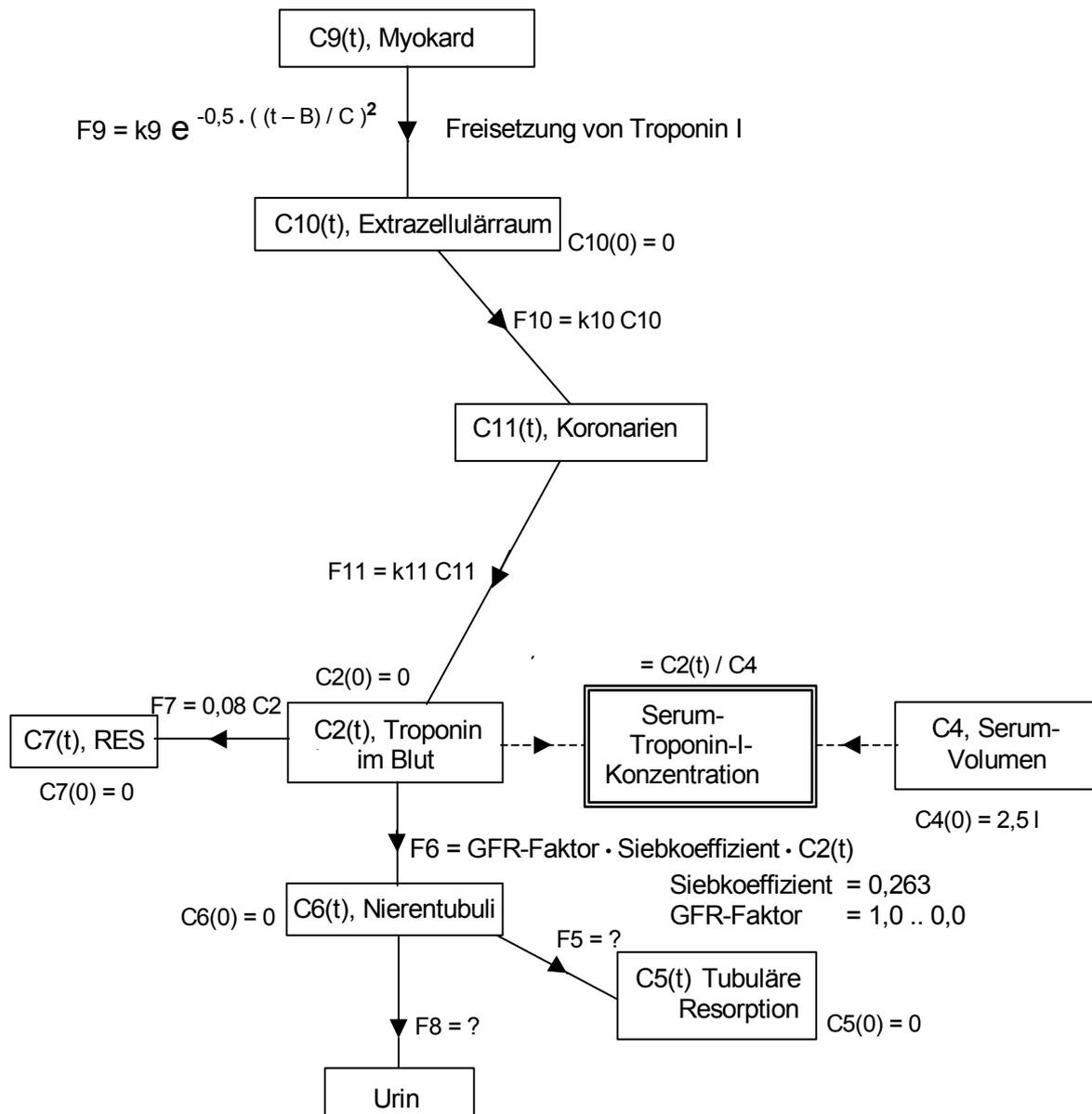


Abb. 10: Modell für den Verbleib des freigesetzten Troponin I mit definierten Kompartimenten $[Cn(t)]$ und Flüssen $[Fn(t) = dCn(t)/dt = kn \cdot Cn(t)]$ sowie Koeffizienten der Freisetzungsfunktion (B, C).

Die in den jeweiligen Kompartimenten zum Zeitpunkt $t = 0$ befindlichen cTnI-Menge $C_n(0)$ ist festgelegt. Die zeitlich veränderlichen Flüsse $F_n(t)$ werden durch Differentialgleichungen der Form

$$F_n(t) = dC_n(t)/dt = k_n C_n(t)$$

beschrieben.

$C_n(t)$ beschreibt die zeitliche Mengenveränderung = Veränderung der Zahl der Moleküle im betreffenden Kompartiment n .

Die Kompartimente haben zunächst kein Volumen und es wird nur der Fluss der Partikel/Moleküle beschrieben. Im peripheren Blutkompartiment entsteht dann durch Einführung eines Volumens die beobachtete Konzentration (Menge/Volumen).

Die Geschwindigkeit des Verlustes des Kompartimentinhaltes wird dabei mit einer Konstanten, der Geschwindigkeitskonstanten k_n , beschrieben.

Die Geschwindigkeitskonstante k_7 der extrarenalen Elimination F_7 (als Beispiel steht hier das RES) wurde aus Erfahrungen und Beobachtungen mit 0,08 /h als konstant angenommen [82].

Bei der Freisetzung aus dem Myokard-Kompartiment ($F_9(t)$) wurde k_9 zusätzlich mit einer Normalverteilungsfunktion (Freisetzungsfunktion) multipliziert, um den an- und abschwelenden zeitlichen Verlauf der Freisetzung aus dem Myokard näherungsweise zu modellieren. Außerdem wurde zur Vereinfachung der Inhalt des Myokard-Kompartiments $C_9(t) = \text{konstant}$ angenommen, da dessen Wert sich in der Zeit der Troponin-Freisetzung praktisch nicht ändert. Daher geht die zeitliche Veränderung von $C_9(t)$ auch nicht als Faktor in den Freisetzungsfluss F_9 ein, sondern steckt als Konstante in k_9 .

k_{10} und k_{11} wurden zusammen mit den Koeffizienten B und C der Freisetzungsfunktion im unter 5.3.3 beschriebenen Optimierungsprozess zum „Basismodell“ festgelegt und sind in der Tabelle 7 dokumentiert.

Für die glomeruläre Filtration (F_6) sind zusätzlich der GFR-Faktor und der Siebkoeffizient, der in dieser Arbeit bestimmt wurde, eingeführt.

Der GFR-Faktor ist ein dimensionsloser Proportionalfaktor, der die glomeruläre Filtrationsrate GFR beschreibt. Für $GFR = 0$ ml/min gilt der GFR-Faktor = 0 und für $GFR = 120$ ml/min gilt der GFR-Faktor = 1,0.

Der für diese Arbeit relevante Teil des Modells endet mit F6. Um die Perspektiven, die das Modell bietet, aufzuzeigen, wurden die danach möglichen Kompartimente und Flüsse ebenfalls dargestellt.

Tabelle 7: Optimierte Kompartimentinhalte und Geschwindigkeitskonstanten des später verwendeten Basismodells (soweit nicht bereits im Modell angegeben)

| Koeffizienten der Freisetzungsfunktion | |
|---|---------------|
| k9 | 113,7154 µg/h |
| A | 16,517 h |
| B | 6,6803 h |
| Geschwindigkeitskonstanten | |
| k10 | 1,3180 /h |
| k11 | 0,03577 /h |

5.3.2 Abschätzung des Siebkoeffizienten für Troponin I

In Abbildung 11 wird die renale Elimination (F6) durch die GFR und den Siebkoeffizienten beschrieben.

Der Siebkoeffizient beschreibt, wie groß der Anteil der Moleküle ist, die bei einer Passage der Nierenglomeruli durch die glomerulären Filterporen ins Tubulussystem übertreten können.

Zunächst ist davon auszugehen, dass alle Moleküle parallel und wahrscheinlich unabhängig vom Molekulargewicht – wenn auch deutlich langsamer als renal – über das RES eliminiert werden. Ein hoher Siebkoeffizient bewirkt so einen höheren renalen Anteil an der Gesamtelimination und damit eine schnellere Elimination als ein niedriger Siebkoeffizient.

Die Abschätzung von S für cTnI und cTnT erfolgte auf der Grundlage bekannter Molekulargewichte und Siebkoeffizienten von Proteinen unter Anwendung einer asymmetrischen Sigmoidalfunktion.

Tabelle 8: Molekulargewicht und glomerulärer Siebkoeffizient ausgewählter Proteine

| <i>Substanz</i> | <i>Molekulargewicht [Dalton]</i> | <i>Siebkonstante S</i> | <i>Lit.</i> |
|-----------------------------|----------------------------------|------------------------|-------------|
| Wasser | 18 | 1,00 | [88] |
| Harnstoff | 60 | 1,00 | [88] |
| Glukose | 180 | 1,00 | [88] |
| Inulin | 5500 | 0,98 | [88] |
| Beta-2-Mikroglobulin | 11600 | 0,91 | [89] |
| Myoglobin | 17000 | 0,75 | [88] |
| Retinolbindendes Protein | 21000 | 0,38 | [89] |
| TSH | 28000 | 0,067 | [89] |
| Alpha-1-Mikroglobulin | 31000 | 0,092 | [89] |
| Saures Alpha1-Glykoprotein | 40000 | 0,00045 | [89] |
| Zink-Alpha-1-Globulin | 41000 | 0,00165 | [89] |
| Beta-2-Glykoprotein I | 50000 | 0,0052 | [89] |
| Vitamin-D-bindendes Protein | 51300 | 0,0002 | [89] |
| Transthyretin | 55000 | 0,00021 | [89] |
| Haemoglobin | 68000 | 0,03 | [88] |
| Albumin | 69000 | 0,01 | [88] |
| Transferrin | 78000 | 0,00005 | [89] |
| Ig G | 160000 | 0,000042 | [89] |

Als Ergebnis der Approximation erhält man folgende Funktion:

$$\text{Siebkoeffizient} = A+B (1-(1+\exp((\text{Molekulargewicht} +D \ln(2^{1/E}-1)-C)/D))^{-E})$$

Mit A = 0,9904 D = 2460
 B = -0,9837 E = 0,6253
 C = 19763 R = 0,9990 .

Diese Funktion ist zusammen mit dem aus der Approximation folgenden 90% - Vorhersagebereich in Abbildung 11 dargestellt.

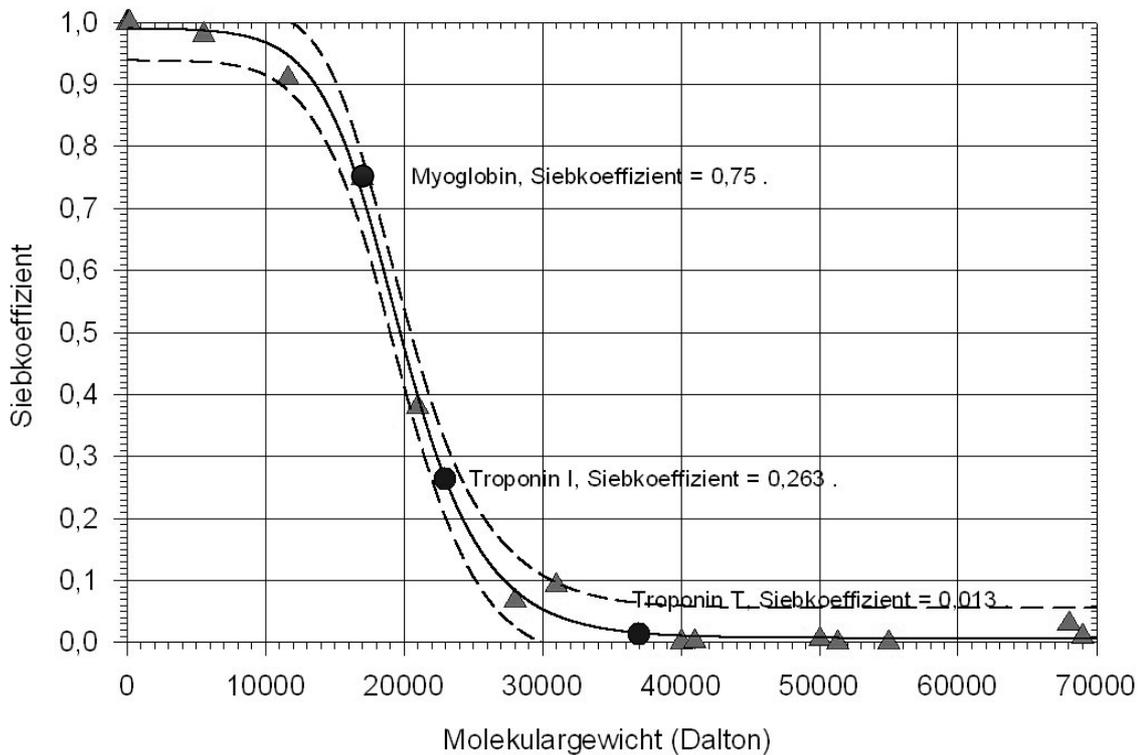


Abb. 11: Siebkoeffizienten in Abhängigkeit vom Molekulargewicht.

Demnach beträgt der Siebkoeffizient für Troponin I 0,263 und für Troponin T 0,013. Im Vergleich zum Myoglobin ($S = 0,75$) erscheint S für cTnI zwar deutlich kleiner, aber immer noch als relevante Größe für eine glomeruläre Filtration, dagegen erscheint S für cTnT vernachlässigbar.

5.3.3 Optimierung zum Basismodell

Wie schon eingangs erläutert, bilden die Anfangsbedingungen der Kompartimente und die Differentialgleichungen der Flüsse ein Differentialgleichungssystem, das das mathematische Modell des zeitlichen Verbleibs des cTnI von der Myokardzelle bis in das RES und in den Urin beschreibt. Dieses Differentialgleichungssystem ist prinzipiell lösbar. Lösungen sind dabei u. a. die zeitlichen Verläufe der Troponin-Mengen in den Kompartimenten.

Dabei ist der zeitliche Verlauf der cTnI-Menge im Blut ($C_2(t)$) am interessantesten; denn Division durch das (hier als konstant angenommene) Plasmavolumen des Patienten liefert den zeitlichen Verlauf der Plasma-Troponin-Konzentration, die uns durch Beobachtungen zugänglich ist.

Der folgende Optimierungszyklus wird wiederholt durchlaufen, um das Differentialgleichungssystem (Modell) an einen beobachteten Verlauf (hier ausschließlich der Verlauf des als nierensuffizienten angenommenen Patienten 2) anzupassen, zu optimieren:

Tabelle 9: Verlauf Pat.2

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| t [h] | 2,7 | 6,2 | 7,4 | 11,7 | 22,2 | 28,7 | 30,2 | 46,2 | 71,2 | 99,7 |
| cTnI [$\mu\text{g/l}$] | 1,3 | 1,5 | 2,2 | 8,8 | 37,4 | 55,0 | 44,6 | 31,7 | 16,2 | 1,2 |

1. Als Anfangsbedingung werden die Kompartimente bis auf das Myokard-Kompartiment C9 als leer angenommen. Die Werte der Geschwindigkeitskonstanten der Elimination ins RES und in die Nierentubuli werden plausibel (GFR-Faktor = 1,0, Siebkonstante = 0,263, $k_7 = 0,08$) festgelegt. Die Werte der Koeffizienten k_9 bis k_{11} sowie B und C (siehe Abb. 10) werden beim ersten Lauf vom Anwender, bei allen weiteren Läufen vom Optimierungs-Algorithmus gesetzt.
2. Das Differentialgleichungssystem wird aufgelöst. Die sich für den zeitlichen Verlauf der cTnI-Konzentration ergebende Funktion wird mit den Beobachtungen verglichen. Die Fehlerquadratsumme der Abweichungen wird gebildet.
3. Die Koeffizienten des Differentialgleichungssystems werden nach einem effizienten Optimierungs-Algorithmus (z.B. Simplex-Algorithmus), der die Aufgabe hat, die oben erwähnte Fehlerquadratsumme an ein Minimum zu führen, variiert. Ist dieses Fehlerquadratminimum erreicht wird die Optimierung gestoppt. Ansonsten wird wieder bei 1. begonnen.

Da bis zu 10^4 solcher Zyklen notwendig sein können, um das erwünschte Minimum zu finden, kann die Lösung des Differentialgleichungssystems nur durch Computereinsatz erfolgen.

Als Ergebnis der Optimierung des Ausgangsmodells mit dem beobachteten cTnI-Verlauf (Patient 2) und GFR-Faktor = 1,0 ergaben sich die optimierten Koeffizienten mit $k_9 = 113,7154 \mu\text{g/h}$, $B = 16,517 \text{ h}$, $C = 6,6803 \text{ h}$, $k_{10} = 1,3180 \text{ h}^{-1}$ und $k_{11} = 0,03577 \text{ h}^{-1}$ ($r = 0,9891$). Sie stehen jetzt für das Basismodell.

In das für den Verlauf des Patienten 2 unter der Annahme eines GFR-Faktors 1,0 optimierte mathematische Modell wurden dann - unter Beibehaltung der Koeffizienten F_9 , B , C , F_{10} und F_{11} - verschiedene GFR-Werte als Faktor in F_6 gesetzt und die daraus resultierenden, theoretischen zeitlichen Verläufe der cTnI-Konzentration im Plasma dokumentiert und ausgewertet.

5.3.4 Variation des GFR-Faktors im Basismodell

Um einen Einfluss einer Niereninsuffizienz nachzuweisen, wurde im Basismodell mit den optimierten Koeffizienten der GFR-Faktor zwischen 1,0 und 0,0 variiert. Die aus dieser Modellation hervorgehenden theoretischen zeitlichen Konzentrationsverläufe von cTnI im Plasma wurden dokumentiert und ausgewertet. Die Kurvenparameter (Peak-Maximum, Peak-Position und Fläche unter der Kurve) sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: Kurvenparameter nach Modellation des Basismodells mit Variation des GFR-Faktors (generiert mit den optimierten Koeffizienten am cTnI-Verlauf von Pat. Nr.2)

| GFR-Faktor | $t_{1/2}$ (h) | Peak-Maximum ($\mu\text{g/l}$) | Peak-Position(h) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$) |
|------------|---------------|----------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 1,0 | 19,3 | 49,7 | 29,8 | 2206 |
| 0,8 | 19,4 | 57,8 | 30,4 | 2606 |
| 0,6 | 19,4 | 69,9 | 31,2 | 3182 |
| 0,4 | 19,5 | 85,5 | 32,6 | 4086 |
| 0,2 | 19,9 | 112,6 | 34,4 | 5706 |
| 0,1 | 20,0 | 134,4 | 36,1 | 7117 |
| 0,0 | 21,1 | 166,2 | 38,6 | 9456 |

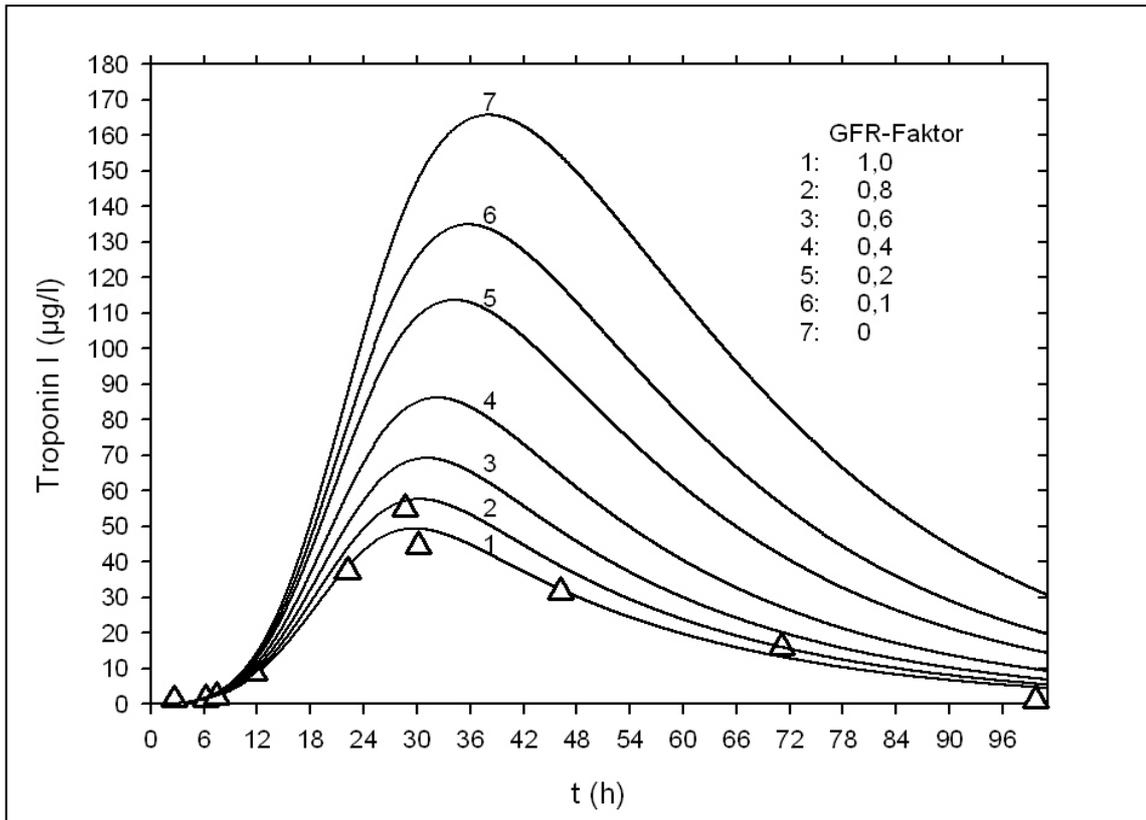


Abb. 12: Modellation von cTnI-Kurven in Abhängigkeit vom GFR-Faktor (generiert am Basismodell mit optimierten Koeffizienten am cTnI-Verlauf von Pat.2). Die Dreiecke markieren den tatsächlich beobachteten cTnI-Verlauf des Patienten 2.

Ergebnis ist, dass mit zunehmender Niereninsuffizienz die Peakmaxima später erreicht werden und sie, was sich besonders deutlich zeigt, größere Werte annehmen. Ebenso wird die Fläche (AUC) unter den Kurven zunehmend größer. Dies steht in Übereinstimmung mit den Resultaten, die die Analyse der approximierten cTnI-Verläufe in Abschnitt 5.2 erbrachte. Im Gegensatz dazu wird aber in der Modellation eine deutliche Verlängerung der Kurvenabklingzeit, charakterisiert durch die Halbwertszeit, nicht gefunden. Im gesamten untersuchten Bereich des GFR-Faktors (1,0 bis 0,0) kommt es nur zu geringfügigen Veränderungen von $t_{1/2}$ (19,3 bis 21,1 h). In Abbildung 12 wird dies noch einmal im Gesamtbild aller Kurvenverläufe deutlich.

Schon die einfache Auswertung mit einem Lineal (Ausmessen der Zeit vom Peakmaximum bis zur halben Höhe = Halbhöhenbreite) zeigt, dass sich das Abklingverhalten der einzelnen Kurven nicht signifikant unterscheidet.

Dies steht im Widerspruch zu den beobachteten und analysierten cTnI-Kurvenverläufen in den beiden Patientengruppen. Offenbar folgen unsere Beobachtungen an dieser Stelle nicht dem hergeleiteten Basismodell. Die Clearance mit den Komponenten RES und renale Elimination läuft sicherlich komplexer ab als im definierten Modell.

Zum Beispiel gibt es für Heparin pharmakokinetische Modelle. Sie beschreiben, wie dosisabhängig Heparin durch RES und Niere eliminiert wird und zeigen die Verbindung der beiden Systeme untereinander auf. Es zeigt sich einerseits, dass bei Injektion hoher Dosen von unfraktioniertem Heparin ein Teil davon als aktives undegradiertes Material zuerst im Urin nachgewiesen wird, gefolgt wenige Stunden später von depolymerisiertem, desulfatiertem Material. Dagegen werden nach Injektion niedriger Dosen nur inaktive Metabolite vom unfraktionierten Heparin ausgeschieden. Da das RES nur eine begrenzte Aufnahme- / Clearance-Kapazität besitzt, wird der überschüssige Anteil des Heparins direkt über die Niere ausgeschieden. Weiter wird darauf hingewiesen, dass die Blockade der phagozytären Kapazität des retikuloendothelialen Systems zu einer dramatischen Verlängerung der Halbwertszeit des injizierten Heparins führt [90].

5.3.5 Influence-Faktor im Basismodell

Dieser Denkansatz ist relativ einfach im Modell zu realisieren (Abb. 13). Der gestrichelte Pfeil im Modell-Diagramm deutet an, dass F6 (= renale Elimination) oder Elemente aus F6 auf F7 (= RES-Elimination) wirken. Sichergestellt wird dieser Einfluss („Influence“) durch Einfügen des Influence-Faktors X in die Gleichung F7(t), die die RES-Elimination beschreibt.

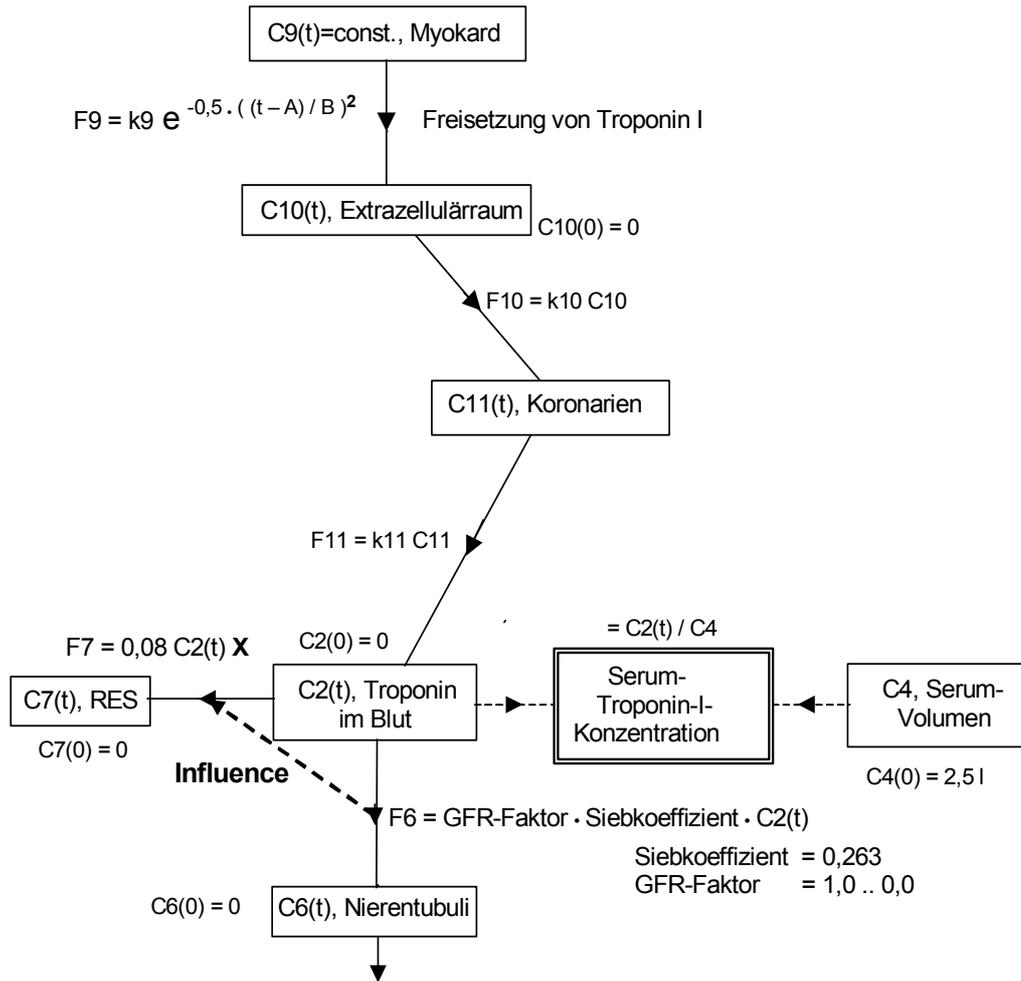


Abb. 13: Influence-Modell für den Verbleib des freigesetzten Troponin I mit definierten Kompartimenten $[C_n(t)]$ und Flüssen $[F_n(t) = dC_n(t)/dt = k_n \cdot C_n(t)]$ mit dem Influence-Faktor X sowie den optimierten Koeffizienten $k_9 = 113,7154 \mu\text{g/h}$, $B = 16,517 \text{ h}$, $C = 6,6803 \text{ h}$, $k_{10} = 1,3180 \text{ h}^{-1}$, $k_{11} = 0,03577 \text{ h}^{-1}$ (GFR-Faktor variiert).

Da es keine klaren Vorstellungen über die Beschaffenheit von X gibt, wurde das Influence-Modell in 3 Varianten eingesetzt.

1. $X = 0,1 \cdot F_6(t)$
2. $X = \text{GFR-Faktor}$
3. $X = 0,1 + \text{GFR-Faktor}$

Es wurden im Influence-Modell ansonsten dieselben optimierten Koeffizienten (F_9 , B , C , F_{10} und F_{11}) wie im Basismodell verwendet. Jede Variante des Influence-Modells lief mit dem GFR-Faktor von 0,1. Es wurden neue Lösungs-

funktionen des Differentialgleichungssystems für den Verlauf der Troponin-I-Konzentration berechnet.

In Abbildung 14 werden diese Unterschiede in den Kurvenverläufen der Influence-Modelle (8, 9, 10) gegenüber dem Kurvenverlauf des Basismodells (6) dargestellt. In der Darstellung wird deutlich, dass es mit der Einführung des Influence-Faktors zu Veränderungen der Kurvenverläufe auch am abklingenden Teil kommt.

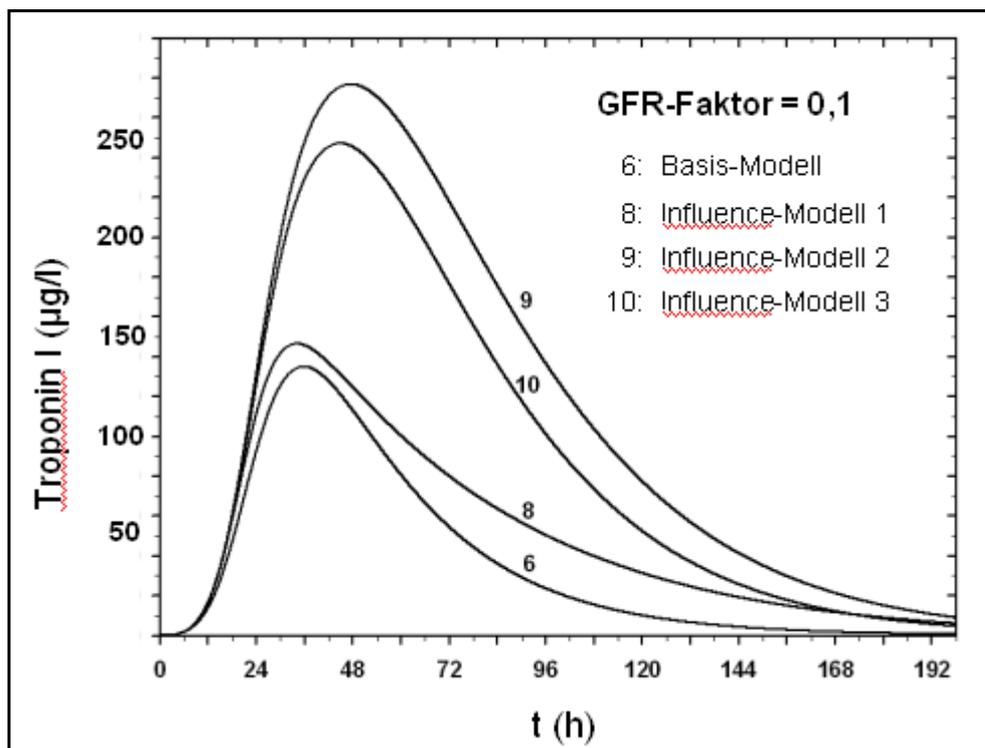


Abb. 14: Modellierte Kurvenverläufe Basismodell (6) versus Influence-Modelle (8-10). Basismodell mit dem GFR-Faktor 0,1 und mit optimierten Koeffizienten am cTnI-Verlauf von Pat.2); Influence-Modelle (1 bis 3) mit den Faktoren $X = 0,1 F_6(t)$, $X = \text{GFR-Faktor}$ und $X = 0,1 + \text{GFR-Faktor}$.

Werden nun für den jeweiligen Influence-Faktor im Modell die unterschiedlichen GFR-Faktoren verwendet, so resultieren in der Modellation Kurvenverläufe, aus deren unterschiedlichem Abklingverhalten die entsprechenden Halbwertszeiten berechnet wurden. Die ermittelten $t_{1/2}$ -Werte stehen in Tabelle 11.

Im Vergleich zum Basismodell (Abschnitt 5.3.4) zeigen jetzt die $t_{1/2}$ -Werte eine größere Veränderung in Abhängigkeit der GFR-Werte.

Tabelle 11: Halbwertszeit ($t_{1/2}$) des Kurvenabfalls mit verschiedenen Influence-Modellen (Influence-Faktoren) und Variation des GFR-Faktors (generiert mit den optimierten Koeffizienten am cTnI-Verlauf von Patient 2)

| Variante | 1 | 2 | 3 |
|------------|---------------|----------------|--------------------------|
| | X = 0,1 F6 | X = GFR-Faktor | X = (0,1 + GFR-Faktor) |
| GFR-Faktor | $t_{1/2}$ (h) | $t_{1/2}$ (h) | $t_{1/2}$ (h) |
| 1,00 | 22,2 | 19,3 | 19,3 |
| 0,60 | 24,3 | 19,4 | 19,4 |
| 0,40 | 26,0 | 19,4 | 19,4 |
| 0,20 | 29,3 | 20,0 | 19,8 |
| 0,10 | 33,8 | 29,1 | 23,6 |
| 0,05 | 43,3 | 47,9 | 31,6 |
| 0,00 | * | * | 87,6 |

* Kein Abfall der Troponin-I-Konzentration, da F7 = F6 = 0.

In der Variante 1 des Influence-Modells kommt es mit abnehmendem GFR-Faktor zu einer stetigen Verlängerung der Abklingzeit. Hier ergibt sich die längste Halbwertszeit (43,3 h) bei einem GFR-Faktor von 0,05, was sich mit den experimentell ermittelten Ergebnissen nicht ganz deckt. In der Variante 2 werden erst bei GFR-Faktoren von 0,1 und 0,05 deutliche Veränderungen in der Halbwertszeit gefunden (29,1 bzw. 47,9 h). In der Variante 3 wird dann bei einem GFR-Faktor von 0,0 ein $t_{1/2}$ -Wert von 87,6 h gefunden, was den Beobachtungen der Praxis sehr nahe kommt.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass durch die alleinige Behandlung der renalen Komponente in der Kurvenmodellation die Konzentrationsverläufe im abklingenden Kurventeil der Troponine nicht gut genug dargestellt werden können, sondern erst durch die Implementierung des Influence-Faktors im Modell die jetzt gefunden Kurven den wirklichen Abläufen sehr nahe kommen.

6 Diskussion

6.1 Troponine und eingeschränkte Nierenfunktion

Mit der Neudefinition des Myokardinfarktes wird schon die geringfügige Troponinerhöhung über die 99. Perzentile einer Referenzpopulation hinaus als ernstzunehmender Hinweis auf eine Myokardschädigung angesehen. Mit der Entwicklung hochsensitiver Troponin-Assays wird auf die frühestmögliche Detektion minimaler Myokardläsionen fokussiert. Dabei ist immer zu berücksichtigen, dass auch zahlreiche nicht primär ischämische Krankheitsprozesse des Herzens für geringfügig erhöhte Troponine verantwortlich sein können [10, 30, 31, 41].

Paradebeispiel hierfür sind insbesondere die erhöhten cTnT-Werte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, ohne dass eine Brustschmerzsymptomatik oder EKG-Veränderungen vorliegen müssen. Aufgrund jahrelanger Erfahrungen und zahlreicher Publikationen ist dieses Problem inzwischen den behandelnden Ärzten hinreichend bekannt und findet Beachtung in der differentialdiagnostischen Gesamteinschätzung der Situation. Ein Zusammenhang mit der gestörten Nierenleistung scheint naheliegend, wirkliche Beweise hierfür gibt es aber bisher nicht.

In der vorgestellten Literaturdurchsicht zu den Troponinen wurde offenkundig, dass sich nur wenige Arbeiten vordergründig mit der Clearance der Troponine, insbesondere mit dem Teilaspekt einer renalen Elimination auseinandersetzen. Über die Clearance der Troponine ist nur wenig bekannt, heißt es knapp [6]. Diese Situation ist sowohl unter klinischer als auch labormedizinischer Betrachtungsweise nicht befriedigend und war der Grund für diese Arbeit.

Zur Untersuchung eines möglichen renalen Einflusses auf die Troponinkonzentration im Blut wurden in dieser Arbeit CABG-Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion ausgewählt.

Im Gegensatz zu den aufgeführten Referenzen wurde der Schwerpunkt auf die Ermittlung der spezifischen Parameter des Kurvenverlaufs, insbesondere auf

die Berechnung der Halbwertszeit aus dem hinteren abfallenden Kurvenanteil gelegt. Das Vorbild für diese Kurvenanalysen ergab sich aus Untersuchungen von HANNEMANN-POHL, der den Einfluss der Niere auf das Myoglobin untersuchte [91].

6.2 Praktische und theoretische Lösungswege

Das von uns angewendete Verfahren der Kurvenanalyse von HANNEMANN-POHL passt die experimentell ermittelten Datenpunkte in einfache oder komplexe mathematische Funktionen ein, aus denen die Kurvenparameter hergeleitet werden können. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Güte der Kurvenanpassung abhängig ist von der Anzahl der ermittelten Messpunkte eines zur Verfügung stehenden Beobachtungszeitraumes. Dieser war bei der überwiegenden Zahl der Patienten auf 5 Tage (120 h) begrenzt. Nach dem operativen Eingriff wurden die Patienten noch 24 bis 36 Stunden auf der Intensivstation versorgt. Die weitere Betreuung erfolgte dann auf einer kardiochirurgischen Normalstation. Bei komplikationslosem Verlauf wurden die Patienten in der Regel am 5. postoperativen Tag in ein auswärtiges Krankenhaus zur weiteren Nachsorge verlegt. Nur in wenigen Fällen verlängerte sich der stationäre Aufenthalt aufgrund postoperativer Komplikationen, so dass noch laboratoriumsmedizinische Meßwerte über 5 Tage hinaus ermittelt werden konnten. Ein längerer Beobachtungszeitraum wäre sicher insgesamt für die Kurvenauswertung vorteilhaft, aber die organisatorischen Gegebenheiten in der Nachsorge der Patienten ließen dies nicht zu.

Überdies war davon auszugehen, dass diese Bestimmung der Halbwertszeit aus den Konzentrationsverläufen, hinter denen sich die komplexen Vorgänge von Freisetzung und Clearance verbergen, und auch die Ergebnisinterpretation sehr kritisch hinterfragt werden würde. So stand die Frage im Raum, ob die Patienten der zweiten Gruppe aufgrund der bestehenden Assoziation von kardiologischer und nephrologischer Krankheitsgenese per se mehr Troponin infolge der Bypass-Operation freisetzen.

Daraus entstand die Idee, nach Methoden zu suchen, mit denen einerseits die experimentellen Aufwendungen und Abhängigkeiten reduziert werden können, andererseits aber eine bestimmte biochemische Einflussgröße gezielt in den Auswertungen berücksichtigt werden kann. Gemeint ist damit die modellhafte komplexe Darstellung aller wichtigen Prozesse mit der Generierung des resultierenden Kurvenverlaufs sowie die Variation von Vorgängen an bestimmten Schaltstellen.

6.3 Patientenauswahl und Charakteristik

Die Analyse des Troponin-Kurvenverlaufs zur Ermittlung der Kurvenparameter wie Peakhöhe, Peaklage oder Halbwertszeit setzt neben einer ausreichenden Anzahl an Beobachtungspunkten, die bei allen Probanden realisierbar sein sollte, vor allem die Kenntnis des Beginns der myokardialen Schädigung voraus. Bei Patienten mit Verdacht auf AMI kann dieser Zeitpunkt kaum mit absoluter Sicherheit angegeben werden. Aber auch unter den Bedingungen einer akuten Notfallsituation dürfte sich die Aufnahme eines Patienten in die Studie als nicht immer einfach erweisen. Eine ST-Strecken-Hebung bei pectanginösen Beschwerden des Patienten ist schon Indikation genug zur sofortigen Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung, ohne dass die Ergebnisse der labormedizinischen Untersuchungen abgewartet werden müssen. Bei pectanginösen Beschwerden ohne eindeutige EKG-Veränderungen entscheidet dann das Vorliegen eines erhöhten Troponin-Wertes über die Diagnose des NSTEMI mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass oft der initial gemessene Troponin-Wert noch unterhalb des Cut off liegt und erst im Verlauf ansteigt. Eine prospektive Studie zur Bestimmung der Troponin-Kinetik an Patienten mit akutem Myokardinfarkt durchzuführen, erschien daher problematisch.

Somit fiel die Auswahl auf eine Patientengruppe, die sich einer elektiven koronaren Bypass-Operation unterzog, da es sich hierbei um einen standardisierten Eingriff handelt. Die anamnestische und präoperative Ausgangsposition des Patienten ist vorgegeben, die Aortenabklemmzeit wird

genau festgehalten und damit der Beginn der koronaren Minderperfusion. Insbesondere der weitere postoperative Ablauf ist gut nachvollziehbar, die Beobachtungspunkte (Blutentnahmen) können diesem angepasst und somit eingehalten werden.

In der Literatur sind eine Reihe von Arbeiten publiziert, in denen die Troponin-Messungen nach einer Operation am Herzen vorrangig zur Untersuchung der Myokardprotektion durch unterschiedliche OP-Techniken [92-94], zur Diagnose eines perioperativen Myokardinfarktes [35, 95, 96] oder zum Verlauf und zur Ermittlung der Langzeitmortalität [35, 36, 97] eingesetzt wurden. Bekanntlich haben vor allem Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gleichzeitig ein hohes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, was zum Teil durch bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bedingt ist, wie arterieller Hypertonus oder Diabetes mellitus [50, 98].

Zudem ist gut untersucht, dass Diabetes mellitus im frühen Stadium der diabetischen Nephropathie mit einer Proteinurie verbunden ist, während die glomeruläre Filtrationsrate normal oder sogar hoch (Hyperfiltration) sein kann [83]. Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage wurden unabhängig von ihrer Nierenfunktion generell nicht in die Kontrollgruppe aufgenommen, um zu verhindern, dass mögliche verdeckte diabetisch-nephropathische Veränderungen Einfluss auf die Ergebnisse nehmen. Die Untersuchungsgruppe hingegen enthielt insgesamt 8 Patienten, welche an Diabetes mellitus erkrankt waren. In einer separaten statistischen Analyse wurde die diabetische Stoffwechsellage als mögliche Einflussgröße untersucht.

6.4 Unterschiede in den Troponin-Kurvenverläufen der CABG-Patienten

Die aufgenommenen Konzentrationsverläufe für cTnI und cTnT zeigen in einer ersten Betrachtung eine gute Übereinstimmung mit den in der Literatur gezeigten Troponin-Verläufen von Patienten mit Operationen am Herzen [92, 99, 100] oder mit akutem Myokardinfarkt [81, 101]. Auch der

Untersuchungszeitraum von 120 h wurde in einigen publizierten Arbeiten zur Darstellung der Troponin-Kinetik verwendet [92, 95, 99, 100, 102]. Vielfach war aber der gewählte Untersuchungszeitraum aufgrund einer anderen Fragestellung kürzer [76, 81, 103, 104]. Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeiten war die Kinetik der Troponine aufzunehmen und darüber hinaus den Nachweis perioperativer und postoperativer Myokardschädigung zu erbringen. Als Hinweis auf einen perioperativen Myokardinfarkt wurden konkrete Anstiege von cTnI oder cTnT im Verlauf der Operation am Herzen angesehen [35, 95].

In der letzten universellen Definition des AMI fanden mit dem Typ 5 diese Erkenntnisse Berücksichtigung, indem man erstmals Troponin-Grenzwerte für Infarkte festlegte, die im Zusammenhang mit einer Operation am Herzen stehen. Dabei wurden Werte, die die 5fache 99. Perzentile des normalen Referenzwertes innerhalb der ersten 72 Stunden überschritten, als pathologisch angegeben. Allerdings wird gleichzeitig deutlich gemacht, dass auch hier der Troponin-Wert allein nicht ausschlaggebend sein kann, sondern immer im klinischen Zusammenhang betrachtet werden muss. Nur wenn dabei EKG-Veränderungen oder neue Gefäßverschlüsse anhand bildgebender Verfahren bzw. angiographisch nachgewiesen werden können, sollte die Diagnose eines peri- oder postoperativen Myokardinfarktes gestellt werden [2].

In der vorliegenden Arbeit wurde per definitionem von einzelnen Patienten der Kontrollgruppe und fast allen Patienten der Untersuchungsgruppe das 5fache der definierten 99. Perzentile überschritten. Nach umfassender Durchsicht der gesamten Patientendokumentationsunterlagen (einschließlich der klinischen Verläufe und aller darin enthaltener EKG) gab es in keinem Fall Hinweise für einen peri- oder postoperativen Myokardinfarkt.

Die Konzentrations-Zeit-Verläufe unterscheiden sich in den beiden Patientengruppen deutlich sowohl für Troponin I als auch für Troponin T.

Für Patienten in der Untersuchungsgruppe ist das Peak-Maximum höher und wird später erreicht, demzufolge sind auch die Halbhöhenbreite (HHB) und die Fläche unter der Kurve (AUC) im Vergleich zur Kontrollgruppe größer. Der abfallende Kurvenanteil im cTnI-Verlauf wurde zur Ermittlung der Halbwertszeit verwendet. Dabei hatten Patienten der Untersuchungsgruppe signifikant

längere Halbwertszeiten, d. h. die Kurven fielen hier langsamer ab.

Vergleicht man in der Regressionsanalyse (PASSING/BABLOK) die Halbwertszeiten mit der Kreatinin-Clearance über den gesamten Bereich, so wird der Zusammenhang deutlich, dass die größer werdende Halbwertszeit einer schlechter werdenden Nierenfunktion folgt. So wird die größte Halbwertszeit bei einem Patienten gefunden, dessen Restdiurese im Untersuchungszeitraum völlig zum Erliegen kam.

Mittels Durchführung einer multiplen Regression konnte zudem gezeigt werden, dass die Nierenfunktion die größte Bedeutung für die gezeigten Unterschiede der Troponin-Kinetik und speziell für $t_{1/2}$ hat, verglichen mit anderen möglichen Einflussgrößen. In einer Subgruppen-Analyse, bei der Patienten mit hohem Alter ($n=3 >75$ J), Diabetes mellitus ($n=8$) oder Hämodialysebehandlung ($n=6$) jeweils separat ausgeschlossen wurden, blieben die ermittelten Halbwertszeiten der beiden Gruppen signifikant unterschiedlich.

Eine weitere multiple Regressions-Analyse ergab, dass sich in der Untersuchungsgruppe die Patienten mit und ohne Diabetes mellitus ($n=8$ bzw. $n=7$) in der Albuminausscheidung im Urin nicht signifikant unterscheiden. Diese Tatsache kann als Bestätigung für die Richtigkeit der getroffenen Patientenauswahl und -einteilung gewertet werden.

Wie mehrfach erwähnt, wurde zur Ermittlung der Nierenfunktion die COCKCROFT-GAULT-Formel verwendet. Diese wurde 1976 an 236 stationären Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ermittelt [84, 105]. An Variablen gehen dabei Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Serumkreatinin ein. Nachteilig bei der Verwendung dieser Formel ist, dass die Kreatinin-Clearance abgeschätzt wird und nicht die GFR an sich [86]. Zudem ist die Kenntnis des Körpergewichts nötig, dessen Ermittlung im klinischen Alltag einen zusätzlichen Aufwand darstellt und nicht immer möglich ist [105]. Außerdem wird die eigentliche GFR dabei insgesamt überschätzt, da die tubuläre Kreatininsekretion keine Berücksichtigung findet. Dies trifft vor allem für sehr niedrig gemessene Kreatinin-Clearance-Werte zu [86]. Nach einigen

kritischen Hinweisen zur Verwendung der COCKCROFT-GAULT-Formel in dieser Arbeit, erfolgte noch einmal eine Überprüfung der Ergebnisse unter Verwendung der 4-Faktoren-MDRD-Formel, die in den letzten Jahren zunehmend Anwendung gefunden hat. Letztere wurde 1999 aus Daten von 1628 chronisch nierenkranken Patienten im Rahmen der MDRD-Studie entwickelt (**M**odification of **D**iet in **R**enal **D**isease) [85, 105]. Zu berücksichtigen ist, dass die MDRD-Formel für Gesunde, Diabetiker und alte Patienten (>70 Jahre) nur unzureichend validiert ist [83, 106]. Zudem sollte sie bei Kindern nicht angewendet werden, was für die COCKCROFT-GAULT-Formel gleichermaßen zutrifft [86]. Weiterhin wird empfohlen, Werte über 60 nicht mit der numerischen Zahl, sondern mit $>60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zu bezeichnen. Bei Werten unter $20 \text{ ml/min/1,73m}^2$ kann es wiederum zur Überschätzung der GFR kommen [86].

Ein Vorteil der MDRD-Formel besteht darin, dass die ermittelten GFR-Werte bereits auf die Körperoberfläche bezogen wurden, was wie oben erwähnt für die Verwendung der COCKCROFT-GAULT-Formel nicht zutrifft [86, 106]. Festzuhalten ist aber auch, dass die COCKCROFT-GAULT-Formel seit ihrer Präsentation in über 50 Studien mit unterschiedlichen Patienten validiert wurde und daher ihre Anwendung nach wie vor angezeigt ist [106].

Vergleicht man die in dieser Arbeit ermittelten Kreatinin-Clearance-Werte nach COCKCROFT und GAULT mit den GFR-Werten nach MDRD, ergeben sich keine Änderungen hinsichtlich der Gruppeneinteilung der Patienten. Nachträgliche Korrekturen im statistischen Vergleich der Kurvenparameter zwischen den beiden Gruppen waren damit nicht notwendig. Wie gezeigt, führte auch die Überprüfung der Regressionsanalyse der $t_{1/2}$ -Werte mit den GFR-Werten nach MDRD zu keinerlei abweichenden Ergebnissen gegenüber den Kreatinin-Clearance-Werten nach COCKCROFT-GAULT.

Die in dieser Arbeit gezeigten Ergebnisse, in deren Zentrum die Abhängigkeit des cTnI-Kurvenabfalls von der Nierenfunktion steht, unterscheiden sich damit von den Berichten anderer Autoren.

ELLIS et al. untersuchten mit einem ähnlichen Verfahren den Kurvenabfall für Troponin I von Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Die Patienten hatten eine

normale Nierenfunktion ($n = 19$) oder befanden sich im Terminalstadium der Niereninsuffizienz (ESRD; $n = 16$). Die ermittelten $t_{1/2}$ -Werte in der ESRD - Probandengruppen waren zwar im Mittel größer, letztlich war der Unterschied in beiden Gruppen nicht signifikant, was auch für die von ihnen berechnete Eliminationsgeschwindigkeitskonstante galt. Allerdings wird dabei lediglich ein Zeitraum von rund drei Tagen (72 h) angegeben, in dem die Messungen erfolgten [70]. Es ist durchaus möglich, dass hier die Prozesse der Elimination noch stark von der Freisetzungsreaktion überlagert wurden und somit Unterschiede in der renalen Elimination unscharf blieben.

Daher wurde es auch in dieser Arbeit unterlassen, für Troponin T die Berechnungen zur Ermittlung von $t_{1/2}$ fortzuführen, weil der stationäre Aufenthalt der Patienten in den meisten Fällen auf fünf Tage limitiert war und somit weitere Messungen von cTnT nach der aktiven Phase des zweiten Peaks nicht möglich waren.

Die in dieser Arbeit abgeschätzten Halbwertszeiten $t_{1/2}$ sind nicht als Absolutgröße für die Elimination von cTnI anzunehmen, sondern als eine Größe, die durch die Einzelraten von Freisetzungsreaktionen und Eliminierungsreaktion bestimmt wird. Der hier untersuchte Konzentrationsabfall von cTnI entspricht nicht dem klassischen Modell, an dessen Start die intravenöse Gabe eines cTnI-Bolus steht. Vielmehr handelt sich um ein komplexes Geschehen aus der Freisetzungsreaktion der Troponine durch ischämie- und reperfusionsbedingte Schädigungen oder direktes myokardiales Trauma im Rahmen der Herz-OP sowie den Eliminationsmechanismen.

Der gefundene Kurvenverlauf ist die Summe aller Einzelabläufe in RES, Niere u. a. Für die Auswertung wurde daher das zeitlich letzte Teilstück des Kurvenabfalls unter der Annahme benutzt, dass weder aktive Myokardschädigungen nachwirken, noch Reinfarkte vorkommen und die Troponin-Transferrate vom Myokard ins Plasma insgesamt vernachlässigbar ist im Vergleich zur Eliminationsrate. In den dazu vorliegenden OP-Protokollen sowie den dokumentierten postoperativen Verläufen ist bei keinem der Fälle auf das Auftreten eines peri- oder postoperativen Myokardinfarktes zu schließen. Jedoch kann dabei nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Rahmen einer koronaren

Bypass-Operation einen größeren myokardialen Zellschaden erleiden, woraus eine vermehrte bzw. verzögerte Freisetzung von Troponinen resultiert und die Halbwertszeit dadurch länger erscheint.

In zahlreichen groß angelegten Studien wurde ja gezeigt, dass KHK-Patienten mit gleichzeitig eingeschränkter Nierenfunktion eine schlechtere Prognose haben [107]. Zudem wird das Langzeitüberleben von niereninsuffizienten Patienten hauptsächlich durch kardiovaskuläre Ereignisse limitiert [45-47]. Dies wirft die Frage auf, inwiefern eine urämische Stoffwechsellage Veränderungen im kardiovaskulären Bereich auslöst.

SCHANWELL beschreibt diesbezüglich neben arteriosklerotischen Prozessen das Auftreten von linksventrikulärer Hypertrophie, interstitieller myokardialer Fibrose und Veränderungen in der myokardialen Mikrozirkulation [108].

In Bezug auf diese Arbeit erscheint es jedoch eher fragwürdig, dass eine mäßige renale Insuffizienz bei einer Kreatinin-Clearance von 30-60 ml/min an sich in einer vermehrten myokardialen Zellschädigung im Rahmen des kardiochirurgischen Eingriffs resultiert und somit Einfluss auf die Gesamtkinetik der Troponine haben soll.

Bei der Annahme einer vermehrten Freisetzung kardialer Marker müsste auch die CK davon betroffen sein. Jedoch konnte für die CK bezüglich der ermittelten Kurvenparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen nachgewiesen werden. Wenn man einen Einfluss der Niere auf die Clearance der CK (80 kDa) hier ausschließt, können diese Ergebnisse somit nicht im Sinne einer größeren CK-Freisetzung in der Untersuchungsgruppe der Nierenkranken interpretiert werden.

Über den Metabolismus und die Clearance der Troponine ist nur wenig bekannt. Für größere Proteine wird dabei allgemein ein Abbau in der Leber, im Pankreas sowie im RES vermutet [66]. Kleinere Proteine wie beispielsweise Myoglobin und HFABP hingegen werden zum Großteil über die glomeruläre Filtration ausgeschieden [67, 91]. Für Troponin I als kleineres Molekül wird anhand der vorliegenden Ergebnisse postuliert, dass glomerulärer Filtration und somit renaler Elimination eine größere Bedeutung beizumessen ist, als bisher angenommen wurde.

Ein Vergleich mit anderen Proteinen bezüglich des Molekulargewichts und des Siebkoeffizienten S erscheint dazu hilfreich: Albumin (MG: 65,5 kDa; S : $7,7 \times 10^{-5}$), α 1-Mikroglobulin (MG: 31 kDa; S : 0,09), Myoglobin (MG: 19,6 kDa; S : 0,75), HFABP = heart-specific fatty acid-binding protein (MG: 14 - 16 kDa), CK (MG: 80 kDa). Der Anteil der renalen Elimination dieser Proteine findet sich in mehreren Literaturangaben [67, 88, 89, 91, 109].

HANNEMANN-POHL beschrieb für Myoglobin den Anteil der renalen Elimination mit 75 %, für Hämoglobin (MG: 68 kDa) und Albumin mit 3,0 bzw. 0,03 % [65]. Für Troponin I und Troponin T ließ er die Angaben zum Anteil der renalen Elimination offen. Naheliegend wären um die 20 % für Troponin I und vielleicht etwas mehr als 1 % für Troponin T. Ungeachtet der Tatsache, dass ein beträchtlicher Teil der Troponine via RES eliminiert werden wird, scheint es dennoch nicht vermessen, einen gewissen Einfluss der Nierenfunktion auf den Konzentrationsverlauf anzunehmen, auch wenn es kaum möglich ist, die genaue renale Clearance der entsprechenden Proteine zu ermitteln. Hierzu wäre die tubuläre Reabsorption, der die Moleküle bei Nichtnachweisbarkeit im Urin unterliegen, zu berücksichtigen.

Fazit dieses Untersuchungsabschnittes ist, dass auf der Grundlage der experimentell ermittelten Messwerte signifikante Unterschiede in den Troponin-Kurvenverläufen von Patienten mit und ohne Funktionseinschränkung der Niere gefunden wurden. Aus dem hinteren abfallenden Kurventeil, der wesentlich auf die Clearance des Parameters hinweist, konnten für Troponin I überdies die Halbwertszeiten ermittelt werden, die für beide Patientengruppen signifikant unterschiedlich sind. Es ist davon auszugehen, dass auch die Verwendung der neuen hochsensitiven Troponin-Assays zu keinen anderen Ergebnissen geführt hätten, zumal im Mittelpunkt dieser Untersuchungen bekanntlich die Analyse der Konzentrationen im abfallenden Kurventeil und nicht der frühe sensitive Nachweis der Troponine nach einer Myokardschädigung stand.

In der Ergebnispräsentation (Abschnitt 5.2.1) wurde die Ursache (gesteigerter Zufluss oder gehemmter Abfluss des Troponins) für die signifikanten Veränderungen des Kurvenverlaufs in der Untersuchungsgruppe und der daraus resultierenden Fläche unter der Kurve noch offen gelassen. Werden nun alle ermittelten Daten und die zuletzt diskutierten Fakten berücksichtigt, so

erhärten sich doch eher die Argumente für einen verzögerten Abfluss, also für einen Einfluss der Niere auf den weiteren Konzentrations-Zeit-Verlauf der Troponine.

Zur weiteren Überprüfung und Fortführung dieser Ergebnisse wurde daher im zweiten Teil dieser Arbeit ein theoretischer Ansatz mit Hilfe der Kurvenmodellation gewählt, der die Einflussnahme der renalen Komponente auf den Konzentrationsverlauf der Troponine durch Variation des GFR-Faktors nachvollziehen sollte.

6.5 Kurvenmodellation – einfach und komplex

6.5.1 Einfaches Modell

Die Kurvenmodellierung zielt auf die komplexe Erfassung der Vorgänge von Freisetzung bis Clearance hin und benötigt dazu bestimmte Voraussetzungen wie der Definition von Kompartimenten und Flüssen sowie die Vorgabe von Geschwindigkeitskonstanten und Inhalten von Kompartimenten zum Zeitpunkt Null, die aus Messungen bekannt sein können. Die zeitlich veränderlichen Flüsse $F_n(t)$ werden durch ein Netz von Differentialgleichungen beschrieben. Diese sind prinzipiell lösbar, wobei eine Anpassung an die tatsächlichen Beobachtungen erfolgt. Mit einem effizienten Optimierungs-Algorithmus besteht damit zugleich die Möglichkeit der Variation von Einstellgrößen (z. B. GFR).

Das ist, noch einmal kurz gefasst, der Ansatz, um eine unterschiedliche Nierenleistung mit der Angabe der GFR im Modell zu berücksichtigen. Unterschiede in der renalen Filtration von cTnI und cTnT sollten über ihre unterschiedliche Molekülgröße definiert werden. Eine geeignete Größe hierfür ist der Siebkoeffizient, der die Passage der Nierenglomeruli eines Moleküls in Abhängigkeit von seinem Molekulargewicht beschreibt. Für cTnI und cTnT waren sie nicht bekannt, wurden aber mit Hilfe einer asymmetrischen Sigmoidalfunktion unter Zuhilfenahme bekannter Siebkoeffizienten anderer Proteine bestimmt. Die ermittelten Werte für cTnI und cTnT ordneten sich formal in die Reihe der bekannten Siebkoeffizienten der anderen Proteine in

Abhängigkeit von der Molekülgröße ein. Mögliche spezifische Ladungsverhältnisse an den Troponin-Molekülen, die die Passage durch die Nierenglomeruli noch beeinflussen könnten, werden mit diesem Algorithmus nicht erfasst. Wenn auf dieser Grundlage eine renale Clearance für die Troponine in Betracht gezogen wird, so sollte cTnI zu etwa 25 % und cTnT nur noch zu etwa 1 % renal eliminiert werden.

Für Troponin I erfolgte im ersten Schritt eine Optimierung des Modells: mit dem errechneten cTnI-Siebkoefizienten und unter Berücksichtigung der tatsächlichen Beobachtungspunkte eines Troponin-Verlaufs (Patient 2). Im zweiten Schritt wurden cTnI-Kurvenverläufe für unterschiedliche Nierenleistung modelliert, indem die GFR-Faktoren im Modell zwischen 1,0 und 0,0 variiert wurden.

Diese so generierten Kurvenverläufe spiegelten die tatsächlichen cTnI-Konzentrationsverläufe jedoch nur teilweise wieder. Einerseits waren mit abnehmender Nierenfunktion ein höheres Peakmaximum mit einer größeren Fläche unter der Kurve und eine spätere Peakposition zu verzeichnen, so, wie es die Auswertung der experimentell ermittelten Troponin I-Kurven hervorbrachte. Andererseits zeigten die modellierten Kurven keine Unterschiede in ihrem Abklingverhalten. Die ermittelten Halbwertszeiten verlängerten sich nur geringfügig (19,3 – 21,1 h). Dies steht im Widerspruch zu den beobachteten und analysierten cTnI-Kurvenverläufen in den beiden Patientengruppen. Offenbar folgt an dieser Stelle das hergeleitete Basismodell nicht ganz den Beobachtungen. Die Clearance mit den Komponenten RES und renale Elimination läuft sicherlich komplexer ab, als in der vorgegebenen einfachen Form des Modells.

6.5.2 Komplexes Modell

Mit dem Siebkoefizienten von 0,263 für cTnI wird im Modell vorgegeben, dass nur etwa 25 % der Troponin I-Moleküle der renalen Ausscheidung unterliegen, der größere Anteil sollte vom RES eliminiert werden. Allerdings wurde nicht berücksichtigt, dass die Aufnahme- / Clearance-Kapazität des RES an Grenzen stoßen kann.

Als Beispiel hierfür kann unfraktioniertes Heparin betrachtet werden. Bei Gabe

in kleineren Dosen läuft die Elimination hauptsächlich via RES, im Urin werden inaktive Metabolite vom unfraktionierten Heparin gefunden. Bei der Gabe hoher Dosen kommt es offenbar zu einem Zusammenwirken von RES und Niere. Unter diesen Bedingungen scheint die Kapazität des RES ausgeschöpft. Im Urin wird zuerst noch das aktive undegradierete Material - Ausdruck einer direkten Nierenpassage - gefunden. Erst danach folgt ein depolymerisiertes, desulfatiertes Material als Komponente des RES [90].

Zieht man ein derartiges Zusammenwirken von RES und Niere bei der Clearance eines Proteins in Betracht, so ist denkbar, dass es bei einer gestörten Nierenfunktion auch zum Rückstau von Komponenten im RES kommt und damit die Clearance des Proteins insgesamt verzögert wird.

In das Basismodell wurde daher ein zusätzlicher Einflussfaktor X integriert, der diese Wechselwirkung von RES und Niere in der Clearance von cTnI in die Berechnungen einbringen soll. Mit den Einflussfaktoren $X = 0,1 \cdot F_6(t)$, $X = \text{GFR-Faktor}$ und $X = 0,1 + \text{GFR-Faktor}$ ergeben sich in der Modellierung die Kurvenabläufe 8-10 (Abb. 13), die sich hinsichtlich Peakmaximum, AUC und Peakposition jetzt noch weiter von den Basiskurven unterscheiden (z. B. Kurve 6 als Referenz mit dem optimierten Modell ohne Einflussfaktor mit einer $\text{GFR} = 0,1$). Eine weitere wesentliche Veränderung dieser Kurven ist die mit den Einflussfaktoren bewirkte Verzögerung in der Kurvenabklingzeit, vor allem im sehr niedrigen GFR-Bereich werden längere Halbwertszeiten gefunden.

Es ist davon auszugehen, dass mit der weiteren Optimierung des Einflussfaktors X eine noch bessere Anpassung der modellierten Kurven mit den tatsächlich beobachteten Kurvenverläufen erreicht werden kann. Mit dem Einflussfaktor X werden RES und Niere miteinander im Modell verknüpft, womit das komplexe Geschehen der Clearance-Prozesse besser wiedergegeben wird. Es sei noch einmal daran erinnert, dass für cTnI der renale Anteil an der Gesamt-Clearance nicht mehr als 25 % betragen sollte.

Für cTnT sollte aufgrund des vorgeschlagenen Siebkoeffizienten ($S = 0,013$) nur ein äußerst geringer Teil (1 %) einer renalen Elimination unterliegen. Erste Untersuchungen zeigten dann auch im Gegensatz zum Troponin I nur sehr geringfügige Veränderungen in der gesamten cTnT-Kurvencharakteristik (Peakhöhe, Peaklage und AUC) durch die Modellierungen am Basismodell

(einschließlich der Variation des GFR-Faktors). Dieses Ergebnis würde die vorherige Annahme stützen, dass die Niere praktisch nicht an der Elimination von Troponin T beteiligt ist.

Dies wiederum steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der Kurvenauswertung (Abschnitt 5.2.1), die für Troponin T ebenfalls signifikante Unterschiede in den Kurvenparametern der beiden Gruppen erbrachten. Möglicherweise könnte auch hier die Einführung eines Influence-Faktors, der die Komplexität der Clearanceprozesse von RES und Niere berücksichtigt, eine bessere Übereinstimmung zwischen den modellierten und experimentell ermittelten Kurvenverläufen von Troponin T bewirken. Aufgrund der limitierten Datenlage im vorgegebenen experimentellen Untersuchungszeitraum musste auf die Durchführung von weiteren Kurvenmodellierungen verzichtet werden.

Der primäre Ansatz in der Bearbeitung des gezeigten Problems unterschiedlicher Troponin-Niveaus und Troponin-Verläufe in Abhängigkeit von der Nierenfunktion bestand in der Annahme der glomerulären Filtration von Proteinen in Abhängigkeit von ihrer Molekülgröße. Aus früheren Arbeiten ist nun bekannt, dass neben den freien Troponin-Einzelmolekülen das gesamte Spektrum vom Troponin-Komplex bis hin zu Degradationsprodukten und Fragmenten gefunden wurde [7, 18, 55]. Die Verwendung der angegebenen Molekülgrößen von 23 (cTnI) bzw. 39 kDa (cTnT) kann daher nur ein theoretischer Zugang sein, wenngleich z. B. WU [55] und FAHIE-WILSON [110] in ihren Arbeiten das freie cTnT als Hauptkomponente im Falle des Troponin T-Assay ausmachte. Wie schon gesagt, mit dem kleineren Molekulargewicht sollte eher Troponin I in einer relevanten Größenordnung der glomerulären Filtration zugänglich sein.

Wird nun dem retikuloendothelialen System eine bestimmte Gewichtung in der Troponin-Clearance zugeordnet, dann sicherlich im Zusammenwirken mit der renalen Komponente, wie im vorgestellten Modell suggeriert und initiiert. Troponin-Bruchstücke können aus dem RES zur glomerulären Filtration gelangen, was im Falle einer renalen Insuffizienz einen Rückstau im RES auslösen könnte und den Clearance-Prozess dann insgesamt verlangsamt.

Troponin-Bruchstücke und ihre Bedeutung wurden generell schon in mehreren Arbeiten untersucht [55, 58, 110, 111].

MCDONOUGH und Mitarbeiter fanden z. B. bei CABG-Patienten im Western Blot neben dem intakten cTnI noch sieben weitere Degradationsprodukte sowie drei kovalente Komplexe. Allerdings stammte das untersuchte Biopsiematerial aus dem Myokard. Die nachgewiesenen Degradationsprodukte sollten daher nicht im Zusammenhang mit dem RES stehen. In den nachfolgenden Vergleichsuntersuchungen mit Western Blot und diagnostischen cTnI-Kit (Access; Sanofi Diagnostic Pasteur) zeigen klar einen Anstieg des Gesamt-cTnI im Serum, allerdings werden mit dem verwendeten Western Blot zum intakten cTnI zusätzliche cTnI-Modifikationen sichtbar. Es ist davon auszugehen, dass im verwendeten Kit die Nachweisreaktion vornehmlich auf Basis des intakten cTnI-Moleküls erfolgte [111].

In einer anderen Arbeit wiesen DIRIS und Mitarbeiter Molekülfragmente von cTnT nach, die nicht auf proteolytischem Wege aus dem Myokard stammen sollten. Aufgrund ihrer geringeren Molekülgröße sollten sie einer glomerulären Filtration zugänglich sein. Im Falle einer Nierenfunktionsstörung akkumulieren sie. Die Autoren halten dies für eine mögliche Ursache für die bislang unerklärlichen cTnT-Erhöhungen z. B. bei chronischen Dialysepatienten [58].

In der Auseinandersetzung mit den Untersuchungsergebnissen von DIRIS suggerierte FAHIE-WILSON, dass proteolytische Spaltprozesse in empfindlichen Regionen des cTnT-Moleküls stattfinden könnten, die außerhalb der Zonen mit Immunreaktivität liegen. In diesem Fall bleibt das resultierende Fragment weiter reaktiv und für den Assay zugänglich [110].

Allerdings verwies FAHIE-WILSON in seiner Arbeit auch darauf, dass im verwendeten cTnT-Assay (3. Generation) das freie intakte Troponin T die dominierende Form ist [110].

Dennoch erscheint diese Betrachtungsweise über Troponin-Fragmente unabhängig ihres Bildungsortes interessant und wichtig, weil hierüber der renale Anteil an der Clearance von Troponin I und auch von Troponin T trotz ihres Molekulargewichts erklärt werden kann.

Mögliche Unterschiede in der Immunreaktivität von cTnI- und cTnT-Fragmenten könnten dann mit den verwendeten cTnI- und cTnT-Assays zu den oft

gefundenen drastischen Unterschieden im Konzentrationsniveau bei chronischen Dialysepatienten führen.

7 Zusammenfassung

Aufgrund ihrer Molekülgrößen sollten cTnI und geringfügig auch cTnT zu einem gewissen Grade einer glomerulären Filtration zugänglich sein, ihre Clearance damit zu einem gewissen Grade dem Einfluss der Nierenfunktion unterliegen.

Die Untersuchungen dazu basierten auf Patienten mit einer Bypass-Operation, differenziert durch ihre Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance nach COCKCROFT-GAULT; Cut off ≤ 60 ml/min).

Die Auswertung der gemessenen Troponin-Werte an den festgelegten Beobachtungspunkten mit Hilfe der Kurvenanpassung brachte für cTnI und cTnT signifikante Unterschiede in den Kurvenverläufen von Patienten mit und ohne Nierenfunktionseinschränkung. Für cTnI ergab die ermittelte Halbwertszeit für die beiden Patientengruppen ebenfalls signifikante Unterschiede.

Dagegen unterscheiden sich die ermittelten Kurvenparameter für die CK nicht signifikant in den beiden Gruppen. Dieses Ergebnis entkräftet den Einwand, dass die CABG-Patienten mit Niereinsuffizienz per se eine größere Freisetzungsrates der Troponine aufweisen.

Als Zwischenergebnis lassen daher die ermittelten Daten und diskutierten Fakten eher eine Verzögerung der renalen Clearance als Ursache für die Veränderungen in den gefundenen Konzentrations-Zeit-Verläufen der Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung erscheinen.

Mit dem theoretischen Ansatz der Kurvenmodellation wurde für Troponin I der Gesamtprozess von der Freisetzungsreaktion bis hin zur Clearance definiert und die Kurvenverläufe durch Variation des GFR-Faktors dargestellt.

Eine weitere Stellgröße für den renalen Anteil der Clearance war der Siebkoeffizient S , der für Troponin I mit 0,263 und für Troponin T mit 0,013 über eine asymmetrischen Sigmoidalfunktion bestimmt wurde. Danach sollten Troponin I zu etwa 25 % und cTnT nur noch zu rund 1 % renal eliminiert werden.

Die Kurvenmodellierung für Troponin I erbrachte mit der Variation des GFR-Faktors von 1,0 bis 0,0 deutliche Veränderungen der Kurvenverläufe mit Peakhöhe, Peaklage und AUC in Abhängigkeit vom eingesetzten GFR-Faktor.

Die ermittelten Halbwertszeiten stimmten dagegen nicht mit den analysierten Werten aus den experimentell gefundenen Kurven überein.

Die Anwendung des Influence-Faktors im Modell führte zu deutlichen Veränderungen in den Kurvenabklingzeiten von cTnI in Abhängigkeit vom GFR-Faktor, die jetzt den tatsächlichen beobachteten Kurvenverläufen sehr nahe kommen.

Mit der Installation des Influence-Faktors im Modell wird eine Wechselwirkung zwischen RES und Niere impliziert. Degradationsprodukte größerer Moleküle (z.B. cTnI und auch cTnT) aus dem RES sollten bei eingeschränkter Nierenfunktion zu einem Rückstau im RES führen, womit der Clearance-Prozess insgesamt verzögert wird.

Der Wert der theoretischen Kurvenmodellierungen besteht letztlich darin, dass die aus den experimentellen Untersuchungen hervorgegangenen deutlichen Hinweise auf einen renalen Anteil an der Clearance vor allem von Troponin I bestätigt werden konnten. Wichtige Stellschrauben waren der Siebkoeffizient, der GFR-Faktor sowie der Influence-Faktor.

In den Modellen mit dem Influence-Faktor ergab sich weiterhin der Hinweis, dass erst in der Kopplung von Niere und RES die Clearance-Vorgänge so definiert werden können, dass sie den experimentellen aufgenommenen Abklingkurven sehr nahe kommen. Mit Troponin I handelt es sich um ein Troponin, das im größeren Teil nicht glomerulär filtriert werden sollte und Troponin T fast gar nicht.

In einer nachfolgenden Arbeit sollte die wichtige Frage beantwortet werden, wie mit einem praktikablen Programm für Kurvenmodellierungen schon punktuelle cTnI-Einzelwerten z. B. im postoperativen Verlauf ausreichen, um ihre korrektive Bewertung in Bezug auf die vorliegenden Nierenfunktion des Patienten zu erzielen.

8 Literaturverzeichnis

1. Thygesen K. and Alpert J.S., *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, 2000. **36**(No. 3): p. 959-69.
2. Thygesen K., Alpert J.S., and White H.D., *Universal Definiton of Myocardial Infarction*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. **50**(No. 22): p. 2173-95.
3. Giannoni A., Giovannini S., and Clerico A., *Measurement of circulating concentrations of cardiac troponin I and T in halthy subjects: a tool for monitoring myocardial tissue renewal?* Clin Chem Lab Med, 2009. **47**(10): p. 1167-1177.
4. Sarko J. and Pollack C.V., Jr., *Cardiac Troponins*. The Journal of Emergency Medicine, 2002. **23**(No. 1): p. 57-65.
5. Watnick S. and Perazella M.A., *Cardiac Troponins: Utility in Renal Insufficiency and End-Stage Renal Disease*. Siminars in Dialysis, 2002. **15**(No. 1): p. 66-70.
6. Collinson P.O., Boa F.G., and Gaze D.C., *Measurement of cardiac troponins*. Ann Clin Biochem, 2001. **38**: p. 423-449.
7. Katrukha A.G., Bereznikova A.V., Esakova T.V., et al., *Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex*. Clinical Chemistry, 1997. **43**(8): p. 1379-1385.
8. Datta P., Foster K., and Dasgupta A., *Comparison of Immunoreactivity of Five Human Cardiac Troponin I Assays toward Free and Complexed Forms of the Antigen: Implications for Assay Discordance*. Clin Chem, 1999. **45**(NO. 12): p. 2266-69.
9. Freda B.J., Tang W.H.W., Van Lente F., et al., *Cardiac Troponins in Renal Insufficiency - Review and Clinical Implications*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **40**(No. 12): p. 2065-2071.
10. Babuin L. and Jaffe A.S., *Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury*. Canadian Medical Association Journal, 2005. **173**(10): p. 1191-1202.
11. McLaurin M.D., Apple F.S., Voss E.M., et al., *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*. Clinical Chemistry, 1997. **43**(6): p. 976-982.

12. Donaldson A. and Cove-Smith R., *Cardiac troponin levels in patients with impaired renal function*. Hospital Medicine, 2001. **62**(No. 2): p. 86-89.
13. Dolci A. and Panteghini M., *The exciting story of cardiac biomarkers: From retrospective detection to gold standard for acute myocardial infarction and more*. Clinica Chimica Acta, 2006. **369**: p. 179-187.
14. Willging S., Keller F., and Steinbach G., *Specificity of Cardiac Troponins I and T in Renal Disease*. Clin Chem Lab Med, 1998. **36**(2): p. 87-92.
15. *Elecsys Troponin T Assay*, 2006, Roche Diagnostics.
16. Tate J.R., *Troponin revisited 2008: assay performance*. Clin Chem Lab Med, 2008. **46**(11): p. 1489-1500.
17. Wu A.H.B. and Feng Y.J., *Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes*. European Heart Journal, 1998. **19**(Suppl. N): p. N25-N29.
18. Shi Q., Ling M., Zhang X., et al., *Degradation of Cardiac Troponin I in Serum Complicates Comparisons of Cardiac Troponin I Assays*. Clinical Chemistry, 1999. **45**(7): p. 1018-1025.
19. Wayand D., Baum H., Schätzle G., et al., *Cardiac Troponin T and I in End-Stage Renal Failure*. Clinical Chemistry, 2000. **46**(No. 9): p. 1345-1350.
20. Panteghini M., Bunk D.M., Christenson H., et al., *Standardization of troponin I measurements: an update*. Clin Chem Lab Med, 2008. **46**(11): p. 1501-1506.
21. Scirica B.M. and Morrow D.A., *Troponins in Acute Coronary Syndromes*. Progress in Cardiovascular Diseases, 2004. **47**(No. 3): p. 177-188.
22. Katrukha A.G., Bereznikova A.V., Filatov V.L., et al., *Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection*. Clinical Chemistry, 1998. **44**(12): p. 2433-2440.
23. Wilson D.H., Laird D.M., Forsythe C.M., et al., *Antibody Selection for the Abbott AxSYM Troponin I Assay*. Clinical Chemistry, 1999. **45**(No. 12): p. 2293-2294.
24. Ebell M.H., Dan F., and Flynn C.A., *A systematic review of troponin T and I for diagnosing acute myocardial infarction*. The Journal of Family Practice, 2000. **49**: p. 550-556.
25. Eggers K.M., Oldgren J., Nordenskjöld A., et al., *Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain:*

- Limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction.* American Heart Journal, 2004. **148**: p. 574-81.
26. WHO, *Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology / World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease.* Circulation AHA, 1979. **59**: p. 607-609.
27. Kyle C. and DuToit S., *Troponins and the Definition of Myocardial Infarction: An Update.* Diagnostic Medlab, 2003. **9**: p. 1-12.
28. Ohman E.M., Armstrong P.W., Christenson R.H., et al., *Cardiac Troponin T Levels for Risk Stratification in Acute Myocardial Ischemia.* N Engl J Med, 1996. **335**(No. 18): p. 1333-1341.
29. Christenson R.H., Duh S.-H., Newby L.K., et al., *Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes.* Clinical Chemistry, 1998. **44**(3): p. 494-501.
30. Weber M. and Hamm C., *Redefinition des Herzinfarktes - Bedeutung von Biomarkern.* Herz, 2008. **33**(Nr. 2): p. 115-121.
31. Mair J., *Zum Nutzen der sogenannten "hochsensitiven" kardialen Troponinbestimmung in der klinischen Routine.* J Kardiol, 2010. **17**: p. 343-50.
32. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S., et al., *Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays.* N Engl J Med, 2009. **361**: p. 858-67.
33. Kavsak P.A., MacRae A.R., Lustig V., et al., *The impact of the ESC/ACC redefinition of myocardial infarction and new sensitive troponin assays on the frequency of acute myocardial infarction.* American Heart Journal, 2006. **152**: p. 118-125.
34. Giannitsis E. and Katus H.A., *Aktuelle Empfehlungen zur Interpretation des hochsensitiven Troponin T für die Diagnose, Therapie und Prognose des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung.* Universitätsklinik Heidelberg, 2009.
35. Landesberg G., Shatz V., Akopnik I., et al., *Association of Cardiac Troponin, CK-MB, and Postoperative Myocardial Ischemia With Long-Term Survival After Major Vascular Surgery.* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(No. 9): p. 1547-1554.
36. Kathiresan S., Servoss S.J., Newell J.B., et al., *Cardiac Troponin T Elevation After Coronary Artery Bypass Grafting Is Associated With Increased One-Year Mortality.* Am J Cardiol, 2004. **94**: p. 879-81.
-

-
37. Aviles R., Askari A.T., Lindahl B., et al., *Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction*. The New England Journal of Medicine, 2002. **346**(26): p. 2047-2052.
 38. Keller T., Zeller T., Peetz D., et al., *Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction*. N Engl J Med, 2009. **361**: p. 868-77.
 39. Matetzky S., Sharir T., Domingo M., et al., *Elevated Troponin I Level on Admission Is Associated With Adverse Outcome of Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction*. Circulation AHA, 2000. **102**: p. 1611-1616.
 40. Morrow D.A., Cannon C.P., Rifai N., et al., *Ability of Minor Elevations of Troponins I and T to Predict Benefit From an Early Invasive Strategy in Patients With Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction*. Journal of the American Medical Association, 2001. **286**(No. 19): p. 2405-2414.
 41. Gupta S. and de Lemos J.A., *Use and Misuse of Cardiac Troponins in Clinical Practice*. Progress in Cardiovascular Diseases, 2007. **50**(No. 2): p. 151-165.
 42. Jaffe A.S., Babuin L., and Apple F.S., *Biomarkers in Acute Cardiac Disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **48**(No. 1-11).
 43. Apple F., Sharkey S., Hoelt P., et al., *Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcomes analysis*. Am J Kidney Dis, 1997. **29**(3): p. 399-403.
 44. Frankel W., Herold D., Ziegler T., et al., *Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure*. Am J Clin Pathol, 1996. **106**(1): p. 118-123.
 45. Dierkes J., Domröse U., Westphal S., et al., *Cardiac Troponin T Predicts Mortality in Patients With End-Stage Renal Disease*. Circulation, 2000. **102**: p. 1964-1969.
 46. Apple F.S., Murakami M.M., Pearce L.A., et al., *Predictive Value of Cardiac Troponin I and T for Subsequent Death in End-Stage Renal Disease*. Circulation, 2002. **106**: p. 2941-2945.
 47. Hoher B., Ziebig R., Altermann C., et al., *Different Impact of Biomarkers as Mortality Predictors among Diabetic and Nondiabetic Patients Undergoing Hemodialysis*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**: p. 2329-2337.
 48. Havekes B., van Manen J.G., Krediet R.T., et al., *Serum Troponin T concentration as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal*
-

- dialysis patients*. American Journal of Kidney Diseases, 2006. **47**(No 5): p. 823-829.
49. Khan N.A., Hemmelgarn B.R., Tonelli M., et al., *Prognostic value of Troponin T and I among asymptomatic patients with End-Stage Renal Disease - A Meta Analysis*. Circulation AHA, 2005. **112**: p. 3088-3096.
 50. McCullough P., *Coronary Artery Disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2007. **2**: p. 611-616.
 51. Haller C., Zehelein J., Remppis A., et al., *Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle*. Clinical Chemistry, 1998. **44**(5): p. 930-938.
 52. Mulac K., *Koronare Herzkrankheit und eingeschränkte Nierenfunktion*. J Kardiol, 2003. **10**(6): p. 257-261.
 53. Ricchiuti V. and Apple F.S., *RNA Expression of Cardiac Troponin T Isoforms in Diseased Human Skeletal Muscle*. Clinical Chemistry, 1999. **45**(12): p. 2129-2135.
 54. Collinson P.O. and Gaze D.C., *Biomarkers of Cardiovascular Damage and Dysfunction - An Overview*. Heart, Lung and Circulation, 2007. **16**: p. 71-82.
 55. Wu A.H.B., Feng Y.-J., Moore R., et al., *Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I*. Clinical Chemistry, 1998. **44**(6): p. 1198-1208.
 56. Mair J. and Puschendorf B., *Neue Laborparameter zur Diagnose und Überwachung akuter Myokardschäden*. DG Klinische Chemie Mitteilungen 25, 1994. **Heft 1**.
 57. Bennett A.E. and Bertholf R.L., *Discordant Results of CK-MB and Troponin I Measurements: A Review of 14 Cases*. Ann Clin Lab Sci, 2000. **30**(No. 2): p. 167-173.
 58. Diris J.H.C., Hackeng C.M., Kooman J.P., et al., *Impaired renal clearance explains elevated Troponin T fragments in hemodialysis patients*. Circulation AHA, 2004. **109**: p. 23-25.
 59. Katrukha A.G., Bereznikova A.V., Filatov V.L., et al., *Biochemical Factors Influencing Measurement of Cardiac Troponin I in Serum*. Clin Chem Lab Med, 1999. **37**(11/12): p. 1091-95.
 60. Labugger R., Organ L., Collier C., et al., *Extensive Troponin I and T Modification detected in Serum from Patients with Acute Myocardial Infarction*. Circulation, 2000. **102**: p. 1221-1226.
-

61. McDonough J.L., Arrell D.K., and Van Eyk J.E., *Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury*. Circulation AHA, 1999. **84**(1): p. 9-20.
 62. Stiegler H., Fischer Y., Vazquez-Jimenez J.F., et al., *Lower Cardiac Troponin T and I Results in Heparin-Plasma Than in Serum*. Clin Chem, 2000. **46**(9): p. 1338-44.
 63. Gerhardt W., Nordin G., Herbert A., et al., *Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phase of myocardial injury*. Clin Chem, 2000. **46**: p. 817-21.
 64. Speth M., Seibold K., and Katz N., *Interaction between heparin and cardiac troponin T and troponin I from patients after coronary bypass surgery*. Clin Biochem, 2002. **35**(5): p. 355-62.
 65. Hossmann V., Thomas L., and Hannemann-Pohl K., *Aktuelle Aspekte in der Diagnostik und Therapie kardialer Erkrankungen*. TH-Books-Verl.-Ges., 1997.
 66. Mair J., *Tissue Release of Cardiac Markers: from Physiology to Clinical Applications*. Clin Chem Lab Med, 1999. **37**(11/12): p. 1077-84.
 67. Hayashida N., Chihara S., Tayama E., et al., *Influence of renal function on serum and urinary heart fatty acid-binding protein levels*. J Cardiovasc Surg, 2001. **42**(No. 6): p. 735-740.
 68. Peetz D., Hafner G., and Lackner K.J., *Patientennahe Bestimmung natriuretischer Peptide*. J Lab Med, 2005. **29**(4): p. 219-28.
 69. Weber M., Scholz P., Stibbe W., et al., *Alpha-1-Mikroglobulin in Urin und Serum bei Proteinurie und Niereninsuffizienz*. Klin Wochensch, 1991. **63**: p. 711-17.
 70. Ellis K., Dreisbach A.W., and Lertora J.J.L., *Plasma Elimination of Cardiac Troponin I in End-Stage Renal Disease*. Southern Medical Journal, 2001. **94**(No. 10): p. 993-996.
 71. Al Badr W., Mukherjee D., Kline-Rogers E., et al., *Clinical Association between Renal Insufficiency and Positive Troponin I in Patients with Acute Coronary Syndrome*. Cardiology, 2004. **102**: p. 215-19.
 72. Möckel M., Schindler R., Knorr L., et al., *Prognostic value of cardiac troponin T and I elevations in renal disease patients without acute coronary syndromes: a 9-month outcome analysis*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**: p. 1489-1495.
 73. Van Lente F., McErlean E.S., DeLuca S.A., et al., *Ability of Troponins to Predict Adverse Outcomes in Patients With Renal Insufficiency and*
-

- Suspected Acute Coronary Syndromes: A Case-Matched Study.* J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(No. 2): p. 471-478.
74. Collinson P., Hadcocks L., Foo Y., et al., *Cardiac troponins in patients with renal dysfunction.* Ann Clin Biochem, 1998. **35**(3): p. 380-386.
75. Khan I.A., Wattanasuwan N., Mehta N.J., et al., *Prognostic Value of Serum Cardiac Troponin I in Ambulatory Patients With Chronic Renale Failure Undergoing Long-Term Hemodialysis: A Two-Year Outcome Analysis.* Journal of the American College of Cardiology, 2001. **38**(No. 4): p. 991-998.
76. Immer F., Stocker F., Seiler A., et al., *Comparison of Troponin-I and Troponin-T after Pediatric Cardiovascular Operation.* Ann Thorac Surg, 1998. **66**: p. 2073-77.
77. McCullough P.A., Nowak R.M., Foreback C., et al., *Performance of multiple cardiac biomarkers measured in the emergency department in patients with chronic kidney disease and chest pain.* Academic Emergency Medicine, 2002. **9**(Number 12): p. 1389-1396.
78. Ziebig R., Lun A., Hoher B., et al., *Renal Elimination of Troponin T and Troponin I.* Clinical Chemistry, 2003. **49**(No. 7): p. 1191-1193.
79. Katus H., Remppis A., Scheffold T., et al., *Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction.* Am J Cardiol, 1991. **67**: p. 1360-67.
80. Jaffe A.S., Landt Y., Parvin C.A., et al., *Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction.* Clin Chem, 1996. **42**(11): p. 1770-76.
81. Falahati A., Sharkey S.W., Christensen D., et al., *Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction.* Am Heart J, 1999. **137**(No. 2): p. 332-337.
82. Hannemann-Pohl K., *Entwicklung eines Computermodells zur Beschreibung des Myoglobinverlaufs im Blut nach Akuten Myokardinfarkten mit und ohne Lysetherapie und zum Verständnis des Einflusses der Nierenfunktion auf diesen Verlauf* 2003: Dissertation Universität Hamburg.
83. Levey A.S., Coresh J., Balk E., et al., *National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* Annals of Internal Medicine, 2003. **139**(Number 2): p. 137-149.
84. Cockcroft D. and Gault M., *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.* Nephron, 1976. **16**: p. 31-41.
-

85. Levey A.S., Bosch J.P., Breyer Lewis J., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation*. *Annals of Internal Medicine*, 1999. **130**: p. 461-470.
86. Thomas C. and Thomas L., *Niereninsuffizienz - Bestimmung der glomerulären Funktion*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2009. **Heft 51-52**(Jg. 106): p. 849-854.
87. Kox W.J. and Spies C., *Check-up Anästhesiologie Standards 2003*: Springer Verlag.
88. Keidel W.D., *Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, 4. überarbeitete und erweiterte Auflage* 1975: Georg-Thieme-Verlag Stuttgart.
89. Norden A.G.W., Lapsley M., Lee P.J., et al., *Glomerular protein sieving and implications for renal failure in Fanconi syndrome*. *Kidney International*, 2001. **60**: p. 1885-1892.
90. Boneu B., Caranobe C., and Sie P., *Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin*. *Baillière's Clinical Haematology*, 1990. **3**(No. 3): p. 531-544.
91. Hannemann-Pohl K., Glöer G., Kleinebenne A., et al., *Myoglobin: Diagnostik des akuten Myokardinfarktes und Kontrolle der Eröffnungsphase bei Lysetherapie*. *J Lab Med*, 1996. **20**(1): p. 16-28.
92. Peivandi A.A., Hake U., Dahm M., et al., *Koronarrevaskularisation: Off-pump versus On-pump - Verhalten der biochemischen kardialen Ischämie marker im Vergleich*. *Z Kardiologie*, 2002. **91**: p. 203-11.
93. Swaanenburg J.C.J.M., Loeff B.G., Volmer M., et al., *Creatine Kinase MB, Troponin I, and Troponin T Release Patterns after Coronary Artery Bypass Grafting with or without Cardiopulmonary Bypass and after Aortic and Mitral Valve Surgery*. *Clinical Chemistry*, 2001. **47**(No. 3): p. 584-587.
94. Cattozzo G., Finazzi S., Ferrarese S., et al., *Serum Cardiac Troponin I after Conventional and Minimal Invasive Coronary Artery Bypass Surgery*. *Clin Chem Lab Med*, 2001. **39**(5): p. 392-395.
95. Peivandi A.A., Dahm M., Opfermann U.T., et al., *Comparison of Cardiac Troponin I versus T and Creatine Kinase MB after Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with and without Perioperative Myocardial Infarction*. *Herz*, 2004. **29**(Nr. 7): p. 658-64.
96. Greenon N., Macoviak J., Krishnaswamy P., et al., *Usefulness of cardiac troponin I in patients undergoing open heart surgery*. *Am Heart J*, 2001. **141**(3): p. 447-455.

97. Onorati F., De Feo M., Mastroberto P., et al., *Determinations and Prognosis of Myocardial Damage After Coronary Artery Bypass Grafting*. Ann Thorac Surg, 2005. **79**: p. 837-45.
98. Yerkey M.W., Kernis S.J., Franklin B.A., et al., *Renal Dysfunction and Acceleration of Coronary Disease*. Heart, 2004. **90**: p. 961-966.
99. Holmvang L., Jurlander B., Rasmussen C., et al., *Use of Biochemical Markers of Infarction for Diagnosing Perioperative Myocardial Infarction and Early Graft Occlusion After Coronary Artery Bypass Surgery*. Chestjournal, 2002. **121**(1): p. 103-111.
100. Opfermann U.T., Peivandi A.A., Dahm M., et al., *Postoperative patterns and kinetics of cTnl, cTnT, CK-MB-activity and CK-activity after elective aortic valve replacement*. Swiss Med Wkly, 2001. **131**: p. 550-555.
101. Kragten J.A., Hermens W.T., and van Dieijen-Visser M.P., *Cumulative Troponin T release after acute myocardial infarction. Influence of reperfusion*. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1997. **35**(6): p. 459-467.
102. Siaplaouras J., Thul J., Will J.C., et al., *Kardiales Troponin I nach kardiochirurgischer Korrekturoperation im Säuglings- und Kindesalter*. Z Kardiol, 2001. **90**: p. 408-13.
103. Januzzi J.L., Lewandrowski K., MacGillivray T.E., et al., *A comparison of cardiac troponin T an creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **39**(No. 9): p. 1518-23.
104. Fransen E.J., Diris J.H.C., Maessen J.G., et al., *Evaluation of "new" cardiac markers for ruling out myocardial infarction after coronary artery bypass grafting*. CHEST-Journal, 2002. **122**(4): p. 1316-1321.
105. Lamb E.J., Tomson C.R., and Roderick P.J., *Estimating kidney function in adults using formulae*. Annals of Clinical Biochemistry, 2005. **42**: p. 321-345.
106. Tsinalis D. and Binet I., *Beurteilung der Nierenfunktion: Plasmakreatinin, Harnstoff und glomeruläre Filtrationsrate (GFR)*. Schweiz Med Forum, 2006. **6**: p. 414-419.
107. Schrier R.W., *Role of diminished renal function in cardiovascular mortality. Maker or pathogenic factor?* Journal of the American College of Cardiology, 2006. **47**(No. 1): p. 1-8.
108. Schannwell C., *Cardiac alterations caused by renal failure*. Med Klin, 2006. **101**: p. 69-71.

109. Lund U., Rippe A., Venturoli D., et al., *Glomerular filtration rate dependence of sieving of albumin and some neutral proteins in rat kidneys*. Am J Physiol Renal Physiol, 2003. **284**: p. F1226-F1234.
110. Fahie-Wilson M.N., Carmicheal D.J., Delaney M.P., et al., *Cardiac Troponin T circulates in free, intact form in patients with kidney failure*. Clinical Chemistry, 2006. **52**(3): p. 414-420.
111. McDonough J., Labugger R., Pickett W., et al., *Cardiac Troponin I Is Modified in the Myocardium of Bypass Patients*. Circulation, 2001. **103**(1): p. 58-64.

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|---|
| AA – Zeit | Aortenabklemmzeit |
| ACC | American College of Cardiology |
| Alb | Albumin |
| a1-M | alpha 1-Mikroglobulin |
| AMI | Akuter Myokardinfarkt |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| ATP´ase | Adenosintriphosphatase |
| AUC | Area under the curve |
| BMI | Body Mass Index |
| BNP | B-Typ Natriuretisches Peptid |
| CK | Creatinkinase |
| CK-MB | Creatinkinase-Isoenzym MB |
| cTnI | kardiales Troponin I |
| cTnT | kardiales Troponin T |
| Dm | Diabetes mellitus |
| ESC | European Society of Cardiology |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GE | Gesamteiweiß |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| H-FABP | Heart-specific fatty acid-binding protein |
| HHB | Halbhöhenbreite |
| HLM | Herz-Lungen-Maschine |
| HWZ = $t_{1/2}$ | Halbwertszeit |
| IABP | Intraaortale Ballonpumpe |
| IgG | Immunglobulin G |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| Krea-Clear | Kreatinin-Clearance |

| | |
|-------------|--|
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease-Formel |
| MG | Molekulargewicht |
| NA | Noradrenalin |
| NSTEMI | Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt |
| NT- pro BNP | N-terminales B-Typ Natriuretisches Peptid |
| RES | Retikuloendotheliales System |
| S | Siebkoefizient / Siebkonstante |
| STEMI | ST-Strecken-Hebungsinfarkt |
| TSH | Thyroidea-stimulierendes Hormon |
| VK | Variationskoefizient |
| WHO | World Health Organisation |

9.2 Publikation

Impact of kidney function on plasma troponin concentrations after coronary artery bypass grafting.

Regine Wießner, Kurt Hannemann-Pohl, Reinhard Ziebig, Herko Grubitzsch, Berthold Hocher, Ortrud Vargas-Hein, Andreas Lun, Ingolf Schimke and Lutz Liefeldt

Nephrol. Dial. Transpl. (2008), 23 (1): p. 231-238.

9.3 Erklärung

„Ich, Regine Wießner erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Untersuchungen zum Einfluss der Niere auf die Konzentration von Troponin I und T im Blut

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 12.12.2011

Unterschrift

9.4 Danksagung

Herzlich danken möchte ich meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Schimke. Mit seinen zahlreichen wertvollen Ratschläge und konstruktiver Kritik hatte er maßgeblichen Anteil an der erfolgreichen Fertigstellung dieser Arbeit.

Ganz besonderen Dank schulde ich zudem Herrn Dr. rer. nat. R. Ziebig für die Idee zu dieser Arbeit sowie die geduldige und umfassende Betreuung.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. rer. nat. Dr. med. K. Hannemann-Pohl für die tatkräftige Unterstützung bei der Anwendung der Kurvenapproximation. Das von ihm entwickelte und freundlicherweise zur Verfügung gestellte Computermodell, bildete die Grundlage für die Modellation der Troponin-I-Verläufe und der daraus hervorgehenden Ergebnisse.

Bei der statistischen Auswertung möchte ich mich ganz herzlich für die freundliche Unterstützung von Frau Dr. Wegner bedanken.

Für die Hilfe im EDV-Bereich und die Gestaltung des Layouts danke ich weiterhin Herrn C. Grumm, P. Krist und E. Wicht.

Mein Dank gilt zudem Frau M. Neubert, den Medizinisch Technischen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Instituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie sowie den Ärzten und dem Pflegepersonal der intensivmedizinischen und kardio-chirurgischen Abteilung der Charité-CCM.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie für die Unterstützung und das erwiesene Verständnis während der Anfertigung der Arbeit.