

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie  
am Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Hochsensitives kardiales Troponin T und Copeptin  
zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit  
der ambulanten Fahrradergometrie bei Patienten  
mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dieter Gälke

aus Pritzwalk

Datum der Promotion: 14.09.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abstract (Deutsch)</b> .....	<b>V</b>
<b>Abstract (Englisch)</b> .....	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Die Bedeutung der koronaren Herzkrankheit.....	1
1.2 Wege zur Verbesserung der Diagnosesicherheit.....	2
<b>2 Theoretische Vorbetrachtungen</b> .....	<b>4</b>
2.1 Pathophysiologische Grundlagen der koronaren Herzkrankheit .....	4
2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	7
2.3 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit .....	8
2.3.1 Allgemeine Basisdiagnostik .....	10
2.3.2 Vortestwahrscheinlichkeit .....	12
2.3.3 Nichtinvasive Diagnostik der chronischen stabilen KHK.....	13
2.3.4 Stellenwert der Ergometrie .....	16
2.3.5 Die Bedeutung biochemischer Marker.....	19
2.4 Kardiale Troponine.....	21
2.4.1 Struktur und Funktion .....	21
2.4.2 Kardiospezifität der Troponine.....	23
2.4.3 Troponine als Biomarker .....	24
2.5 Copeptin.....	27
2.5.1 Eigenschaften und Synthese .....	27
2.5.2 Physiologische Wirkung von AVP/Copeptin .....	28
2.5.3 Copeptin als Biomarker .....	29
<b>3 Fragestellung der Studie</b> .....	<b>32</b>

---

<b>4</b>	<b>Studiendesign, Patienten und Methodik</b> .....	<b>33</b>
4.1	Genehmigung der Ethikkommission.....	33
4.2	Auswahl der Patienten und Studienaufbau .....	33
4.3	Der Fragebogen (CRF) .....	36
4.4	Durchführung der Ergometrie.....	38
4.5	Blutprobengewinnung, Probenbearbeitung und Transport.....	40
4.6	Analyseverfahren .....	41
4.6.1	Hochsensitives kardiales Troponin T .....	41
4.6.2	Copeptin .....	42
4.7	Nachuntersuchungen zur Bestätigung der ergometrischen Befunde .....	43
4.8	Gruppencharakteristika .....	44
4.9	Follow-up-Erhebung.....	45
4.10	Analyse des Einflusses unabhängiger Faktoren auf die Höhe der Biomarkerspiegel und des primären Endpunktes.....	46
4.11	Statistische Analysen .....	47
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>48</b>
5.1	Indikationen zur Ergometrie in der Arztpraxis von 2008 - 2011.....	48
5.2	Charakteristika der Studienpatienten und Ergometrieergebnisse .....	49
5.3	Ergometrie und klinischer Verlauf .....	52
5.3.1	Koronare Folgediagnostik und Ergebnisse .....	52
5.3.2	Koronare Interventionen .....	55
5.3.3	Primärer Endpunkt und Ergometrie .....	56
5.3.4	Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie .....	59
5.4	Hochsensitives Troponin T (cTnT) und Ergometrie.....	60
5.4.1	cTnT-Profile der Kohorte .....	60
5.4.2	cTnT-Profile in Abhängigkeit vom Ergometrieergebnis.....	61
5.4.3	cTnT-Profile in Abhängigkeit vom bestätigten Nachweis einer myokardialen Ischämie.....	64
5.4.4	Bedeutung der cTnT-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze (LoD 5 ng/L) in Bezug auf den Ischämienachweis.....	69
5.4.5	Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie in Kombination mit der cTnT-Bestimmung .....	70

---

---

5.5	Copeptin und Ergometrie .....	72
5.5.1	Copeptin-Profile der Kohorte .....	72
5.5.2	Copeptin-Profile in Abhängigkeit vom Ergometrieergebnis .....	73
5.5.3	Copeptin-Profile in Abhängigkeit vom bestätigten Nachweis einer myokardialen Ischämie .....	74
5.5.4	Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie in Kombination mit der Copeptin-Bestimmung .....	77
5.6	Kombination von cTnT, Copeptin und Ergometrie .....	79
5.6.1	cTnT-,Copeptin-Kombinationsgruppen der Kohorte .....	79
5.6.2	cTnT und Copeptin in Abhängigkeit vom Ergometrieergebnis.....	80
5.6.3	cTnT und Copeptin in Abhängigkeit vom bestätigten Nachweis einer myokardialen Ischämie .....	81
5.6.4	Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie in Kombination mit der cTnT-und Copeptin-Bestimmung.....	85
5.7	Primärer Endpunkt und Biomarker .....	86
5.8	Bedeutung der koronaren Herzkrankheit in der Anamnese .....	87
5.8.1	Einfluss auf die Ergometrie und die koronare Folgediagnostik.....	87
5.8.2	Einfluss auf die Biomarker cTnT und Copeptin.....	89
5.9	Bedeutung weiterer Einflussfaktoren (Confounder).....	92
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>99</b>
6.1	Diskussion der Methoden.....	99
6.2	Erkenntnisse der Studie .....	100
6.3	Troponin T in Kombination mit der Ergometrie.....	102
6.4	Copeptin in Kombination mit der Ergometrie.....	106
6.5	Troponin T und Copeptin in Kombination mit der Ergometrie .....	110
6.6	Primärer Endpunkt .....	111
6.7	Kritische Betrachtung der Studie.....	113
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>116</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>IX</b>

---

<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>XXXII</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>XXXIII</b>
<b>11</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>XXXVII</b>
<b>12</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>XXXIX</b>
12.1	Eidesstattliche Versicherung.....	XXXIX
12.2	Lebenslauf .....	XL
12.3	Danksagung.....	XLI

## Abstract (Deutsch)

### Hochsensitives kardiales Troponin T und Copeptin zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit der ambulanten Fahrradergometrie bei Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit

**Einleitung:** Mit der Einführung hochsensitiver Assays zur Bestimmung der kardialen Troponine (cTn) ist es möglich, viel geringere Konzentrationen mit hoher Genauigkeit zu bestimmen. Copeptin, der c-terminale Teil des Prohormons von Arginin-Vasopressin, ein Biomarker für endogenen Stress, bietet zusätzliche Möglichkeiten zum schnelleren Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes (AMI).

Das Ziel der Studie, Biomarkers in Cardiology (BIC-4), war es zu untersuchen, ob reversible myokardiale Ischämien bei Patienten, die zu einem Belastungstest (Fahrradergometrie) überwiesen wurden, Veränderungen der Konzentration dieser Biomarker bewirken können und somit die Aussagekraft des Belastungstestes verbessern.

**Methoden:** Bei 165 Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit (KHK) wurden die (hs) cTnT- und Copeptin-Spiegel vor, 30 min nach dem Belastungstest und nur für Troponin T, auch 8-16h später bestimmt. Diese Patienten stellten sich zur Fahrradergometrie mit anamnestischem Hinweis auf eine kardiovaskuläre Erkrankung vor.

Für den hochsensitiven cTnT-Assay wurde ein Cut-off oberhalb der 99-sten Perzentile von  $\geq 14$  ng/L, eine Nachweisgrenze (LoD) von 5 ng/L, und für Copeptin ein Cut-off-Wert von  $\geq 10$  pmol/L angewendet.

Der primäre Endpunkt wurde durch den Nachweis einer koronaren Herzkrankheit mit einem bildgebenden Verfahren (Koronarangiographie, Myokardszintigrafie) innerhalb von 90 Tagen definiert.

**Ergebnisse:** Patienten mit dem Nachweis einer myokardialen Ischämie boten einen höheren Median der cTnT-Spiegel als Patienten mit negativem Ergometrieergebnis. Der Belastungstest führte nicht folgerichtig zu einem Anstieg der cTnT-Konzentration über die 90-ste Perzentile.

Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und erhöhtem cTnT-Basiswert zeigten die stärksten cTnT- Anstiege nach der Fahrradergometrie.

88 Patienten (53,3%) wiesen nach dem Belastungstest Copeptin-Spiegel  $\geq 10$  pmol/L unabhängig vom Nachweis einer myokardialen Ischämie auf.

**Schlussfolgerungen:** Die zusätzliche Bestimmung von (hs) cTnT ermöglicht nicht den sicheren Ausschluss einer reversiblen myokardialen Ischämie, könnte aber für die Früherkennung potenzieller Risikopatienten mit subklinischen Myokardnekrosen hilfreich sein.

Copeptin ist ein unspezifischer Marker, der durch multiple Faktoren beeinflusst wird.

Die zusätzliche Copeptin-Bestimmung verbessert nicht die diagnostische Leistungsfähigkeit des Belastungstestes.

## Abstract (Englisch)

### High sensitive cardiac troponin T and copeptin to improve the diagnostic accuracy of ambulant bicycle ergometry in patients with suspected coronary artery disease

**Introduction:** With the introduction of highly sensitive assays for the measurement of cardiac troponins (cTn), it is possible to determine much lower concentrations with high accuracy. Copeptin, the c-terminal part of the prohormone of arginine vasopressin is a biomarker of endogenous stress and offers additional opportunities for faster exclusion of acute myocardial infarction (AMI).

The aim of the Biomarkers in Cardiology (BIC-4) study was to evaluate, whether reversible myocardial ischemia in patients who were referred for exercise stress testing (bicycle ergometry), can cause changes in the concentration of these biomarkers and thus improve the validity of the stress test.

**Methods:** In 165 patients with suspected coronary artery disease (CAD), (hs) cTnT- and copeptin levels were obtained before, 30 min after the exercise stress test and for troponin T only, also 8-16h later. These patients presented to the bicycle ergometry with anamnestic indications of cardiovascular disease.

For the high sensitivity cTnT- (hsTnT) assay, the cut off above the 99<sup>th</sup> percentile of  $\geq 14$  ng/L and at the limit of detection (LoD) of 5 ng/L, and for copeptin a cut off value of  $\geq 10$  pmol/L were used.

Primary endpoint was defined by the detection of CAD with an imaging procedure (coronary angiography, myocardial perfusion SPECT) at 90 days.

**Results:** Patients with evidence for ischemia offered higher median cTnT levels than patients with negative stress test results. Stress testing did not consistently lead to an increase of the cTnT concentrations above the 99<sup>th</sup> percentile.

Patients with multivessel CAD and high cTnT baseline levels showed the highest cTnT increase after bicycle ergometry.

A total of 88 patients (53,3%) showed copeptin levels  $\geq 10$  pmol/L after stress testing independent of the detection of myocardial ischemia.



**Conclusion:** Additional determination of (hs) cTnT does not allow for a safe exclusion of reversible myocardial ischemia, but might be helpful for the early detection of potential high risk patients with subclinical myocardial necroses.

Copeptin is an unspecific marker and is influenced by a number of factors.

Additional copeptin testing does not improve the diagnostic performance of stress testing.

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Bedeutung der koronaren Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) entwickelte sich in den Industrienationen als Manifestation der Arteriosklerose an den Koronararterien zu einer Volkskrankheit, die die Statistik der Todesursachen, aber auch der Krankheitskosten in Deutschland seit Jahren anführt. So wurden für das Jahr 2014 in der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes 121.166 Sterbefälle als Folge einer chronisch ischämischen Herzkrankheit angegeben. 50.104 Menschen verstarben an einem akuten oder rezidivierenden Myokardinfarkt [1]. Die absolute Sterblichkeit des akuten Myokardinfarktes konnte zwar durch intensive Bemühungen in der Prävention, der Verbesserungen im Rettungswesen, durch die Umsetzung der Leitlinien der Fachgesellschaften und den medizinisch-technischen Fortschritt in der Kardiologie und in der Herzchirurgie reduziert werden; die direkten Krankheitskosten für Erkrankungen des Kreislaufsystems stiegen jedoch kontinuierlich an und betrugen 2008 in Deutschland bereits 37 Milliarden Euro [2].

Nicht nur der monetäre Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen, sondern auch die indirekten Krankheitskosten durch Arbeitsunfähigkeit oder vorzeitigen Tod erwerbstätiger Bürger mit daraus resultierenden Produktivitätsverlusten erhalten eine größer werdende volkswirtschaftliche Relevanz [3]. Obwohl eine sichere Abschätzung des Krankheitskostentrends in den nächsten Jahren noch nicht möglich ist, muss unter Berücksichtigung einer höheren Lebenserwartung ein weiterer Anstieg angenommen werden [4]. So wird es zur Erhaltung der Gesundheit der Bürger immer wichtiger, dass neben Aufklärung und Prävention eine frühzeitige und aussagefähige Diagnostik die Morbidität und die Mortalität senken.

## 1.2 Wege zur Verbesserung der Diagnosesicherheit

Das Streben nach einer Verbesserung der Versorgungsqualität der Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit mit Empfehlungen zur Effizienzsteigerung und damit auch zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen wurden Inhalt der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Chronische KHK“ und der 2013 veröffentlichten europäischen Leitlinie zum Management der stabilen koronaren Herzkrankheit [5, 6].

Eine besondere Beachtung fanden in diesen Leitlinien die Anmerkungen zur Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, um die optimale Auswahl diagnostischer Mittel zu unterstützen. Die zur Abklärung der KHK favorisierten Belastungsteste besitzen unter Berücksichtigung des Vortest-Zuweisungs-Bias aber immer noch eine suboptimale Sensitivität bei hoher Spezifität [7]. Das trifft besonders auf das ubiquitär verfügbare und kostengünstige Belastungs-EKG zu, dessen Sensitivität unter Berücksichtigung dieser Variable in einer prospektiven Analyse lediglich 45% betrug [8].

Einen Schwerpunkt bildeten die Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit, d. h., einer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer chronischen KHK von 15% bis 85%, da die verfügbaren nichtinvasiven diagnostischen Tests in diesem Bereich den größten Zusatznutzen bieten [6, 9].

Es muss jedoch angemerkt werden, dass der überwiegende Anteil der Brustschmerzpatienten, die sich in Arztpraxen der Primärversorgung vorstellen, eine niedrige KHK-Wahrscheinlichkeit aufweisen [10, 11]. Die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit bei niedriger Prävalenz stellt für die untersuchenden Ärzte nach wie vor eine große Herausforderung dar. Der praktizierende Arzt ist in der Situation, dass er Patienten mit einer therapiebedürftigen koronaren Insuffizienz nicht übersehen darf, da eine falsch-negative Diagnose fatale Folgen für den betroffenen Patienten haben könnte oder für den untersuchenden Arzt zum Gegenstand juristischer Auseinandersetzungen wird [10, 12, 13]. Der Wille zu einer sicheren Ausschlussdiagnostik führt zwangsläufig zu einer steigenden Zahl weiterführender kardiovaskulärer Untersuchungen, die wiederum die Ressourcen des Gesundheitswesens erheblich belasten [14, 15].

In der aktuellen ESC-Leitlinie zum Management der stabilen koronaren Herzkrankheit wurde zur Verbesserung der Diagnosesicherheit den bildgebenden Verfahren der

---

Vorrang eingeräumt. Ob diese Empfehlung zur Diagnosefindung bei Verdacht auf eine KHK in der Primärversorgung auch unter Berücksichtigung einer regional unzureichenden Verfügbarkeit ubiquitär umsetzbar ist und dazu beiträgt, die Ressourcen im Gesundheitswesen zu schonen, ist bisher ungeklärt.

Es sollte auch Berücksichtigung finden, dass durch den Verlust der Bedeutung der Fahrradergometrie die materiellen und personellen Voraussetzungen dieser diagnostischen Maßnahme schwinden.

Interessant werden könnten die Anwendung verbesserter Testverfahren, die den Besonderheiten der Arztpraxen angepasst sind oder ergänzende Untersuchungen zur Erhöhung der Aussagekraft vorhandener diagnostischer Methoden.

Die Entwicklung von Assays zur Bestimmung der kardialen Troponine und der natriuretischen Peptide stellen einen großen Schritt in der Labordiagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen dar [16]. Die Einführung hochsensitiver Testverfahren erlaubte nicht nur einen akuten Myokardinfarkt früher ein- oder auszuschließen, sondern ermöglichte auch Verbesserungen in der Risikostratifizierung kardialer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Entwicklung einer kardialen Insuffizienz und der kardiovaskulären Mortalität [17, 18]. Neben den kardialen Troponinen als Marker für myozytäre Nekrosen wurde Copeptin, der c-terminale Teil des Prohormons von Arginin-Vasopressin, als Biomarker für endogenen Stress mit raschem Anstieg in der frühen Phase des Myokardinfarktes hochinteressant. Resultierend aus den Erfahrungen beim akuten Koronarsyndrom könnten Biomarker im klinischen Kontext auch neue Möglichkeiten in der ambulanten, nichtinvasiven Diagnostik der stabilen koronaren Herzkrankheit eröffnen.

## 2 Theoretische Vorbetrachtungen

### 2.1 Pathophysiologische Grundlagen der koronaren Herzkrankheit

Die Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen ist eine multifaktorielle, regional oder diffus auftretende, meist progressive, entzündliche Erkrankung, gekennzeichnet durch die Ausbildung arteriosklerotischer Plaque, Fissuren, Erosionen und Rupturen der Plaqueoberfläche mit Anlagerung thrombotischen Materials [19, 20].

In der „Response-to-injury“-Hypothese (Verletzungshypothese), die R. Ross und J. Glomset 1976 postulierten, wurde als Ursache einer arteriosklerotischen Plaque eine chronische Schädigung mit Desquamation des Endothels angenommen.

In diesem Kontext wurden die lokale Aktivierung von Thrombozyten in der Region des geschädigten Endothels mit Freisetzung mitogener Wachstumsfaktoren, die Einwanderung und intimale Proliferation glatter Muskelzellen, die Anhäufung extrazellulärer Matrix, die Akkumulation von Lipiden und als deren Folge die Ausbildung einer arteriosklerotischen Läsion gesehen [21].

In späteren Untersuchungen war jedoch erkennbar, dass nicht nur die anatomische Integrität des Endothels, sondern auch der funktionelle Zustand von eminenter Bedeutung sind [22]. Furchgott und Zawadzki belegten, dass die Dilatation von vaskulären Muskelzellen durch Acetylcholin die Anwesenheit von Endothelzellen erfordert [23]. Sie erkannten, dass Acetylcholin die Freisetzung einer Substanz bewirkt, die zur Entspannung der vaskulären Muskelzellen führt. Diese anfangs als „Endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF) bezeichnete Substanz konnte später als Stickstoffmonoxid (NO) identifiziert werden [24].

Bei Patienten mit minimaler Koronarsklerose, besonders aber bei fortgeschrittenen Koronarstenosen war eine abnorme Vasokonstriktion auf Acetylcholin in koronarangiografischen Untersuchungen darstellbar. Dieser paradoxe vaskuläre Effekt auf Acetylcholin repräsentierte die gestörte vasodilatatorische Funktion der Endothelzellen, die bereits in der frühen Phase der koronaren Arteriosklerose auftritt [25, 26]. Diese und weitere Erkenntnisse führten zur Prägung des Begriffes „endotheliale Dysfunktion“ [22, 27].

Eine Dysfunktion des Endothels führt zum gestörten Gefäßtonus mit verminderter Relaxationsfähigkeit, zur Aktivierung proinflammatorischer Prozesse, einer erhöhten

Permeabilität mit intimaler Akkumulation von Plasmaproteinen, besonders niedrig-dichten Lipoproteinen (LDL-ApoB), und durch die Expression von Zytokinen und Chemoattraktoren zur vermehrten Adhäsionen mononukleärer Leukozyten und Thrombozyten an den Endothelzellen mit Migration von Monozyten in das Subendothelium [28]. Nach der Differenzierung rekrutierter Monozyten zu Makrophagen bewirkt die exzessive Aufnahme akkumulierter, oxydativ modifizierter „Low-Density Lipoproteine (LDL) deren Entwicklung zu Schaumzellen. Makroskopisch wird die Gefäßwand durch Fettstreifenbildungen auffällig (fatty streaks) [29].

Wenn eine Regression der auslösenden Prozesse der endothelialen Dysfunktion nicht erreicht werden kann, führt die weitere Akkumulation und Resorption oxydierter LDL-Partikel zur zytotoxischen Nekrose lipidbeladener Makrophagen und zur extrazellulären Freisetzung von Schaumzelllipiden in das Interstitium mit Bildung eines weichen Lipidkernes [30, 31].

Die intensivierte Expression bioaktiver Moleküle lässt Entzündungszellen vermehrt einwandern, verstärkt inflammatorische Prozesse, die endotheliale Adhäsion von Thrombozyten mit Migration und Proliferation glatter Muskelzellen in der Intima unter Ausbildung einer fibrösen Kappe [32]. Es entwickelt sich eine arteriosklerotische Plaque mit Verdickung der Gefäßwand, stabilisiert durch eine fibröse Abdeckung, die nach der Ausschöpfung kompensatorischer Prozesse, dem Remodeling der Herzkranzgefäße, eine Stenose des betroffenen Gefäßabschnittes bewirkt (siehe Abb. 1).

Je nach physiologischer Relevanz der Stenose kann in Belastungssituationen mit erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf die Verminderung der regionalen Blutflussreserve zu einer ungenügenden Versorgung des Gewebes und damit zu einer Belastungsdyspnoe bei linksventrikulärer Dysfunktion, zu koronar bedingten Herzrhythmusstörungen oder zur Symptomatik einer Angina pectoris unterschiedlichen Schweregrades führen [3]. Durch das Fortbestehen der Inflammation und die Freisetzung proteolytischer Enzyme mit Abbau extrazellulärer Matrix wird bei einer stabilen Plaque die fibröse Kappe ausgedünnt. Es entsteht eine instabile Plaque (siehe Abb. 2), die bei einer Ruptur die Anlagerung thrombotischen Materials ermöglicht, dass einen raschen Gefäßverschluss oder eine distale Embolisation bewirken kann [19, 33, 34].

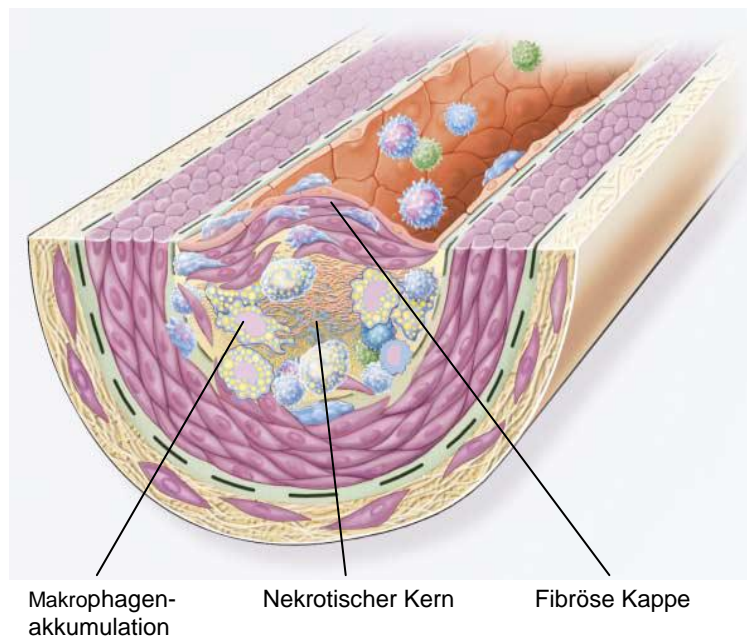


Abbildung 1: Fortgeschrittene Plaque, komplexe arteriosklerotische Läsion  
Mit freundlicher Genehmigung aus Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease, Figur 3 [19], reproduziert, Copyright Massachusetts Medical Society.

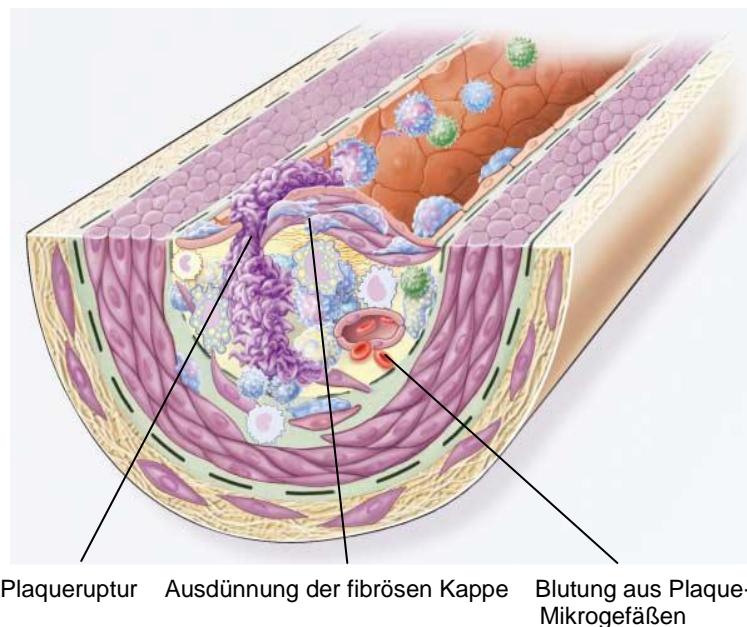


Abbildung 2: Instabile arteriosklerotische Plaque mit Ruptur der fibrösen Kappe und thrombotischen Anlagerungen  
Mit freundlicher Genehmigung aus Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease, Figur 4 [19], reproduziert, Copyright Massachusetts Medical Society.

Ein akutes Koronarsyndrom mit plötzlich einsetzenden Ruhebeschwerden, ein Myokardinfarkt mit der Gefahr einer dauerhaften Linksherzinsuffizienz oder ein plötzlicher Herztod wären die Folge.

## 2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Basierend auf umfangreichen epidemiologischen Studien wurde als Auslöser der pathologischen Modulation von Eigenschaften des Endothels die Einwirkung zahlreicher atherogener Faktoren beschrieben [19, 35-38].

Diese sind beispielsweise:

- Zigarettenrauchen
- Diabetes mellitus
- Arterieller Hypertonus
- Dyslipidämie
- Abdominelle Adipositas
- Psychosoziale Stressoren
- Depressionen, Ängste, geringer sozioökonomischer Status usw.

Weitere Faktoren wie Lebensalter, Aspekte des Lebensstiles (Bewegungsarmut, geringer Konsum von Obst und Gemüse, exzessiver Alkoholgenuss), prokoagulatorische Faktoren, genetische Prädisposition mit früher familiärer Arteriosklerose-manifestation erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung arteriosklerotischer Wandveränderungen [39].

Zur individuellen Risikoabschätzung symptomfreier Patienten wurden in den USA der Framingham-Score, in Deutschland der PROCAM (**PRO**spective **CA**rdiovascular **M**ünster) - Score und abgeleitet von den farblich kodierten Risikotabellen der European Society of Cardiology (ESC), der ESC-Score (Deutschland) entwickelt [38, 40]. Da das Gesamtrisiko vielen Einflüssen unterliegt, kann durch die Einfügung weiterer Parameter, z. B. im CARRISMA (**CA**rdiovascular **RIS**k **MA**nagement)-Algorithmus, das Risikoprofil präzisiert werden [41, 42].

Hochrisikopatienten weisen bereits durchgemachte kardiovaskuläre Erkrankungen, sogenannte Indikatorkrankheiten wie periphere arterielle Verschlusskrankheit, Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Insult, aber auch Diabetes mellitus, chronische



Niereninsuffizienz oder einen hohen Risiko-Score durch das Vorhandensein einer Vielzahl individueller Risiken auf. Für sie wird ein Risiko von ca. 20%, in den nächsten 10 Jahren an einer kardiovaskulären Erkrankung zu leiden bzw. ein 10-Jahres-Risiko > 5%, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben, abgeleitet [38, 43]. Die Ermittlung des kardiovaskulären Risikoprofils ist zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer KHK bei Patienten mit Brustschmerz von großer Bedeutung.

### 2.3 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

Brustschmerz stellt mit einer Prävalenz von 0,7-4% in den hausärztlichen und fachinternistischen Arztpraxen ohne Schwerpunkt einen häufigen Konsultationsanlass dar [44]. Die Ursachen variieren von Erkrankungen mit guter Prognose bis hin zu Erkrankungen mit lebensbedrohlichem Charakter [45].

In epidemiologischen Studien aus dem hausärztlichen Bereich werden bei ca. 8-15% der Brustschmerzpatienten die Symptome durch eine koronare Herzkrankheit verursacht (siehe Tabelle 1).

Unter Berücksichtigung der Besonderheiten einer Arztpraxis muss der untersuchende Arzt bei eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten und unsicheren anamnestischen Informationen schnelle Entscheidungen treffen (siehe Tabelle 2).

Es bestehen bei Patienten mit einer KHK-verdächtigen Symptomatik immer diese Fragen [46]:

1. Ist die beklagte Symptomatik Folge einer myokardialen Ischämie?
2. Wie hoch ist das Risiko für einen Myokardinfarkt in der aktuellen Situation (akutes Koronarsyndrom) und in der Folgezeit?
3. Welche diagnostischen Schritte werden zur Klärung der Symptomatik nötig?

Tabelle 1: Diagnose Brustschmerz in der hausärztlichen Praxis  
1212 Patienten, die ihren Hausarzt mit Brustschmerz aufsuchten

Diagnose	n	%
Thorakalsyndrom	565	46,6
KHK (stabile AP)	135	11,1
Psychogene Störungen	115	9,5
Infekt der oberen Atemwege	98	8,1
Hypertonie	48	4,0
Akutes Koronarsyndrom	44	3,6
Gastroösophagealer Reflux	42	3,5
Trauma	39	3,2
Benigne Magenerkrankungen	26	2,1
Pneumonie	25	2,1
COPD/Asthma	23	1,9
Andere	52	4,3

Quelle: Chest pain in primary care: epidemiology and pre-work-up probabilities.[45]  
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Stefan Bösner.

Tabelle 2: Besonderheiten einer Arztpraxis

<b>Besonderheiten der Arztpraxis in der Abklärung des Symptoms Brustschmerz:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Begrenzte Sprechstundenzeiten mit zeitlichen Einschränkungen in der Nachbeobachtung und der seriellen Laborkontrolle (z. B. Troponine)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduzierte Geräteausstattung (Ruhe-EKG, eventuell Belastungs-EKG, das Echokardiogramm ist nur in der fachinternistischen Arztpraxis verfügbar)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einschränkungen in der Labordiagnostik, Routinelabor am Folgetag, in Akutfällen Schnelltest mit visueller Auswertung zum qualitativen Troponin-Nachweis im Vollblut</li> </ul>

### 2.3.1 Allgemeine Basisdiagnostik

Die Basis der Diagnostik bei Patienten mit Brustschmerz und vermuteter KHK bildet die gründliche Anamneseerhebung zur Erfassung der Symptome mit Beurteilung der Beschwerdecharakteristik, Lokalisation und auslösender Faktoren, der kardiovaskulären Risiken und der Co-Morbiditäten [3].

Die Beantwortung der ersten Frage zur Abklärung thorakaler Beschwerden stellt bereits eine große Herausforderung dar, denn die koronare Herzkrankheit kann sehr vielgestaltig in Erscheinung treten. Sie kann sich symptomatisch als stabile KHK, aber auch asymptomatisch präsentieren, sie kann als akutes Koronarsyndrom mit instabiler Angina pectoris, als akuter Myokardinfarkt, aber auch als plötzlicher Herztod auftreten [43].

Das Leitsymptom der koronaren Herzkrankheit bildet die Angina pectoris [47]. Als Folge einer myokardialen Ischämie ist sie durch thorakale, besonders retrosternale Beschwerden gekennzeichnet, oft wird sie als Enge- oder Druckgefühl beschrieben und von dem Empfinden einer Luftnot und Angst begleitet. Die Beschwerden können in beide Arme, den Rücken, Hals oder Kiefer ausstrahlen. Ältere Patienten, besonders Frauen, bieten nicht selten atypische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Oberbauchschmerzen [47-49].

Es wird zwischen folgenden Formen der Angina pectoris unterschieden [5, 50, 51]:

- Stabile Angina pectoris  
Die Thoraxbeschwerden sind reproduzierbar, treten unter körperlicher oder psychischer Belastung auf und bilden sich in Ruhe oder nach Einnahme von Nitroglyzerin vollständig zurück.
- Instabile Angina pectoris  
Sie ist durch das erstmalige Auftreten schwerer oder in der Häufigkeit, Dauer und Intensität zunehmender Angina-pectoris-Beschwerden, das Auftreten von Beschwerden in Ruhe oder innerhalb von zwei Wochen nach einem Myokardinfarkt gekennzeichnet.

Die stabile Angina pectoris wird mit Hilfe der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS), die instabile Angina pectoris nach der Braunwald-Klassifikation in Schweregrade eingeteilt, wobei letztere keine praktische Bedeutung in Deutschland gewonnen hat [51-53]. Der Übergang von einer instabilen Angina pectoris zum Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebungen (STEMI) oder ohne (NSTEMI) im EKG ist fließend und basiert häufig auf einer intrakoronaren Thrombusbildung an einer rupturierten oder erosiv veränderten, instabilen arteriosklerotischen Plaque mit erheblicher Reduktion des koronaren Flusses. Nicht selten werden diese Ereignisse von distalen Embolien begleitet [54]. Aufgrund des hohen Gefährdungsgrades für einen akuten Myokardinfarkt oder kardialen Tod bedürfen diese Patienten der raschen, notfallmäßig organisierten, stationären Betreuung, um eine schnelle invasive Diagnostik und ggf. perkutane Koronarintervention (PCI) oder koronare Bypass-Operation zu ermöglichen, während die Patienten mit einer stabilen KHK entsprechend den hierfür geltenden Praxisbesonderheiten diagnostiziert und behandelt werden können [3, 54, 55]. Somit sollte nach der Anamneseerhebung, der körperlichen Untersuchung, einer Ruhe-EKG-Schreibung und Laboruntersuchungen (z. B. Troponin-Schnelltest) der Patient ohne Zeitverzug als stabil oder instabil kategorisiert werden [3].

### 2.3.2 Vortestwahrscheinlichkeit

Zum weiteren Management der Diagnostik bei Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit und zur optimalen Verwendung diagnostischer Mittel ist die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK unerlässlich. Gemäß dem Bayes-Theorem ist das Ergebnis einer Untersuchung, die Nachtestwahrscheinlichkeit, nicht nur abhängig von der Sensitivität und Spezifität des Testes, sondern auch eine Funktion der Ausgangswahrscheinlichkeit einer Erkrankung (siehe Tabelle 3) [9].

Tabelle 3: Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK bei Patienten mit stabiler Brustschmerzsymptomatik

Klinische Vortestwahrscheinlichkeit <sup>a</sup> (in %) bei Patienten mit stabilen Brustschmerzsymptomen						
	Typische Angina		Atypische Angina		Nicht-anginöser Brustschmerz	
Alter	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
> 80	93	76	78	47	65	32

<sup>a</sup>Die Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer obstruktiven KHK spiegeln die Schätzungen für Patienten im Alter von 35, 45, 55, 65, 75 und 85 Jahren wider.

- › Patientengruppen in weißen Kästen haben eine Vortestwahrscheinlichkeit < 15% und können daher ohne zusätzliche Untersuchungen weiterbehandelt werden.
- › Patientengruppen in blauen Kästen haben eine Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 15-65%. Bei ihnen kommt ein Belastungs-EKG als initiale Untersuchungsmethode in Frage (wenn die Patienten imstande sind, diese Untersuchung durchführen zu lassen). Wenn die örtliche Expertise und die Verfügbarkeit es erlauben, wäre allerdings in Anbetracht der besseren diagnostischen Charakteristika ein nicht-invasiver bildgebender Test zur Feststellung einer Ischämie zu bevorzugen. Bei jungen Patienten sollte an die Strahlenbelastung mancher Testverfahren gedacht werden.
- › Patientengruppen in hellroten Kästen haben Vortestwahrscheinlichkeiten zwischen 66-85% und sollten daher eine nicht-invasive Bildgebung erhalten, um die Diagnose einer stenosierenden KHK stellen zu können.
- › Patientengruppen in dunkelroten Kästen haben eine Vortestwahrscheinlichkeit > 85%. Bei dieser Gruppe kann man annehmen, dass eine stenosierende KHK vorhanden ist. Diese Patienten benötigen dann nur noch eine Risikostratifizierung.

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung der Leitlinienverwaltung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz - und Kreislaufforschung e.V. (2015) ESC Pocket Guidelines, Management der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK) [56].

Diese als Vortestwahrscheinlichkeit bezeichnete Beurteilung des Arztes für das Vorliegen einer KHK wird neben der Prävalenz einer Erkrankung in der Bevölkerung und den kardiovaskulären Risiken besonders von den Determinanten Alter, Geschlecht, Art und Intensität der beklagten Beschwerden bestimmt [57]. Hierzu bot die ESC 2013 in der Leitlinie zum Management der stabilen koronaren Herzkrankheit Empfehlungen, die in Tabelle 3 abgebildet sind [6, 58]. Da die in der Routine verfügbaren nichtinvasiven bildgebenden Testverfahren eine Sensitivität und Spezifität von ungefähr 85% bieten, sind sie bei intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit (15-85%) besonders aussagekräftig. Bei geringer (< 15%) oder hoher (> 85%) Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK wäre der modifizierende Effekt bei einer hohen Zahl falsch-positiver und falsch-negativer Ergebnisse nicht mehr gegeben [6].

### *2.3.3 Nichtinvasive Diagnostik der chronischen stabilen KHK*

Bei einer KHK mit stabiler Angina pectoris kann die Obstruktion des Gefäßdurchmessers (> 50%) nach Ausnutzung kompensatorischer Prozesse durch ein Remodling der Gefäßwand zu einer Reduktion der koronaren Flussreserve und damit zu einer inadäquaten Sauerstoffversorgung des Myokards führen [47, 59].

Bei sonst normalweiten Koronararterien bewirkt eine umschriebene intermediäre Stenose > 50% bei sehr hoher Belastung, eine 75%ige Stenose bei mittlerer Belastung und eine ca. 95%ige Stenose bei sehr geringer Belastung eine hämodynamische Relevanz [60].

Die Entwicklung einer myokardialen Ischämie kann jedoch von vielfältigen Faktoren wie der Hämodynamik (Blutdruck, LVED), diffuser Plaquelast, Länge der Stenosen, vorhandenen Kollateralen, hämodynamischer Bedeutung weiterer Koronarstenosen, von Veränderungen der Mikrogefäßzirkulation oder Vasospasmen der epikardialen Gefäße modifiziert werden [61-63]. Somit stellt in der KHK-Diagnostik nicht allein der Stenose-, sondern der Ischämienachweis den zentralen Punkt des Bemühens dar [46]. Als Folge der koronaren Obstruktion entwickelt sich bei vermehrtem myokardialen Sauerstoffbedarf das Symptom der Angina pectoris, das den Patienten meist zum Arzt führt. Die Angina pectoris ist jedoch das letzte Phänomen in der Kaskade einer myokardialen Ischämie (siehe Abb. 3).

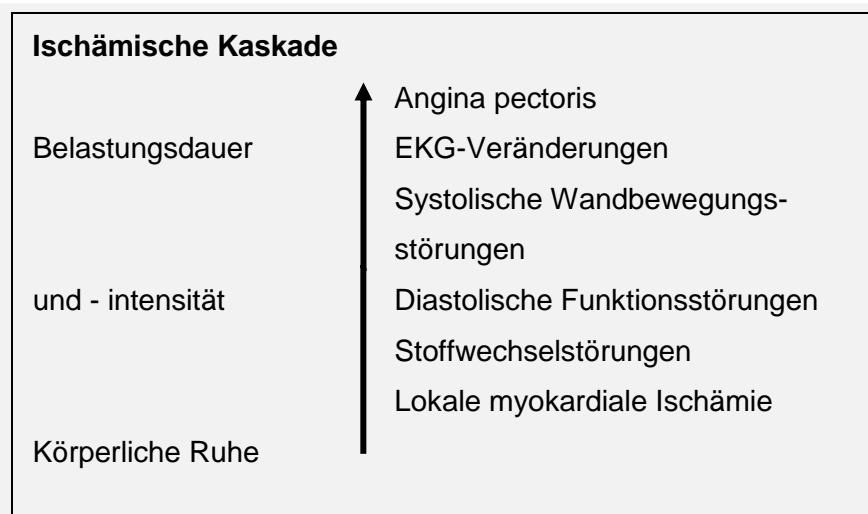


Abbildung 3: Ischämische Kaskade  
 Quelle: Modifiziert nach Detry JM.  
 The pathophysiology of myocardial ischaemia [47]

Der Angina pectoris gehen metabolische Störungen, diastolische und systolische Fehlfunktionen des Myokards und eventuelle EKG-Veränderungen voraus [47].

Die aktuellen Möglichkeiten zum Nachweis einer koronaren Herzkrankheit basieren auf der Darstellung ischämiebedingter Veränderungen der elektrischen Eigenschaften des Myokards (Ruhe-EKG, Belastungs-EKG), der diastolischen und systolischen linksventrikulären Funktion (Stressechokardiografie, Stress-Magnetresonanztomografie) und der myokardialen Perfusion (Myokard-Perfusions-Szintigrafie, Perfusions-Magnetresonanztomografie). Bildmorphologische Informationen zur Koronarsklerose bzw. -stenose werden durch die nichtinvasive Koronarangiografie mit Mehrschicht-computertomografie mittels Koronarkalkbestimmung und Schnittbilddarstellung der Herzkranzgefäße und die invasive Koronarangiografie als Referenzstandard gewonnen [43, 64]. Auch die Magnetresonanztomografie (MRT) lässt begrenzt angiografische Aussagen zu. Der Schwerpunkt der MRT-Diagnostik liegt jedoch im Nachweis von Vitalitätsstörungen des Myokards und weiterer morphologischer Veränderungen, die mit der KHK assoziiert sind [65]. Die Positronen-Emissionstomografie als modernste Technologie erlaubt die Beurteilung der koronaren Perfusion, der myokardialen Vitalität und Morphologie mit einer Untersuchung [66].

Im Rahmen der Frühdiagnostik bei asymptomatischen Patienten, aber auch in der Stufendiagnostik bei Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit (15-85%) für das Vorliegen einer KHK, nehmen Belastungstestuntersuchungen mit oder ohne bildgebendes Verfahren eine herausragende Rolle ein. Sie bieten das in Tabelle 4 beschriebene diagnostische Potential.

Tabelle 4: Diagnostisches Potential nichtinvasiver Belastungsteste zur Erfassung der koronaren Herzkrankheit

Methoden	Sensitivität %	Spezifität %	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert
Belastungs-EKG	68	77	73	KA
Stressechokardiografie	76	88	81	99
Myokardszintigrafie (SPECT)	88	77	85	99
Stress-MRT	89	86	91	78
Perfusions-MRT	90	84	87	KA
CT-Koronarangiografie*	96	86	KA	KA
Stress-PET°	92	81	KA	KA

KA: Keine Angaben

Quelle: Baer FM. Frühdiagnostik der funktionell relevanten koronaren Herzerkrankung [43].

\*Angaben aus „CT-Koronarangiografie versus konventionelle invasive Koronarangiografie bei der KHK-Diagnostik“ [67]

°Angaben aus „Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis [68]

Die Wahl des Verfahrens wird durch seine Nützlichkeitsbewertung bestimmt. In diese fließen die Verfügbarkeit der Methode, das Risiko für den Patienten, die Sensitivität und Spezifität, die Abhängigkeit von der Vortestwahrscheinlichkeit und der Wahrscheinlichkeitsratio sowie die entstehenden Kosten ein [9].



Die Phänomene der Ischämischen Kaskade begründen, warum bildgebende Verfahren, basierend auf einer Beurteilung der Perfusion, der linksventrikulären Wandbewegung und metabolischer Veränderungen sehr viel aussagekräftiger in der Diagnostik der KHK sind. Diese Erkenntnis führte in der aktuellen ESC-Leitlinie zum Management der stabilen koronaren Herzkrankheit zu einer deutlich höheren Bewertung der bildgebenden Ischämiediagnostik im Vergleich zum Belastungs-EKG [6].

#### 2.3.4 Stellenwert der Ergometrie

Das Belastungs-EKG ist in vielen Arztpraxen verfügbar, es bedarf eines geringen technischen Aufwandes, bewirkt keine Strahlenbelastung und ist äußerst kosteneffektiv (siehe Tabelle 5). Im europäischen Raum wird diese Untersuchung meist als Fahrradergometrie durchgeführt.

Tabelle 5: Ambulante Vergütung nichtinvasiver Belastungsteste für Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung

Untersuchungsart	Gebührenordnungsposition	Vergütung
Belastungs-EKG	13251	21,06 EUR
Stressechokardiografie mit physikalischer Belastung	33030	77,82 EUR
Stressechokardiografie mit pharmakologischer Belastung	33031	87,93 EUR
Myokardszintigrafie (SPECT)	17330; 17331; 17363; 40520	361,26 EUR
Perfusions-MRT		Ambulant nicht abrechenbar!
Dobutamin-Stress-MRT		Ambulant nicht abrechenbar!
CT-Koronarangiografie		Ambulant nicht abrechenbar!

Quelle: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, Online-Version, Fassung 01.10.2017, Stand 25.10.2017, Kassenärztliche Bundesvereinigung

Somit ist dieser weit verbreitete Funktionstest bereits aus ökonomischen Gründen in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit unverzichtbar geworden.

Jedoch konnte 1989 in der Metanalyse von Gianrossi et al für das Belastungs-EKG lediglich eine Sensitivität von 68%, eine Spezifität von 77% und eine diagnostische Genauigkeit zur Vorhersage einer KHK von 73% beschrieben werden [69].

Bei koronaren Mehrgefäßerkrankungen, insbesondere Dreigefäßerkrankungen und Stenosen des linken Hauptstammes ist die gewichtete mittlere Sensitivität von 81% bei einer Spezifität von 66% für das Belastungs-EKG besser [70, 71].

Problematisch wird die Diagnostik von koronaren Eingefäßerkrankungen, der rechten, besonders aber des Ramus circumflexus der linken Koronararterie mit einer Sensitivität, die von 25-70% schwankt [72]. Somit kann das Belastungs-EKG eine koronare Eingefäßerkrankung nicht sicher ausschließen.

Geringer ist die Aussagekraft des Belastungs-EKGs auch für Frauen [73].

In der Metanalyse von Kwok et al wurde für Frauen bei einem mittleren Risiko für eine KHK nur eine Sensitivität von 61% und eine Spezifität von 70% beschrieben [74].

In der Publikation von Schannwell et al musste der positive prädiktive Wert des Belastungs-EKGs in Bezug auf die Diagnose einer KHK bei Frauen mit nur 33% gegenüber Männern mit 85% als unzureichend niedrig eingeschätzt werden [75].

Frauen unterscheiden sich in der Epidemiologie gegenüber Männern. Sie entwickeln diese Erkrankung ca. 10 - 15 Jahre später, selten vor der Menopause, sie bieten häufiger eine Eingefäßerkrankung, atypische Symptome, im Ruhe-EKG eine periphere Niedervoltage oder ST-T-Wellen-Veränderungen, besonders unter dem Einfluss endogener Östrogene in den Vorwechselljahren bzw. einer Hormonersatztherapie in der Menopause [76, 77]. Die Veränderungen am Ausgangs-EKG erschweren die Interpretation von ST-Senkungen während der Belastung. So wird durch die geschlechtsspezifischen Besonderheiten bei Frauen in Belastungstesten eine höhere Rate falsch-positiver Ergebnisse erzielt. Auch sind Frauen oft älter, wenn sie einem Test unterzogen werden. Sie bieten nicht selten eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, welche die Möglichkeiten reduziert, eine Ischämie und ST-Senkungen im EKG als Ausdruck einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit herbeizuführen [78].

Tabelle 6: Ursachen für falsch-positive und falsch-negative ergometrische Ergebnisse

Bedingungen für falsch-positive Untersuchungsergebnisse	Bedingungen für falsch-negative Untersuchungsergebnisse
Aortenklappenitium	Submaximale Belastung
Mitralklappenitium	Beta-Blocker-Therapie
Mitralklappenprolaps	Koronare 1-Gefäßerkrankung
Erhöhte linksventrikuläre Masse durch eine hypertrophe Kardiomyopathie oder arteriellen Hypertonus	Kompletter Linksschenkelblock
Kompletter Linksschenkelblock	Männliches Geschlecht
Kompletter Rechtsschenkelblock	Nitrat-Therapie
Wolf-Parkinson-White-Syndrom im jüngeren Alter	Calcium-Kanalblocker
Ruhetachycardie	Hoher belastungsinduzierter, diastolischer Blutdruck
Herzinsuffizienz systolisch oder diastolisch	
Weibliches Geschlecht	
Östrogen-Therapie	
Hypokaliämie, z. B. durch Diuretika	
Digitalis-Therapie	
Anämie	
Pectus excavatum	
Schrittmacherstimulation	

Quelle: Reproduziert aus Higgins JP., Higgins JA. Electrocardiographic exercise stress testing: an update beyond the ST-segment [79]. Copyright 2006, mit Genehmigung von Elsevier.

Die hohe Rate falsch-positiver und falsch-negativer Ergebnisse der Ergometrie erschwert die exakte Beurteilung der Symptomatik des Patienten und macht oft weitere bildgebende Belastungsverfahren nötig (siehe Tabelle 6). Die zusätzlichen Untersuchungen verlängern den Weg der Entscheidungsfindung und erhöhen die Kosten, denn auch bei symptomatischen Patienten mit chronischer KHK besteht zur Erfüllung der Therapieziele das Streben nach einer ausreichenden koronaren Perfusion und somit die Frage zur Notwendigkeit einer invasiven Diagnostik nach individueller Nutzen- und Risikoabschätzung. Durch die geringe Sensitivität der Ergometrie steigt in der Population mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von  $> 65\%$  die Zahl der falschen gegenüber der Zahl der richtigen Testergebnisse. Aus diesem Grunde wird durch die ESC eine Ergometrie zur KHK-Diagnostik nur noch für geeignete Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von 15-65% empfohlen [6].

### *2.3.5 Die Bedeutung biochemischer Marker*

In der ambulanten Diagnostik der chronischen KHK mit stabiler Angina pectoris dienen laborchemische Untersuchungen dem Ausschluss einer Anämie (Hämoglobin), der Bestimmung des Risikoprofils (Lipide, Nüchternblutzucker, HBA1C, Nierenfunktion, etc.) oder als Prediktor für Morbidität und Mortalität (z. B. NT-pro-BNP) bei begleitender kardialer Insuffizienz [5, 80, 81]. In der Frühdiagnostik und prognostischen Einschätzung des akuten Koronarsyndroms wurde bereits eine Vielzahl biochemischer Marker untersucht. Das Problem früherer Marker wie der Aspartat-Aminotransferase, Lactatdehydrogenase, Creatin-Kinase und des Myoglobins waren deren mangelhafte Spezifität für das Myokard und die Erhöhung der Serumspiegel bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen, besonders bei Schädigungen der Skelettmuskulatur [82]. Die Bestimmung des MB-Isoenzym der Creatin-Kinase (CK-MB), das im Herzmuskel in einem höheren Anteil als im Skelettmuskel enthalten ist, erbrachte zwar eine höhere Spezifität, beinhaltete aber weiterhin den Nachteil des Anstieges bei chronischen Erkrankung der Skelettmuskulatur nach Traumata oder Operationen [83-85].

Eine herausragende Bedeutung zum Nachweis einer myokardialen Schädigung erhielten die kardialen Troponine I (cTnI) und T (cTnT). Wegen ihrer hohen Sensitivität und Spezifität wurde die Bestimmung der kardialen Troponine zum

Goldstandard in der Labordiagnostik des akuten Myokardinfarktes [85]. Als konsequente Folge der positiven Erfahrungen in der stationären Notfallmedizin und unter Berücksichtigung der Besonderheiten einer Arztpraxis hielt die Bestimmung der kardialen Troponine außerhalb der routinemäßigen Labordiagnostik als Vollblut-Schnelltest zum qualitativen Nachweis Einzug in den ambulanten Versorgungsbereich [86, 87]. Ihre Bedeutung liegt hier, wie im stationären Versorgungssektor, im Ausschluss des akuten Myokardinfarkts, um eine Differenzierung zwischen stabilen und instabilen Patienten zu ermöglichen.

Da Troponine myokardiale Zellnekrosen erst mit einer Zeitverzögerung nach Beginn der Symptomatik abbilden, bestand der Bedarf nach neuen Markern und Assays mit hoher analytischer Sensitivität zur schnelleren Identifizierung von Risikopatienten. So wurden die hochsensitive kardiale Troponinbestimmung (hs-cTn) mit hoher Messgenauigkeit an der Entscheidungsgrenze und Copeptin, ein Marker für endogenen Stress, hochinteressant [88].

## 2.4 Kardiale Troponine

### 2.4.1 Struktur und Funktion

Die kontraktile Einheit der quergestreiften Muskulatur des Herzens ist das Sarkomer, die morphologische Untereinheit der in hoher Zahl aneinandergereihten Myofibrillen des Myozysten. Das Sarkomer enthält dicke und dünne Filamente. Die dicken Filamente bestehen hauptsächlich aus Myosin und den zugehörigen Bindungsproteinen, die dünnen Filamente aus Aktin und den regulatorischen Proteinen Tropomyosin und Troponin [89].

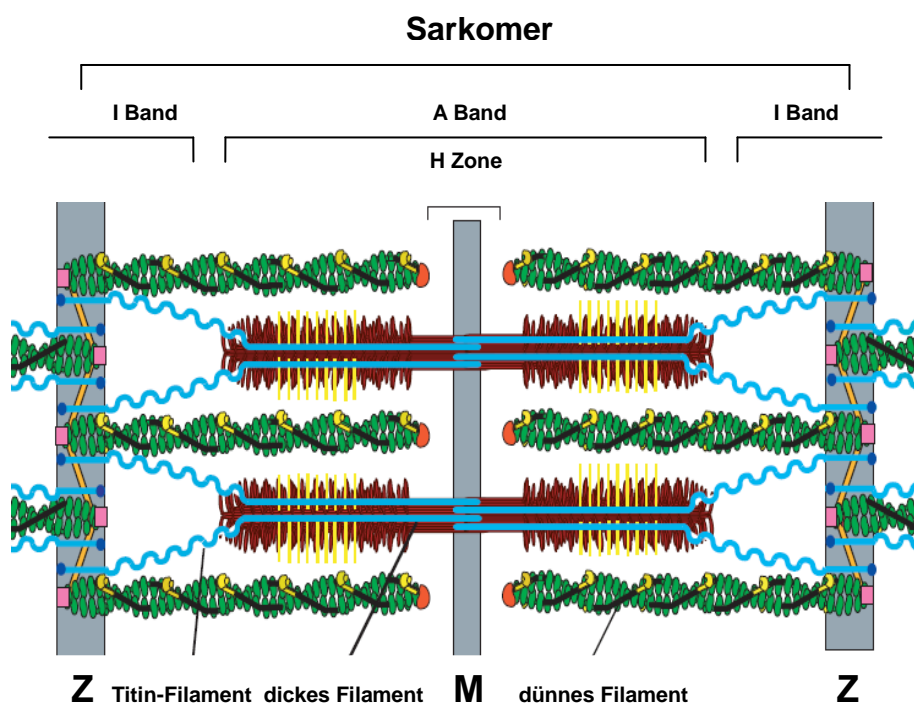


Abbildung 4:

Schematische Darstellung eines Sarkomers Aktin (grün), Myosin (braun). Die dicken Filamente bestehen hauptsächlich aus Myosin, die dünnen Filamente aus Aktin und den regulatorischen Proteinen Troponin und Tropomyosin (schwarze Linien auf den dünnen Filamenten). Titin (türkis), das größte menschliche Protein, zentriert die dicken Filamente im Sarkomer und bindet sie an die Z-Scheiben, die morphologische Begrenzung des Sarkomers. Tropomodulin (rot), Myosin-Bindungsprotein (gelb)

Quelle: Reproduziert aus Gregorio, C. C.; Antin, P. B. To the heart of myofibril assembly, Figur 1 [89]. Copyright 2000, mit Genehmigung von Elsevier.

Tropomyosin (Tm) und Troponin (Tn) des dünnen Filamentes vermitteln durch Kalziumionenaktivierung die kontraktile Funktion der quergestreiften Muskulatur [90-92]. Bereits 1963 wies Setsuro Ebashi auf eine 3. Proteinkomponente in der Feinsteuerung der Superpräzipitation von natürlichem Actomyosin durch Kalziumionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ) hin und entdeckte den Troponinkomplex [93, 94]. Das globuläre Protein Troponin (Tn) besteht aus 3 Untereinheiten, dem Troponin C (TnC), Troponin I (TnI) und Troponin T (TnT) [95].

Troponin C (18 kDa) bindet aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzte  $\text{Ca}^{2+}$  und ist der  $\text{Ca}^{2+}$ -Sensor des dünnen Filamentes [96]. TnC besitzt zwei globuläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindedomänen, eine  $\text{NH}_2$ -terminale und eine  $\text{COOH}$ -terminale Region, verbunden durch eine lange  $\alpha$ -Helix. Jede Region hat zwei  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindestellen. Im Unterschied zur skelettalen Isoform (sTnC) sind in der im Herzen exprimierten Isoform des TnC (cTnC) durch Aminosäureaustausch an der Bindungsstelle I nur drei statt 4  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindungsstellen (II-IV) funktionsfähig [97, 98]. Die Bindungsstellen der  $\text{COOH}$ -terminalen Seite (III+IV) haben eine hohe  $\text{Ca}^{2+}$ -, aber auch  $\text{Mg}^{2+}$ -Affinität und nehmen nicht an der Regulation der Muskelkontraktion teil. Diese Standorte sind von struktureller Bedeutung, da sie die TnC-TnI-Interaktionen intensivieren [99]. Die  $\text{NH}_2$ -terminalen Bindestellen (I+II) mit geringerer Affinität für  $\text{Ca}^{2+}$  sind die eigentlichen „physiologischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Trigger“.

Troponin I (22,5 kDa) bindet an TnC, TnT und Aktin. Es hält den Troponinkomplex zusammen. Seinen eigentlichen Namen erhielt es jedoch durch seine inhibitorischen Fähigkeiten. Ohne die Anwesenheit von  $\text{Ca}^{2+}$  bindet TnI an die  $\text{NH}_2$ -terminale Region von Aktin und hemmt die Hydrolyse von Adenosintriphosphat für eine kraftvolle Muskelkontraktion. Ebenfalls bestehen Interaktionen zwischen der  $\text{NH}_2$ -terminalen Helix von TnI und der zentralen Helix von TnC sowie dem  $\text{COOH}$ -Terminus von TnT [95, 100, 101].

Troponin T (37 kDa) ist ein asymmetrisches Molekül, das den Troponinkomplex an Tropomyosin (Tm) und somit an Aktin bindet. TnT besteht aus einer globulären  $\text{COOH}$ -terminalen (TnT2) und einer langgestreckten  $\text{NH}_2$ -terminalen Region (TnT1). Die  $\text{COOH}$ -terminale Region interagiert mit TnC, TnI, und mit zentralen Abschnitten von Tm, während der  $\text{NH}_2$ -Terminus an die  $\text{COOH}$ -terminale Region von

Tropomyosin und dem NH<sub>2</sub>-Terminus des angrenzenden Tropomyosins bindet [101, 102].

In der Diastole, ohne die Anwesenheit von Ca<sup>2+</sup>, ist TnI fest an Aktin gebunden und inhibiert die ATPase-Aktivität der Myosinquerbrücken zu einem benachbarten Aktinfilament. Durch die Bindung von Ca-Ionen an TnC werden die Bindungen zwischen der NH<sub>2</sub>-terminalen Domäne von TnC mit TnI verstärkt und die TnI-Bindungen mit Aktin auf den COOH-Terminus von TnC umgeschaltet. Dieser Prozess führt zur Schwächung der Bindung von TnI zu Aktin. Durch die stärkere Bindung von TnI an TnC bewegt sich TnI ca. 1,5 nm auf dem Aktinfilament und gibt belegte Aktinbindungsstellen frei. Die Konformitätsänderungen des Troponinkomplexes haben über die TnT-Bindung zum Tropomyosin auch eine Änderung der Position von Tropomyosin auf dem Aktinfilament zur Folge. Da sich die Tropomyosinmoleküle in einer Head-To-Tail-Konfiguration entlang der Aktinfilamente überlappen, verstärkt TnT die Weitergabe der Ca<sup>2+</sup>-induzierten Veränderungen zur Schwächung der inhibitorischen Prozesse auf benachbarte Aktinregionen. Die Freigabe von Bindungsstellen auf dem Aktinfilament und die Schwächung der Hemmung der ATPase-Aktivität schalten den Prozess der Muskelkontraktion, den Actomyosin-Querbrückzyklus ein [91, 103, 104].

#### 2.4.2 Kardiospezifität der Troponine

Die Troponine der quergestreiften Muskulatur des Skeletts und des Herzens werden durch separate Gene codiert, in den einzelnen Muskelgruppen unterschiedlich exprimiert, entwicklungsabhängig und funktionell reguliert [95, 105].

Es werden drei Isoformen von Troponin T und Troponin I unterschieden, je zwei Isoformen der Skelettmuskulatur (slow-twitch und fast-twitch) und eine kardiospezifische Isoform (cTnT, cTnI). Troponin C existiert in 2 Isoformen, eine für die fast-twitch Skelettmuskulatur und eine, die sowohl im Myokard als auch in der slow-twitch Skelettmuskulatur hervorgebracht wird [103, 106].

Kardiales und skelettales TnT werden im fetalen Herzen gleichzeitig exprimiert. Einige fetale Isoformen des kardialen Troponin T entstehen durch alternatives Splicing, diese sind jedoch nur zeitweise vorhanden [107, 108]. In der perinatalen Periode wird die Bildung skelettaler TnT-Isoformen im kardialen Myozyten herunter-



die Expression von kardialem TnT hochreguliert. Die Expression von cTnT in Skelettmuskelzellen wird während der pränatalen Entwicklung supprimiert. Das fetale humane Myokard enthält vorwiegend slow-twitch skelettales TnI, das in den ersten 9 Monaten postnatal durch kardiales TnI ersetzt wird [109]. Humanes kardiales Troponin I kann nur im Myokard, weder im Skelettmuskel noch in anderen Geweben exprimiert werden [110, 111]. Da nach der Geburt unterschiedliche Isoformen von TnT und TnI in der Herz- bzw. Skelettmuskulatur gebildet werden, liegt eine hohe Gewebespezifität vor.

#### *2.4.3 Troponine als Biomarker*

Die Troponine T und I weisen signifikante Unterschiede in der Aminosäuresequenz auf, sind somit immunologisch unterscheidbar und ermöglichen durch den Einsatz monoklonaler Antikörper, die Differenzierung der skelettalen und kardialen Isoformen sowie die quantitative Bestimmung von cTnT und cTnI durch hochspezifische Assays [112]. Da identisches Troponin C im Myokard und in der slow-twitch Skelettmuskulatur exprimiert wird, war die Arbeit an Assays für TnC nicht sinnvoll [113].

Seit der Erstbeschreibung der Messung kardiospezifischer Isoformen von cTnT (Katus et al 1989) und cTnI (Bodor et al 1992) entwickelten sich die kardialen Troponine zum bevorzugten Biomarker in der Labordiagnostik des akuten Myokardinfarktes [114-116]. Kardiale Troponine sind im Myozyten zum großen Teil strukturell an die Sarkomere gebunden und liegen zu einem geringen Teil (5-8% der Gesamtmenge) als freier zytosolischer Pool oder nur schwach an die Myofilamente gekoppelt vor [117, 118]. Eine Schädigung der Sarkolemm-Membran des Kardiomyozyten führt zu einer initialen Freisetzung der Troponine aus dem zytosolischen Pool in das kardiale Interstitium. Dem schließt sich bei einer myozytären Nekrose mit irreversibler Degradation des kontraktilen Apparates eine protrahierte cTn-Freisetzung an, die je nach Größe der Verletzungszone im Fall von cTnT bis 2 Wochen dauern kann [119, 120]. Die Bestimmung der Troponine lässt im Vergleich mit früheren kardialen Markern nicht nur eine sensitivere Diagnostik nach verzögerter Vorstellung des Patienten, sondern als Strukturprotein durch Messungen am 3.- 4. Tag nach dem akuten Ereignis auch Hinweise auf die Infarktgröße und die Prognose zu [120, 121].

Eine der wichtigen Empfehlungen der universellen Definition des Myokardinfarktes war 2007 die einheitliche Messung der Troponin-Konzentrationen an der 99-sten Perzentile der herzgesunden Referenzpopulation mit einem Variationskoeffizienten von weniger als 10%, da mit den bisherigen Troponin-Tests die Messgenauigkeit im Bereich niedriger Troponin-Konzentrationen ungenügend war (siehe Tabelle 7) [116]. Mit der Einführung neuer, hochsensitiver Assays war es nun möglich, mit hoher Messgenauigkeit an der Entscheidungsgrenze (<10% VC an der 99-sten Perzentile) deutlich niedrigere Troponin-Konzentrationen zu bestimmen, die mit früheren Testgenerationen nicht erfasst werden konnten [122-125].

Tabelle 7: Analytische Charakteristik hochsensitiver kardialer Troponin-Assays

Analytische Charakteristik hochsensitiver kardialer Troponin Assays
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analytischer Variationskoeffizient &lt; 10% am 99-sten Perzentil der Konzentrationen, die in einer gesunden Referenzpopulation gemessen wurden</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analytische Nachweisgrenze im einstelligen Bereich oder niedriger</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Angabe der Testresultate in ng/L (pg/mL)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachweisbare Troponine in einem signifikanten Anteil der Referenzpopulation</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Geringe analytische Interferenzen</li> </ul>

Quelle: Thygesen K., Mair J., Giannitsis E. et al.  
How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care [123].

Die hochsensitiveren Tests gestatten nicht nur eine frühere Diagnosestellung des Myokardinfarktes ab Symptombeginn, von der Patienten durch eine rasche und aggressive Behandlung profitieren, sondern sie bieten auch Hinweise auf das Mortalitätsrisiko von Patienten mit stabiler KHK [17].

Omland et al zeigten in der PEACE-Studie (**P**reventing of **E**vents with **A**ngiotensin **C**onverting **E**nzym **I**nhibition) an 3679 Patienten mit stabiler KHK, dass bereits 97,7% der Patienten Troponinkonzentrationen oberhalb der messbaren Troponingrenze

(LoD) aufwiesen. 11,1% der Patienten boten Troponinkonzentrationen an oder über der 99-ten Perzentile der gesunden Referenzpopulation. Mit zunehmender Höhe des Troponinspiegels stiegen das Risiko für die Entwicklung einer kardialen Insuffizienz und die kardiovaskuläre Mortalität.

Ebenfalls zeigten in der KAROLA-Studie (Langzeiterfolge der **KARdiOLOGischen Anschlussheilbehandlung**) König et al in einer 8-jährigen Nachbeobachtungsphase an Patienten nach akutem kardiovaskulärem Ereignis oder koronarer Bypass-Operation einen deutlichen Zusammenhang zwischen erhöhten cTnT-Spiegeln und einem kardiovaskulären Zweitereignis auf [126].

Stabile asymptomatische oder symptomatische Phasen der KHK können von Phasen des akuten Koronarsyndroms unterbrochen werden. Mikroinfarkte durch intrakoronare Thrombenbildungen bei vulnerablen Plaque, Vasokonstriktion an dynamischen Stenosen oder eine mikrovaskuläre Dysfunktion verschlechtern bei scheinbar stabiler KHK die Prognose [6].

Obwohl Troponine als Nekrosemarker meist unter dem Verdacht eines akuten Koronarsyndroms gemessen werden, ist deren Erhöhung im peripheren Blut als Ausdruck einer myokardialen Schädigung jedoch nicht zwangsläufig die Folge einer vaskulär bedingten Ischämie. Es gibt zahlreiche kardiale und nichtkardiale Ursachen für minimale oder akute myozytäre Schäden, wie akute oder chronische Herzinsuffizienz, tachycarde oder bradycarde Rhythmusstörungen, Myokarditis, Lungenembolie, akute oder chronische Niereninsuffizienz, Zerebralinfarkt, Sepsis, kardiale Traumata und vieles mehr, die im klinischen Kontext Berücksichtigung finden müssen [16]. So können die hochsensitiven Tests zwar nicht die Ursachen der Zellschäden definieren, sie können sie aber früher identifizieren. Die neue Qualität der frühen Detektion kardialer Schädigungen bietet somit nicht nur Verbesserungen in der Frühdiagnose oder des schnelleren Ausschlusses des akuten Myokardinfarktes, sie eröffnet auch weitere Möglichkeiten in der Risikostratifizierung anderer kardialer und nichtkardialer Erkrankungen, die mit einer Herzmuskelzellschädigung einhergehen [125].

## 2.5 Copeptin

### 2.5.1 *Eigenschaften und Synthese*

Die Aktivierung der Stress-Systeme ermöglicht Individuen eine Reaktion auf innere oder äußere Einflüsse (Stressoren), die die Homöostase stören oder gefährden, um die Balance der körpereigenen Prozesse zu erhalten bzw. wiederherzustellen und ihre Überlebenschancen zu verbessern [127].

Zu den bedeutsamsten Stresssystemen gehören das Sympathikus-Nebennierenmark-System und die hypothalamisch-hypophysär-adrenocorticale Achse mit dem Arginin-Vasopressin-System.

Arginin-Vasopressin (AVP) ist in der Steuerung der kardiovaskulären Homöostase ein wichtiges Peptidhormon. Es wird als Vorläufermolekül des aus 164 Aminosäuren bestehenden Prä-Pro-Arginin-Vasopressins (Prä-Pro-AVP) in den magnozellulären Neuronen des Nucleus supraopticus und des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus synthetisiert. Es enthält AVP, Copeptin, Neurophysin II und ein Signalpeptid [128, 129]. Nach Abtrennung des Signalpeptids werden während des axonalen Transportes in den Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse) mit Konfiguration der bioaktiven Form von AVP aus dem Pro-Arginin-Vasopressin während der enzymatischen Prozessierung die Peptide AVP, Copeptin und Neurophysin II abgespalten und auf osmotische bzw. hämodynamische Reize aus der Neurohypophyse sezerniert [130, 131]. Ebenfalls wird Prä-Pro-AVP neben dem Corticotropin releasing-Hormon (CRH) in den parvozellulären Neuronen des Hypothalamus exprimiert, die mit ihren Axonen in die äußere Schicht der Eminentia mediana projizieren und über das Portalsystem ausgelöstes AVP in den Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) abgeben, um auf die dortigen endokrinen Zellen Einfluss zu nehmen. Somit führt die Stimulation der corticotropen Zellen in der Adenohypophyse durch CRH und AVP zu einer vermehrten Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) und letztendlich zur Sekretion des Stresshormons Cortisol [132, 133].

AVP allein hat auf die stressinduzierte ACTH-Sekretion jedoch nur einen geringen sekretorischen Einfluss, dieser unterliegt vielmehr synergistischen Effekten zum CRH und erlaubt somit eine höhere Variabilität der Stressreaktion [134].

Copeptin ist der C-terminale Teil des Precursor-Moleküls von AVP, das während der Reifung von Pro-AVP freigesetzt wird. Es ist ein glykosyliertes Peptid, bestehend aus 39 Aminosäuren, das erstmalig 1972 durch Holwerder beschrieben wurde [135]. Die physiologische Bedeutung von Copeptin ist nicht sicher geklärt. Möglicherweise spielt Copeptin zusammen mit Neurophysin II eine Rolle in der räumlichen Faltung und bei der proteolytischen Reifung von Pro-AVP während des axonalen Transportes in die Hypophyse [128, 136].

### *2.5.2 Physiologische Wirkung von AVP/Copeptin*

Arginin-Vasopressin ist ein Nonapeptid, auch bekannt als antidiuretisches Hormon (ADH). Es hat eine große Bedeutung in der Regulation physiologischer Funktionen, wie der renalen Wasserreabsorption, der kardiovaskulären Homöostase, der hormonellen Sekretion aus der Adenohypophyse, aber auch im Bereich des sozialen und emotionalen Verhaltens [137, 138]. Nach Freisetzung in den Blutkreislauf durch einen Anstieg der extrazellulären Osmolalität, eine Reduktion des Blutvolumens oder eine Verminderung des Blutdruckes entfaltet es zelluläre Effekte durch die Bindung an drei G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, den besonders vaskulär auftretenden V1a-, den neuroendokrinen V1b- und den renalen V2-AVP-Rezeptoren [139, 140].

Die V1a-Rezeptoren finden sich in hoher Zahl an den glatten Gefäßmuskelzellen und induzieren eine Vasokonstriktion durch die intrazelluläre Calcium-Ionen-Freisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum (IP<sub>3</sub>-Wirkung) infolge Stimulation der Phospholipase C mit Spaltung des Membranlipids Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat in die Signalbotenstoffe Diacylglycerol und Inositoltrisphosphat [141, 142]. So wirkt AVP bei Erkrankungen mit vasodilatatorischem Schock in hohen Plasmakonzentrationen blutdruckstabilisierend [143, 144].

Die V1b-Rezeptoren sind besonders im ZNS und den corticotrophen Zellen der Adenohypophyse angesiedelt. Sie nehmen Einfluss auf die Freisetzung des ACTH in Stresssituationen, aber auch auf die Sekretion anderer Hormone, wie zum Beispiel das Insulin, Angiotensin oder das atriale natriuretische Peptid [145-147].

Für die antidiuretischen Wirkungen an den Nieren sind die V2-Rezeptoren verantwortlich. Durch ihre Konzentration an den Zellen der Sammelrohre bewirken die

aktivierten AVP-Rezeptoren einen Anstieg des intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphatniveaus (cAMP) mit Aktivierung der Proteinkinase A, die Stimulation der Transkription von mRNA zur Biosynthese von Aquaporin 2, die Phosphorylation von Aquaporin-2-Tetrameren und den Transport der Aquaporin-2-Vesikel zur apikalen Plasmamembran der Zellen des Sammelrohres mit deren Verschmelzung. Die gebildeten Aquaporinkanäle ermöglichen entsprechend dem osmotischen Gradienten den Durchtritt von Wasser durch die Zellmembran und die vermehrte Rückresorption von Flüssigkeit aus dem Harn, die nun dem Blutvolumen zur Verfügung steht [148]. Über die Interaktionen mit den spezifischen AVP-Rezeptoren an anderen Gewebestrukturen werden weitere, vielfältige Effekte vermittelt, die dem Überleben des Individuums dienen [127, 137].

### *2.5.3 Copeptin als Biomarker*

Trotz der vielfältigen Funktionen von AVP als Aktivator der endokrinen Stressreaktion fand es aufgrund erheblicher Probleme in der Labordiagnostik keinen Eingang in die klinische Routine. AVP hat eine in-vivo-Halbwertszeit von lediglich 24 min, über 90% des zirkulierenden AVP bindet an Thrombozyten und es ist im Plasma bei -20°C bereits sehr instabil. Die komplexen AVP-Assays benötigen eine Analysedauer, die für die Routinediagnostik inakzeptabel ist.

Copeptin, der C-terminale Teil des Pro-AVP ist dagegen bei Raumtemperatur im Serum oder Plasma für mindestens 7 Tage ein stabiles Peptid und wird äquimolar zu AVP abgegeben [149]. Es lässt sich zuverlässig mit einem weniger aufwendigen Assay innerhalb von 20 Minuten messen [150]. Somit wurde Copeptin ein stabiler und sensitiver Surrogatmarker für die Freisetzung von AVP. Neben seinem diagnostischen Nutzen in der Endokrinologie bei Patienten mit Diabetes insipidus oder dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) wurde der Anstieg von Copeptin im Blut nach Myokardinfarkt hochinteressant [140].

Da die kardialen Troponine, die den Goldstandard für den Nachweis myokardialer Nekrosen darstellen, erst mit einer Zeitverzögerung, im Falle von cTnT innerhalb von 2-3 Stunden nach Symptombeginn ansteigen, bestand das Bedürfnis nach einem Marker, der schnell anspricht und die Zeit bis zur Sicherung oder dem Ausschluss eines Myokardinfarktes verkürzt.

Jeder Myokardinfarkt ist für den Körper ein starker Stressor und entsprechend wird die hypothalamisch-hypophysär-adrenocorticale Achse aktiviert. Kahn et al konnten an 980 Herzinfarktpatienten nachweisen, dass Copeptin als Surrogatmarker für endogenen Stress bereits unmittelbar nach Beginn der Brustschmerzsymptomatik ansteigt, den Höhepunkt am ersten Tag erreicht und in den folgenden 3 - 5 Tagen auf ein stabiles, gegenüber gesunden Personen noch erhöhtes Plateau absinkt [151].

In der APACE-Studie (**A**dvantageous **P**redictors of **A**cute **C**oronary syndrome **E**valuation), aber auch durch Keller et al wurde Copeptin zunächst als früher Marker in der Kombination mit einem konventionellen Troponin T-Test bei der Diagnose des akuten Myokardinfarktes evaluiert [152, 153]. Besonders auffällig wurden in der Studie von Keller et al, in der 1386 Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom eingeschlossen wurden, die Verbesserung der c-Statistik für cTnT allein von 0,84 auf 0,93 in der Kombination mit Copeptin [153].

Durch die Verwendung eines hochsensitiven cTnT-Testes in Kombination mit Copeptin konnte in einer Untersuchung von Giannitsis et al an Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom der negative prädiktive Wert auf 99,03% gesteigert werden [154].

In einer jüngst veröffentlichten multizentrischen Studie durch Möckel et al wurde die Möglichkeit dargelegt, durch eine einzige kombinierte Messung von Copeptin und (hs-) kardialen Troponin bei Patienten mit dem Verdacht eines akuten Koronarsyndroms und niedrigem bis mittlerem Risiko den akuten Myokardinfarkt sicher auszuschließen und diese Patienten frühzeitig ambulant zu führen [155].

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse bietet die kombinierte Bestimmung von cTnT und Copeptin eine Strategie zum schnelleren Ausschluss eines akuten Koronarsyndroms [154]. Dies wurde auch in die 2015 aktualisierten Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Streckenhebungen (NSTEMI) im EKG übernommen [156].

Eine solche Strategie könnte auch der Entscheidung des ambulant tätigen Arztes mehr Sicherheit geben, da serielle Troponin-Bestimmungen in der Arztpraxis nur selten umsetzbar sind und hochsensitive Messverfahren nicht zur Verfügung stehen. Sie würde einen Weg darstellen, die Notaufnahmen der Krankenhäuser durch das bessere Erkennen von Patienten mit niedrigem Risiko zu entlasten. Neben den Untersuchungen zum akuten Koronarsyndrom konnte Copeptin im Vergleich mit

NT-proBNP als ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz klassifiziert werden [157]. Ähnliche Hinweise ergaben sich auch bei der komplementären, hochsensitiven Bestimmung von kardialen Troponinen und Copeptin [158].



### **3 Fragestellung der Studie**

Bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit ist eine sichere Ein- bzw. Ausschlussdiagnostik der Schlüssel für die Verbesserung der Effizienz in der Arztpraxis mit ihren personellen, zeitlichen und diagnostischen Besonderheiten. Das weitverbreitete Belastungs-EKG stellt die kostengünstigste, nichtinvasive Methode zur initialen Diagnostik der koronaren Herzkrankheit dar. Durch ihre zahlreichen Limitationen verliert es jedoch zunehmend an Akzeptanz [6]. Resultierend aus den Erfahrungen mit den Biomarkern Copeptin und Troponin in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms und unter Berücksichtigung der Besonderheiten ihrer Kinetik lassen sich additive Effekte für physikalische Belastungstests zum Nachweis einer myokardialen Ischämie vermuten.

Die Zielsetzung dieser Studie, durchgeführt in einer fachinternistischen Arztpraxis, war die Beantwortung der folgenden Frage:

Kann durch die zusätzliche Messungen von kardialem Troponin T mit einem hochsensitiven Assay und Copeptin die diagnostische Genauigkeit der Fahrradergometrie bei Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit verbessert werden?

## 4 Studiendesign, Patienten und Methodik

### 4.1 Genehmigung der Ethikkommission

Das medizinisch-wissenschaftliche Vorhaben zur Prüfung des Einflusses von Biomarkermessungen auf die Sensitivität und Spezifität der Ergometrie bei Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit wurde den zuständigen Ethikkommissionen der Charité - Universitätsmedizin Berlin und der Landesärztekammer Brandenburg vorgestellt und von diesen genehmigt. Die Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg (AS 69(a)/2008 br-ne) orientierte sich im Beratungsverfahren an den ICH-GCP-Richtlinien. Die genehmigte Studie wurde während ihrer Umsetzung unter dem Akronym „BIC-4“ (Biomarkers in Cardiology - 4) geführt.

### 4.2 Auswahl der Patienten und Studienaufbau

Von August 2008 bis Mai 2011 wurden in meiner fachinternistischen Arztpraxis in Eberswalde von 1730 Patienten, die aus sehr unterschiedlichen Gründen von ihren Hausärzten zur Ergometrie überwiesen wurden, 165 Patienten in die Studie eingeschlossen. Voraussetzung war die Fragestellung nach einer kardialen Ischämie. Es wurde Wert darauf gelegt, dass die Patienten anamnestische Hinweise auf eine symptomatische stabile KHK oder multiple Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK boten.

Einschlusskriterien für die Patienten waren:

- Volljährige, einwilligungsfähige Patienten
- Indikation zur Ergometrie mit der Fragestellung nach einer kardialen Ischämie
- Beschwerden, die auf eine Ischämie hinweisen und/ oder
- KHK nicht bekannt, aber mindestens 2 der folgenden Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit:
  - Diabetes mellitus
  - Arterieller Hypertonus
  - Hyperlipidämie
  - Zigarettenrauchen
  - Positive Familienanamnese für eine KHK

Ausschlusskriterien für die Patienten waren:

- Alter unter 18 Jahren
- Überweisung zum ergometrischen Belastungstest aus anderen Gründen als zum Nachweis einer myokardialen Ischämie
- Ergometrische Verlaufsdiagnostik im Rahmen des DMP „Koronare Herzkrankheit“ ohne KHK-typische Symptome in den vergangenen Monaten
- Instabile kardiale Situationen, z. B. dekompensierte Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, symptomatische schwere Aortenklappenstenose, tachycarde absolute Arrhythmie, bradycarde Rhythmusstörungen
- Bekannter kompletter linksfaszikulärer oder bifaszikulärer Block
- Permanente Schrittmacherstimulation
- Begleiterkrankungen oder eine körperliche Leistungsfähigkeit, die einen Belastungstest verbieten
- Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit < 15% für das Vorliegen einer KHK
- Lebenserwartung voraussichtlich <6 Monate
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung

Alle in dieser Studie eingeschlossenen Personen erklärten nach dem Erhalt eines Informationsdokumentes mit anschließendem Aufklärungsgespräch schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme und zur Speicherung pseudonymisierter, personenbezogener Daten zum Zwecke der Verwaltung, Durchführung der Studie und statistischen Auswertung.

In einem standardisierten Frage- und Dokumentationsbogen (Case Report Form) wurden alle studienrelevanten Informationen erfasst.

Eine Follow-up-Erhebung erfolgte nach 3 Monaten.

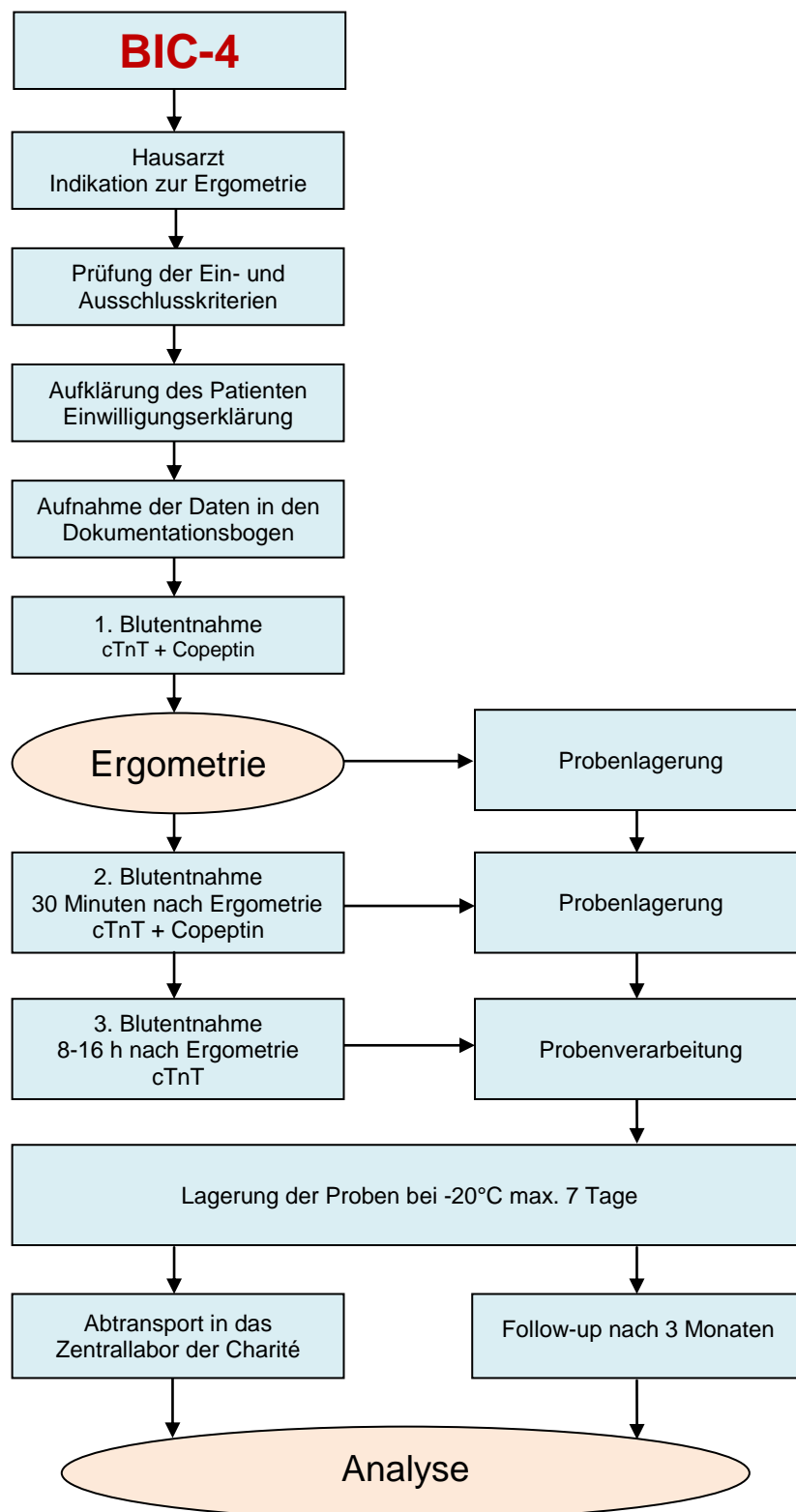


Abbildung 5: Aufbau der BIC-4-Studie

### 4.3 Der Fragebogen (CRF)

Von jedem Patienten wurden vor Beginn der Ergometrie folgende Angaben erfragt und im CRF-Bogen dokumentiert:

- Alter, Geschlecht, Ethnizität, Größe, Gewicht
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- KHK-spezifische Symptome
- Anamnese unter besonderer Berücksichtigung kardialer Diagnosen, koronarer Interventionen, aber auch sonstiger Vorerkrankungen
- Aktuelle Medikation
- Falls vorhanden, Echokardiografiebefund im letzten Monat, Vorbefund einer Koronarangiografie mit oder ohne Intervention

Zu den anamnestischen Daten erfolgte die Einarbeitung der Messwerte und der Ergebnisse der Ergometrie, der anschließend erfragten Befunde der Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie und der Resultate der telefonischen Befragung nach einer 3-monatigen Nachbeobachtungsphase.

Da die Untersucher in der angiografischen Beurteilung des Stenosegrades der Koronararterien nicht selten unterschiedliche Beschreibungsformen wählten, wurde die in Tabelle 8 genannte Gliederung aus der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Diagnostische Herzkatheteruntersuchung, zur Anpassung an den Standard des CRF-Bogens genutzt [159].

Sonstige prozentuale Angaben der Untersucher wurden nach den Rundungsregeln angepasst.

Tabelle 8: Semiquantitative Beurteilung koronarer Gefäßstenosen

<b>Stenosegrad %</b>	<b>Semiquantitativer Schweregrad</b>
<25%	Wandunregelmäßigkeiten
25-49%	geringgradige Stenose
50-74%	mittelgradige Stenose
75-89%	hochgradige Stenose
>90%	höchstgradige Stenose
99%	subtotaler (funktioneller) Verschluss
100%	kompletter Verschluss

Quelle: Hamm CW. et al. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung [159]

#### 4.4 Durchführung der Ergometrie

Die Durchführung der Ergometrie orientierte sich an der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [160].

Mit der Vergabe des Untersuchungstermins erhielt jeder Patient ein Informationsblatt zum Ablauf des Belastungstestes. Er wurde aufgefordert, eine Digitalis-Behandlung, wenn klinisch vertretbar, 2 Wochen, eine Nitrat-Therapie 1 Woche und eine  $\beta$ -Blocker-Therapie am Abend vor der Untersuchung zu beenden.

Der Belastungstest erfolgte symptomlimitiert, als Fahrradergometrie in sitzender Position mit 12 simultan, während der gesamten Untersuchungszeit aufzeichnenden Standardableitungen.

Nach Anlage der Elektroden, Analyse des Oberflächen-EKGs, Messung des Blutdruckes und einer 2-minütigen Ruhephase begann der Arbeitsversuch initial mit 50 Watt, gefolgt von einer Steigerung der Belastung um jeweils 25 Watt alle 2 Minuten. Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich und der Blutdruck zum Ende jeder Laststufe gemessen. Nach Beendigung der Belastung schloss sich eine 6-minütige Erholungsphase an, die zur Verhinderung hypotoner Blutdruckfehlregulationen mit einer 2-minütigen Laststufe von 25 Watt begann. Die Blutdruckmessungen in den Erholungsphasen erfolgten zur 2., 4. und 6. Minute. Die EKG-Registrierung wurde kontinuierlich bis zum Ende der Untersuchung fortgeführt. Für die Durchführung des Arbeitsversuches kam ein PC-gestützter Ergometrie-Messplatz der Firma custo-med GmbH zur Anwendung.

Die in Tabelle 9 aufgelisteten subjektiven Beschwerden und Befunde führten zum Abbruch der Belastung. Nach der Untersuchung musste sich jeder Patient einer 30 minütigen Überwachungsphase in der Arztpraxis unterziehen.

In einem persönlichen Gespräch erhielt der/die Patient(in) den schriftlichen Ergometriebefund mit tabellarischer Auflistung von Blutdruck und Herzfrequenz in Bezug auf die Belastungsstufen, der Beschreibung und kritischen Bewertung eventueller pathologischer EKG-Veränderungen oder sonstiger Befunde und Symptome für den Hausarzt ausgehändigt.

Bei Notwendigkeit einer weiteren koronaren Diagnostik wurde diese in Absprache mit dem Hausarzt organisiert oder als Empfehlung im Ergometriebefund dargelegt.

Tabelle 9: Abbruchkriterien des ergometrischen Belastungstestes

<b>Abbruchkriterien des Belastungstestes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Muskuläre Erschöpfung des Probanden oder Beschwerden am Bewegungsapparat, die eine Fortführung der Belastung nicht mehr zulassen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutdruckanstieg &gt;230 mmHg systolisch und &gt;115 mmHg diastolisch</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inadäquater oder fehlender Frequenzanstieg mit Dyspnoe oder Abfall der Herzfrequenz während zunehmender Belastung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mittelschwere Angina pectoris-Symptomatik</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schwere Dyspnoe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Horizontale oder deszendierende ST-Streckensenkungen &gt;0,2 mV ohne die Einnahme eines Digitalispräparates</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hebungen der ST-Strecke ohne infarkttypische Q-Zacken &gt;0,1 mV im Bereich des J-Punktes oder 60-80 ms nach dem J-Punkt</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Häufung polymorpher ventrikulärer Extrasystolen, Paare und Salven</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ventrikuläre Tachycardien (&gt;5 konsekutive Schläge)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anhaltende supraventrikuläre Tachycardien, paroxysmales Vorhofflimmern, -flattern</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Höhergradige Leitungsstörungen (AV-Block 2.- und 3. Grades, Linksschenkelblock)</li> </ul>

Quelle: Trappe HJ., Lollgen H. Guidelines for ergometry [160]



#### 4.5 Blutprobengewinnung, Probenbearbeitung und Transport

Es wurden direkt vor, 30 min nach Beendigung der Ergometrie und am nächsten Morgen (8-16 Stunden nach dem Belastungstest) aus einer peripheren Armvene Blut über ein Safety-Lok Sicherheitsblutentnahmeset in ein 2 ml BD Vacutainer EDTA-Röhrchen, ein 8,5 ml BD Vacutainer PST Lithium-Heparin- und ein 8,5 ml BD Vacutainer PPT EDTA-Röhrchen mit Trenngel der Firma BD entnommen. Die 2 ml EDTA-Röhrchen verblieben 30 min bei Raumtemperatur und wurden danach direkt bei -20°C eingefroren. Nach Zwischenlagerung im Kühlschrank (4-8°C) wurden die Proben in den 8,5 ml Röhrchen innerhalb von 2 Stunden weiterverarbeitet, d. h., 10 min bei 3000 G zentrifugiert, aliquotiert und danach für höchstens eine Woche bei ca. -20°C gelagert. Nach dem Transport (ca. 60 min) in das Zentrallabor der Charité, Campus Virchow-Klinikum, in einer Styroporkühlbox auf Gel-Tiefkühlakkumulatoren erfolgte die weitere Lagerung der Proben bei -80°C bis zur Analyse. Der anfangs geplante Transport auf Trockeneis war unter Berücksichtigung der Bereitstellung, der chemisch-physikalischen Eigenschaften und der Notwendigkeit eines Druckbehälters bei mehrtägiger Lagerung nicht möglich. Die Temperaturprotokolle belegen, dass die Proben immer gefroren im Labor ankamen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Temperaturprotokoll zum Probentransport in der Kühlbox auf Gel-Tiefkühlakkumulatoren, Außentemperatur 24°C, 12.08.2008

Zeit	Temperatur
30 min	minus 21°C
60 min	minus 18°C
90 min	minus 12°C
120 min	minus 9°C

## 4.6 Analyseverfahren

### 4.6.1 Hochsensitives kardiales Troponin T

Zur Messung der kardialen Troponin T-Konzentrationen aus Lithium-Heparin-Plasma wurde der kommerzielle Troponin T hs (high sensitive) Electrochemiluminescence-Immunoassay für cobas e Analysegeräte von Roche Diagnostics, Penzberg, Deutschland verwendet. Dieser Assay nutzt einen biotinylierten und einen Ruthenium-Komplex markierten monoklonalen, spezifisch gegen humanes kardiales Troponin T gerichteten Antikörper. Die Antikörper erkennen 2 Epitope (Aminosäureposition 125-131 und 136-147) im zentralen Teil des aus 288 Aminosäuren bestehenden kardialen Troponin T-Proteins. In der ersten Inkubationsphase binden die cTnT-spezifischen Antikörper an das in der Probe befindliche kardiale Troponin T unter Bildung eines Sandwich-Komplexes.

Im zweiten Schritt werden Streptavidin-beschichtete paramagnetische Mikropartikel hinzugegeben, an die sich die biotinylierten Antikörper anlagern. Nach der Überführung des Reaktionsgemisches in die Messzelle werden die Mikropartikel mit den gebundenen Immunkomplexen magnetisch an der Oberfläche der Arbeitselektrode fixiert und die ungebundenen Substanzen mit ProCell M entfernt. Durch die Anlage einer elektrischen Spannung an der Elektrode wird nun die Electrochemiluminescence-Emission zwischen dem Rutheniumkomplex und TPA (Tripropylamin) ausgelöst und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Stärke der Emission von Lichtenergie verhält sich proportional zur Troponin T-Konzentration in der Patientenprobe. Die Ergebnisse werden mit Hilfe einer Kalibrationskurve bestimmt, die gerätespezifisch mit Kalibratoren bekannter cTnT-Konzentration ermittelt wurde.

Für diesen hochsensitiven cTnT-Assay wird ein analytischer Messbereich von 3-10.000 ng/L, am 99. Perzentil der Referenzgruppe bei 13,5 ng/L ein Variationskoeffizient (CV) von 9% (Cut-off 14 ng/L) und eine Nachweisgrenze (LoD) von 5 ng/L beschrieben [161].

Die Troponin T-Konzentrationen wurden am Universitätsklinikum Heidelberg durch die Forschungsgruppe von Prof. Dr. E. Giannitsis gemessen.

#### 4.6.2 Copeptin

Die Copeptin-Bestimmungen erfolgten aus EDTA-Plasma mit dem Immunfluoreszenz Assay B·R·A·H·M·S Copeptin us Kryptor von B·R·A·H·M·S GmbH Henningsdorf, Deutschland.

Das Messprinzip dieses Testes beruht auf der TRACE Technologie (**T**ime-**R**esolved **A**mplified **C**ryptate **E**mission), deren Basis ein strahlungsfreier Energietransfer von einem Donator, einer käfigartigen Struktur (Lumiphore) mit einem Terbium-Ion im Zentrum, auf einen Akzeptor darstellt. Zur Bildung eines Immunkomplexes mit dem in der Probe enthaltenen Copeptin werden polyclonale Anti-CT proAVP Schafsantikörper, konjugiert mit Lumiphore (Donator) und monoclonale Anti-CT proAVP Mausantikörper, konjugiert mit Cy 5.5 (Indodicarbocyanin) (Akzeptor) verwendet. Wenn der Donator (Kryptat) und der Akzeptor durch die Bildung eines Immunkomplexes eine räumliche Nähe erhalten und sich das Emissionsspektrum des Donators mit dem Absorptionsspektrum des Akzeptors überlappt, wird das Fluoreszenzsignal des Kryptats verstärkt und die Lebensdauer des Akzeptorsignals verlängert. Hierzu wird eine Probe mit einem Stickstofflaser bei 337 nm angeregt. Der Donator (Kryptat) emittiert darauf ein langlebiges Fluoreszenzsignal im Millisekundenbereich bei 620 nm, der ungebundene Akzeptor jedoch nur ein kurzlebige Signal im Nanosekundenbereich bei 707 nm. Werden beide Komponenten im Immunkomplex vereinigt, treten die Signalverstärkung und die verlängerte Lebensdauer des Akzeptorsignals bei 707 nm ein. Die resultierende zeitverzögerte Fluoreszenzmessung des Akzeptorsignals ist nun über Mikrosekunden möglich und proportional zur Konzentration des zu bestimmenden Analyten Copeptin [162]. Die Ergebnisse werden mittels einer Kalibrationskurve bestimmt. Für diesen Test wird eine analytische Nachweisgrenze von 0,9 pmol/L, ein Messbereich mit automatischer Verdünnung von 0,9-2000 pmol/L, eine funktionelle Assaysensitivität < 2pmol/L (definiert durch eine Inter-Assay-Präzision < 20% CV), eine Bestimmungsgrenze von 1,9 pmol/L, 10% CV bei 3 pmol/L und eine exzellente Linearität zwischen 7-222 pmol/L angegeben [163].

Keller T. et al. beurteilten in einer Bevölkerungsstichprobe mit 5000 Probanden der Gutenberg-Herzstudie die Cut-off-Werte der Copeptin-Spiegel neu.

Sie definierten einen Cut-off von 18,9 pmol/L an der 99-ten Perzentile, einen Cut-off von 13 pmol/L an der 97,5-ten Perzentile und einen Cut-off von 9,8 pmol/L an der

---

95-sten Perzentile. In ihrer Studie zur Diagnostik eines akuten Myokardinfarktes erreichten sie den höchsten negativen prädiktiven Wert mit einem Cut-off für Copeptin, der die 95-sten Perzentile repräsentierte [153, 164]. Aus diesem Grunde wurde in dieser Studie ein Cut-off für den Copeptin-Spiegel von 10 pmol/L gewählt, der auch in der bereits erwähnten BIC-8-Studie Verwendung fand [155, 165].

Die Copeptin-Konzentrationen bestimmte das Forschungslabor der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. Möckel in Kooperation mit dem Zentrallabor der Charité, Campus Virchow-Klinikum.

#### 4.7 Nachuntersuchungen zur Bestätigung der ergometrischen Befunde

Zur Kontrolle der ergometrischen Ergebnisse mit Ischämiehinweis wurde den Patienten die Durchführung einer Koronarangiografie vorgeschlagen.

Unter Berücksichtigung des Patientenwunsches erfolgten diese in der Medizinischen Klinik III, Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie des Werner Forßmann Krankenhauses Eberswalde oder in der Abteilung Kardiologie, Immanuel Klinikum Bernau, Herzzentrum Brandenburg. Bei niedriger Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer myokardialen Ischämie war diese jedoch nicht vertretbar.

Die koronarangiografische Bestätigung eines positiven Ergometriebefundes mit Ischämiehinweis bestand bei Notwendigkeit einer perkutanen koronaren Intervention (angiografisch bestimmte Stenosen peripherer Gefäße >70%, bzw. >50%-ige Stenose des ungeschützten linken Hauptstammes), einer koronaren Bypass-Operation oder durch den Nachweis multipler mittel- bis höchstgradiger Stenosen ohne Interventionsmöglichkeit.

Lehnten die Patienten eine Koronarangiografie ab wurde als Alternative das am Ort verfügbare nicht invasive bildgebende Verfahren, die myokardiale Perfusions-szintigrafie (SPECT) mit physischer Belastung angestrebt. Im Vergleich mit dem Goldstandard Koronarangiografie erreicht dieser Test eine Sensitivität von 73-92% und in Kombination mit der gated SPECT eine Spezifität von maximal 80-85%. Es wurden in der Belastungs-Perfusions-Studie der Summed Stress Score (SSS, Ausmaß reversibler und irreversibler Perfusionsstörungen), in der Ruhe-Perfusions-Studie der Summed Rest Score (SRS, Ausmaß irreversibler Perfusionsstörungen) und der Summed Difference Score (SDS, Differenz aus SSS und SRS, Ausmaß

reversibler Perfusionsstörungen) bestimmt. Ein SDS > 10% bzw. ein stressinduziertes Perfusionsdefizit in > 10% des linksventrikulären Myokards wurden als positiver Ischämienachweis interpretiert [166].

## 4.8 Gruppencharakteristika

Entsprechend dem ergometrischen Ergebnis wurden die Patienten drei Gruppen zugeordnet:

- Gruppe 1 - Patienten ohne Ischämiezeichen (negative Ergometrie)  
Diese Patienten boten während des Belastungstestes keine körperlichen Beschwerden oder EKG-Veränderungen, die auf eine koronare Insuffizienz hinwiesen.
- Gruppe 2 - Patienten mit Ischämiezeichen (positive Ergometrie)  
Patienten, die eines oder mehrere der aufgeführten Symptome oder EKG-Veränderungen während des Belastungstestes zeigten [160]:
  - Typische Angina pectoris Symptome und oder schwere Dyspnoe
  - Horizontale und deszendierend verlaufende ST-Strecken-Senkungen  $\geq 0,1$  mV 60-80 ms nach dem J-Punkt
  - Aszendierende ST-Strecken-Senkungen  $\geq 0,15$  mV 80 ms nach dem J-Punkt
  - Bereits in Ruhe vorliegende ST-Strecken-Senkungen, die sich unter dem Belastungsversuch um weitere  $\geq 0,1$  mV absenkten
  - Hebungen der ST-Strecke bei Patienten ohne durchgemachten Q-Zacken-Infarkt  $\geq 0,1$  mV im Bereich oder 60-80 ms nach dem J-Punkt in jeweils 3 aufeinanderfolgenden EKG-Komplexen
- Gruppe 3 - Patienten mit nicht aussagekräftiger Ergometrie  
Patienten, die folgende Merkmale aufwiesen:
  - Unzureichende Belastbarkeit durch Veränderungen am Bewegungsapparat, periphere arterielle Durchblutungsstörungen, Asthma bronchiale oder COPD
  - Lastinduzierte intraventrikuläre Leitungsstörungen (Linksschenkelblock)
  - Einsetzende Schrittmacherführung während des Belastungstestes
  - Eingeschränkte Mitarbeit des Patienten

Zur Bewertung der Verteilung der cTnT- und Copeptin-Werte der einzelnen Plasmaproben in Bezug auf die Bestätigung einer myokardialen Ischämie durch eine Nachuntersuchung mittels Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie (SPECT) wurden die Studienteilnehmer in 3 Kategorien eingeordnet:

- Kategorie 1 - Patienten ohne Nachuntersuchung
- Kategorie 2 - Patienten mit Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie ohne Ischämienachweis oder ohne interventionsbedürftige Stenosen (negativer Befund)
- Kategorie 3 - Patienten mit Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie und Ischämienachweis, mit oder ohne interventionsfähige Stenosen (positiver Befund)

Um eine Analyse des Effektes der Kombination der Biomarker cTnT und Copeptin in der 1. und 2. Plasmaprobe in Bezug auf das Ergebnis der Ergometrie zu ermöglichen erfolgte die Einteilung der Studienteilnehmer in 3 Kombinationsgruppen:

- Gruppe 1 - Patienten mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L
- Gruppe 2 - Patienten mit cTnT-Werten  $< 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $< 10$  pmol/L
- Gruppe 3 - Patienten mit jeweils nur einem Biomarker, dessen Wert die Entscheidungsgrenze überschreitet.

#### 4.9 Follow-up-Erhebung

3 Monate nach der durchgeführten Ergometrie wurden die Patienten, falls nicht möglich, ihre behandelnden Ärzte, telefonisch nach den Ereignissen Tod und Wiederaufnahme in ein Krankenhaus befragt und falls vorhanden, um die Überlassung des Befundes einer durchgeführten Myokardszintigrafie oder Koronarangiografie gebeten.

Als primärer Endpunkt wurde der Nachweis einer therapierelevanten Obstruktion epikardialer Koronararterien durch eine Koronarangiografie, falls nicht umsetzbar, die Dokumentation einer myokardialen Perfusionsstörung durch eine Myokardszintigrafie innerhalb von 90 Tagen definiert. (siehe Kapitel 4.7).

#### 4.10 Analyse des Einflusses unabhängiger Faktoren auf die Höhe der Biomarkerspiegel und des primären Endpunktes

Zur Untersuchung des Einflusses weiterer Faktoren auf die Höhe der kardialen Troponin T ( $\geq 14$  ng/L)- und Copeptin ( $\geq 10$  pmol/L)- Werte wurden folgende Variablen beurteilt:

- Alter, Geschlecht
- Vor- und Begleiterkrankungen
  - Diabetes mellitus (n=66)
  - Arterieller Hypertonus (n=139)
  - Hyperlipidämie (n=139)
  - Zigarettenrauchen (n=29)
  - Koronare Herzkrankheit in der Anamnese (n=79)
  - Koronare Revaskularisationen in der Anamnese (n=52)
  - Durchgemachter Myokardinfarkt (n=53)
  - Chronische Herzinsuffizienz (n=71)
  - Nierenerkrankungen (=44)
- Medikamente
  - ACE-Hemmer (n=87)
  - AT1-Rezeptorantagonisten (n=30)
  - Beta-Blocker (n=100)
  - Calcium-Antagonisten (n=44)
  - Thiazid-Diuretika (n=43)
  - Schleifendiuretika (n=38)
  - Thrombozytenaggregationshemmer (ASS) (n=96)
  - Statine (n=90)
  - Insuline (n=26)
  - Orale Antidiabetika (n=43)

Bei vorliegender Assoziation wurde ein möglicher Einfluss dieser Confounder auf die Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit der Biomarker zur Vorhersage des primären Endpunktes in der statistischen Analyse dieser Arbeit dementsprechend berücksichtigt.

#### 4.11 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung der vorliegenden Daten erfolgte mit Hilfe des Softwareprogramms SPSS 22. Qualitative Daten wurden durch absolute (Anzahl) und relative (Prozentzahl) Häufigkeiten, quantitative Daten durch den Median mit Interquartilsabstand (IQR) und, wenn keine weitentfernten Beobachtungen vorlagen, durch den Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) beschrieben.

Zur Überprüfung der Unabhängigkeit kategorialer Variablen kamen der Chi-Quadrat-Test und bei erwarteten Häufigkeiten kleiner 5 der exakte Test nach Fisher zum Einsatz.

Für den nicht-parametrischen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben wurden der U-Test nach Mann und Whitney und bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben der H-Test nach Kruskal und Wallis verwendet.

Zum nicht-parametrischen Vergleich zweier abhängiger Stichproben diente der Wilcoxon-Test.

Bivariate Korrelationsberechnungen nach Spearman wurden zur Beurteilung der Zusammenhänge zwischen der erbrachten Leistung während der Ergometrie (MET), der Herzfrequenz und Veränderungen der cTnT- und Copeptin-Spiegel durchgeführt. Die Bewertung des Einflusses von binären Confoundern erfolgte durch logistische Regressionsanalysen.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha \leq 0,05$  festgelegt.



## 5 Ergebnisse

### 5.1 Indikationen zur Ergometrie in der Arztpraxis von 2008 - 2011

Von August 2008 bis Mai 2011 stellten sich in meiner internistischen Arztpraxis 1730 Patienten zur Ergometrie vor. Die Indikationen werden in der Abbildung 6 dargestellt. Lediglich 17% der Patienten boten die Indikation Brustschmerz und 6% die Indikation Belastungsdyspnoe. Den größten Anteil bildeten meist beschwerdefreie Patienten zur jährlichen Verlaufskontrolle nach Revaskularisation im Rahmen des Disease-Management-Programms „Koronare Herzkrankheit“ (35%), Patienten zur Beurteilung der Blutdruckregulation (17%) und asymptotische Patienten ohne bekannte KHK (9%). Diese Zusammensetzung der Indikationen spiegelt den seit Jahren anhaltenden Trend zum bildgebenden Verfahren in der Primärdiagnostik der koronaren Herzkrankheit in meinem Praxisumfeld wider.

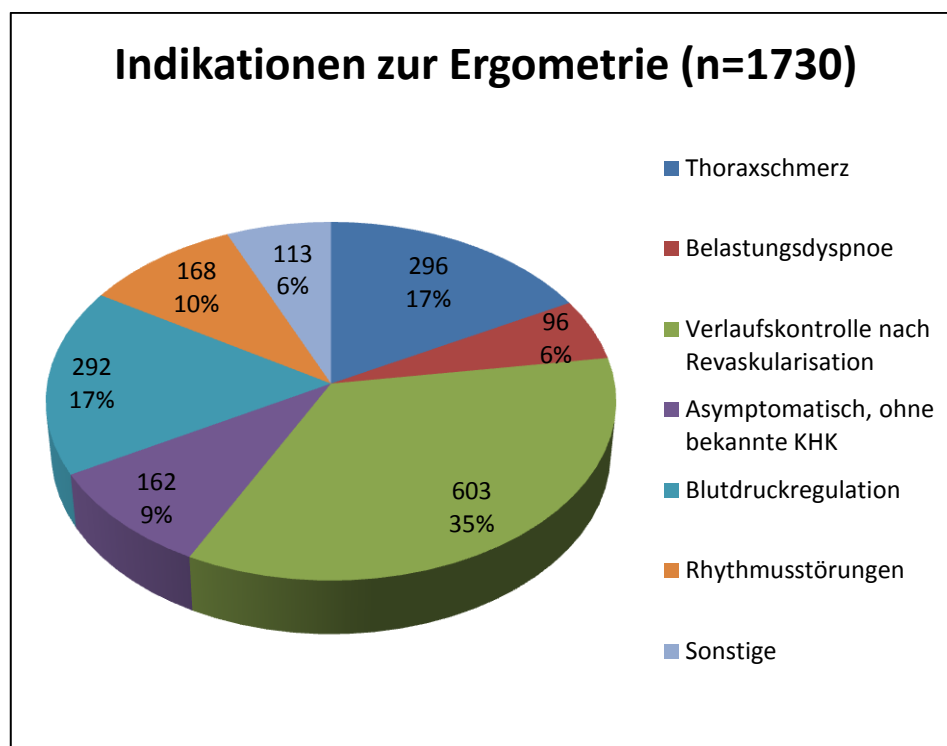


Abbildung 6: Indikationen zur Ergometrie in der Arztpraxis von 2008 - 2011

## 5.2 Charakteristika der Studienpatienten und Ergometrieergebnisse

Entsprechend dem Protokoll erklärten sich 165 Patienten zur Teilnahme an dieser ambulant durchgeführten Studie bereit. Bei allen Patienten wurde unter dem Verdacht einer therapiebedürftigen koronaren Insuffizienz eine Fahrradergometrie durchgeführt. Es erfolgten direkt vor, 30 Minuten nach der Ergometrie und 8-16 Stunden später, meist am nächsten Morgen während der routinemäßigen Laborzeit, die Blutentnahmen zur Bestimmung der kardialen Troponin T-Konzentrationen. Die Proben zur Ermittlung der Copeptin-Spiegel wurden vor und 30 Minuten nach dem Belastungstest gewonnen (siehe Kapitel 4.5). Ein Follow-up folgte 3 Monate später. Die Charakteristika der Studienpatienten sind in Tabelle 11 aufgeführt. Entsprechend dem ergometrischen Ergebnis wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 - Patienten ohne Ischämiezeichen  
(negative Ergometrie, n= 93, 56,4%)
- Gruppe 2 - Patienten mit Ischämiezeichen  
(positive Ergometrie, n=47, 28,5%)
- Gruppe 3 - Patienten mit nicht aussagekräftiger Ergometrie  
(n=25, 15,2%)

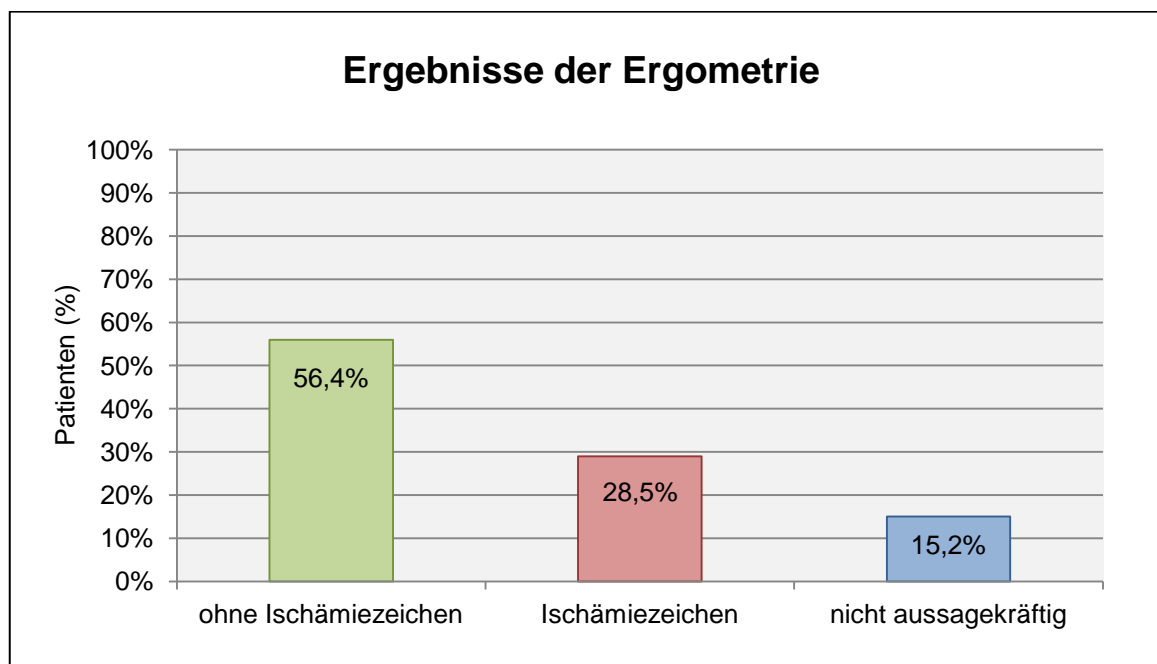


Abbildung 7: Ergebnisse der Ergometrien (n=165, Angaben in Prozent)

Von den 165 Studienteilnehmern boten 93 Patienten (56,4%) eine negative Ergometrie ohne Ischämienachweis und 47 Patienten (28,5%) eine positive Ergometrie mit Ischämiezeichen. Bei 25 Patienten (15,2%) war die Ergometrie nicht aussagekräftig (siehe Abb. 7). Die Gründe dafür waren eine intraventrikuläre Leitungsstörung, eine einsetzende Schrittmacherführung oder eine zu geringe Belastbarkeit.

Die Patienten unterschieden sich in den 2 Gruppen mit positiver bzw. negativer Ergometrie unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index nicht signifikant. Die Gruppe mit positiver Ergometrie wies tendenziell jedoch eine höhere Anzahl Männer auf. In der Gruppe mit nicht aussagekräftiger Ergometrie spiegelte sich der Trend zu veranlassten Untersuchungen bei immer älteren Patienten wider (Median 72 Jahre, IQR 65 - 76,5 Jahre). Das äußerte sich auch in einer geringeren Belastbarkeit gegenüber den anderen Gruppen (99,00 Watt  $\pm$  22,22 Watt,  $p=0,005$ ). Die erbrachte ergometrische Leistung war bei den Patienten mit und ohne Ischämienachweis in der Ergometrie vergleichbar (siehe Tabelle 11).

Werden die Riskofaktoren betrachtet, bot die Gruppe mit positiver Ergometrie eine bedeutsam höhere Zahl Patienten mit Diabetes mellitus ( $p=0,026$ ) und arteriellem Hypertonus ( $p=0,047$ ). Ebenfalls wies sie im Vergleich zur Gruppe mit negativer Ergometrie eine signifikant höhere Zahl Studienteilnehmer mit bereits bekannter koronarer Herzkrankheit ( $p=0,012$ ), durchgemachtem Myokardinfarkt ( $p=0,006$ ) und vorangegangener Koronarangiografie ( $p=0,004$ ) auf. Ein ähnliches anamnestisches Bild zeigte auch die Gruppe mit nicht aussagekräftiger Ergometrie.

Tabelle 11: Patientencharakteristika

\*Der p-Wert resultiert aus dem Vergleich der Patientengruppe mit negativer und positiver Ergometrie

Patienten- charakteristika	Alle Patienten	Ergometrie negativ	Ergometrie positiv	Ergometrie nicht aus- sagekräftig	p-Wert pos./neg.*
	n=165	n=93	n=47	n=25	
Alter (Median/IQR)	68 (59-72)	67 (58-71)	68 (61-71)	72 (65-76,5)	0,404
Geschlecht männlich (%)	62,4	58,1	72,3	60	0,138
BMI (Median/IQR)	28,73 (25,8-32,8)	29,1 (26,6-32,8)	28,4 (25,9-32,6)	27,2 (24,7-33,4)	0,305

Patienten- charakteristika	Alle Patienten	Ergometrie negativ	Ergometrie positiv	Ergometrie nicht aus- sagekräftig	p-Wert pos./neg.*
	n=165	n=93	n=47	n=25	
<b>Risikofaktoren</b>					
Diabetes mellitus (%)	40	32,2	51,1	48	0,026
Hypertonie (%)	84,2	77,4	91,5	96	0,047
Hyperlipidämie (%)	84,2	78,5	95,7	84	0,256
Hyperurikämie (%)	30,3	24,7	36,2	40	0,664
Raucher (%)	17,6	18,3	17	16	1
EX-Raucher (%)	59,4	55,9	59,6	72	0,72
Alkohol (dpw) (Median/IQR)	4 (2-6)	2 (2-6,5)	6 (2-8)	3 (1-4)	.
<b>Familienanamnese</b>					
Myokardinfarkt (%)	17	18,3	23,4	0	0,376
Schlaganfall (%)	18,2	19,4	17	16	1
<b>Vorerkrankungen</b>					
KHK (%)	47,9	36,6	59,6	68	0,012
Myokardinfarkt (%)	32,1	22,6	44,7	44	0,006
primäre Klappenerkrankung (%)	1,8	2,2	2,1	0	1
angeborene Herzfehler (%)	0	0	0	0	.
Kardiomyopathie (%)	0	0	0	0	.
vorangegangene Koronarangiografie (%)	49,7	37,6	63,8	68	0,004
vorangegangene PCI (%)	22,4	16,1	34	24	0,617

Patienten- charakteristika	Alle Patienten	Ergometrie negativ	Ergometrie positiv	Ergometrie nicht aus- sagekräftig	p-Wert pos./neg.*
	n=165	n=93	n=47	n=25	
<b>Ergometrie</b>					
Leistung ( $\bar{x}$ in Watt) (SD)	123,94 ( $\pm$ 31,03)	131,45 ( $\pm$ 31,04)	122,34 ( $\pm$ 28,19)	99,00 ( $\pm$ 22,22)	0,114
Herzfrequenz ( $\bar{x}$ in f/min) (SD)	138,28 ( $\pm$ 18,64)	142,04 ( $\pm$ 16,92)	137,66 ( $\pm$ 17,14)	125,48 ( $\pm$ 22,10)	0,619

\* Der p-Wert resultiert aus dem Vergleich der Patientengruppe mit negativer und positiver Ergometrie.

### 5.3 Ergometrie und klinischer Verlauf

#### 5.3.1 Koronare Folgediagnostik und Ergebnisse

Von 49 Patienten (29,7%) konnte das ergometrische Ergebnis durch eine weiterführende Untersuchung während der 3-monatigen Follow-up-Zeit kontrolliert werden. 33 Patienten (20%) erhielten eine Koronarangiografie und 16 Patienten (9,7%) eine Myokardszintigrafie (SPECT). Bei 116 Patienten (70,3%) blieb das Ergebnis der Ergometrie in der Follow-up-Zeit unbestätigt (siehe Tabelle 12).

Von 47 Patienten mit positiver Ergometrie unterzogen sich 26 Patienten (55,3%) einer Koronarangiografie und 9 Patienten (19,2%) einer Myokardszintigrafie, davon boten 18 Patienten (38,3%) einen therapiebedürftigen Koronarbefund und 3 Patienten (6,4%) Ischämiezeichen in der Myokardszintigrafie.

Von den unkontrollierten 12 Studienteilnehmern (25,5%) dieser Gruppe lehnten 3 Patienten eine weiterführende koronare Diagnostik ab, 1 Patient musste wegen einer bronchialen Neoplasie stationär behandelt werden, bei 3 Patienten wurde eine erneute Koronarangiografie wegen fehlender Interventionsmöglichkeiten bei bekannter koronarer Herzkrankheit als nicht sinnvoll erachtet und bei 5 Patienten war eine Koronarangiografie innerhalb von 3 Monaten nicht durchsetzbar.

Die Gründe waren der Wunsch der Patienten nach einer ausreichenden Bedenkzeit, längere Wartezeiten auf einen Untersuchungstermin während der Haupturlaubsmonate und die Veranlassung zusätzlicher bildgebender Diagnoseverfahren durch den Hausarzt.

Aus der Ergebnisgruppe der Patienten mit nicht aussagekräftiger Ergometrie (n=25) waren 4 Patienten (16%) zu einer Koronarangiografie und weitere 4 Patienten (16%) zu einer Myokardszintigrafie innerhalb von 3 Monaten bereit. 1 Patient (4%) wies einen interventionsbedürftigen Koronarbefund auf und 2 Patienten (8%) zeigten Ischämiezeichen in der Myokardszintigrafie.

Von den verbleibenden 17 Patienten (68%) lehnten 3 Patienten eine weitere Untersuchung ab, 1 Patient verzog unbekannt, 1 Patientin erkrankte an einem Mammatumor, 4 Patienten blieben bei Beschwerdefreiheit ohne Folgediagnostik, bei 2 Patienten wurde wegen fehlender Interventionsmöglichkeiten die konservative Therapie fortgeführt und 1 Patientin zeigte nach Ablauf der Follow-up-Zeit in der Myokardszintigrafie keine Ischämiezeichen. 5 Patienten konnten sich erst nach 3-12 Monaten zu einer invasiven koronaren Diagnostik entschließen.

Auch in der Gruppe mit negativer Ergometrie (n=93) wurden bei persistierenden Beschwerden 3 Koronarangiografien (3,2%) und 3 Myokardszintigrafien (3,2%) veranlasst. 2 Patienten (2,2%) benötigten bei pathologischem Koronarbefund eine Intervention, kein Patient bot Ischämiezeichen in der szintigrafischen Untersuchung. Leider lehnten 4 Patienten mit Ischämiezeichen in der Myokardszintigrafie aus der Gruppe mit positiver bzw. nicht aussagekräftiger Ergometrie eine invasive koronare Diagnostik ab.

Erwartungsgemäß war die Veranlassung einer weiterführenden koronaren Diagnostik nach vorheriger Beurteilung der Vortestwahrscheinlichkeit abhängig vom Ergebnis des Belastungstestes. Durch die Chi-Quadrat-Analyse konnte unter Berücksichtigung der Ergometrien ohne (n=93) und mit (n=47) Ischämienachweis belegt werden, dass zwischen den Patienten ohne bzw. mit einer weiterführenden koronaren Diagnostik mittels Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie signifikante Unterschiede im Ergebnis des ergometrischen Belastungstestes bestanden ( $p < 0,001$ ). Dieser signifikante Unterschied im Ergometrieergebnis bei der Veranlassung einer weiterführenden koronaren Diagnostik war auch für die beiden Untersuchungsmethoden allein darstellbar ( $p < 0,001$ ) und konnte zusätzlich durch die Bestimmung der Odds Ratio unterstützt werden. Das relative Risiko für eine negative Ergometrie lag bei Patienten ohne weiterführende koronare Diagnostik das 5,8-Fache über dem der Patienten mit einer anschließenden Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie. Nicht nur in der Veranlassung, sondern auch im Ergebnis der weiterführenden

---

koronaren Diagnostik ließen sich signifikante Unterschiede in Bezug auf das vorausgehende Ergometrieergebnis darstellen ( $p < 0,001$ ).

Für die Entscheidungsfindung und Realisierung einer weiterführenden koronaren Diagnostik waren neben der Vortestwahrscheinlichkeit und dem Ergometrieergebnis auch die Bereitschaft des Patienten zu einer invasiven Anschlussuntersuchung, die Einflussnahme des überweisenden Arztes und die Kapazitäten der stationären Einrichtungen zur zeitnahen Umsetzung einer invasiven Diagnostik von großer Bedeutung (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Koronare Folgediagnostik

Diagnostik	Patienten		Ergometrie negativ		Ergometrie positiv		Ergometrie nicht aussagekräftig	
	n=165	%	n=93	%	n=47	%	n=25	%
Koronarangiografie	33	20,0	3	3,2	26	55,3	4	16,0
Myokardszintigrafie (SPECT)	16	9,7	3	3,2	9	19,2	4	16,0
Positiver Befund	26	15,8	2	2,2	21	44,7	3	12,0
Negativer Befund	23	13,9	4	4,3	14	29,8	5	20,0
Keine Diagnostik innerhalb von 3 Monaten	116	70,3	87	93,5	12	25,5	17	68,0
Diagnostik nach 3-12 Monaten	11	6,7	0	0,0	5	10,6	6	24,0
Ablehnung weiterer Untersuchungen	6	3,6	0	0,0	3	6,4	3	12,0
Sonstige Gründe für fehlende Nachuntersuchungen	12	7,3	0	0,0	4	8,5	8	32,0

Zahl und relative Häufigkeiten koronarer Folgeuntersuchungen, deren qualitatives Resultat und die Gründe für ihr Fehlen in Bezug auf die Ergebnisgruppen der Ergometrie

### 5.3.2 Koronare Interventionen

Von 33 Patienten, die sich einer Koronarangiografie unterzogen, boten 21 Patienten (63,6%) einen positiven und 12 Patienten (36,4%) einen negativen Befund.

Als Konsequenz aus den 21 pathologischen Koronarangiografieergebnissen resultierte für 13 Patienten (61,9%) die Notwendigkeit einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) mit Platzierung eines oder zweier Stents. 5 Patienten (23,8%) mussten mit koronaren Bypassen revaskularisiert werden. 3 Patienten (14,3%) erhielten in der Follow-up-Zeit keine invasive koronartherapeutische Maßnahme. Von diesen bestanden bei 2 Patienten keine erneuten Interventionsmöglichkeiten bei bereits bekannter KHK, 1 Patient wurde aus renalen Gründen erst nach Ablauf der Follow-up-Zeit interventionell behandelt.

In Tabelle 13 wird die Zahl der koronaren Läsionen, die Versorgung mittels einer PCI und Stent oder durch eine koronare Bypass-Operation in Bezug auf das Ergometrieergebnis dargestellt. Es ist erkennbar, dass Patienten mit einer positiven Ergometrie deutlich häufiger interventionell behandelt wurden.

Tabelle 13: Koronare Interventionen und Zahl der Läsionen

Koronare Interventionen und Läsionen	Patienten		Ergometrie negativ		Ergometrie positiv		Ergometrie nicht aussagekräftig	
	n=18	%	n=93	%	n=47	%	n=25	%
PCI durchgeführt	13	72,2	2	2,2	10	21,3	1	4,0
1 Läsion	4	22,2	0	0,0	4	8,5	0	0,0
2 Läsionen	4	22,2	0	0,0	3	6,4	1	4,0
3 Läsionen	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
4 Läsionen	3	16,7	2	2,2	1	2,1	0	0,0
5 Läsionen	2	11,1	0	0,0	2	4,3	0	0,0
1 Stent	10	55,5	2	2,2	7	14,9	1	4,0
2 Stents	3	16,7	0	0,0	3	6,4	0	0,0
Koronarer Bypass	5	27,8	0	0,0	5	10,6	0	0,0

Zahl der koronaren Interventionen und gesicherten Läsionen während der Follow-up-Zeit in den Ergebnisgruppen der Ergometrie



### 5.3.3 Primärer Endpunkt und Ergometrie

Als primärer Endpunkt wurde in dieser Studie ein positiver Befund in der Nachuntersuchung, d. h., der Nachweis einer bedeutsamen Obstruktion epikardialer Koronararterien durch eine Koronarangiografie oder die Dokumentation einer myokardialen Perfusionsstörung durch eine Myokardszintigrafie (SPECT) innerhalb von 90 Tagen nach Durchführung des Belastungstestes definiert. Die Befunde der Nachuntersuchung werden unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Ergometrie in Abbildung 8 dargestellt.

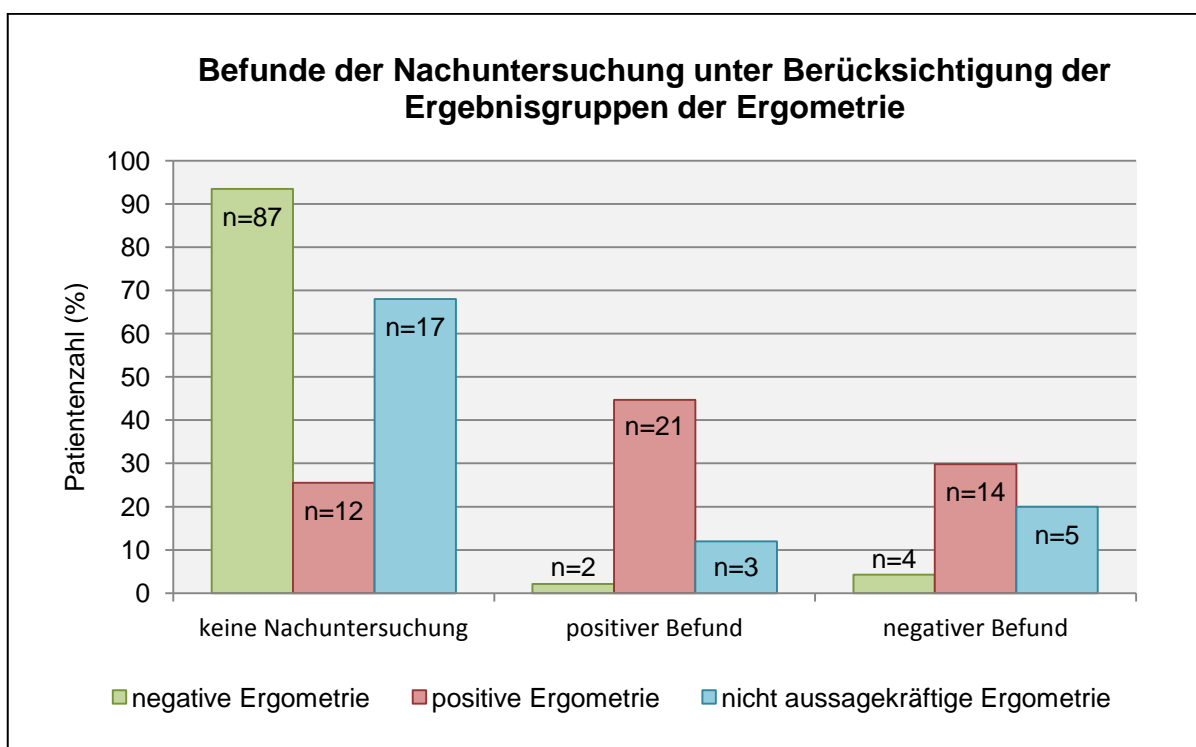


Abbildung 8: Befunde der Nachuntersuchung durch eine Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie unter Berücksichtigung der Ergebnisgruppen der Ergometrie. Darstellung der Häufigkeiten in Prozent, in den Säulen wird die jeweilige Fallzahl benannt.

Insgesamt erreichten 26 Patienten (15,8%) den primären Endpunkt. 21 Patienten zeigten einen pathologischen Koronarangiografiebefund und 5 Patienten Ischämiezeichen in der Myokardszintigrafie. Von den 21 Patienten mit pathologischem Ergebnis in der Koronarangiografie boten 18 Patienten einen positiven, zwei Patienten eine negativen und ein Patient einen nicht aussagekräftigen

Ergometriebefund. Aus der Gruppe der positiven Ergometrien (n=18) wurden 10 Patienten einer PCI und weitere 5 Patienten einer koronaren Bypass-Operation unterzogen. 2 Patienten waren nicht mehr interventionsfähig. Einer dieser Patienten erlitt einen plötzlichen Herztod im Rahmen seiner schweren koronaren 3-Gefäß-erkrankung (s. Tabelle 14). Bei einem Patienten erfolgte wegen renaler Probleme die koronare Intervention erst nach Ablauf der Follow-up-Zeit.

In der Gruppe mit negativem Ergometriebefund erhielten 2 Patienten aufgrund wiederholt einsetzender Brustschmerzen eine Koronarangiografie. Beide Patienten mussten interventionell versorgt werden.

Ein Patient aus der Gruppe mit nicht aussagekräftiger Ergometrie wies einen therapiebedürftigen Koronarangiografiebefund auf, welcher ebenfalls interventionell versorgt wurde.

3 Patienten in der Gruppe mit positiver und 2 Patienten in der Gruppe mit nicht aussagekräftiger Ergometrie ließen Ischämiezeichen in der Myokardszintigrafie erkennen. Leider lehnten 4 Patienten eine anschließende Koronarangiografie ab.

Für einen Patienten war in der Follow-up-Zeit die Koronarangiografie nicht mehr umsetzbar.

Von 26 Patienten mit primärem Endpunkt konzentrierte sich der größte Anteil (n=21, 80,8%) in der Gruppe mit positiver Ergometrie. Diese repräsentierte in der Follow-up-Zeit 4 von 5 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und den genannten Patienten mit plötzlichem Tod.

Die Gruppe mit nicht aussagekräftiger Ergometrie wies 1 Patienten mit akutem Koronarsyndrom auf. Kein Patient der Gruppe mit negativer Ergometrie musste wegen einer akuten koronaren Symptomatik hospitalisiert werden.

Von den 5 genannten Patienten mit akutem Koronarsyndrom boten bereits 3 Patienten in der Anamnese eine koronare Herzkrankheit. 4 Patienten zeigten eine Ergometrie mit Ischämiezeichen und 1 Patienten einen nicht aussagekräftigen Belastungstest. Vor der stationären Akutaufnahme waren bereits 4 der 5 Patienten zur invasiven koronaren Diagnostik angemeldet.

Somit wurden alle Patienten, die in der Follow-up-Zeit ein akutes Koronarsyndrom oder einen plötzlichen Herztod erlitten, durch eine positive Ergometrie oder durch Besonderheiten im Beschwerdebild nach nicht aussagekräftiger Ergometrie auffällig, was zur Veranlassung einer invasiven koronaren Diagnostik führte.

---

Tabelle 14: Primärer Endpunkt, Interventionen, koronare Ereignisse in Bezug auf das Ergometrieergebnis

Endpunkt	Patienten		Ergometrie negativ		Ergometrie positiv		Ergometrie nicht aussagekräftig	
	n=165	%	n=93	%	n=47	%	n=25	%
<b>Positive Nachuntersuchung</b>	26	15,8	2	2,1	21	44,7	3	12,0
- Koronarangiografie	21	12,7	2	2,1	18	38,3	1	4,0
- Myokardszintigrafie	5	3,0	0	0,0	3	6,4	2	8,0
- PCI	13	7,9	2	2,1	10*	21,3	1	4,0
- Koronarer Bypass	5	3,0	0	0,0	5	10,6	0	0,0
- Keine Revaskularisation	7	4,2	0	0,0	5	10,6	2	8,0
- Akutes Koronarsyndrom	5	3,0	0	0,0	4	8,5	1	4,0
- Instabile Angina pectoris	3	1,8	0	0,0	3	6,4	0	0,0
- Myokardinfarkt	2	1,2	0	0,0	1	2,1	1	4,0
- Tod	1	0,6	0	0,0	1	2,1	0	0,0

Primärer Endpunkt mit Angaben zu den therapeutischen Maßnahmen (PCI, koronarer Bypass, keine Revaskularisation) und den Akutereignissen in Bezug auf das Ergebnis der Ergometrie

\*Ein Patient wurde erst nach Ablauf der Follow-up-Zeit revaskularisiert.

### 5.3.4 Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie

Zur Bestimmung des diagnostischen Wertes der Ergometrie und zur Reduktion subjektiver Einflüsse auf das Ergebnis wurden nur die Befunde verwendet, die durch eine Koronarangiografie (n=33) oder Myokardszintigrafie (n=16) kontrolliert wurden. Nicht aussagekräftige Ergometrien erhielten eine negative Testbewertung (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Berechnung der diagnostischen Wertigkeit der Ergometrie

Ergometrie	Folgediagnostik positiv		Folgediagnostik negativ		Gesamt
	Bewertung	n	Bewertung	n	
Test positiv	richtig	21	falsch	14	35
Test negativ	falsch	5	richtig	9	14
gesamt	26		23		49

Vergleich und Bewertung der ergometrischen Testergebnisse mit den Befunden der koronaren Folgediagnostik. Die nichtaussagekräftigen Ergometrien wurden als negativer Befund den negativen Testergebnissen hinzugefügt.

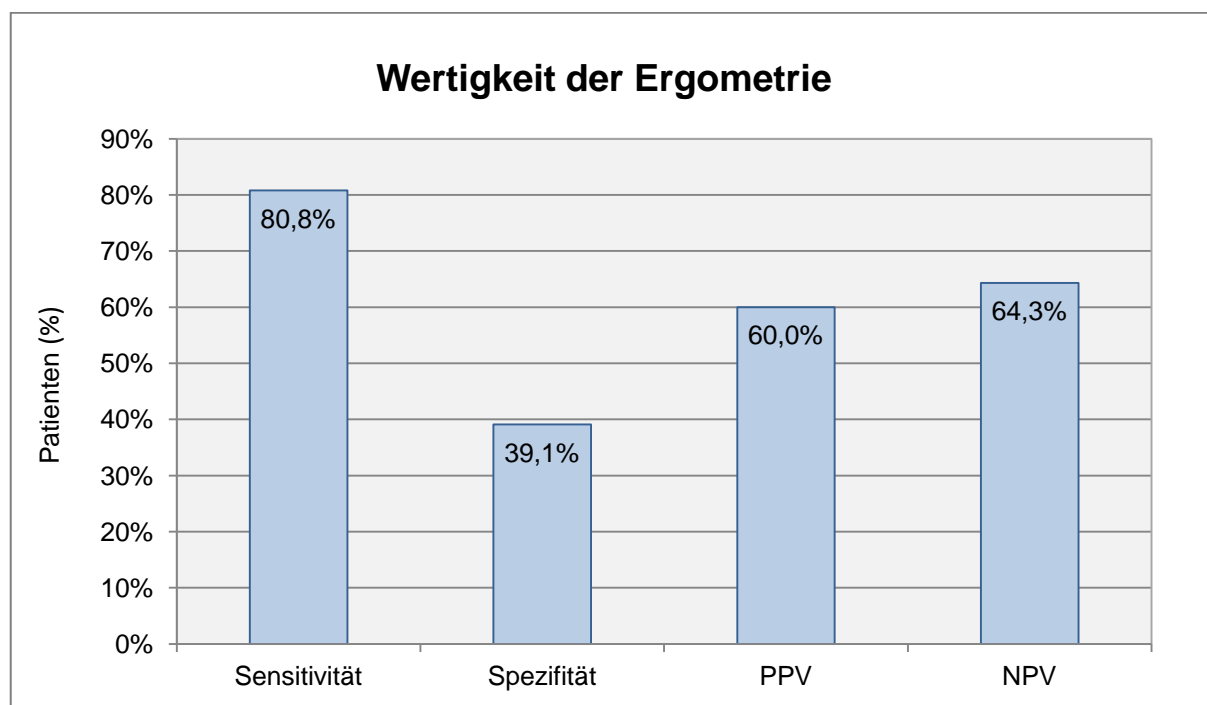


Abbildung 9: Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie

Somit bot die Ergometrie (n=49) allein eine Sensitivität von 80,8%, eine Spezifität von 39,1%, einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von 60% und einen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 64,3% (siehe Abb. 9). Bei hoher Sensitivität wies die Ergometrie eine unbefriedigende Spezifität auf. Sie ermöglichte jedoch unter Berücksichtigung der Vortestwahrscheinlichkeit die Identifizierung eines hohen Anteiles (80,8%) von Patienten mit positivem Endpunkt während der Follow-up-Zeit (siehe Tabelle 14).

## 5.4 Hochsensitives Troponin T (cTnT) und Ergometrie

### 5.4.1 cTnT-Profile der Kohorte

Der kardiale Troponin T-Spiegel, gemessen mit einem hochsensitiven Assay, wurde in den Proben aller 165 Studienteilnehmer, die vor, 30 Minuten nach Beendigung der ergometrischen Untersuchung und am nächsten Morgen (8-16 Stunden nach dem Belastungstest) gewonnen wurden, bestimmt (siehe Abb. 10).

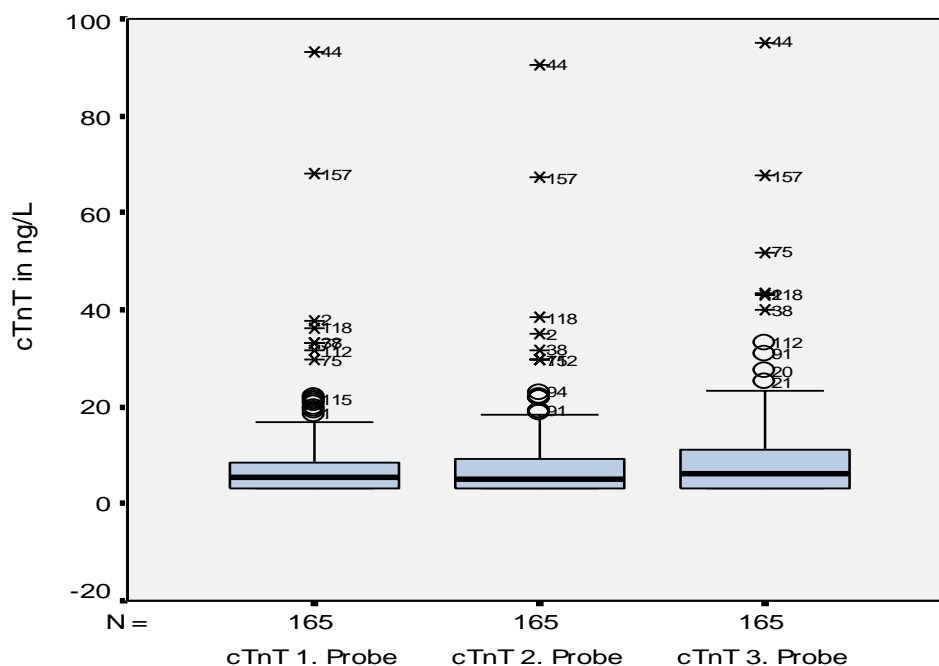


Abbildung 10: cTnT-Profile der Kohorte  
Boxplot-Darstellung der cTnT-Werte in ng/L vor (1. Probe), 30 min (2. Probe) und 8-16 h (3. Probe) nach der Ergometrie in der Gesamtpopulation, als Median, Begrenzung der Box (25. bzw. 75. Perzentil), kleinste und größte Werte, Extremwerte (\*, °).

Der Median (IQR) in der gesamten Studienpopulation war vor der Ergometrie 5,53 (IQR 3,00-9,28) ng/L, 30 Minuten nach der Ergometrie 5,19 (IQR 3,00-9,23) ng/L und nach ca. 8-16 Stunden 6,33 (IQR 3,00-11,31) ng/L.

Unabhängig vom Ergometriebefund ließ sich in der Gesamtpopulation ein geringer Abfall des Medians der cTnT-Werte in der 2. Probe gegenüber dem Basiswert mit einem Anstieg in der 3. Probe nach 8-16 h nachweisen.

Im paarigen Vergleich der Stichproben war der Unterschied zwischen der 1. und 2. Probe nicht bedeutsam ( $p=0,456$ ). Signifikante Differenzen in der Verteilung der Stichproben ergaben sich zwischen der 1. und 3. ( $p<0,001$ ) und der 2. und 3. Probe ( $p<0,001$ ).

#### 5.4.2 cTnT-Profile in Abhängigkeit vom Ergometrieergebnis

Wurden die Patienten nach dem Ergebnis der Ergometrie kategorisiert, wiesen die Probanden die in Tabelle 16 aufgeführten Veränderungen des Medians (IQR) der cTnT-Werte auf. Zusätzlich werden in Abbildung 11 die ermittelten cTnT-Werte in Bezug auf das Ergebnis der Ergometrie als Boxplot dargestellt.

Tabelle 16: Median (IQR) der cTnT-Werte in Bezug auf das Ergometrieergebnis

cTnT-Proben Median (IQR)	Ergometrie negativ	Ergometrie positiv	Ergometrie nicht aussagekräftig	p-Wert
	n=93	n=47	n=25	
1. Probe (ng/L)	3,43 (3,00 - 7,58)	5,91 (3,00 -14,35)	6,30 (3,31 - 10,07)	0,010
2. Probe (ng/L)	3,84 (3,00 - 7,78)	6,10 (3,00 - 13,89)	7,08 (4,20 - 10,02)	0,006
3. Probe (ng/L)	5,05 (3,00 - 9,57)	8,72 (3,75 - 17,28)	7,78 (4,30 - 12,48)	0,007

p-Wert: Vergleicht die Verteilung der Troponin-T-Werte der 3 Plasmaproben in Bezug auf die 3 Ergebnisgruppen der Ergometrie.

Die cTnT- Proben wurden vor (1. Probe), 30 min (2. Probe) und 8-16h nach der Ergometrie (3. Probe) gewonnen.

Die cTnT-Werte lassen in allen 3 Ergebnisgruppen Anstiege im Median über die Zeit, aber auch einen höheren Median und eine stärkere Variabilität der cTnT-Werte bei Studienteilnehmern mit Ischämiezeichen oder nicht aussagekräftiger Ergometrie im Vergleich zu Patienten ohne Ischämienachweis erkennen.



Wird die Zahl der Patienten unter Berücksichtigung der Entscheidungsgrenze, cTnT-Wert  $\geq 14$  ng/L, in den einzelnen Gruppen betrachtet (siehe Tabelle 17), ist der Anteil der Studienteilnehmer mit cTnT-Werten oberhalb der 99-sten Perzentile in der Gruppe mit positivem Belastungstest (1. Probe 27,7%) gegenüber denen ohne Ischämienachweis (1. Probe 7,5%) deutlich höher. Diese Konstellation konnte für die 1. ( $p=0,002$ ), 2. ( $p=0,006$ ) sowie 3. Probe ( $p=0,008$ ) als signifikant bestätigt werden. Im Vergleich mit der Gruppe der nicht aussagekräftigen Ergometrien waren signifikante Unterschiede jedoch nicht erkennbar.

Tabelle 17: cTnT-Werte an der Entscheidungsgrenze ( $\geq 14$  ng/L) in Bezug auf das Ergometrieergebnis

Ergebnisse der cTnT-Proben	Ergometrie negativ		Ergometrie positiv		Ergometrie nicht aussagekräftig		Patienten gesamt	
	n=93	%	n=47	%	n=25	%	n=165	%
<b>1. Probe (vor der Ergometrie)</b>								
- cTnT < 14 ng/L	86	92,5	34	72,3	21	84,0	141	85,5
- cTnT $\geq 14$ ng/L	7	7,5	13	27,7	4	16,0	24	14,5
<b>2. Probe (30 min nach der Ergometrie)</b>								
- cTnT < 14 ng/L	87	93,5	36	76,6	21	84,0	144	87,3
- cTnT $\geq 14$ ng/L	6	6,5	11	23,4	4	16,0	21	12,7
<b>3. Probe (8 - 16 h nach der Ergometrie)</b>								
- cTnT < 14 ng/L	83	89,2	33	70,2	20	80,0	136	82,4
- cTnT $\geq 14$ ng/L	10	10,8	14	29,8	5	20,0	29	17,6

Zahl und relative Häufigkeiten der cTnT-Werte in den 3 Plasmaproben vor, 30 min und 8-16 h nach der Ergometrie unter Berücksichtigung der Entscheidungsgrenze ( $\geq 14$  ng/L) in Bezug auf das Ergometrieergebnis



In Tabelle 17 wird abgebildet, dass die ergometrischen Belastungen nur zu einer geringen Zunahme der Zahl von cTnT-Werte  $\geq 14$  ng/L in den einzelnen Ergebnisgruppen führten und unabhängig vom Ischämienachweis pathologische cTnT-Spiegel  $\geq 14$  ng/L bereits in der 1. Probe in allen drei Gruppen auftraten. Somit müssen neben dem Belastungstest Einflussfaktoren auf die Höhe des cTnT-Spiegels angenommen werden, die ihre Ursache in myozytären Schäden finden, die bereits vor der ergometrischen Untersuchung stattfanden.

#### *5.4.3 cTnT-Profil in Abhängigkeit vom bestätigten Nachweis einer myokardialen Ischämie*

Von 165 Studienteilnehmern konnte bei 49 Patienten das Ergebnis des Ergometriebefundes durch eine Nachfolgeuntersuchung überprüft werden.

33 Patienten erhielten eine Koronarangiografie und 16 Patienten eine Myokardszintigrafie. Davon boten 23 Patienten einen negativen und 26 Patienten einen positiven Befund. Zur Bewertung der Verteilung der cTnT-Werte der 3 Proben in Bezug auf die Bestätigung einer myokardialen Ischämie durch eine Nachuntersuchung wurden die Studienteilnehmer in 3 Kategorien eingeordnet (siehe Kapitel 4.8).

Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie:

- Kategorie 1 - Patienten ohne Nachuntersuchung (n=116)
- Kategorie 2 - Patienten mit Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie ohne Ischämienachweis oder ohne interventionsbedürftige Stenosen  
- negativer Befund (n=23)
- Kategorie 3 - Patienten mit Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie und Ischämienachweis, mit oder ohne interventionsfähige Stenosen  
- positiver Befund (n=26)

In der Tabelle 18 wird sichtbar, dass der Median der cTnT-Werte bei den unkontrollierten Studienteilnehmern, aber auch bei den Patienten mit negativem und positivem Kontrollbefund 30 min nach dem Ende des Belastungstestes gegenüber der 1. Probe vor Beginn der Untersuchung abfällt und in der 3. Probe, 8-16 h nach der Ergometrie, wieder einen leichten Anstieg bietet.

Diese Verteilung der cTnT-Werte über die Zeit konnte in der Gesamtpopulation bereits unabhängig vom Ergebnis der Ergometrie und einem bestätigten Ischämienachweis beobachtet werden.

Tabelle 18: Median (IQR) der cTnT-Werte in Bezug auf die 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie

cTnT-Proben Median (IQR)	Kategorie 1	Kategorie 2	Kategorie 3	p-Wert
	n=116	n=23	n=26	
1. Probe (ng/L)	5,23 (3,00 - 8,26)	4,27 (3,00 - 9,91)	6,25 (3,00 - 19,89)	0,355
2. Probe (ng/L)	4,95 (3,00 - 9,05)	4,03 (3,00 - 10,49)	6,12 (3,00 - 20,23)	0,401
3. Probe (ng/L)	5,95 (3,00 - 10,55)	5,34 (3,00 - 12,87)	9,70 (3,89 - 23,58)	0,068

Median (IQR) der cTnT-Werte in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie durch eine Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie

Kategorie 1 - keine Nachuntersuchung

Kategorie 2 - kein Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

Kategorie 3 - Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

p-Wert: Vergleich die Verteilung der Troponin-T-Werte der 3 Plasmaproben in Bezug auf die 3 Kategorien

Die cTnT- Proben wurden vor (1. Probe), 30 min (2. Probe) und 8-16h nach der Ergometrie (3. Probe) gewonnen.

Ebenfalls bot die Kategorie der Patienten mit positivem Ischämienachweis auch in diesem Abschnitt der Ergebnisbetrachtungen über alle 3 Proben eine erhöhte Variabilität der cTnT-Werte (siehe Abb. 12).

Während der Prüfung der Patienten der 3 Kontrollkategorien auf die Verteilung der cTnT-Werte in den 3 Plasmaproben war lediglich ein signifikanter Unterschied in der dritten Probe zwischen den Patienten der 1. (Median (IQR) 5,95 (3,00-10,55) ng/L) und 3. Kategorie (Median (IQR) 9,70 (3,89-23,58) ng/L), d. h. zwischen den Patienten ohne Nachuntersuchung und positivem Ischämienachweis, herauszuarbeiten ( $p=0,023$ ). Somit wiesen die Patienten mit Ischämienachweis gegenüber den Patienten ohne Nachuntersuchung einen deutlich höheren Median der cTnT-Werte in der Probe nach 8-16 h auf. In allen anderen Vergleichsvarianten waren die Differenzen nicht bedeutsam (siehe Tabelle 18).

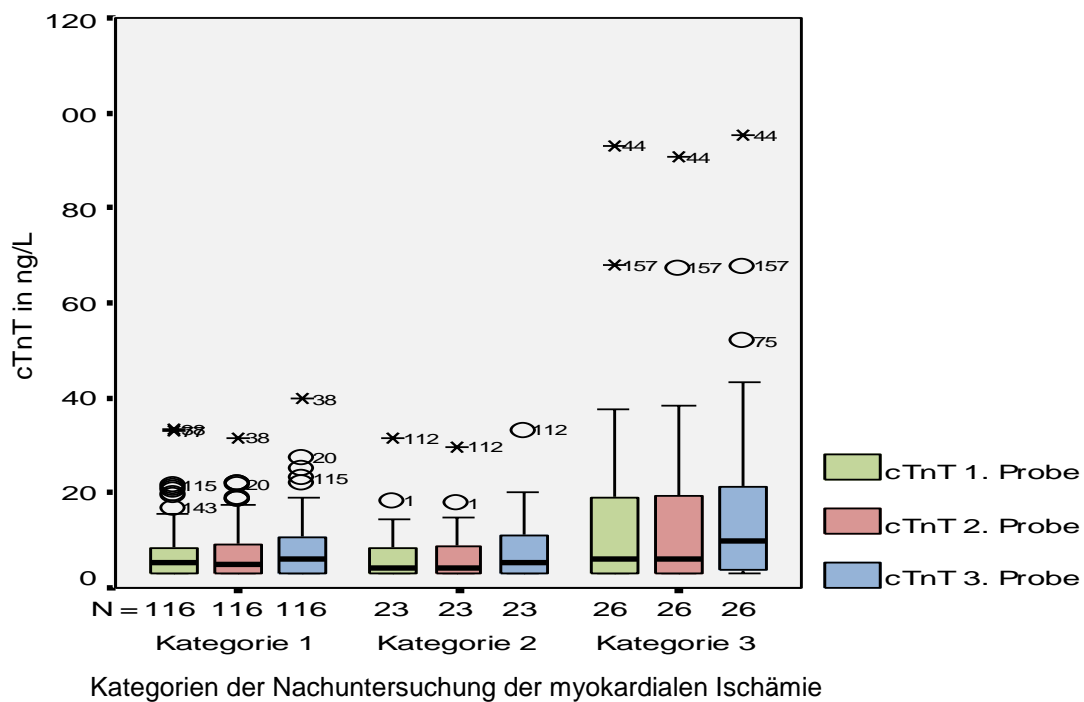


Abbildung 12: cTnT-Werte in Bezug auf die 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie. Höhere Variabilität der cTnT-Werte in den Plasmaproben der Patienten mit kontrolliertem Nachweis einer myokardialen Ischämie durch Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie. Kategorie 1 - keine Nachuntersuchung  
Kategorie 2 - kein Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung  
Kategorie 3 - Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung  
Die Boxplot-Darstellung zeigt die cTnT-Werte in Abhängigkeit vom Kontrollbefund als Median, Begrenzung der Box (25. bzw. 75. Perzentil), kleinster, größter Wert und Extremwerte (\*, °).  
Die cTnT- Proben wurden vor (1. Probe), 30 min (2. Probe) und 8-16h nach der Ergometrie (3. Probe) gewonnen.

Werden die Patienten unter Berücksichtigung der Entscheidungsgrenze des cTnT-Spiegels in die Gruppen  $< 14$  ng/L oder  $\geq 14$  ng/L eingeordnet (siehe Tabelle 19), bietet die Kategorie 3, Patienten mit Ischämienachweis, bereits in der 1. Plasmaprobe eine höhere Zahl an Patienten mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L (30,8%) als die Kategorie 1, die unkontrollierten Patienten (11,2%) ( $p=0,027$ ). Diese Auffälligkeit war jedoch nicht zwischen den Patienten mit negativem und positivem Kontrollbefund als signifikant reproduzierbar ( $p=0,180$ ).

Die Häufigkeit von cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L stieg im Zusammenhang mit dem Belastungstest in den 3 Kontrollkategorien nur gering.

Tabelle 19: cTnT-Werte an der Entscheidungsgrenze ( $\geq 14$  ng/L) in Bezug auf die 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie

Ergebnisse der cTnT-Proben	Kategorie 1		Kategorie 2		Kategorie 3		Patienten gesamt	
	n=116	%	n=23	%	n=26	%	n=165	%
<b>1. Probe (vor der Ergometrie)</b>								
- cTnT < 14 ng/L	103	88,8	20	87,0	18	69,2	141	85,5
- cTnT $\geq$ 14 ng/L	13	11,2	3	13,0	8	30,8	24	14,5
<b>2. Probe (30 min nach der Ergometrie)</b>								
- cTnT < 14 ng/L	105	90,5	20	87,0	19	73,1	144	87,3
- cTnT $\geq$ 14 ng/L	11	9,5	3	13,0	7	26,9	21	12,7
<b>3. Probe (8 - 16 h nach der Ergometrie)</b>								
- cTnT < 14 ng/L	100	86,2	19	82,6	17	65,4	136	82,4
- cTnT $\geq$ 14 ng/L	16	13,8	4	17,4	9	34,6	29	17,6

Zahl und relative Häufigkeiten der cTnT-Werte an der Entscheidungsgrenze ( $\geq 14$  ng/L) in den 3 Plasmaproben in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie durch eine Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie  
 Kategorie 1 - keine Nachuntersuchung  
 Kategorie 2 - kein Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung  
 Kategorie 3 - Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

Eine besondere Aufmerksamkeit erfuhren die Patienten deren Ergometrieergebnis durch eine Koronarangiografie (n=33) überprüft wurde. Trotz eines negativen (n=12) oder positiven (n=21) Koronarangiografiebefundes wiesen sie keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der cTnT-Werte untereinander oder zu den Patienten ohne eine Nachuntersuchung auf (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Median (IQR) der cTnT-Werte in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie, die eine Koronarangiografie erhielten

cTnT-Proben Median (IQR)	Kategorie 1	Kategorie 2	Kategorie 3	p-Wert
	n=116	n=12	n=21	
1. Probe (ng/L)	5,23 (3,00 - 8,26)	4,25 (3,00 - 8,83)	5,91 (3,00 - 20,63)	0,625
2. Probe (ng/L)	4,95 (3,00 - 9,05)	3,80 (3,00 - 9,58)	5,50 (3,00 - 21,17)	0,649
3. Probe (ng/L)	5,95 (3,00 - 10,55)	5,24 (3,00 - 12,32)	7,01 (3,84 - 26,02)	0,203

Median (IQR) der cTnT-Werte in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie durch eine Koronarangiografie.

Kategorie 1 - keine Nachuntersuchung

Kategorie 2 - kein Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

Kategorie 3 - Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

p-Wert: Vergleich die Verteilung der Troponin-T-Werte der 3 Plasmaproben in Bezug auf die 3 Kategorien

Die cTnT- Proben wurden vor (1. Probe), 30 min (2. Probe) und 8-16h nach der Ergometrie (3. Probe) gewonnen.

Die cTnT-Werte  $\geq 14$  ng/L häuften sich jedoch bei Patienten mit koronarer Dreifäßerkrankung (n=10). So zeigten bereits 4 von 10 Patienten in der 1. Probe cTnT-Werte oberhalb der 99-sten Perzentile. Obwohl die Patienten mit Ischämienachweis in der Ergometrie oder mit Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Nachuntersuchung eine größere Häufigkeit des Auftretens von cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L boten, ist in Tabelle 21 erkennbar, dass eine Vielzahl therapiebedürftiger koronarer Befunde auch bei Patienten mit cTnT-Werten unterhalb der Entscheidungsgrenze, 14 ng/L, nachweisbar waren. Das trifft besonders auf die Patienten in der Gruppe mit positiver Ergometrie zu. Somit weist die zusätzliche hochsensitive Bestimmung des kardialen Troponin T auf Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko hin, den Ausschluss eines therapiebedürftigen koronaren Befundes bei stabiler Angina pectoris ermöglicht sie aber nicht.

Tabelle 21: Nachuntersuchungen und primärer Endpunkt in Bezug auf das Ergebnis der Ergometrie in Kombination mit den cTnT-Werten über alle 3 Proben unter Berücksichtigung der Entscheidungsgrenze ( $\geq 14$  ng/L)

Nachuntersuchung Primärer Endpunkt	Ergometrie negativ (n=93)		Ergometrie positiv (n=47)		Ergometrie nicht aussagekräftig (n=25)	
	cTnT <14ng/L	cTnT $\geq$ 14ng/L	cTnT <14ng/L	cTnT $\geq$ 14ng/L	cTnT <14ng/L	cTnT $\geq$ 14ng/L
<b>Koronarangiografie</b>	3	0	18	8	3	1
- positiv	2	0	12	6	0	1
- negativ	1	0	6	2	3	0
<b>Myokardszintigrafie</b>	3	0	5	4	4	0
- positiv	0	0	1	2	2	0
- negativ	3	0	4	2	2	0
<b>Ohne Diagnostik</b>	75	12	10	2	13	4
gesamt	81	12	33	14	20	5
<b>Primärer Endpunkt</b>	2	0	13	8	2	1

#### 5.4.4 Bedeutung der cTnT-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze (LoD 5 ng/L) in Bezug auf den Ischämienachweis

Ein leichter Anstieg der Häufigkeit von cTnT-Werten  $\geq 5$  ng/L (LoD) war erst in der 3. Plasmaprobe, 8-16 h nach dem Belastungstest zu verzeichnen. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von cTnT-Werten ober- bzw. unterhalb des noch messbaren Bereiches (LoD 5 ng/L) zwischen den Patienten mit negativer und positiver Ergometrie ( $p=0,072$ ) nachweisen. Auch in den 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie (Kapitel 5.4.3) boten sich keine Differenzen zwischen den Patientengruppen, die das Signifikanzniveau erreichten.

Tabelle 22: Nachuntersuchungen und primärer Endpunkt in Bezug auf das Ergebnis der Ergometrie in Kombination mit den cTnT-Werten über alle 3 Proben unter Berücksichtigung der unteren Nachweisgrenze (5 ng/L)

Nachuntersuchung Primärer Endpunkt	Ergometrie negativ (n=93)		Ergometrie positiv (n=47)		Ergometrie nicht aussagekräftig (n=25)	
	cTnT < 5ng/L	cTnT ≥5ng/L	cTnT <5ng/L	cTnT ≥5ng/L	cTnT <5ng/L	cTnT ≥5ng/L
<b>Koronarangiografie</b>	2	1	8	18	2	2
- positiv	1	1	6	12	0	1
- negativ	1	0	2	6	2	1
<b>Myokardszintigrafie</b>	2	1	2	7	2	2
- positiv	0	0	0	3	1	1
- negativ	2	1	2	4	1	1
<b>Ohne Diagnostik</b>	39	48	4	8	3	14
gesamt	81	12	33	14	20	5
<b>Primärer Endpunkt</b>	1	1	6	15	1	2

Da hochsensitiv bestimmte kardiale Troponin T-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze (LoD) in dieser Kohorte auch bei Patienten mit bestätigtem Ischämienachweis verzeichnet wurden, schließen cTnT-Werte < 5ng/L die Präsenz einer relevanten koronaren Herzkrankheit nicht aus (siehe Tabelle 22).

#### 5.4.5 Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie in Kombination mit der cTnT-Bestimmung

Zur Bestimmung des diagnostischen Wertes der Ergometrie in Kombination mit dem Biomarker kardiales Troponin T bei Verdacht auf eine stabile koronare Herzkrankheit wurden nur die Ergebnisse der kontrollierten Ergometriebefunde (n=49) verwendet. Nicht aussagekräftige Testergebnisse erhielten eine negative Bewertung.

Troponin-T-Spiegel  $\geq 14\text{ng/L}$  in der 2. oder 3. Plasmaproben führten zu einer positiven Beurteilung des negativen Ergometriebefundes (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Berechnung der diagnostischen Wertigkeit der Ergometrie in Kombination mit der hochsensitiven cTnT-Bestimmung

Ergometrie	Folgediagnostik positiv		Folgediagnostik negativ		gesamt
	Bewertung	n	Bewertung	n	
Test positiv	richtig	22	falsch	14	36
Test negativ	falsch	4	richtig	9	13
gesamt	26		23		49

Vergleich und Bewertung der ergometrischen Testergebnisse + cTnT mit den Befunden der koronaren Folgediagnostik. Die nichtaussagekräftigen Ergometrien wurden den negativen Testergebnissen hinzugefügt. Kardiale Troponin-T-Werte  $\geq 14\text{ ng/L}$  in der 2. oder 3. Probe führten zur positiven Bewertung eines negativen Ergometriebefundes. Positive Ergometrieergebnisse wurden durch cTnT-Spiegel  $< 14\text{ ng/L}$  nicht als negativ beurteilt.

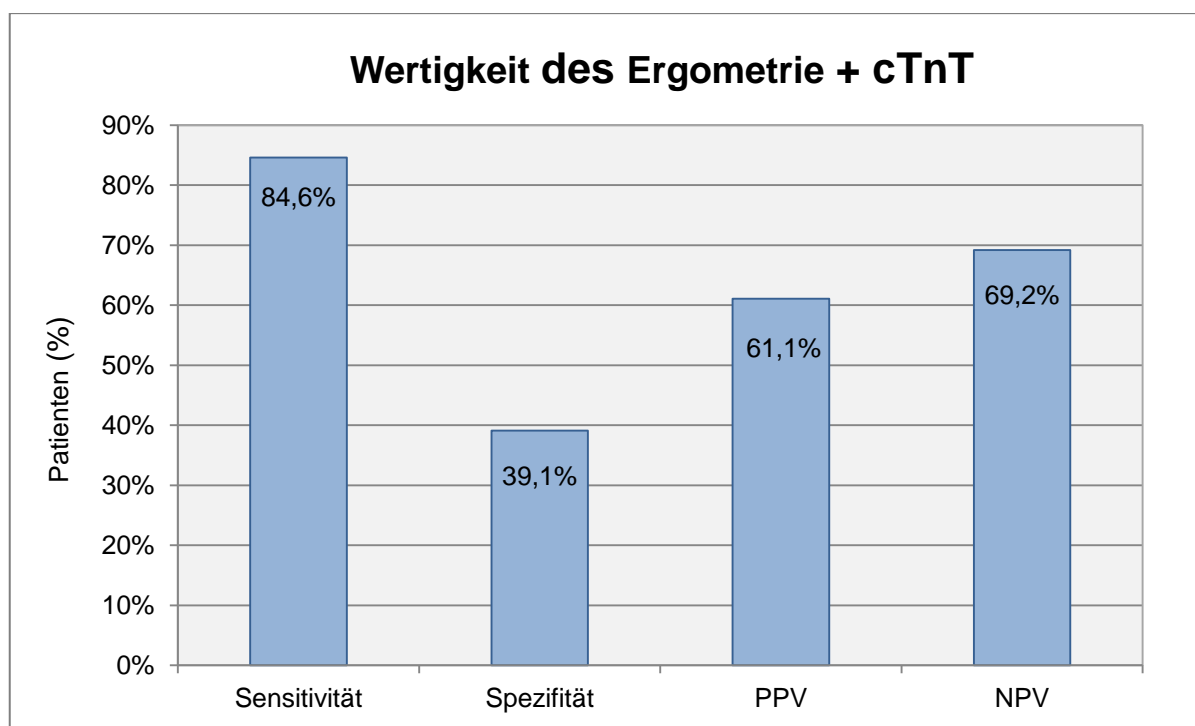


Abbildung 13: Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie + Troponin T



Der kombinierte Test bot eine Sensitivität von 84,6%, eine Spezifität von 39,1%, einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von 61,1% und einen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 69,2%. Somit führt die Kombination der Ergometrie mit der Bestimmung des Biomarkes Troponin T zu einer leichten Verbesserung der Sensitivität und des positiven und negativen prädiktiven Wertes im Vergleich mit der Ergometrie allein (siehe Abb.13).

## 5.5 Copeptin und Ergometrie

### 5.5.1 Copeptin-Profile der Kohorte

Die Plasmaproben zur Bestimmung der Copeptin-Spiegel wurden vor Beginn und 30 Minuten nach Beendigung des Belastungstestes von allen 165 Studienteilnehmern gewonnen und nach einer Phase der Bearbeitung und Zwischenlagerung analysiert (Kapitel 4.5). Der Median (IQR) war in der gesamten Studienpopulation vor der Ergometrie 7,13 (4,22 - 11,79) pmol/L und 30 Minuten nach Beendigung der Ergometrie 10,74 (5,57 - 15,47) pmol/L.

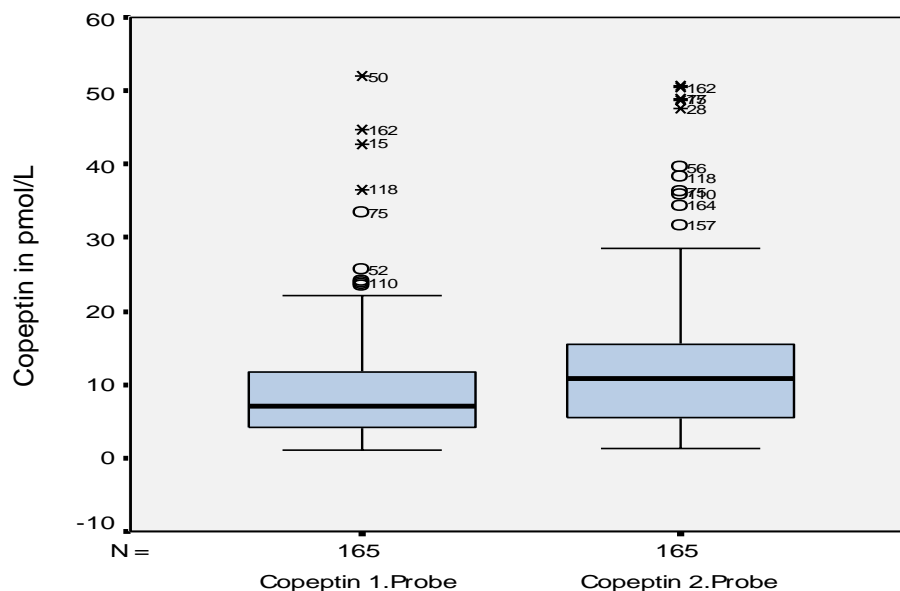


Abbildung 14: Copeptin-Profile der Kohorte  
Boxplot- Darstellung der Copeptin-Werte in pmol/L vor und 30 min nach der Ergometrie in der Gesamtpopulation, als Median, Begrenzung der Box (25. u. 75. Perzentil), kleinste und größte Werte, Extremwerte (\*, °).

In der Abbildung 14 ist erkennbar, dass der Median der Copeptin-Werte unabhängig vom Ergebnis des Belastungstestes in der 2. Plasmaprobe im Vergleich zum Ausgangswert ansteigt. Dieser Unterschied zwischen den Stichproben war signifikant ( $p < 0,001$ ).

### 5.5.2 Copeptin-Profile in Abhängigkeit vom Ergometrieergebnis

Werden die Copeptin-Werte der Patienten in Bezug auf das Ergebnis der Ergometrie betrachtet, ergeben sich die in Tabelle 24 dargestellten Mediane (IQR). Die Copeptin-Werte stiegen in der 2. Probe, 30 min nach der Belastung, im Vergleich zum Ausgangswert in allen 3 Ergebnisgruppen an. Signifikante Unterschiede in der Verteilung der Copeptin-Werte zeigten sich nur in der ersten ( $p = 0,039$ ), nicht aber in der 2. Probe ( $p = 0,200$ ). In der paarigen Prüfung der drei Ergebnisgruppen konnte dieser Unterschied nur zwischen der Gruppe mit negativem und positivem Ergometriebefund abgebildet werden ( $p = 0,028$ ). Die Patienten mit Ischämiezeichen boten einen höheren Median als die Patienten ohne Ischämienachweis (9,13 pmol/L vs. 6,20 pmol/L).

Tabelle 24: Median (IQR) der Copeptin-Werte in Bezug auf das Ergometrieergebnis

Copeptin-Proben Median(IQR)	Ergometrie negativ	Ergometrie positiv	Ergometrie nicht aussagekräftig	p-Wert
	n=93	n=47	n=25	
1. Probe (pmol/L)	6,20 (4,08-10,13)	9,13 (4,77-11,82)	10,47 (4,04-15,99)	0,039
2. Probe (pmol/L)	9,64 (4,92-14,65)	12,46 (6,99-15,93)	11,82 (4,93-21,30)	0,200

p-Wert: Vergleicht die Verteilung der Copeptin-Werte der 2 Plasmaproben in Bezug auf die 3 Ergebnisgruppen der Ergometrie.

Die Copeptin-Proben wurden vor (1. Probe) und 30 min (2. Probe) nach der Ergometrie gewonnen.

Zur Prüfung, ob das Ergebnis der Ergometrie einen Einfluss auf die Höhe des Copeptin-Spiegels an der Entscheidungsgrenze hat, wurden die Patienten in die Gruppen  $< 10$  pmol/L und  $\geq 10$  pmol/L eingeteilt.

In Tabelle 25 ist sichtbar, dass die Häufigkeit des Auftretens von Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L infolge des Belastungstestes in allen Ergebnisgruppen zunimmt.

Ein signifikant höherer Anteil von Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L war nur in der ersten Plasmaprobe vor Beginn der Belastung bei den Patienten mit nicht aussagekräftiger Ergometrie gegenüber den Patienten mit negativem Ergometrieergebnis nachweisbar ( $p=0,006$ ). In der 2. Plasmaprobe näherten sich die Häufigkeiten an, die Differenzen waren nicht mehr bedeutsam ( $p=0,351$ ).

Tabelle 25: Copeptin-Werte an der Entscheidungsgrenze ( $\geq 10$  pmol/L) in Bezug auf das Ergometrieergebnis

Ergebnis der Copeptin-Proben	Ergometrie negativ		Ergometrie positiv		Ergometrie nicht aussagekräftig		Patienten gesamt	
	n=93	%	n=47	%	n=25	%	n=165	%
<b>1. Probe (vor der Ergometrie)</b>								
- Copeptin < 10 pmol/L	70	75,3	31	66,0	11	44,0	112	67,9
- Copeptin $\geq 10$ pmol/L	23	24,7	16	34,0	14	56,0	53	32,1
<b>2. Probe (30 min nach der Ergometrie)</b>								
- Copeptin < 10 pmol/L	48	51,6	19	40,4	10	40,0	77	46,7
- Copeptin $\geq 10$ pmol/L	45	48,4	28	59,6	15	60,0	88	53,3

Zahl und relative Häufigkeiten der Copeptin-Werte in den 2 Plasmaproben vor und 30 min nach der Ergometrie unter Berücksichtigung der Entscheidungsgrenze ( $\geq 10$  pmol/L) in Bezug auf das Ergometrieergebnis

### 5.5.3 Copeptin-Profile in Abhängigkeit vom bestätigten Nachweis einer myokardialen Ischämie

Zur Bewertung der Verteilung der Copeptin-Spiegel in den zwei Plasmaproben in Bezug auf den bestätigten Nachweis einer myokardialen Ischämie wurde die Einteilung der Patienten in den 3 Kategorien fortgeführt (siehe Kapitel 4.8).

In Tabelle 26 kann wie in den vorherigen Darstellungen ein Anstieg des Copeptin-Spiegels in allen 3 Kategorien durch den Belastungstest verzeichnet werden. Es waren jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Copeptin-Werte zwischen den Patienten ohne Nachfolgeuntersuchung und denen, deren Ergometrie-

ergebnis durch eine Koronarangiografie oder Myocardszintigrafie kontrolliert wurde, darstellbar. Ein vergleichbares Bild ergab sich auch für die Patienten, deren Ergometriebefund allein durch den Goldstandard der koronaren Diagnostik, die Koronarangiografie, überprüft wurde (siehe Tabelle 27).

Tabelle 26: Median (IQR) der Copeptin-Werte in Bezug auf die 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie

Copeptin-Proben Median(IQR)	Kategorie 1	Kategorie 2	Kategorie 3	p-Wert
	n=116	n=23	n=26	
1. Probe (pmol/L)	6,47 (4,14-11,65)	9,13 (4,59-11,69)	9,15 (4,18-13,63)	0,412
2. Probe (pmol/L)	10,17 (4,90-14,83)	12,31 (7,91-15,30)	13,15 (6,61-18,99)	0,200

Median (IQR) der Copeptin-Werte in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie durch eine Koronarangiografie oder Myocardszintigrafie.

Kategorie 1 - keine Nachuntersuchung

Kategorie 2 - kein Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

Kategorie 3 - Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

p-Wert: Vergleicht die Verteilung der Copeptin-Werte der 2 Plasmaproben in Bezug auf die 3 Kategorien  
Die Copeptin- Proben wurden vor (1. Probe) und 30 min (2. Probe) nach der Ergometrie gewonnen.

Tabelle 27: Median (IQR) der Copeptin-Werte in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie, die eine Koronarangiografie erhielten

Copeptin-Proben Median(IQR)	Kategorie 1	Kategorie 2	Kategorie 3	p-Wert
	n=116	n=12	n=21	
1. Probe (pmol/L)	6,47 (4,14-11,65)	9,85 (9,12-11,78)	9,01 (4,92-12,16)	0,126
2. Probe (pmol/L)	10,17 (4,90-14,83)	13,07 (11,17-15,50)	12,97 (6,81-18,31)	0,093

Median (IQR) der Copeptin-Werte in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie durch eine Koronarangiografie.

Kategorie 1 - keine Nachuntersuchung

Kategorie 2 - kein Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

Kategorie 3 - Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

p-Wert: Vergleicht die Verteilung der Copeptin-Werte der 2 Plasmaproben in Bezug auf die 3 Kategorien  
Die Copeptin- Proben wurden vor (1. Probe) und 30 min (2. Probe) nach der Ergometrie gewonnen.

Ebenfalls unterschieden sich die 3 Kontrollkategorien nicht in der Häufigkeit des Auftretens von Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L (1. Probe p-Wert 0,208, 2. Probe p-Wert 0,604). Copeptin-Spiegel oberhalb der Entscheidungsgrenze wurden bei vielen Patienten unabhängig vom Ischämienachweis gemessen (siehe Tabelle 28).

Werden jedoch die Copeptin-Werte  $< 10$  pmol/L unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Ergometrie in Bezug auf das Ergebnis der Nachuntersuchungen und dem primären Endpunkt betrachtet, ist erkennbar, dass für Patienten mit negativer Ergometrie und Copeptin-Werten  $< 10$  pmol/L in beiden Plasmaproben keine Folgediagnostik mit Stenose- oder Ischämienachweis und somit kein definierter Endpunkt zu verzeichnen war (siehe Tabelle 29).

Tabelle 28: Copeptin-Werte an der Entscheidungsgrenze ( $\geq 10$  pmol/L) in Bezug auf den Ischämienachweis

Ergebnis der Copeptin-Proben	Kategorie 1		Kategorie 2		Kategorie 3		Patienten gesamt	
	n=116	%	n=23	%	n=26	%	n=165	%
<b>1. Probe (vor der Ergometrie)</b>								
- Copeptin $< 10$ pmol/L	83	71,6	15	65,2	14	53,8	112	67,9
- Copeptin $\geq 10$ pmol/L	33	28,4	8	34,8	12	46,2	53	32,1
<b>2. Probe (30 min nach der Ergometrie)</b>								
- Copeptin $< 10$ pmol/L	57	49,1	9	39,1	11	42,3	77	46,7
- Copeptin $\geq 10$ pmol/L	59	50,9	14	60,9	15	57,7	88	53,3

Zahl und relative Häufigkeiten der Copeptin-Werte an der Entscheidungsgrenze ( $\geq 10$  pmol/L) in den 2 Plasmaproben in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie durch eine Koronarangiografie oder Mokardszintigrafie

Kategorie 1 - keine Nachuntersuchung

Kategorie 2 - kein Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

Kategorie 3 - Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

Tabelle 29: Nachuntersuchungen und primärer Endpunkt in Bezug auf das Ergometrieergebnis in Kombination mit den Copeptin-Werten unter Berücksichtigung der Entscheidungsgrenze ( $\geq 10$  pmol/L)

Nachuntersuchung Primärer Endpunkte	Ergometrie negativ (n=93)		Ergometrie positiv (n=47)		Ergometrie nicht aussagekräftig (n=25)	
	Copeptin <10pmol/L	Copeptin $\geq 10$ pmol/L	Copeptin <10pmol/L	Copeptin $\geq 10$ pmol/L	Copeptin <10pmol/L	Copeptin $\geq 10$ pmol/L
<b>Koronarangiografie</b>	0	3	9	17	0	4
- positiv	0	2	8	10	0	1
- negativ	0	1	1	7	0	3
<b>Myokardszintigrafie</b>	1	2	4	5	4	0
- positiv	0	0	0	3	2	0
- negativ	1	2	4	2	2	0
<b>Ohne Diagnostik</b>	44	43	5	7	5	12
gesamt	45	48	18	29	9	16
<b>Primärer Endpunkt</b>	0	2	8	13	2	1

#### 5.5.4 Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie in Kombination mit der Copeptin-Bestimmung

Zur Bestimmung des diagnostischen Wertes der Ergometrie in Kombination mit dem Biomarker Copeptin wurden nur die Ergebnisse der kontrollierten Ergometriebefunde (n=49) verwendet. Nicht aussagekräftige Ergometrien erhielten eine negative Testbewertung. Der Copeptin-Spiegel  $\geq 10$  pmol/L in der 2. Plasmaprobe führte zur positiven Beurteilung eines negativen Ergometriebefundes (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Berechnung der diagnostischen Wertigkeit der Ergometrie in Kombination mit der Copeptin-Bestimmung

Ergometrie	Folgediagnostik positiv		Folgediagnostik negativ		gesamt
	Bewertung	n	Bewertung	n	
Test positiv	richtig	24	falsch	19	43
Test negativ	falsch	2	richtig	4	6
gesamt		26		23	49

Vergleich und Bewertung der ergometrischen Testergebnisse + Copeptin mit den Befunden der koronaren Folgediagnostik. Die nichtaussagekräftigen Ergometrien wurden den negativen Testergebnissen hinzugefügt. Copeptin-Werte  $\geq 10$  pmol/L in der 2. Probe führten zur positiven Bewertung eines negativen Ergometriebefundes. Positive Ergometrieergebnisse wurden durch Copeptin-Spiegel  $< 10$  pmol/L nicht als negativ beurteilt.

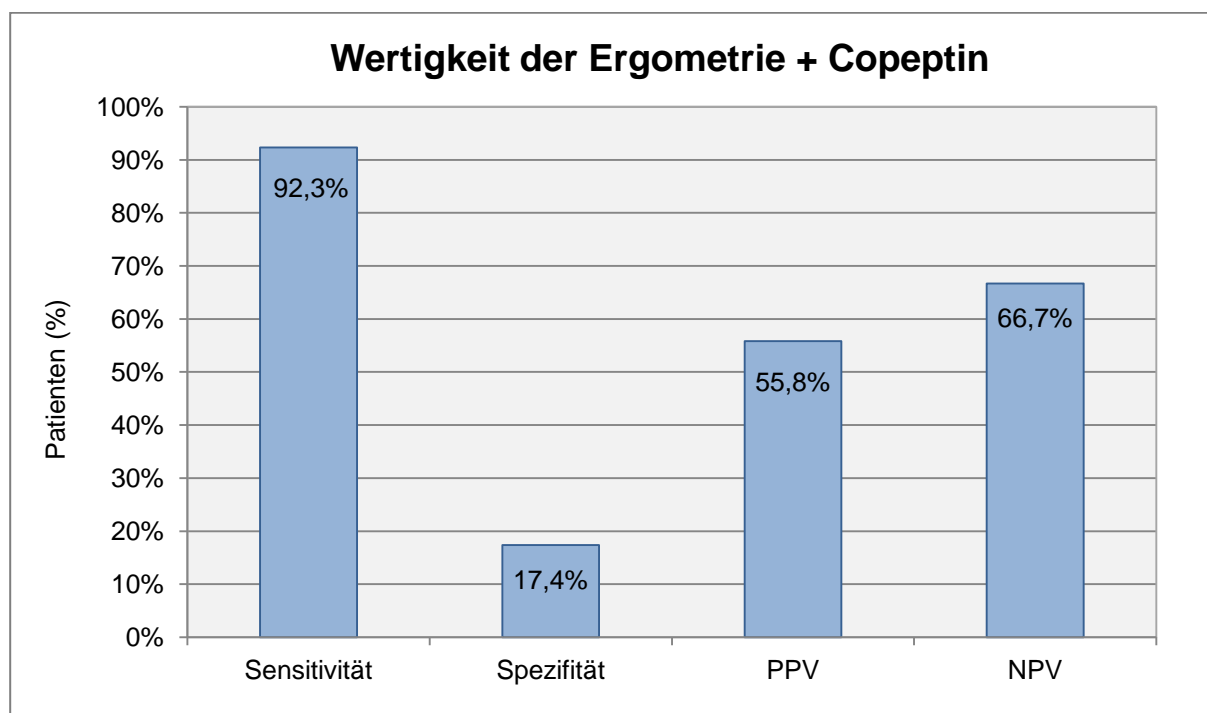


Abbildung 15: Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie + Copeptin

Die Ergometrie wies in Kombination mit der alleinigen Bestimmung des Biomarkers Copeptin unter Berücksichtigung der Ergebnisse der kontrollierten Ergometriebefunde eine Sensitivität von 92,3%, eine Spezifität von 17,4%, einen positiven prädiktiven Wert von 55,8% und einen negativen prädiktiven Wert von 66,7% auf.

In dieser Kombination sinken bei einem deutlichen Anstieg der Sensitivität und einer leichten Verbesserung des negativen prädiktiven Wertes die Spezifität erheblich und der positive prädiktive Wert leicht ab.

## 5.6 Kombination von cTnT, Copeptin und Ergometrie

### 5.6.1 cTnT-,Copeptin-Kombinationsgruppen der Kohorte

Um eine Bewertung des Effektes der Kombination der Biomarker cTnT und Copeptin mit der Ergometrie zu ermöglichen wurden die Studienteilnehmer in 3 Gruppen eingeteilt (siehe Kapitel 4.8).

Kombinationsgruppen der Biomarker cTnT und Copeptin in der 1. und 2. Plasma-  
probe:

- Gruppe 1 - Patienten mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L
- Gruppe 2 - Patienten mit cTnT-Werten  $< 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $< 10$  pmol/L
- Gruppe 3 - Patienten mit jeweils nur einem Biomarker, dessen Wert die Entscheidungsgrenze überschreitet.

Tabelle 31: Häufigkeit des Auftretens der 3 Kombinationsgruppen der Biomarker in der Gesamtpopulation unter Berücksichtigung der 1. Probe vor und der 2. Probe 30 min nach dem Belastungstest

cTnT/Copeptin-Kombinationsgruppen	cTnT/Copeptin 1. Probe		cTnT/Copeptin 2. Probe	
	n=165	%	n=165	%
Gruppe 1	15	9,1	23	13,9
Gruppe 2	103	62,4	73	44,3
Gruppe 3	47	28,5	69	41,8

Gruppe 1 - Patienten mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L

Gruppe 2 - Patienten mit cTnT-Werten  $< 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $< 10$  pmol/L

Gruppe 3 - Patienten mit jeweils nur einem Biomarker, dessen Wert die Entscheidungsgrenze überschreitet

Es wurden die cTnT- und Copeptin-Proben vor (1. Probe) und 30 min (2. Probe) nach der Ergometrie berücksichtigt.



In Tabelle 31 ist ersichtlich, dass während der Ergometrie die Zahl der Patienten in den Gruppen 1 und 3 deutlich ansteigt. Dieser Vorgang wird im Wesentlichen durch die Zunahme der Häufigkeit des Auftretens von Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L bewirkt, da die Zahl der Patienten mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L unter der Ergometrie nur gering wächst (siehe Tabelle 17).

### 5.6.2 cTnT und Copeptin in Abhängigkeit vom Ergometrieergebnis

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Ergometrie wiesen die Patienten mit Ischämiezeichen eine größere Häufung der cTnT- und Copeptin-Werte oberhalb der Entscheidungsgrenze auf als Patienten mit negativer Ergometrie ( $p=0,002$ ). So boten 13 von 47 Patienten (27,7%) mit positivem Ergometrieergebnis nach dem Belastungstest einen cTnT- und Copeptin-Wert oberhalb des Cut-off-Wertes (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: cTnT-/Copeptin-Kombinationsgruppen in Bezug auf das Ergometrieergebnis

cTnT/Copeptin-Kombinationsgruppen	Ergometrie negativ		Ergometrie positiv		Ergometrie nicht aussagekräftig		Patienten gesamt		p-Wert
	n=93	%	n=47	%	n=25	%	n=165	%	
<b>1. Probe (vor der Ergometrie)</b>									
- Gruppe 1	3	3,2	8	17,0	4	16,0	15	9,1	0,015
- Gruppe 2	66	71,0	26	55,3	11	44,0	103	62,4	
- Gruppe 3	24	25,8	13	27,7	10	40,0	47	28,5	
<b>2. Probe (30 min nach der Ergometrie)</b>									
- Gruppe 1	6	6,4	13	27,7	4	16,0	23	14,0	0,018
- Gruppe 2	45	48,4	18	38,3	10	40,0	73	44,2	
- Gruppe 3	42	45,2	16	34,0	11	44,0	69	41,8	

Zahl und relative Häufigkeit der Kombinationsgruppe der Biomarker der 1. und 2. Plasmaprobe in Bezug auf das Ergometrieergebnis

Gruppe 1 - Patienten mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L

Gruppe 2 - Patienten mit cTnT-Werten  $< 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $< 10$  pmol/L

Gruppe 3 - Patienten mit jeweils nur einem Biomarker, dessen Wert die Entscheidungsgrenze überschreitet

p-Wert: Vergleicht die Verteilung der 3 Kombinationsgruppen der Biomarker in Bezug auf die Ergometrieergebnisse

Demgegenüber ließen in der Gruppe mit negativer Ergometrie lediglich 6 von 93 Patienten (6,4%) dieses Merkmal erkennen. Die Gruppe mit nicht aussagekräftiger Ergometrie zeigte zwar vor dem Test etwas häufiger Patienten der Kombinationsgruppe 1 als die Ergebnisgruppe mit negativer Ergometrie ( $p=0,011$ ), der Unterschied war nach der Belastung jedoch nicht mehr signifikant ( $p=0,298$ ).

Die Häufigkeitsverteilung der Patienten der Kombinationsgruppe 2 und 3 in den Ergebnisgruppen der Ergometrie ergab keine bedeutsamen Differenzen (1. Probe  $p=0,168$ , 2. Probe  $p=0,925$ ).

### 5.6.3 cTnT und Copeptin in Abhängigkeit vom bestätigten Nachweis einer myokardialen Ischämie

Tabelle 33: cTnT-/Copeptin-Kombinationsgruppen in Bezug auf die 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie

cTnT/Copeptin-Kombinationsgruppen	Kategorie 1		Kategorie 2		Kategorie 3		Patienten gesamt		p-Wert
	n=116	%	n=23	%	n=26	%	n=165	%	
<b>1. Probe (vor der Ergometrie)</b>									
- Gruppe 1	7	6,0	1	4,4	7	26,9	15	9,1	0,011
- Gruppe 2	77	66,4	13	56,5	13	50,0	103	62,4	
- Gruppe 3	32	27,6	9	39,1	6	23,1	47	28,5	
<b>2. Probe (30 min nach der Ergometrie)</b>									
- Gruppe 1	10	8,6	4	17,4	9	34,6	23	13,9	0,010
- Gruppe 2	53	45,7	9	39,1	11	42,3	73	44,3	
- Gruppe 3	53	45,7	10	43,5	6	23,1	69	41,8	

Zahl und relative Häufigkeiten der cTnT-/Copeptin-Kombinationsgruppen in der 1. und 2. Plasmaprobe in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie durch eine Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie

Gruppe 1 - Patienten mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L

Gruppe 2 - Patienten mit cTnT-Werten  $< 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $< 10$  pmol/L

Gruppe 3 - Patienten mit jeweils nur einem Biomarker, dessen Wert die Entscheidungsgrenze überschreitet

Kategorie 1 - keine Nachuntersuchung

Kategorie 2 - kein Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

Kategorie 3 - Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

p-Wert: Vergleicht die Verteilung der 3 Kombinationsgruppen der Biomarker in Bezug auf die 3 Kategorien

Von 49 Patienten, deren Ergometrieergebnis durch eine Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie kontrolliert wurde (Kapitel 5.4.3), boten 26 Patienten einen pathologischen Befund. Diese Patienten waren in der 1. und 2. Plasmaprobe häufiger der Kombinationsgruppe 1 mit cTnT- und Copeptin-Werten oberhalb des Cut-off-Wertes zuzuordnen als Patienten ohne eine Nachuntersuchung (1. Probe  $p=0,005$ , 2. Probe  $p=0,001$ ).

Die Patienten mit negativem Befund unterschieden sich nicht bedeutsam in der Verteilung der Kombinationsgruppen von den Patienten ohne Nachfolgediagnostik (1. Probe  $p=0,535$ , 2. Probe  $p=0,433$ ).

Interessanterweise wiesen die Patienten mit positivem Befund in der Koronarangiografie oder der Myokardszintigrafie gegenüber den Patienten mit negativem Befund nur tendenziell eine größere Häufung der Kombinationsgruppe 1 auf und das besonders in der 1. Probe.

Tabelle 34: cTnT-/Copeptin-Kombinationsgruppen in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie, die eine Koronarangiografie erhielten

cTnT/Copeptin-Kombinationsgruppen	Kategorie 1		Kategorie 2		Kategorie 3		Patienten gesamt		p-Wert
	n=116	%	n=12	%	n=21	%	n=149	%	
<b>1. Probe (vor der Ergometrie)</b>									
- Gruppe 1	7	6,0	1	8,3	5	23,8	15	9,1	0,040
- Gruppe 2	77	66,4	5	41,7	11	52,4	103	62,4	
- Gruppe 3	32	27,6	6	50,0	5	23,8	47	28,5	
<b>2. Probe (30 min nach der Ergometrie)</b>									
- Gruppe 1	10	8,6	2	16,7	7	33,3	23	13,9	0,007
- Gruppe 2	53	45,7	2	16,7	9	42,9	73	44,3	
- Gruppe 3	53	45,7	8	66,6	5	23,8	69	41,8	

Zahl und relative Häufigkeiten der cTnT-/Copeptin-Kombinationsgruppen in der 1. und 2. Plasmaprobe in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie durch eine Koronarangiografie.

Gruppe 1 - Patienten mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L

Gruppe 2 - Patienten mit cTnT-Werten  $< 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $< 10$  pmol/L

Gruppe 3 - Patienten mit jeweils nur einem Biomarker, dessen Wert die Entscheidungsgrenze überschreitet

Kategorie 1 - keine Nachuntersuchung

Kategorie 2 - kein Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

Kategorie 3 - Ischämie- bzw. Stenosenachweis in der Kontrolluntersuchung

p-Wert: Vergleicht die Verteilung der 3 Kombinationsgruppen der Biomarker in Bezug auf die 3 Kategorien

Werden die Patienten mit einer Koronarangiografie allein betrachtet, ergeben sich unter Berücksichtigung der Kombinationsgruppen 1 und 2 keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen den Patienten mit und ohne pathologischem Koronarangiografiebefund (1. Probe  $p=0,634$ , 2. Probe  $1,000$ , siehe Tabelle 34). Die Patienten mit positivem Koronarangiografieergebnis zeigten nur gegenüber den Patienten ohne Nachfolgeuntersuchung signifikant häufiger die Kombinationsgruppe 1 (1. Probe  $p=0,022$ , 2. Probe  $p=0,035$ ).

In Tabelle 35 wird ersichtlich, dass die Kombinationsgruppe 1, cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L, häufiger bei Patienten mit koronarer Dreigefäß-erkrankung nachweisbar war. Werte unterhalb der Entscheidungsgrenze ließen sich jedoch in allen Ausprägungsgraden der stabilen koronaren Herzkrankheit messen.

Tabelle 35: cTnT-/ Copeptin-Kombinationsgruppen in Bezug auf die Zahl der erkrankten Koronargefäße

cTnT/Copeptin-Kombinationsgruppen	Negativer Befund		1-Gefäß-erkrankung		2-Gefäß-erkrankung		3-Gefäß-erkrankung	
	n=12	%	n=7	%	n=4	%	n=10	%
<b>1. Probe (vor der Ergometrie)</b>								
- Gruppe 1	1	8,3	1	14,2	1	25,0	3	30,0
- Gruppe 2	5	41,7	3	42,9	2	50,0	6	60,0
- Gruppe 3	6	50,0	3	42,9	1	25,0	1	10,0
<b>2. Probe (30 min nach der Ergometrie)</b>								
- Gruppe 1	2	16,7	1	14,2	1	25,0	5	50,0
- Gruppe 2	2	16,7	4	57,2	2	50,0	3	30,0
- Gruppe 3	8	66,6	2	28,6	1	25,0	2	20,0

Zahl und relative Häufigkeiten der erkrankten Gefäße, nachgewiesen in der Koronarangiografie (n=33), in Bezug auf die cTnT-/Copeptin-Kombinationsgruppen der 1. und 2. Plasmaprobe

Gruppe 1 - Patienten mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L

Gruppe 2 - Patienten mit cTnT-Werten  $< 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $< 10$  pmol/L

Gruppe 3 - Patienten mit jeweils nur einem Biomarker, dessen Wert die Entscheidungsgrenze überschreitet

In der kombinierten Bewertung der Ergebnisse der Ergometrie mit dem Biomarker Copeptin (Abschn. 5.5.3) konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit negativer Ergometrie und Copeptin-Werten  $< 10$  pmol/l in beiden Proben keine Folgediagnostik

mit Stenose- oder Ischämienachweis und somit kein primärer Endpunkt zu verzeichnen war. Diese Besonderheit boten ebenfalls die Patienten mit negativer Ergometrie in der Kombinationsgruppe 2 (cTnT-Werten < 14 ng/L, Copeptin-Werten < 10 pmol/L). Aber auch 8 Patienten mit cTnT- und Copeptin-Werten oberhalb der Entscheidungsgrenze (Kombinationsgruppe 1) und negativer Ergometrie wiesen das Kennzeichen auf (siehe Tabelle 36). Scheinbar wird diese Auffälligkeit durch das negative Ergometrieergebnis bedingt, das oftmals keine weitere koronare Diagnostik zur Folge hatte.

Tabelle 36: Nachuntersuchungen und primärer Endpunkt in Bezug auf das Ergometrieergebnis in Kombination mit cTnT und Copeptin unter Berücksichtigung der Kombinationsgruppen 1 und 2

Nachuntersuchung Primärer Endpunkt	Ergometrie negativ (n=49)		Ergometrie positiv (n=30)		Ergometrie nicht aussagekräftig (n=12)	
	cTnT/ Copeptin positiv	cTnT/ Copeptin negativ	cTnT/ Copeptin positiv	cTnT/ Copeptin negativ	cTnT/ Copeptin positiv	cTnT/ Copeptin negativ
<b>Koronar- angiografie</b>	0	0	8	9	1	0
- positiv	0	0	6	8	1	0
- negativ	0	0	2	1	0	0
<b>Myokard- szintigrafie</b>	0	1	4	4	0	4
- positiv	0	0	2	0	0	2
- negativ	0	1	2	4	0	2
<b>Ohne Diagnostik</b>	8	40	1	4	3	4
gesamt	8	41	13	17	4	8
<b>Primärer Endpunkt</b>	0	0	8	8	1	2

Kombinationsgruppe 1 - Patienten mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L = positiv  
 Kombinationsgruppe 2 - Patienten mit cTnT-Werten < 14 ng/L und Copeptin-Werten < 10 pmol/L = negativ

#### 5.6.4 Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie in Kombination mit der cTnT- und Copeptin-Bestimmung

Auch in diesem Abschnitt wurden zur Bestimmung des diagnostischen Wertes der Ergometrie in Kombination mit den Markern kardiales Troponin T und Copeptin nur die Ergebnisse der kontrollierten Ergometriebefunde (n=49) verwendet.

Nicht aussagekräftige Testergebnisse erhielten eine negative Bewertung.

Troponin-T-Spiegel  $\geq 14$  ng/L in Kombination mit Copeptin-Spiegeln  $\geq 10$  pmol/L in der 2. Plasmaproben führten zu einer positiven Beurteilung eines negativen Ergometriebefundes (siehe Tabelle 37).

Tabelle 37: Berechnung der diagnostischen Wertigkeit der Ergometrie in Kombination mit der cTnT- und Copeptin-Bestimmung

Ergometrie	Folgediagnostik positiv		Folgediagnostik negativ		gesamt
	Bewertung	n	Bewertung	n	
Test positiv	richtig	22	falsch	14	36
Test negativ	falsch	4	richtig	9	13
gesamt	26		23		49

Vergleich und Bewertung der ergometrischen Testergebnisse + Copeptin + cTnT mit den Befunden der koronaren Folgediagnostik. Die nichtaussagekräftigen Ergometrien wurden den negativen Testergebnissen hinzugefügt. Copeptin-Werte  $\geq 10$  pmol/L in der 2. Probe und cTnT  $\geq 14$  ng/L in der 2. bzw. 3. Probe gemeinsam (Kombinationsgruppe 1) führten zur positiven Bewertung eines negativen Ergometriebefundes. Positive Ergometrieergebnisse wurden durch die Biomarker nicht als negativ beurteilt.

In der Kombination mit dem Biomarker cTnT und Copeptin zeigte die Ergometrie eine Sensitivität von 84,6%, eine Spezifität von 39,1%, einen positiven prädiktiven Wert von 61,1% und einen negativen prädiktiven Wert von 69,2% (siehe Abb. 16).

Im Vergleich zur Ergometrie allein stiegen die Sensitivität, der positive und negative prädiktive Wert bei gleichbleibender Spezifität leicht an. Die Fähigkeit Risikopatienten zu erkennen und der Vorhersagewert der Ergometrie entsprachen der Kombination der Ergometrie mit dem Biomarker Troponin T allein. Eine differenzierte Gegenüberstellung der 2. Copeptin-Probe mit der 2. oder 3. Troponin-T-Probe ließ keine Änderungen in der Bewertung zu.

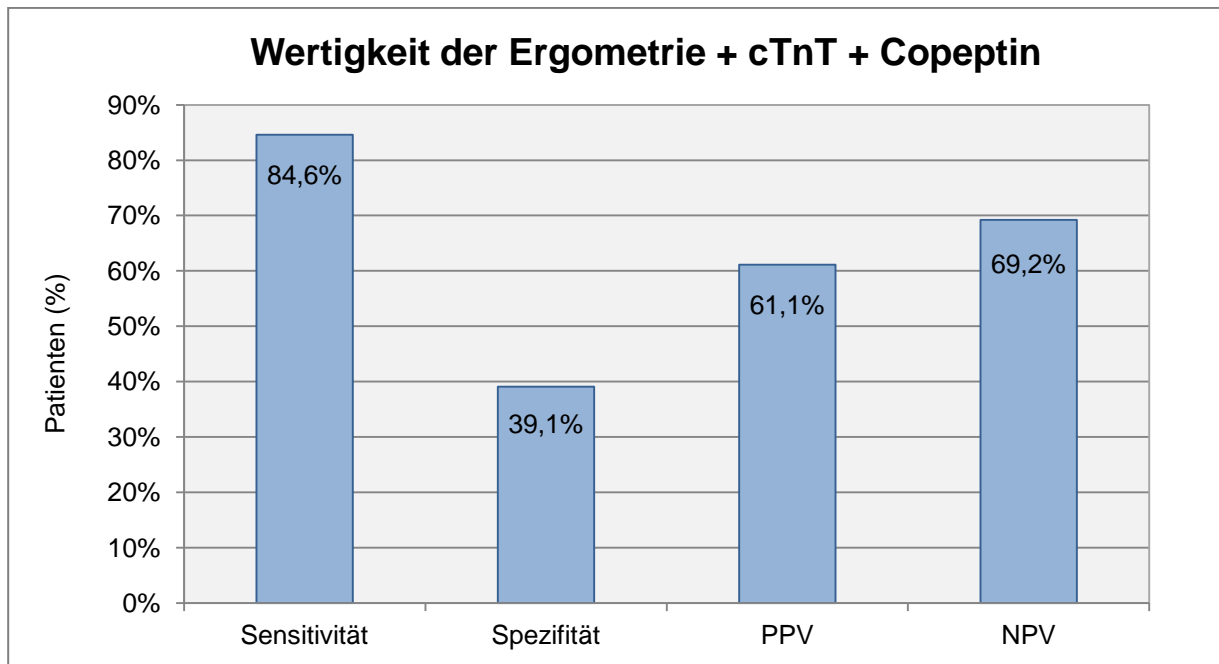


Abbildung 16: Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie + cTnT + Copeptin

## 5.7 Primärer Endpunkt und Biomarker

44,7% der Patienten mit positiver Ergometrie, 12% der Patienten mit nicht aussagekräftiger und 2,1% der Patienten mit negativer Ergometrie erreichten in der Follow-up-Zeit den primären Endpunkt. Diese Patienten zeigten einen höheren Median der untersuchten Biomarker. Jedoch wurde nur in der 3. Plasmaprobe für Troponin T das Signifikanzniveau erreicht ( $p=0,020$ ). Nur 7 der 21 Patienten mit positiver Koronarangiografie und 2 der 5 Patienten mit positiver Myokardszintigrafie wiesen cTnT-Werte  $\geq 14$  ng/L auf. Somit zeigten 17 (65,4%) Patienten mit primärem Endpunkt cTnT-Werte  $< 14$  ng/L, davon 8 (30,8%) Patienten cTnT-Werte unterhalb der Nachweisgrenze (LoD) von  $< 5$  ng/L.

Die Copeptin-Spiegel waren bei 13 Patienten mit positiver Koronarangiografie und 3 Patienten mit positiver Myokardszintigrafie in einer der beiden Plasmaproben  $\geq 10$  pmol/L. 10 (38,5%) Patienten mit primärem Endpunkt boten Copeptin-Werte  $< 10$  pmol/L. In der Kombination beider Biomarker wiesen nur 9 (34,6%) von 26 Patienten die Kombinationsgruppe 1 (cTnT- und Copeptin-Werte über Cut off) auf. In dieser Kombinationsgruppe konnten der Patient mit plötzlichem Tod, die

2 Patienten mit einem Myokardinfarkt und 5 von 10 Patienten mit koronarer Dreifäßerkrankung verzeichnet werden.

In der logistischen Regressionsanalyse war im univariatem Modell nur für den Biomarker Troponin T eine signifikante Assoziation für die Wahrscheinlichkeit des Erreichens des primären Endpunktes erkennbar. Nach Adjustierung weiterer Einflussfaktoren ließ sich diese im multivariatem Modell jedoch nicht mehr darstellen (siehe Tabelle 46).

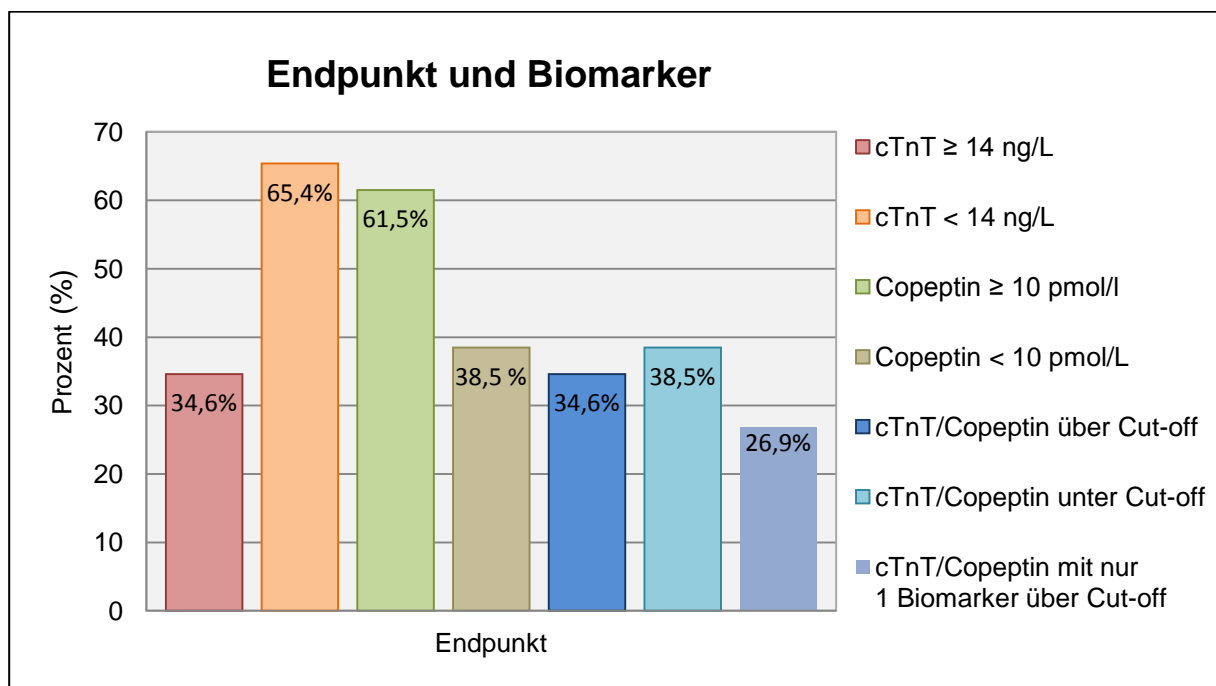


Abbildung 17: Angabe der Häufigkeit der Biomarker cTnT und Copeptin an der Entscheidungsgrenze, einzeln und in der Kombinationsgruppe 1 (cTnT/Copeptin über Cut-off), 2 (cTnT/Copeptin unter Cut-off) und 3 (cTnT/Copeptin mit nur einem erhöhten Biomarker), die den primären Endpunkt (n=26) erreichten. Cut-off cTnT  $\geq$  14 ng/L, Cut-off Copeptin  $\geq$  10 pmol/L

## 5.8 Bedeutung der koronaren Herzkrankheit in der Anamnese

### 5.8.1 Einfluss auf die Ergometrie und die koronare Folgediagnostik

Von 165 Studienteilnehmern gaben in der Anamnese 79 Patienten (47,9%) das Krankheitsbild der koronaren Herzkrankheit (KHK) an. Sie unterschieden sich nicht



bedeutsam im Alter (Altersdifferenz des Mittelwertes 0,68 Jahre) von den übrigen Patienten.

In der Ergebnisgruppe der Ergometrien ohne Ischämienachweis boten 34 (36,6%), mit Ischämienachweis 28 (59,6%) und ohne aussagekräftige Ergometrie 17 (68%) Patienten diese Erkrankung.

Unter Berücksichtigung der Verteilung der Variable „KHK in der Anamnese“ (siehe Abb. 18) wiesen die Patienten mit positiver (59,6%) oder nicht aussagekräftiger Ergometrie (68%) diese anamnestische Eigenschaft signifikant häufiger auf als Patienten mit einem negativem Ergometrieergebnis (36,6%,  $p=0,003$ ).

In den 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie waren die Patienten mit einer KHK in der Anamnese jedoch nicht öfter vertreten (47,9%) und sie boten auch keinen größeren Anteil an pathologischen Ergebnissen in der Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie (46,2%). Etwas häufiger wurden sie wegen eines akuten Koronarsyndroms ( $n=3$  von 5) hospitalisiert.

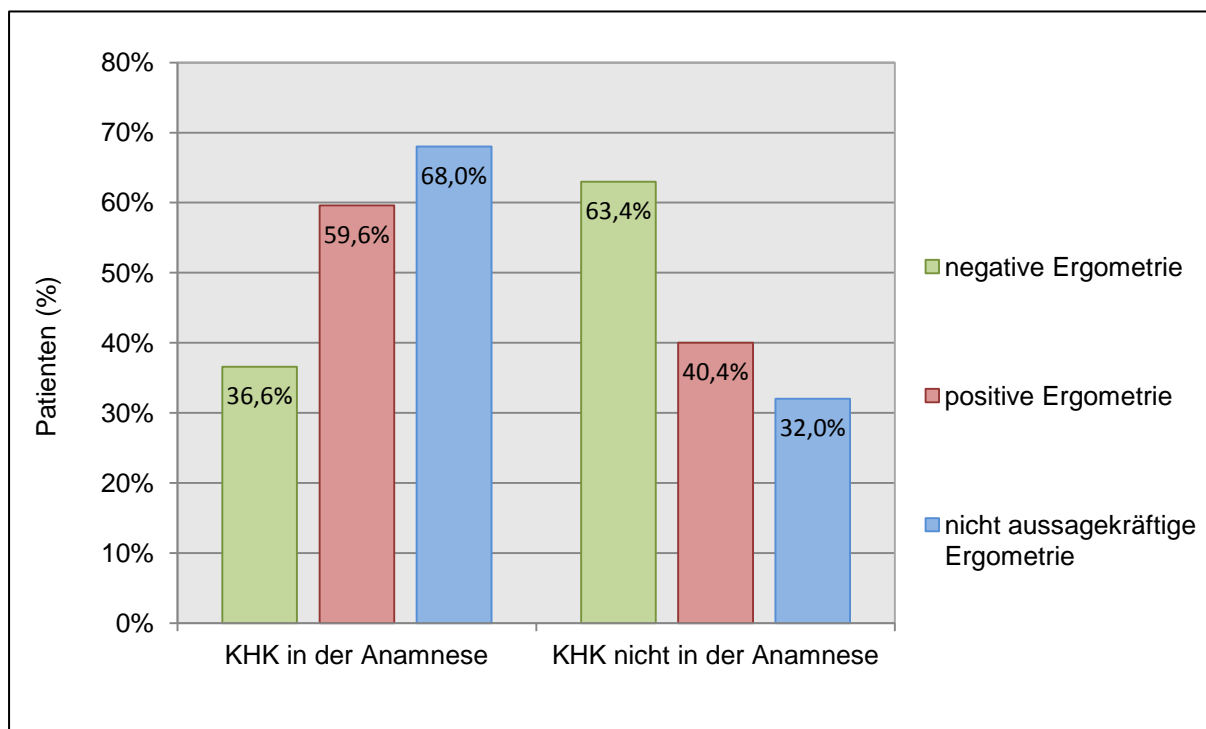


Abbildung 18: Koronare Herzkrankheit in der Anamnese  
Prozentualer Anteil der Studienteilnehmer mit und ohne Angabe einer koronaren Herzkrankheit (KHK) in der Anamnese unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Ergometrie.

### 5.8.2 Einfluss auf die Biomarker cTnT und Copeptin

Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation zeigten die Patienten mit einer KHK in der Anamnese, wie in Tabelle 38 und 39 dargestellt, einen höheren Median der cTnT- und Copeptin-Werte als Patienten ohne dieses Merkmal.

Tabelle 38: Median (IQR) der cTnT-Werte in Bezug auf die anamnestische Eigenschaft „Koronare Herzkrankheit“

cTnT-Proben Median (IQR)	KHK „nein“ (n=86)	KHK „ja“ (n=79)	p-Wert
1. Probe (ng/L)	3,24 (3,00 - 8,12)	6,44 (3,00 - 10,41)	0,007
2. Probe (ng/L)	3,47 (3,00 - 9,01)	6,44 (3,02 - 10,56)	0,009
3. Probe (ng/L)	4,77 (3,00 - 9,80)	7,60 (3,85 - 13,27)	0,008

Die cTnT- Proben wurden vor (1. Probe), 30 min (2. Probe) und 8-16h nach der Ergometrie (3. Probe) gewonnen.

Tabelle 39: Median (IQR) der Copeptin-Werte in Bezug auf die anamnestische Eigenschaft „Koronare Herzkrankheit“

Copeptin-Proben Median (IQR)	KHK „nein“ (n=86)	KHK „ja“ (n=79)	p-Wert
1. Probe (pmol/L)	5,57 (3,92 - 9,23)	9,70 (5,23 - 13,26)	<0,001
2. Probe (pmol/L)	8,36 (4,35 - 14,19)	12,94 (7,11 - 18,14)	0,002

Die Copeptin - Proben wurden vor (1. Probe) und 30 min (2. Probe) nach der Ergometrie gewonnen.

cTnT-Werte oberhalb der Entscheidungsgrenze  $\geq 14$  ng/L wiesen sie zwar etwas öfter auf, die Differenzen war jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 40). Wesentlich häufiger zeigten sie Copeptin-Spiegel  $\geq 10$  pmol/L und das sowohl in der 1. als auch in der 2. Probe (siehe Tabelle 41).

Tabelle 40: cTnT-Werte unter Berücksichtigung der Entscheidungsgrenze in Bezug auf die anamnestische Eigenschaft „Koronare Herzkrankheit“

Ergebnisse der cTnT-Proben	KHK „nein“		KHK „ja“		Patienten gesamt		p-Wert
	n=86	%	n=79	%	n=165	%	
<b>1. Probe (vor der Ergometrie)</b>							
- cTnT < 14 ng/L	75	87,2	66	83,6	141	85,5	0,517
- cTnT ≥ 14 ng/L	11	12,8	13	16,4	24	14,5	
<b>2. Probe (30 min nach der Ergometrie)</b>							
- cTnT < 14 ng/L	77	89,5	67	84,8	144	87,3	0,484
- cTnT ≥ 14 ng/L	9	10,5	12	15,2	21	12,7	
<b>3. Probe (8 - 16 h nach der Ergometrie)</b>							
- cTnT < 14 ng/L	73	84,9	63	79,7	136	82,4	0,419
- cTnT ≥ 14 ng/L	13	15,1	16	20,3	29	17,6	

Tabelle 41: Copeptin-Werte unter Berücksichtigung der Entscheidungsgrenze in Bezug auf die anamnestische Eigenschaft „Koronare Herzkrankheit“

Ergebnis der Copeptin-Proben	KHK „nein“		KHK „ja“		Patienten gesamt		p-Wert
	n=86	%	n=79	%	n=165	%	
<b>1. Probe (vor der Ergometrie)</b>							
- Copeptin < 10 pmol/L	69	80,2	43	54,4	112	67,9	<0,001
- Copeptin ≥ 10 pmol/L	17	19,8	36	45,6	53	32,1	
<b>2. Probe (30 min nach der Ergometrie)</b>							
- Copeptin < 10 pmol/L	47	54,7	30	38,0	77	46,7	0,042
- Copeptin ≥ 10 pmol/L	39	45,3	49	62,0	88	53,3	

In der Verteilung der Biomarkerkombinationen von cTnT und Copeptin in der Kombinationsgruppe 1 (beide Marker-Spiegel oberhalb des Cut-off) unterschieden sie sich wiederum nicht (1. Probe  $p=0,158$ , 2. Probe  $p=0,229$ ). Die Differenzen wurden durch bedeutsame Unterschiede in den Kombinationsgruppen 2 und 3 verursacht (1. Probe  $p=0,002$ , 2. Probe  $p=0,018$ ).

30 Minuten nach der Belastung kann bei den Patienten mit und ohne eine KHK in der Anamnese ein leichter Zuwachs der Zahl der Patienten in der Kombinationsgruppe 1, deutlicher in der Kombinationsgruppe 3 verzeichnet werden.

Verursacht wird diese Veränderung durch die Zunahme der Zahl von Patienten mit Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L, während die Zahl derer mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L in der 2. Probe leicht abnimmt (siehe Tabelle 42).

Tabelle 42: cTnT-/Copeptin-Kombinationsgruppen in Bezug auf die anamnestische Eigenschaft „Koronare Herzkrankheit“

cTnT/Copeptin-Kombinationsgruppen	KHK „nein“		KHK „ja“		Patienten gesamt		p-Wert alle Gruppen
	n=86	%	n=79	%	n=165	%	
<b>1. Probe (vor der Ergometrie)</b>							
- Gruppe 1	6	7,0	9	11,4	15	9,1	0,004
- Gruppe 2	64	74,4	39	49,4	103	62,4	
- Gruppe 3	16	18,6	31	39,2	47	28,5	
<b>2. Probe (30 min nach der Ergometrie)</b>							
- Gruppe 1	11	12,8	12	15,2	23	13,9	0,040
- Gruppe 2	46	53,5	27	34,2	73	44,3	
- Gruppe 3	29	33,7	40	50,6	69	41,8	

Gruppe 1 - Patienten mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $\geq 10$  pmol/L

Gruppe 2 - Patienten mit cTnT-Werten  $< 14$  ng/L und Copeptin-Werten  $< 10$  pmol/L

Gruppe 3 - Patienten mit jeweils nur einem Biomarker, dessen Wert die Entscheidungsgrenze überschreitet

p-Wert: Vergleicht die Verteilung der 3 Kombinationsgruppen der Biomarker in Bezug auf die anamnestische Eigenschaft „KHK“

## 5.9 Bedeutung weiterer Einflussfaktoren (Confounder)

Neben der Relevanz der koronaren Herzkrankheit in der Anamnese (Kapitel 5.8) wurden der Einfluss von Alter und Geschlecht, weiterer Vor- und Begleiterkrankungen und der verordneten Medikamente auf die Höhe der untersuchten Biomarker beurteilt. Die Auflistung der untersuchten Variablen erfolgte in Kapitel 4.10.

Der Einfluss dieser Confounder auf das Vorliegen erhöhter Biomarkerwerte wurde Anhand von logistischen Regressionsmodellen evaluiert.

Die Tabelle 43 zeigt die Variablen mit signifikanter Assoziation. Hierzu erfolgte im Regressionsmodell eine univariate Analyse.

**Tabelle 43** Univariate Regression zur Prüfung des Einflusses von Confounder-variablen auf die Biomarkerwerte.  
Dargestellt sind Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall der Confounder die den cTnT- und Copeptin-Spiegel signifikant beeinflussten.

Confounder	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>cTnT <math>\geq</math> 14 ng/L 1. Probe (vor der Ergometrie)</b>			
Diabetes mellitus	2,928	1,150 - 7,451	0,024
Insulin	7,108	2,708 - 18,657	0,000
Chronische Herzinsuffizienz	2,846	1,132 - 7,156	0,026
Schleifendiuretika	3,573	1,444 - 8,839	0,006
Männliches Geschlecht	5,037	1,436 - 17,670	0,012
<b>cTnT <math>\geq</math> 14 ng/L 2. Probe (30 min nach der Ergometrie)</b>			
Diabetes mellitus	4,846	1,651 - 14,223	0,004
Insulin	9,460	3,447 - 25,962	0,000
Chronische Herzinsuffizienz	2,754	1,036 - 7,318	0,042
Schleifendiuretika	3,766	1,456 - 9,744	0,006
Männliches Geschlecht	4,165	1,174 - 14,779	0,027

Confounder	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>cTnT <math>\geq</math> 14 ng/L 3. Probe (8 - 16 h nach der Ergometrie)</b>			
Diabetes mellitus	4,396	1,789 - 10,803	0,001
Insulin	4,930	1,960 - 12,397	0,001
Chronische Herzinsuffizienz	3,660	1,549 - 8,651	0,003
Schleifendiuretika	3,607	1,541 - 8,447	0,003
Männliches Geschlecht	4,647	1,533 - 14,085	0,007
<b>Copeptin <math>\geq</math> 10 pmol/L 1. Probe (vor der Ergometrie)</b>			
Renale Vorerkrankungen	2,967	1,442 - 6,103	0,003
KHK in der Anamnese	3,398	1,702 - 6,783	0,001
Chronische Herzinsuffizienz	3,579	1,802 - 7,108	0,000
Männliches Geschlecht	3,192	1,492 - 6,832	0,003
<b>Copeptin <math>\geq</math> 10 pmol/L 2. Probe (30 min nach der Ergometrie)</b>			
Renale Vorerkrankungen	2,103	1,024 - 4,319	0,043
Chronische Herzinsuffizienz	3,446	1,788 - 6,643	0,000
Diabetes mellitus	2,946	1,525 - 5,695	0,001
ACE-Hemmer	2,118	1,136 - 3,947	0,018
Schleifendiuretika	5,439	2,230 - 13,265	0,000
Männliches Geschlecht	2,900	1,510 - 5,570	0,001

Confounder des Kapitels 4.10, die einen signifikanten Einfluss auf die Biomarker Troponin T und Copeptin zeigten. Die Analyse erfolgte als univariates Regressionsmodell mit den Biomarkerwerten in binärer Form (negativ/positiv).

In der univariaten Analyse ist erkennbar, dass Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus, chronischer Herzinsuffizienz, der Einnahme eines Schleifen-diuretikums und männlichem Geschlecht mit höherer Wahrscheinlichkeit Troponin T-Werte  $\geq 14$  ng/L boten, als Patienten ohne diese Eigenschaften.

Ebenfalls entwickelten die Patienten mit renaler Vorerkrankung, Diabetes mellitus, chronischer Herzinsuffizienz, der Einnahme eines Schleifendiuretikums und oder eines ACE-Hemmers häufiger Copeptin-Werte  $\geq 10$  pmol/L in der 2. Plasmaprobe. Dabei dominierte ebenfalls das männliche Geschlecht.

Die univariate Analyse wurde auch im logistischen Regressionsmodell zur Analyse der Assoziationen potentieller Confounder mit dem primären Endpunkt angewendet (Tabelle 44).

In Tabelle 44 ist ersichtlich, dass Patienten mit der anamnestischen Angabe einer chronischen Herzinsuffizienz und das männliche Geschlecht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen des primären Endpunktes aufwiesen.

Weitere potentielle Confounder hatten keinen signifikanten Einfluss auf den primären Endpunkt.

Tabelle 44: Univariate Regression zur Prüfung des Einflusses von Confounder-variablen auf den primären Endpunkt.

Confounder	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Vorerkrankungen</b>			
Diabetes mellitus	0,914	0,370 - 2,254	0,844
Arterieller Hypertonus	4,591	0,590 - 35,726	0,145
Hyperlipidämie	2,087	0,255 - 17,079	0,493
Zigarettenrauchen	0,853	0,217 - 3,355	0,820
KHK in der Anamnese	0,921	0,398 - 2,133	0,848
Koronare Revaskularisation in der Anamnese	0,607	0,228 - 1,613	0,316
Myokardinfarkt in der Anamnese	1,578	0,649 - 3,835	0,314

Confounder	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Chronische Herzinsuffizienz	2,415	1,021 - 5,708	0,045
Renale Vorerkrankungen	0,598	0,211 - 1,699	0,335
<b>Medikamente</b>			
ACE-Hemmer	0,878	0,380 - 2,030	0,762
AT1-Rezeptor-antagonisten	2,364	0,915 - 6,107	0,076
Beta-Blocker	1,274	0,531 - 3,061	0,587
Calcium-Antagonisten	1,573	0,643 - 3,847	0,321
Thiazid-Diuretika	0,827	0,308 - 2,219	0,706
Schleifendiuretika	1,615	0,649 - 4,075	0,310
Thrombozytenaggregationshemmer	1,435	0,598 - 3,441	0,419
Statine	1,164	0,499 - 2,713	0,726
Insuline	0,658	0,182 - 2,375	0,523
Orale Antidiabetika	0,633	0,223 - 1,798	0,390
<b>Charakteristika</b>			
Alter	1,017	0,968 - 1,069	0,505
Männliches Geschlecht	2,920	1,040 - 8,196	0,042

Einfluss der unter Kapitel 4.10 aufgeführten Confounder auf die Wahrscheinlichkeit des Eintreffens des primären Endpunktes. Die Analyse erfolgte als univariates Regressionsmodell. Dargestellt wurden Odds-Ratio, 95-Konfidenzintervall und der p-Wert.

In einer weiteren univariaten Analyse wurde der Einfluss der untersuchten Biomarker auf das Erreichen des primären Endpunktes beurteilt. Es wurden signifikante Assoziationen für den Biomarker Troponin, jedoch nicht für Copeptin sichtbar (siehe Tabelle 45).



Tabelle 45: Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall der Biomarker für das Eintreten des primären Endpunktes

Biomarker	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>cTnT <math>\geq</math> 14 ng/L</b>			
1. Probe (vor der Ergometrie)	3,417	1,279 - 9,125	0,014
2. Probe (30 min nach der Ergometrie)	3,289	1,177 - 9,192	0,023
3. Probe (8-16 h nach der Ergometrie)	3,150	1,235 - 8,036	0,016
<b>Copeptin <math>\geq</math> 10 pmol/L</b>			
1. Probe (vor der Ergometrie)	2,049	0,873 - 4,807	0,099
2. Probe (30 min nach der Ergometrie)	1,233	0,529 - 2,874	0,628

Einfluss der Biomarker auf die Wahrscheinlichkeit des Erreichens des primären Endpunktes im univariatem Regressionsmodell. Dargestellt wurden Odds-Ratio, 95-Konfidenzintervall und der p-Wert.

Im folgenden logistischen Regressionsmodell wurden die untersuchten Biomarker für die in Tabelle 43 und 44 aufgeführten potentiellen Confounder adjustiert und deren Einfluss auf das Erreichen des primären Endpunktes erneut bewertet (Tabelle 46). In dieser Analyse ergab sich kein signifikanter Einfluss der Troponin T- und Copeptin-Werte ober-, unterhalb des Cut-off bzw. der untersuchten Confounder auf die Entwicklung des primären Endpunktes in dieser Studie (siehe Tabelle 46).

Tabelle 46: Adjustierte Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall der Biomarker für das Eintreten des primären Endpunktes

Biomarker und Confounder der Tabelle 43	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>cTnT <math>\geq</math> 14 ng/L</b>			
1. Probe (vor der Ergometrie)	1,800	0,159 - 20,349	0,635
2. Probe (30 min nach der Ergometrie)	1,774	0,194 - 16,197	0,611
3. Probe (8 - 16 h nach der Ergometrie)	1,174	0,178 - 7,734	0,868

Biomarker und Confounder der Tabelle 43	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Zugehörige Confounder der Tabelle 43</b>			
Diabetes mellitus	0,785	0,246 – 2,512	0,684
Insuline	0,407	0,067 - 2,470	0,329
Chronische Herzinsuffizienz	1,874	0,695 - 5,050	0,214
Schleifendiuretika	1,094	0,331 - 3,618	0,883
Männliches Geschlecht	1,963	0,650 - 5,930	0,232
<b>Copeptin <math>\geq</math> 10 pmol/L</b>			
1. Probe (vor der Ergometrie)	2,241	0,594 - 8,450	0,233
2. Probe (30 min nach der Ergometrie)	0,403	0,103 - 1,578	0,192
<b>Zugehörige Confounder der Tabelle 43</b>			
Renale Vorerkrankungen	0,444	0,127 - 1,550	0,203
KHK in der Anamnese	0,475	0,144 - 1,565	0,221
Chronische Herzinsuffizienz	3,158	0,936 - 10,66	0,064
Diabetes mellitus	0,907	0,319 - 2,580	0,855
ACE-Hemmer	0,781	0,302 - 2,021	0,611
Schleifendiuretika	1,665	0,468 - 5,924	0,431
Männliches Geschlecht	2,857	0,865 - 9,438	0,085

Die aufgeführten Biomarker wurden im multivariaten Regressionsmodell für die in den vorangegangenen Analysen identifizierten Confounder adjustiert. Es zeigte sich in diesem multivariaten Regressionsmodell kein signifikanter Zusammenhang mit dem primären Endpunkt. Dargestellt wurden Odds-Ratio, 95-Konfidenzintervall und der p-Wert.

Der Zusammenhang zwischen der erbrachten Leistung (MET) bzw. erreichten maximaler Herzfrequenz der Patienten während der Ergometrie und den Werten der bestimmten Biomarker wurde durch bivariate Korrelationsberechnungen nach

Spearman beurteilt. Diese korrelierten nur schwach (siehe Tabelle 47). In Bezug auf den primären Endpunkt zeigte der Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne primären Endpunkt in erreichbarer Leistung ( $p=0,684$ ) und Herzfrequenz ( $p=0,154$ ).

Tabelle 47: Korrelation zwischen Biomarker, Leistungsfähigkeit (MET) und erreichter maximaler Herzfrequenz

Biomarker	Korrelationskoeffizient
<b>Leistung (MET)</b>	
cTnT-Probe 30 min nach der Ergometrie	-0,304
cTnT-Probe 8 - 16 h nach der Ergometrie	-0,214
Copeptin-Probe 30 min nach der Ergometrie	-0,127
<b>Herzfrequenz</b>	
cTnT-Probe 30 min nach der Ergometrie	-0,248
cTnT-Probe 8 - 16 h nach der Ergometrie	-0,177
Copeptin-Probe 30 min nach der Ergometrie	-0,144

Bestimmung des Korrelationskoeffizienten in der Korrelationsberechnung nach Spearman zur Beurteilung des Zusammenhanges zwischen erbrachter ergometrischer Leistung (MET) bzw. der erreichten maximalen Herzfrequenz und den Werten der Biomarker Troponin T und Copeptin.

## 6 Diskussion

### 6.1 Diskussion der Methoden

Mit der universellen Definition des Myokardinfarktes aus dem Jahr 2007 wurden Kriterien für hochsensitive Troponin-Assays definiert, die es gegenüber früheren Testgenerationen ermöglichten, bereits minimale myokardiale Schäden zu detektieren [116]. In der Kombination mit Copeptin, dem C-terminalen Teil des Pro-Arginin-Vasopressins, das bei endogenen Stressreaktionen wie einem akuten Myokardinfarkt unmittelbar nach Beginn der Brustschmerzsymptomatik ansteigt, wurde es bei normwertigen Markern möglich, einen akuten Myokardinfarkt schneller auszuschließen. Resultierend aus den Erfahrungen der Infarkt Diagnostik wurde diese prospektive Studie mit der Absicht durchgeführt, zu prüfen, ob die zusätzliche Bestimmung des etablierten kardialen Biomarkers Troponin T mittels einer hochsensitiven Testmethode und des nichtkardialen Biomarkers Copeptin die Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs, durchgeführt als Fahrradergometrie, verbessern können.

Da das Belastungs-EKG bis heute ein wichtiges Werkzeug in der ambulanten Diagnostik bei Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit darstellt, erfolgte die Umsetzung dieser Studie in einer internistischen Arztpraxis. Hierzu wurden Patienten ausgewählt, die sich meist auf Überweisung des Hausarztes zur Ergometrie vorstellten und anamnestische Hinweise auf eine belastungsabhängige koronare Insuffizienz boten.

Die Blutentnahmezeiten wurden für die Freisetzungskinetik des Copeptins optimiert. Dabei ging es auch darum zu untersuchen, ob dieser Marker mit seiner gegenüber Troponin T deutlich schnelleren Dynamik, die Ergometrie nicht nur inhaltlich sinnvoll ergänzen, sondern auch in die durch die Rahmenbedingungen der Arztpraxis vorgegebenen Zeitabläufe eingepasst werden kann.

Erwartungsgemäß erfolgte die Veranlassung einer weiterführenden koronaren Diagnostik nach vorheriger Beurteilung der Vortestwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Ergebnis der Ergometrie.

Für die Entscheidungsfindung und Realisierung einer koronaren Folgediagnostik waren neben der Vortestwahrscheinlichkeit und dem Ergometrieergebnis die

Bereitschaft des Patienten zu einer invasiven Anschlussuntersuchung, die Einflussnahme des überweisenden Arztes und die Kapazitäten der stationären Einrichtungen zur zeitnahen Umsetzung einer invasiven Diagnostik von großer Bedeutung.

Diese Untersuchungen wurden in den kardiologischen Schwerpunktabteilungen der umliegenden Krankenhäuser und in der nuklearmedizinischen Praxis des Ortes umgesetzt.

## 6.2 Erkenntnisse der Studie

Die bedeutsamsten Erkenntnisse dieser Studie in Bezug auf die untersuchten Biomarker waren:

- Unabhängig vom Ergebnis der Ergometrie stieg bei 38,2% der Patienten der Median der cTnT-Werte in der 3. Plasmaprobe, 8-16 h nach der Belastung, gegenüber dem Basiswert leicht an, er stieg jedoch stärker bei Patienten mit Ischämienachweis bzw. nicht aussagekräftiger Ergometrie.
- Patienten mit Zeichen einer myokardialen Ischämie in der Ergometrie oder mit einem bestätigten Ischämienachweis durch eine Folgeuntersuchung wiesen einen höheren Median der cTnT-Werte als Patienten mit negativem Ergometrieergebnis oder ohne eine Folgeuntersuchung zur Ergebnisbestätigung auf.
- cTnT-Werte oberhalb der 99-sten Perzentile waren bereits in der 1. Probe in allen 3 Ergebnisgruppen der Ergometrie, signifikant häufiger in der Gruppe mit Ischämienachweis, besonders aber bei Patienten mit koronarer 3-Gefäß-erkrankung darstellbar.
- Durch die ergometrische Untersuchung konnte als Folge einer reversiblen myokardialen Ischämie nur eine geringe Zunahme der Zahl (n=8) von cTnT-Werten oberhalb der 99-sten Perzentile provoziert werden.
- Die diagnostische Genauigkeit der Ergometrie wurde in Kombination mit der hochsensitiven Bestimmung des Biomarkers cTnT bei einem Cut-off von  $\geq 14$  ng/L leicht verbessert.
- Anstiege der Häufigkeit von messbaren cTnT-Werten  $\geq 5$  ng/L (LoD) waren erst in der 3. Plasmaprobe, 8-16 h nach dem Belastungstest erkennbar.

Die Patienten mit bzw. ohne Ischämienachweis in der Ergometrie oder koronaren Folgeuntersuchung unterschieden sich jedoch nicht signifikant.

- cTnT-Werte unterhalb der 99-sten Perzentile, aber auch  $< 5\text{ng/L}$  (LoD) schließen die Präsenz einer koronaren Herzkrankheit nicht aus.
- Die größte Bedeutung der hochsensitiven Bestimmung des kardialen Biomarkers Troponin T bei stabiler KHK besteht in der frühzeitigen Identifizierung von Risikopatienten.
- Signifikante Differenzen in der Verteilung der Copeptin-Spiegel bestanden nur im Basiswert vor Beginn der Untersuchung. Die Patienten mit Ischämienachweis im ergometrischen Belastungstest wiesen einen höheren Median der Copeptin-Spiegel, aber nicht häufiger Copeptin-Werte oberhalb des Cut-off-Wertes von  $\geq 10\text{ pmol/L}$  auf.
- Die Copeptin-Spiegel stiegen mit dem Belastungstest unabhängig von dem Vorliegen einer myokardialen Ischämie an. In der 2. Plasmaprobe waren somit Assoziationen zu induzierten Ischämien nicht mehr sicher herstellbar.
- Die Sensitivität (92,3%) der Ergometrie konnte durch die zusätzliche Bestimmung des Biomarkers Copeptin deutlich zu Lasten der Spezifität (17,4%) erhöht werden.
- In der kombinierten Anwendung der Biomarker boten Patienten mit positiver Ergometrie und koronarer Folgeuntersuchung signifikant häufiger cTnT- und Copeptin-Werte oberhalb des Cut-off-Wertes (Kombinationsgruppe 1).
- Patienten mit einer anschließenden Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie wiesen nur tendenzielle Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens negativer oder positiver Biomarkerkombinationen in Abhängigkeit vom Ergebnis der Nachuntersuchung auf.
- Die Sensitivität der Ergometrie wurde durch die kombinierte Anwendung der Biomarker gegenüber der alleinigen Nutzung des Biomarkers Troponin T nicht gesteigert.

### 6.3 Troponin T in Kombination mit der Ergometrie

Kardiale Troponine stellen nicht nur einen Biomarker in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms dar, sondern sie erhalten auch eine wachsende Bedeutung in der Risikostratifizierung der stabilen koronaren Herzkrankheit [125].

Aktuell werden 6 verschiedene Mechanismen für Troponin-Freisetzungen in den Blutkreislauf angenommen [167]. Die größte Bedeutung für den raschen Anstieg der kardialen Troponine im Blutkreislauf besitzen bei reversiblen myokardialen Ischämien wahrscheinlich die letzten drei in der Aufzählung genannten Mechanismen [168].

- Myozytennekrose
- Apoptose
- Normaler myozytärer Zellumsatz
- Zelluläre Freisetzung proteolytischer Troponin-Abbauprodukte
- Erhöhte zelluläre Wandpermeabilität
- Formation und Freisetzung membranöser Blebs

Störungen der mikrovaskulären Zirkulation, Mikroembolien bei vulnerabler Plaque mit subklinischen Myokardnekrosen sind weiter verbreitet als bisher angenommen [17, 169, 170]. Das könnte den relativ hohen Anteil an scheinbar stabilen Patienten (n=24, 14,5%) mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L in der 1. Plasmaprobe vor Beginn der Untersuchung in allen 3 Ergebnisgruppen der Ergometrie begründen.

Da in dieser ambulant durchgeführten Studie meist Patienten auf Überweisung des Hausarztes unter Berücksichtigung der Anamnese, ihrer Symptomatik und des Ruhe-EKGs untersucht wurden, waren nur selten Laborparameter und andere Vorbefunde der Patienten bekannt oder erst nach der Untersuchung beschaffbar. Dieser Zustand ist zwar unbefriedigend, spiegelt aber die Bedingungen ambulanten Arbeit wider.

Das Patienten mit positiver und nicht aussagekräftiger Ergometrie in den 3. Plasma-proben einen höheren Median und eine stärkere Variabilität der cTnT-Werte als Patienten mit negativem Ergometrieergebnis boten, lässt sich nicht nur mit dem Ischämienachweis allein erklären. Die beiden Patientengruppen gaben gegenüber den Patienten mit negativer Ergometrie häufiger eine KHK in der Anamnese, eine vorangegangene Koronarangiografie, einen Diabetes mellitus und einen arteriellen Hypertonus an (siehe Tabelle 11). Leider war das Vorliegen einer Herzinsuffizienz nur

---

---

bei einem Teil der Patienten sicher dokumentierbar [171]. Für die Patienten mit den genannten Eigenschaften wird in der Literatur häufiger über detektierbare kardiale Troponin-Spiegel berichtet [172-175]. Diese Erkenntnis, aber auch ein höherer Median der cTnT-Werte bei Patienten mit den genannten Vorerkrankungen, konnten in dieser Studie als signifikant bestätigt werden (KHK in der Anamnese  $p=0,008$ , Diabetes mellitus  $p=0,002$ , arterieller Hypertonus  $p=0,018$ ). Möglicherweise steht die Bedeutung der Schleifendiuretika auf die Veränderungen der cTnT-Spiegel im Zusammenhang mit dem Bestehen einer Herzinsuffizienz (siehe Kapitel 5.9). Sowohl Patienten mit dieser Vormedikation, als auch Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz in der Anamnese wiesen in allen 3 Plasmaproben signifikant höhere cTnT-Spiegel auf.

In Folge des Belastungstestes stieg in der Gesamtpopulation der Median der cTnT-Werte im Vergleich zum Basiswert lediglich um 0,8 ng/L an. Diese Aussage wird in Bezug auf die Gesamtpopulation durch Patienten mit Ischämienachweis relativiert.

So zeigten Patienten mit einem positivem Befund in der Fahrradergometrie (2,8 ng/L vs. 1,62 ng/L) oder mit kontrolliertem Ischämienachweis (3,45 ng/L vs. 1,07 ng/L) durch eine Koronarangiografie und Myokardszintigrafie gegenüber Patienten mit negativem Befund oder ohne Folgediagnostik einen deutlich höheren Anstieg des Medianes der cTnT-Werte. Dieser Anstieg wurde im Wesentlichen durch Patienten ( $n=24$ ) bewirkt, die bereits vor Beginn des Belastungstestes cTnT-Werte  $\geq 14$  ng/L boten und oftmals die höchsten cTnT-Konzentrationen erst zur 3. Probe, 8-16 h nach dem Belastungstest entwickelten.

Sie realisierten Steigerungen der cTnT-Konzentration um maximal 22,33 ng/L.

Vor diesem Hintergrund wäre zu erwägen, grundsätzlich vor einer Ergometrie, die zur Erkennung einer Ischämie durchgeführt wird, kardiales (hs) Troponin zu messen und bei positivem Befund direkt ein bildgebendes Verfahren oder eine invasive Diagnostik durchzuführen.

64 Patienten (38,8%) überschritten nicht den unteren Messbereich des hochsensitiven cTnT-Assays von 5 ng/L. 63 Patienten (38,2%), oft ohne Ischämienachweis ( $n=37$ , 22,4%) in der Ergometrie und mit cTnT-Werten unterhalb der 99-sten Perzentile, boten leichte Anstiege des Biomarkers. Ein Grund dafür könnten eine bereits bestehende koronare Herzkrankheit in der Anamnese (siehe Kapitel 5.8), ein insulinabhängiger Diabetes mellitus (siehe Kapitel 5.9) mit bereits



bestehender Mikroangiopathie oder eine moderate Herzinsuffizienz des Patienten darstellen [176]. Obwohl die Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit in der Anamnese bereits einen höheren Median der cTnT-Werte in der 1. Probe vor Belastungsbeginn (6,44 ng/L vs. 3,24 ng/L) aufwiesen, war in dieser Studie der Umfang der Veränderungen als Folge der Fahrradergometrie nicht signifikant größer (1,16 ng/L vs. 1,53 ng/L,  $p=0,308$ ) im Vergleich zu Patienten ohne diese anamnestische Angabe. Ein ähnliches Verhalten boten auch die Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz in der Anamnese (0,92 ng/L vs. 1,3 ng/L,  $p=0,113$ ) und die Patienten mit den in der Tabelle 43 genannten Einflussfaktoren auf die Höhe der Biomarker-Spiegel ober bzw. unterhalb des Cut-off-Wertes, die häufiger bereits in der 1. Probe cTnT-Werte  $\geq 14$  ng/L zeigten.

Kurz et al konnten in ihrer Studie mit einem hochsensitiven kardialen Troponin T-Test keine signifikanten Änderungen der cTnT-Spiegel durch eine reversible myokardiale Ischämie nach einem physikalischen bzw. pharmakologischen Belastungstest im Rahmen einer myokardialen SPECT-Untersuchung nachweisen [177]. Es wurden jedoch Patienten mit pathologisch erhöhten cTnT-Werten, die auf einen durchgemachten Myokardinfarkt hinweisen, ausgeschlossen. Der Einfluss der Parameter solcher Patienten war in der vorliegenden Studie nicht vermeidbar, da die cTnT-Werte vor der Untersuchung nicht bekannt waren.

Sabatine et al gelang es wiederum, Veränderungen kardialer Troponin-I-Spiegel in Abhängigkeit vom Grad der reversiblen Ischämie während myokardialer SPECT-Untersuchungen zu induzieren [178]. Unverändert blieben aber die cTnI-Werte bei Patienten ohne Ischämienachweis.

Schulz et al stellten mit einem hochsensitiven kardialen Troponin I-Assay am Beispiel der Fahrradergometrie dar, dass Patienten in der Gruppe mit koronarer Herzkrankheit einen höheren Median der cTnI-Werte boten als die Kontrollgruppe ohne KHK [179]. Dieses Ergebnis konnte durch Roysland et al bestätigt werden. Sie berichteten aber auch, dass die Belastungsteste leichte Anstiege der cTnT-Werte in Abwesenheit einer myokardialen Ischämie provozierten [168].

Diese Beobachtung wurde von ihnen mit einer Studie von Turer et al begründet, die sich die Frage stellte, ob kurzzeitige hämodynamische Belastungen mit Frequenzanstiegen bis maximal 160/min, simuliert durch eine schnelle Vorhofstimulation (Steigerung um 20 bpm alle 3 Minuten), cTnT-Anstiege bewirken

---

können. Der Verdacht wurde bestätigt. Die cTnT-Anstiege blieben jedoch immer unterhalb des Cut-off-Wertes von 14 ng/L [180]. Diese Erkenntnis könnte im Einzelfall die cTnT-Anstiege unterhalb der 99-sten Perzentile durch eine ergometrische Belastung mit resultierendem Frequenzanstieg erklären. Die Belastungs- und Frequenzstufen boten aber in dieser Studie, bezogen auf die Gesamtpopulation, keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der Troponin T-Spiegel.

Innerhalb der Ergebnisgruppen der Ergometrie und der 3 Kategorien der Nachuntersuchung waren zwar leichte Anstiege des Medianes vom Basiswert, hin zur 3. Plasmaprobe zu verzeichnen (siehe Tabelle 16, 18), jedoch verringerte sich nach der Leistungsstufe von 100 Watt der Median der cTnT-Werte mit zunehmender Belastbarkeit der Patienten. Somit zeigten Patienten mit geringerem Leistungsniveau höhere cTnT-Anstiege als Patienten mit höherer Belastbarkeit.

Das entspricht auch dem negativen Korrelationskoeffizienten (siehe Tabelle 46).

Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die mittlere Belastbarkeit der Patienten mit positiver Ergometrie bei 122 Watt lag und sich viele Patienten mit Ischämienachweis und den höchsten cTnT-Werten in die Leistungsstufen 100 Watt bis 125 Watt einordneten. Somit kann die Argumentation der frequenz- und lastabhängigen cTnT-Anstiege durch die Forschungsgruppe Roysland et al nicht widerlegt werden.

37 Patienten ohne Ischämiezeichen in der Ergometrie und ohne eine weitere koronare Diagnostik in der Follow-up-Zeit wiesen leichte Anstiege der Troponin-T-Spiegel auf, ohne dass diese unter Berücksichtigung der Sensitivität und Spezifität der Ergometrie einer koronaren Insuffizienz oder anderen Einflüssen zugeordnet werden konnten. Bei diesen Patienten darf im Einzelfall die Möglichkeit der myozytären Schädigung durch eine reversible Ischämie nicht unberücksichtigt bleiben, da 7 Patienten mit leichten cTnT-Anstiegen unterhalb des Cut-off-Wertes eine interventionsbedürftige koronare Herzkrankheit boten und die Ergometrie einen sicheren Ausschluss einer stabilen KHK nicht gewährleistet.

Dass ergometrische Belastungen einen cTnT-Anstieg oberhalb der 99-sten Perzentile bewirken können, belegen 8 Patienten dieser Studie, die cTnT-Anstiege aus einem detektierbaren in den pathologischen Bereich hinein entwickelten. Leider bleibt die Genese dieser cTnT-Anstiege partiell unklar, da nur ein Patient mittels

Koronarangiografie kontrolliert werden konnte. Als Ergebnis wies er eine koronare Dreigefäßerkrankung auf.

Unterstützt wird diese Aussage durch scheinbar stabile Patienten, die cTnT-Werte oberhalb der 99-sten Perzentile bereits in der 1. Plasmaprobe boten. Von 24 Patienten erhöhten 18 Patienten (75%) ihre cTnT-Werte deutlich.

Eine reversible myokardiale Ischämie ist aber nicht zwangsläufig mit einem cTnT-Anstieg verbunden. So konnte bei 7 Patienten mit cTnT-Werten < 5 ng/L eine interventionsbedürftige koronare Herzkrankheit gesichert werden. Kardiale TnT-Werte unterhalb der Nachweisgrenze von 5 ng/L schließen deshalb eine relevante koronare Herzkrankheit nicht aus.

Diese Studie bestätigt Erkenntnisse von Sabatin et al, die Erhöhungen bei cTnI-Spiegeln im Verhältnis zur Schwere der reversiblen myokardialen Ischämie belegten, aber auch von Schulz et al, die erhöhte basale cTnI-Werte bei Patienten mit reversibler myokardialer Ischämie sahen und Roysland et al, die leichte cTnT-Anstiege beschrieben, ohne sie einer myokardialen Ischämie zuordnen zu können. Unterschiede zu diesen Studien könnten sich aus der Methodik, den Auswahlkriterien zur weiterführenden koronaren Diagnostik und der Dominanz der Koronarangiografie als Kontrolluntersuchung ergeben.

Auch in der Studie von Liebetrau et al, die als Belastungstest ebenfalls eine Fahrradergometrie nutzten, wurde über höhere cTnT-Ruhekonzentrationen bei Patienten mit einer KHK und über signifikant häufigere cTnT-Anstiege bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung berichtet [181].

In Übereinstimmung mit ihnen führte die zusätzliche hochsensitive Bestimmung des kardialen Troponin T zu einer leichtgradigen Verbesserung der Sensitivität und des positiven und negativen prädiktiven Wertes des Belastungstestes.

#### 6.4 Copeptin in Kombination mit der Ergometrie

Die Copeptin-Spiegel ließen nur wenige Unterschiede zwischen den Patienten mit oder ohne Ischämiezeichen im Belastungstest erkennen. Diese waren lediglich in der 1. Probe vor Beginn der Untersuchung herauszuarbeiten.

Patienten mit Zeichen einer koronaren Insuffizienz boten einen signifikant höheren

Median der Copeptin-Spiegel als Patienten mit negativem Ergebnis (9,13 (4,77-11,82) pmol/L vs. 6,2 (4,08-10,13) pmol/L,  $p=0,028$ ). Der Anteil von Copeptin-Spiegeln oberhalb der Entscheidungsgrenze von  $\geq 10$  pmol/L war aber nur bei Patienten mit nicht aussagekräftiger Ergometrie größer. Diese Beobachtungen konnten zwischen den Patienten mit oder ohne Stenose- bzw. Ischämienachweis, die eine Nachfolgeuntersuchung mittels Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie (SPECT) erhielten, nicht mehr nachvollzogen werden.

Es muss jedoch Berücksichtigung finden, dass die Gruppe der Patienten mit Ischämiezeichen in der Ergometrie einen deutlich höheren Anteil von Patienten mit einer KHK in der Anamnese aufwies, der bereits in der Basisprobe höhere Copeptin-Spiegel zeigte als Patienten ohne diese anamnestische Angabe (siehe Tabelle 39). Ebenfalls hatte die KHK als bekannte Vorerkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit einen signifikanten Einfluss darauf, ob die initialen Copeptin-Werte positiv oder negativ waren. Aber auch renale Vorerkrankungen und eine chronische Herzinsuffizienz stellten einen Einflussfaktor dar (siehe Kapitel 5.9).

Nach der Ergometrie erhöhten sich die Copeptin-Spiegel bei vielen Patienten, so dass Assoziationen mit einer induzierten myokardialen Ischämie nicht mehr sicher herstellbar waren.

In der Literatur wird über den Einfluss körperlicher Belastungen auf die Intensität der AVP- und damit die Copeptin-Freisetzung berichtet [182, 183]. Die Stimulation des AVP-Systems während intensiver Belastungen wird mit Veränderungen der Plasmaosmolalität durch hypotone Flüssigkeitsverschiebungen vom intravasalen zum extravasalen Raum erklärt [183].

Die Zunahme der AVP-Sekretion kann aber auch von einer Vielzahl weiterer Faktoren modifiziert werden. Die Dauer einer anstrengenden Belastung, psychologische Einflüsse, der Hydratationsstatus des Probanden, Blutdruck, Blutvolumen, Plasmakonzentrationen von Angiotensin II, aber auch Variationen des AVP-Metabolismus durch Veränderungen der Nieren- und Leberperfusion werden als Einflussvariablen auf die AVP-Plasmakonzentration in der Literatur beschrieben [184, 185].

In dieser Studie waren signifikante, nicht zufällige Einflüsse auf die Höhe der Spiegel der 2. Copeptin-Probe nur für Patienten mit renalen Vorerkrankungen, einem Diabetes mellitus, einer chronischen Herzinsuffizienz und für Patienten mit einem

---

ACE-Hemmer oder einem Schleifendiuretikum in der Vormedikation darstellbar (siehe Kapitel 5.9).

Einen besonderen Einfluss scheint die Einnahme von Schleifendiuretika zu haben. Patienten mit diesem Medikament wiesen nicht nur einen höheren Median der Copeptin-Spiegel in der 2. Probe, sondern auch einen signifikant höheren Anstieg auf ( $p=0,019$ ). Dieser Copeptin-Anstieg konnte nicht allein auf das Bestehen einer chronischen Herzinsuffizienz reduziert werden ( $p=0,397$ ) und ist leicht vor dem Hintergrund der Funktion von Vasopressin bei der Volumenregulation zu erklären. Es kann spekuliert werden, ob die Diuretikadosis bei diesen Patienten zu hoch ist und eine Gegenregulation durch Vasopressin bedingt.

Unterschiede in der Verteilung der Copeptin-Spiegel ( $\geq 10$  pmol/L) in Bezug auf die erzielte Leistung während der Ergometrie erreichten nicht das Signifikanzniveau. Die Korrelation zwischen erreichbarer Leistung (MET) und der Höhe der Copeptin-Spiegel musste als schwach bezeichnet werden (siehe Kapitel 5.9).

Unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl dieser Studie lassen sich Einflüsse körperlicher Aktivitäten auf die AVP-Sekretion nicht sicher ausschließen. So stieg in der Gesamtpopulation der Median der Copeptin-Spiegel mit der Höhe der erreichbaren Laststufe von 75 Watt bis 125 Watt kontinuierlich an (8,03 pmol/L (4,68-20,48) bis 11,96 (7,43-17,96) pmol/L).

Radke et al wiesen in ihrer Pilotstudie signifikante Anstiege der AVP-Plasmakonzentration bei Patienten mit dokumentierter KHK und NYHA-Stadium I und II in einem 6-minütigen Gehstest nach [186]. Nicht wenige Patienten suchten die Arztpraxis mit einem Fahrrad oder zu Fuß auf. Somit gingen der ergometrischen Untersuchung oftmals 10-15-minütige leichte körperliche Belastungen voraus.

Dass die Copeptin-Spiegel nach Einsetzen der Brustschmerzsymptomatik bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt rasch ansteigen, konnte bereits in mehreren Studien gesichert werden [151-153]. Durch die kombinierte Anwendung mit den kardialen Troponinen ergibt sich ein additiver Effekt, der den Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes beschleunigen kann. AVP ist ein elementarer Bestandteil der endokrinen Stressreaktion und fördert die Freisetzung von ACTH und Cortisol. Akute Myokardinfarkte als lebensbedrohliche Erkrankung vermitteln einen solchen Reiz. Zusätzlich werden Stimulationen oder Schädigungen der kardialen Barorezeptoren

diskutiert, da starke Copeptin-Anstiege bei Patienten mit ST-Streckenerhöhungen im EKG beobachtet wurden [140, 152, 187, 188].

Diese Studie wurde mit der Vermutung durchgeführt, dass reversible myokardiale Ischämien während eines Belastungstestes die Copeptin-Spiegel erhöhen. Weder im Basiswert noch in der 2. Probe, 30 min nach der Belastung, konnten Assoziationen zu induzierten Ischämien sicher hergestellt werden.

In der ergometrischen Untersuchung war zwar ein höherer Median der Copeptin-Spiegel zu Gunsten der Patienten mit Ischämiezeichen sichtbar, diese Auffälligkeit war zwischen den Patienten ohne Nachfolgeuntersuchung und denen, deren Ergometrieergebnis durch eine Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie kontrolliert wurde, nicht mehr darstellbar. Ebenfalls war der Anstieg des Medianes der Copeptin-Spiegel in den Gruppen mit und ohne Ischämienachweis ähnlich (3,3 pmol/l vs. 3,44 pmol/l).

Anscheinend werden potentielle Copeptin-Anstiege durch belastungsinduzierte myokardiale Ischämien von unspezifischen Stimulationen der AVP-Sekretion als Folge der körperlichen Belastung oder durch andere, unbekannte Einflüsse maskiert. Es muss aber auch die Frage gestellt werden, ob reversible myokardiale Ischämien während eines Belastungstestes einen signifikanten Anstieg der AVP-Sekretion vermitteln können. So bieten Patienten mit instabiler Angina pectoris ohne Enddiagnose Myokardinfarkt lediglich Copeptin-Anstiege, die vergleichbar sind mit denen, die einen nichtkardialen Brustschmerz aufweisen [152].

In der Studie von Staub et al zum Nutzen von Copeptin in der Erkennung myokardialer Ischämien im Zusammenhang mit einer Myokardszintigrafie (SPECT) bei stabiler koronarer Herzkrankheit bewirkten die physikalischen Belastungen Änderungen des Copeptin-Spiegels bei Patienten mit und ohne Ischämienachweis [189]. In deren Folge waren die belastungsinduzierten Anstiege der Copeptin-Spiegel während der Myocardszintigrafie jedoch nicht signifikant mit provozierbaren Ischämien verbunden.

Ebenfalls berichteten Staub et al, dass nicht alle Patienten einen belastungsinduzierten Copeptin-Anstieg realisieren konnten. Diese Ergebnisse entsprechen auch den Erkenntnissen der vorliegenden Untersuchung. Mit oder ohne Ischämienachweis zeigten einige Patienten keine (n=45, 27,3%), einige sehr moderate, andere Patienten starke Copeptin-Anstiege.

Die Delta-Copeptin-Werte ließen keine richtungsweisenden Interpretationen zu. Der Grund für die differenzierte Antwort des AVP-Systems der Patienten auf körperliche Belastungen oder reversible myokardiale Ischämien bleibt unklar.

Durch die Einflüsse vieler, teils unbekannter Faktoren auf die Höhe der Copeptin-Spiegel und der daraus resultierenden diagnostischen Unsicherheit bietet dieser Marker unter Berücksichtigung des aktuellen Erkenntnisstandes in Kombination mit einem Belastungstest noch kein ausreichendes Potential in der Diagnostik reversibler myokardialer Ischämien bei Verdacht auf eine stabile koronare Herzkrankheit.

Die Sensitivität der Ergometrie konnte zwar durch die zusätzliche Bestimmung des Biomarkers Copeptin verbessert werden, die Spezifität des Testes sank jedoch erheblich (17,4%).

Dieses Ergebnis entspricht den Erkenntnissen von Liebetrau et al, die durch die zusätzliche Copeptin-Bestimmung in Kombination mit der Fahrradergometrie ebenfalls eine Verbesserung der Sensitivität und eine deutliche Verschlechterung der Spezifität in ihrer Studie beschrieben [181].

## 6.5 Troponin T und Copeptin in Kombination mit der Ergometrie

Die bisherige Diskussion bezog sich auf die Kombination der Ergometrie mit nur einem Biomarker. In der kombinierten Anwendung von cTnT und Copeptin können die Patienten mit Copeptin-Anstiegen oberhalb des Cut-off, verursacht durch eine myokardiale Ischämie, besser identifiziert werden.

So bot die Gruppe der Patienten mit Ischämiezeichen in der Ergometrie eine größere Häufung von cTnT- und Copeptin-Konzentrationen oberhalb der Entscheidungsgrenze („Kombinationsgruppe 1“) als Patienten mit negativer Ergometrie ( $p=0,002$ ).

Ein ähnliches Bild ergab sich auch zwischen den Patienten mit einem positiven Befund in der Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie und den Patienten ohne Nachfolgeuntersuchung (1. Probe  $p= 0,005$ , 2. Probe  $p= 0,013$ ).

Erstaunlicherweise ließen die Patienten mit positivem Befund in der Koronarangiografie oder Myokardszintigrafie (SPECT) gegenüber den Patienten mit negativem Befund lediglich tendenzielle Differenzen in der Häufigkeitsverteilung von cTnT- und Copeptin-Spiegeln ober- oder unterhalb der Entscheidungsgrenze erkennen.

Durch die zusätzliche Bestimmung beider Biomarker war es nicht möglich die diagnostische Genauigkeit der Ergometrie über das Niveau der Kombination mit dem Biomarker Troponin T allein zu steigern.

Da endogener Stress eine unspezifische Reaktion auf innere und äußere Einflüsse ohne Kardiospezifität darstellt und durch vielfältige Reize vermittelt wird, erlauben die bestehenden, aber nicht signifikanten Differenzen zwischen den Patienten mit oder ohne Ischämienachweis in der koronaren Folgediagnostik weiterhin Zweifel am Zusatznutzen der Copeptin-Bestimmung in Kombination mit cTnT und einem physikalischen Belastungstest bei stabilen Patienten mit dem Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit.

Auch die hochsensitive Bestimmung des kardialen Biomarkers Troponin T ermöglicht nicht den sicheren Ausschluss einer reversiblen myokardialen Ischämie bei Verdacht auf eine stabile koronare Herzkrankheit. Der besondere Wert liegt in der frühzeitigen Erfassung potentieller Risikopatienten, speziell von Patienten mit subklinischen Myokardnekrosen, die keine Veränderungen im Ruhe-EKG bieten, aber bereits Troponin T-Werte weit oberhalb der 99-sten Perzentile vor dem Belastungstest aufweisen.

## 6.6 Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurde in dieser Studie ein positiver Befund in der Nachuntersuchung (positiver Befund der Koronarangiografie und Myokardszintigrafie) innerhalb von 90 Tagen nach der Durchführung des Belastungstestes definiert.

Bei hoher Sensitivität (80,8%) der Fahrradergometrie gelang es einen beträchtlichen Anteil von Patienten mit positivem Endpunkt zu identifizieren.

Alle Patienten, die unter der Verdachtsdiagnose eines akuten Koronarsyndroms hospitalisiert wurden oder einen plötzlichen Herztod erlitten, zeigten einen positiven Belastungstest oder Besonderheiten im Beschwerdebild nach nicht aussagekräftiger Ergometrie, die eine Anmeldung zur invasiven koronaren Diagnostik bereits vor der stationären Akutaufnahme bewirkten.

5 Patienten mit positiver Folgediagnostik wurden durch die Ergometrie nicht erkannt. Die zusätzliche Bestimmung der Biomarker hätte nicht zu einer sicheren Identifizierung aller 5 Patienten geführt, denn nur ein Patient hatte einen cTnT-Wert

---



$\geq 14$  ng/L, 2 Patienten wiesen cTnT-Werte  $< 5$  ng/L und nur 3 Patienten boten einen Copeptin-Spiegel  $\geq 10$  pmol/L.

Durch 36 % der Patienten, die in der ersten oder zweiten Plasmaprobe die Kombinationsgruppe 1 (cTnT  $\geq 14$  ng/L + Copeptin  $\geq 10$  pmol/L) aufwiesen und einen klinischen Endpunkt zeigten, wird die Annahme gestützt, dass Risikopatienten durch die genutzten Biomarker früher erkannt werden und somit eine höhere Aufmerksamkeit in der weiteren Diagnostik und Therapie erhalten können. In der multivariaten Regressionsanalyse war jedoch kein signifikanter Einfluss der Biomarker auf die Wahrscheinlichkeit des Erreichens des primären Endpunktes darstellbar. In der Interpretation bedeutet dies, dass die Biomarkerwerte nicht unabhängig von anderen Risikofaktoren das Erreichen eines primären Endpunktes vorhersagen können. Trotzdem handelt es sich um relevante Risikomarker, welche in der klinischen Anwendung von Nutzen sein könnten.

Dass die Kombinationsgruppen 2 (cTnT  $< 14$  ng/L + Copeptin  $< 10$  pmol/L) und 3 (nur ein Biomarker oberhalb des Cut-off) der Biomarker bei 17 von 26 Patienten mit primärem Endpunkt verzeichnet werden mussten, unterstützt dieses Ergebnis.

Somit schränkt die fehlende Diagnosesicherheit die Bedeutung der Biomarker in der nichtinvasiven Diagnostik der stabilen koronaren Herzkrankheit ein.

Bei der nicht unbedeutenden Zahl an Patienten mit kardialen Troponin T-Werten oberhalb der 99-sten Perzentile im nicht selektierten Patientengut dieser Studie (n=24, 14,5%) wäre es wünschenswert, dass sich die kardiale Troponin-Bestimmung für alle Patienten, die sich mit reversiblen Brustschmerz in einer Arztpraxis vorstellen und unter dem Verdacht einer koronaren Insuffizienz einem Belastungstest unterzogen werden, durchsetzt.

## 6.7 Kritische Betrachtung der Studie

Verschiedene Limitationen müssen in der Interpretation dieser Studie berücksichtigt werden:

- Die kleine Zahl an Patienten mit kontrolliertem Nachweis einer myokardialen Ischämie lässt nur eine begrenzte Interpretation und Verallgemeinerung der Ergebnisse dieser Studie zu.
- Die Patienten in dieser Studie stellten eine Stichprobe mit der Voraussetzung dar, dass sie anamnestische Hinweise auf eine belastungsabhängige koronare Insuffizienz boten. Sie zeigten Begleiterkrankungen, die selbst oder deren medikamentöse Therapie Einfluss auf die Höhe der Konzentration der geprüften Biomarker nehmen konnten (siehe Tabelle 43).
- Die chronische Herzinsuffizienz als Einflussfaktor war nur bei einem geringen Anteil der Patienten durch eine Echokardiografie sicher dokumentierbar.
- Da in dieser ambulant durchgeführten Studie meist Patienten auf Überweisung des Hausarztes unter Berücksichtigung der Anamnese, ihrer Symptomatik und des Ruhe-EKGs untersucht wurden, waren selten Laborparameter und andere Vorbefunde der Patienten bekannt oder erst nach der Untersuchung verfügbar. Dieser Zustand ist zwar unbefriedigend, spiegelt aber die Bedingungen ambulanter Arbeit wider. Somit konnten Patienten mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L in der Basisprobe nicht ausgeschlossen werden.
- Die Entnahmezeiten der Blutproben wurden den Bedingungen der Arztpraxis unter Berücksichtigung der Copeptinkinetik angepasst und sollten auch längere Wartezeiten der Patienten vermeiden. Es war Inhalt dieser Studie, den Nutzen der Biomarker möglichst realitätsbezogen zu prüfen. Durch das morgendliche, nicht planmäßige Aufkommen an Akutpatienten und die Notwendigkeit der Umsetzung technischer Untersuchungen, die einer Patientenvorbereitung bedurften, war die regelhafte Durchführung der Belastungsteste am Vormittag nicht möglich und wäre auch bei Durchführung unter Studienbedingungen zukünftig nicht umsetzbar.

Weil sich die Patienten im Anschluss an die Untersuchung einer 30-minütigen Nachbeobachtung unterziehen und am Morgen eines jeden Arbeitstages routinemäßig Blutentnahmen zur Labordiagnostik stattfinden, wurden die

beschriebenen Zeitpunkte zur Probengewinnung gewählt, die allerdings bei der vermuteten Bedeutung des Copeptins dessen Dynamik entsprochen hätten. Nochmalige Vorstellungen der Patienten in der Arztpraxis am Untersuchungstag, die zur Verminderung der Teilnahmebereitschaft an dieser Studie führten, konnten vermieden werden. Somit gelang es, von 1730 Patienten, die sich zur Ergometrie vorstellten, 165 Patienten für eine Teilnahme an dieser Studie zu gewinnen.

- Die cTnT-Probe 30 min nach der Ergometrie erscheint verfrüht, da innerhalb von 30 min nur wenige Patienten einen leichten cTnT-Anstieg realisierten, der jedoch vielfach nach 8-16 Stunden, meist am nächsten Morgen nachweisbar war. Es erschien aber sinnvoll, die Probenentnahmen für cTnT und Copeptin zu kombinieren. Eine andere Zeiteinteilung hätte möglicherweise zu einer besseren Diskriminierung der Patienten mit oder ohne Ischämienachweis geführt. Diese war im Setting der ambulanten Studie aber nicht umsetzbar.
- Die Kriterien für die Einleitung einer weiterführenden koronaren Diagnostik waren die Vortestwahrscheinlichkeit unter besonderer Beachtung der beklagten Beschwerden und das Ergometrieergebnis. Unter Berücksichtigung der Sensitivität und Spezifität der Ergometrie war es nicht möglich, alle Patienten mit einer myokardialen Ischämie zu erfassen. Deren Biomarkerkonzentrationen erhielten jedoch Einfluss auf den Median der cTnT- und Copeptin-Werte der jeweiligen Ergebnisgruppe.
- Trotz Ischämiezeichen in der Ergometrie konnte bei nicht allen Patienten eine koronare Folgediagnostik initiiert werden. Zur Umsetzung einer invasiven Diagnostik waren die Bereitschaft des Patienten, die Einflussnahme des überweisenden Arztes und die Kapazitäten der stationären Einrichtungen von großer Bedeutung.
- Die medizinischen Einrichtungen zur Durchführung der Nachuntersuchungen waren nicht Vertragspartner der Studiengruppe. Deren Einflüsse auf diese Studie unterlagen nicht der Kontrolle des Forschungsteams.
- Den Patienten, die trotz Ischämiezeichen in der Ergometrie eine Koronarangiografie ablehnten, wurde das am Ort verfügbare bildgebende Verfahren, die Myokardszintigrafie (SPECT) empfohlen.

Gegenüber der Koronarangiografie als Referenzverfahren ist ein Vergleich nicht uneingeschränkt möglich. Mikrovaskuläre Gefäßerkrankungen und die endotheliale Dysfunktion, die sich durch Veränderungen der Perfusion szintigrafisch darstellen, werden durch die Koronarangiografie nur eingeschränkt erfasst. Ebenfalls ist die diagnostische Genauigkeit der Myokard-Perfusions-SPECT geringer.

- Das invasive diagnostische Verfahren, die Koronarangiografie, war für Patienten mit negativem Ergometrieergebnis und dementsprechend niedriger Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit nicht vertretbar. Ein weniger invasives Verfahren für alle Patienten ließ sich aus Kapazitätsgründen am Ort und unter Berücksichtigung der Patientenwünsche nicht realisieren. Somit war die sichere Evaluation des Endpunktes mittels eines Goldstandards nicht für alle Patienten möglich.

## 7 Zusammenfassung

Resultierend aus den Erfahrungen in der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes wurden die Biomarker Troponin T, bestimmt mit einem hochsensitiven Assay, und Copeptin hochinteressant als ergänzende Untersuchungen zur Erhöhung der Aussagekraft des Belastungs-EKGs, durchgeführt als Fahrradergometrie.

Es kann festgestellt werden, dass sich bei vielen Patienten die cTnT-Spiegel unabhängig vom Nachweis einer myokardialen Ischämie nach dem Belastungstest nicht, bei einigen aber auch leichtgradig erhöhten. Somit kommen außer einer myokardialen Ischämie auch andere Mechanismen zum Tragen, die einen leichten cTnT-Anstieg unterhalb der 99-sten Perzentile eines Referenzkollektivs bewirken.

Körperliche Belastungen während der Ergometrie führen bei Patienten mit bestätigtem Nachweis einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit nicht regelhaft zu einer Erhöhung der cTnT-Konzentration über die 99-ste Perzentile. Auch können Patienten mit koronarer Ein-, aber auch Mehrgefäßerkrankung durch cTnT-Spiegel unterhalb der Detektionsgrenze des Assays (LoD) unentdeckt bleiben. Patienten mit einer koronaren Dreifgefäßerkrankung wiesen häufiger bereits in der Basisprobe vor dem Belastungstest cTnT-Werte oberhalb der 99-sten Perzentile auf. Es wurden aber auch Patienten mit cTnT-Werten  $\geq 14$  ng/L detektiert, die in der Ergometrie ohne Ischämiehinweis verblieben. Die Gründe konnten durch diese Studie nicht sicher ermittelt werden.

Die höchsten Anstiege boten Patienten, die bereits vor der Untersuchung cTnT-Werte oberhalb der Entscheidungsgrenze aufwiesen. Zusätzliche myozytäre Schäden in Folge der belastungsinduzierten Ischämie sind annehmbar. Somit wäre es empfehlenswert, dass vor einer Ergometrie, die zur Erkennung einer myokardialen Ischämie durchgeführt wird, grundsätzlich ein (hs) kardialer Troponin-Test erfolgt.

Die Bestimmung der kardialen Troponine 30 min nach dem Belastungstest erscheint verfrüht, da Konzentrationsanstiege oberhalb des Cut-off-Wertes in dieser kurzen Zeit nur selten zu verzeichnen waren.

Die Copeptin-Spiegel erhöhten sich bei vielen Probanden unabhängig vom Ischämienachweis während der körperlichen Belastung. Auch bei diesem Biomarker nahmen Vorerkrankungen und Medikamente Einfluss.

Durch die belastungsinduzierten Veränderungen der Copeptin-Spiegel war es nicht mehr möglich, sichere Beziehungen zu myokardialen Ischämien als Ergebnis der Ergometrie herzustellen.

Die hohe Sensitivität (92,3%) des Belastungstestes, die durch die zusätzliche alleinige Bestimmung des Biomarkers Copeptin erzielt werden konnte, wurde von einem erheblichen Verlust der Spezifität (17,4%) begleitet.

In der kombinierten Anwendung von cTnT und Copeptin können die Patienten mit Copeptin-Anstiegen oberhalb des Cut-off-Wertes, verursacht durch eine myokardiale Ischämie, besser identifiziert werden. Die zusätzliche Bestimmung beider Biomarker steigerte die Sensitivität auf 84,6% und den negativen prädiktiven Wert auf 69,2%. Durch die Einflüsse vieler, teils unbekannter Faktoren auf die Höhe der Copeptin-Spiegel in der Diagnostik belastungsinduzierter, reversibler myokardialer Ischämien und den daraus resultierenden Unsicherheiten in der Differenzierung von Patienten mit oder ohne Ischämienachweis erscheint die zusätzliche Copeptin-Bestimmung im Rahmen eines Belastungstestes gegenwärtig aber noch nicht hilfreich. Auch die hochsensitive Bestimmung des Biomarkers Troponin T ermöglicht in Kombination mit der Ergometrie nicht den sicheren Ausschluss einer reversiblen myokardialen Ischämie bei Verdacht auf eine stabile koronare Herzkrankheit. Der besondere Wert der cTnT-Bestimmung liegt in der frühzeitigen Erfassung potentieller Risikopatienten, speziell von Patienten mit subklinischen Myokardnekrosen, die bereits vor dem Belastungstest Troponin T-Werte weit oberhalb der 99-sten Perzentile aufweisen.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt Wiesbaden 2016. Todesursachen in Deutschland 2014. *Gesundheit, Fachserie 12, Reihe 4* 2016;4-7.
2. Statistisches Bundesamt W2. Krankheitskosten 2002 - 2008. *Gesundheit, Fachserie 12, Reihe 7* 2010;13.
3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB, III, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR, Jr., Smith SC, Jr., Spertus JA, Williams SV. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**( 24) :e44-e164.
4. Nöthen M. Hohe Kosten im Gesundheitswesen: Eine Frage des Alters? *Statistisches Bundesamt, Gesundheit* 2011.
5. Bundesärztekammer ( BÄK ) , Kassenärztliche Bundesvereinigung ( KBV ) , Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften ( AWMF ) . Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung. Version 1.13 2006 [cited: 07/2012]. *Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien* 2012.
6. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di MC, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Achenbach S,

- Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;**34**( 38) :2949-3003.
7. Ladapo JA, Blecker S, Elashoff MR, Federspiel JJ, Vieira DL, Sharma G, Monane M, Rosenberg S, Phelps CE, Douglas PS. Clinical implications of referral bias in the diagnostic performance of exercise testing for coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**( 6) :e000505.
8. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, Lavori P, Myers J, Dennis C, Shabetai R, Do D, Froning J. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 ( QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med* 1998;**128**( 12 Pt 1) :965-974.
9. Kübler W. Leitliniengerechte Diagnostik der koronaren Herzerkrankung ( KHK) in der Klinik: Grundlagen und Anwendung. *Clin Res Cardiol Suppl* 2007;**2**( 5) :V3-V9.
10. Bösner S, Haasenritter J, Keller H, Abu HM, Sonnichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N. The diagnosis of coronary heart disease in a low-prevalence setting: follow-up data from patients whose CHD was misdiagnosed by their family doctors. *Dtsch Arztebl Int* 2011;**108**( 26) :445-451.
-



11. Buntinx F, Knockaert D, Bruyninckx R, de BN, Aerts M, Knottnerus JA, Delooz H. Chest pain in general practice or in the hospital emergency department: is it the same? *Fam Pract* 2001;**18**( 6) :586-589.
12. Gieseke S. Kunstfehler Geduld. *Ärzte Zeitung* 2012.
13. Verhoff M.A., Ramsthaler F. Akuter Myokardinfarkt. Forensische Begutachtung von Diagnose- und Behandlungsfehlervorwürfen. *Rechtsmedizin* 2013;( 4/2013) :236-242.
14. Burman RA, Zakariassen E, Hunskaar S. Acute chest pain - a prospective population based study of contacts to Norwegian emergency medical communication centres. *BMC Emerg Med* 2011;**11**:9.
15. Gibbons RJ. Noninvasive diagnosis and prognosis assessment in chronic coronary artery disease: stress testing with and without imaging perspective. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;**1**( 3) :257-269.
16. Mair J. Zum Nutzen der sogenannten "hochsensitiven" kardialen Troponinbestimmung in der klinischen Routine. *J Kardiologie - Austrian* 2010;**17**( 9-10) :343-350.
17. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;**361**( 26) :2538-2547.
18. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Rosjo H, Saltyte BJ, Maggioni A, Domanski MJ, Rouleau JL, Sabatine MS, Braunwald E. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**( 12) :1240-1249.
19. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;**340**( 2) :115-126.

20. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**( 8 Suppl) :C7-12.
21. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 1977;**86**( 3) :675-684.
22. Rösen P. Endothelial Dysfunction: A Synonym for functional Atherosclerosis. *Austrian Journal of Cardiology* 2002;**9**( 12) :556-562.
23. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;**288**( 5789) :373-376.
24. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989;**3**( 9) :2007-2018.
25. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;**315**( 17) :1046-1051.
26. Kawano H, Node K. The role of vascular failure in coronary artery spasm. *J Cardiol* 2011;**57**( 1) :2-7.
27. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder ( The Wiggers Award Lecture) . *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;**291**( 3) :H985-1002.
28. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**( 23) :2129-2138.
29. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;**89**( 5) :2462-2478.

30. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 1991;**14** ( 2 Suppl 1) :11-16.
31. Barlic J, Murphy PM. Chemokine regulation of atherosclerosis. *J Leukoc Biol* 2007;**82**( 2) :226-236.
32. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009;**335**( 1) :191-203.
33. Boyle JJ. Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture. *Curr Vasc Pharmacol* 2005;**3**( 1) :63-68.
34. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;**111**( 25) :3481-3488.
35. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster ( PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* 2007;**37**( 12) :925-932.
36. Rodondi N, Locatelli I, Aujesky D, Butler J, Vittinghoff E, Simonsick E, Satterfield S, Newman AB, Wilson PW, Pletcher MJ, Bauer DC. Framingham risk score and alternatives for prediction of coronary heart disease in older adults. *PLoS One* 2012;**7**( 3) :e34287.
37. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries ( the INTERHEART study) : case-control study. *Lancet* 2004;**364**( 9438) :937-952.
38. Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice ( version 2012) : The Fifth Joint Task Force of the European Society

- of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2012;**223**( 1) :1-68.
39. Schuler GC, Koenig W, Adams V, Gohlke H. Kommentar zu den neuen Leitlinien (2012) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur kardiovaskulären Prävention. *Kardiologe* 2013;**7**( 4) :251-260.
40. Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H, Wellmann J, Hense HW. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Dtsch Arztebl International* 2005; **102**( 25) :A-1808.
41. Gohlke H, Winter M, Karoff M, Held K. CARRISMA: a new tool to improve risk stratification and guidance of patients in cardiovascular risk management in primary prevention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;**14**( 1) :141-148.
42. Gohlke H. Moderne Risikoanalyse bei intermediärem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. *Clinical Research in Cardiology Supplements* 2007;**2**( 5) :V10-V17.
43. Baer FM. Frühdiagnostik der funktionell relevanten koronaren Herzerkrankung. *Der Internist* 2005;**46**( 4) :389-400.
44. Nilsson G, Moe T, Stenlund H, Samuelsson E. Diagnostic characteristics and prognoses of primary-care patients referred for clinical exercise testing: a prospective observational study. *BMC Fam Pract* 2014;**15**( 1) :71.
45. Bösner S, Becker A, Haasenritter J, Abu HM, Keller H, Sonnichsen AC, Karatolios K, Schaefer JR, Seitz G, Baum E, Donner-Banzhoff N. Chest pain in primary care: epidemiology and pre-work-up probabilities. *Eur J Gen Pract* 2009;**15**( 3) :141-146.
46. Flachskampf FA, Hagendorff A. Koronare Herzkrankheit: Der Ischämienachweis ist der Angelpunkt der Diagnostik. *Dtsch Arztebl International* 2010;**107**( 34-35) :A-1627.
-

47. Detry JM. The pathophysiology of myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 1996;**17 Suppl G**:48-52.
48. Bosner S, Haasenritter J, Hani MA, Keller H, Sonnichsen AC, Karatolios K, Schaefer JR, Baum E, Donner-Banzhoff N. Gender differences in presentation and diagnosis of chest pain in primary care. *BMC Fam Pract* 2009;**10**:79.
49. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**( 17) :1561-1575.
50. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und Herz- und Kreislaufforschung ( DGK) . *Z Kardiol* 2003;**92**( 6) :501-521.
51. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;**102**( 1) :118-122.
52. Sangareddi V, Chockalingam A, Gnanavelu G, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S. Canadian Cardiovascular Society classification of effort angina: an angiographic correlation. *Coron Artery Dis* 2004;**15**( 2) :111-114.
53. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 2002;**18**( 4) :371-379.
54. Achenbach S, Szardien S, Zeymer U, Gielen S, Hamm CW. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie( ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. *Kardiologe* 2012;**6**( 4) :283-301.
55. Silber S, Borggrefe M, Hasenfuß G, Falk V, Kastrati A, Weis M, Hamm CW. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie ( ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt ( STEMI) . *Der Kardiologe* 2010;**4**:84-92.
56. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. ESC Pocket Guidelines. Management der stabilen koronaren Herzkrankheit

- ( KHK) . Kurzfassung der "2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease ( European Heart Journal ( 2013) 34, 2949-3003 - doi:10.1093/eurheartj/eh296) . *Pocket Guidelines* 2015.
57. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;**300**( 24) :1350-1358.
58. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijf JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijs MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;**32**( 11) :1316-1330.
59. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;**34**( 1) :48-55.
60. Bonzel T, Erbel R, Hamm C.W. Perkutane Koronarinterventionen ( PCI) . *Clin Res Cardiol* 2008;**97**( 8) :513-547.
61. Kern MJ. Coronary physiology revisited : practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000;**101**( 11) :1344-1351.
62. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;**121**( 21) :2317-2325.
63. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation* 2011;**124**( 16) :1774-1782.
64. Handschin R, Rickenbacher P. Stabile Angina pectoris: nicht-invasive Diagnostik. *Swiss Medical Forum* 2010;( 37) :621-625.
-

65. Kadalie CT. Abklärung einer stenosierenden KHK: Stress-MRT vs. CT-Koronarographie. *Clin Res Cardiol Suppl* 2009;4( 2) :135-141.
66. Graf S, Pirich C. PET-CT in der kardialen Diagnostik. *Wien klin Mag* 2009;12( 1) :12-19.
67. Gorennoi V, Schönermark MP, Hagen A. CT-Koronarangiografie versus konventionelle invasive Koronarangiografie bei der KHK-Diagnostik. *Health Technol Assess* 2012;Bd.117.
68. Parker MW, Iskandar A, Limone B, Perugini A, Kim H, Jones C, Calamari B, Coleman CI, Heller GV. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5( 6) :700-707.
69. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80( 1) :87-98.
70. Detrano R, Gianrossi R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, Froelicher V. Exercise-induced ST segment depression in the diagnosis of multivessel coronary disease: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14( 6) :1501-1508.
71. Okin PM, Kligfield P, Ameisen O, Goldberg HL, Borer JS. Improved accuracy of the exercise electrocardiogram: identification of three-vessel coronary disease in stable angina pectoris by analysis of peak rate-related changes in ST segments. *Am J Cardiol* 1985;55( 4) :271-276.
72. Chou TM, Amidon TM. Evaluating coronary artery disease noninvasively-which test for whom? *West J Med* 1994;161( 2) :173-180.
73. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995;130( 4) :741-747.

74. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;**83**( 5) :660-666.
75. Schannwell CM, Schoebel FC, Lazica D. Besonderheiten der koronaren Herzkrankheit in der klinischen Symptomatik und Erstdiagnostik bei Frauen. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;**125**:1417-1423.
76. Clark PI, Glasser SP, Lyman GH, Krug-Fite J, Root A. Relation of results of exercise stress tests in young women to phases of the menstrual cycle. *Am J Cardiol* 1988;**61**( 1) :197-199.
77. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, Marwick TH, Mosca L, Patel AR, Quinones MA, Redberg RF, Taubert KA, Taylor AJ, Thomas GS, Wenger NK. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005;**111**( 5) :682-696.
78. Kohli P, Gulati M. Exercise stress testing in women: going back to the basics. *Circulation* 2010;**122**( 24) :2570-2580.
79. Higgins JP, Higgins JA. Electrocardiographic exercise stress testing: an update beyond the ST segment. *Int J Cardiol* 2007;**116**( 3) :285-299.
80. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;**352**( 7) :666-675.
81. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;**350**( 7) :655-663.



82. Nigam PK. Biochemical markers of myocardial injury. *Indian J Clin Biochem* 2007;**22**( 1) :10-17.
83. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, Davis B, Habib G, Roberts R. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;**99**( 13) :1671-1677.
84. Weissler AM. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 2000;**102**( 6) :E40.
85. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;**33**( 20) :2551-2567.
86. Gerhardt W, Ljungdahl L, Collinson PO, Lovis C, Mach F, Sylven C, Rasmanis G, Leinberger R, Zerback R, Muller-Bardorff M, Katus HA. An improved rapid troponin T test with a decreased detection limit: a multicentre study of the analytical and clinical performance in suspected myocardial damage. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;**57**( 6) :549-557.
87. Hirschl MM, Herkner H, Laggner AN, Sylven C, Rasmanis G, Collinson PO, Gerhardt W, Leinberger R, Zerback R, Muller-Bardorff M, Katus HA. Analytical and clinical performance of an improved qualitative troponin T rapid test in laboratories and critical care units. *Arch Pathol Lab Med* 2000;**124**( 4) :583-587.
88. Searle J, Möckel M. Kardiale Biomarker. Troponin, BNP und mehr. *Die Medizinische Welt - aus der Wissenschaft in die Praxis* 2012;**63**( 6) :317-323.
89. Gregorio CC, Antin PB. To the heart of myofibril assembly. *Trends Cell Biol* 2000;**10**( 9) :355-362.
90. Sawaya MR, Kudryashov DS, Pashkov I, Adisetiyo H, Reisler E, Yeates TO. Multiple crystal structures of actin dimers and their implications for interactions in the actin filament. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2008;**64**( Pt 4) :454-465.

91. Solaro RJ, Rarick HM. Troponin and tropomyosin: proteins that switch on and tune in the activity of cardiac myofilaments. *Circ Res* 1998;**83**( 5) :471-480.
92. Perry SV. Vertebrate tropomyosin: distribution, properties and function. *J Muscle Res Cell Motil* 2001;**22**( 1) :5-49.
93. Ebashi S. THIRD COMPONENT PARTICIPATING IN THE SUPERPRECIPITATION OF 'NATURAL ACTOMYOSIN'. *Nature* 1963; **200**:1010.
94. Ebashi S, Kodama A, Ebashi F. Troponin. I. Preparation and physiological function. *J Biochem* 1968;**64**( 4) :465-477.
95. Filatov VL, Katrukha AG, Bulargina TV, Gusev NB. Troponin: structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochemistry ( Mosc )* 1999;**64**( 9) :969-985.
96. Tobacman LS. Thin filament-mediated regulation of cardiac contraction. *Annu Rev Physiol* 1996;**58**:447-481.
97. van Eerd JP, Takahashi K. Determination of the complete amino acid sequence of bovine cardiac troponin C. *Biochemistry* 1976;**15**( 5) :1171-1180.
98. Sweeney HL, Brito RM, Rosevear PR, Putkey JA. The low-affinity Ca<sup>2+</sup> - binding sites in cardiac/slow skeletal muscle troponin C perform distinct functions: site I alone cannot trigger contraction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;**87**( 24) :9538-9542.
99. Zot HG, Potter JD. A structural role for the Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup> sites on troponin C in the regulation of muscle contraction. Preparation and properties of troponin C depleted myofibrils. *J Biol Chem* 1982;**257**( 13) :7678-7683.
100. Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev* 2000;**80**( 2) :853-924.
101. Solaro RJ. The special structure and function of troponin I in regulation of cardiac contraction and relaxation. *Adv Exp Med Biol* 2003;**538**:389-401.

102. Perry SV. Troponin T: genetics, properties and function. *J Muscle Res Cell Motil* 1998;**19**( 6) :575-602.
103. Parmacek MS, Leiden JM. Structure, function, and regulation of troponin C. *Circulation* 1991;**84**( 3) :991-1003.
104. Lymn RW, Taylor EW. Mechanism of adenosine triphosphate hydrolysis by actomyosin. *Biochemistry* 1971;**10**( 25) :4617-4624.
105. Cooper TA, Ordahl CP. A single cardiac troponin T gene generates embryonic and adult isoforms via developmentally regulated alternate splicing. *J Biol Chem* 1985;**260**( 20) :11140-11148.
106. Pearlstone JR, Carpenter MR, Smillie LB. Amino acid sequence of rabbit cardiac troponin T. *J Biol Chem* 1986;**261**( 36) :16795-16810.
107. Anderson PA, Greig A, Mark TM, Malouf NN, Oakeley AE, Ungerleider RM, Allen PD, Kay BK. Molecular basis of human cardiac troponin T isoforms expressed in the developing, adult, and failing heart. *Circ Res* 1995;**76**( 4) :681-686.
108. Wei B, Jin JP. Troponin T isoforms and posttranscriptional modifications: Evolution, regulation and function. *Arch Biochem Biophys* 2011;**505**( 2) :144-154.
109. Sasse S, Brand NJ, Kyprianou P, Dhoot GK, Wade R, Arai M, Periasamy M, Yacoub MH, Barton PJ. Troponin I gene expression during human cardiac development and in end-stage heart failure. *Circ Res* 1993;**72**( 5) :932-938.
110. Adamcova M, Pelouch V. Isoforms of troponin in normal and diseased myocardium. *Physiol Res* 1999;**48**( 4) :235-247.
111. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995;**41**( 12 Pt 1) :1710-1715.

112. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, Gaze D, Thompson PD. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**( 3) :169-176.
113. Coudrey L. The troponins. *Arch Intern Med* 1998;**158**( 11) :1173-1180.
114. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001;**38**( Pt 5) :423-449.
115. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. 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**( 3) :959-969.
116. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**( 20) :2525-2538.
117. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;**67**( 16) :1360-1367.
118. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, Mair J. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998;**44**( 9) :1912-1918.
119. Remppis A, Ehlermann P, Giannitsis E, Greten T, Most P, Muller-Bardorff M, Katus HA. Cardiac troponin T levels at 96 hours reflect myocardial infarct size: a pathoanatomical study. *Cardiology* 2000;**93**( 4) :249-253.
120. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Seljeflot I, Halvorsen S. Troponin T concentration 3 days after acute ST-elevation myocardial infarction predicts infarct size and cardiac function at 3 months. *Cardiology* 2009;**113**( 3) :207-212.

121. Ang DS, Kao MP, Dow E, Lang C, Struthers A. The prognostic value of high sensitivity troponin T 7 weeks after an acute coronary syndrome. *Heart* 2012;**98**( 15) :1160-1165.
122. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;**58**( 1) :54-61.
123. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;**33**( 18) :2252-2257.
124. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;**31**( 18) :2197-2204.
125. Xu RY, Zhu XF, Yang Y, Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. *J Geriatr Cardiol* 2013;**10**( 1) :102-109.
126. Koenig W, Breitling LP, Hahmann H, Wusten B, Brenner H, Rothenbacher D. Cardiac troponin T measured by a high-sensitivity assay predicts recurrent cardiovascular events in stable coronary heart disease patients with 8-year follow-up. *Clin Chem* 2012;**58**( 8) :1215-1224.
127. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;**53**( 4) :865-871.
128. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008;**19**( 2) :43-49.
129. Land H, Schutz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature* 1982;**295**( 5847) :299-303.

130. Rascher W. [Cardiovascular effect of the antidiuretic hormone arginine vasopressin]. *Klin Wochenschr* 1985;**63**( 19) :989-999.
131. Acher R, Chauvet J, Rouille Y. Dynamic processing of neuropeptides: sequential conformation shaping of neurohypophysial preprohormones during intraneuronal secretory transport. *J Mol Neurosci* 2002;**18**( 3) :223-228.
132. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005;**6**( 6) :463-475.
133. Salata RA, Jarrett DB, Verbalis JG, Robinson AG. Vasopressin stimulation of adrenocorticotropin hormone ( ACTH) in humans. In vivo bioassay of corticotropin-releasing factor ( CRF) which provides evidence for CRF mediation of the diurnal rhythm of ACTH. *J Clin Invest* 1988;**81**( 3) :766-774.
134. Rivier C, Vale W. Interaction of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. *Endocrinology* 1983;**113**( 3) :939-942.
135. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem* 1972;**28**( 3) :334-339.
136. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry* 2004;**43**( 25) :8191-8203.
137. Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, Hiroyama M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev* 2012;**92**( 4) :1813-1864.
138. Neumann ID, Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci* 2012;**35**( 11) :649-659.

139. Robertson GL, Athar S. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;**42**( 4) :613-620.
140. Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail* 2010;**16** Suppl 1:S37-S44.
141. Jard S, Barberis C, Audigier S, Tribollet E. Neurohypophyseal hormone receptor systems in brain and periphery. *Prog Brain Res* 1987;**72**:173-187.
142. Aguilera G. HPA axis responsiveness to stress: implications for healthy aging. *Exp Gerontol* 2011;**46**( 2-3) :90-95.
143. Torgersen C, Dunser MW, Wenzel V, Jochberger S, Mayr V, Schmittinger CA, Lorenz I, Schmid S, Westphal M, Grander W, Luckner G. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med* 2010;**36**( 1) :57-65.
144. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005;**26**( 12) :2500-2504.
145. Yalta K, Yalta T, Sivri N, Yetkin E. Copeptin and cardiovascular disease: a review of a novel neurohormone. *Int J Cardiol* 2013;**167**( 5) :1750-1759.
146. Katoh K, Yoshida M, Kobayashi Y, Onodera M, Kogusa K, Obara Y. Responses induced by arginine-vasopressin injection in the plasma concentrations of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, growth hormone and metabolites around weaning time in goats. *J Endocrinol* 2005;**187**( 2) :249-256.
147. Oshikawa S, Tanoue A, Koshimizu TA, Kitagawa Y, Tsujimoto G. Vasopressin stimulates insulin release from islet cells through V1b receptors: a combined pharmacological/knockout approach. *Mol Pharmacol* 2004;**65**( 3) :623-629.

148. Robben JH, Knoers NV, Deen PM. Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;**291**( 2) :F257-F270.
149. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Muller B, Keller U, Christ-Crain M. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**( 10) :3973-3978.
150. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006;**52**( 1) :112-119.
151. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, Squire IB, Davies JE, Bergmann A, Ng LL. C-terminal provasopressin ( copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide ( LAMP) study. *Circulation* 2007;**115**( 16) :2103-2110.
152. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**( 1) :60-68.
153. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, Roth A, Bickel C, Baldus S, Sinning CR, Wild PS, Lubos E, Peetz D, Kunde J, Hartmann O, Bergmann A, Post F, Lackner KJ, Genth-Zotz S, Nicaud V, Tiret L, Munzel TF, Blankenberg S. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**( 19) :2096-2106.
154. Giannitsis E, Kehayova T, Vafaie M, Katus HA. Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Chem* 2011;**57**( 10) :1452-1455.
-



155. Möckel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Muller C, Muller R, Peitsmeyer P, von RJ, Tajsic M, Vollert JO, Giannitsis E. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome ( ACS) : a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2014.
156. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol A, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GYH, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg P, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2016;**37**( 3) :267-315.
157. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Moertl D, Berger R, Pacher R. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**( 4) :266-272.
158. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, Perkmann T, Schwarz MA, Jakl G, Wojta J, Huber K. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**( 7) :726-733.
159. Hamm C.W., Albrecht A., Bonzel T, Kelm M., Lange H., Schächinger V., Terres W., Voelker W. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol* 2008;**97**( 8) :475-512.

160. Trappe HJ, Lollgen H. [Guidelines for ergometry. German Society of Cardiology--Heart and Cardiovascular Research]. *Z Kardiol* 2000;**89**( 9) :821-831.
161. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;**56**( 2) :254-261.
162. B·R·A·M·S GmbH. B·R·A·M·S Copeptin us KRYPTOR, Instruction for Use. *Thermo Scientific* 2011.
163. Terciz D, Johansson-Fällgren AS, Ragnarsson O, Götze JP, Hammarsten O. Evaluation of a Sensitive Copeptin Assay for Clinical Measurement. *The Open Clinical Chemistry Journal* 2012;**5**:21-26.
164. Möckel M, Searle J. Copeptin-Marker of Acute Myocardial Infarction. *Curr Atheroscler Rep* 2014;**16**( 7) .
165. Möckel M, Searle J, Hamm C, Slagman A. BIC-8: Instant early rule-out using cardiac troponin an copeptin in low-to intermediate-risk patients with suspected ACS: A prospective, randomized multicenter study. 2013.
166. Lindner O, Bengel F, Burchert W, Dörr R, Hacker M, Schäfer W, Schäfers M, Schmidt M, Schwaiger M, vom Dahl J, Zimmermann R. DGN-Handlungsempfehlung( S1-Leitlinie) Myokard-Perfusions-SPECT. *Addendum* 2/2017;1-42.
167. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**( 24) :2406-2408.
168. Roysland R, Kravdal G, Hoiseth AD, Nygard S, Badr P, Hagve TA, Omland T, Rosjo H. Cardiac troponin T levels and exercise stress testing in patients with suspected coronary artery disease: the Akershus Cardiac Examination ( ACE) 1 study. *Clin Sci ( Lond)* 2012;**122**( 12) :599-606.

169. Daniels LB, Laughlin GA, Clopton P, Maisel AS, Barrett-Connor E. Minimally elevated cardiac troponin T and elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality in older adults: results from the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**( 6) :450-459.
170. Tang WH, Wu Y, Nicholls SJ, Brennan DM, Pepoy M, Mann S, Pratt A, Van LF, Hazen SL. Subclinical myocardial necrosis and cardiovascular risk in stable patients undergoing elective cardiac evaluation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;**30**( 3) :634-640.
171. Schulz O, Sigusch HH. Impact of an exercise-induced increase in cardiac troponin I in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;**90**( 5) :547-550.
172. Sato Y, Yamamoto E, Sawa T, Toda K, Hara T, Iwasaki T, Fujiwara H, Takatsu Y. High-sensitivity cardiac troponin T in essential hypertension. *J Cardiol* 2011;**58**( 3) :226-231.
173. Everett BM, Cook NR, Magnone MC, Bobadilla M, Kim E, Rifai N, Ridker PM, Pradhan AD. Sensitive cardiac troponin T assay and the risk of incident cardiovascular disease in women with and without diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Circulation* 2011;**123**( 24) :2811-2818.
174. Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, Hosch W, Kauczor HU, Humpert PM, Giannitsis E, Katus HA. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart* 2011;**97**( 10) :823-831.
175. Schulz O, Reinicke M, Berghoefer GH, Bensch R, Kraemer J, Schimke I, Jaffe AS. High-sensitive cardiac troponin I ( hs-cTnI) values in patients with stable cardiovascular disease: an initial foray. *Clin Chim Acta* 2010;**411**( 11-12) :812-817.

176. Schulz O, Kromer A. Cardiac troponin I: a potential marker of exercise intolerance in patients with moderate heart failure. *Am Heart J* 2002;**144**( 2) :351-358.
177. Kurz K, Giannitsis E, Zehelein J, Katus HA. Highly sensitive cardiac troponin T values remain constant after brief exercise- or pharmacologic-induced reversible myocardial ischemia. *Clin Chem* 2008;**54**( 7) :1234-1238.
178. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009;**30**( 2) :162-169.
179. Schulz O, Paul-Walter C, Lehmann M, Abraham K, Berghofer G, Schimke I, Jaffe AS. Usefulness of detectable levels of troponin, below the 99th percentile of the normal range, as a clue to the presence of underlying coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;**100**( 5) :764-769.
180. Turer AT, Addo TA, Martin JL, Sabatine MS, Lewis GD, Gerszten RE, Keeley EC, Cigarroa JE, Lange RA, Hillis LD, de Lemos JA. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: insights from a coronary sinus sampling study. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**( 24) :2398-2405.
181. Liebetrau C, Gaede L, Dorr O, Hoffmann J, Wolter JS, Weber M, Rolf A, Hamm CW, Nef HM, Mollmann H. High-sensitivity cardiac troponin T and copeptin assays to improve diagnostic accuracy of exercise stress test in patients with suspected coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2014.
182. Takamata A, Nose H, Kinoshita T, Hirose M, Itoh T, Morimoto T. Effect of acute hypoxia on vasopressin release and intravascular fluid during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;**279**( 1) :R161-R168.

183. Maeder MT, Staub D, Brutsche MH, Arenja N, Socrates T, Reiter M, Meissner J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mueller C. Copeptin response to clinical maximal exercise tests. *Clin Chem* 2010;**56**( 4) :674-676.
184. Wade CE. Response, regulation, and actions of vasopressin during exercise: a review. *Med Sci Sports Exerc* 1984;**16**( 5) :506-511.
185. Stebbins CL, Symons JD, McKirnan MD, Hwang FF. Factors associated with vasopressin release in exercising swine. *Am J Physiol* 1994;**266**( 1 Pt 2) :R118-R124.
186. Radke KJ, King KB, Blair ML, Fitzpatrick PG, Eldredge DH. Hormonal responses to the 6-minute walk test in women and men with coronary heart disease: a pilot study. *Heart Lung* 2005;**34**( 2) :126-135.
187. Lippi G, Plebani M, Di SS, Monzani V, Tubaro M, Volpe M, Moscatelli P, Vernocchi A, Cavazza M, Galvani M, Cappelletti P, Marenzi G, Ferraro S, Lombardi A, Peracino A. Considerations for early acute myocardial infarction rule-out for emergency department chest pain patients: the case of copeptin. *Clin Chem Lab Med* 2012;**50**( 2) :243-253.
188. Gu YL, Voors AA, Zijlstra F, Hillege HL, Struck J, Masson S, Vago T, Anker SD, van den Heuvel AF, van Veldhuisen DJ, de Smet BJ. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2011;**100**( 12) :1069-1076.
189. Staub D, Morgenthaler NG, Buser C, Breidhardt T, Potocki M, Noveanu M, Reichlin T, Bergmann A, Mueller C. Use of copeptin in the detection of myocardial ischemia. *Clin Chim Acta* 2009;**399**( 1-2) :69-73.

---

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Fortgeschrittene Plaque, komplexe arteriosklerotische Läsion.....	6
Abbildung 2:	Instabile arteriosklerotische Plaque mit Ruptur der fibrösen Kappe und thrombotischen Anlagerungen.....	6
Abbildung 3:	Ischämische Kaskade.....	14
Abbildung 4:	Schematische Darstellung eines Sarkomers .....	21
Abbildung 5:	Aufbau der BIC-4-Studie .....	35
Abbildung 6:	Indikationen zur Ergometrie in der Arztpraxis von 2008 - 2011 .....	48
Abbildung 7:	Ergebnisse der Ergometrien .....	49
Abbildung 8:	Befunde der Nachuntersuchung unter Berücksichtigung der Ergebnisgruppen der Ergometrie.....	56
Abbildung 9:	Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie .....	59
Abbildung 10:	cTnT-Profile der Kohorte .....	60
Abbildung 11:	cTnT-Werte in Bezug auf das Ergometrieergebnis.....	62
Abbildung 12:	cTnT-Werte in Bezug auf die 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie.....	66
Abbildung 13:	Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie + Troponin T .....	71
Abbildung 14:	Copeptin-Profile der Kohorte .....	72
Abbildung 15:	Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie + Copeptin .....	78
Abbildung 16:	Diagnostische Wertigkeit der Ergometrie + cTnT + Copeptin.....	86
Abbildung 17:	Endpunkt und Biomarker .....	87
Abbildung 18:	Koronare Herzkrankheit in der Anamnese.....	88

---

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Diagnose Brustschmerz in der hausärztlichen Praxis 1212 Patienten, die ihren Hausarzt mit Brustschmerz aufsuchten .....	9
Tabelle 2:	Besonderheiten einer Arztpraxis.....	10
Tabelle 3:	Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK bei Patienten mit stabiler Brustschmerzsymptomatik .....	12
Tabelle 4:	Diagnostisches Potential nichtinvasiver Belastungsteste zur Erfassung der koronaren Herzkrankheit .....	15
Tabelle 5:	Ambulante Vergütung nichtinvasiver Belastungsteste für Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung.....	16
Tabelle 6:	Ursachen für falsch-positive und falsch-negative ergometrische Ergebnisse.....	18
Tabelle 7:	Analytische Charakteristik hochsensitiver kardialer Troponin-Assays.. .....	25
Tabelle 8:	Semiquantitative Beurteilung koronarer Gefäßstenosen .....	37
Tabelle 9:	Abbruchkriterien des ergometrischen Belastungstestes.....	39
Tabelle 10:	Temperaturprotokoll zum Probentransport in der Kühlbox auf Gel-Tiefkühlakkumulatoren.....	40
Tabelle 11:	Patientencharakteristika .....	50
Tabelle 12:	Koronare Folgediagnostik.....	54
Tabelle 13:	Koronare Interventionen und Zahl der Läsionen.....	55
Tabelle 14:	Primärer Endpunkt, Interventionen, koronare Ereignisse in Bezug auf das Ergometrieergebnis.....	58
Tabelle 15:	Berechnung der diagnostischen Wertigkeit der Ergometrie.....	59
Tabelle 16:	Median (IQR) der cTnT-Werte in Bezug auf das Ergometrieergebnis .....	61
Tabelle 17:	cTnT-Werte an der Entscheidungsgrenze ( $\geq 14$ ng/L) in Bezug auf das Ergometrieergebnis.....	63
Tabelle 18:	Median (IQR) der cTnT-Werte in Bezug auf die 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie.....	65

Tabelle 19:	cTnT-Werte an der Entscheidungsgrenze ( $\geq 14$ ng/L) in Bezug auf die 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie .....	67
Tabelle 20:	Median (IQR) der cTnT-Werte in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie, die eine Koronarangiografie erhielten.....	68
Tabelle 21:	Nachuntersuchungen und primärer Endpunkt in Bezug auf das Ergebnis der Ergometrie in Kombination mit den cTnT-Werten über alle 3 Proben unter Berücksichtigung der Entscheidungsgrenze ( $\geq 14$ ng/L).....	69
Tabelle 22:	Nachuntersuchungen und primärer Endpunkt in Bezug auf das Ergebnis der Ergometrie in Kombination mit den cTnT-Werten über alle 3 Proben unter Berücksichtigung der unteren Nachweisgrenze (5 ng/L).....	70
Tabelle 23:	Berechnung der diagnostischen Wertigkeit der Ergometrie in Kombination mit der hochsensitiven cTnT-Bestimmung.....	71
Tabelle 24:	Median (IQR) der Copeptin-Werte in Bezug auf das Ergometrieergebnis .....	73
Tabelle 25:	Copeptin-Werte an der Entscheidungsgrenze ( $\geq 10$ pmol/L) in Bezug auf das Ergometrieergebnis.....	74
Tabelle 26:	Median (IQR) der Copeptin-Werte in Bezug auf die 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie.....	75
Tabelle 27:	Median (IQR) der Copeptin-Werte in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie, die eine Koronarangiografie erhielten.....	75
Tabelle 28:	Copeptin-Werte an der Entscheidungsgrenze ( $\geq 10$ pmol/L) in Bezug auf den Ischämienachweis .....	76
Tabelle 29:	Nachuntersuchungen und primärer Endpunkt in Bezug auf das Ergometrieergebnis in Kombination mit den Copeptin-Werten unter Berücksichtigung der Entscheidungsgrenze ( $\geq 10$ pmol/L).....	77
Tabelle 30:	Berechnung der diagnostischen Wertigkeit der Ergometrie in Kombination mit der Copeptin-Bestimmung .....	78

---



Tabelle 31:	Häufigkeit des Auftretens der 3 Kombinationsgruppen der Biomarker in der Gesamtpopulation unter Berücksichtigung der 1. Probe vor und der 2. Probe 30 min nach dem Belastungstest.....	79
Tabelle 32:	cTnT-/Copeptin-Kombinationsgruppen in Bezug auf das Ergometrieergebnis .....	80
Tabelle 33:	cTnT-/Copeptin-Kombinationsgruppen in Bezug auf die 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie.....	81
Tabelle 34:	cTnT-/Copeptin-Kombinationsgruppen in Bezug auf die Patienten der 3 Kategorien der Nachuntersuchung der myokardialen Ischämie, die eine Koronarangiografie erhielten .....	82
Tabelle 35:	cTnT-/ Copeptin-Kombinationsgruppen in Bezug auf die Zahl der erkrankten KoronargefäÙe.....	83
Tabelle 36:	Nachuntersuchungen und primärer Endpunkt in Bezug auf das Ergometrieergebnis in Kombination mit cTnT und Copeptin unter Berücksichtigung der Kombinationsgruppen 1 und 2 .....	84
Tabelle 37:	Berechnung der diagnostischen Wertigkeit der Ergometrie in Kombination mit der cTnT- und Copeptin-Bestimmung .....	85
Tabelle 38:	Median (IQR) der cTnT-Werte in Bezug auf die anamnestische Eigenschaft „Koronare Herzkrankheit“ .....	89
Tabelle 39:	Median (IQR) der Copeptin-Werte in Bezug auf die anamnestische Eigenschaft „Koronare Herzkrankheit“ .....	89
Tabelle 40:	cTnT-Werte unter Berücksichtigung der Entscheidungsgrenze in Bezug auf die anamnestische Eigenschaft „Koronare Herzkrankheit“ .....	90
Tabelle 41:	Copeptin-Werte unter Berücksichtigung der Entscheidungsgrenze in Bezug auf die anamnestische Eigenschaft „Koronare Herzkrankheit“ .....	90
Tabelle 42:	cTnT-/Copeptin-Kombinationsgruppen in Bezug auf die anamnestische Eigenschaft „Koronare Herzkrankheit“ .....	91
Tabelle 43	Univariate Regression zur Prüfung des Einflusses von Confounder-variablen auf die Biomarkerwerte. ....	92
Tabelle 44:	Univariate Regression zur Prüfung des Einflusses von Confounder-variablen auf den primären Endpunkt.....	94

---

Tabelle 45:	Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall der Biomarker für das Eintreten des primären Endpunktes .....	96
Tabelle 46:	Adjustierte Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall der Biomarker für das Eintreten des primären Endpunktes.....	96
Tabelle 47:	Korrelation zwischen Biomarker, Leistungsfähigkeit (MET) und erreichter maximaler Herzfrequenz .....	98

## 11 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
AP	Angina pectoris
ACTH	Adrenocorticotrophes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ATP	Adenosintriphosphat
AVP	Arginin-Vasopressin
BMI	Body-Mass-Index
Ca <sup>2+</sup>	Calciumion
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CARRISMA	Cardiovaskuläres Risikomanagement in der Primärprävention
CCC	Copyright Clearance Center
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK-MB	Creatinkinase-Isoenzym MB
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRF	Case Report Form
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CT	Computertomografie
CV	Variationskoeffizient
cTn	kardiales Troponin
cTnC	kardiales Troponin C
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DMP	Disease-Management-Programm
EDRF	Endothelium-derived relaxing factor
EKG	Elektrokardiogramm

ESC	European Society of Cardiology
hs	hochsensitiv
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-ApoB	Apolipoprotein B-tragendes LDL
LoD	Limit of Detection
LVED	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MET	Metabolisches Äquivalent
Mg <sup>2+</sup>	Magnesiumion
MRT	Magnetresonanztomografie
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ Natriuretisches Peptid
PCI	Perkutane koronare Intervention
Prä-Pro-AVP	Prä-Pro-Arginin-Vasopressin
Pro-AVP	Pro-Arginin-Vasopressin
SD	Standardabweichung
SDS	Summed Difference Score
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SSS	Summed Stress Score
SRS	Summed Rest Score
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
Tm	Tropomyosin
TPA	Tripropylamin
$\bar{x}$	Mittelwert

## 12 Anhang

### 12.1 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Dieter Gälke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Hochsensitives kardiales Troponin T und Copeptin zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit der ambulanten Fahrradergometrie bei Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit“ selbständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträge anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind.

Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

#### **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Keine

## 12.2 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

### 12.3 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Martin Möckel, der dieses Projekt ermöglichte, für die zahlreichen Ratschläge und konstruktiven Anregungen während der Erstellung dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt seinen Mitarbeiterinnen Frau Dr. Julia Searle und Frau Dr. Anna Slagman, die mir bei allen Fragen hilfreich zur Seite standen.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Forschungslabors der Arbeitsgruppe von Herrn Professor Dr. Martin Möckel, des Zentrallabors der Charité, Campus Virchow-Klinikum, und der Forschungsgruppe von Herrn Professor Dr. E. Giannitsis, Universitätsklinikum Heidelberg, danke ich für ihre Unterstützung.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinen Praxismitarbeiterinnen bedanken, die mir bei der Durchführung der Untersuchungen zu dieser Studie eine unschätzbare Hilfe waren.

Ich danke meiner Familie, die mir bei der Korrektur des Manuskriptes hilfreich zur Verfügung stand.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Frau, Dr. Christine Gälke, die mich in jeder Phase der Durchführung dieser Studie, der inhaltlichen Gestaltung und Korrektur des Manuskriptes unterstützte und für ihr grenzenloses Verständnis, mit dem sie die Mehrbelastungen ertrug, die sich aus der Umsetzung dieser Arbeit ergaben.