

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie

der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

„ROLLE KARDIALER BIOMARKER IN RUHE UND UNTER BELASTUNG IN DER
DIAGNOSTIK DER STABILEN KORONAREN HERZERKRANKUNG“

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von

Kathleen Knese

aus

Magdeburg

Magdeburg

30.01.2015

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Knese, Kathleen:

„Rolle kardialer Biomarker in Ruhe und unter Belastung in der Diagnostik der stabilen koronaren Herzerkrankung“-2015. – 88 Blatt: 13 Abb., 18 Tab., 2 Anl.

Kurzreferat:

Belastungs-EKG-Untersuchungen haben auch in der modernen Kardiologie einen wichtigen Stellenwert in der nichtinvasiven Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. Die diagnostische Genauigkeit dieses einfachen Verfahrens ist jedoch bekanntermaßen nicht sehr hoch. Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, inwieweit sich die Aussagekraft des konventionellen Belastungs-EKG's hinsichtlich des Vorliegens einer signifikanten koronaren Herzerkrankung mit Hilfe laborchemischer Parameter wie dem hochsensitiven Troponin T und dem Copeptin verbessern lässt. Es handelt sich um eine prospektiv angelegte, monozentrische Studie, in der von September 2010 bis Oktober 2013 137 Patienten eine Ergometrie ausführten. Blutproben zur Bestimmung von hochsensitivem Troponin T, NT-pro-BNP, CK, CKMB sowie Copeptin wurden unmittelbar vor und nach sowie 3 h nach dem Belastungstest entnommen. Anschließend erfolgte die Koronarangiographie. 31 % der Patienten (n = 43) wiesen eine relevante KHK mit der Erfordernis zur Koronarintervention oder Bypass-Operation auf. Unter Belastungsbedingungen war kein signifikanter Unterschied in der Kinetik der kardialen Biomarker zwischen den Patienten mit und denen ohne relevante KHK nachweisbar. Die Troponin-T-Werte waren bei den KHK-Patienten tendenziell, jedoch nicht signifikant höher als bei den Patienten ohne relevante KHK. Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen dieser Studie verfügen Troponin T, Copeptin und die übrigen kardialen Biomarker über keinen hinreichenden diagnostischen Zugewinn in der nichtinvasiven Diagnostik der stabilen KHK und können die diagnostische Aussagekraft des Belastungs-EKG's nicht deutlich verbessern.

Schlüsselwörter: Hochsensitives Troponin T, Copeptin, Ergometrie, stabile KHK, nichtinvasive Koronardiagnostik.

Widmung

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	S. 4
Abkürzungsverzeichnis	S. 6
Abbildungsverzeichnis	S. 9
Anlagenverzeichnis	S. 9
Tabellenverzeichnis	S.10
1. Einleitung	S. 11
1.1. Diagnostik der koronaren Herzkrankheit	S. 11
1.1.1. Überblick Koronare Herzerkrankung	S. 11
1.1.2. Nichtinvasive Diagnostik der koronaren Herzkrankheit	S. 11
1.1.3. Belastungselektrokardiographie	S. 14
1.1.4. Kritische Aspekte der KHK-Diagnostik	S. 16
1.2. Kardiale Biomarker der akuten Myokardischämie	S. 17
1.3. Arbeitshypothese	S. 18
2. Material und Methodik	S. 20
2.1. Studienablauf	S. 20
2.1.1. Schutz des Patienten	S. 20
2.1.2. Studiendesign	S. 21
2.1.3. Patientenauswahl	S. 21
2.1.4. Studienorganisation	S. 22
2.2. Materialien	S. 24
2.2.1. Hochsensitives Troponin T	S. 24
2.2.2. N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid	S. 24
2.2.3. Creatinkinase	S. 25
2.2.4. Creatinkinase MB	S. 26
2.2.5. Copeptin	S. 26
2.3. Auswertung der Untersuchungen	S. 27
2.3.1. Die Auswertung der Fahrradergometrie	S. 27
2.3.2. Die Auswertung der Koronarangiographie	S. 27
2.4. Statistische Auswertung	S. 29
3. Ergebnisse	S. 31
3.1. Patientencharakteristika	S. 31
3.1.1. Basischarakteristika des Studienkollektivs	S. 33

3.1.2. Gruppenspezifische Basischarakteristika	S. 33
3.2. Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung	S. 36
3.2. Ergebnisse der Fahrradergometrie	S. 39
3.3. Ergebnisse der kardialen Biomarker	S. 40
3.3.1. Hochsensitives Troponin T	S. 40
3.3.2. N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid	S. 44
3.3.3. Creatinkinase	S. 47
3.3.4. Creatinkinase-MB	S. 49
3.3.5. Copeptin	S. 52
3.4. ROC-Analyse	S. 54
3.5. Logistische Regressionsanalyse	S. 55
4. Diskussion	S. 58
4.1. Testgüte der Fahrradergometrie	S. 58
4.2. Verhalten kardialer Biomarker im Verlauf der Ergometrie	S. 60
4.3. Vorhersagewahrscheinlichkeit des kombinierten Testverfahrens aus Ergometrie und kardialer Biomarker gegenüber der alleinigen Ergometrie	S. 67
5. Zusammenfassung	S. 69
6. Literaturverzeichnis	S. 70
7. Danksagung	S. 78
8. Eidesstattliche Erklärung gemäß Anlage 2 der Promotionsordnung	S. 79
9. Darstellung des Bildungsweges	S. 80
10. Anlagen	S. 81

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACB-OP	aortocoronare Bypassoperation
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ADH	antidiuretisches Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
Anl.	Anlage
ARIC-Studie	Atherosclerosis Risk in Communities-Studie
ASAT/GOT	Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	area under the curve
BE	Blutentnahme
CCTA	kardiale Computertomographie Angiographie
CK	Creatinkinase
CK-BB	Isoenzym der Creatinkinase vom Gehirntyp
CKD-EPI	<u>C</u> hronic <u>K</u> idney <u>D</u> isease <u>E</u> pidemiology <u>C</u> ollaboration
CK-MB	Isoenzym der Creatinkinase vom Myokardtyp
CK-MM	Isoenzym der Creatinkinase vom Skeletmuskeltyp
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
d.h.	das heißt
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immuno-Assay
E. coli	Escherichia coli
EKG	Elektrokardiogramm
FFR	fraktionelle Flussreserve
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Gluconat-6-P	Gluconat-6-Phosphat
Glucose-6-P	Glucose-6-Phosphat
Glucose-6-P-Dehydrogenase	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
h	Stunde
H ⁺	Wasserstoffion

H_0	Nullhypothese
H_A	Alternativhypothese
HDL	High Density Lipoprotein
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
J-Punkt	Junction-Punkt
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LURIC-Studie	Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mg	Milligramm
$\mu\text{mol}/\text{s}^*\text{l}$	Mikromol/Sekunde*Liter
min	Minute
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
Ms	Millisekunden
mV	Millivolt
ng/l	Nanogramm/Liter
$\text{NADP}^+/\text{NADPH}$	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
Nr.	Nummer
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
NT-pro-BNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
o. g.	oben genannt
PCI	percutaneous coronary intervention
pg/ml	Pikogramm/Milliliter
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster-Studie
PTT	partielle Thromboplastinzeit
QA	Quartilsabstand
RCA	Arteria coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus
ROC	Receiver Operating Characteristic
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RR	Riva-Rocci

s	Standardabweichung
SPECT	single photon emission computed tomography
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
SW	Spannweite
Tab.	Tabelle
TPZ	Thromboplastinzeit
TRACE	Time-resolved Amplified Cryptate Emission
u. a.	unter anderem
UV-Test	Ultraviolett-Test
V.	Vena
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

<u>Abb. 1:</u>	Gensini Score – Faktoren entsprechend der Gefäßlokalisation ¹	S. 28
<u>Abb. 2:</u>	Studienpopulation	S. 32
<u>Abb. 3:</u>	Gruppenspezifische KHK-Vorlestwahrscheinlichkeit nach Genders et al.	S. 36
<u>Abb. 4:</u>	Häufigkeitsverteilung der KHK nach Gefäßbeteiligung bei Patienten mit relevanter KHK	S. 37
<u>Abb. 5:</u>	Gruppenbezogene Darstellung des Gensini Scores	S. 38
<u>Abb. 6:</u>	Gruppenbezogene Darstellung des LVEDP in mmHg	S. 38
<u>Abb. 7:</u>	Gruppenspezifische Darstellung des Ergometriebefundes	S. 40
<u>Abb. 8:</u>	Gruppenspezifische Darstellung der drei aufeinander folgenden Troponin-T-Messungen in ng/ml aller gültigen Ergometrietests	S. 42
<u>Abb. 9:</u>	Gruppenspezifische Darstellung der drei aufeinander folgenden NT-pro-BNP-Messungen aller gültigen Ergometrietests	S. 46
<u>Abb. 10:</u>	Gruppenspezifische Darstellung der drei aufeinander folgenden CK-Messungen aller gültigen Ergometrietests	S. 49
<u>Abb. 11:</u>	Gruppenspezifische Darstellung der drei aufeinander folgenden CK-MB-Messungen aller gültigen Ergometrietests	S. 50
<u>Abb. 12:</u>	Gruppenspezifische Darstellung der drei aufeinander folgenden Copeptin-Messungen aller gültigen Ergometrietests	S. 53
<u>Abb. 13:</u>	ROC-Kurven der kardialen Biomarker Troponin T, NT-pro-BNP, CK, CK-MB und Copeptin	S. 55

Anlagenverzeichnis

<u>Anl. 1:</u>	Durch die Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität geprüfter Aufklärungsbogen	S. 81
<u>Anl. 2:</u>	Kontraindikationen zur Belastungsuntersuchung ¹⁷	S. 88

Tabellenverzeichnis

<u>Tab. 1:</u>	Vorlestwahrscheinlichkeit (Angaben in % mit s) für eine stenosierende KHK bei symptomatischen Personen nach Genders et al. ¹⁶	S. 13
<u>Tab. 2:</u>	Alters- und geschlechtsbezogene Referenzbereiche des NT-pro-BNP in pg/ml	S. 25
<u>Tab. 3:</u>	Geschlechtsspezifische Referenzwerte des Copeptins einer gesunden Population ³	S. 26
<u>Tab. 4:</u>	Gensini-Score-Faktoren nach Stenosegrad sowie Gefäßlokalisation ⁴	S. 28
<u>Tab. 5:</u>	Basischarakteristika des Gesamtkollektivs sowie Gruppen bezogen	S. 34
<u>Tab. 6:</u>	Ergebnisse der Fahrradergometrie	S. 39
<u>Tab. 7:</u>	Gruppenspezifische Lageparameter aller Ruhe-Troponin-T-Messungen in ng/ml	S. 41
<u>Tab. 8:</u>	Gruppenspezifische Lageparameter der Troponin-T-Messungen in ng/ml aller gültigen Ergometrietesten	S. 42
<u>Tab. 9:</u>	Korrelationskoeffizienten zwischen Troponin 3 und verschiedenen Einzelparametern	S. 44
<u>Tab. 10:</u>	Gruppenspezifische Lageparameter der Ruhe-NT-pro-BNP-Messungen in pg/ml	S. 45
<u>Tab. 11:</u>	Gruppenspezifische Lageparameter der NT-pro-BNP-Messungen in pg/ml aller gültigen Ergometrietesten	S. 46
<u>Tab. 12:</u>	Gruppenspezifische Lageparameter der Ruhe-CK-Messungen in $\mu\text{mol/s}^*$	S. 47
<u>Tab. 13:</u>	Gruppenspezifische Lageparameter der CK-Messungen in $\mu\text{mol/s}^*$ aller gültigen Ergometrietesten	S. 48
<u>Tab. 14:</u>	Gruppenspezifische Lageparameter der Ruhe-CK-MB-Messungen in $\mu\text{mol/s}^*$	S. 50
<u>Tab. 15:</u>	Gruppenspezifische Lageparameter der CK-MB-Messungen in $\mu\text{mol/s}^*$ aller gültigen Ergometrietesten	S. 51
<u>Tab. 16:</u>	Gruppenspezifische Lageparameter der Ruhe-Copeptin-Messungen in pmol/l	S. 52
<u>Tab. 17:</u>	Gruppenspezifische Lageparameter der Copeptin-Messungen in pmol/l aller gültigen Ergometrietesten	S. 53
<u>Tab. 18:</u>	AUC der ROC-Kurven der jeweiligen Laborparameter	S. 55
<u>Tab. 19:</u>	Logistisches Regressionsmodell, einbezogene Fälle n=92	S. 57

1. Einleitung

1.1. Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

1.1.1. Überblick Koronare Herzerkrankung

Das pathophysiologische Korrelat der koronaren Herzkrankheit ist die Atherosklerose der Herzkranzgefäße mit primärer Lokalisation an den epikardialen Koronararterien. Durch deren zunehmende Stenosierung resultiert ein Missverhältnis⁵ zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung, was eine myokardiale Ischämie verursacht. Hierauf Einfluss haben noch weitere Faktoren wie eine herabgesetzte Sauerstofftransportkapazität des Blutes, ein Anstieg des myokardialen Sauerstoffbedarfs bei linksventrikulärer Hypertrophie, andere koronare Lumeneinengungen wie koronare Spasmen bei Prinzmetalangina, arterielle Thromben, Koronarembolien, Vaskulitiden oder mikrovaskuläre Gefäßveränderungen mit abnormer Konstriktion der koronaren Widerstandsgefäße^{5-7, 8}.

Nach angiologischen Kriterien wird die KHK definiert als mindestens 50%ige Einengung des koronaren Gefäßlumens unabhängig von der klinischen Symptomatik⁹. Diese kann unterschiedlich in Erscheinung treten: Das Spektrum reicht von der stummen Ischämie über die stabile Angina pectoris bis hin zum akuten Koronarsyndrom mit seinen drei Entitäten instabile Angina pectoris, NSTEMI sowie STEMI. Komplikationen der ischämischen Herzkrankheit sind Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen sowie der plötzliche Herztod¹⁰. Die Todesursachenstatistik, die jedes Jahr vom statistischen Bundesamt in Wiesbaden veröffentlicht wird, verdeutlicht den hohen Stellenwert, den die koronare Herzkrankheit im klinischen Alltag einnimmt. Im Jahr 2012 war die chronisch ischämische Herzkrankheit mit 71.655 Todesfällen und 8,2 % die häufigste Todesursache in Deutschland, gefolgt vom akuten Myokardinfarkt mit 52.516 und 6,0 %. Insgesamt verstarben 2012 in Deutschland 349.217 Menschen an den Folgen einer Herz-/Kreislauferkrankung¹¹.

1.1.2 Nichtinvasive Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit

Aufgrund des erhöhten Mortalitätsrisikos, welches sich hinter der Diagnose KHK verbirgt, werden in Deutschland in beträchtlichem Umfang Herzkatheteruntersuchungen vorgenommen. Deutschlandweit waren dies für den stationären und ambulanten Bereich im Jahr 2012 857.688 Linksherzkatheter¹². Bei ca. Zweidrittel der Patienten bestand kein akutes Koronarsyndrom. Von diesen wurde nur in 30 % eine PCI durchgeführt. Somit gibt es bei einem erheblichen Anteil der diagnostischen Linksherzkatheter-Untersuchungen keine unmittelbare therapeutische Konsequenz.

Angesichts potenziell vermeidbarer Herzkatheteruntersuchungen gilt es insbesondere die Sicherheit des Patienten zu beachten. Da es sich bei der Koronarangiographie um ein invasives Verfahren handelt, bei dem sich die Mortalität auf ca. 0,01 % beläuft und das kombinierte Risiko für Apoplex, Myokardinfarkt, Arrhythmien sowie Blutungen im Bereich der Punktionsstelle ca. 1:1000 beträgt, muss im Vorfeld eine genaue nichtinvasive Diagnostik veranlasst werden, um Patienten mit geringem Risiko ausschließen zu können⁷.

Neben Sicherheitsüberlegungen sollten jedoch auch ökonomische Aspekte berücksichtigt werden. Herzkatheteruntersuchungen sind kostenintensiv, woraus eine relevante finanzielle Belastung für das deutsche Gesundheitssystem resultiert. Auch hier gilt es, durch eine fundierte nichtinvasive Diagnostik Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit für eine signifikante KHK zu identifizieren und nicht indizierte Koronarangiographien zu vermeiden.

Konsultiert ein Patient mit unklaren thorakalen Beschwerden oder anderen, ebenso für eine koronare Herzerkrankung Hinweis gebenden Symptomen wie Dyspnoe, Leistungsminderung und Schwächegefühl, den Arzt, ohne dass bislang eine KHK diagnostiziert wurde, sind zunächst einfache Basisuntersuchungen vorzunehmen⁷.

An erster Stelle steht hierbei die genaue Anamneseerhebung, da so bereits im Vorfeld eine gute Zuordnung hinsichtlich der Ursachenwahrscheinlichkeit erfolgen kann.

Bei der körperlichen Untersuchung liegt das Augenmerk auf Körperregionen, an denen sich eine Atherosklerose manifestieren kann. Dies sind u. a. ein abdominelles Aortenaneurysma, ein systolisches Strömungsgeräusch über den Karotiden, ein pathologischer Pulsstatus sowie Zeichen einer Lipidstoffwechselstörung wie Xanthelasmen oder Xanthome^{5,7}.

Routinelaboruntersuchungen wie Nüchternblutzucker und Lipidprofil geben Aufschluss über die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Dyslipidämie. Anhand des Hämoglobinwertes kann nach einer für eine Angina pectoris auch ursächlichen Anämie gefahndet werden. Im Ruhe-EKG liefern Repolarisationsstörungen wie ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen, Linksherzhypertrophiezeichen, Q-Zacken oder Blockbilder Hinweise für einen pathologischen Koronarstatus. Diese sind jedoch eher als unspezifisch zu werten, da sie ebenso bei zahlreichen anderen Herzerkrankungen als auch in Stresssituationen oder Arzneimittel assoziiert auftreten können⁵. Ein unauffälliges Ruhe-EKG schließt eine KHK keinesfalls aus, denn auch bei fortgeschrittenen Erkrankungen können o. g. EKG-Zeichen fehlen¹³.

Eine transthorakale Echokardiographie ist zur weiteren Diagnostik einer KHK nicht hinreichend geeignet. Sie liefert jedoch zusätzliche Informationen, wenn Symptome einer zugrunde liegenden Herzinsuffizienz bestehen, im Ruhe-EKG Q-Zacken nachweisbar sind oder der Auskultationsbefund auf ein Klappenvitium schließen lässt¹⁴. Nach Empfehlungen der ESC-Leitlinie 2013 zum Management der stabilen KHK sollte jeder Patient mit Verdacht auf eine stabile KHK in der Erstdiagnostik einer Echokardiographie zugeführt werden¹⁵.

Anhand der Hauptrisikofaktoren Dyslipidämie mit LDL-Cholesterin-Erhöhung und HDL-Cholesterin-Erniedrigung, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Atherosklerosemanifestation bei Familienangehörigen ersten Grades vor dem 55. Lebensjahr bei Männern und vor dem 65. Lebensjahr bei Frauen sowie dem Lebensalter der Patienten mit erhöhtem Risiko bei Männern über 45 und Frauen über 55 Lebensjahren sollte ein Risikoprofil des Patienten erstellt werden.

Ausgehend von der Art der Beschwerden, die in nichtanginöse Brustschmerzen, atypische Angina - oder typische Angina pectoris unterschieden werden, sowie den Hauptrisikofaktoren Alter und Geschlecht des Patienten kann eine ungefähre Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden KHK ermittelt werden (siehe Tab.1). Hiernach werden drei Haupteinstufungen vorgenommen: Eine niedrige KHK-Vortestwahrscheinlichkeit besteht bei unter 15 Prozent, eine mittlere zwischen 15 und 85 Prozent und eine hohe bei über 85 Prozent^{15, 16}.

Tab. 1: Vortestwahrscheinlichkeit (Angaben in %) für eine stenosierende KHK bei symptomatischen Personen nach Genders et al.¹⁶, aufgezählte Wahrscheinlichkeiten für eine stenosierende KHK gelten für Patienten mit einem Alter von 35, 45, 55, 65, 75 und 85 Jahren,

- Gruppen in weißen Feldern mit KHK-Vortestwahrscheinlichkeit < 15 %,
- Gruppen in blauen Feldern mit KHK-Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 15 – 65 %,
- Gruppen in rosa Feldern mit KHK-Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 66 – 85 %,
- Gruppen in roten Feldern mit KHK-Vortestwahrscheinlichkeit > 85 %

	Typische Angina		Atypische Angina		Nichtanginöse Brustschmerzen	
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

Das weitere diagnostische Vorgehen wird anschließend entsprechend der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit ausgerichtet.

Besteht eine niedrige KHK-Vortestwahrscheinlichkeit wäre die Anzahl falscher Testergebnisse infolge nichtinvasiver Testverfahren zu hoch. Die betroffenen Patienten könnten sowohl durch Komplikationen im Rahmen der invasiven Koronardiagnostik als auch

durch Unterlassen der Koronarangiographie zu Schaden kommen. Im Allgemeinen sind Belastungstestverfahren in der Niedrigrisikogruppe daher nicht sinnvoll und nur ausgewählten klinischen Fragestellungen vorbehalten⁸.

Ein Belastungstest sollte bei jedem Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit, der sich körperlich belasten kann und keine Kontraindikationen aufweist, durchgeführt werden, da so am ehesten die Belastung im Alltag simuliert wird⁸. Wann immer verfügbar, ist nach ESC-Leitlinie ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren gegenüber der Ergometrie zu bevorzugen. Für Patienten mit einer KHK-Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 15 – 65 % ist dies fakultativ, ab 66 – 85 % sollte wegen der verhältnismäßig schlechten Sensitivität der Ergometrie in jedem Fall ein bildgebender Stresstest erfolgen^{15, 17}.

Ab einer Vortestwahrscheinlichkeit von über 85 Prozent ist ein Belastungstest zur KHK-Diagnostik wegen zu vieler falsch negativer Testergebnisse nicht indiziert¹⁵. Dieser kann jedoch zusätzliche Informationen hinsichtlich Relevanz und Prognose der ggf. angiographisch nachweisbaren Koronarstenosen liefern^{8, 18}. Entsprechend dem kardiovaskulären Risikoprofil sowie Mortalitätsrisiko des Patienten soll zunächst eine symptomatische, medikamentöse Therapie begonnen oder eine zeitnahe Koronarangiographie anberaumt werden¹⁵.

Bestehen Kontraindikationen für einen Stresstest, Ruhe-EKG-Veränderungen, die eine Auswertung von Ischämiezeichen nicht ermöglichen, kann sich der Patient auf Grund körperlicher Gebrechlichkeit nicht belasten oder konnte ein vorangegangener Belastungstest nicht bis zum Erzielen der submaximalen Herzfrequenz vollzogen werden, sollte ein bildgebendes Verfahren mit oder ohne pharmakologische Belastung durchgeführt werden⁸.

In Falle eines positiven nichtinvasiven Testergebnisses kann im Dialog mit dem Patienten in Abhängigkeit vom vorliegenden Mortalitätsrisiko entweder eine medikamentöse Therapie der KHK oder eine Koronarangiographie veranlasst werden.

1.1.3. Belastungselektrokardiographie

Im vorherigen Abschnitt über das allgemeine diagnostische Vorgehen wurde bereits die wichtige Rolle der Belastungselektrokardiographie in der nichtinvasiven Diagnostik der koronaren Herzkrankheit hervorgehoben. Sie ist ein einfaches diagnostisches Werkzeug, das vor allem im ambulanten Sektor breite Anwendung findet.

Wie bereits erwähnt, hat ein Belastungs-EKG die größte Aussagekraft bei symptomatischen Patienten, bei denen auf Grund von Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren eine mittlere Vortestwahrscheinlichkeit besteht.

Vor Durchführung der Untersuchung sind zunächst die relativen und absoluten Kontraindikationen (siehe Anl. 2) zu prüfen. Bestehen Ruhe-EKG-Veränderungen wie ein Linksschenkelblock, Zeichen der Linksherzhypertrophie mit ST-Senkungen von über 0,1 mV,

ST-Senkungen größer 0,1 mV unter Digitalismedikation oder unabhängig hiervon bestehende ST-Senkungen über 0,1 mV, ist eine Auswertung hinsichtlich einer Belastungskoronarinsuffizienz eingeschränkt.

Unter fortlaufender dynamischer Belastung, am häufigsten mit dem Fahrrad, gebräuchlich ist aber auch das Laufband, wird unter standardisierten Bedingungen eine schrittweise Steigerung des Herzzeitvolumens, definiert als Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz, und hiermit einhergehend eine Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs provoziert^{6, 19}. Im Falle signifikanter Koronarstenosen ist jedoch ein adäquater Zuwachs der myokardialen Perfusion und konsekutiv der Sauerstoffversorgung verhindert, wodurch eine Myokardischämie unterschiedlichen Ausmaßes ausgelöst wird⁷. Dies tritt elektrokardiographisch in der Regel in Form von ST-Streckenveränderungen und klinisch durch eine Angina pectoris in Erscheinung. Typische ST-Streckenveränderungen sind hierbei: horizontale oder deszendierende reversible ST-Senkungen von mindestens 0,1 mV in den Extremitäten- oder mindestens 0,2 mV in den Brustwandableitungen sowie ST-Hebungen von > 0,1 mV²⁰. ST-Streckensenkungen treten vorrangig in den Ableitungen V5 und V6 auf, unabhängig davon, welche Koronararterie einbezogen ist²¹. Hebungen der ST-Strecke finden sich häufig, wenn signifikante Q-Zacken bei einem Zustand nach Myokardinfarkt bestehen. Die Wertigkeit dieser Veränderung ist nicht geklärt: Ist sie Ausdruck einer ventrikulären Wandbewegungsstörung oder Zeichen für minderperfundierte Myokardgewebe im Infarktareal? ST-Hebungen ohne bestehende Q-Zacke sind dagegen in der Regel Ausdruck einer transmuralen Ischämie²².

Unspezifisch für eine Ischämiereaktion sind träge aszendierende ST-Streckensenkungen, die 80 ms nach dem J-Punkt, welcher den Übergangspunkt zwischen S-Zacke und ST-Strecke darstellt, auftreten. Wird dieses Kriterium in die Auswertung einbezogen, verbessert sich zwar die Sensitivität des Belastungs-EKG's, dies geschieht jedoch zu Lasten der Spezifität, sodass nach den Leitlinien der ACC/AHA aszendierende ST-Streckensenkungen kein Kennzeichen für einen positiven Belastungstest sind²³. Eine Untersuchung von Rywik et al. 2002 an 1083 Patienten unterstreicht dies: Die Prognose von Patienten mit aszendierenden ST-Senkungen unterschied sich hiernach nicht von denen mit unauffälligem Testergebnis²⁴. Bei einer schon im Ruhe-EKG nachweisbaren ST-Senkung gilt die Ergometrie als pathologisch, wenn eine zusätzliche Depression von über 0,1 mV hinzukommt²².

Weitere Indikatoren einer Belastungskoronarinsuffizienz sind: die ventrikuläre Extrasystolie, die Verbreiterung des QRS-Komplexes, das Auftreten eines kompletten Schenkelblockbildes, insbesondere eines Linksschenkelblocks, die chronotrope Inkkompetenz ohne medikamentöse Beeinflussung durch β -Blocker oder Antiarrhythmika, ein prolongierter

Abfall der Herzfrequenz in der Erholungsphase und ein inadäquater Blutdruckanstieg unter Belastung²².

1.1.4. Kritische Aspekte der KHK-Diagnostik

Ein diagnostisches Problem der koronaren Herzkrankheit besteht darin, dass diese selbst beim akuten Myokardinfarkt stumm verlaufen kann, dass Symptome atypisch in Erscheinung treten und typische, belastungsabhängige Beschwerden auch durch andere Erkrankungen wie der hypertensiven Herzerkrankung hervorgerufen werden können. Daher kann lediglich, so wie zuvor beschrieben, eine Risikostratifizierung vorgenommen werden mit einer groben Einteilung in niedriges, mittleres oder hohes Risiko.

Bei mittlerem Risiko wird zuerst, soweit keine Kontraindikationen bestehen, die Durchführung eines Belastungs-EKG's empfohlen⁸. Es ist als Screeningmethode insofern geeignet, da es über eine verhältnismäßig gute Spezifität verfügt. Die Sensitivität ist jedoch nur unzureichend. Die Angaben von Sensitivität und Spezifität variieren hierbei deutlich in Abhängigkeit von der Patientenauswahl: Wird entsprechend dem Ergebnis der Ergometrie eine Koronarangiographie veranlasst, liegt die Sensitivität bei 68 % und die Spezifität bei 77 %¹⁷. Werden jedoch unabhängig vom Resultat des Belastungs-EKG's alle Patienten invasiv untersucht, beträgt die Sensitivität nur noch 45 % bei einer besseren Spezifität von 85 %²⁵. Die Aussagekraft ist damit nicht zufriedenstellend: Zwar werden durch die hohe Spezifität vermehrte falsch positive Befunde vermieden, doch etwa die Hälfte der kranken Patienten wird nicht erkannt. Somit kann ein negativer Ergometrietest eine KHK keinesfalls sicher ausschließen.

Darüber hinaus besteht ein anderer wesentlicher Nachteil des Belastungs-EKG's darin, dass ein Großteil der Patienten erst gar nicht für einen physischen Belastungstest in Frage kommt, da bei ihnen Kontraindikationen, Ruhe-EKG-Veränderungen oder körperliche Gebrechlichkeit vorliegen. Von den ergometrisch getesteten Patienten erreicht wiederum ein beträchtlicher Prozentsatz die Zielherzfrequenz nicht.

Für all diese Patienten sowie diejenigen, bei denen das Belastungs-EKG zu keinem eindeutigen Ergebnis führte, müssen weitere, bildgebende Verfahren veranlasst werden. Die Stressechokardiographie hat hierbei gegenüber der Ergometrie eine deutlich bessere Sensitivität und Spezifität von jeweils bis zu 90 %²⁶. Es ist jedoch eher kein Verfahren für die breite Anwendung, da es vom Untersucher eine sehr hohe Expertise verlangt.

Als bildgebendes Verfahren mit häufiger Anwendung steht ferner die Myokardperfusionsszintigraphie zur Verfügung. Dieses hat zwar eine hohe Sensitivität mit ca. 90 % und eine eher mäßige Spezifität mit 75 %, es ist jedoch kostenintensiv, untersuchungsaufwendig und ist auf Grund einer Strahlenbelastung gerade für jüngere Patienten risikobehaftet^{27, 28}.

Andere Methoden wie die Positronen-Emissionstomographie, die kardiale Computertomographie sowie die Magnetresonanzangiographie sind vorrangig in großen klinischen Zentren verfügbar. Sie sind aufwendig, und insbesondere die Computertomographie weist eine zu beachtende Strahlenbelastung auf.

Dieses abgestufte diagnostische Vorgehen ist im klinischen Alltag angesichts von Kostenbudgetierung und Zeitdruck schwer umsetzbar: Somit werden einerseits Patienten, die unter Risiko stehen, nicht erkannt und keiner adäquaten Behandlung zugeführt, andererseits erhalten Patienten eine Überdiagnostik, indem sie zur Abkürzung des diagnostischen Procederes gleich einer invasiven Diagnostik zugewiesen werden, was ein nicht zu rechtfertigendes Untersuchungsrisiko bedeuten kann.

1.2. Kardiale Biomarker der akuten Myokardischämie

In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl kardialer Biomarker zur Diagnostik der akuten Myokardischämie entwickelt. Es handelt sich hierbei um Proteine und Enzyme, die im Rahmen von Nekrose, Ischämie und Inflammation auftreten können und über unterschiedliche Sensitivität und Spezifität hinsichtlich einer zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit verfügen.

Die größte Bedeutung im klinischen Alltag haben die Marker der myokardialen Zellnekrose, die zur Diagnostik des akuten Koronarsyndroms eingesetzt und entsprechend ihrer zellulären Lokalisation in Proteine zytosolischen Ursprungs und in myokardiale Strukturproteine unterteilt werden. Im Falle einer längeren myokardialen Ischämie mit zunehmender Zellmembranpermeabilität werden zuerst die zytosolischen Komponenten wie das Sauerstoff bindende Myoglobin, die Enzyme Creatinkinase (CK) und dessen Isoform CK-MB, die Aspartat-Aminotransferase (ASAT/GOT) und die Laktatdehydrogenase (LDH) ausgeschüttet. Die strukturellen Bestandteile des myokardialen Kontraktionsapparates beinhalten die für das Herz hochspezifischen Troponine Troponin T (cTnT) und Troponin I (cTnI). Obwohl vorrangig Struktur gebunden, haben beide eine kleine zytosolische Fraktion, mit einem Anteil von 6 bis 8 Prozent beim cTnT sowie 2,8 bis 8,3 Prozent beim cTnI^{29,30}.

Hinsichtlich der Spezifität sind die kardialen Troponine den zytosolischen Biomarkern weit überlegen, was im Jahr 2000 und 2007 zu einer Neudefinition und Ausweitung des Begriffes Myokardinfarkt führte: Hiernach ist Bedingung für die Diagnose des Myokardinfarktes eine Troponinerhöhung sowie -anstieg unter der Voraussetzung des entsprechenden klinischen Bildes^{31,32}.

Neben den Laborparametern der Myozytennekrose, verfügt auch das N-terminale pro B-Typ natriuretisches Peptid über einen wichtigen Stellenwert in der myokardialen Ischämiediagnostik. Es ist ein Hormon, das hauptsächlich von den Myozyten der Ventrikelwände infolge ansteigender ventrikulärer Wandspannung ausgeschüttet wird und

einen validen diagnostischen Marker für eine akute oder chronische Herzinsuffizienz darstellt. Ein Prohormon wird in den Myozyten gebildet und wird dort vom Enzym Corin in die aktive Form Brain-Natriuretisches Peptid und in die inaktive Form N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid gespalten.

Anders als die bereits genannten, handelt es sich beim Copeptin um einen weniger etablierten Wert in der myokardialen Ischämiediagnostik. Es ist ein Parameter des endogenen Stresses; ein C-terminales, äquimolares, stabiles Nebenprodukt des Arginin-Vasopressin-Hormons, auch antidiuretisches Hormon genannt³³. Dieses wird in den Nuclei supraopticus und paraventricularis des Hypothalamus gebildet und über Axone in die Neurohypophyse geleitet. Durch eine niedrige Füllung der Vorhöfe des Herzens, durch Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens oder durch Erhöhung des effektiven osmotischen Druckes an den Sammelrohren der Nieren wird die Sekretion des ADH getriggert. Es bewirkt durch eine tubuläre Natriumresorption am distalen Nephron eine Wasserretention, darüber hinaus Rezeptor-vermittelt eine Vasokonstriktion³⁴. Erhöhte ADH- und somit auch Copeptinspiegel finden sich bei vielen kritischen Krankheitsbildern wie z. B. im Rahmen des akuten Myokardinfarkts, der dekompensierten Herzinsuffizienz, der exazerbierten COPD und im septischen Schock^{35, 36}. In mehreren Arbeiten konnte der Stellenwert des Copeptins in der frühen Diagnostik des akuten Myokardinfarktes, wenn Troponin noch negativ ist, aufgezeigt werden³⁶⁻³⁸.

1.3. Arbeitshypothese

Die teils aufwendigen und oft nicht präzisen diagnostischen Algorithmen der nichtinvasiven KHK-Diagnostik weckten bei uns den Wunsch nach einem effizienteren, im klinischen Alltag weitflächig anwendbaren und dabei genaueren Verfahren zur Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. In dieser Studie wollten wir untersuchen, inwieweit die Aussagekraft der klassischen Belastungselektrokardiographie verbessert werden kann, wenn diese mit spezifischen Laborparametern des myokardialen Stresses und der myokardialen Ischämie kombiniert wird.

Grundlage ist dabei die Annahme, dass unter Provozierung einer myokardialen Ischämie während der Belastungsuntersuchung minimale Zellschäden verursacht werden. Ist dies der Fall, würden kleinste Troponinmengen freigesetzt, die mit den konventionellen Troponinassays bislang nicht nachweisbar waren. Wir nehmen an, dass es im Fall myokardialer Ischämie unter Belastungsbedingungen zu einem Anstieg kardialer Biomarker kommt und dass hiermit das Vorliegen einer relevanten KHK angezeigt werden kann. In dieser Studie wurde neben den kardialen Makern CK, CK-MB, NT-pro-BNP sowie Copeptin der neue Assay der Firma Roche für hochsensitives Troponin T verwendet.

Wir prüfen damit die Hypothese, dass im Rahmen der nichtinvasiven Koronardiagnostik, entsprechend dem Ergebnis des Goldstandards Koronarangiographie, eine genauere Zuordnung der unter Verdacht stehenden Patienten mit Verwendung des kombinierten Testverfahrens aus Belastungselektrokardiographie und kardialen Biomarkern im Gegensatz zur alleinigen Belastungselektrokardiographie möglich ist. Ziel ist die Verbesserung von Sensitivität und Spezifität der nichtinvasiven Koronardiagnostik.

Vor diesem Hintergrund möchten wir folgende Null- und Alternativhypothesen untersuchen:

1. H_{01} : Bei Vorliegen einer relevanten KHK findet sich nach Abschluss eines gültigen Ergometrietestes keine Änderung der kardialen Marker.
 H_{A1} : Bei Vorliegen einer relevanten KHK findet sich nach Abschluss eines gültigen Ergometrietestes eine Änderung der kardialen Marker.
2. H_{02} : Die Testgüte des kombinierten Testverfahrens aus konventioneller Fahrradergometrie und Laboruntersuchungen kardialer Biomarker in Ruhe oder nach Belastung ist gleich der Testgüte der alleinigen Fahrradergometrie.
 H_{A2} : Die Testgüte des kombinierten Testverfahrens aus konventioneller Fahrradergometrie und Laboruntersuchungen kardialer Biomarker in Ruhe oder nach Belastung ist größer als die Testgüte der alleinigen Fahrradergometrie.

2. Material und Methodik

2.1. Studienablauf

Von September 2010 bis Oktober 2013 gaben an der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Magdeburg im Rahmen dieser Studie 150 Patienten, die bei stabiler Symptomatik von niedergelassenen Ärzten, peripheren Krankenhäusern und über die kardiologische Ambulanz der Uniklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie mit dem Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit zur elektiven, invasiven Koronardiagnostik angemeldet worden waren, ihren Informed Consent, d. h. die selbstbestimmte Aufklärung.

Bei jedem Patienten wurde eine Fahrradergometrie im Sitzen durchgeführt. Die Untersuchung wurde in der Regel am Morgen des zweiten stationären Tages vor der Herzkatheteruntersuchung vorgenommen. Die aus der kardiologischen Ambulanz überwiesenen Patienten erhielten die Ergometrie zum Teil im Vorfeld ambulant in der kardiologischen Ambulanz.

Alle Patienten wurden vor Beginn der Untersuchungen einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung unterzogen. Nach einem spezifischen Zeitplan wurden vor und nach der Ergometrie Routineparameter sowie die kardialen Marker hochsensitives Troponin T, CK, CK-MB, NT-pro-BNP und Copeptin bestimmt. Weiterhin wurden in jedem Fall ein Ruhe-EKG sowie eine transthorakale Echokardiographie zum Ausschluss einer eingeschränkten Pumpfunktion oder fortgeschrittenen Vitien vor der Ergometrie ausgeführt.

Am Nachmittag des zweiten stationären Tages wurde die elektive, unabhängig von der Studie bereits im Vorfeld geplante, diagnostische Koronarangiographie mit der Option zur Koronarintervention mittels Ballonangioplastie und Stentimplantation durchgeführt.

2.1.1. Schutz des Patienten

Die Studie befindet sich in Übereinstimmung mit folgenden Richtlinien:

- Deklaration von Helsinki³⁹
- Good Clinical Practice⁴⁰
- Berufsordnung für die deutschen Ärzte⁴¹

Ethikkommission: Das Untersuchungsprotokoll der Fahrradergometrie einschließlich der Abfolge der zusätzlichen Laborentnahmen wurde der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg vorgelegt, die nach eingehender Prüfung die Studie genehmigt hatte.

Aufklärung: Die Aufklärung zur venösen Blutentnahme erfolgte mündlich und schriftlich anhand eines standardisierten und von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität geprüften Aufklärungsbogens (Anl.1). Bestandteil war auch die Information über das Recht des Patienten, jederzeit und ohne Angabe von Gründen von der Studienteilnahme zurückzutreten.

Versicherung: Die Patienten waren während der Studie über die Gruppenhaftpflichtversicherung der Medizinischen Einrichtungen der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg versichert.

2.1.2. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinisch prospektive, monozentrische Studie an freiwilligen Patienten mit stabiler Angina-pectoris-Symptomatik und erhaltener systolischer Pumpfunktion, bei denen der Verdacht auf eine relevante KHK bestand und die für eine elektive Koronarangiographie bereits im Vorfeld evaluiert worden waren.

2.1.3. Patientenauswahl

In die Studie sollten 150 Patienten eingeschlossen werden, die mit dem Verdacht auf eine relevante KHK zur weitergehenden Diagnostik und Therapie stationär eingewiesen worden waren.

Die Patienten wurden nach Erklärung des Einverständnisses auf den drei kardiologischen Normalstationen der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg weiter untersucht und betreut.

Einschlusskriterien:

- Alter: 18 - 75 Jahre
- Geschlecht: männlich und weiblich
- Rasse: kaukasisch
- Körpergewicht: keine Einschränkungen
- Bei Frauen: keine Schwangerschaft
- Vordiagnostik: stabile Angina pectoris Symptomatik oder positiver Belastungstest, erhaltene systolische Pumpfunktion

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit bekannter KHK, mit instabiler Angina-pectoris-Symptomatik, Zustand nach akutem Koronarsyndrom in den letzten vier Wochen, Zustand nach akutem Myokardinfarkt, Zustand nach ACB-OP, pathologische Koronarangiographie in der Anamnese

- Patienten mit mittel- oder höhergradigen Vitien, Kardiomyopathien und eingeschränkter Pumpfunktion (globalsystolische Ejektionsfraktion unter 55 %)
- Patienten mit Tachykardien (Ruhe-Herzfrequenz über 120/min)
- Patienten mit schwerer pulmonaler Erkrankung, Anämie, Polycythämia vera, Malignom mit einer Prognose unter sechs Monaten, akute Infektionen mit Fieber und erhöhten Infektparametern (CRP, Leukozytose), isolierte Leukozytose, erhöhtes CRP, schwere Einschränkung der Leberfunktion und fortgeschrittene chronische Niereninsuffizienz (> Stadium III nach der CKD-EPI-Formel)
- Patienten, die sich körperlich aufgrund neurologischer, orthopädischer oder allgemeiner physischer Gebrechlichkeit nicht belasten können

Abbruchkriterien:

Jederzeit konnten die zu untersuchenden Patienten ohne Angabe von Gründen die Untersuchungen beenden. Ein Nachteil entstand ihnen dadurch nicht.

Im Falle ernster Nebenwirkungen wurden Art, Zeit und Begleitumstände der Tests dokumentiert.

2.1.4. Studienorganisation

Voruntersuchungen:

Die Patienten wurden stationär zur weiteren kardiologischen Diagnostik vom behandelnden Arzt überwiesen. Nach Aufnahme der Patienten auf die drei kardiologischen Normalstationen der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg erfolgte leitliniengerecht die Prüfung der Indikation für eine invasive kardiologische Untersuchung:

- Anamneseerhebung inklusive ausführliche Medikamentenanamnese und bisher erfolgter nichtinvasiver KHK-Diagnostik
- körperliche Untersuchung
- 12-Kanal-EKG
- transthorakale Echokardiographie
- Routinelaboruntersuchungen im Rahmen des allgemeinen stationären Aufnahmestandards (kleines Blutbild, Kreatinin inklusive geschätzter Kreatinin-Clearance, Harnstoff, GGT, Lipidstatus inklusive Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin, Glucose, Quick, TPZ, PTT)

Weiterer Ablauf:

Am zweiten Tag des stationären Aufenthaltes wurde die Fahrradergometrie vorgenommen. Vor Beginn des Belastungstests wurde den Patienten in der Regel eine Venenverweilkanüle in die V. cephalica antebrachii oder in eine Cubitalvene platziert, aus der sofort die jeweiligen Blutproben entnommen werden sollten. War die Blutentnahme aufgrund von Thrombosierungen der Kanüle aus dieser nicht mehr möglich, so wurden gesonderte venöse Punktionen ebenso aus prominenten Unterarmvenen vorgenommen, über die die Patienten im Rahmen des Aufklärungsgespräches aufgeklärt worden waren.

Anschließend erfolgte symptomlimitiert die Fahrradergometrie an dem Gerät Cardiovit CS-200 der Firma Schiller in sitzender Position. Es wurde mit 25 Watt begonnen, hiernach Steigerung um 25 Watt alle zwei Minuten. Während des Tests wurden die Patienten kontinuierlich überwacht. Klinisch wurde auf Blässe, Zyanose, Schwitzen, Kaltschweißigkeit und darüber hinaus auf Schmerzen, Dyspnoe oder Erschöpfung geachtet. Es wurde kontinuierlich ein 12-Kanal-EKG abgeleitet. Am Ende jeder Belastungsstufe wurde der Blutdruck nichtinvasiv mittels Manschette gemessen.

Im Rahmen der Ergometrie wurden drei Serumblutproben nach folgendem Schema entnommen: unmittelbar vor und nach der Ergometrie sowie 3 h nach Abschluss der Ergometrie. Es handelte sich um Serumproben, aus denen von den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Universitätsklinikums Magdeburg die weiteren Laborbestimmungen vorgenommen wurden. Nachdem die Serumproben das Institut erreicht hatten, wurden diese umgehend bei 3000 g zentrifugiert. Aus dem so gewonnenen Blutserum wurden sofort folgende Laborparameter bestimmt:

- Hochsensitives Troponin T, NT-pro-BNP, CK, CK-MB und Copeptin.

Das verbleibende Patientenserum wurde anschließend bei – 80 °C im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Universitätsklinikums Magdeburg eingefroren und nach Abschluss der Patientenrekrutierung zur Bestimmung des kardialen Markers Copeptin in einem Durchgang aufgetaut.

Am Nachmittag des zweiten stationären Tages wurde die Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Eine relevante koronare Herzerkrankung lag vor, wenn angiographisch Koronarstenosen über 75 % nachweisbar waren oder wenn bei visuell mittelgradigen Stenosen die FFR-Messung eine Ischämie nachwies. Bei diesen Patienten wurde, solange keine Indikation zur operativen Myokardrevaskularisation mittels ACB-OP bestand, eine Koronarintervention durch Ballonvalvuloplastie und/oder Stentimplantation nach Ermessen des Untersuchers durchgeführt. In Zweifelsfällen wurde bei mittelgradigen Stenosierungen

eine Koronarintervention im Intervall in Abhängigkeit vom Ergebnis eines Stress-MRT's in zweiter Sitzung vorgenommen.

2.2. Materialien

Alle kardialen Biomarker wurden aus Patientenserum, entnommen in 8,5 ml Serumanalyseröhrchen der Marke BD Vacutainer®, bestimmt.

2.2.1. Hochsensitives Troponin T

Bei dem im Rahmen dieser Studie verwendeten hochsensitiven Troponin-T-Assay mit dem Handelsnamen Elecsys Troponin T hs der Firma Roche handelt es sich um einen immunologischen *in vitro* Test zur quantitativen Bestimmung von kardialem Troponin T. Zur Durchführung werden zwei monoklonale Antikörper genutzt, die spezifisch gegen zwei verschiedene Epitope des humanen cTnT gerichtet sind⁴². Die Test-Kalibratoren enthalten rekombinantes, humanes, kardiales Troponin T, welches aus *E. coli* BL21 Zellkulturen isoliert wurde⁴³.

Der Test arbeitet nach dem Sandwichprinzip als Elektrochemilumineszenz-Immuno-Assay (ECLIA) und bedarf einer Testdauer von 18 Minuten. Als ersten Schritt werden die beiden monoklonalen Antikörper, welche jeweils ein anderes Epitop im zentralen Teil des cTnT-Proteins erkennen, zu einem Sandwichkomplex inkubiert. Es handelt sich um einen biotinylierten sowie um einen mit einem Ruthenium-Komplex versehenen Antikörper. Als zweiten Schritt der Inkubationsphase werden Streptavidin-beschichtete Mikropartikel hinzugegeben, die über eine Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an eine Festplatte gebunden werden. Hiernach wird das Gemisch in die Messzelle überführt. Die Mikropartikel werden durch magnetische Wirkung an die Oberfläche der Elektrode fixiert. Die ungebundenen Substanzen werden ausgewaschen. Nach Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission erzeugt und mit einem Photomultiplier gemessen. Anhand einer Kalibrationskurve können anschließend die Messergebnisse abgelesen werden⁴⁴.

Der Messbereich des Testverfahrens wird Hersteller bezogen zwischen 3 - 1000 ng/l angegeben⁴⁴. Werte unterhalb der Erfassungsgrenze werden als < 0,003 ng/ml ausgewiesen. Der klinische Referenzbereich für Troponin T liegt bei < 0,0014 ng/ml.

2.2.2. N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Zur Bestimmung des N-terminalen pro B-Typ natriuretischen Peptid (NT-pro-BNP) kam der Elecsys pro BNP II Test der Firma Roche zur Anwendung. Es handelt sich hierbei um einen quantitativen *in vitro* Test, welcher zwei monoklonale Antikörper enthält, die Epitope im N-terminalen Teil des proBNP erkennen. Der Test basiert auf dem Sandwichprinzip und hat eine durchschnittliche Testdauer von 18 Minuten. Als Erstes erfolgt die Inkubation, wobei das

Antigen in der Probe mit dem biotinylierten, monoklonalen NT-pro-BNP-spezifischen Antikörper sowie einem mit Ruthenium-Komplex markierten monoklonalen NT-pro-BNP-spezifischen Antikörper zusammengegeben werden und zu einem Sandwichkomplex reagieren. Hiernach werden Streptavidin-beschichtete Mikropartikel zugegeben und der Komplex über Biotin-Streptavidin Interaktion an die Festplatte gebunden. Nach Gabe des Gemisches in die Messzelle werden die Mikropartikel durch magnetische Kräfte an die Elektrode fixiert. Die Chemilumineszenzemission wird nach Anlegen einer Spannung erzeugt. Anhand einer Kalibrationskurve ist es möglich die Messergebnisse zu ermitteln⁴⁵. Die klinischen Referenzbereiche sind altersabhängig und in Tab. 2 zusammengefasst.

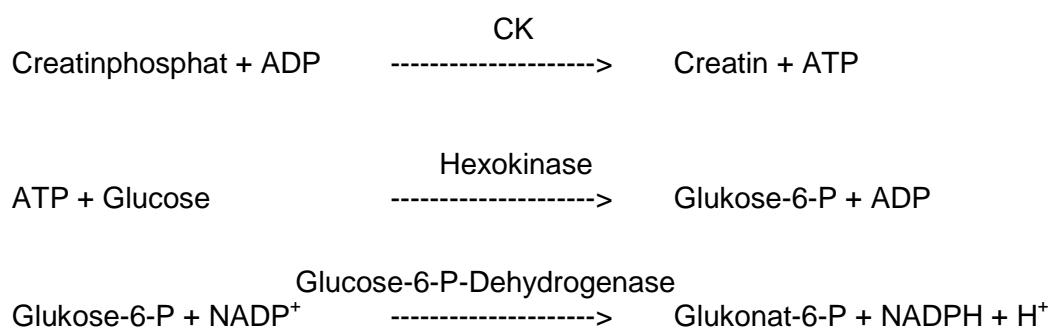
Tab. 2: Altersbezogene Referenzbereiche des NT-pro-BNP in pg/ml

Alter (Jahre)	NT-pro-BNP (pg/ml)
19 - 44	< 85,8
45 - 54	< 121
55 - 64	< 210
65 - 74	< 376
≥ 75	< 486

2.2.3. Creatinkinase

In dieser Studie wurde die Creatinkinase mit dem quantitativen in-vitro-Test Creatinkinase flüssig, gemäß IFCC, der Firma Roche bestimmt⁴⁶.

Das dimere Enzym Creatinkinase liegt im menschlichen Körper in vier verschiedenen Isoformen vor: einem mitochondrialen Isoenzym sowie den zytosolischen Isoformen CK-MM aus dem Skelettmuskel, CK-BB aus dem Hirn und CK-MB aus dem Myokard⁴⁷. Die Aktivitätsbestimmung des Enzyms erfolgt im gekoppelten optischen Test:



Durch photometrische Messung kann die Menge des gebildeten NADPH ermittelt werden. Die hierbei pro Zeiteinheit registrierte Zunahme der Extinktion, d. h. der Reduktion von NADP⁺, ist der CK-Aktivität direkt proportional⁴⁸.

Der in der vorliegenden Arbeit gültige Referenzbereich der CK beträgt < 3,20 µmol/s*I.

2.2.4. Creatinkinase-MB

Die Bestimmung der CK-MB erfolgte mittels eines quantitativen *in vitro* Tests an klinisch-chemischen Analyseautomaten der Firma Roche. Es handelt sich hierbei um einen immunologischen UV-Test. Durch spezifische Antikörper gegen die CK-M Untereinheit des dimeren Enzyms CK-MB wird dessen katalytische Aktivität zu 99,6 % inhibiert. Die verbleibende Aktivität der CK-B Untereinheiten werden mit der im o. g. Abschnitt 2.2.3. beschriebenen photometrischen Methode quantifiziert. Das Isoenzym CK-BB ist im menschlichen Körper vernachlässigbar klein. Die Aktivität der ermittelten CK-B entspricht somit der Hälfte der CK-MB, sodass im Anschluss an deren Bestimmung nach Multiplikation mit zwei auf die Höhe der CK-MB geschlossen werden darf⁴⁹.

Der in der vorliegenden Arbeit gültige Referenzbereich der CK-MB beträgt < 0,40 µmol/s*I.

2.2.5. Copeptin

Copeptin wurde mit dem Testkit BRAHMS Copeptin KRYPTOR für den Analyser BRAHMS KRYPTOR bestimmt. Es handelt sich um einen automatisierten *in vitro* Immunfluoreszenzassay zur Analyse von C-terminalem proVasopressin, d.h. Copeptin, einem Vorläuferfragment des Arginin-Vasopressin-Hormons, in humanem Serum. Das Testprinzip basiert auf der TRACE-Technologie (Time-resolved Amplified Cryptate Emission). Hierbei wird das von einem Immunkomplex emittierte Fluoreszenzsignal zeitversetzt gemessen³.

In Tab. 3 sind die geschlechtsspezifischen Referenzwerte des Copeptins einer gesunden Population zusammengeführt³.

Tab. 3: Geschlechtsspezifische Referenzwerte des Copeptins einer gesunden Population³

Population	97,5 % Perzentile (pmol/l)
Gesamt	17,4
Männlich	19,1
Weiblich	12,9

2.3. Auswertung der Untersuchungen

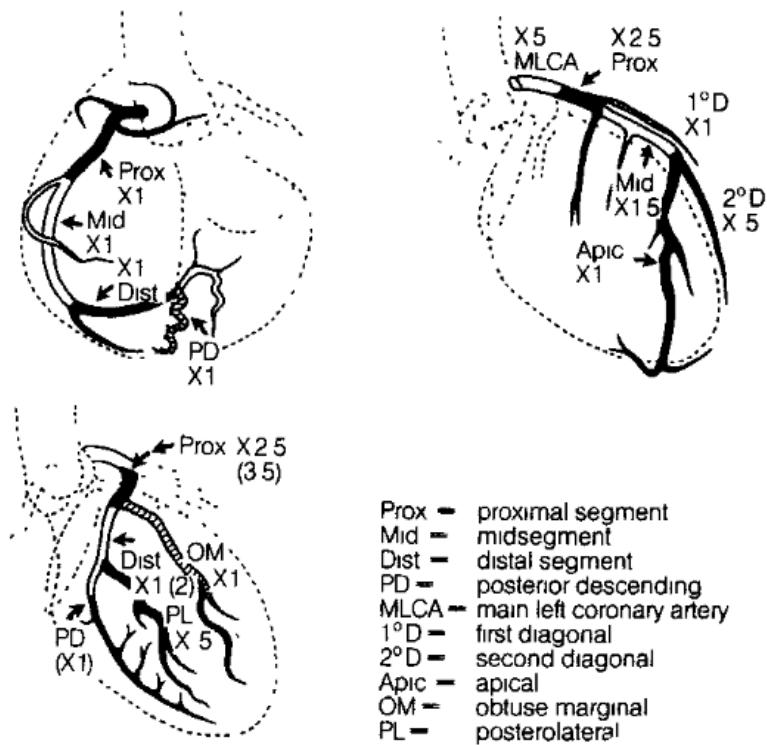
2.3.1. Die Auswertung der Fahrradergometrie

Die Durchführung und Auswertung der Fahrradergometrie wurden gemäß der Leitlinie zur Ergometrie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vorgenommen²². Die Analyse der ST-Strecken wurde am Ende jeder Belastungsstufe automatisch von einem Computerprogramm sowie visuell vom beistehenden Untersucher durchgeführt. Der Belastungstest galt als positiv, wenn eine horizontale oder deszendierende, jedoch nicht aszendierende, ST-Streckensenkung $\geq 0,1$ mV 60 bis 80 ms nach dem J-Punkt in den peripheren- sowie $\geq 0,2$ mV in den Brustwandableitungen zu verzeichnen war, wenn ein Schenkelblockbild auftrat oder der Patient Angina pectoris Symptome verspürte. War eine positive Ergometrie eingetreten, wurde diese umgehend abgebrochen.

2.3.2. Die Auswertung der Koronarangiographie

Die diagnostische, selektive Koronarangiographie ist der Goldstandard zur umfassenden bildlichen Beurteilung der Morphologie der epikardialen Koronargefäße. In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik des Patienten resultiert aus ihr unter Berücksichtigung der zuvor erhobenen nichtinvasiven, kardiologischen Untersuchungen die Entscheidung für oder gegen eine Koronarintervention. In der vorliegenden Studie wurde in der Regel die Judkins-Technik als Standardverfahren zur Sondierung der linken und rechten Koronararterie ausgeführt⁵⁰. Eine KHK wurde durch den koronarangiographisch ermittelten Gefäßstatus bestimmt. Per definitionem besteht eine Koronarerkrankung ab einer koronaren Lumeneinengung von mehr als 50 %. Entsprechend der Verteilung von Stenosen über die drei großen Koronararterien, rechte Koronararterie (RCA), Ramus interventricularis anterior (RIVA) und Ramus circumflexus (RCX), erfolgt die Einteilung der KHK in Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung. Zur Quantifizierung des KHK-Schweregrades hinsichtlich Anzahl, Lokalisation und Grad der Lumeneinengung wurde für jeden Patienten der, von Gensini entwickelte, Gensini-Score kalkuliert (Tab. 4). In die Berechnung des Scores fließt ein Faktor für die Höhe des Stenosegrades und ein Faktor für den Ort der Stenose entsprechend der hämodynamischen Bedeutung des Gefäßabschnittes ein (Abb. 1)^{1, 51}.

Abb. 1: Gensini Score – Faktoren entsprechend der Gefäßlokalisation¹



Tab. 4: Gensini-Score - Faktoren nach Stenosegrad sowie Gefäßlokalisation⁴

a) Abhängigkeit vom Stenosegrad

Stenosegrad %	25	50	75	90	99	100
Faktor	1	2	4	8	16	32

b) Rechte Koronararterie

Gefäßsegment	Proximal	Medial	Distal	Hinten absteigend
Faktor	1	1	1	1

c) Linke Koronararterie

Gefäßsegment	Hauptstamm	Proximal	Medial	D1	D2	Spitze
Faktor	5	2,5	1,5	1	0,5	1

d) Circumflexa

Gefäßsegment	Proximal	Marginal	Distal	Hinten absteigend	Hinten lateral
Faktor	2,5 (3,5)	1	1 (2)	1	0,5

2.4. Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Softwareprogramm SPSS Statistics 21 (SPSS Inc. Chicago).

Auf Basis des Ergebnisses der Koronarangiographie wurde jeder Patient einer der zwei Gruppen Relevante KHK oder Nicht relevante KHK zugeordnet. Es folgten die statistischen Tests zur Bestimmung von Unterschieden zwischen beiden.

Für alle quantitativ, stetigen Merkmale wurde die Art der Verteilungsform visuell anhand der ausgegebenen Histogramme überprüft. Anschließend wurden für die metrischen Variablen als Lagemaße der zugehörige Mittelwert, die Standardabweichung sowie das Minimum und Maximum berechnet. Nominale und ordinale Variablen wurden als Prozentangaben wiedergegeben.

Allen statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau für die Wahrscheinlichkeit der Ablehnung der richtigen Nullhypothese, d. h. Fehler erster Art, von $\alpha = 0,05$ zugrunde gelegt. Für metrische Merkmale zweier unabhängiger Stichproben mit unterschiedlichen Varianzen, die die Bedingungen einer Standardnormalverteilung nicht erfüllten, erfolgte die Berechnung des Signifikanzniveaus mit Hilfe des robusten t-Tests für unabhängige Stichproben, auch Welch-Test genannt. Dieser trifft auch dann hinreichend valide Aussagen, wenn gestutzte oder inhomogene Merkmalsverteilungen vorliegen⁵². Im Falle von gegenläufigen Verteilungen zweier unabhängiger Stichproben wurde der U-Test nach Mann-Witney herangezogen. Die Analyse von Unterschieden zwischen nominalen oder ordinalen Merkmalen zweier unabhängiger Gruppen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test vorgenommen. Bei nominalen oder ordinalen Variablen mit verschiedenen Merkmalsausprägungen erfolgte die Signifikanzprüfung zunächst global mit dem Chi-Quadrat-Test, anschließend wurden zwei Variablenmerkmale gegeneinander getestet. Hiernach wurde eine α -Adjustierung nach Bonferroni entsprechend der Anzahl der Merkmalsstufen durchgeführt.

Der Zusammenhang zwischen zwei Variablen wurde mit Hilfe der Korrelationsanalyse untersucht: Ausgehend vom Messniveau wurde bei metrischen, normalverteilten Variablen der Korrelationskoeffizient nach Pearson, bei nicht normalverteilten, ordinalskalierten sowie dichotomen Variablen der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman und Kendall verwendet.

Zur Überprüfung von Änderungen der kardialen Biomarker im Verlauf der drei Blutentnahmen zwischen den zwei Patientengruppen erfolgte eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwertwiederholungen mit der klassischen Methode nach Fisher. Die Berechnungen zum Faktor Zeit und dessen Wechselwirkungen wurden auf Basis der Prüfgröße nach Huynh-Feldt ausgeführt.

Die nichtinvasiven diagnostischen Verfahren, wie Ergometrie und Laboruntersuchungen, wurden in Bezug auf den Goldstandard, d. h. die Koronarangiographie, bewertet. Es wurden

jeweils die Testgütekriterien Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert berechnet. Des Weiteren konnte anhand des Testergebnisses das Krankheitsrisiko geschätzt werden: Mit der Odds Ratio wird hierbei das Chancenverhältnis beschrieben, im Falle eines positiven Testergebnisses erkrankt zu sein.

Abschließend wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse zur Bestimmung der Vorhersagegüte der verschiedenen unabhängigen Variablen für das Eintreten einer hämodynamisch signifikanten KHK vorgenommen⁵³. Es wurden die Kovariaten ermittelt, die Einfluss auf das Vorliegen einer relevanten KHK ausüben. Die Einflussstärke der unabhängigen Variablen kann anhand von Effekt-Koeffizienten $\exp(\beta_x)$, auch als Odds Ratio bezeichnet, bestimmt werden. Ist die Odds Ratio >1 , verfügt die Kovariate über eine Wirkung auf das Eintreten einer signifikanten KHK. Die Signifikanz der Koeffizienten wurde mit Hilfe der Wald-Statistik überprüft. Schließlich wurde die Anpassungsgüte des Regressionsmodells durch die Testeffizienz, d. h. den Anteil der als korrekt erkannten Befunde in Relation zur Gesamtzahl der Befunde, bewertet.

3. Ergebnisse

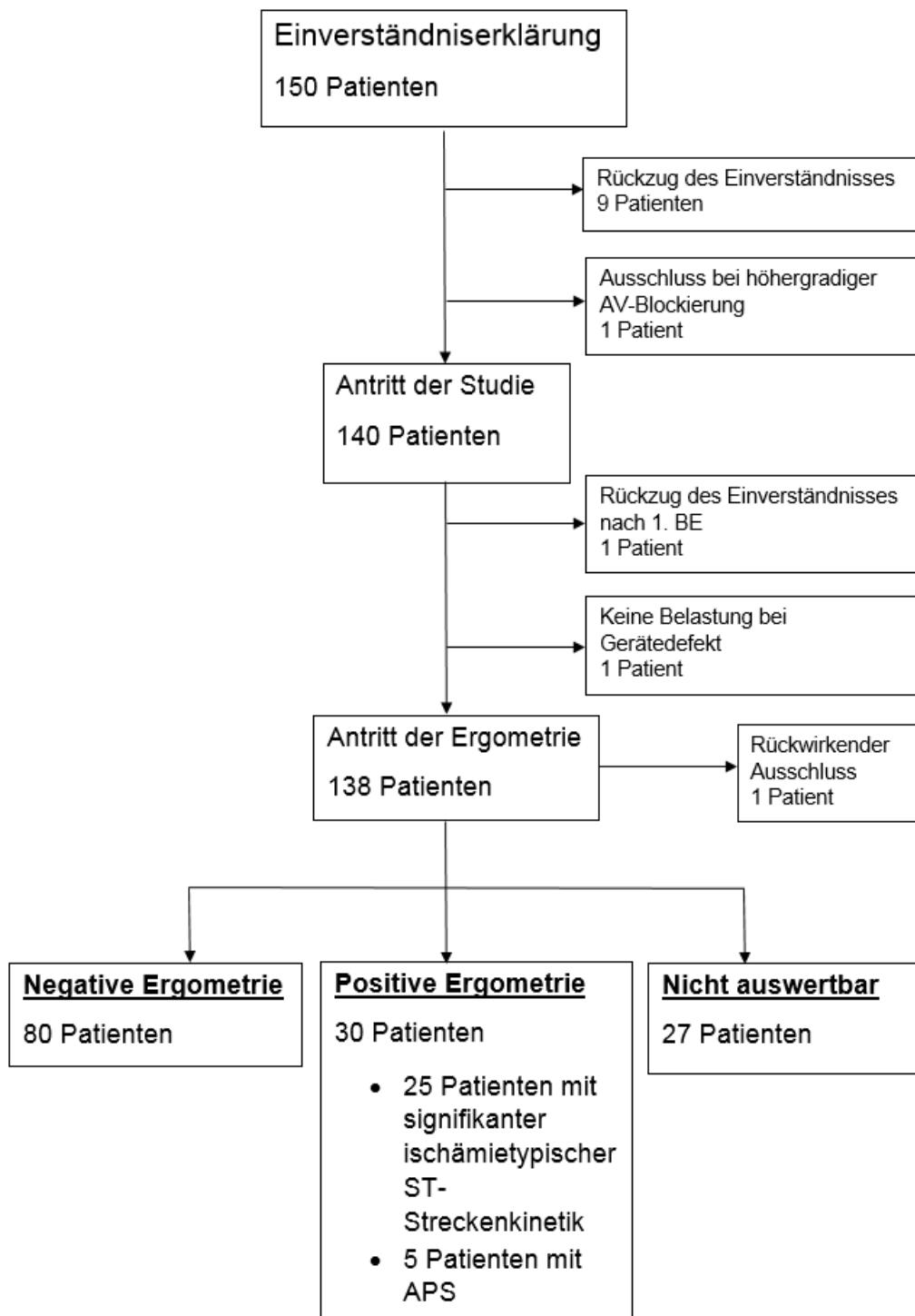
3.1. Patientencharakteristika

Von den insgesamt nach dem Studienaufklärungsgespräch und Erteilung des Einverständnisses eingeschlossenen 150 Patienten mussten 10 Patienten wieder von der Studie ausgeschlossen werden: Neun Patienten widerriefen vor Untersuchungsbeginn ihre Zustimmung, ein Patient wurde wegen einer höhergradigen AV-Blockierung nicht untersucht. 140 Patienten traten die Studienuntersuchung an. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten flossen in die statistische Auswertung ein. Eine Patientin lehnte die weitere Studienteilnahme nach der ersten Blutentnahme ab. Bei einem weiteren Patienten konnte nach der ersten Blutentnahme die Ergometrie wegen eines Gerätedefektes nicht durchgeführt werden. Von beiden Patienten wurden die bereits erhobenen Daten für die Studienauswertung genutzt.

In der nachfolgenden Auswertung der Troponinwerte fiel in der Patientengruppe Nicht relevante KHK bei Patient 81 ein deutlicher Ausreißerwert auf: Das Troponin-T betrug 0,1 ng/ml. In der Echokardiographie war zunächst eine normale globalsystolische Pumpfunktion beschrieben, in der anschließenden Lävokardiographie kam jedoch eine stark eingeschränkte LVEF zur Darstellung. Eine Herzkranzgefäßerkankung konnte ausgeschlossen werden. Der hohe Troponinwert war auf die zugrundeliegende Kardiomyopathie des Patienten zurückzuführen. Die erhebliche Abweichung in den Untersuchungsbefunden war durch eine fehlerhafte Interpretation der Echokardiographie zustande gekommen.

137 Patienten führten die Fahrradergometrie aus, wovon 27 Patienten nicht ausbelastet werden konnten, d. h. sie erreichten nicht die submaximale Herzfrequenz entsprechend 85 % des alters- und geschlechtsbezogenen Soll's. Somit lagen 110 für die Auswertung bezüglich einer Belastungskoronarinsuffizienz gültige Ergometriestests vor. Von diesen 110 Patienten wurden die sequenziellen Laborwerte vor, unmittelbar nach und 3 h nach Ende des Belastungstests zur Analyse einer belastungsinduzierten Laborwertkinetik herangezogen. Von 139 Patienten konnte unter Ruhebedingungen ein möglicher Zusammenhang zwischen einer signifikanten KHK und der Höhe der kardialen Biomarker untersucht werden.

Abb. 2: Studienpopulation



3.1.1. Basischarakteristika des Studienkollektivs

Die untersuchten 140 Patienten waren zu 64 % männlich (n = 89) und 36 % weiblich (n = 50). Das durchschnittliche Alter betrug 62 Jahre. Der jüngste Patient war 37 Jahre alt, der älteste entsprechend den Einschlusskriterien 75. Die Zuweisung zur Koronarangiographie erfolgte zu 26,5 % von niedergelassenen Fachärzten für Kardiologie, zu 11,8 % von niedergelassenen Hausärzten, zu 27,9 % von niedergelassenen Fachärzten für Innere Medizin, zu 8,8 % aus der kardiologischen Ambulanz der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Magdeburg sowie zu 25 % aus umliegenden peripheren Krankenhäusern. 32,4 % der Patienten berichteten über eine typische, belastungsabhängige Angina pectoris Symptomatik, 46,7 % über eine atypische Angina pectoris Symptomatik, d.h. atypische Schmerzlokalisation oder keine strenge Belastungsabhängigkeit, weitere 20,9 % der Patienten gaben keinerlei thorakale Beschwerden oder andere atypische Schmerzlokalisationen an. Bei der letztgenannten Gruppe stellte sich der Verdacht auf eine KHK auf Grund eines pathologischen, routinemäßig durchgeführten Belastungs-EKG's oder anderer auffälliger klinischer Befunde. Zu 65 % wurde im Vorfeld eine Ergometrie durchgeführt. In 10,1 % der vorgenommenen Ergometrien waren diese wegen fehlender frequenzmäßiger Ausbelastung nicht hinreichend auswertbar. 22,6 % der Patienten hatten ein negatives Testresultat, 32,1 % ein positives. 31,7 % der Patienten erhielten ambulant eine Myokardszintigraphie: Ein Ischämienachweis fand sich zu 77,3 %.

31 % (n = 43) der untersuchten Patienten wiesen nach dem Ergebnis der Koronarangiographie eine hämodynamisch relevante KHK auf, 69 % hatten folglich keine Koronarsklerose oder lediglich insignifikante Stenosen. Hierauf basierend wurde das Studienkollektiv in die zwei Gruppen Relevante und Nicht relevante KHK unterteilt.

3.1.2. Gruppenspezifische Basischarakteristika

Entsprechend der Gruppenzugehörigkeit wurden für alle Ausgangsmerkmale die entsprechenden Lagemaße oder Prozentwerte berechnet. Im Anschluss erfolgte wie zuvor beschrieben die Berechnung des Signifikanzniveaus entsprechend den Merkmalsarten. Eine Übersicht der gruppenspezifischen Basischarakteristika ist in Tab. 5 dargestellt.

Tab. 5: Basischarakteristika des Gesamtkollektivs sowie Gruppen bezogen

Parameter	Relevante KHK	Nicht relevante KHK	p-Wert
Alter (Mittelw. \pm s)	63 \pm 7,7	61 \pm 9,4	0,313
Geschlecht (%)			< 0,001
Männlich	86	54,2	
Weiblich	14	45,8	
Body mass index (kg/m ²)	29,3 \pm 4,8	28,5 \pm 4,9	0,397
Angina pectoris Symptomatik (%)			< 0,001
Typisch	55,8	21,9	0,003* (typ. zu atyp.)
Atypisch	30,2	54,1	
Keine	14	24	
APS-Dauer (%)			0,437
< 6 Monate	52,4	41,1	
> 6 Monate	31,0	42,1	
Keine APS	16,6	16,8	
Ambulante Ergometrie (%)			0,022
Positiv	39	29,2	0,056* (pos. zu neg.)
Negativ	7,3	29,2	
Nicht auswertbar	17,1	7,2	
Keine	36,6	34,4	
Myokardszintigraphie (%)			0,614
Ischämie	23,2	25	
Negativ	0	4,2	
Vernarbung	4,7	4,2	
Keine	72,1	66,6	
Echokardiographie			
LVEF [QA]	65 [0]	65 [0]	0,232
Linksherzhypertrophie (%)	60,5	41,7	0,045
Raucher (%)	48,8	44,8	0,714
Pack years (Median [SW])	20 [5; 75]	20 [5; 80]	0,734
Arterielle Hypertonie (%)	95,3	81,3	0,035
Hyperlipoproteinämie (%)	72,1	67,7	0,693
Pos. Familienanamnese (%)	34,9	27,7	0,425
Diabetes mellitus (%)	44,2	27,1	0,05
Anzahl Antihypertensiva (Mittelw. \pm s)	2,5 \pm 1,4	1,93 \pm 1,4	0,041
ACE-Hemmer (%)	86	64,6	0,014
Betablocker (%)	52,4	57,3	0,710
Statin (%)	35,7	41,7	0,574
Nitrat (%)	11,6	10,4	1,0
ASS (%)	67,4	53,1	0,139

(* nach Bonferroni adjustierte p-Werte)

Zwischen den beiden Patientengruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den folgenden Charakteristika: Patienten mit relevanter KHK waren überwiegend männlich ($p < 0,001$), hatten deutlich häufiger eine typische und atypische Angina pectoris Symptomatik ($p = 0,003$) und seltener einen negativen Ergometriebefund ($p = 0,056$). Die

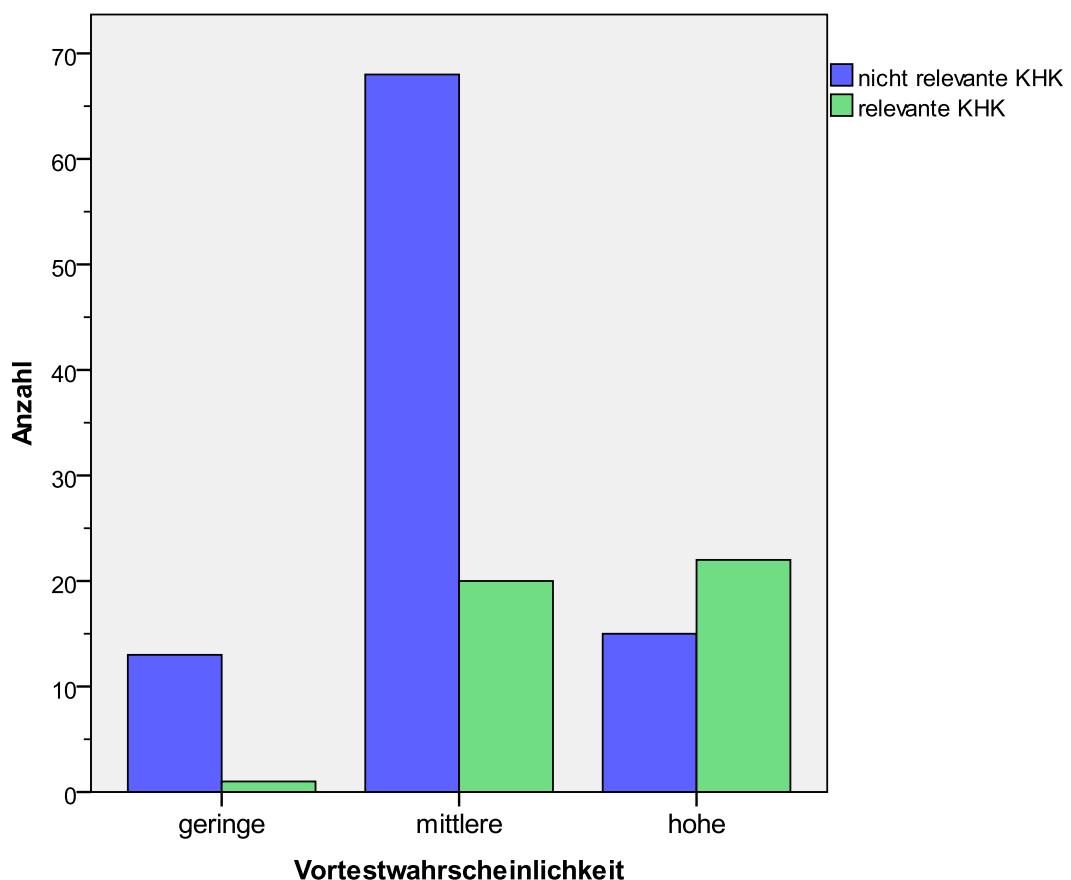
Prozentabweichungen in der Dauer der Beschwerden erreichten nicht das Signifikanzniveau ($p = 0,437$). Darüber hinaus lag im signifikant größeren Maße ein Diabetes mellitus ($p = 0,05$) und eine arterielle Hypertonie ($p = 0,035$) vor. KHK-Patienten nahmen im Durchschnitt mehr antihypertensive Medikamente ein ($p = 0,041$). Ein Unterschied besteht hier insbesondere in der Einnahme eines ACE-Hemmers oder AT1-Antagonisten ($p = 0,014$): 86 % der KHK-Patienten wurden bereits hiermit behandelt, bei den Nicht-KHK-Patienten waren dies 64,6 %. Betablocker wurden in beiden Gruppen annähernd gleich häufig ordiniert ($p = 0,710$): 52,4 % zu 57,3 %. Eine Therapie mit Statinen und Nitratpräparaten wurde seltener verabreicht und unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. 67,4 % der KHK-Patienten erhielten bereits eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin 100 mg am Tag, bei den Nicht-KHK-Patienten waren dies 53,1 % ($p = 0,139$).

Für andere klassische Risikofaktoren der Atherosklerose wie Alter, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus oder das Vorliegen einer positiven Familienanamnese bestanden statistisch keine signifikanten Unterschiede. Annähernd die Hälfte aller Patienten gab an, fortwährend zu rauchen oder dies in der Vergangenheit über einen längeren Zeitraum getan zu haben. Es fand sich hierbei eine große Spannweite von 5 - 80 pack years, wobei ein pack year als Zigarettenanzahl von 20 Stück am Tag über den Zeitraum eines Jahres definiert ist. Beide Patientengruppen wiesen einen annähernd gleichen BMI von ca. 29 kg/m^2 auf ($p = 0,397$), was einem leichten Übergewicht entspricht.

Entsprechend den Einschlusskriterien, in denen eine normale globalsystolische Pumpfunktion gefordert war, gab es keine wesentlichen Unterschiede in der Höhe der LVEF: In beiden Gruppen betrug diese im Median 65 % (QA 0). Bei relevanter KHK war signifikant häufiger, d. h. 60,5 % zu 41,7 %, eine Linksherzhypertrophie festzustellen ($p = 0,045$).

Die gruppenspezifische Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden KHK ist in Abb. 3 dargestellt. Für mehr als die Hälfte der Patienten mit relevanter KHK bestand hinsichtlich der Art der Beschwerden, des Alters und Geschlechts eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit, gering war diese nur bei einem Patienten. Bezogen auf die Vortestwahrscheinlichkeit unterschieden sich die beiden Patientengruppen im Mittel signifikant voneinander: $43,3 \% \pm 31 \%$ für Patienten mit nichtrelevanter KHK und $69 \% \pm 31 \%$ für Patienten mit relevanter KHK ($p < 0,001$, bei Betrachtung mittlere gegen hohe).

Abb. 3: Gruppenspezifische KHK-Vortestwahrscheinlichkeit nach Genders et al.¹⁶

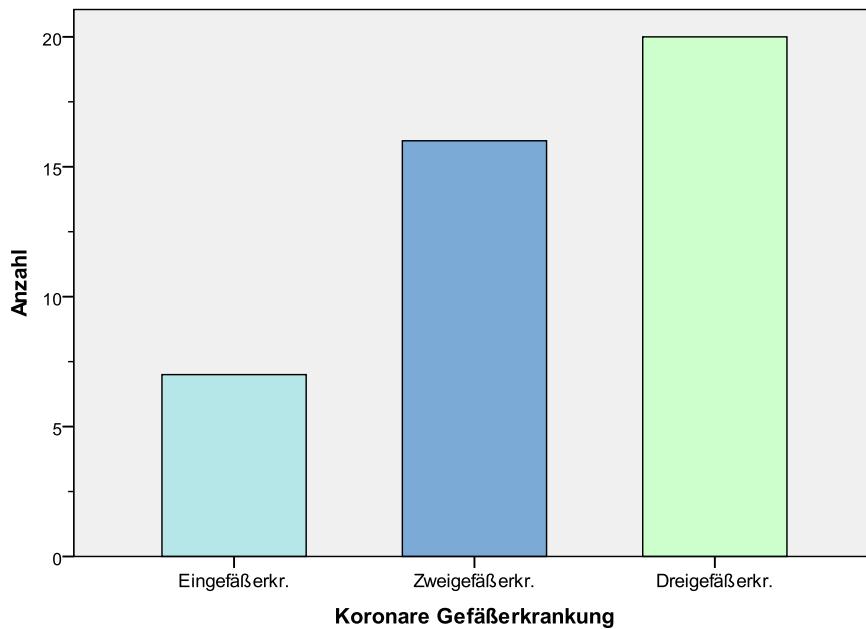


3.2. Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung

Bei 30,9 % der Patienten (n = 43) lag nach der o. g. Definition entsprechend dem Ergebnis der Koronarangiographie eine relevante KHK vor. In 93 % der Fälle mit relevanter KHK wurde die Indikation zur Revaskularisation, entweder interventionell mittels PCI oder durch eine operative Myokardrevaskularisation, d. h. ACB-OP, gestellt. PCI oder ACB-OP wurden jeweils zu gleichen Anteilen vorgenommen: 46,5 % (n = 20). Bei 3 Patienten mit signifikanter KHK fiel die Entscheidung auf ein medikamentös konservatives Therapiekonzept: Hierbei waren die formal signifikanten Koronarstenosen bei kleinem Gefäß und/oder langstreckiger Stenosierung einer Koronarintervention wie auch ACB-OP nur schwer zugänglich. Nach Nutzen-/Risikoabschätzung entschieden sich die Untersucher jeweils gegen eine Koronarrevaskularisation.

Entsprechend der koronaren Gefäßbeteiligung lag bei den Patienten mit relevanter KHK zu 16,3 % (n = 7) eine Ein-, zu 37,2 % (n = 16) eine Zwei- und zu 46,5 % (n = 20) eine Dreigefäßerkrankung vor.

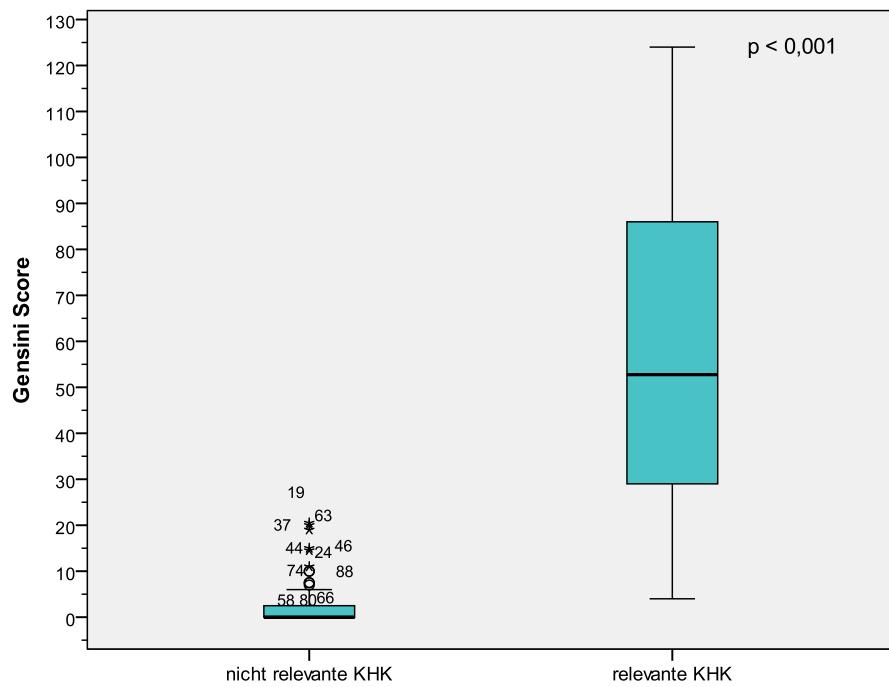
Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der KHK nach Gefäßbeteiligung bei Patienten mit relevanter KHK



In der Patientengruppe ohne relevante KHK lagen definitionsgemäß weder Stenosen über 75 % noch mittelgradige Stenosen, denen in der FFR-Messung und/oder im Belastungstest eine Ischämiereaktion nachgewiesen werden konnte, vor. Bei 89,6 % (n = 86) fanden sich keine Koronarstenosen $\geq 50\%$. 7,3 % (n = 7) wiesen eine Ein-, 2,1 % (n = 2) eine Zwei- und 1 % (n = 1) eine Dreigefäßerkankung auf.

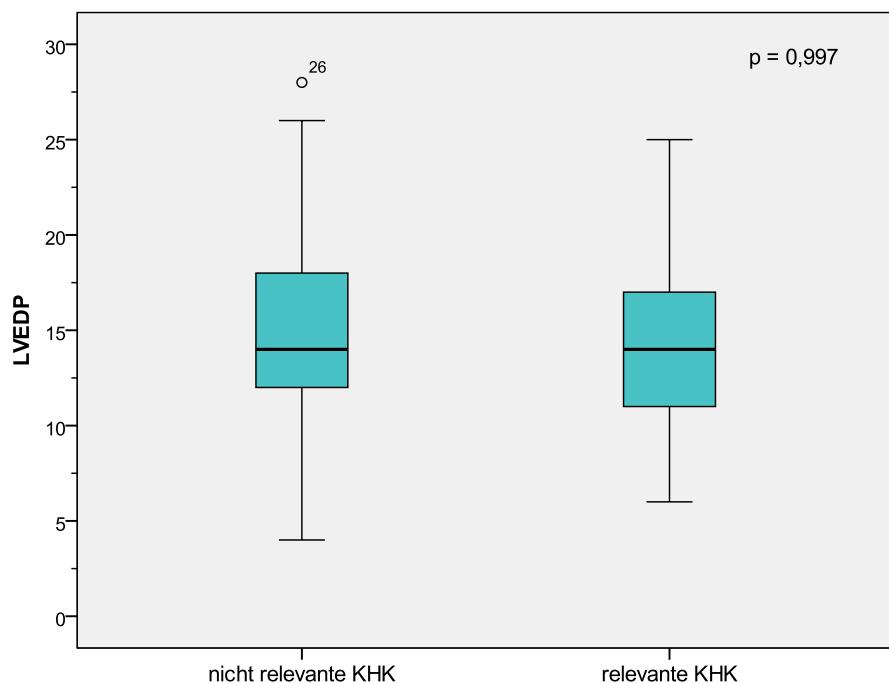
Der mittlere Gensini Score der Patienten mit relevanter KHK betrug 60,7 ($\pm 42,5$). Der maximal erzielte Gensini Score belief sich auf 223,5. Es handelte sich um eine 70jährige Patientin mit multiplen, hochgradigen und teils chronisch verschlossenen Koronararterien. Der niedrigste Score in der Gruppe Relevante KHK war 4. In diesem Fall konnte bei dem 55jährigen Patienten lediglich eine 75 – 80%ige Stenose des D1 diagnostiziert werden. Da in der Kalkulation des Gensini-Scores auch geringgradige Stenosen ab 25 % mit einem Scorewert erfasst werden, ist es möglich, dass Patienten mit formal nicht relevanter KHK, jedoch multiplen insignifikanten Stenosen, einen höheren Gensini Score aufweisen als Patienten mit einer einzelnen signifikanten Stenose. In der Patientengruppe Nicht relevante KHK lag der maximal erzielte Gensini Score bei 20,5. 67,7 % (n = 65) der Patienten ohne signifikante KHK verfügten über einen Gensini Score von 0, d. h. bei ihnen lag ein glattwandiges Koronarsystem vor oder es bestanden lediglich Wandunregelmäßigkeiten der Koronararterien. Der Gensini Score unterschied sich zwischen beiden Patientengruppen signifikant ($p < 0,001$), was in Abb. 5 sichtbar ist.

Abb. 5: Gruppenbezogene Darstellung des Gensini Scores; nicht abgebildet Pat. Nr. 30 mit Gensini-Score von 223,5



In 113 Fällen wurde in der Herzkatheteruntersuchung der LVEDP bestimmt (Abb. 6). Im gesamten Studienkollektiv ist dieser normalverteilt. Der Mittelwert beträgt 14,8 (± 5) mmHg. Der niedrigste LVEDP betrug 4, der höchste 28 mmHg. Zwischen den Patientengruppen besteht hinsichtlich der Höhe des LVEDP kein Unterschied ($p = 0,997$).

Abb. 6: Gruppenbezogene Darstellung des LVEDP in mmHg



3.2. Ergebnisse der Fahrradergometrie

98,6 % (n = 137) der Studienteilnehmer führten die Fahrradergometrie durch. Bei bis zu 75,5 % (n = 105) aller Ergometrien wurde die submaximale Belastungsgrenze, d. h. 85 % der Zielherzfrequenz, erreicht. Somit war nur in diesen Fällen eine Auswertung bezüglich des Vorliegens einer Belastungskoronarinsuffizienz möglich. Bei fünf weiteren Patienten, deren Untersuchungen als positiv gewertet wurden, traten Angina pectoris Symptome bereits vor Erreichen der submaximalen Herzfrequenz auf.

Tab. 6 fasst die Ergebnisse der Fahrradergometrie gruppenspezifisch zusammen. Zwischen den Patienten mit relevanter und nicht relevanter KHK besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der erreichten Ergometrieleistung ($p = 0,985$), berechnet in Prozent der alters- und geschlechtsbezogenen Sollleistung, sowie kein signifikanter Unterschied in der maximalen Belastungsherzfrequenz ($p = 0,274$). Im Falle einer relevanten KHK fand sich deutlich häufiger ein positiver Ergometriebefund ($p = 0,009$). Die Häufigkeit nicht auswertbarer Untersuchungen war in beiden Gruppen annähernd gleich. Abb. 7 stellt gruppenspezifisch die prozentuale Verteilung der Ergometrieergebnisse dar.

In der Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen einer positiven Ergometrie und dem Bestehen einer signifikanten KHK zeigt sich folgender Zusammenhang: Der Spearman'sche Korrelationskoeffizient beträgt 0,3 mit einem hohen Signifikanzniveau ($p < 0,001$). Somit existiert eine geringe Korrelation zwischen beiden Merkmalen.

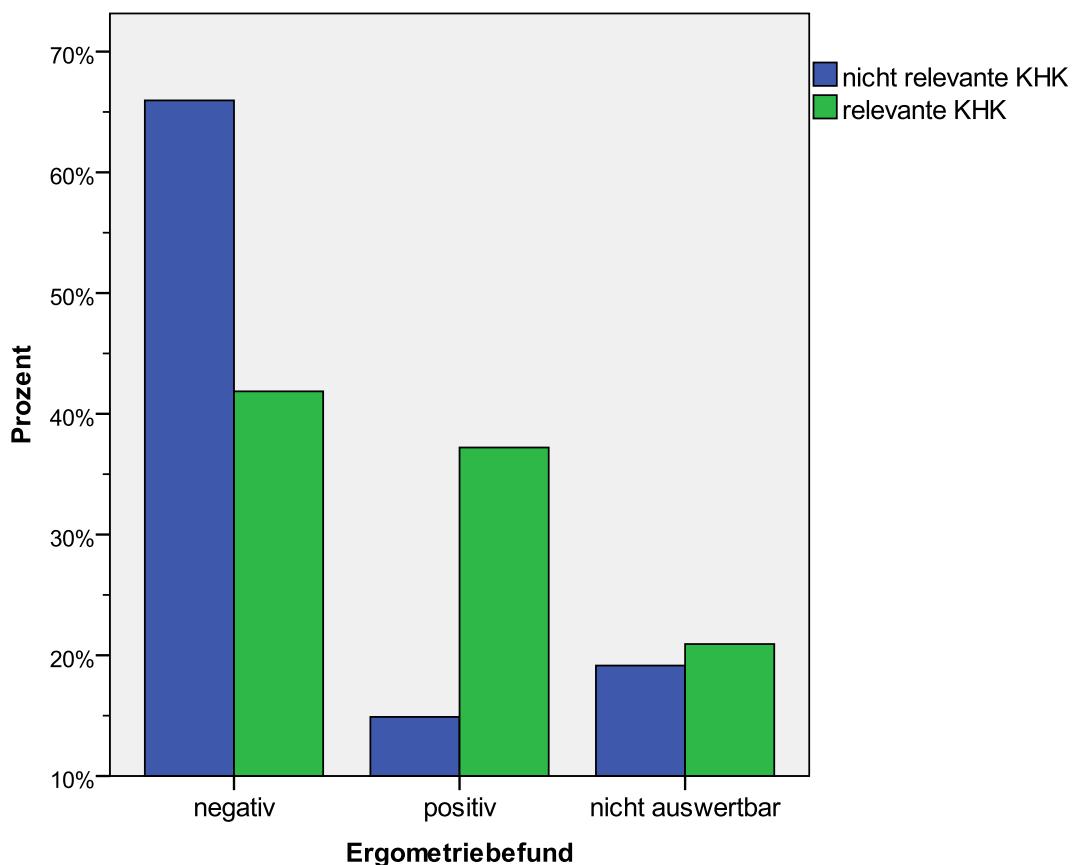
Tab. 6: Ergebnisse der Fahrradergometrie

Parameter	Relevante KHK	Nicht relevante KHK	p-Wert
Ergosollleistung (%)	$80,6 \pm 15,2$	$80,5 \pm 19$	0,985
Maximale Herzfrequenz	$92,8 \pm 13,9$	$96 \pm 16,9$	0,274
Ergometriebefund			
Positiv (%)	n = 43	n = 94	
Negativ (%)	37,2	14,9	
Nicht auswertbar (%)	41,9	66	
	20,9	19,1	0,009* (positiv zu negativ)

(* nach Bonferroni adjustierter p-Wert)

Die Odds Ratio beträgt 4; 95 % - KI [1,65; 9,72]. Es ergibt sich hiernach eine 4fach größere Chance im Falle einer positiven Ergometrie, an einer hämodynamisch signifikanten KHK zu leiden. Betrachtet man alle durchgeführten Ergometrien, auch die nicht auswertbaren, ist die Chance, im Falle eines positiven Ergebnisses eine relevante KHK aufzuweisen, noch 3,43fach [1,48; 7,94] höher als im Falle eines negativen.

Abb. 7: Gruppenspezifische Darstellung des Ergometriebefundes



Die Sensitivität des Testverfahrens Fahrradergometrie hinsichtlich des Erkennens einer hämodynamisch relevanten KHK beträgt 47,1 %. Die Spezifität errechnet sich mit 81,6 %. Der positiv prädiktive Wert der Ergometrie beträgt 53,3 %, der negativ prädiktive Wert liegt bei 77,5 %.

Insgesamt wurden durch den Fahrradergometertest 37,2 % der Patienten mit relevanter KHK richtig diagnostiziert.

3.3. Ergebnisse der kardialen Biomarker

3.3.1. Hochsensitives Troponin T

Bedingt durch die Erfassungsgrenze des Troponin-T-Assays von 0,003 ng/ml ergibt sich für jede der drei Troponinbestimmungen eine rechtsschiefe Verteilung der Werte.

Von den 139 Troponin-T-Messungen in Ruhe, d. h. vor Beginn der Ergometrie, fand sich nur eine Messung unter der Bestimmungsgrenze von < 0,003 ng/ml. Oberhalb und gleich dem Referenzwert von 0,014 ng/ml lagen 7,9 % (n = 11) der Troponin-T-Werte. Das Minimum der erfassbaren Messungen ist gleichzeitig auch der Modalwert: Bei 28,1% (n = 39) aller

Probanden betrug Troponin 1 vor der Ergometrie 0,003 ng/ml. Der maximale erreichte Wert betrug 0,059 ng/ml. Da für die Berechnung komplexer, statistischer Modelle keine nichtparametrischen Tests zur Verfügung stehen, wurden extreme Ausreißerwerte von den nachfolgenden Analysen ausgenommen: Dies waren Patient 97, welcher in der Ergometrie nicht ausbelastet war, mit Troponinwerten von 0,052, 0,051 und 0,056 ng/ml sowie Patient 120, bei dem lediglich Troponin 1 vor der Ergometrie vorlag, mit 0,059 ng/ml. Bei Patient 97 handelte es sich um einen 68jährigen Patienten mit seit zwei Monaten bestehender Crescendo-Angina-pectoris-Symptomatik und schwerer koronarer Dreigefäßerkrankung mit Indikation zur ACB-OP. Dagegen konnte bei Patient 120, einem 55jährigen Mann mit atypischen Thoraxschmerzen, bekannter Rheumatoïdarthritis und Leflunomid-Dauermedikation, angiographisch eine signifikante KHK ausgeschlossen werden, auch die erfolgte Echokardiographie war im Wesentlichen unauffällig.

Die Lagemaße der Troponin-T-Messungen zum Ausgangszeitpunkt, d. h. Trop 1, der zwei Patientengruppen Relevante und Nicht relevante KHK sind in Tab. 7 aufgelistet. Im Mittel besteht ein Trend zu höheren Troponin-T-Werten in der Gruppe Relevante KHK. Das Signifikanzniveau wird mit $p = 0,080$ verfehlt.

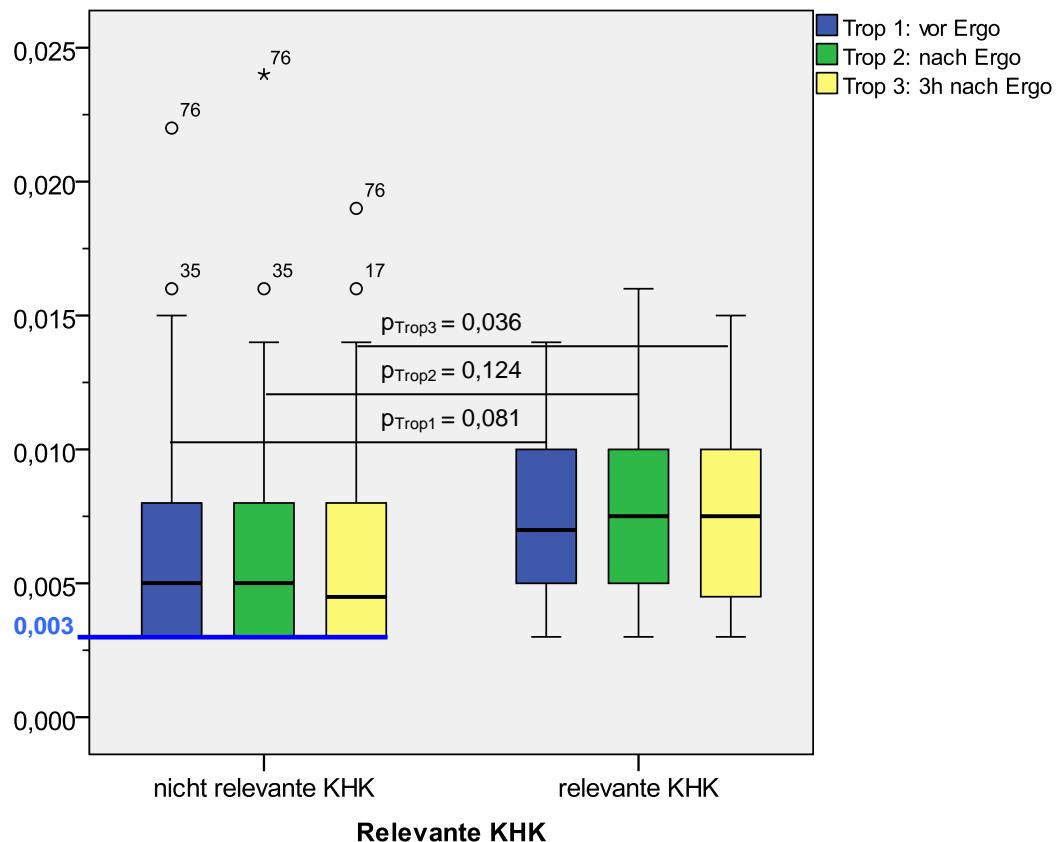
Tab. 7: Gruppenspezifische Lageparameter aller Ruhe-Troponin-T-Messungen in ng/ml

Parameter	Relevante KHK	Nicht relevante KHK	p-Wert
Trop 1: vor Ergo			
Mittelwert (\pm s)	n = 42 0,00750 (\pm 0,0032)	n = 95 0,00637 (\pm 0,0040)	0,080*
Minimum	0,003	0,003	
Maximum	0,014	0,022	

(* Welch-Test

Es folgen die Troponin-T-Kennwerte der Patienten mit gültigem Belastungstest. Diese sind in Tab. 8 zusammengefasst und in Abb. 8 gruppenspezifisch graphisch dargestellt.

Abb. 8: Gruppenspezifische Darstellung der drei aufeinander folgenden Troponin-T-Messungen in ng/ml aller gültigen Ergometrietest; 0,003 ng/ml = Erfassungsgrenze des Labortests; keine Abbildung der extremen Ausreißerwerte von Patient Nr. 97 und 120



Tab. 8: Gruppenspezifische Lageparameter der Troponin-T-Messungen in ng/ml aller gültigen Ergometrietest

Parameter	Relevante KHK	Nicht relevante KHK	p-Wert
Trop 1: vor Ergo			
Mittelwert (\pm s)	n = 33 0,00748 (\pm 0,0032)	n = 76 0,00622 (\pm 0,0039)	0,081*
Minimum	0,003	0,003	
Maximum	0,014	0,022	
Trop 2: nach Ergo			
Mittelwert (\pm s)	n = 33 0,00742 (\pm 0,0033)	n = 75 0,00627 (\pm 0,0040)	0,124*
Minimum	0,003	0,003	
Maximum	0,016	0,024	
Trop 3: 3 h nach Ergo			
Mittelwert (\pm s)	n = 32 0,00766 (\pm 0,0036)	n = 73 0,00601 (\pm 0,0037)	0,036*
Minimum	0,003	0,003	
Maximum	0,015	0,019	

(* Welch-Test)

Die weiteren Berechnungen hinsichtlich möglicher Korrelationen, die zweifaktorielle Varianzanalyse, die ROC-Analyse sowie die abschließende logistische Regression basieren auf den Troponin-T-Werten der Patienten mit auswertbarem Belastungs-EKG.

Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen besteht erst in der letzten Messung, d. h. drei Stunden nach Belastungsende, ein statistisch signifikanter Unterschied: Troponin 3 0,00766 vs. 0,00601 ng/ml ($p = 0,036$). Zum Zeitpunkt vor und unmittelbar nach der Ergometrie findet sich eine Tendenz zu größeren Troponin-T-Werten bei den Patienten mit relevanter KHK: für Troponin 1 0,00748 vs. 0,00622 ng/ml ($p = 0,081$) sowie Troponin 2 0,00742 vs. 0,00627 ng/ml ($p = 0,124$).

Mit Hilfe der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung sollen zwischen den beiden Patientengruppen mögliche Unterschiede bezüglich den drei aufeinander folgenden Troponinmessungen aufgedeckt werden. Auf Grundlage der klassischen Methode nach Fisher folgen die Berechnungen zum Faktor Zeit: Es ergibt sich kein signifikanter Einfluss der Zeit auf die Höhe der Troponin-T-Messungen ($p = 0,904$). Somit unterscheiden sich die drei konsekutiven Messungen nicht signifikant voneinander. Die Wechselwirkung zwischen Zeit und der KHK-Gruppe sind ebenso wenig signifikant: Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf der Troponin-T-Werte zwischen den beiden Patientengruppen ($p = 0,436$). Hingegen weist die Varianzanalyse der KHK-Gruppenzugehörigkeit eine statistische, wenngleich nicht signifikante, Tendenz zu, mit tendenziell höheren Werten in der Relevanten KHK-Gruppe ($p = 0,068$): Der Mittelwert der Patienten mit relevanter KHK beträgt 0,008 ng/ml mit einem 95 % - Konfidenzintervall von 0,006 bis 0,009 ng/ml, bei der Gruppe Nicht relevante KHK 0,006 ng/ml mit 0,005 bis 0,007 ng/ml.

Die in der dritten Messung aufgetretenen und in der graphischen Darstellung erkennbaren Troponin-T-Wert-Unterschiede zwischen den beiden KHK-Gruppen lassen sich der Varianzanalyse zufolge nicht hinreichend durch ein statistisches Modell erklären, sondern beruhen auf anderen unbekannten Einflussgrößen.

In Tab. 9 sind verschiedene Korrelationskoeffizienten zwischen den Troponin-T-Werten drei Stunden nach der Ergometrie zu unterschiedlichen Variablen zusammengefasst.

Bei Vorliegen von metrischen sowie normalverteilten Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, bei nominalen, ordinalskalierten sowie dichotomen Variablen der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman und Kendall verwendet. Zwischen der Höhe des Troponin-T-Wertes drei Stunden nach Belastungsende und folgenden Parametern besteht eine geringe, signifikante Korrelation: Ein höherer Troponin-T-Wert war in geringem Maße häufiger mit einer relevanten KHK, einer Linksherzhypertrophie, männlichem Geschlecht, einem höheren Gensini-Score sowie dem Bestehen einer arteriellen Hypertonie und eines Diabetes mellitus vergesellschaftet.

Tab. 9: Korrelationskoeffizienten zwischen Troponin 3 und verschiedenen Einzelparametern; signifikante Korrelationen sind hervorgehoben; (*nach Pearson, alle übrigen nach Spearman

Parameter zu Trop 3: 3h nach Ergo	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Relevante KHK	0,262	0,007
Gensini-Score	0,305	0,002*
BNP 3: 3h nach Ergo	0,128	0,203*
Linksherzhypertrophie	0,257	0,008
LVEDP	-0,189	0,088*
Alter	0,111	0,260*
Geschlecht	0,326	0,001
Vortestwahrscheinlichkeit	0,019	0,851*
BMI	0,212	0,03*
Nikotinabusus	0,095	0,333
Diabetes mellitus	0,223	0,022
Arterielle Hypertonie	0,323	0,001
Hyperlipoproteinämie	0,059	0,553
Familienanamnese	0,047	0,636

Die nominell höchste Korrelation, wenngleich weiterhin schwache, existierte mit dem Geschlecht: Der Spearman'sche Korrelationskoeffizient betrug 0,326 und war mit $p = 0,001$ hoch signifikant. Die Troponinhöhe korrelierte hingegen nicht mit dem Alter, der KHK-Vortestwahrscheinlichkeit, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie oder einer positiven Familienanamnese. Es besteht eine Tendenz zu einer sehr schwachen Korrelation zwischen höheren Troponinwerten und einem niedrigerem LVEDP ($p = 0,088$).

3.3.2. N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Die erhobenen Messwerte des NT-pro-BNP zu den definierten Zeitpunkten weisen eine deutlich rechtsschiefe Verteilung auf.

In folgenden Fällen waren starke Ausreißerwerte auffällig, welche von den weiteren Berechnungen ausgenommen wurden: Patient 88, bei dem eine signifikante KHK vorlag, hatte in allen drei Messungen NT-pro-BNP-Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze von 5 pg/ml. Bei Patient 82, bei dem ebenfalls eine KHK ausgeschlossen werden konnte, traf dies für die Werte NT-pro-BNP 2 und 3 zu.

In vier Fällen lag das NT-pro-BNP über 1.000 pg/ml: Patient 56 verfügte über die höchsten NT-pro-BNP-Werte mit 1.842, 2.028 und 2.135 pg/ml. Die stationäre Zuweisung des 71jährigen Patienten erfolgte zur weiteren invasiv-kardialen Diagnostik bei neu diagnostiziertem Vorhofflimmern. Der Patient verneinte Angina pectoris; unter normaler Belastung bestand keine Dyspnoe. Angiographisch wurde eine signifikante KHK ausgeschlossen. Bei der 69jährigen Patientin 103, die sich mit atypischer Angina pectoris Symptomatik sowie Dyspnoe vorstellte, konnte als Ursache der Beschwerden lediglich das chronisch persistierende Vorhofflimmern ermittelt werden. Eine relevante KHK lag nicht vor. Für sie wurden folgende NT-pro-BNP-Werte bestimmt: 1.342, 1.294 und 1.380 pg/ml. Bei dem 57jährigen Patienten Nummer 7 lautete die abschließende Diagnose diastolische Herzinsuffizienz mit Ausschluss KHK; die NT-pro-BNP-Werte betrugen 1.114, 1.251 und 1.250 pg/ml. Der 65jährige Patient Nummer 23 wies die höchsten Werte in der Gruppe Relevante KHK auf: 1.500, 1.628 und 1.506 pg/ml. Neben einer hochgradigen koronaren Eingefäßerkrankung lag persistierendes Vorhofflimmern vor.

Die Lagemaße der gültigen 133 NT-pro-BNP-Messungen unmittelbar vor Beginn der Ergometrie, d. h. BNP 1, der zwei Patientengruppen Relevante und Nicht relevante KHK sind in Tab. 10 zusammengefasst. Es findet sich ein Trend zu höheren NT-pro-BNP-Werten in der Gruppe Relevante KHK. Das Signifikanzniveau wird mit $p = 0,067$ nicht erreicht.

Tab. 10: Gruppenspezifische Lageparameter der Ruhe-NT-pro-BNP-Messungen in pg/ml

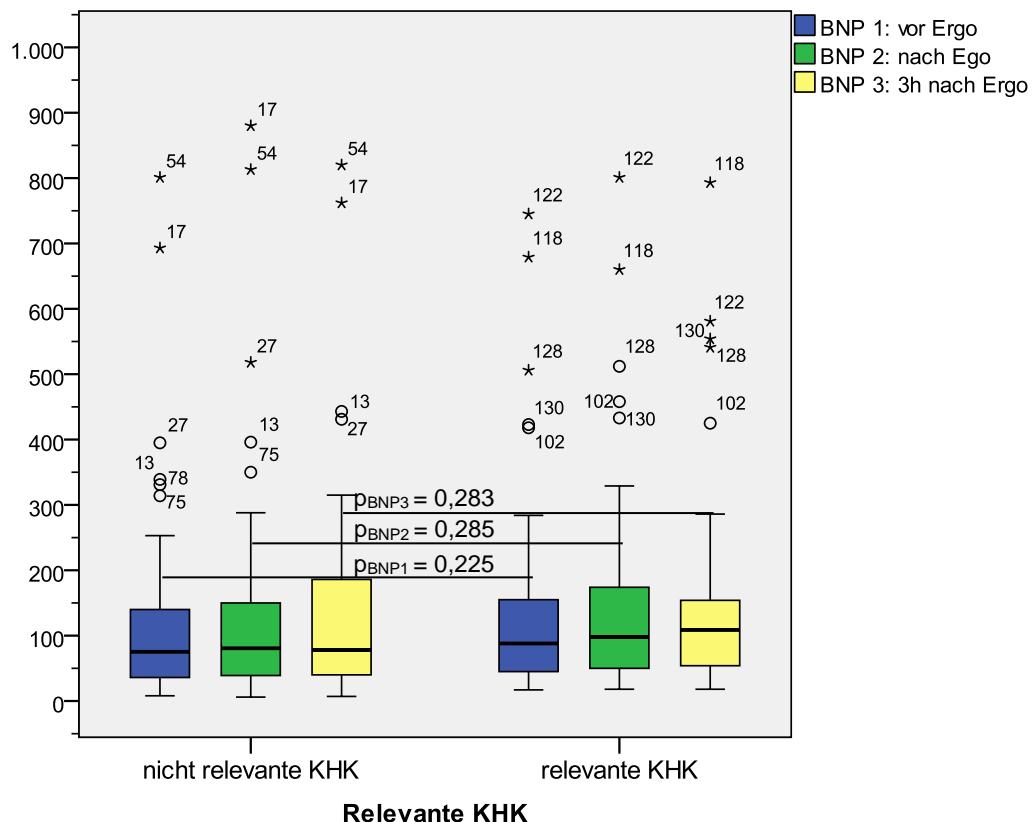
Parameter	Relevante KHK	Nicht relevante KHK	p-Wert
BNP1: vor Ergo			
Mittelwert (\pm s)	184,4 (\pm 200,6)	119,7 (\pm 142,7)	0,067*
Minimum	17	8	
Maximum	745	801	

(* Welch-Test

Nachfolgend sind die NT-pro-BNP-Kennwerte der Patienten mit gültigem Belastungstest in Tab. 11 erfasst und in Abb. 9 gruppenspezifisch graphisch abgebildet.

Unter Berücksichtigung aller gültigen Belastungsuntersuchungen ergibt sich zwischen den beiden KHK-Gruppen im Mittel ein nicht signifikanter Unterschied in der Höhe des NT-pro-BNP's für die drei Messzeitpunkte ($p_{BNP1} = 0,225$, $p_{BNP2} = 0,285$, $p_{BNP3} = 0,283$).

Abb. 9: Gruppenspezifische Darstellung der drei aufeinander folgenden NT-pro-BNP-Messungen aller gültigen Ergometrietest; 5 pg/ml = Erfassungsgrenze des Labortests; keine Abbildung der extremen Ausreißerwerte von Patient Nr. 7, 23, und 103



Tab. 11: Gruppenspezifische Lageparameter der NT-pro-BNP-Messungen in pg/ml aller gültigen Ergometrietest

Parameter	Relevante KHK	Nicht relevante KHK	p-Wert
BNP1: vor Ergo	n = 33	n = 73	
Mittelwert (\pm s)	162,5 (\pm 187,2)	117,8 (\pm 138,7)	0,225*
Minimum	17	8	
Maximum	745	801	
BNP 2: nach Ergo	n = 33	n = 72	
Mittelwert (\pm s)	169,9 (\pm 193,6)	128,3 (\pm 157,3)	0,285*
Minimum	18	6	
Maximum	801	880	
BNP 3: 3 h nach Ergo	n = 33	n = 71	
Mittelwert (\pm s)	169,3 (\pm 192,9)	128,1 (\pm 307,2)	0,283*
Minimum	18	7	
Maximum	793	820	

(* Welch-Test)

Auch für die zeitlich aufeinander folgenden NT-pro-BNP-Werte sollen mögliche Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen auf Basis der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit

Messwiederholung analysiert werden. Nach der Auswertung zum Faktor Zeit mit der klassischen Methode nach Fisher resultiert ein signifikanter Einfluss der Zeit auf die Höhe des NT-pro-BNP ($p = 0,013$). Die drei konsekutiven Messungen weichen gering, wenngleich signifikant, voneinander ab. Dies ist auch innerhalb der zwei Gruppen nachweisbar. Im Vergleich vor dem Belastungstest zeigt sich unmittelbar nach der Ergometrie ein Anstieg des NT-pro-BNP. Dieser Unterschied besteht auch noch nach weiteren 3 Stunden. Die Wechselwirkung zwischen Zeit und der KHK-Gruppe ist nicht signifikant ($p = 0,898$), somit gibt es keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der NT-pro-BNP-Werte zwischen den beiden KHK-Gruppen. In der Analyse der Zwischensubjekteffekte findet sich ein nicht signifikanter Einfluss der KHK-Gruppenzugehörigkeit auf die NT-pro-BNP-Höhe ($p = 0,240$). Der Unterschied der NT-pro-BNP-Höhe zwischen den beiden Gruppen erreicht somit keine statistische Signifikanz.

In der Gruppe Relevante KHK errechnet sich ein geschätzter Mittelwert von 167,2 pg/ml mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 110,8 bis 236,5 und in der Gruppe Nicht relevante KHK 126,4 pg/ml mit einem 95 %-KI von 87,7 bis 165,2.

Zuletzt folgt die Berechnung einer möglichen Korrelation zwischen dem Bestehen einer signifikanten KHK und der NT-pro-BNP-Höhe: Der Spearman'sche Korrelationskoeffizient beträgt 0,103 ($p = 0,30$), somit besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen den NT-pro-BNP-Werten und einer relevanten KHK.

3.3.3. Creatinkinase

Die konsekutiv ermittelten CK-Werte für die drei Zeitpunkte passen sich annähernd einer Normalverteilungskurve an.

Die gruppenspezifischen Lageparameter der CK unter Ruhebedingungen sind in Tab. 12 zusammengefasst. Der niedrigste CK-Wert betrug 0,5 $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$, der höchste 6,59 $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$. Die Ruhe-CK-Werte weisen zwischen den KHK-Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,830$). 22,3 % ($n = 31$) der Ruhe-CK-Werte lagen oberhalb des Referenzwertes von 2,34 $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$.

Tab.12: Gruppenspezifische Lageparameter der Ruhe-CK-Messungen in $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$

Parameter	Relevante KHK	Nicht relevante KHK	p-Wert
CK 1: vor Ergo	$n = 43$	$n = 96$	
Mittelwert ($\pm s$)	1,76 ($\pm 0,73$)	1,8 ($\pm 0,92$)	0,830*
Minimum	0,6	0,5	
Maximum	3,44	5,89	

(* Welch-Test

In Tab. 13 sind unter der Bedingung eines gültigen Belastungstests für beide KHK-Gruppen die Mittelwerte mit der entsprechenden Standardabweichung sowie dem Minimum und Maximum aufgelistet. In Abb. 10 wird die Werteverteilung im Boxplot-Diagramm veranschaulicht.

Es geht hervor, dass zwischen den Mittelwerten der Patienten mit relevanter und nicht relevanter KHK kein signifikanter Unterschied besteht ($p_{CK1} = 0,761$, $p_{CK2} = 0,700$, $p_{CK3} = 0,675$).

Tab. 13: Gruppenspezifische Lageparameter der CK-Messungen in $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$ aller gültigen Ergometrietestes

Parameter	Relevante KHK	Nicht relevante KHK	p-Wert
CK 1: vor Ergo	n = 34	n = 76	
Mittelwert (\pm s)	1,79 (\pm 0,71)	1,74 (\pm 0,95)	0,761*
Minimum	0,76	0,5	
Maximum	3,44	5,89	
CK 2: nach Ergo	n = 34	n = 75	
Mittelwert (\pm s)	1,84 (\pm 0,72)	1,78 (\pm 0,96)	0,700*
Minimum	0,72	0,53	
Maximum	3,74	5,29	
CK 3: 3 h nach Ergo	n = 34	n = 73	
Mittelwert (\pm s)	1,81 (\pm 0,71)	1,73 (\pm 1,04)	0,675*
Minimum	0,68	0,57	
Maximum	3,77	6,59	

(* Welch-Test

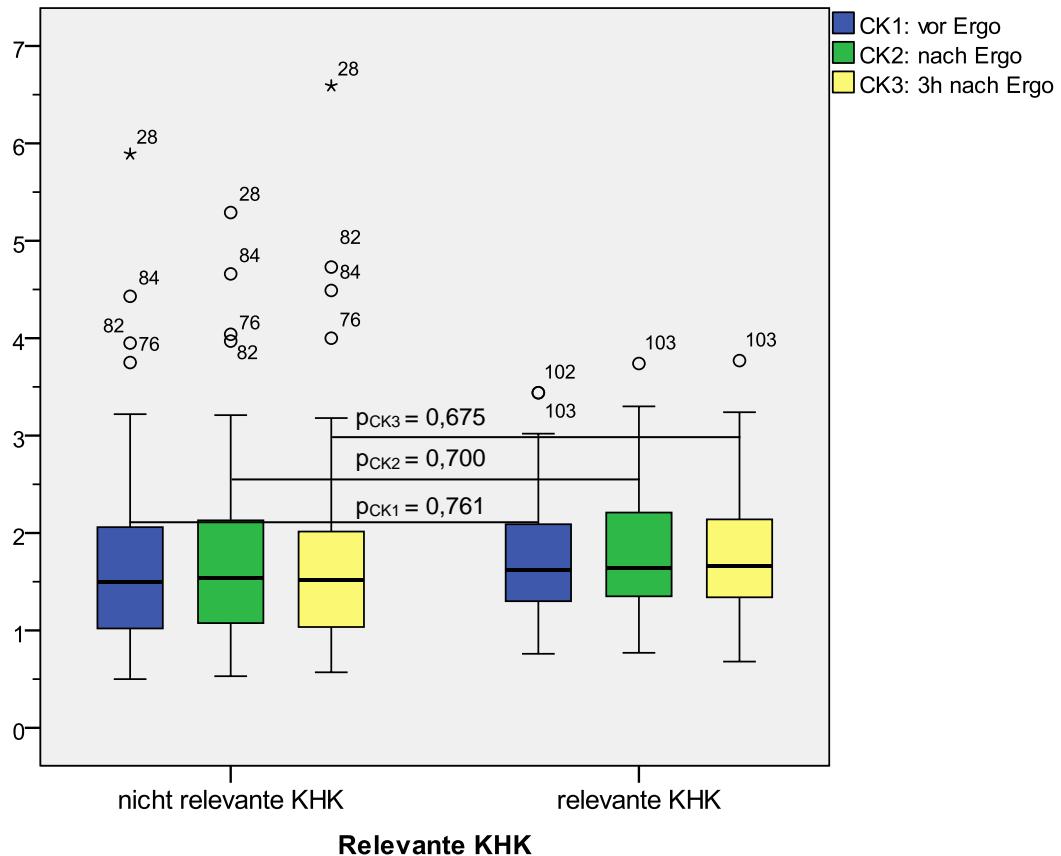
Wie bereits für die Parameter Troponin T sowie NT-pro-BNP sollen mittels der zweifaktoriellen Varianzanalyse Unterschiede der CK-Werte im zeitlichen Verlauf zwischen den beiden KHK-Gruppen untersucht werden.

Die Höhe der drei CK-Messungen verändert sich signifikant im zeitlichen Verlauf ($p = 0,02$). Es findet sich jedoch keine signifikante Wechselwirkung zwischen der KHK-Gruppe und dem Faktor Zeit: Die Höhe der CK-Werte verläuft zeitlich in beiden KHK-Gruppen ähnlich ($p = 0,944$). Der Einfluss der KHK-Gruppenzugehörigkeit auf die Höhe der CK-Messungen ist ebenso nicht signifikant ($p = 0,681$).

In der Gruppe Relevante KHK errechnet sich ein geschätzter Mittelwert von $1,81 \mu\text{mol/s}^*\text{l}$ mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,51 bis 2,12, und in der Gruppe Nicht relevante KHK ein geschätzter Mittelwert von $1,74 \mu\text{mol/s}^*\text{l}$ mit einem 95 %-KI von 1,52 bis 1,95.

Nach bivariater Korrelationsanalyse ergibt sich zwischen einer signifikanten KHK und der Höhe des CK-Wertes drei Stunden nach der Ergometrie unter Berücksichtigung der gültigen Tests ein Spearman`scher Korrelationskoeffizient von 0,127 ($p = 0,193$); d. h. es besteht kein signifikanter, statistischer Zusammenhang zwischen beiden Variablen.

Abb. 10: Gruppenspezifische Darstellung der drei aufeinander folgenden CK-Messungen aller gültigen Ergometrietest; Referenzbereich $< 2,34 \mu\text{mol/s}^{\text{l}}$



3.3.4. Creatinkinase-MB

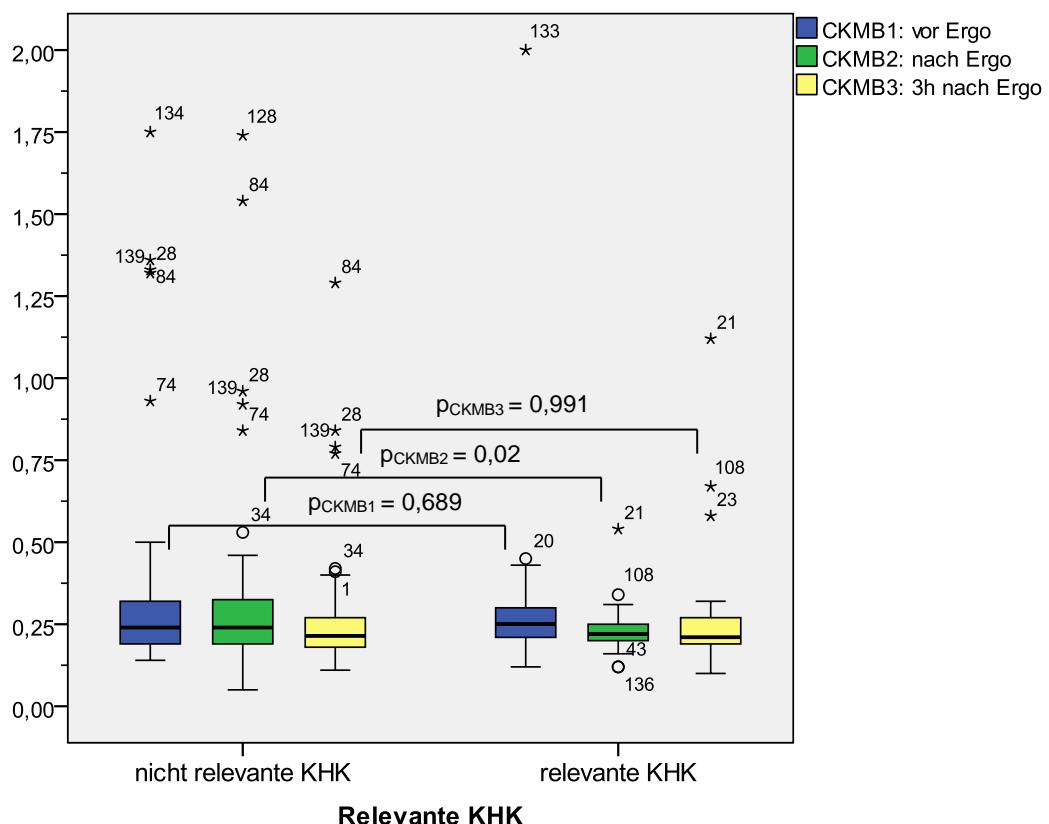
Bei 31 Messungen aus der Gesamtheit der CK-MB-Messungen war die Wertebestimmung technisch bei zu kleiner CK nicht möglich.

Es besteht eine deutlich inhomogene Werteverteilung: Die meisten Werte fügen sich in den Bereich von $0,2 \mu\text{mol/s}^{\text{l}}$ bis $0,6 \mu\text{mol/s}^{\text{l}}$. Der kleinste gemessene CKMB-Wert betrug 0,05, der höchste $3,52 \mu\text{mol/s}^{\text{l}}$. 19,8 % ($n = 26$) der Ruhe-CK-MB-Werte lagen oberhalb des Referenzwertes von $0,4 \mu\text{mol/s}^{\text{l}}$. Unberücksichtigt von den weiteren Berechnungen blieben die extremen Ausreißerwerte $> 2 \mu\text{mol/s}^{\text{l}}$ der Patienten Nr. 32, 46, und 124. Die Kennwerte der Ruhe-CK-MB-Werte sind Tab. 14 zu entnehmen. Zwischen den Ausgangs-CK-MB-Werten der beiden KHK-Gruppen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,286$).

Tab. 14: Gruppenspezifische Lageparameter der Ruhe-CK-MB-Messungen in $\mu\text{mol/s}^1$

Parameter	Relevante KHK	Nicht relevante KHK	p-Wert
CK-MB 1: vor Ergo	n = 39	n = 89	
Mittelwert (\pm s)	0,3 (\pm 0,29)	0,36 (\pm 0,34)	
Minimum	0,12	0,14	
Maximum	2,0	2,12	
(* Welch-Test)			

Abb. 11: Gruppenspezifische Darstellung der drei aufeinander folgenden CK-MB-Messungen aller gültigen Ergometrietest; Referenzbereich $< 0,40 \mu\text{mol/s}^1$; keine Abbildung der extremen Ausreißerwerte der Patienten Nr. 46 und 124



In Tab. 15 sind von den Patienten mit gültigem Belastungstest, getrennt nach entsprechender KHK-Gruppe, die Kennwerte der ermittelten CK-MB-Werte aufgeführt. Abb. 11 stellt die Werte in Diagramm-Form dar.

Tab. 15: Gruppenspezifische Lageparameter der CK-MB-Messungen in $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$ aller gültigen Ergometrietestes

Parameter	Relevante KHK	Nicht relevante KHK	p-Wert
CK-MB 1: vor Ergo			
Mittelwert (\pm s)	n = 31 0,31 (\pm 0,32)	n = 70 0,34 (\pm 0,30)	0,689*
Minimum	0,12	0,14	
Maximum	2,00	1,75	
CK-MB 2: nach Ergo			
Mittelwert (\pm s)	n = 30 0,23 (\pm 0,07)	n = 69 0,32 (\pm 0,28)	0,02*
Minimum	0,12	0,05	
Maximum	0,54	1,74	
CK-MB 3: 3 h nach Ergo			
Mittelwert (\pm s)	n = 31 0,27 (\pm 0,2)	n = 62 0,27 (\pm 0,2)	0,991*
Minimum	0,1	0,11	
Maximum	1,12	1,29	

(* Welch-Test

Im Vergleich der CK-MB-Mittelwerte beider KHK-Gruppen findet sich zum Zeitpunkt vor sowie drei Stunden nach der Ergometrie kein signifikanter Unterschied ($p_{CK-MB1} = 0,689$, $p_{CK-MB3} = 0,991$). Dagegen weichen die Werte unmittelbar nach der Ergometrie statistisch signifikant voneinander ab. Die CK-MB-Werte der Patienten mit relevanter KHK sind hierbei niedriger als die der Patienten ohne signifikante KHK: CK-MB 2 nach der Ergometrie 0,23 vs. 0,32 $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$ ($p = 0,02$).

Die zweifaktorielle Varianzanalyse zeigt auf, dass unabhängig von der KHK-Gruppenzugehörigkeit die Änderungen der CK-MB-Werte im zeitlichen Verlauf der Belastungsuntersuchung keine statistische Signifikanz erreichen ($p = 0,126$). Auch der zeitliche Verlauf der CK-MB-Werte zwischen den beiden KHK-Gruppen weist keinen hinreichenden Unterschied auf ($p = 0,255$). Im Durchschnitt weicht die CK-MB-Höhe zwischen den Patienten mit relevanter sowie denen mit nicht relevanter KHK nicht deutlich voneinander ab ($p = 0,432$).

In der Gruppe Relevante KHK errechnet sich ein geschätzter Mittelwert der CK-MB von 0,28 $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$ mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,2 bis 0,35 $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$ und in der Gruppe Nicht relevante KHK ein geschätzter Mittelwert von 0,31 $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$ mit einem 95 %-KI von 0,26 bis 0,37 $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$.

Es folgt die Frage bezüglich eines statistischen Zusammenhangs zwischen den CK-MB-Werten und einer signifikanten KHK: Der Spearman'sche Korrelationskoeffizient beträgt 0 ($p = 0,997$); somit besteht für das untersuchte Patientenkollektiv kein statistischer Zusammenhang zwischen beiden Variablen.

3.3.5. Copeptin

Von vier Patienten sind keine Werte verfügbar. Die erhobenen Copeptinwerte weisen eine starke Streuung mit einer deutlich rechtsschiefen Verteilung auf. Der kleinste Wert beträgt 0,20 pmol/l, der höchste 197 pmol/l. Bei vier Patienten, d. h. die Patienten Nr. 22, 50, 57 und 66, liegen starke Ausreißerwerte ≥ 60 pmol/l vor, die von den weiteren Analysen ausgenommen wurden. Es handelt sich um zwei Patienten ohne relevante KHK und zwei mit relevanter KHK. Die Kennwerte der Ruhe-Copeptin-Werte sind in Tab. 16 zusammengefasst. 10 % (n = 13) der Ruhe-Copeptin-Werte lagen oberhalb des geschlechtsspezifischen Referenzwertes. Zwischen den Ausgangs-Copeptin-Werten der beiden KHK-Gruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,647).

Tab. 16: Gruppenspezifische Lageparameter der Ruhe-Copeptin-Messungen in pmol/l

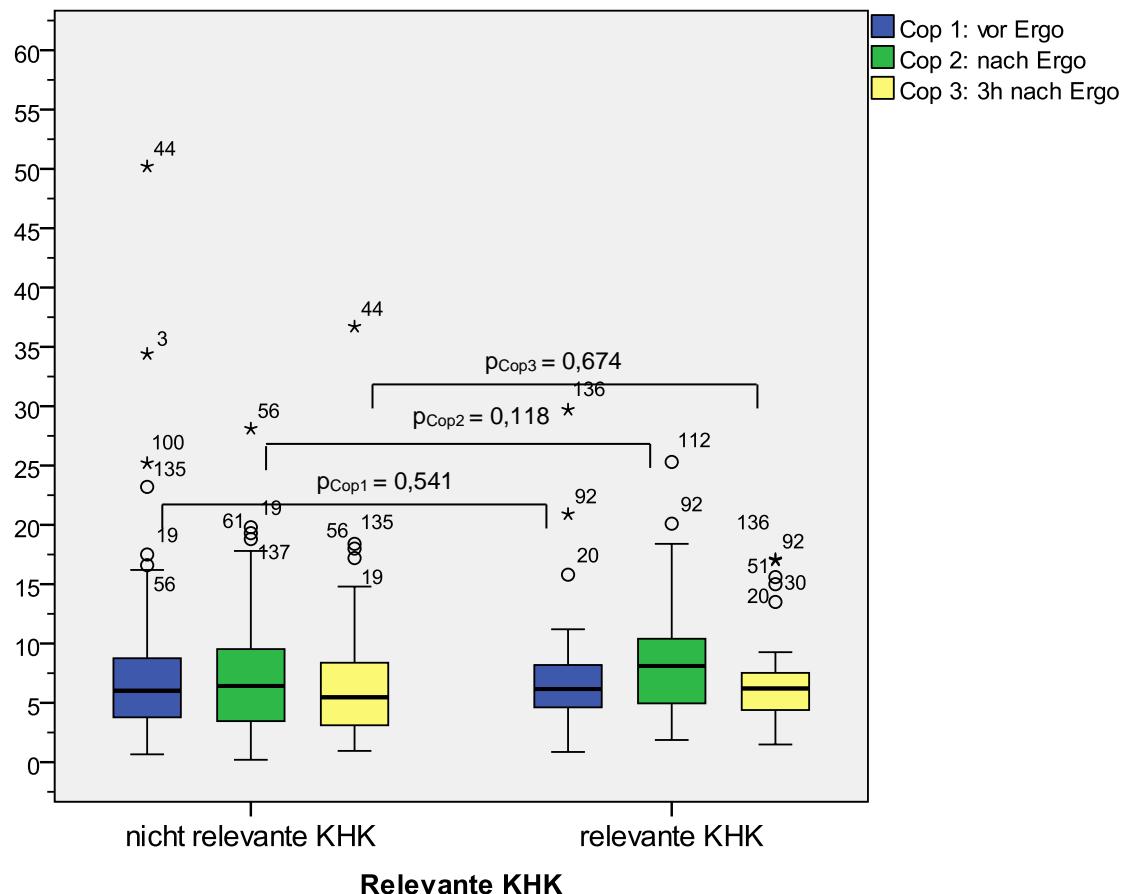
Parameter	Relevante KHK	Nicht relevante KHK	p-Wert
Cop 1: vor Ergo Mittelwert (\pm s) Minimum Maximum	n = 40 7,47 (\pm 5,83) 0,86 29,7	n = 90 8,03 (\pm 7,88) 0,66 50,2	0,647*

(* Welch-Test

Nachfolgend sind die Copeptin-Kennwerte der Patienten mit gültigem Belastungstest in Tab. 17 aufgeführt und in Abb. 12 spezifisch für die beiden KHK-Gruppen mittels Box-Plot-Diagramm abgebildet. Unter Berücksichtigung der validen Belastungsuntersuchungen ergibt sich zwischen den beiden KHK-Gruppen im Mittel ein nicht signifikanter Unterschied in der Copeptin-Höhe für die drei Messzeitpunkte ($p_{Cop1} = 0,541$, $p_{Cop2} = 0,118$, $p_{Cop3} = 0,674$). Zur zweiten Messung unmittelbar nach der Ergometrie deutet sich ein Trend zu höheren Werten bei den Patienten mit relevanter KHK an, das Signifikanzniveau wird jedoch nicht überschritten.

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigt sich ein Trend zur Änderung der Copeptin-Werte im Verlauf der drei Messzeitpunkte, mit leichtem Abfall der Werte drei Stunden nach der Belastung. Die statistische Signifikanz wird jedoch verfehlt ($p = 0,102$). Bezuglich der Frage eines Unterschieds im zeitlichen Verlauf der drei Copeptin-Werte in den zwei KHK-Gruppen deutet sich ein Trend zum Anstieg der Copeptin-Werte zur zweiten Messung bei den Patienten mit relevanter KHK an. Wiederum wird das Signifikanzniveau nicht erreicht ($p = 0,105$). Im Durchschnitt aller Werte besteht zwischen den KHK-Gruppen keine hinreichende Abweichung in der Höhe der Copeptin-Werte ($p = 0,735$).

Abb. 12: Gruppenspezifische Darstellung der drei aufeinander folgenden Copeptin-Messungen aller gültigen Ergometrietest; geschlechtsspezifische Referenzwerte des Copeptins: männlich < 19,1 pmol/l, weiblich < 12,9 pmol/l; keine Abbildung der extremen Ausreißerwerte der Patienten Nr. 22, 50, 57 und 66



Tab. 17: Gruppenspezifische Lageparameter der Copeptin-Messungen in pmol/l aller gültigen Ergometrietest

Parameter	Relevante KHK	Nicht relevante KHK	p-Wert
Cop 1: vor Ergo	n = 31	n = 71	
Mittelwert ($\pm s$)	7,34 ($\pm 5,74$)	8,19 ($\pm 7,82$)	0,541*
Minimum	0,86	0,66	
Maximum	29,70	50,20	
Cop 2: nach Ergo	n = 31	n = 70	
Mittelwert ($\pm s$)	9,08 ($\pm 5,63$)	7,18 ($\pm 5,32$)	0,118*
Minimum	1,87	0,20	
Maximum	25,30	28,10	
Cop 3: 3 h nach Ergo	n = 31	n = 66	
Mittelwert ($\pm s$)	7,08 ($\pm 4,28$)	6,64 ($\pm 5,54$)	0,674*
Minimum	1,49	0,95	
Maximum	17,10	36,70	

(* Welch-Test)

In der Gruppe Relevante KHK errechnet sich ein geschätzter Mittelwert des Copeptins von 7,83 pmol/l mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 6,01 bis 9,65, und in der Gruppe Nicht relevante KHK ein geschätzter Mittelwert von 7,45 μ mol/s*I mit einem 95 %-KI von 6,2 bis 8,7 pmol/l.

Es folgt die Korrelationsanalyse. Zwischen Copeptin drei Stunden nach der Ergometrie und einer signifikanten KHK besteht kein relevanter Zusammenhang: Der Spearman`sche Korrelationskoeffizient beträgt 0,108 und erreicht keine statistische Signifikanz ($p = 0,293$). Demgegenüber besteht eine geringe, statistisch signifikante Korrelation zwischen Copeptin und Troponin T drei Stunden nach der Ergometrie, $r = 0,247$ mit $p = 0,016$.

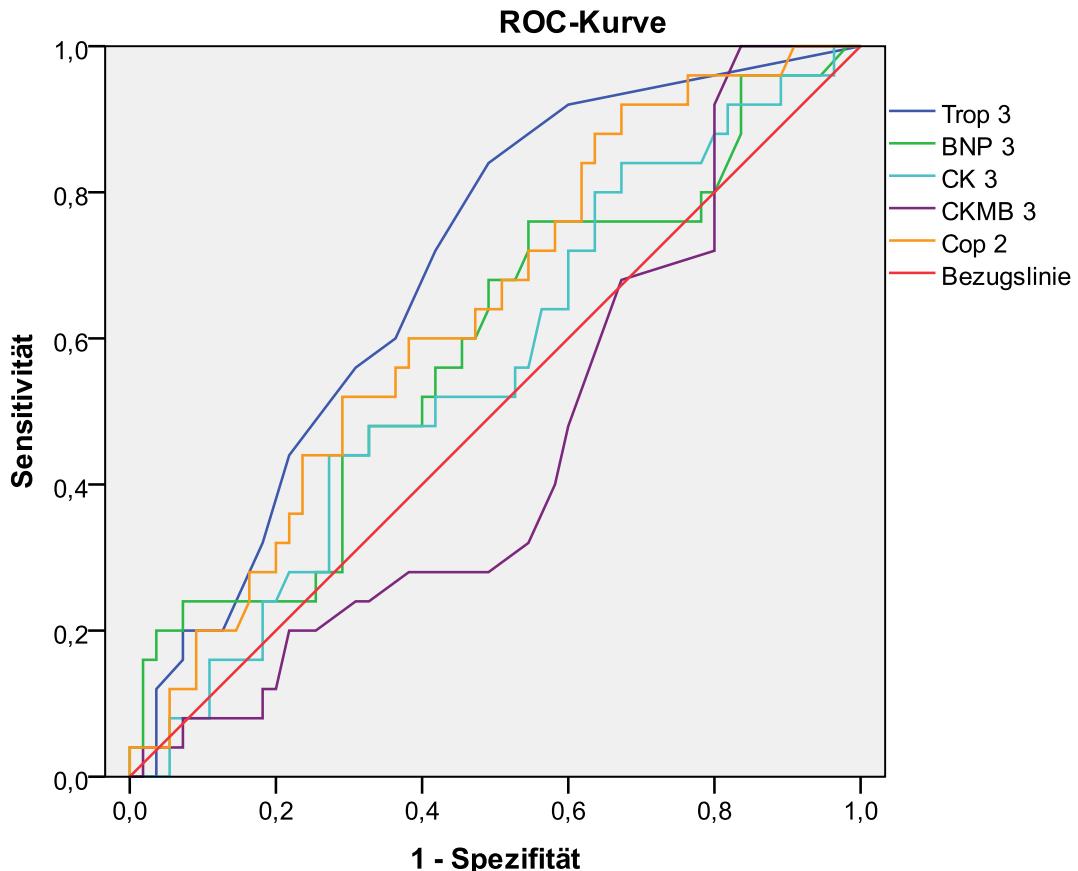
3.4. ROC-Analyse

Für die kardialen Biomarker, als stetige Merkmalsgrößen, soll zur Festlegung eines Schwellenwertes, um die gesunden von den kranken Individuen trennen zu können, jeweils eine ROC-Analyse, d. h. eine Receiver Operating Characteristic, durchgeführt werden. Wiederum wurden lediglich die Ergebnisse derjenigen Patienten mit gültigem Belastungs-EKG-Test berücksichtigt. Die ROC-Kurven sind in Abb. 13 für die einzelnen Laborparameter zusammengefasst. Bis auf Copeptin, wo im Welch-Test unmittelbar nach der Ergometrie zwischen den beiden KHK-Gruppen der größte Unterschied angezeigt werden konnte, wurde für die kardialen Marker die letzte Messung, d. h. drei Stunden nach der Ergometrie, zur ROC-Analyse herangezogen.

Zur Beurteilung der Güte der ROC-Kurven wurde für jeden Parameter die jeweilige Fläche unter der ROC-Kurve, d. h. die AUC, ausgegeben. Diese sind in Tab. 18 mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall dargestellt.

Die niedrigste AUC hat CK-MB mit 0,452, was heißt, dass hiermit eine schlechtere Testgenauigkeit als mit der zufälligen Zuweisung zu krank und gesund erreicht werden konnte. Auch CK und NT-pro-BNP übertreffen kaum das Zufallsprinzip. Die AUC von Copeptin ist mit 0,634 zwar etwas besser, verfehlt jedoch knapp das Signifikanzniveau. Troponin T verfügt über die beste Testgüte bei einer AUC von 0,694, mit diesem Laborwert können die meisten Patienten richtig zugeordnet werden ($p = 0,006$).

Abb. 13: ROC-Kurven der kardialen Biomarker Troponin T, NT-pro-BNP, CK, CK-MB und Copeptin



Tab. 18: AUC der ROC-Kurven der jeweiligen Laborparameter

Kardiale Biomarker	AUC	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Trop 3: 3 h nach Ergo	0,694	0,006	0,576	0,812
BNP 3: 3 h nach Ergo	0,588	0,207	0,451	0,725
CK 3: 3 h nach Ergo	0,561	0,386	0,427	0,694
CK-MB 3: 3 h nach Ergo	0,452	0,490	0,320	0,584
Cop 2: nach Ergo	0,634	0,055	0,508	0,760

3.5. Logistische Regressionsanalyse

Die Güte der Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Eintreten einer relevanten KHK mit den im Vorfeld analysierten Risikofaktoren und kardialen Biomarkern wurde nachfolgend anhand der binären logistischen Regression für alle Patienten mit validem Ergometrietest geprüft. In die Analyse wurden schrittweise folgende Variablen einbezogen: Die KHK-

Vortestwahrscheinlichkeit nach Diamond et al.², das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie, das Ergebnis der Fahrradergometrie, die erhobenen Troponin-, Copeptin- sowie NT-proBNP-Werte. Das Geschlecht wurde nicht gesondert in das Regressionsmodell aufgenommen, da es bereits mit der Vortestwahrscheinlichkeit erfasst wird.

Als Erstes erfolgte eine Regressionsanalyse mit den zuvor genannten Faktoren, jedoch ohne die Laborparameter. Es lagen somit fünf unabhängige Variablen vor, wobei es sich mit Ausnahme der Vortestwahrscheinlichkeit um kategoriale Merkmale handelte. Der Einfluss der Variablen wurde mit Hilfe der schrittweisen Vorwärtsselektion analysiert. Die beste Vorhersagewahrscheinlichkeit wird mit der KHK-Vortestwahrscheinlichkeit erzielt: Hiermit kann eine Testeffizienz, d. h. der Anteil der korrekt zugeordneten Patienten, von 70 % erzielt werden: Die Sensitivität umfasst 47,1 %, die Spezifität 80,3 %, der positiv prädiktive Wert 51,6 % sowie der negativ prädiktive Wert 77,2 %. Durch die Hinzunahme des Ergometrie-Ergebnisses verbessert sich zwar der Anteil der richtig zugeordneten Patienten auf 75,5 %, dies geschieht jedoch zum Nachteil der Sensitivität, die so nur noch 35,3 % beträgt. Die Spezifität verbessert sich demgegenüber auf 93,4 %. Der positiv prädiktive Wert der Kombination beider Variablen lautet 70,6 %, der negativ prädiktive Wert 76,3 %. Die Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus verfügen über keine ausreichende Trennkraft und wurden wieder aus dem Regressionsmodell entfernt. Nutzt man allein die KHK-Vortestwahrscheinlichkeit, können 47,1 % der Patienten mit relevanter KHK richtig zugewiesen werden. Werden jedoch sowohl die Vortestwahrscheinlichkeit als auch das Ergometrie-Ergebnis in der Regressionsanalyse berücksichtigt, verschlechtert sich die Treffsicherheit für die Patienten mit signifikanter KHK auf nur noch 35,3 %.

Nachfolgend wird ein logistisches Regressionsmodell, bestehend aus der KHK-Vortestwahrscheinlichkeit, dem Ergebnis der Fahrradergometrie und den kardialen Biomarkern, Troponin T drei Stunden nach der Ergometrie, NT-pro-BNP drei Stunden nach der Ergometrie sowie Copeptin unmittelbar nach der Ergometrie, erstellt. CK und CK-MB wurden nicht in das Modell aufgenommen, da die vorausgegangenen Analysen bereits keinen Hinweis auf eine Unterscheidung zwischen den Patienten mit relevanter und nicht relevanter KHK boten. Zwar zeigte CK-MB unmittelbar nach dem Belastungs-EKG einen signifikanten Unterschied, dabei war jedoch die CK-MB bei den Patienten mit relevanter KHK niedriger als bei denen ohne relevante KHK.

Zunächst erfolgt die Beurteilung der Anpassungsgüte des Regressionsmodells: Nach Hinzunahme der fünf Einflussvariablen findet sich im Omnibustest ein Chi-Quadrat-Wert von 29,6, welcher mit $p < 0,001$ signifikant ist. Diesem Wert ist zu entnehmen, dass mit Hilfe der gewählten Variablen eine Verbesserung der Aussage des Modells erzielt wird. Das Bestimmtheitsmaß nach Nagelkerke liegt für das beschriebene Modell bei 38,9 %, was dem

Anteil der erklärten Varianz entspricht. Es können 61,1 % der Werteabweichungen nicht durch das Regressionsmodell erklärt werden, d. h. 61,1 % der Varianzen sind durch andere nicht im Modell berücksichtigte Einflüsse verursacht.

Das in Tab. 19 dargestellte Modell zeigt, dass der Regressionskoeffizient lediglich für die Vortestwahrscheinlichkeit und die Ergometrie im signifikanten Bereich liegt. Eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit geht hiernach häufiger mit einer signifikanten KHK einher. Ebenso geht ein positives Ergometriergebnis signifikant häufiger mit einer relevanten KHK einher. Mit den kardialen Laborparametern ist keine verlässliche Voraussage über das Eintreten einer relevanten KHK möglich: Die Regressionskoeffizienten von Troponin T, NT-pro-BNP und Copeptin verfehlten jeweils deutlich das Signifikanzniveau. Mit den im Modell enthaltenen Einflussgrößen wird eine Sensitivität von 42,9 %, eine Spezifität von 93,8 %, ein positiv prädiktiver Wert von 75 % sowie ein negativ prädiktiver Wert von 78,9 % erzielt.

Tab. 19: Logistisches Regressionsmodell, einbezogene Fälle n = 92

Unabhängige Variablen	Odds Ratio	95 % - Konfidenzintervall		Wald-Statistik	
		Untere Grenze	Obere Grenze	W	Signifikanz
Vortestwahrscheinlichkeit	1,034	1,014	1,054	11,15	0,001
Positive Ergometrie	1,199	1,055	1,725	5,99	0,014
Troponin 3	8,31 e ⁴⁸	0,000	2,53 e ¹¹⁴	2,14	0,143
NT-pro-BNP 3	1,064	0,963	1,175	1,47	0,226
Copeptin 2	1,003	0,999	1,006	1,83	0,177
Konstante	0,041			10,44	0,001

4. Diskussion

In der nichtinvasiven Diagnostik der koronaren Herzkrankheit sind eine Vielzahl unterschiedlicher diagnostischer Verfahren im klinischen Alltag etabliert. Obwohl andere durchaus über eine höhere Testgenauigkeit verfügen, bleibt das Belastungs-EKG wegen seiner breitflächigen Verfügbarkeit und einfachen Handhabung eine bevorzugte Testmethode⁸. In vielen Arbeiten wurde in der Vergangenheit untersucht, ob, im Zuge der Ergometrie bestimmte, kardiale Biomarker genauer die belastungsbedingte, myokardiale Ischämie anzeigen vermögen und damit die Sensitivität des Verfahrens verbessern können. Mit den bisherigen Laborparametern konnte dies jedoch nicht hinreichend bewiesen werden⁵⁴⁻⁵⁷.

Es stellt sich die Frage, ob mit dem gegenwärtig verfügbaren, hochsensitiven Troponin T oder dem weniger untersuchten Copetin die diagnostische Vorhersagefähigkeit des Belastungs-EKG's entscheidend verbessert werden kann? Haben diese Biomarker gegebenenfalls das Potenzial, als alleiniges diagnostisches Werkzeug bestehen zu können?

4.1. Testgüte der Fahrradergometrie

In einer großen Metaanalyse von Gianrossi et al., in der über 147 Studien mit 24.074 Patienten hinsichtlich der Testgüte des Belastungs-EKG's ausgewertet wurden, lag die durchschnittliche Sensitivität bei 68 % mit einer Spannweite von 23 bis 100 % und einer Standardabweichung von 16 %. Die Spezifität betrug 77 %; auch hier bestand eine große Spannweite zwischen 17 bis 100 %²⁰. Die starken Schwankungen von Sensitivität und Spezifität können teilweise durch Unterschiede im Risiko, unter dem eine Studienpopulation steht, erklärt werden. Je unselektierter und somit niedriger das KHK-Risiko der Patienten ist, desto mehr sinkt die Sensitivität.

In der vorliegenden Arbeit betrug die Sensitivität der Fahrradergometrie lediglich 47,1 % und die Spezifität 86,1 %. Zieht man in Betracht, dass es sich bei den untersuchten Patienten durchaus um ein selektiertes Patientengut handelt, mit Zuweisung von 88,2 % aus Einrichtungen mit Facharztstandard, ist die erzielte Sensitivität als unzureichend einzustufen. 10,1 % der Patienten hatten eine geringe KHK-Vortestwahrscheinlichkeit entsprechend ihrem Alter, Geschlecht und der Art ihrer Beschwerden, demgegenüber verfügten 63,3 % über eine mittlere und 26,6 % über eine hohe. Nach gültigen Empfehlungen sollten jedoch nur Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion und einer mittleren KHK-Vortestwahrscheinlichkeit einem Belastungstestverfahren, wie z. B. einem Belastungs-EKG, unterzogen werden^{8, 15}. Für diejenigen mit geringer oder hoher Wahrscheinlichkeit würden durch das Testverfahren dagegen zu viele falsche Resultate generiert werden, sodass diese

Patientengruppen nicht zu testen wären. Patienten in der geringen Vorteststufe sollten unabhängig von der Ergometrie für eine weiterführende Diagnostik evaluiert werden. Bei Patienten in der hohen Vorteststufe ist von vornherein von der Diagnose koronare Herzkrankheit auszugehen und eine weiterführende invasiv-kardiale Diagnostik entsprechend dem individuellen Risikoprofil zu veranlassen. Wären in der vorgestellten Studie nur die Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit ($n = 86$) durch die Ergometrie untersucht worden, hätte die Sensitivität bei 44,4 % und die Spezifität bei 84,9 % gelegen, was nur geringfügig schlechter ist als bei der Gesamtheit der untersuchten Patienten.

Die niedrige Sensitivität der Fahrradergometrie in der vorgestellten Studie könnte zum Teil auf den verwendeten Grenzwert der ST-Streckensenkung von -0,2 mV in den linkspräkordialen EKG-Ableitungen zurückgeführt werden. Hingegen wurde in vielen Studien bereits -0,1 mV als Grenze festgelegt^{24, 58}. Weiterhin wurden in der aktuellen Studie nur horizontale und deszendierende ST-Senkungen als ischämietypisch gewertet, in früheren Ergometriestudien dagegen auch aszendierende ST-Streckensenkungen²⁰.

Annähernd ein Fünftel aller Patienten, d. h. 19,7 %, konnte entsprechend der submaximalen Belastungsherzfrequenz von 85 % nicht ausbelastet werden. Hiermit war bezüglich einer signifikanten Belastungskoronarinsuffizienz keine Aussage möglich. Dieser beachtliche Anteil nicht ausbelasteter Patienten ist umso kritischer zu bewerten, da entsprechend dem Studienprotokoll bereits gebrechliche und ältere Patienten über 75 Jahre ausgeschlossen wurden. Dies führt vor Augen, dass die Ergometrie längst nicht für alle Patienten geeignet ist. Vor dem Hintergrund einer alternden Gesellschaft gibt es immer mehr Individuen, die keinen körperlichen Belastungstest bewältigen können.

Eine weitere Limitierung der vorgestellten Studie ist die Tatsache, dass eine antianginöse Medikamententherapie, anders als in der nationalen Leitlinie vorgegeben, wegen des zeitlich begrenzten Studienprotokolls vor der Fahrradergometrie nicht pausiert werden konnte²²: 55 % der Patienten waren auf einen Betablocker und 11 % auf ein Nitratpräparat eingestellt. Es ist anzunehmen, dass hierdurch die Sensitivität der Methode herabgesetzt wurde.

Obgleich die Mehrzahl der Patienten, d. h. 75,9 %, einen nichtinvasiven Belastungstest in Form einer Fahrradergometrie oder seltener einer Myokardszintigraphie erhalten hatten, war die diagnostische Ausbeute der Koronarangiographie verhältnismäßig gering. Nur in 30,9 % ($n = 43$) der Fälle lag eine relevante KHK vor. Werden auch die Patienten mit 50%igen Koronarstenosen einbezogen, erhöhte sich der Anteil der Patienten mit der Diagnose stenosierende, koronare Herzkrankheit auf 37,4 % ($n = 52$). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit einer großen Kohortenstudie von Patel et al. 2010, in der diagnostische Koronarangiographien von 398.978 Patienten analysiert wurden und von denen 37,6 %/41,0 % eine stenosierende KHK aufwiesen⁵⁹.

Insgesamt kann der Ergometrie in dieser klinischen Studie hinsichtlich der Sensitivität eine unbefriedigende Testgüte attestiert werden. Nicht einmal die Hälfte der Patienten konnte so korrekt diagnostiziert werden. Die unbefriedigende Sensitivität der Ergometrie mag Ursache dafür sein, dass die Autoren der aktuellen ESC-Leitlinie zur stabilen KHK den Schwerpunkt in der nichtinvasiven KHK-Diagnostik auf die bildgebenden Belastungstestverfahren gelegt haben. Lediglich für die Patientengruppe mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von 15 – 65 % kann die Ergometrie an erster Stelle stehen. Wenn verfügbar, sollte jedoch auch hier sensitiveren Verfahren der Vorzug gegeben werden¹⁵.

4.2. Verhalten kardialer Biomarker im Verlauf der Ergometrie

Für die Diagnostik myokardialer Ischämien wurden in der Vergangenheit Analysemethoden für eine Vielzahl kardialer Biomarker entwickelt. Im klinischen Alltag werden sie vorrangig im Rahmen des akuten Koronarsyndroms eingesetzt. Dagegen spielen sie im Kontext des nichtinvasiven KHK-Assessments bislang eine untergeordnete Rolle.

Für die Untersuchung des Verhaltens kardialer Biomarker im Verlauf der Ergometrie fiel in der vorliegenden Arbeit das Augenmerk auf praxisrelevante, breitflächig verfügbare Testmethoden. Als bedeutendster Marker ist hier Troponin T mit seiner großen kardialen Spezifität hervorzuheben.

Hochsensitives Troponin T

Lange Zeit wurde propagiert, dass kardiale Troponine nur im Falle irreversibler Zellnekrosen in die Zirkulation freigesetzt und so messbar werden. Ob und in welchem Umfang dies in Folge reversibler Zellschädigungen wie z. B. nach unterschwelligen Ischämien geschieht, ist Gegenstand vieler Diskussionen⁶⁰.

Als Vorüberlegung zur vorliegenden Studie diente die Annahme, dass bei Patienten mit häodynamisch relevanter, jedoch klinisch stabiler KHK, ein belastungsinduziertes, wiederkehrendes Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -versorgung besteht, mit einer auf die Dauer der Belastung zeitlich begrenzten Ischämiereaktion. Diese bei stabiler KHK sporadisch auftretenden Episoden reversibler, myokardialer Ischämie sollten in einem quantifizierbaren Ausstoß kardialen Troponins resultieren. Eine solche belastungsinduzierte Troponinausschüttung könnte schließlich zeitversetzt als Troponinerhöhung messbar sein.

Durch Populationsstudien ist belegt, dass ein Großteil herzgesunder Individuen messbare Troponinwerte aufweist, und dass die Troponinwerte in der Normalbevölkerung entsprechend der Gauß'schen Glockenkurve annähernd normalverteilt sind⁶¹. Die Angaben zum Anteil von Individuen mit messbaren Troponin-T-Werten ist hierbei unterschiedlich: Saenger et al. berichtete über einen Anteil von 32 % bei 533 Studienteilnehmern; Apple et al. über 25,4 % bei 524 Probanden^{57, 62, 63}. In beiden Studien lag der untere Grenzwert bei 0,005 ng/ml. In der großen epidemiologischen ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in

Communities) mit 9.698 Probanden von Saunders et al. 2011 waren mit dem hochsensitiven Troponin-T-Assay der 5. Generation bei 66,5 % der Studienteilnehmer messbare Werte oberhalb der Detektionsgrenze, die hier jedoch 0,003 ng/ml betrug, nachweisbar⁶⁴. Anders als in den Populationsstudien an Individuen der Allgemeinbevölkerung fanden sich in der vorliegenden Arbeit bei allen 139 Patienten messbare Troponin-T-Werte $\geq 0,003$ ng/ml. Es wurden vornehmlich Patienten untersucht, die durch eine limitierende Symptomatik und/oder durch pathologische Befunde in der nichtinvasiven KHK-Diagnostik auffällig geworden waren. Es liegt somit ein umschriebenes, kardiales Risikokollektiv vor, das sich von der gesunden Allgemeinbevölkerung unterscheidet. In der Verteilung der Troponinwerte ist auffällig, dass der Wert 0,003 ng/ml sehr häufig bestimmt wurde: Im Falle von Troponin 1 vor der Ergometrie waren dies 28,1 % (n = 39) aller Messungen. Es handelt sich um sehr niedrige Troponin-Konzentrationen, die an der Erfassungsgrenze des Testsystems liegen und gerade messbar sind⁴⁴.

Einen Hinweis, dass nicht jede Troponin-Erhöhung mit einer Kardiomyozytennekrose einhergeht, geben die Beobachtungen, die in Studien an Ausdauersportlern wie Marathonathleten vorgenommen wurden. Nach einer Arbeit von Neilan et al. 2006 mit 60 Teilnehmern des Boston Marathon kam es im Verlauf des Wettkampfes im Vergleich zum Ausgangswert vor dem Start, wo bei keinem Athleten mit Hilfe eines konventionellen Troponin-T-Assays messbare Werte zu bestimmen waren, bei > 60 % der Probanden zu einer Überschreitung der Messgrenze. In ca. 40 % fanden sich sogar Messungen > 0,03 ng/ml, was in den Bereich eines akuten Myokardinfarkts hineinfiel⁶⁵. In einer Metaanalyse von mehr als 26 Studien mit Ausdauersportlern, ebenso unter Verwendung konventioneller Troponinassays, zeigten sich Troponinanstiege über die Bestimmungsgrenze bei 47 % aller untersuchten Probanden⁶⁶. Auch mit dem hochsensitiven Troponin-T-Assay von Roche konnten diese belastungsabhängigen Troponinerhöhungen aufgezeigt werden⁶⁷. Angesichts dieser Erkenntnisse stellt sich die Frage nach den pathophysiologischen Grundlagen dieser Troponinausschüttungen. Untersuchungen zufolge liegen ca. 7 % des Troponin T und 3,5 % des Troponin I in den Kardiomyozyten in freier, zytosolischer Form vor. Der übrige Teil ist am Sarkomer gebunden^{68, 69}. Gegenwärtig besteht die Annahme, dass minimale Troponinfreisetzungungen sogar physiologisch sein können⁷⁰. Verschiedene zelluläre Mechanismen können zur Abgabe von Troponin in die Blutbahn führen: Apoptose, die bei jedem Individuum in geringem Maße stattfindet, bewirkt nur einen minimalen Troponinlevel, der erst mit den hochsensitiven Assays detektiert werden kann⁷¹. Neben ischämisch verursachter Zellnekrose können auch andere Umstände wie oxydativer Stress, inflammatorische Zytokine, neurohumorale Aktivierung, Chemotherapeutika sowie ein gestörter Kalzium- und Säure-Basen-Haushalt zur Nekrose von Kardiomyozyten führen⁷².

Reversible Schädigungen des Kardiomyozyten, z. B. durch Integrin-vermittelte Dehnung, bedingen eine vermehrte Zellmembranpermeabilität mit folgender Troponinfreisetzung^{70, 73}. Sind diese Beobachtungen auch auf Patienten mit KHK, die sich einem Belastungstest unterziehen, übertragbar? In einer kleinen Studie von Juneau et al. 2009 an 20 Patienten mit stabiler KHK führte eine Ergometerbelastung über die Schwelle der ersten elektrokardiographisch nachweisbaren ST-Streckensenkung von über 1 mV zu keinem signifikanten Troponinanstieg⁵⁵. Übereinstimmend hierzu zeigte eine Arbeit von Noel et al. 2007 an 22 Patienten mit bekannter ischämischer Herzkrankheit, dass selbst Ergometerbelastungen von über 60 Minuten mit nachweisbaren ST-Streckensenkungen über 2 mV zu keiner Troponinerhöhung führten⁷⁴. In beiden Studien erfolgten die Untersuchungen jedoch mit konventionellen, nichthochsensitiven Troponin-T-Assays, mit denen minimale Troponinmengen sowie -unterschiede nicht detektiert werden können. Anders bei der neuesten, 5. Generation von Troponin-T-Assays: Diese sind in der Lage, Troponinwerte bis zur 99. Perzentile des Referenzwertes einer gesunden Population, welcher 0,014 ng/ml beträgt, mit einem Präzisionswert von kleiner oder gleich 10 % sowie Konzentrationen bis 0,003 ng/ml mit geringerer Zwischenpräzision zu bestimmen⁷⁵. Gegebenfalls ist dieses ausreichend, um kleinste Troponinwertschwankungen wie im Falle einer kurzzeitigen, reversiblen Myokardischämie im Rahmen des vorgenommenen ergometrischen Belastungstests anzuzeigen. In der vorgestellten Arbeit wurde untersucht, ob mit dem hochsensitiven Troponin-T-Assay ein möglicher Anstieg zu belegen wäre. Evidenz für diese These liefert, neben den Beobachtungen an Marathonläufern, auch die Arbeit von Sabatine et al., veröffentlicht 2009: 120 Patienten mit Verdacht auf eine stenosierende KHK wurden einer Myokardszintigraphie als bildgebendem Belastungsverfahren unterzogen. Vor, unmittelbar im Anschluss sowie zwei und vier Stunden nach dem Stresstest wurden den Patienten Blutproben entnommen, die mittels eines ultrasensitiven Troponin-I-Tests analysiert wurden. In Abhängigkeit vom Vorliegen und dem Schweregrad einer Ischämiereaktion fand sich 4 h nach der Untersuchung ein zunehmender Anstieg des Troponin I im Vergleich zum Ausgangswert. Bei Patienten mit signifikanter Ischämie konnte ein Troponinanstieg um 40 % nachgewiesen werden⁷⁶. Diese Erkenntnisse konnten in zwei weiteren, ähnlich konzipierten Studien jedoch nicht bestätigt werden: Kurz et al. fand unabhängig vom Vorliegen einer Ischämiereaktion keinen Troponinanstieg⁵⁶. In der Studie von Røysland et al. zeigten Patienten mit nachweisbarer Ischämiereaktion vielmehr einen, wenn auch statistisch nicht signifikant, Abfall von Troponin T nach der Belastung, wohingegen Patienten ohne Ischämie einen geringen, jedoch signifikanten Anstieg aufwiesen⁵⁷. In beiden Studien wurde der hochsensitive Troponin-T-Assay von Roche genutzt. In der kürzlich publizierten und annähernd gleich konzipierten Studie von Liebetrau

et al. bestand zwar ein höheres Troponinniveau bei Patienten mit relevanter KHK, der belastungsinduzierte Anstieg fiel bei den KHK-Patienten jedoch nicht höher aus⁷⁷.

In der vorliegenden Arbeit konnte der vermutete, ischämieinduzierte Troponinanstieg nicht nachgewiesen werden. In beiden Patientengruppen zeigte sich keine signifikante Troponinwertänderung in den konsekutiven Messungen ($p = 0,904$). Auch der Troponinwertverlauf wisch zwischen den Patienten mit und denen ohne relevante KHK nicht signifikant voneinander ab ($p = 0,436$). Somit kann die Nullhypothese mit den aktuell erhobenen Daten nicht widerlegt werden: Bei Ausbelastung während der Fahrradergometrie, d. h. mindestens 85 % der alters- und geschlechtsbezogenen Soll-Leistung, findet sich keine Änderung des kardialen Markers Troponin T.

Zwischen den genannten Studien bestehen methodische Unterschiede: Die vorgestellte Arbeit sowie die kürzlich von Liebetrau et al. veröffentlichte Studie teilten die Patienten anhand des Vorhandenseins einer angiographisch gesicherten, relevanten KHK ein, wohingegen die vorherigen Arbeiten von Sabatine, Røysland und Kurz vom Nachweis einer myokardialen Ischämie im nichtinvasiven Belastungstestverfahren auf das Vorliegen einer KHK schlossen. Zwar sollte erst die Sicherung der myokardialen Ischämie Anlass zu Koronarinterventionen geben, in der letzten Konsequenz möchte jedoch der interventionell tätige Kardiologe mit den nichtinvasiven Testmethoden diejenigen Patienten mit einer signifikanten KHK herausfiltern. Hiernach misst sich Stellenwert kardialer Biomarker vorrangig in der richtigen Diagnose der signifikanten KHK, wohingegen eine myokardiale Ischämie unspezifischer ist und z. B. auch bei mikrovaskulären Erkrankungen auftreten kann.

Am diagnostischen Nutzen des Troponinverlaufs während eines Belastungstests besteht mit den derzeit verfügbaren Assays keine hinreichende Evidenz: weder für die Diagnostik hochgradiger Koronarstenosen noch für das Eintreten einer myokardialen Ischämie. Die Zwischenpräzision des verwendeten Troponin-T-Assays von Werten unter 0,014 ng/ml liegt über 10 %, sodass kleinste Messwertunterschiede nicht verlässlich bestimmt werden können^{78, 79}. Daher bedarf es noch sensitiverer Testverfahren, um die Frage nach einer ischämiebedingten Troponinwertkinetik abschließend beantworten zu können.

N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

NT-pro-BNP ist ein kardialer Biomarker, der das Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion widerspiegelt. Er wird in Folge einer Dehnung der Ventrikewand durch Druck- und Volumenbelastung ausgeschüttet⁸⁰. Myokardiale Ischämie bewirkt sowohl eine diastolische als auch systolische Dysfunktion und triggert hierüber die Ausschüttung von natriuretrischen Peptiden⁸¹. Insbesondere im Rahmen des akuten Koronarsyndroms konnten mehrere Studien die bedeutsame Rolle von BNP sowie dem inaktiven N-terminalen Fragment seines Prohormons in der Risikostratifizierung sowie als Prognosemarker für Tod und die

Entwicklung einer Herzinsuffizienz aufzeigen. Diese Zusammenhänge bestanden unabhängig von Alter, Killip-Klasse und linksventrikulärer Ejektionsfraktion⁸¹⁻⁸⁶. Aber auch für Patienten mit stabiler KHK konnte eine über neun Jahre andauernde Beobachtungsstudie von Giannitsis et al. an 1.469 Patienten, die LURIC-Studie, den diagnostischen Stellenwert von NT-pro-BNP in der langfristigen Risikobewertung hervorheben. In dieser Arbeit gelang durch die simultane Bestimmung von hochsensitivem Troponin T und NT-pro-BNP eine zusätzliche Verbesserung der Risikoprädiktion im Gegensatz zu NT-pro-BNP allein⁸⁷.

In der aktuellen Arbeit wurde NT-pro-BNP als einer von mehreren kardialen Biomarkern hinsichtlich seiner diagnostischen Wertigkeit in der nichtinvasiven Diagnostik der KHK untersucht. Auch eine kurzzeitige Ischämie von wenigen Minuten bewirkt eine Beeinträchtigung der myokardialen Relaxation und Kontraktilität, was sehr gut mit Hilfe bildgebender Verfahren wie der Stressechokardiographie, Belastungstests mittels Myokardperfusionsszintigraphie oder kardialem Stress-MRT nachgewiesen werden kann⁸⁸⁻⁹⁰. Diese dynamischen Veränderungen sollten auch eine messbare Erhöhung natriuretrischer Peptide induzieren. In einer Arbeit von Sabatine et al. 2004 konnte im Setting eines kardialen Stresstestes mittels Myokardperfusionsszintigraphie ein proportional mit dem Ausmaß der provozierten Ischämiereaktion zunehmender Anstieg des BNP unmittelbar nach Belastungsende bestimmt werden. Ein erhöhter BNP-Wert ≥ 80 pg/ml war ein unabhängiger Prädiktor für eine myokardiale Ischämie mit einer OR von 3,03 ([1,15; 8,02], $p = 0,025$)⁹¹.

In der vorliegenden Arbeit konnten die von Sabatine erhobenen Befunde jedoch nicht bestätigt werden. Der Spearman`sche Korrelationskoeffizient zwischen dem Bestehen einer signifikanten KHK und der NT-pro-BNP-Höhe beträgt lediglich 0,103 ($p = 0,300$). In der zweifaktoriellen Varianzanalyse ließ sich ein geringer Anstieg des NT-pro-BNP unmittelbar nach Belastungsende nachweisen ($p = 0,013$), dies fand sich jedoch gleichermaßen in beiden Patientengruppen. Patienten mit signifikanter KHK wiesen keinen größeren Anstieg gegenüber den Patienten mit nicht relevanter KHK auf ($p = 0,898$). Die Höhe des NT-pro-BNP unterschied sich zwischen den beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,240$).

Es muss somit die Nullhypothese, d. h. dass bei Ausbelastung während der Fahrradergometrie keine signifikant größere Änderung des NT-pro-BNP bei Patienten mit einer relevanten KHK nachgewiesen werden kann, akzeptiert werden.

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte darin liegen, dass in der Studie von Sabatine et al. BNP statt NT-pro-BNP verwendet wurde. Mit 18 Minuten im Gegensatz zu drei Stunden hat BNP gegenüber NT-pro-BNP eine kürzere Plasma-Halbwertszeit, was zu einer größeren Menge an zirkulierendem NT-pro-BNP im Plasma führt. Hierdurch könnten kurzfristige Ausschüttungen an NT-pro-BNP im Verhältnis zu gering ausfallen, um das Signifikanzniveau zu überschreiten⁹². Eine weitere Erklärung für die abweichenden Erhebungen wäre, dass in der Arbeit von Sabatine et al. die Ischämiereaktion in der

Myokardperfusionsszintigraphie als Referenz für das Vorliegen einer KHK herangezogen wurde. In der aktuellen Studie war die Referenzuntersuchung jedoch der Schweregrad der KHK in der Koronarangiographie. Dieser kann nicht zwangsläufig mit dem Auftreten einer myokardialen Ischämie gleichgesetzt werden.

Creatinkinase und Creatinkinase-MB

Während CK und CK-MB eine wesentliche Säule in der Diagnostik des akuten Myokardinfarkts einnehmen, ist ihre Bedeutung für die Untersuchung reversibler myokardialer Ischämien unsicher. In experimentellen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Anstiege von CK und CK-MB lediglich in Folge einer irreversiblen Myokardschädigung auftreten. Eine solche stellte sich nach ca. 15minütiger Unterbrechung des koronaren Blutflusses ein, was durch histologische Untersuchungen gesichert werden konnte⁵⁴.

Es stellt sich die Frage, ob im Rahmen einer signifikanten myokardialen Ischämie, ausgelöst durch starke körperliche Belastung, Mikroinfarkte und Zellnekrosen auftreten, die durch eine Erhöhung von CK/CK-MB quantifizierbar wären?

Nach Durchführung der zweifaktoriellen Varianzanalyse zeigt sich für die Creatinkinase, dass sich zwar im zeitlichen Verlauf eine signifikante, wenn auch geringe, Erhöhung der Werte in der zweiten und dritten Messung nachweisen ließ ($p = 0,02$), dies traf jedoch sowohl für die Patienten mit relevanter als auch für die mit nicht relevanter KHK zu. Zwischen den beiden Gruppen gab es hingegen keinen signifikanten Unterschied: weder in der CK-Höhe ($p = 0,681$) noch in der Steilheit des Anstiegs in den sequenziellen Messungen ($p = 0,944$). Ähnliches traf auch für die Creatininkinase-MB zu: Weder gab es Unterschiede in der CK-MB-Höhe zwischen den beiden Patientengruppen ($p = 0,432$), noch unterschieden sich die Patientengruppen im zeitlichen Verlauf der CK-MB-Werte ($p = 0,255$). Anders als bei der CK konnte auch für das gesamte Studienkollektiv keine signifikante Änderung der CK-MB-Messungen im Verlauf verzeichnet werden ($p = 0,630$).

Ein Anstieg der Plasma-CK-MB ist nach dem Einsetzen einer Zellnekrose frühestens nach zwei bis drei Stunden nachweisbar. Der Spitzenspiegel findet sich erst nach 12 Stunden, eine hinreichende Aussage über das Vorliegen einer Kardiomyozytenschädigung ist erst nach sechs Stunden möglich⁹³. Hieraus kann geschlossen werden, dass ein eventueller, signifikanter Anstieg der CK sowie CK-MB für die Patienten mit relevanter KHK in der vorliegenden Arbeit nicht aufgezeigt werden konnte, weil die letzte Blutentnahme schon 3 Stunden nach Belastungsende erfolgte und ein eventuell nach 6 Stunden sichtbar gewordener Anstieg unentdeckt geblieben war.

Andere wissenschaftliche Untersuchungen des CK- und CK-MB-Verhaltens unter Belastungsbedingungen oder an Patienten mit instabiler Angina pectoris Symptomatik konnten jedoch ebenso wenig eine Erhöhung im längeren Intervall beweisen^{55, 94}.

Zwar konnte aktuell der Verlauf von CK- und CK-MB nicht zufriedenstellend beleuchtet werden, es ist jedoch davon auszugehen, dass beide Marker nicht zur Diagnostik der stabilen, stenosierenden KHK geeignet sind.

Auch für die Parameter CK und CK-MB muss somit die Nullhypothese, d. h. dass bei Ausbelastung während der Fahrradergometrie keine signifikant größere Änderung der CK und CK-MB bei Patienten mit einer relevanten KHK nachgewiesen werden kann, angenommen werden.

Copeptin

Copeptin ist ein in der täglichen Praxis noch wenig etablierter kardialer Biomarker. Mehreren Studien zufolge gilt er jedoch als viel versprechender Parameter in der frühen Diagnostik des akuten Koronarsyndroms, wenn Troponin noch negativ ist³⁶⁻³⁸.

Als Korrelat des endogenen Stresslevels eines Individuums, steigt Copeptin auch unter körperlicher Belastung innerhalb von Minuten an. In einer Arbeit von Staub et al. 2009 wurde im Rahmen von Belastungstests mittels SPECT an 253 Patienten sequentiell Copeptin bestimmt: Die Copeptinwerte stiegen unmittelbar nach der Belastung um das Dreifache des Ausgangswertes. Die Höhe des Anstiegs unterschied sich jedoch nicht zwischen Patienten mit nachweisbarer myokardialer Ischämie und denen ohne⁹⁵. Eine Studie von Maeder et al. 2010 an 414 Patienten mit erfolgtem Stresstest konnte ebenso einen signifikanten, im Mittel 59%igen Anstieg des Copeptins zum Zeitpunkt der stärksten Belastung nachweisen. Aussagen zur Höhe des Anstiegs als Prädiktor für eine myokardiale Ischämie wurden nicht getroffen⁹⁶. Vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit untersuchte Liebetrau et al. 2014 383 Patienten mit Verdacht auf eine relevante KHK unter der Fragestellung einer Verbesserung der Fahrradergometrie-Testgenauigkeit. Neben hochsensitivem Troponin T wurde auch Copeptin unmittelbar vor der Ergometrie, zur höchsten Belastungsstufe sowie vier Stunden nach Belastungsende bestimmt. Die Höhe und der Anstieg des Copeptins korrelierten nicht signifikant mit dem Vorliegen einer relevanten KHK. Die Sensitivität und Spezifität der Fahrradergometrie konnten nicht gesteigert werden⁷⁷.

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse der drei Copeptinmessungen ergab sich ein Trend zu einer Messwertkinetik ($p = 0,102$), ein signifikanter belastungsinduzierter Anstieg wie in den bisher veröffentlichten Arbeiten konnte nicht bestätigt werden. Im gruppenspezifischen zeitlichen Verlauf deutete sich eine Tendenz zu höheren Copeptinwerten bei der Gruppe Relevante KHK in der zweiten Messung an, wogegen bei den Patienten ohne relevante KHK die Werte leicht sanken. Der Unterschied ist jedoch nicht groß genug, um das Signifikanzniveau zu überschreiten ($p = 0,105$).

Gegebenenfalls könnte der Trend zum Anstieg des Copeptins bei Patienten mit relevanter KHK in einer erneuten Untersuchung mit größerer Fallzahl zu einem signifikanten Ergebnis führen? In der Studie von Liebetrau et al. wurden jedoch bereits drei Mal so viele Patienten

getestet, mit einem deutlich größeren Anteil an Patienten mit relevanter KHK, d. h. 58,8 % (n = 224). Ein entscheidender Unterschied des gruppenspezifischen zeitlichen Verlaufs ließ sich auch hier nicht nachweisen⁷⁷. Als kardialer Marker des endogenen Stresslevels eignet sich Copeptin am ehesten nicht in der myokardialen Ischämie per se, sondern vielmehr als paraklinisches Korrelat für eine akute klinische Situation. Dies erklärt, dass es sich beim akuten Koronarsyndrom als kritische Erkrankung behaupten konnte.

Auch für Copeptin kann die Nullhypothese, d. h. dass bei Ausbelastung während der Fahrradergometrie keine signifikant größere Änderung bei Patienten mit einer relevanten KHK nachgewiesen werden kann, nicht widerlegt werden.

4.3. Vorhersagewahrscheinlichkeit des kombinierten Testverfahrens aus Ergometrie und kardialer Biomarker gegenüber der alleinigen Ergometrie

Die korrekte Diagnosestellung ist in der nichtinvasiven Diagnostik der koronaren Herzkrankheit von entscheidender Bedeutung: wird eine falsch negative Diagnose gestellt, werden Patienten keiner invasiv-kardialen Diagnostik mit der Option der Revaskularisation zugeführt und erhalten nicht die geeignete medikamentöse Therapie, was ein erhöhtes Mortalitätsrisiko beinhaltet. Dagegen kann ein falsch positives Ergebnis Komplikationen durch die diagnostische Koronarangiographie nach sich ziehen, wie z. B. dekompensierte Niereninsuffizienz infolge der Kontrastmittelexposition, Blutungen, cerebraler Insult bis hin zur Todesfolge. Der Prozentsatz von Majorereignissen im Rahmen einer invasiven Koronardiagnostik wird auf bis zu 1,7 % geschätzt⁹⁷. Im klinischen Alltag wäre es daher überaus erstrebenswert, einen einfachen Labortest zur Diagnostik der koronaren Herzkrankheit zur Hand zu haben.

In der durchgeführten Studie zeigte sich ein Trend zu höheren Troponinwerten in der Patientengruppe mit relevanter KHK, in der dritten Messung wurde sogar das Signifikanzniveau überschritten ($p = 0,036$). Es bestand eine geringe, jedoch signifikante Korrelation zwischen einer relevanten KHK und der Troponinhöhe ($r = 0,262$, $p = 0,007$). Von den bestimmten Laborwerten verfügt Troponin T drei Stunden nach der Ergometrie über die höchste AUC aller fünf untersuchten Laborparameter und weist dabei signifikant häufiger die Patienten der richtigen Diagnose zu ($p = 0,006$). Die AUC von Copeptin unmittelbar nach der Ergometrie ist im Vergleich mit 0,634 geringer und verfehlt knapp das Signifikanzniveau ($p = 0,055$). Die AUC's von NT-pro-BNP, CK und CK-MB sind dagegen kaum besser als das Zufallsprinzip. Hiernach stellt sich die Frage, ob die, wenngleich nicht sehr hohe, AUC von Troponin T ausreicht, die Testgüte der Fahrradergometrie zu steigern. Hierzu wurde eine logistische Regressionsanalyse vorgenommen. Im untersuchten Patientenkollektiv erbrachten weder Troponin T ($p = 0,143$) noch Copeptin ($p = 0,177$) einen deutlichen diagnostischen Zugewinn: Nach erfolgter Ergometrie können durch Hinzunahme der

Ergebnisse der Laborparameter keine weiteren KHK-Patienten korrekt zugeordnet werden, die Sensitivität konnte nicht gesteigert werden.

Im Gegensatz zu der aktuellen Untersuchung wies eine kleine Studie von Schulz et al. 2007 an 47 Patienten mit klinischem Verdacht auf eine KHK für Troponin zusätzlich zur Fahrradergometrie eine Verbesserung der Sensitivität nach: Die Sensitivität ohne Troponin betrug 53,1 %, die Kombination von Fahrradergometrie und Troponin drei Stunden nach der Ergometrie bewirkte eine Steigerung auf 81,3 %. In dieser Studie wurde jedoch, anders als in der aktuellen, Troponin I bestimmt, die Vergleichbarkeit ist somit eingeschränkt⁹⁸. Die unterschiedlichen Ergebnisse können darüber hinaus durch die verschiedenen Studienkollektive erklärt werden: Schulz et al. untersuchten eine kleinere, jedoch anders zusammengesetzte Patientengruppe. 70,2 % der Patienten wiesen eine hämodynamisch signifikante KHK auf, somit war die Kontrollgruppe anteilmäßig sehr klein.

Die Arbeit von Liebetrau et al. untersuchte den diagnostischen Zugewinn von hochsensitivem Troponin T und Copeptin zusätzlich zur Fahrradergometrie. Nur für hochsensitives Troponin T konnte dieser erbracht werden: Die Sensitivität erhöhte sich gegenüber der Ergometrie von 55,8 % auf 61,6 %. Im Gegensatz zur vorgestellten Arbeit lag der Anteil von Patienten mit relevanter KHK deutlich höher, d. h. 58,5 % (n = 224) vs. 30,9 % (n = 43)⁷⁷. Möglicherweise war die Fallzahl und Vorselektion in der vorliegenden Studie zu gering, um die Steigerung der Testgüte der Ergometrie mit Zuhilfenahme von Troponin T nachweisen zu können. Andererseits wurde hiermit ein „Real-Life-Patientenkollektiv“ untersucht; der Anteil von Patienten mit KHK, d. h. Stenosen > 50 %, war mit 38,1 % (n = 53) vergleichbar mit einer großen Studie von Patel et al. 2010. In dieser wiesen 41 % der 397.954 Patienten eine KHK auf. Schließlich soll ein neues Diagnostikverfahren breitflächig anwendbar sein, d. h. niedergelassenen Ärzten mit einem weniger selektierten Patientengut bei der Entscheidungsfindung helfen.

Ausgehend von den in der aktuellen Arbeit erhobenen Daten, ist eine sichere Differenzierung von gesunden und kranken Individuen auch mit dem hochsensitiven Troponin-T-Test der fünften Generation, als vielversprechendsten der untersuchten kardialen Biomarker, nicht möglich. Zu groß ist der Überlappungsbereich der Troponin-T-Werte zwischen beiden Gruppen.

Die Nullhypothese, d. h. die Testeffizienz des kombinierten Verfahrens aus konventioneller Fahrradergometrie und Laboruntersuchungen kardialer Biomarker sind gleich der der alleinigen Fahrradergometrie, konnte nicht widerlegt werden.

5. Zusammenfassung

In dieser prospektiven, monozentrischen Studie an 139 Patienten, die sich von September 2010 bis Oktober 2013 an der Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg einem Belastungs-EKG und einer nachfolgenden Koronarangiographie unterzogen haben, wurde die Wertigkeit kardialer Biomarker, allen voran das hochsensitive Troponin T, in der nichtinvasiven KHK-Diagnostik untersucht. Es sollte beantwortet werden, ob und inwieweit die Testgüte des konventionellen Belastungs-EKG's durch die Kenntnis der Höhe kardialer Laborparameter signifikant gesteigert werden kann. Gibt es eine Korrelation zwischen diesen und dem Vorhandensein einer signifikanten KHK, oder kann vielmehr der zeitliche Verlauf dieser Parameter eine KHK vorhersagen?

Die Performance des Belastungs-EKG's war in dieser Arbeit nach Vergleich mit der Literatur im unteren Bereich angesiedelt: Die Sensitivität betrug lediglich 47,1 %, die Spezifität 81,6 % bei einem hohen Anteil nicht auswertbarer Untersuchungen. Somit übersteigt die diagnostische Aussagekraft der Ergometrie kaum das Zufallsprinzip.

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit relevanter KHK höhere Troponin-T-Werte drei Stunden nach der Ergometrie vorliegen ($p_{Trop 3} = 0,036$). Für die übrigen Parameter NT-pro-BNP, CK, CK-MB und Copeptin fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen. Der zeitliche Verlauf der kardialen Biomarker, in den im Zuge der Fahrradergometrie erhobenen drei Messungen, konnte keinen Anhalt hinsichtlich einer relevanten KHK bieten. In der abschließenden logistischen Regressionsanalyse besaß das einfache Mittel der KHK-Vorlestwahrscheinlichkeit gefolgt von der Fahrradergometrie die höchste diagnostischen Potenz. Unter Hinzunahme der kardialen Biomarker zur Ergometrie konnte die Sensitivität nicht gesteigert werden. Eine sichere Differenzierung von gesunden und kranken Individuen ist mit dem vielversprechenden, hochsensitiven Troponin-T-Test der fünften Generation auf Basis der erhobenen Daten nicht möglich. Zu groß ist der Überlappungsbereich der Troponin-T-Werte zwischen beiden Gruppen.

Es bleibt offen, ob nach Entwicklung noch sensitiverer Troponin-Assays die vermuteten minimalen Troponindifferenzen im Zuge einer myokardialen Ischämie detektiert werden könnten und ob so eine signifikante KHK effizienter vorhergesagt werden kann. Somit könnte die vorgestellte Studie mit einem noch sensitiveren Troponin-Assay oder anderen neu entwickelten Parametern der myokardialen Ischämie an einem möglichst größeren Patientenkollektiv, vormerklich mit mittlerer Vorlestwahrscheinlichkeit, wiederholt werden und die Arbeitshypothese beantwortet werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51(3):606.
2. Diamond GA, Forrester JS. Probability of CAD. *Circulation* 1982; 65(3):641-642.
3. Gebrauchsanweisung (Version R04de) BRAHMS Copeptin us KRYPTOR. pp. 1-5. BRAHMS GmbH. Henningsdorf, Deutschland 28.07.2011.
4. Zimmermann F. Lipoprotein (a) und koronare Herzkrankheit: Laboruntersuchungen und koronarangiographische Befunde an einem kardiovaskulären Patientenkollektiv des Klinikums der Hansestadt Stralsund im Jahr 1996. pp. 33-34. 2002. Greifswald, Medizinische Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität.
5. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90(4):1786-1793.
6. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, Gordon S, Timmis GC. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5(2 Pt 1):193-197.
7. Joseph Loscalzo. *Harrison's Kardiologie*. p.126. ABW Wissenschaftsverlag. Berlin 2010.
8. Prof.Dr.med.Norbert Donner-Banzhoff et al. *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK*. [Version 1.8]. 2008. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin.
9. Meyer JA, Darius G, Hort S. *Klinik und Diagnostik der koronaren Herzkrankheit*. In: Erdman E: *Klinische Kardiologie*. pp. 327-353. Springer. Berlin, Heidelberg 2000.
10. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. p. 236. Köln 2014.
11. Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12 [Reihe 4]. Wiesbaden 12.12.2013. Statistisches Bundesamt.
12. Deutsche Herzstiftung e. V. *Deutscher Herzbericht 2013*. pp. 66-67. Frankfurt am Main 2013.
13. Connolly DC, Elveback LR, Oxman HA. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota. IV. Prognostic value of the resting electrocardiogram at the time of initial diagnosis of angina pectoris. *Mayo Clin Proc* 1984; 59(4):247-250.

14. O'Keefe JH, Jr., Zinsmeister AR, Gibbons RJ. Value of normal electrocardiographic findings in predicting resting left ventricular function in patients with chest pain and suspected coronary artery disease. *Am J Med* 1989; 86(6):658-662.
15. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 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
11. *Eur Heart J* 2013; 34(38):2949-3003.
16. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011; 32(11):1316-1330.
17. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8):1531-1540.
18. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions 2. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(24):e44-122.
19. Wohlgelernter D, Cleman M, Highman HA et al. Regional myocardial dysfunction during coronary angioplasty: evaluation by two-dimensional echocardiography and 12 lead electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7(6):1245-1254.
20. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80(1):87-98.
21. Mark DB, Hlatky MA, Lee KL, Harrell FE, Jr., Califf RM, Pryor DB. Localizing coronary artery obstructions with the exercise treadmill test. *Ann Intern Med* 1987; 106(1):53-55.
22. Trappe HJ, Lollgen H. Guidelines for ergometry. German Society of Cardiology - Heart and Cardiovascular Research. *Z Kardiol* 2000; 89(9):821-831.
23. Guazzi M, Adams V, Conraads V et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2012; 126(18):2261-2274.
24. Rywik TM, O'Connor FC, Gittings NS, Wright JG, Khan AA, Fleg JL. Role of nondiagnostic exercise-induced ST-segment abnormalities in predicting future coronary events in asymptomatic volunteers. *Circulation* 2002; 106(22):2787-2792.

25. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R et al. 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):965-974.
26. Senior R, Soman P, Khattar RS, Lahiri A. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients undergoing diagnostic coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1997; 79(12):1610-1614.
27. Bonow RO. Diagnosis and risk stratification in coronary artery disease: nuclear cardiology versus stress echocardiography. *J Nucl Cardiol* 1997; 4(2 Pt 2):172-178.
28. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991; 83(2):363-381.
29. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001; 38(5):423-449.
30. Shave R, George K, Gaze D. The influence of exercise upon cardiac biomarkers: a practical guide for clinicians and scientists. *Curr Med Chem* 2007; 14(13):1427-1436.
31. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R, Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45(7):1104-1121.
32. 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.
33. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin 12. *Clin Chem* 2006; 52(1):112-119.
34. Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30(3):671-694.
35. Morgenthaler NG, Muller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007; 28(2):219-226.
36. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1):60-68.

37. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study
3. Circulation 2007; 115(16):2103-2110.
38. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community
1. JAMA 2009; 302(1):49-57.
39. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [59th WMA General Assembly]. pp. 1-5. Seoul 2008.
40. World Health Organization. Handbook for good clinical practice (GCP): Guidance for implementation. pp. 1-129. 2002.
41. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - in der Fassung der Beschlüsse des 114. Deutschen Ärztetages 2011 in Kiel. pp. 1-39. Kiel 2011.
42. Davis GK, Labugger R, Van Eyk JE, Apple FS. Cardiac troponin T is not detected in Western blots of diseased renal tissue. Clin Chem 2001; 47(4):782-783.
43. Hallermayer K, Klenner D, Vogel R. Use of recombinant human cardiac Troponin T for standardization of third generation Troponin T methods. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1999; 230:128-131.
44. Troponin T hs cobas®. pp. 1-6. Roche Diagnostics GmbH. Mannheim 2013.
45. NT-pro-BNP cobas®. pp. 1-6. Roche Diagnostics GmbH. Mannheim 2011.
46. CK cobas®. pp. 1-5. Roche Diagnostics GmbH. Mannheim 2011.
47. Thomas L. Labor und Diagnose. pp. 88-96. Die Medizinische Verlagsgesellschaft. Marburg 1992.
48. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. Part 2. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of creatine kinase. Clin Chem Lab Med 2002; 40(6):635-642.
49. CK-MB cobas®. pp. 1-4. Roche Diagnostics GmbH. Mannheim 2011.
50. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. Radiology 1967; 89(5):815-824.
51. Gensini GG. Coronary arteriography. In: Braunwald E. Heart disease. pp. 352-353. Philadelphia 1980.
52. Bortz J. Statistik für Sozialwissenschaftler. p. 138. Springer. Berlin 1999.

53. Backhaus K, Erichson B, Plinke W. Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung. Springer. Berlin 2003.
54. Ishikawa Y, Saffitz JE, Meالman TL, Grace AM, Roberts R. Reversible myocardial ischemic injury is not associated with increased creatine kinase activity in plasma. *Clin Chem* 1997; 43(3):467-475.
55. Juneau M, Roy N, Nigam A, Tardif JC, Larivee L. Exercise above the ischemic threshold and serum markers of myocardial injury. *Can J Cardiol* 2009; 25(10):e338-e341.
56. Kurz K, Giannitsis E, Zehlein 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.
57. Roysland R, Kravdal G, Hoiseth AD et al. 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.
58. Tavel ME. Stress testing in cardiac evaluation: current concepts with emphasis on the ECG. *Chest* 2001; 119(3):907-925.
59. Patel MR, Peterson ED, Dai D et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362(10):886-895.
60. Muthu V, Kozman H, Liu K, Smulyan H, Villarreal D. Cardiac Troponins: Bench to Bedside Interpretation in Cardiac Disease. *Am J Med Sci* 2013.
61. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem* 2009; 55(1):101-108.
62. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem* 2012; 58(11):1574-1581.
63. Saenger AK, Beyrau R, Braun S et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta* 2011; 412(9-10):748-754.
64. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2011; 123(13):1367-1376.
65. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E et al. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation* 2006; 114(22):2325-2333.
66. Shave R, George KP, Atkinson G et al. Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(12):2099-2106.

67. Giannitsis E, Roth HJ, Leithauser RM, Scherhag J, Beneke R, Katus HA. New highly sensitivity assay used to measure cardiac troponin T concentration changes during a continuous 216-km marathon. *Clin Chem* 2009; 55(3):590-592.
68. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J et al. 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.
69. Shave R, Baggish A, George K et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(3):169-176.
70. Hessel MH, Atsma DE, van d, V, Bax WH, Schalij MJ, van der LA. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch* 2008; 455(6):979-986.
71. Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin for screening large populations of healthy people: is there risk? *Clin Chem* 2011; 57(4):537-539.
72. Yusuf J, Khan MU, Cheema Y, Bhattacharya SK, Weber KT. Disturbances in calcium metabolism and cardiomyocyte necrosis: the role of calcitropic hormones. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 55(1):77-86.
73. 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.
74. Noel M, Jobin J, Marcoux A, Poirier P, Dagenais GR, Bogaty P. Can prolonged exercise-induced myocardial ischaemia be innocuous? *Eur Heart J* 2007; 28(13):1559-1565.
75. Alpert JS, Thygesen K, Jaffe A, White HD. The universal definition of myocardial infarction: a consensus document: ischaemic heart disease. *Heart* 2008; 94(10):1335-1341.
76. 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.
77. Liebtrau C, Gaede L, Dorr O et al. 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.
78. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012; 58(1):54-61.
79. 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.

80. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214(3):1175-1183.
81. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(8):1264-1272.
82. Bassan R, Tura BR, Maisel AS. B-type natriuretic peptide: a strong predictor of early and late mortality in patients with acute chest pain without ST-segment elevation in the emergency department. *Coron Artery Dis* 2009; 20(2):143-149.
83. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345(14):1014-1021.
84. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110(20):3206-3212.
85. James SK, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108(3):275-281.
86. Omland T, Persson A, Ng L et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106(23):2913-2918.
87. Giannitsis E, Spanuth E, Horsch A et al. High-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality in stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(10):2019-2028.
88. Mairesse GH, Marwick TH, Vanoverschelde JL et al. How accurate is dobutamine stress electrocardiography for detection of coronary artery disease? Comparison with two-dimensional echocardiography and technetium-99m methoxyl isobutyl isonitrile (mibi) perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(4):920-927.
89. Ryan T, Feigenbaum H. Exercise echocardiography. *Am J Cardiol* 1992; 69(20):82-89.
90. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J* 2004; 25(14):1230-1236.

91. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(10):1988-1995.
92. Wijbenga JA, Balk AH, Boomsma F, Man in 't Veld AJ, Hall C. Cardiac peptides differ in their response to exercise. Implications for patients with heart failure in clinical practice. *Eur Heart J* 1999; 20(19):1424-1428.
93. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99(13):1671-1677.
94. Klein MS, Ludbrook PA, Mimbs JW et al. Perioperative mortality rate in patients with unstable angina selected by exclusion of myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73(2):253-257.
95. Staub D, Morgenthaler NG, Buser C et al. Use of copeptin in the detection of myocardial ischemia. *Clin Chim Acta* 2009; 399(1-2):69-73.
96. Maeder MT, Staub D, Brutsche MH et al. Copeptin response to clinical maximal exercise tests. *Clin Chem* 2010; 56(4):674-676.
97. Noto TJ, Jr., Johnson LW, Krone R et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 24(2):75-83.
98. Schulz O, Paul-Walter C, Lehmann M et al. 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.

7. Danksagung

Nachfolgend möchte ich den Menschen großen Dank aussprechen, die mir über die Zeit der Erstellung der vorliegenden Dissertation stets mit Rat und Tat zur Seite standen. Zu nennen sei hier als Erstes mein Klinikdirektor Herr Prof. Dr. med. Rüdiger C. Braun-Dullaeus, unter dessen Schirmherrschaft die Arbeit erst ermöglicht werden konnte. Im besonderen Maße gilt mein Dank meinem Oberarzt Dr. med. Ivan Tanev, der als Ideengeber die Dissertation begründet und mir das Thema überlassen hat. Er wies mich kompetent in die Aufgabenstellung ein, hatte immer ein offenes Ohr für Fragen und spornte mich zur Fertigstellung der Arbeit im hektischen klinischen Alltag an. Des Weiteren möchte ich den Mitarbeitern der Funktionsabteilung, Frau Antje Müller, Frau Frauke Holzmann, Schwester Nancy und Herrn Steffen Gräber für die Mitarbeit bei den vielen Ergometrien danken, die sie zwischen die klinischen Routineuntersuchungen integriert haben. Auch ohne die Schwestern, Pfleger und Ärzte der kardiologischen Normalstation 1, insbesondere jedoch dem Dokumentationsassistenten Herrn Andreas Sinzinski, die mich alle auf geeignete Patienten aufmerksam machten, wäre die Studie nicht möglich gewesen.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. rer. nat. Friedrich-Wilhelm Röhl vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Magdeburg für den professionellen Rat in statistischen Fragestellungen, Dank gilt auch meinem Kollegen und Freund Dr. ing. Thomas Rauwolf.

Auch bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Universitätsklinikums Magdeburg, die mir bei der Analyse der kardialen Marker geholfen haben.

Persönlichen Dank möchte ich meiner geliebten Familie aussprechen – meinem Mann, meinen Kindern und meiner Mutter, die mir den Freiraum für diese Dissertation einräumten und oft zurückstehen mussten. Mit ihrer Hilfe und ihrem Verständnis gaben sie mir viel Kraft und Motivation.

8. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„ROLLE KARDIALER BIOMARKER IN RUHE UND UNTER BELASTUNG IN DER DIAGNOSTIK DER STABILEN KORONAREN HERZERKRANKUNG“

in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie

mit Unterstützung durch

Prof. Dr. med. Rüdiger C. Braun-Dullaeus und Dr. med. Ivan Tanev

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- und ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Kathleen Knese

9. Darstellung des Bildungsweges

CURRICULUM VITAE

Berufserfahrung

Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke
Universität Magdeburg, Klinik für Kardiologie,
Angiologie und Pneumologie

Hochschulausbildung

Studium der Humanmedizin
An der Universität Leipzig
Abschlussnote „sehr gut“

Physikum, Note „gut“ (1,66) 12.09.2002

1. Staatsexamen. Note „gut“ 23.09.2003

2. Staatsexamen, Note „gut“ (1.66) 12.09.2005

3. Staatsexamen, Note „sehr gut“ 19.10.2006

Schulbildung

Philipp-Melanchthon-Gymnasium Herzberg 1993-2000
Abschluss: Abitur. Note 1.1

10. Anlagen

Anl. 1: Durch die Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität geprüfter
Aufklärungsbogen

Studienaufklärungsbogen

Titel der Studie: Rolle kardialer Biomarker in Ruhe und unter Belastung
in der Diagnostik der stabilen koronaren
Herzerkrankung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr/e behandelnde/r Arzt/Ärztin (im Folgenden nur Arzt) hat auf Grund Ihrer Beschwerden und Ihres Herzkreislaufrisikoprofils den Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung (KHK) gestellt und Sie zur weiteren kardiologischen Untersuchung in unsere Klinik eingewiesen. Im Rahmen dessen soll unter anderem eine invasive kardiale Diagnostik mittels Herzkatheteruntersuchung erwogen werden. Diese Untersuchung ist derzeit das genaueste Verfahren, um eine KHK festzustellen oder auszuschließen. Da es sich jedoch um eine invasive, d. h. es wird in den Körper eingedrungen, Maßnahme mit einem geringen, jedoch nicht vernachlässigbaren Risiko handelt, sollte diese erst nach umfangreichen Voruntersuchungen durchgeführt werden. Zu diesen gehören u. a. die genaue Erhebung der Art Ihrer Beschwerden, die körperliche Untersuchung, ein Ruhe-EKG, ein Belastungs-EKG sowie Blutuntersuchungen. Diese Vordiagnostik kann jedoch im Unterschied zur Herzkatheteruntersuchung eine KHK nicht zuverlässig ausschließen.

In unserer aktuellen Studie möchten wir untersuchen, inwieweit sich die Aussagekraft der o. g. Voruntersuchungen verbessern lässt, um zuverlässig festzustellen, ob eine KHK wahrscheinlich oder vernachlässigbar ist. Gelänge dies, wäre in einer Vielzahl von Fällen eine Herzkatheteruntersuchung nicht mehr erforderlich. Hiermit entfielen für den Patienten das Risiko der Untersuchung, zudem wäre die Behandlung kosteneffizienter.

Die Teilnahme an unserer Studie ist für Sie freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen hiervon zurückzutreten. Hieraus entstehen Ihnen in keiner Weise Nachteile. Mit der Beteiligung an der Studie ergeben sich für Sie jedoch keine persönlichen gesundheitlichen Vorteile. Die wissenschaftlichen Daten, die wir bei den geplanten Untersuchungen erheben werden, können zukünftig in der Behandlung von Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung von Nutzen sein. Alle von uns erfassten Informationen werden streng vertraulich und anonym gehandhabt. Sollten bei Ihnen wider Erwarten Komplikationen durch die Studienuntersuchungen auftreten, sind Sie über eine Haftpflichtversicherung materiell abgesichert. Dies bedeutet, dass Ihnen durch finanzielle Einbußen im Krankheitsfalle Ersatzleistungen zustehen. Finanzielle Leistungen für eventuelle Schmerzen, die durch die Studienuntersuchungen verursacht sind, sind hiervon jedoch ausgeschlossen. Ebenso sind keine Wegeunfälle versichert.

Studienablauf

Unter Zuhilfenahme moderner Laborparameter, die wir vor und nach Durchführung eines Belastungs-EKG's durch Blutentnahmen bestimmen, soll die diagnostische Vorhersagekraft des Belastungs-EKG's maßgeblich erhöht werden. Das Belastungs-EKG ist hierbei ein Standardverfahren in der koronaren Diagnostik und sollte bei jedem Patienten mit dem Verdacht auf eine KHK veranlasst werden. Insbesondere wenn Beschwerden wie Brustschmerzen, Atemnot und Leistungsminderung nur unter körperlicher Belastung auftreten, ergeben Untersuchungen wie das Ruhe-EKG im beschwerdefreien Zustand nur unzureichenden Aufschluss. Ein Belastungs-EKG dient dazu, unter ärztlicher Aufsicht die Leistungsgrenze zu ermitteln, bei der die Krankheitssymptome auftreten. Gleichzeitig ermöglichen Messwerte zur Herz- und Kreislauffunktion Rückschlüsse auf die Ursache der Beschwerden.

Ablauf des Belastungs-EKG's

Zunächst wird ein Ruhe-EKG abgeleitet. Dann werden spezielle Elektroden auf Ihre Haut befestigt, die über den gesamten Belastungszeitraum hinweg die Herzfunktion messen. Weiterhin wird an einem Ihrer Oberarme eine Manschette angebracht, um den Blutdruck zu erfassen. Für die erforderlichen Blutentnahmen legt Ihnen vor Beginn der Untersuchung ein Arzt eine Venenverweilkanüle, aus der vor, unmittelbar

nach sowie drei Stunden nach Ende des Belastungs-EKG's Blutproben entnommen werden.

Die körperliche Belastung erfolgt an einem Fahrradergometer in sitzender Position. Unsere Mitarbeiter informieren Sie genau darüber, wie Sie sich während der Untersuchung verhalten sollen. Teilen Sie uns bitte sofort mit, falls Engegefühl oder Schmerzen in der Brust, Atemnot oder sonstige Beschwerden auftreten.

Nach Abschluss der Belastungsphase wird das EKG noch einige Minuten lang aufgezeichnet, um auch Beschwerden, die Sie nach der Belastung verspüren, in die Beurteilung der Untersuchungsergebnisse einfließen zu lassen. Das können Atemnot, Erschöpfungsgefühle, Muskelermüdung, Herzstolpern oder auch ein Druck- oder Engegefühl hinter dem Brustbein oder in der Brust sein.

Welche Komplikationen können auftreten?

Ein Belastungs-EKG stellt eine Routineuntersuchung dar. Durch die Anfertigung des EKG's selbst können keine Gefahren entstehen. Mögliche Komplikationen sind selten und haben Ihre Ursache ausschließlich in der körperlichen Anstrengung. Sie könnten also auch bei einer entsprechenden Belastung im Alltag auftreten, wo eine ständige Überwachung und eine sofortige Behandlungsmöglichkeit wie im EKG-Labor nicht besteht. Bei fortgeschrittener Herzerkrankung ist das Risiko für Komplikationen erhöht. Todesfälle sind – auch bei schweren Herzerkrankungen – dennoch extreme Ausnahmen.

Möglich sind:

- leichter Muskelkater am Tag nach der Untersuchung;
- Herzrhythmusstörungen (Herzstillstand, Kammerflimmern), die sofortige Wiederbelebungsmaßnahmen erfordern;
- sehr selten plötzliche Lungenstauung infolge einer Herzschwäche durch die starke Belastung. Mittels Sauerstoff und Medikamenten kann meist sofort gut geholfen werden;
- sehr selten Kollaps mit entsprechender Verletzungsgefahr, falls es zu einem Sturz kommt (z.B. Prellung, Verrenkung);
- sehr selten Herzinfarkt, der die übliche Behandlung auf einer Intensivstation erfordert.

Sie sind aufgrund Ihrer Beschwerden und den Ergebnissen der Voruntersuchungen für eine Herzkatheteruntersuchung vorgesehen. Im Rahmen dieser Untersuchung ist

die Anlage einer Venenverweilkanüle standardmäßig erforderlich. Somit wird an sich kein zusätzlicher Eingriff vorgenommen.

Die Kanüle wird in eine der großen Unterarmvenen gelegt. Unter fachgerechter Durchführung einer venösen Punktions mit Verwendung steriler Einwegprodukte sind Komplikationen in sehr geringem Maße zu erwarten.

Mögliche Risiken sind:

- Verletzung von Blutgefäßen (Arterien oder Venen), die zu Blutungen führen können, jedoch äußerst selten Blutübertragungen erfordern oder/und operativ gestillt werden müssen. Bei Blutübertragungen kann es in sehr seltenen Fällen zur Infektion mit Krankheitserregern, z. B. Hepatitis-Viren (Folge Leberentzündung), extrem selten mit HIV (Spätfolge AIDS) und/oder anderen gefährlichen Erregern kommen;
- Kreislaufreaktionen bis hin zum Kreislaufkollaps durch den Schmerzreiz und damit einhergehender Verletzungsgefahr;
- hauptsächlich lokale, bakterielle Infektionen mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit einer systemischen Infektion;
- Venenentzündungen, lokale Gerinnselbildung, jedoch ohne wesentliche Gefahr der Gerinnselverschleppung (Embolie);
- Verletzungen von Hautnerven oder von umliegenden Gewebestrukturen.

Alles in allem ist die venöse Punktions zur Anlage der Venenverweilkanüle zur Gewinnung der Blutproben nebenwirkungsarm, sodass keine bedeutenden Nachteile durch die zusätzlichen Untersuchungen zu erwarten sind.

Informationen an den Arzt

Bitte beantworten Sie folgende Fragen mit ja oder nein:

1. Lagen oder liegen folgende Krankheiten vor:

- | | |
|---|-----------|
| • Herzinfarkt | Ja / Nein |
| • Herzrhythmusstörungen | Ja / Nein |
| • Herzklappenfehler | Ja / Nein |
| • Herzschwäche (Herzinsuffizienz) | Ja / Nein |
| • Herzschrittmacher-/Defibrillator-Implantation | Ja / Nein |
| • Wiederbelebung nach Herzsstillstand | Ja / Nein |

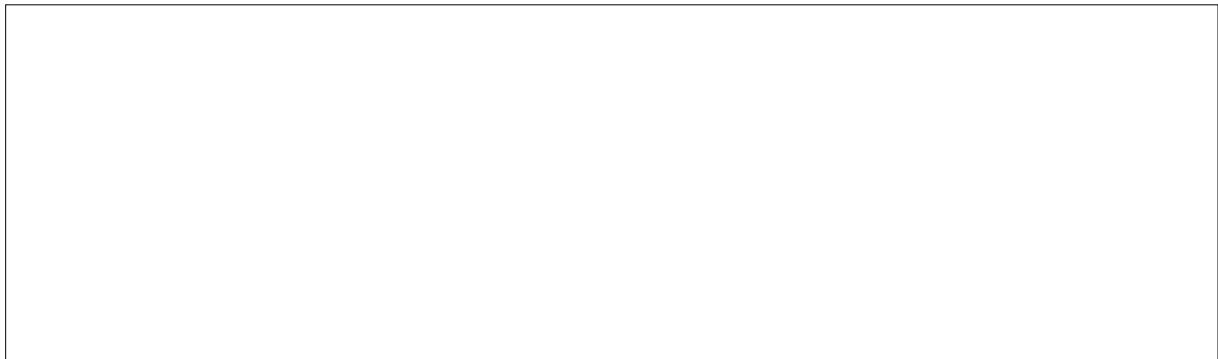
2. Leiden Sie an folgenden Krankheiten:

- | | |
|-----------------|-----------|
| • Bluthochdruck | Ja / Nein |
|-----------------|-----------|

- arterielle Verschlusskrankheit der Beine (pAVK) Ja / Nein
 - Schlaganfall Ja / Nein
 - sonstige Krankheiten Ja / Nein
3. Leiden Sie an:
- einem fiebigen Infekt Ja / Nein
4. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Wenn ja, teilen Sie diese bitte dem Arzt mit. Ja / Nein
5. Besteht eine erhöhte Blutungsneigung (z. B. Nasen-/Zahnfleischbluten, häufig blaue Flecken, Nachbluten nach Operationen, bei Zahnbehandlungen, kleineren Wunden), oder gibt es in der Blutsverwandschaft eine Anlage dazu? Waren Blutübertragungen nötig? Ja / Nein
6. Bestehen Unverträglichkeiten/Allergien (z.B. auf Latex, Pflaster, Medikamente, Nahrungs- oder Kontrastmittel)? Ja / Nein

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch

(z.B. Individuelle Risiken und mögliche Komplikationen; spezielle Fragen des Patienten; Betreuungsfall)



Ort/Datum/Uhrzeit

Unterschrift der Ärztin/ des Arztes

Nur im Falle einer Ablehnung der Untersuchung

Die vorgeschlagene Untersuchung wurde nach dem ausführlichen Aufklärungsgespräch abgelehnt.

Ort/Datum/Uhrzeit

Unterschrift der Ärztin/ des Arztes

Unterschrift der Patientin/des Patienten/ ggf. des Zeugen

Einwilligungserklärung

Über die geplante Untersuchung sowie evtl. erforderliche Behandlungsmaßnahmen im Falle einer Komplikation hat mich Frau/Herr Dr.

in einem Aufklärungsgespräch ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Untersuchung, über persönliche Risiken und mögliche Komplikationen, die in diesem Bogen nicht erwähnt sind, sowie deren Behandlung stellen.

Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die Teilnahme an dieser Untersuchung zu Studienzwecken absolut freiwillig ist, und ich jederzeit ohne Angabe von Gründen hiervon zurückzutreten kann und mir hieraus in keiner Weise Nachteile entstehen.

Mir ist bewusst, dass mir keine persönlichen gesundheitlichen Vorteile durch die Teilnahme an der Studie entstehen. Die wissenschaftlichen Daten, die bei den geplanten Untersuchungen erhoben werden, können jedoch zukünftig in der Behandlung von Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung von Nutzen sein. Meine erfassten Informationen werden streng vertraulich und anonym gehandhabt.

Weiterhin wurde ich informiert, dass ich im Falle von Komplikationen durch die Studienuntersuchungen materiell über eine Haftpflichtversicherung abgesichert bin. Finanzielle Leistungen für eventuelle Schmerzen, die durch die Studienuntersuchungen verursacht sind, sind hiervon jedoch ausgeschlossen. Ebenso sind keine Wegeunfälle versichert.

Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich genügend informiert und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die geplante Untersuchung ein.

Ort/Datum/Uhrzeit

Unterschrift Patientin/Patienten

Anl. 2: Kontraindikationen zur Belastungsuntersuchung¹⁷

Absolute Kontraindikationen

- Akuter Myokardinfarkt
- Instabile Angina pectoris
- Herzrhythmusstörungen mit Symptomatik und/oder eingeschränkter Hämodynamik
- Symptomatische schwere Aortenstenose
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Akute Lungenembolie
- Akute Myokarditis
- Akute Perikarditis
- Akute Aortendissektion

Relative Kontraindikationen

- Hauptstammstenose
- Klappenerkrankungen mäßigen Schweregrades
- Bekannte Elektrolytstörungen
- Arterielle Hypertonie (RR > 200 mmHg _{syst}, > 110 mmHg _{diast})
- Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie
- Hypertrophe Kardiomyopathie und andere Formen der Ausflussbahnobstruktion
- Höhergradige AV-Blockierungen
- Physische und/oder psychische Beeinträchtigungen