

# Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Zum Nutzen der sogenannten  
"hochsensitiven" kardialen  
Troponinbestimmung in der  
klinischen Routine**

Mair J

*Journal für Kardiologie - Austrian*

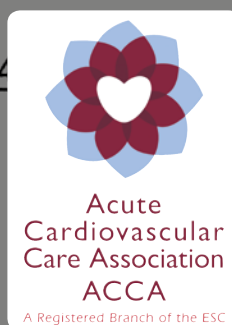
*Journal of Cardiology 2010; 17*

*(9-10), 343-350*

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Die meistgelesenen Artikel



## Journal für Kardiologie

## Zeitschrift für Gefäßmedizin



## Journal für Hypertonie

# Zum Nutzen der sogenannten „hochsensitiven“ kardialen Troponinbestimmung in der klinischen Routine

J. Mair

**Kurzfassung:** Die Bestimmung des kardialen Troponins ist der goldene Standard in der Labor Diagnostik des akuten Koronarsyndroms und hat schon seit vielen Jahren die Kreatinkinase-MB-Bestimmung in den Richtlinien der kardiologischen Fachgesellschaften verdrängt. In der ursprünglichen Überarbeitung der Diagnosekriterien eines akuten Myokardinfarktes aus dem Jahr 2000 wurden sehr hohe Ziele an die Präzision der Troponintests im unteren Messbereich formuliert (Variationskoeffizient < 10 % an der oberen Normgrenze, die abweichend vom gängigen Standard in der Labormedizin nicht als 97,5 %, sondern als 99-%-Perzentile der Messergebnisse in der Referenzpopulation definiert wurde), die zu diesem Zeitpunkt von keinem Routinetest erreicht werden konnten. Diese Kriterien, die auch in der universellen Definition des Herzinfarktes von 2007 bestätigt wurden, waren jedoch der Ausgangspunkt zur Entwicklung immer sensitiverer und präziserer Troponintests. Mittlerweile sind die ersten „hochsensitiven“ Tests zugelassen worden, die diese hohen Anforderungen an die Messgenauigkeit erfüllen. Diese analytischen Verbesserungen führten zu einer höheren klinischen frühen Sensitivität in der Infarkt Diagnostik, allerdings auf Kosten der klinischen Spezifität für das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms. Mit diesen Tests kann im Gegensatz zu den älteren Testgenerationen auch bei einem Großteil von klinisch offensicht-

lich Herzgesunden das kardiale Troponin im Blut nachgewiesen werden, der Anteil jener Patienten ohne akutes Koronarsyndrom aber mit nachweisbarem Troponin nimmt deutlich zu. Daher wird die Interpretation der Messergebnisse sicherlich nicht leichter und serielle Blutabnahmen zur Differenzierung akuter und chronischer Myokardschädigung bei leicht erhöhten Werten werden im klinischen Alltag noch wichtiger als bisher. Ebenso wichtig ist es, einen positiven Troponinwert nicht mit dem Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms gleichzusetzen, diese Diagnose erfordert die Synthese von Klinik, EKG, Bildgebung und dem Troponinmessergebnis. Zahlreiche weitere Ursachen für akute und chronische Myokardschädigungen müssen beachtet werden.

**Abstract: Utility of "High-sensitive" Troponin in Clinical Practice.** Measurement of cardiac troponin has become the criterion standard in the laboratory diagnosis of acute coronary syndromes and replaced creatine kinase MB in this indication in the guidelines of cardiological societies. In the redefinition of acute myocardial infarction from 2000 high goals on the analytical precisions of troponin assays in the low measuring range were formulated (total coefficient of variation of < 10 % at the upper reference limit which was set instead of the usually used 97.5 % percentile as the 99 % percentile of con-

centrations measured in the reference population). At this time no troponin assay met these criteria. However, these criteria which were confirmed in the universal definition of acute myocardial infarction of 2007 initiated the development of increasingly more sensitive and precise assays, and in the meantime first "high-sensitive" assays which meet these criteria are available for routine testing. These analytical improvements lead to a higher early sensitivity of troponin for the diagnosis of acute myocardial infarction, however at the price of reduced specificity for the presence of an acute coronary syndrome. In contrast to previous assay generation high-sensitive troponin assays detect troponin in the majority of the apparently healthy reference population and the proportion of patients with increased troponin without acute coronary syndrome increased markedly as well. Consequently the interpretation of troponin results in clinical routine is becoming more complex and serial measurements will become increasingly important to differentiate acute from chronic myocardial damage. It is important to consider that the diagnosis of an acute myocardial infarction still requires the synthesis of clinical history, ECG, imaging, and the troponin test result, and the variety of additional causes of acute and chronic myocardial damage must be kept in mind as well. **J Kardiol 2010; 17: 343–50.**

## ■ Einleitung

Die Entwicklung von Tests zum Nachweis der kardialen Troponine I (cTnI) und T (cTnT) war zusammen mit der Entwicklung von Routinetests zur Bestimmung der natriuretischen Peptide die bedeutendste Neuerung in der Labor Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen der vergangenen Jahrzehnte und war ein entscheidender Durchbruch in der Routinediagnostik. Die Troponinbestimmung ist der „goldene Standard“ in der Labor Diagnostik von akuten Myokardschädigungen geworden [1–3]. Die Troponine gehören zu den regulatorischen Proteinen des quergestreiften Muskels und bilden den Troponinkomplex der dünnen Filamente, bestehend aus TnI, TnT und Troponin C (TnC) [4]. Das Aneinandergleiten der sogenannten dicken und dünnen Filamente der quergestreiften Muskulatur führt zur Muskelkontraktion. Die Troponinkomplexe sind an das Tropomyosin der dünnen Filamente in regelmäßigen Abständen gebunden. TnT ist vor-

wiegend für die Bindung dieses Komplexes an das Tropomyosin der dünnen Filamente verantwortlich. TnI hemmt abhängig von der Kalziumbesetzung des TnC die Aktomyosin-ATPase. Der Troponinkomplex vermittelt die Kalziumaktivierung der Kontraktion und moduliert die kontraktile Funktion des quergestreiften Muskels. Es gibt jeweils 3 TnI- und TnT-Isoformen, eine in den langsamen, eine in den schnellen Skelettmuskelfasern und eine im Myokard. Die unterschiedlichen funktionellen Eigenschaften der Troponinisoformen sind für die unterschiedlichen kontraktile Eigenschaften der verschiedenen Muskelfasertypen mitverantwortlich. Unterschiede in der Struktur der Isoformen ermöglichte die Entwicklung von hochspezifischen Antikörpern zur Bestimmung der cTnI- und cTnT-Isoformen.

Wegen ihrer überlegenen Spezifität sind die Troponine die Labormarker der Wahl bei allen Fragestellungen einer Myokardschädigung bei tatsächlicher oder möglicherweise vorhandener gleichzeitiger Skelettmuskelschädigung, z. B. perioperativer Myokardinfarkt, Infarkt Diagnostik nach Wiederbelebung.

Die analytische Nachweisgrenze und die Messgenauigkeit der Troponintests wurden in den vergangenen Jahren ständig verbessert. Die Einführung einer neuen Troponintestgeneration

Eingelangt am 07. Mai 2010, angenommen am 08. Mai 2010.

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck

**Korrespondenzadresse:** Ao. Univ.-Prof. Dr. Johannes Mair, Universitätsklinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: Johannes.Mair@i-med.ac.at

mit hoher analytischer Sensitivität (im einstelligen Nano-gramm/Liter-Bereich) und einer hohen Messgenauigkeit (totaler Variationskoeffizient  $< 10\%$ ) an der Entscheidungsgrenze (sog. „hochsensitive“ Troponintests) bei gleichbleibender hoher analytischer Spezifität ist sicherlich ein neuerlicher Durchbruch aber auch gleichzeitig eine Herausforderung im klinischen Alltag. Diese hohe Sensitivität kann in der klinischen Praxis aufgrund von unerwarteten geringgradigen Troponinerhöhungen zu Verwirrung führen. Offensichtlich sind geringgradige Myokardnekrosen bei vielen Krankheitsbildern häufiger, als bisher vermutet wurde. Pathophysiologisch sind diese Troponinanstiege meistens gut erklärbar, aus früheren pathologisch-histologischen Untersuchungen sind im Rahmen von Autopsiestudien an diesen Erkrankungen verstorbener Patienten oftmals nur histologisch erkennbare kleine Myokardnekrosen bereits vorbeschrieben. Jedoch konnten diese Myokardnekrosen bisher nicht klinisch erkannt werden. Diese Übersicht gibt einen Überblick zur Interpretation gering erhöhter Troponinwerte in der klinischen Praxis und über den möglichen Nutzen aber auch über Probleme beim Routineeinsatz der „hochsensitiven“ Troponinbestimmungen. Es werden zusätzlich Probleme bei der klinischen Anwendung der neuen Troponintestgeneration erläutert, die sich bei der Umsetzung der universellen Definition des akuten Myokardinfarktes (AMI) von 2007 und dem Einsatz von „hochsensitiven“ Troponintests im klinischen Alltag ergeben können.

### ■ Was macht einen Troponintest zum „hochsensitiven“ Test?

Im Gegensatz zum Marketing der Testhersteller zeichnete sich erst kürzlich ein Expertenkonsensus ab, welche analytischen Kriterien einen „hochsensitiven“ Troponintest auszeichnen (Tab. 1) [5]. Es wird gefordert, dass der totale Variationskoeffizient (VK) an der 99%-Perzentile der Konzentrationen, die in einer Population von Herzgesunden gemessen wurde, weniger als  $10\%$  beträgt. Dadurch sollen Fehlklassifikationen aufgrund von Testungenauigkeiten im untersten Messbereich minimiert werden. Mit Troponintestgenerationen, die diese hohen Anforderungen an die Testpräzision im untersten Messbereich erfüllen, wurde festgestellt, dass im Gegensatz zu früheren Testgenerationen das kardiale Troponin bei den meisten Probanden der Referenzpopulation nun nachgewiesen werden kann [6]. In der Regel kann dabei eine unspezifische Bindung ausgeschlossen werden. Es zirkuliert daher offensichtlich bei vielen Gesunden kardiales Troponin im Blut. Eine allgemein akzeptierte pathophysiologische Erklärung für diese Beobachtung gibt es noch nicht, die Interpretation von geringen Troponinerhöhungen wird jedoch dadurch komplizierter als bisher.

Während weitgehender Konsens zu den analytischen Testkriterien besteht, gibt es noch keine publizierten Guidelines, wie groß die Referenzpopulation sein und wie sie zusammengesetzt sein soll. Dies bestimmt natürlich die 99%-Perzentilenberechnung und somit auch, ob ein Troponintest als „hochsensitiv“ bezeichnet werden darf. Offensichtlich gesunde junge Blutspender sind nicht ideal, es sollte wie üblich auf eine Alters- und Geschlechtsübereinstimmung mit dem Patientenkollektiv geachtet werden, bei dem der Marker in der

**Tabelle 1:** Analytische Kriterien für einen „hochsensitiven“ Troponintest

- Totaler Variationskoeffizient  $< 10\%$  an der 99%-Perzentile der Konzentrationen, die in einer Referenzpopulation gemessen wurden
- Analytische Nachweisgrenze im einstelligen ng/l-Bereich oder niedriger
- Nachweisbares Troponin in mindestens  $> 75\%$  der Referenzpopulation
- Vernachlässigbare Kreuzreaktivitäten mit Skelettmuskeltroponin

Praxis angewendet wird. Jedoch eignen sich Patienten mit bekannten kardialen Erkrankungen oder mit Beschwerden, die auf eine Herzerkrankung hinweisen könnten, ebenso wenig als Referenzpopulation. In der Praxis sind Referenzwertstudien zum Troponin sehr aufwendig, weil zusätzliche teure und aufwendige Untersuchungen zum Ausschluss von subklinischen Herzerkrankungen notwendig sind. Es wird daher von manchen Experten empfohlen, sich auf junge Probanden (z. B.  $< 40$  Jahre) zu beschränken, bei denen der Ausschluss von kardialen Erkrankungen weniger aufwendig ist. Nach statistischen Berechnungen sind mindestens 300 Probanden pro Gruppe (z. B. je 300 Männer und 300 Frauen einer Altersklasse) notwendig, um die 99%-Perzentile mit akzeptabler Genauigkeit berechnen zu können, weil die Berechnung erwartungsgemäß stark durch Ausreißer beeinflusst wird [7].

Eine Klassifikation der kommerziellen Tests anhand von analytischen Kriterien wurde in Referenz [5] publiziert, und analytische Charakteristika kommerzieller Troponintests sind unter [www.ifcc.org](http://www.ifcc.org) („Committee on the Standardization of Markers of Cardiac Damage“) zu finden. Troponintests mit einem VK von  $> 20\%$  im Bereich der 99%-Perzentile sollen in der Routinediagnostik aufgrund eines relevanten Risikos der Falschklassifikation von Patienten nicht mehr eingesetzt werden, weil es bereits einige analytisch deutlich präzisere kommerzielle Troponintests am Markt gibt [5].

### ■ Universelle Definition des akuten Myokardinfarktes von 2007

Die 5 Typen des AMI nach der universellen Definition des AMI von 2007 sind in Tabelle 2 zusammengefasst [2]. Nach wie vor gilt, wie in den WHO-Kriterien von 1979 bereits festgelegt wurde, dass mindestens 2 von den folgenden Kriterien, das sind passende Klinik, Ischämienachweis im EKG, Labornachweis oder Nachweis der Myokardschädigung mittels Bildgebung, vorliegen müssen, um von einem akutem Myokardinfarkt (AMI) sprechen zu können. Bei Patienten mit infarkttypischem Aufnahme-EKG (ST-Streckenhebungen, STEMI) spielen Laborbestimmungen im Rahmen der Diagnostik nur eine untergeordnete Rolle, weil die Diagnose primär klinisch gestellt wird und sich alle therapeutischen Entscheidungen danach richten. Therapeutische Entscheidungen dürfen nicht durch Warten auf Troponinmessergebnisse verzögert werden. Im Gegensatz dazu ist die Troponinbestimmung ein wesentlicher Bestandteil der Non-STEMI-Diagnostik. Ein sicher pathologischer Troponinmesswert oder besser – wie gefordert – eine dokumentierte Kinetik genügt bei passender Klinik oder passendem EKG-Befund, um die Diagnostikriterien eines AMI zu erfüllen. Der verlässliche Aus-

**Tabelle 2:** Klinische Klassifikation verschiedener Typen von Myokardinfarkt entsprechend der universellen Definition von 2007. Nach [2].

Typ I	Spontaner Myokardinfarkt als Folge einer Ischämie im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms, verursacht z. B. durch Plaqueruptur
Typ II	Sekundärer Myokardinfarkt als Folge einer Ischämie bei erhöhtem Sauerstoffbedarf oder vermindertem Angebot, z. B. Koronarspasmus, Koronarembolie, anhaltende Arrhythmien, hypertensive Blutdruckentgleisung, hämorrhagischer Schock
Typ III	Plötzlicher Herztod mit entsprechendem Autopsiebefund oder passender Klinik und passendem EKG-Befund (erhöhtes Troponin für die Diagnose nicht erforderlich)
Typ IV	Myokardinfarkt im Rahmen einer Koronarintervention IVa: Troponinanstieg nach elektiver Intervention > 3-fachen Normwert IVb: Akute Stentthrombose dokumentiert durch Angiographie oder Autopsie
Typ V:	Myokardinfarkt im Zusammenhang mit einer Bypassoperation Troponinanstieg > 5-fachen Normwert nach elektiver Operation mit Ischämiezeichen im EKG oder Bildgebung oder angiographischer Nachweis eines Graft- oder nativen Koronararterienverschlusses

schluss eines AMI erfordert, dass die Troponinmesswerte auch nach 6–12 Stunden nach Beginn der Symptome negativ bleiben, ohne dass die Patienten im Beobachtungszeitraum neuerlich Angina-pectoris-Beschwerden hatten. Dieser Zeitraum kann wahrscheinlich bei Verwendung von „hochsensitiven“ Tests nach ersten Ergebnissen verkürzt werden. In der Studie von Keller et al. wurden alle Herzinfarkte 3 Stunden nach Notaufnahme diagnostiziert [8], dies muss jedoch durch weitere Studien untermauert werden. Auf einen Belastungstest kann auch durch die Einführung eines hochsensitiven Troponintests nicht verzichtet werden. Die wichtigste Änderung bezüglich des kardialen Troponins in den 2007 publizierten Richtlinien ist die einheitliche Empfehlung eines einzigen Grenzwertes, der 99-%-Perzentile der Messwerte einer Referenzpopulation, jedoch mit Nachweis einer Kinetik (signifikanter Anstieg und/oder Abfall bei subakuter Präsentation) im Zeitverlauf (z. B. 3 Stunden später). Mit dieser weiteren Absenkung der Troponinentscheidungsgrenze wird eine weitere, oftmals zu wenig beachtete Empfehlung der Guidelines immer wichtiger, wonach ein eindeutiger Troponinanstieg in seriellen Blutabnahmen dokumentiert werden muss, um von einer akuten Myokardschädigung sprechen zu können.

■ **Erste klinische Ergebnisse mit „hochsensitiven“ Troponintests und zu erwartende Probleme bei der Umsetzung der universellen Myokardinfarktklassifikation mit „hochsensitiver“ Troponinbestimmung in der klinischen Praxis**

Der früh freisetzbare Pool der Troponine führt zu einer raschen Freisetzung während der Frühphase der Myokardnekrose, während die protrahierte Troponinfreisetzung auch eine sensitive Diagnosestellung bei verzögerter Einlieferung der Patienten und eine Abschätzung der Infarktgröße erlaubt. Durch die analytischen Verbesserungen der Signal-to-noise-

**Tabelle 3:** Diagnostische Genauigkeit der „hochsensitiven“ verglichen mit der Standardtroponinbestimmung in der Frühdiagnostik des akuten Myokardinfarktes. Nach [8, 10].

	Sensitivität	Spezifität	ppW	npW
<b>hs cTnT bei Notaufnahme</b>	95	80	50	99
Standard-cTnT bei Notaufnahme	72	97	85	94
<b>hs cTnI &lt; 3h nach SB</b>	84	93	82	94
Standard-cTnI < 3h nach SB	55	96	83	85
Myoglobin < 3h nach SB	62	88	64	87
<b>hs cTnI &lt; 6h nach SB</b>	87	92	79	95
Standard-cTnI < 6 h nach SB	62	95	81	88
Myoglobin < 6 h nach SB	62	87	60	88

Alle Angaben in %  
ppW: positiver prädiktiver Wert; npW: negativer prädiktiver Wert;  
hs: hochsensitiv; cTnT: kardiales Troponin T; cTnI: kardiales Troponin I; h: Stunden; SB: Schmerzbeginn.

Ratio und der Messpräzision steigt auch die diagnostische Sensitivität in der Frühphase des AMI, wodurch die zusätzliche Myoglobinbestimmung nicht mehr notwendig ist [8–10]. Die erste Pilotstudie zu diesem Thema zeigte, dass ca. 50 % mehr AMI zum Zeitpunkt der Notaufnahme diagnostiziert werden konnten, dadurch dass das cTnI mit einem „hochsensitiven“ verglichen mit einem weniger sensitiven cTnI-Test gemessen wurde [9]. Große klinische Studien konnten eine dem Myoglobin vergleichbare oder sogar höhere frühe Sensitivität bei höherer Spezifität zeigen [8, 10]. In diesen Studien betrug die frühe Sensitivität des „hochsensitiven“ Troponins bei Aufnahme bis zu 95 %, verglichen mit ca. 70 % des herkömmlichen Troponintests (Tab. 3). In allen Studien wurde aber eine niedrigere klinische Spezifität für das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms (AKS) gefunden, weil die Inzidenz von Troponinanstiegen im Rahmen anderer kardialer und nicht-kardialer Erkrankungen (Tab. 3, 4) erwartungsgemäß ebenso zunimmt und der positive prädiktive Wert damit deutlich abnimmt. Häufigere Troponinanstiege wurden mit „hochsensitiven“ Tests vor allem bei Aortendissektion, dekompensierten Vitien oder dekompensierter Herzinsuffizienz anderer Genese, Lungenembolie oder Myokarditis gefunden [8]. Insgesamt verbesserte sich jedoch die diagnostische Genauigkeit der Troponinbestimmung in der AMI-Frühdiagnostik mit einer Fläche unter der „Receiver operating characteristics“-Kurve von > 0,9 verglichen mit 0,7–0,8 (der ideale Test hat eine Fläche von 1,0, der wertlose eine Fläche von 0,5 oder weniger) des herkömmlichen Tests insbesondere in den ersten 4 Stunden nach Schmerzbeginn [10]. Zusammenfassend zeigen „hochsensitive“ Troponintests bereits zum Zeitpunkt der Notaufnahme eine sehr gute Genauigkeit in der Herzinfarkt Diagnostik auch bei Patienten, die sich kurz nach Beginn der Symptomatik präsentieren. Allerdings lag in einer großen Studie [8] die diagnostische Sensitivität eines „hochsensitiven“ Troponintests 6–12 Stunden nach Schmerzbeginn nur bei ca. 95 % und erreichte erst ab 12 Stunden nach Beginn der Symptomatik 100 %.

Durch die Einführung der „hochsensitiven“ Troponintests und die konsequente Umsetzung der Richtlinien in der Praxis wird sicherlich die Prävalenz des Non-STEMI scheinbar wei-



**Tabelle 4:** Troponinanstiege ohne akutes Koronarsyndrom

- Durch Koronardurchblutungsstörung verursachte Myokardischämie anderer Ursache
  - Koronarspasmen
  - Aortendissektion mit Koronarostienbeteiligung
  - Vaskulitis mit Beteiligung der Koronargefäße (z. B. systemischer Lupus erythematodes, Kawasaki-Syndrom)
- Sekundäre Myokardischämie
  - Schock (z. B. Blutung)
  - Anhaltende Tachykardie oder Bradykardie ohne Koronarstenosen
  - Kohlenmonoxid-Intoxikation
  - Hypertensive Krise (insbesondere bei LV-Hypertrophie)
  - Intoxikation mit Sympathomimetika (z. B. Kokain) oder zentral nervös ausgelöster „sympathetical storm“ bei schwerer ZNS-Schädigung (z. B. Subarachnoidalblutung\*, ischämischer Insult\*, intrazerebrale Blutung\*)
- Zunahme der Myokardwandspannung und -überdehnung mit vorwiegend subendokardialer myokardialer Durchblutungsstörung
  - Herzinsuffizienz (Rechts- und/oder Linksinsuffizienz)\*
  - Häodynamisch wirksame Pulmonalembolie (Ursache des Troponinanstiegs meist multifaktoriell)\*
  - Dekompensierte Vitien (z. B. Aortenklappen-Stenose\*)
  - Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie\*
- Unbekannte oder multifaktorielle Ursachen
  - Chronische Niereninsuffizienz, Endstadium\*
  - Nach extremem Ausdauersport
  - Tako-Tsubo-Kardiomyopathie („apical ballooning“)
  - Peripartum-Kardiomyopathie
  - Präeklampsie und Eklampsie
  - Nach generalisierten epileptischen Anfällen
- Trauma
  - Myokardkontusion
  - Mehrfache Defibrillationen
  - Interventionen am Herzen (z. B. Herzoperationen, Myokardbiopsie, RF-Ablation)
- Kompression bei Infiltration
  - z. B. Amyloidose\*, Sarkoidose, Hämochromatose
- Entzündlich/immunmediert
  - Myokarditis
  - Post HTX, Abstoßung
- Toxisch/metabolisch
  - z. B. Adriamycin, 5-Fluorouracil, Herceptin, Zyanidintoxikation, Sepsis (Ursache des Troponinanstiegs meist multifaktoriell)\*, Schlangen- und Skorpiongifte, ausgedehnte Verbrennungen\*, Niereninsuffizienz (toxisch mitverursacht)\*
- Rhabdomyolyse mit kardialer Beteiligung\*

\* Krankheitsbilder, bei denen die Bedeutung der Troponinbestimmung zur Risikostratifizierung bereits gezeigt und publiziert wurde. Bei vielen aufgelisteten Erkrankungen besteht eine multifaktorielle Genese. Oft ist eine sekundäre Myokardischämie mitbeteiligt oder die genaue Pathogenese noch ungeklärt. Dies macht die Umsetzung der universellen AMI-Definition mit der Diagnose des Typ-II-Myokardinfarktes in der klinischen Routine so schwierig – mit Ausnahme der in Tabelle 2 und unter den ersten beiden Punkten dieser Tabelle aufgelisteten typischen Fällen der klinisch offensichtlichen primären oder sekundären Myokardischämie. Bei nicht offensichtlicher Myokardischämie sollte eine akute Myokardschädigung im Rahmen der aufgelisteten Grunderkrankungen diagnostiziert werden. LV: linker Ventrikel; ZNS: zentrales Nervensystem; HTX: Herztransplantation.

ter ansteigen [11]. Jedoch fällt es bereits bisher vielen Kardiologen schwer, Patienten, die bisher als an instabiler Angina pectoris leidend klassifiziert wurden, mit der Diagnose Myokardinfarkt mit all ihren psychologischen, versicherungsmäßigen und möglicherweise Arbeitsplatzkonsequenzen zu konfrontieren. Daher stößt die Umsetzung der Richtlinie von

2007 bereits jetzt in der klinischen Praxis oft auf Widerstand. Es muss jedoch betont werden, dass klinische Daten bei Hochrisikopatienten mit AKS (Angina-pectoris-Beschwerden und EKG-Dynamik) zeigen, dass jedes mit früheren Testgenerationen nachweisbare Troponin ein Risikomarker ist, und dass die Prognose der AKS-Patienten mit der Höhe des Troponinwerts korreliert [12]. Dies muss jedoch für ausschließliche Anstiege mit „hochsensitiven“ Troponintests bei nicht nachweisbarem Troponin gemessen mit herkömmlichen Tests erst noch gezeigt werden.

Ein weiterer in der Praxis immer wieder beobachteter Fehler ist, einen positiven Troponinwert automatisch mit einem AKS gleichzusetzen. Es ist wichtig zu betonen, dass Troponinanstiege zwar Myokardnekrosen aufzeigen, jedoch nichts über die Ursache ihrer Entstehung aussagen können (Tab. 4). Wie bereits erwähnt, liegt ein AMI nur bei gleichzeitig passender Klinik und/oder passendem EKG oder Imaging-Befund vor. Es gibt zahlreiche weitere Ursachen für akute, zum Teil nur minimale Myokardschädigungen, die nicht vernachlässigt werden dürfen (z. B. häodynamisch wirksame Pulmonalembolien, sekundäre Ischämien, traumatische und toxische oder entzündliche Myokardschädigungen) (Tab. 4). Bei vielen dieser Krankheitsbilder konnte bereits eine prognostische Bedeutung der Troponinwerte gezeigt werden. Der Anteil der Patienten mit in Tabelle 4 angeführten Erkrankungen und erhöhten Troponinwerten wird bei Bestimmung mit „hochsensitiven“ Tests weiter zunehmen und die Spezifität für das Vorliegen eines AKS weiter abnehmen [8, 10]. Dies ist eine große Herausforderung bei der Anwendung der neuen Testgeneration in der klinischen Routine.

Ein besonderes Problem in der klinischen Praxis ist die Diagnose des Typ-II-Infarktes nach der Klassifikation von 2007 wenn nicht offensichtliche, typische in Tabelle 2 oder unter den ersten beiden Punkten der Tabelle 4 angeführte Ursachen einer sekundären Myokardischämie vorliegen. Daher wird diese Klassifikationen vielfach nicht konsequent in der Routine verwendet. Beispielsweise sträuben sich viele Kliniker, einen Patienten mit bekannter dilatativer Kardiomyopathie und Troponinanstiegen im Rahmen einer akuten kardialen Dekompensation als Typ-II-Infarkt zu klassifizieren, auch wenn höchstwahrscheinlich eine sekundäre subendokardiale Ischämie die Ursache der Troponinfreisetzung ist. Zusätzlich werden nicht-signifikante Koronarstenosen bei sekundärer Myokardischämie relevant, und vielfach wird eine Koronarangiographie notwendig, um signifikante Koronarstenosen auszuschließen, falls ein rezenter Koronarstatus nicht bekannt ist. Bei vielen in der Tabelle 4 angeführten Erkrankungen ist eine sekundäre kardiale Ischämie mitbeteiligt, aber oft nicht die alleinige Ursache der Myokardnekrose und zusätzlich ist oft die genaue Pathogenese der Myokardschädigung noch nicht ausreichend bekannt. Bei diesen Patienten sollte kein Typ-II-Infarkt diagnostiziert werden, sondern eine akute, sekundäre, meistens nur geringgradige Myokardschädigung im Rahmen der Grunderkrankung.

Nach perkutanen Koronarinterventionen (PCI) und Herzoperationen sind geringgradige Troponinanstiege häufig auch in klinisch völlig komplikationslosen Fällen zu finden. Es stellt sich im klinischen Alltag oft die Frage, ob der Anstieg

so hoch ist, dass er als Komplikation bewertet werden muss, oder ob er ignoriert werden darf. Nach PCI kann es durch distale Embolisation von Plaqueanteilen oder intrakoronaren Thromben oder durch Seitenastverschlüsse bzw. vorübergehende Seitenastperforationsstörungen zu Myokardnekrosen kommen [13]. Nach Bypasschirurgie werden trotz aller kardioprotektiven Maßnahmen durch globale Myokardischämie oder im Falle von Kardiotomien durch das chirurgische Trauma selbst kleine Troponinmengen auch bei klinisch völlig komplikationslosen Verläufen freigesetzt [14]. Zudem sind die therapeutischen Konsequenzen der Diagnose eines Typ-IVA-Infarktes derzeit bis auf eine ohnehin durchgeführte optimale postinterventionelle medikamentöse Therapie noch unklar. Ein weiteres Problem in der klinischen Anwendung der universellen AMI-Klassifikation ist nun die Wahl der recht niedrigen Grenzwerte für die Troponinanstiege beim Typ-IVA- und Typ-V-Infarkt (Tab. 2). Diese Werte beruhen hauptsächlich auf Expertenkonsensus, wobei von normalen Ausgangswerten ausgegangen wird. Es wurde sowohl nach elektiver PCI und Bypassoperationen gezeigt, dass Troponinanstiege prognostisch relevant sind [13–16], jedoch traf dies in vielen Studien nur für höhere Anstiege als die gewählten Grenzwerte zu. Weiters wird in den Richtlinien nicht erläutert, auf welchen Zeitpunkt nach der Intervention bzw. der Operation sich diese empfohlenen Grenzwerte beziehen. Da es sich bei einer Myokardschädigung immer um einen dynamischen Prozess handelt, sind die Troponinwerte und somit natürlich auch die Entscheidungsgrenzen zeitabhängig. Der optimale Zeitpunkt für die Blutabnahme zur Risikostratifizierung nach PCI liegt zwischen 12 und 24 Stunden nach einer elektiven Intervention, nach Herzoperationen wahrscheinlich am 1. postoperativen Tag oder danach (noch nicht ausreichend untersucht). Für die „hochsensitiven“ Troponinwerte nach PCI und Bypasschirurgie gibt es zurzeit keine klinischen Daten, die empfohlenen Entscheidungsgrenzen sind daher nur mit großem Vorbehalt für die neue Troponintestgeneration anzuwenden. Unspezifische Repolarisationsstörungen im perioperativen EKG, die vereinbar mit dem Vorliegen einer Myokardischämie sind, sind leider nach Herzoperationen häufig. Nach Bypassoperationen ist zudem zu beachten, dass der unvermeidbare Troponinanstieg bei klinisch völlig komplikationslosen Operationen stark von der Art des Eingriffs abhängt (z. B. konventionelle Bypassoperation, Off-pump-Bypassoperation, kombinierte Bypassoperation mit Klappenersatz oder -rekonstruktion).

### ■ Wie ist eine signifikante Änderung des Troponins im Zeitverlauf definiert?

Für die Entscheidung, ob ein akuter Myokardschaden vorliegt, ist es essenziell, auf eine Troponinkinetik in 2 z. B. im Abstand von 3–6 Stunden abgenommenen Blutproben zu achten. Bei der Entscheidung, welche Troponinmesswertänderungen als signifikant zu bewerten sind, spielt natürlich der VK im jeweiligen Messbereich eine entscheidende Rolle. Bei hohem VK im unteren Testmessbereich sind natürlich nur entsprechend große Anstiege klinisch relevant und als Zeichen einer akuten Myokardschädigung zu werten. Obwohl es bisher nur eine einzige publizierte Studie [17] zur biologischen Variabilität des cTnI innerhalb von 4 Stunden (ca. 10 %) und von Woche zu Woche (ca. 14 %) bei 12 bzw. 17 Gesunden

gibt, die mit einem „ultra-sensitiven“ cTnI-Forschungstest durchgeführt wurde (Nachweisgrenze 0,2 ng/l, ca. 10× höhere analytische Sensitivität als alle derzeit kommerziell erhältlichen Troponintests), könnte es bei Nachweis einer klinischen Relevanz der biologischen Variabilität des kardialen Troponin bei Messungen mit „hochsensitiven“ Routinetests innerhalb eines Tages oder von Tag zu Tag in Zukunft auch notwendig sein, dass bei Werten im Normbereich oder nur leicht erhöhten Werten (< 2-fache des oberen Normwertes) neben der analytischen auch die biologische Variabilität bei der Interpretation von Zeitverläufen berücksichtigt werden muss. Aus den biologischen (ca. 10 % innerhalb von 4 h) und analytischen Variabilitäten (ca. 8 %), die mit diesem cTnI-Test gefunden wurden, wurde berechnet, dass bei Werten im Referenzbereich oder nur marginal erhöhten Werten nur cTnI-Anstiege > 50 % als relevant betrachtet werden dürfen [17]. Die bisher nur für cTnI verfügbaren Daten, die nicht ohne weiteres auf cTnT ohne Verifikation übertragen werden dürfen, zeigen, dass die Variabilität zwischen einzelnen Probanden (ca. 60 %) deutlich höher ist als die intraindividuelle Variabilität.

Zusammenfassend sollten bis zur weiteren Klärung dieser Sachlage bei Troponinzeitverläufen im Normbereich oder bei nur gering erhöhten Werten (< 2-fache des oberen Normwertes) lediglich Änderungen um > 50 % des Ausgangswertes als signifikant betrachtet werden. Bei höheren Troponinwerten spielt die biologische Variabilität keine oder eine vernachlässigbare Rolle, weil von einer Myokardschädigung und somit von einem dynamischen Prozess ausgegangen werden kann. In diesem Fall ist die Konzentration höher und der analytische Variationskoeffizient auch niedriger als im unteren Messbereich des Tests, und daher können Änderungen um > 20 % schon als relevant betrachtet werden [18].

### ■ Sind kardiale Troponine Nekrosemarker?

Während der Nachweis von mitochondrialen Enzymen (z. B. mitochondriale Kreatinkinase [CK] oder mitochondriale Aspartat-Aminotransferase, Glutamatdehydrogenase) im Blut und die protrahierte Freisetzung von Strukturproteinen (z. B. Troponine, Myosine) über mehrere Tage als sichere Zeichen der Myokardnekrose gelten, wird immer wieder die Frage aufgeworfen, ob geringe Anstiege zytosolischer Marker (z. B. Myoglobin, CK) oder geringe, kurzdauernde Troponinanstiege im peripher-venösen Blut als sichere Zeichen für eine Myokardnekrose zu werten sind. Es konnte zwar in Zellkulturexperimenten gezeigt werden, dass zytosolische Marker in geringerem Ausmaß durch das „cytoplasmatic blebbing“ aus reversibel geschädigten Myozyten in das Kulturmedium freigesetzt werden können [19], jedoch zeigte eine Studie im Hundemodell, dass CK-Anstiege im peripher-venösen Blut nur nach Ligaturzeiten von Herzkranzgefäßen (mindestens 15–20 Minuten) gefunden wurden, die auch zu histologisch sicher diagnostizierbaren Myokardnekrosen führten [20]. Markeranstiege im peripher-venösen Blut sind daher höchstwahrscheinlich auf Myokardnekrosen zurückzuführen. Die derzeit allgemein akzeptierte Erklärung für Troponinanstiege bei Patienten mit AKS ohne CKMB-Anstieg sind Thrombusfragmentierungen mit dadurch verursachten peripheren mikroembolischen Verschlüssen kleiner Arterienäste, die zu

Mikroinfarkten führen [3, 13]. Diese kleinen Nekrosen werden aufgrund ihrer überlegenen Sensitivitäten bevorzugt durch Troponinmessungen insbesondere mit „hochsensitiven“ Tests erfasst.

Eine wichtige Eigenschaft der kardialen Troponine besteht darin, dass nicht die gesamte Menge sehr stark strukturgebunden im Myokard vorliegt. Ein geringer Anteil des TnI und TnT (ca. 8 %) liegt als freier löslicher zytosolischer Pool oder nur schwach an die Myofilamente gebunden vor [21]. Dieser nicht hoch-affin im kontraktilem Apparat kompartimentierte Anteil des Troponin wird entsprechend den zytosolischen Markern (CK und Myoglobin) bei Schädigung des Myokards rasch freigesetzt, während die späte Freisetzung des strukturgebundenen Anteils ab dem 2. Tag nach dem akuten Ereignis die Menge des nekrotischen Myokards widerspiegelt. Es finden sich zudem hohe Konzentrationen der Troponine im Myokard und somit bei Membranschädigung ein hohes Konzentrationsgefälle zwischen Myokard und Interstitium. Wir fanden, dass die Troponine (gemessen mit einer frühen, vergleichsweise insensitiven Testgeneration) während der Reperfusionphase des humanen Herzens nach kardioplegischem Herzstillstand mit einer Verzögerung von nur wenigen Minuten (< 5 min) verglichen mit CKMB und Myoglobin aus dem geschädigtem Myokard freigesetzt wurden [21]. Somit können die Troponine auch vergleichbar mit diesen Markern zur Frühdiagnostik akuter Myokardschädigungen eingesetzt werden. Dies wurde durch unlängst publizierte große klinische Studien zum „hochsensitiven“ Troponin bestätigt [8–11]. Ob geringe, kurzdauernde Troponinanstiege durch Freisetzung von kleinen Troponinmengen aus reversibel geschädigten Kardiomyozyten erklärbar sind, ist nach wie vor nicht geklärt und umstritten. Wahrscheinlich lässt sich diese Frage auch im Tiermodell durch die fließenden Übergänge von der reversiblen Myokardschädigung zur Nekrose nicht sicher klären. Eine klinische Studie zum „hochsensitiven“ cTnT bei Patienten mit reversiblen Speicherdefekten in der Myokardszintigraphie unter Belastung fand keine signifikanten Änderungen im Zeitverlauf [22], während hingegen mit dem oben erwähnten „ultra-sensitiven“ cTnI-Forschungstest signifikante Anstiege bei vergleichbarem Studiendesign beschrieben wurden [23]. Es ist daher diese Frage nicht endgültig geklärt, aber bei Troponinanstiegen im peripheren Blut gemessen mit kommerziellen Routinetests und auch den „hochsensitiven“ Routine-Troponintests ist vom Vorhandensein zumindest histologisch nachweisbaren Nekrosen auszugehen.

### ■ Gibt es analytisch falsch-positive Troponinmesswerte?

Wie bei allen Immunoassays gibt es – wenn auch selten mit herkömmlichen Troponintests beobachtet – analytisch falsch-positive Ergebnisse [24]. Ausreichende Prävalenzdaten zu den „hochsensitiven“ Troponintests liegen noch nicht vor. Die wichtigsten Ursachen sind Interferenzen durch heterophile (z. B. Antimausantikörper) und Autoantikörper, sie können sowohl zu analytisch falsch-positiven als auch falsch-negativen Testergebnissen führen. Diese Interferenzen nehmen durch Testverbesserungen an Bedeutung ab, wobei Interferenzen durch Antikörper gegen testspezifische Reagenzien relativ an Bedeutung zunehmen. Generell empfiehlt sich die

Bestimmung aus Plasmaproben, um Interferenzen durch Mikrogerinnsel wegen unvollständig abgelaufener Gerinnung in Serumproben zu vermeiden. Durch die aggressive Plättchenhemmungs- und Antikoagulationstherapie beim AMI ist die Gerinnung in den Proben ohnehin verzögert.

### ■ Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend ist die Einführung einer neuen Troponintestgeneration mit hoher analytischer Sensitivität und einer hohen Messgenauigkeit an der Entscheidungsgrenze bei gleichbleibender hoher analytischer Spezifität sicherlich ein neuerlicher Durchbruch in der Labordiagnostik von Myokardschädigungen, aber auch gleichzeitig eine Herausforderung im klinischen Alltag. Durch die analytischen Verbesserungen steigt die diagnostische Sensitivität in der Frühphase des AMI an, wodurch die zusätzliche Myoglobinbestimmung nicht mehr notwendig ist. Notfallmediziner werden den Umstieg auf „hochsensitive“ Troponintests daher sicherlich begrüßen, weil möglicherweise auch ein AMI früher in seriellen Bestimmungen sicher ausgeschlossen werden kann als bisher. Dies muss aber erst noch durch große Studien bestätigt werden. Ein negativer Troponinwert in der Notaufnahme hat sicherlich auch einen höheren negativen prädiktiven Wert bezüglich anderer schwerer kardialer und nicht-kardialer Erkrankungen als bisher. Ein hoher negativer prädiktiver Wert erleichtert die Entlassung aus der Notaufnahme und eine weitere ambulante Abklärung der Patientensymptomatik. Ein hoher positiver prädiktiver Wert ist aber Voraussetzung, dass ein Marker für das Patientenmanagement Bedeutung erlangen kann. Daher werden jedoch Kardiologen zumindest am Anfang nach der Testumstellung mit der Schattenseite der hohen Sensitivität und vielen bisher ungewohnten klinischen Situationen mit erhöhten Troponinmesswerten konfrontiert werden (niedrigere klinische Spezifität bezüglich Vorliegen eines AKS, erwarteter positiver prädiktiver Wert je nach Patientenkollektiv 50–75 %), wobei meistens eine Myokardschädigung pathophysiologisch gut erklärbar ist, jedoch mit den bisherigen weniger sensitiven Tests und bildgebenden Verfahren klinisch nicht diagnostiziert werden konnte. Wichtig ist es jedoch, auf eine Troponinkinetik mit einem tatsächlich signifikanten Anstieg in seriellen Messungen (z. B. nach 3 Stunden) zu achten, um eine akute Myokardschädigung zu beweisen. Die Entscheidung, welcher Patient mit Troponinanstieg eine Herzkatheterdiagnostik braucht, wird schwieriger werden. Die Beurteilung dieser geringen Troponinanstiege ist und bleibt eine Herausforderung für Kliniker und Labormediziner in der täglichen Praxis. Die beste Genauigkeit des „hochsensitiven“ Troponins findet sich erwartungsgemäß bei Patienten mit einem mittleren Risiko für das Vorliegen eines AKS. Kein Patient soll ausschließlich aufgrund eines erhöhten Laborwertes ohne zusätzliche klinische Gründe zur Herzkatheterdiagnostik zugewiesen werden. Beim AKS und auch bei der Pulmonalembolie sind diese auch geringen Troponinanstiege klinisch bedeutsam und mit Konsequenzen für das Patientenmanagement bzw. die Therapie verbunden (AKS: frühes invasives Management, spezielle antithrombotische und thrombozytenhemmende pharmakologische Therapien; Pulmonalembolie: Troponinbestimmungen wurden bereits in Managementalgorithmen aufgenommen). Die klinische Relevanz von ausschließlich mit hochsensitiven Tests nachweisbaren Tro-



poninanstiegen muss jedoch auch bei diesen Erkrankungen noch eindeutig bewiesen werden. Bei den meisten anderen Erkrankungen sind jedoch bereits jetzt die mit herkömmlichen Tests gefundenen Troponinanstiege vorerst nur Prognosemarker, ohne unmittelbare therapeutische Konsequenzen. Die Interpretation der Troponinmessergebnisse wird durch die Umstellung auf „hochsensitive“ Tests nicht leichter, und nur durch die konsequente Beachtung der diskutierten Probleme und Fallstricke wird der Nutzen der Testumstellung langfristig größer als die initiale Verwirrung nach der Umstellung sein. Im klinischen Alltag macht es Sinn, chronische Troponinerhöhungen ohne signifikante Änderungen im Zeitverlauf von vorübergehenden Troponinanstiegen mit eindeutiger Kinetik im Rahmen einer akuten Myokardschädigung zu dif-

ferenzieren. Diese akuten Myokardschädigungen müssen in der weiteren Zusammenschau einem AKS oder einem „myokardialen Stress“ sonstiger Ursache zugeordnet werden. Bei den letzteren Patienten sind spezifische therapeutische Konsequenzen noch unklar, und eine Therapie als AKS kann wegen der Gefahr von Blutungen kontraindiziert sein.

■ **Interessenkonflikt**

Der Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Univ.-Prof. Dr. J. Mair erhielt in den vergangenen 3 Jahren Vertragshonorare von Roche Diagnostics und Siemens Medical Solutions sowie Beraterhonorare von Abbott Diagnostics und Philips Health Care Incubator.

■ **Fragen zum Text**

- 1) Die Bestimmung des kardialen Troponins ist der Goldstandard in der Labordiagnostik des akuten Koronarsyndroms. Welche Aussage zu den Troponinen ist richtig?
  - a) Troponine kommen in der glatten Muskulatur vor.
  - b) Es gibt eine herzmuskelspezifische Isoform des Troponin C.
  - c) Kardiale Troponine steigen bei allen Formen der Herzmuskelnekrosen an.
  - d) Troponinanstiege sind spezifisch für einen Myokardinfarkt.
- 2) Die Troponinbestimmung spielt eine wichtige Rolle in der Herzinfarktdiagnostik. Welche Aussage zu dem Marker ist richtig?
  - a) Er steigt bei einem Herzinfarkt später an als CK-MB.
  - b) Er bleibt nach einem Herzinfarkt immer mehr als 14 Tage lang erhöht.
  - c) Ein negativer Wert 3 Stunden nach Schmerzbeginn schließt einen Myokardinfarkt aus.
  - d) Der Troponin-T-Wert am 3. oder 4. Tag ermöglicht eine Größenabschätzung des Infarkts.
- 3) Es gibt sog. „hochsensitive“ Troponintests. Welche Aussage zu diesen Tests ist richtig?
  - a) Kardiales Troponin ist bei > 75 % der Gesunden im Blut nachweisbar.
  - b) Die analytische Nachweisgrenze liegt im einstelligen µg/l-Bereich.
  - c) Gemäß den derzeit gültigen Richtlinien ist die medizinische Entscheidungsgrenze als 97,5-%-Perzentile der Troponinkonzentrationen einer Referenzpopulation festgelegt.
  - d) Der totale Variationskoeffizient derartiger Tests am oberen Normwert liegt zwischen 10 und 20 %.

**Lösung**

**Literatur:**

1. 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: 959–69.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173–95.
3. Mair J. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997; 34: 1–66.
4. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47: 159–76.
5. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it is time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009; 55: 1303–6.
6. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010; 56: 254–61.
7. Hickman PE, Badrick T, Wilson SR, McGill D. Reporting of cardiac troponin – problems with the 99<sup>th</sup> population centile. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 182–3.
8. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 2009; 361: 868–77.
9. Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 282–6.
10. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *New Engl J Med* 2009; 361: 858–67.
11. Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, et al. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. *Am Heart J* 2009; 158: 386–91.
12. Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, Venge P, Lindahl B. Value of cardiac troponin I cut-off concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clin Chem* 2009; 55: 85–92.
13. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005; 26: 2493–519.
14. Petäjä L, Salmenperä M, Pulkki K, Pettilä V. Biochemical injury markers and mortality after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1981–92.
15. Milani RV, Fitzgerald R, Milani JN, Lavie CJ. The impact of micro troponin leak on long-term outcomes following elective percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74: 823–5.
16. Muehlschlegel JD, Perry TE, Liu KY, et al. Troponin is superior to ECG and creatine kinase MB for predicting clinically significant myocardial injury after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 2009; 30: 1574–83.
17. Wu AHB, Lu QA, Todd J, Moecks J, Wians F. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem* 2009; 55: 52–8.
18. Wu AH, Jaffe AS, Apple FS, et al. NACB Writing Group; Cannon CP, Storrow AB; NACB Committee. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem* 2007; 53: 2086–96.
19. Piper HM, Schwartz P, Spahr R, et al. Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16: 385–8.
20. Ishikawa Y, Saffitz JE, Mealman JE, Grace AM, Roberts R. Reversible myocardial ischemia is not associated with increased creatine kinase activities in plasma. *Clin Chem* 1997; 43: 467–75.
21. 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: 1912–8.
22. Kurz K, Giannitsis E, Zehelein J, Katus HA. Highly sensitive troponin T values remain constant after brief exercise- or pharmacological-induced reversible myocardial ischemia. *Clin Chem* 2008; 54: 1234–8.
23. 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 ischemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009; 30: 162–9.
24. Marks V. False-positive immunoassay results: a multi-center survey of erroneous immunoassay results from assays of 74 analytes in 10 donors from 66 laboratories in seven countries. *Clin Chem* 2002; 48: 2008–16.

---

**Richtige Lösung von S. 350: 1c; 2d; 3a**

**← Zurück**

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)