

Vergleich perioperativer High Sensitive Troponin T und Troponin I Assays in der Herzchirurgie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Marc Masseli

aus Frankfurt am Main

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Wolfgang Schiller
2. Gutachterin: Prof. Dr. Verena Hörr

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.12.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Einleitung	7
1.1	Geschichte und Klassifikation kardialer Biomarker	7
1.2	Struktur und Funktion kardialen Troponins	8
1.2.1	Unterschiede der Troponinuntereinheiten	9
1.3	Pathophysiologischer Hintergrund	10
1.3.1	Troponinfreisetzung: Mechanismus und Kinetik	10
1.3.2	Posttranslationale Proteinmodifikation	11
1.4	High-Sensitivity Troponinassays (hsTn)	12
1.5	Vergleichbarkeit von Troponinassays	14
1.5.1	Ursachen unterschiedlicher Messwerte	14
1.5.2	Warum einige Assays früher erhöhte Werte anzeigen als andere	15
1.6	Troponinassays in der Prognostik	16
1.7	Troponinassays in der Diagnostik des perioperativen Myokardinfarktes	17
1.7.1	Myokardschäden	17
1.7.2	Besonderheiten des perioperativen Myokardinfarktes	19
1.7.3	Diagnostik des perioperativen Myokardinfarktes	19
1.7.3.1	Symptome und EKG	20
1.7.3.2	Troponinerhöhungen	20
1.7.3.3	Problematik aktueller Empfehlungen	21
1.8	Zielsetzung und Hypothesen	21
2.	Material und Methoden	23
2.1	Patientenkollektiv und Matching	23
2.2	Eingriff und Prozedur	23
2.2.1	CABG	24
2.2.2	Klappenchirurgie	25
2.2.3	Aortenchirurgie	25
2.2.4	Kardioplegie	26
2.3	Postoperatives Matching	27

2.4	Analysesysteme und Troponinassays	27
2.5	Definitionen	28
2.6	Statistische Analyse	29
3.	Ergebnisse	30
3.1	Gesamtkollektiv	30
3.1.1	Patientencharakteristika	30
3.1.2	Gruppeneinteilung nach Einsatz des Schwellenwertes	32
3.1.3	Kreuzvalidierung mit CK-MB	33
3.1.4	Skalierung und Peak-Troponinverteilungen	33
3.2	Subgruppenanalyse	36
3.2.1	Einfluss chirurgischer Parameter	36
3.2.1.1	Prozedurtypus	36
3.2.1.2	Aorten-Abklemmzeit	38
3.2.1.3	Kardioplegie	41
3.2.2	Einfluss der Nierenfunktion	42
4.	Diskussion	46
4.1	Prozedurtypus, Aorten-Abklemmzeit und Kardioplegie	46
4.2	Troponin Peak-Intervall	47
4.3	Diskrepanz bei Niereninsuffizienz	47
4.3.1	Troponin-Akkumulation	48
4.3.2	Skelettmyopathie und Kreuzreaktivität	49
4.3.3	Tatsächlicher Myokardschaden	49
4.3.4	Sensitivitätsunterschiede	50
4.3.5	Konklusion	50
4.4	Vergleich mit anderen Studien	51
4.4.1	Prozedurtypus, Aorten-Abklemmzeit, Kardioplegie und Risikopatienten	51
4.4.2	Peak-Intervall	52
4.4.3	Niereninsuffizienz	52
4.4.4	Lohnt sich der Wechsel auf hsTn Assays?	53

4.5	Limitationen	53
4.5.1	Studiendesign	53
4.5.2	Patientenpopulation	54
4.5.3	CK-MB-Unterschiede	54
4.5.4	Limitierte Unterteilungen	55
4.5.5	Limitierte Fallzahl	55
5.	Zusammenfassung	56
6.	Abbildungsverzeichnis	58
7.	Tabellenverzeichnis	59
8.	Literaturverzeichnis	60
9.	Danksagung	64

Abkürzungsverzeichnis

AMI	Akuter Myokardinfarkt
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACT	Activated clotting time
CABG	Koronararterieller Bypass
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
cTn	Kardiales Troponin
CV	Coefficient of variation
ECL	Elektrochemilumineszenz
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
IQR	Interquartilsabstand
hsTnT	High-sensitivity Troponin T
KHK	Koronare Herzkrankheit
LoB	Limit of blank
LOCi	Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay
LoD	Limit of detection
NPW	Negativ prädiktiver Wert
pInt	Peak-Intervall
PMI	Perioperativer Myokardinfarkt
PPW	Positiv prädiktiver Wert
sTnI	Sensitives Troponin I
Tmax	Peak-Troponinwert
TnI/T/C	Troponin I/T/C
URL	Upper Reference Limit

1. Einleitung

Kardiales Troponin (cTn) ist ein Strukturprotein des kontraktilen Apparates des Herzmuskels. Seine Untereinheiten cTnI und cTnT sind exzellente Biomarker in der Infarkt Diagnostik. Die Herzchirurgie nimmt allerdings eine Sonderstellung ein, da hier postoperativ Troponinwerte so gut wie immer erhöht sind. Um in einem herzchirurgischen Setting infarkttypische Troponin-Erhöhrungen von „normalen“ postoperativen Erhöhrungen unterscheiden zu können sind differentialdiagnostische Überlegungen hinsichtlich ihrer Herkunft besonders wichtig.

Troponin-Messungen weisen Myokardinfarkte früher und sicherer nach als EKG-Veränderungen und CK-MB Erhöhrungen und haben sich daher als Goldstandard in der Diagnostik etabliert. Aufgrund biochemischer Unterschiede ihrer Freisetzung, Modifikation und Elimination wird jedoch weiterhin kontrovers diskutiert, welche der Troponin-Untereinheiten dafür besser geeignet ist.

Es sind viele Troponinassays auf dem Markt erhältlich. Die Frage welche der Untereinheiten cTnI und cTnT und ob hochsensitive Assays im herzchirurgischen Rahmen geeigneter sind, hat diese Studie zu einem Vergleich der beiden wichtigsten Troponinassays geführt.

Daher wird im Folgenden ein Überblick über die historische Entwicklung kardialer Biomarker gegeben, gefolgt von einer Zusammenfassung des aktuellen Wissenstandes bezüglich biochemischer Eigenschaften kardialen Troponins und seines Nutzens in Diagnostik und Prognostik. Dabei wird auch auf Unterschiede und Vergleichbarkeit der verschiedenen Assays eingegangen.

1.1 Geschichte und Klassifikation kardialer Biomarker

Als kardiale Biomarker werden u.a. folgende Werte benutzt: Aspartat-Transaminase (AST), Lactat-Dehydrogenase (LDH), Kreatininkinase (CK), CK-MB (relativ kardiospezifische Isoform), Myoglobin und cTn. Obwohl außer cTn keines der anderen erwähnten Enzyme kardiospezifisch ist, wurden sie historisch bedingt als „Herzmarker“ bezeichnet, da vor der Einführung der cTn Assays mit ihrer Hilfe akute Myokardinfarkte (AMI) diagnostiziert wurden. Vor der Ära der Biomarker konnten AMI nur mithilfe der

klinischen Symptomatik (u.a. Retrosternalschmerz, Dyspnoe, Schock) und EKG-Veränderungen (u.a. ST-Streckenhebungen, T-Inversion, pathologisches Q) diagnostiziert werden. Problem dieser beiden Säulen sind deren vergleichsweise niedrige Sensitivität und Spezifität. Daher wurde in den 1950er Jahren mit AST der erste Herzmarker als dritte Säule der Diagnostik eingeführt. Er wurde mit der Einführung von LDH und CK ein Jahrzehnt später weitverbreitet in der AMI-Diagnostik verwendet. Später kamen Myoglobin und die Isoenzyme von LDH und, noch wichtiger, von CK (CK-MB) hinzu. Mithilfe dieser Biomarker war es möglich nekrotischen Zelluntergang zu quantifizieren. Da CK-MB als „kardiospezifische“ Isoform dennoch auch zu einem geringen Prozentsatz (1-3 %) in der Skelettmuskulatur vorhanden ist wurde es schließlich von dem hochspezifischen und sehr sensiblen cTn als Goldstandard abgelöst. Kardiales Troponin wurde zwar bereits 1965 entdeckt, die Beschreibung des ersten cTnI Assays erfolgte aber erst 1987 durch Cummins et al. Zwei Jahre später entwickelte Katus et al. den ersten cTnT Assay. Der erste kommerziell genutzte cTnI Assay wurde erst 1996 von Dade Behring eingeführt (Bima und Sikaris, 2012; Garg et al., 2017).

Seitdem sind verschiedene cTnI und cTnT Generationen auf den Markt gebracht worden, die sich in ihrer Sensibilität und Spezifität immer weiter gesteigert haben, sodass Treffsicherheit und Geschwindigkeit in der Infarkt Diagnostik gesteigert wurden und Assays der 1. Generation mittlerweile gar nicht mehr auf dem Markt sind. Die neueste (fünfte) Generation ist die der high-sensitivity Troponin (hsTn) Assays. Der erste ihrer Art war der hsTnT Assay von Roche, der 2010 auf den Markt kam. 2013 folgte der hsTnI von Abbott. Heute bieten gleich mehrere Hersteller hsTnI Assays an (Abbott, Siemens, Beckman), während hsTnT Assays aus Patentschutzgründen weiterhin nur von Roche angeboten werden.

Derzeit lösen hsTn Assays in vielen Kliniken ältere Assay Generationen ab, da sie die Detektion 10-100-fach niedrigerer Konzentrationen erlauben (Garg et al., 2017).

Neben der Klassifikation in verschiedene Generationen, werden cTn Assays häufig in konventionelle, sensitive und high-sensitive Assays unterteilt.

1.2 Struktur und Funktion kardialen Troponins

Troponin ist ein strukturelles Protein der gestreiften Muskulatur und kommt daher in

Skelett- und Herzmuskel, aber nicht in glatter Muskulatur vor. Es nimmt eine Schlüsselrolle in der Regulation der Muskelkontraktion ein, dessen funktionelle Einheit das Sarkomer ist. Hier liegt Troponin in regelmäßigen Abständen dem fibrillären Aktin auf, welches ein aus perlförmigen Aktinmonomeren aufgebauter, spiralartig gewundener Doppelstrang ist. Zusätzlich wickelt sich Tropomyosin als fadenförmiger coiled-coil Doppelstrang um Aktin. Je sechs dieser dünnen Filamente umringen in hexagonaler Anordnung ein dickes Filament (Myosin). In Verbindung mit Tropomyosin reguliert Troponin Ca^{2+} -abhängig die Aktivität des Kontraktionszyklus. So wird trotz genügendem ATP-Angebot bei niedriger Ca^{2+} -Konzentration die Aktin-Myosin-Interaktion, durch Hemmung der ATP-Hydrolyse durch TnI, gehemmt. Steigt die Ca^{2+} -Konzentration um das 10 bis 100-fache durch Freisetzung aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum an, bindet dieses vermehrt an TnC, was zu einer Konformationsänderung von TnI und TnT führt. Diese Konformationsänderung des an Tropomyosin bindenden TnT, führt zur Umlagerung von Tropomyosin, wodurch die Myosin-Bindungsstellen des Aktins freigelegt werden und der Kontraktionszyklus nun ablaufen kann (Schmidt, 2011).

1.2.1 Unterschiede der Troponinuntereinheiten

Troponin selbst ist ein heterotrimerer Komplex, bestehend aus Troponin T, I und C. Jede dieser drei Untereinheiten hat eine spezifische Aufgabe. Troponine des Herz- und Skelettmuskels ähneln sich zwar, sind aber nicht identisch, da diese 3 Untereinheiten je nach Muskeltyp (fast twitch Skelettmuskulatur, slow twitch Skelettmuskulatur, Herzmuskel) von individuellen Genen kodiert werden.

Für TnI und TnT gibt es je 3 Gene, für TnC jedoch nur 2, da kardiales TnC identisch mit dem des in slow-twitch Skelettmuskels vorkommenden TnC ist. Aus diesem Grund wurde TnC auch nie als Biomarker in Erwägung gezogen, da er nicht kardiospezifisch ist und man mit cTnI und cTnT bessere Alternativen hat (Jarolim, 2015).

Kardiales TnT weist eine Sequenzhomologie von je ca 57 % zu den beiden skelettalen TnT Formen auf, während dies bei cTnI nur zu je 40 % der Fall ist (Apple et al., 2012). Diese Homologien müssen bei der Wahl kardiospezifischer Assays beachtet werden und können die Kreuzreaktivität zu skelettalem Troponin der ersten cTnT Assay Generationen erklären.

Beide Untereinheiten sind hauptsächlich strukturell im kontraktilen Apparat verbaut, wobei cTnT die doppelte Menge pro Gramm Gewebeprotein aufweist (10mg/g für cTnT, 4-6 mg/g für cTnI, CK-MB weist im Vergleich nur einen Anteil von 1.4 mg/g auf). Neben diesem Hauptreservoir liegen cTn-Untereinheiten zu einem geringen Prozentsatz aber auch frei im Cytosol vor (6-8 % cTnT, 2-4 % cTnI) (Apple et al., 2012; Bima und Sikaris, 2012; Gaze und Collinson, 2008).

Die drei Untereinheiten weisen unterschiedliche Molekülmassen auf: TnT mit 37 kDa, TnI mit ca. 22 kDa und TnC mit 18 kDa. Für den Troponinkomplex resultiert somit ein Gesamtgewicht von 77 kDa (Freda et al., 2002).

Troponin T und I lassen sich nicht nur in ihre kardialen und skelettalen Varianten unterscheiden, sondern besitzen innerhalb dieser auch fetale Isoformen, die weniger organspezifisch und z.T. auch im Erwachsenenalter exprimiert werden. So wurden z.B. fetale cTnT Isoformen auch in verletztem, sich regenerierenden adulten Skelettmuskel nachgewiesen. Fetale cTnI Formen hingegen wurden bisher nur im Myokard detektiert (Jarolim, 2015; Thygesen et al., 2010).

1.3 Pathophysiologischer Hintergrund

Durch ein Ungleichgewicht von Sauerstoffbedarf und –angebot ausgelöste Myokardischämie führt zum Zelltod und nachfolgender Freisetzung von kardialem Troponin ins Blut, mit nachfolgender Modifikation und schließlicher Clearance aus der Zirkulation.

Intraoperativ entnommene Proben herzchirurgischer Operationen zeigen bereits 10 Minuten nach Ischämiebeginn erste zelluläre Veränderungen. Nach 20 Minuten tritt Zelltod der Kardiomyozyten ein (Kocak et al., 2015; Thygesen et al., 2019).

1.3.1 Troponinfreisetzung: Mechanismus und Kinetik

Im Generellen werden cTn-Erhöhen auf Myokardnekrosen zurückgeführt. Dennoch sind die genauen Freisetzungsmechanismen noch nicht endgültig geklärt. In der Literatur werden 6 verschiedene Freisetzungsmechanismen beschrieben: Myokardnekrosen, Apoptose, normaler Myozytenumsatz (regelmäßige Regeneration der Kardiomyozyten),

zelluläre Freisetzung von proteolytischen Troponin-Abbauprodukten (Fragmente sind klein genug, um durch Zellmembran zu diffundieren), Bildung und Freisetzung membranöser Bläschen und erhöhte Zellmembranpermeabilität (White, 2011).

Auch wenn Nekrosen wohl die häufigste Form ist, wurden (in Tiermodellen) geringere Troponinerhöhungen ohne histologisch nachweisbare Zellschäden beobachtet (Morrow et al., 2007), weswegen auch Ansätze wie erhöhte Membranpermeabilität im Diskussionsteil wichtig werden.

Die zelluläre Verteilung des Troponins bestimmt die biphasische Kinetik der Freisetzung: Zuerst wird der cytosolische cTn Pool freigesetzt, danach das im kontraktilem Apparat gebundene cTn graduell zersetzt und kontinuierlich freigesetzt (Jarolim, 2015). Mit diesem Erklärungsmodell lässt sich trotz der geringen Halbwertszeit von 120 Stunden im Blut, der cTn peak nach 12-24 Stunden und die verlängerte Nachweiszeit im Serum von 4-10 oder mehr Tagen nach Beginn des kardialen Ereignisses erklären (Bima und Sikaris, 2012; Garg et al., 2017).

Für cTnI und cTnT werden Unterschiede ihrer Kinetik beschrieben, wobei cTnI eine kürzere Reaktionszeit in der akuten Ischämie von ACS und Herzchirurgie hat und cTnT durch einen zweiten peak einen biphasischen Verlauf aufweisen soll (Laugaudin et al., 2016; Peivandi et al., 2004).

1.3.2 Posttranslationale Proteinmodifikation

Nach Freisetzung zirkuliert Troponin vor allem als erhaltener TIC-Komplex, IC-Binärkomplex und freiem TnT. Freies TnI ist hingegen kaum vorhanden, was an seiner starken Affinität zu TnC liegt (Gaze und Collinson, 2008). Dieses im Kreislauf zirkulierende Troponin ist jedoch nicht stabil und wird biochemischen Veränderungen unterzogen: Hauptmodifikation des cTnI ist die potenzielle Phosphorylierung zweier N-terminaler Serinreste durch die Proteinkinase A (PKA). Allein hieraus resultieren vier verschiedene cTnI-Formen. Abhängig von der Phosphorylierung kann cTnI mehr oder weniger gut mit TnC interagieren (Katrukha, 2013). Hinzu kommen weitere Veränderungen wie: Reduktion, Oxidation durch intramolekulare Disulfidbildung und N-terminale Acetylierung. Diese Veränderungen können die Konformation des Moleküls

verändern und so die Interaktion mit anderen Proteinen beeinflussen (Thygesen et al., 2010; Wu et al., 1998). Kardiales TnT ist für solche Veränderungen weniger anfällig als cTnI (Freda et al., 2002).

Neben freiem TnT, TIC- und IC-Komplexen liegen im Blut also auch posttranslational modifizierte Varianten und proteolytische Abbauprodukte von cTnT und cTnI vor.

Somit kommt für Hersteller von Troponinassays neben der Verwendung von kardiospezifischen cTn Regionen mit wenig Homologien zu den skelettalen Formen, noch eine weitere Schwierigkeit hinzu. Die Regionen sollen stabil genug sein, um möglichst alle relevanten Modifikations- und Abbauprodukte nachweisen zu können.

1.4 High-Sensitivity Troponinassays (hsTn)

Die größte Einschränkung konventioneller cTn Assays ist ihre geringe Sensitivität in den ersten Stunden nach Infarkt. Wie auch beim Brustschmerzpatienten der Notaufnahme ist es in der Herzchirurgie wichtig, möglichst früh Myokardinfarkte zu diagnostizieren, damit beispielsweise im Falle eines Typ 5 Myokardinfarktes (post-CABG) eine sofortige Reexploration des Grafts mithilfe Koronarangiographie durchgeführt werden kann.

Aus dieser Überlegung heraus wechseln heutzutage Kliniken auf hsTn Assays, da zwar auch weniger sensitive cTn Assays sensibel und äußerst kardiospezifisch sind, man sich jedoch eine Verkürzung des diagnostischen Zeitintervalls erhofft. Für das typische ACS konnte so eine Verkürzung dieses Intervalls von 6 Stunden auf bis zu unter einer Stunde reduziert werden, es ist aber nicht klar ob sich dieser Effekt auch auf herzchirurgische Patienten bezieht.

High-sensitivity Assays unterscheiden sich per definitionem durch 2 Eigenschaften von konventionellen Troponinassays (Apple et al., 2012):

1. Wie der Name bereits sagt, besitzen hsTn Assays eine höhere Sensitivität. Sie können messbare cTn Konzentrationen (unterhalb des 99ten Perzentils URL) in über der Hälfte der gesunden Bevölkerung detektieren, idealerweise in über 95 %. Ältere Assay-Generationen, wie der früher an unserem Uniklinikum genutzte sTnI von Siemens, schaffen das in nur 20-50 % der Bevölkerung (Twerenbold et al., 2015).
2. High-Sensitivity Troponinassays sind hochpräzise und können kleinere

Konzentrationsveränderungen bestimmen, da sie mit einer Ungenauigkeit (coefficient of variation, CV) von <10 % am 99ten Perzentil besitzen. Im Vergleich dazu weisen Nicht-hsTn Assays einen Variationskoeffizienten von 10-20 % auf. Assays mit einem CV >20 % sollten heutzutage nicht mehr benutzt werden, da sie mit einer signifikanten Erhöhung falscher Testresultate einhergehen (Thygesen et al., 2019).

High-sensitivity Assays geben cTn Werte in ng/l an (ältere Generationen in µg/L). Bei der Definierung der Eigenschaften von hsTn Assays sind die Begriffe limit of blank (LoB) und limit of detection (LoD) wichtig. Beides sind Parameter, die die kleinstmöglich verlässlich messbaren Konzentrationen eines Assays beschreiben und wurden eingeführt weil kein Test nahe der Nullkonzentration verlässlich messen kann. Das LoB (analytisches Grundrauschen) ist dabei die am höchsten erwartete scheinbare Konzentration der zu untersuchenden Substanz einer Probe, die diese Substanz nicht enthält. Obwohl man annehmen dürfte, dass bei der Testung einer solchen Probe die Konzentration 0 ng/l herauskäme, kann jede Probe ein analytisches Signal produzieren, welches das einer gering vorhandenen Konzentration imitieren kann. Das LoD ist die kleinste Konzentration, die noch verlässlich vom Grundrauschen des LoB abgegrenzt werden kann.

HsTn Assays haben selbst bei Konzentrationen im einstelligen Nanogramm pro Liter Bereich eine solch hohe analytische Genauigkeit (ausgedrückt als sehr niedriges LoD), dass aufgrund der höheren linksventrikulären Masse bei Männern geschlechtsspezifische 99te Perzentile bestimmt werden können (Apple et al., 2017; Dalal et al., 2016).

Im Vergleich zum sTnI Assay ist der hsTnT Assay also sensitiver (vor allem in frühen Stadien), präziser und hat einen leicht höheren negativ prädiktiven Wert (NPW). Diese Verbesserungen der Sensitivität führen jedoch zu häufig vorkommenden leichten Troponinerhöhungen, welche in einer Abnahme der Spezifität und des positiv prädiktiven Werts (PPW) münden. Dieses Leck der Spezifität bei wiederholten Messungen ausgeglichen (Kozinski et al., 2017).

Derzeit geltende Guidelines empfehlen aufgrund der erhöhten Sensitivität, die die schnellere Detektion von selbst kleineren nekrotischen Arealen ermöglicht, den

bevorzugten Gebrauch von hsTn Assays. Tatsächlich hat die Einführung von hsTn Assays zu einer Zunahme von diagnostizierten NSTEMIs und einer Abnahme der Inzidenz von instabiler Angina Pectoris geführt. Somit hat auch die Gesamtinzidenz akuter Myokardinfarkte zugenommen (Reichlin et al., 2012; Roffi et al., 2016; Thygesen et al., 2019).

Zusammenfassend zeichnen hsTn Assays sich dadurch aus, messbare Troponinkonzentrationen in großen Teilen der gesunden Bevölkerung zu messen und selbst bei niedrigen Troponinerhöhungen hochpräzise zu arbeiten. Somit liegen Vorteile der hsTn Assays in der frühen Diagnostik.

1.5 Vergleichbarkeit von Troponin Assays

Misst man eine Beispielprobe mit einem gewissen Gehalt an Troponin, werden die einzelnen Assays der verschiedenen Hersteller zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Für viele Kliniker mag es verwunderlich sein, dass nicht nur cTnT-cTnI-Vergleiche, sondern auch Vergleiche unter den verschiedenen cTnI Assays zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Deren Messwerte können sich untereinander um den Faktor 10 oder mehr unterscheiden (Wu et al., 1998). Daher kann man Troponin Assays generell nicht direkt vergleichen, obwohl das gleiche Molekül gemessen wird.

1.5.1 Ursachen unterschiedlicher Messwerte

Abweichungen von Testergebnissen werden vorrangig durch fehlende Troponinassay-Standardisierung erklärt. Da die verschiedenen Hersteller unterschiedliche Antikörper benutzen, können Unterschiede der cTn Messwerte durch die Auswahl der Antikörper erklärt werden, da die von den Antikörpern erkannten Epitope verschieden empfänglich für bereits beschriebene Modifikationen, Autoantikörper (in 5-20 % der Patienten vorhanden) und proteolytischen Abbau sind. Daher verwenden Hersteller in der Regel Antikörper, die kardiospezifische Epitope im Zentrum des Moleküls erkennen, da Richtung C- und N-Terminus die Modifikationen zunehmen. Epitope mit einer hohen Anfälligkeit für Modifikationen sind mit einer reduzierten Reaktivität der Assays

verbunden (Apple et al., 2012; Kozinski et al., 2017).

Im Vergleich dazu kann man CK-MB Werte deutlich besser vergleichen, da nahezu alle kommerziell erhältlichen Assays mit denselben Antikörpern arbeiten (Wu et al., 1998). Da cTnT Assays aufgrund Patentschutzes nur von Roche angeboten werden, stellt sich hier dieses Problem der Standardisierung nicht (Kozinski et al., 2017).

Neben der Wahl des Antikörpers können auch andere Faktoren das Testergebnis beeinflussen, wie Komplexbildung mit anderen Plasmaproteinen, Einfluss des Antikoagulanzen in Blutröhrchen (EDTA, Heparin) und Produktion heterophiler oder Antimaus-Antikörper gegen Assay Antikörper (Apple, 2012; Wu et al., 1998).

Variiert man bei der Wahl der Messinstrumente können veränderte Messwerte sogar bei ein und demselben Assay auftreten (Thygesen et al., 2019).

1.5.2 Warum einige Assays früher erhöhte Werte anzeigen als andere

Obwohl alle Assays erhöhte Werte als Überschreitung des 99ten Perzentils einer gesunden Referenzpopulation angeben, ist aber nicht klar definiert, nach welchen Parametern diese Population auszuwählen ist. Die Ermittlung dieses Schwellenwertes obliegt dem Hersteller, wobei kein Konsens über die Auswahl dieser augenscheinlich gesunden Referenzpopulation besteht. So könnte man beispielsweise nur junge Erwachsene oder eine Mischpopulation von über 30-jährigen einschließen. Werden Patienten mit erhöhten Blutfettwerten ausgeschlossen und welche weiteren Blutwerte sollten bei der Auswahl beachtet werden? Genauso kann man sich fragen ob und wenn ja, welche Medikamente als gesund klassifizierte Menschen zu sich nehmen dürfen. Je nach Wahl der Referenzpopulation kann derselbe Troponingehalt eines Assays noch unter dem 99ten Perzentil sein, während er bei einem anderen Hersteller schon erhöht ist (Apple et al., 2017).

Obwohl man davon ausgehen könnte, dass cTnT und cTnI in äquimolaren Mengen freigesetzt werden, können Testergebnisse abweichen, was durch Modifikationen mit nachfolgend veränderter Halbwertszeit und Reaktivität mit Troponin Assays, Antikörperbildung, Einfluss anderer Moleküle und unterschiedlich gewählter Referenzpopulationen erklärt wird.

1.6 Troponinassays in der Prognostik

Neben dem diagnostischen Nutzen von Troponinwerten, haben sie ebenfalls prognostische Aussagefähigkeit. Troponinerhöhungen sind mit männlichem Geschlecht, höherem Alter, höherem BMI, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion assoziiert und spiegeln das kardiovaskuläre Risiko ihrer Besitzer wieder (Álvarez, 2017; Gore et al., 2014). Daher gibt es Studien, die den Einsatz von hsTnT als Parameter zur Risikostratifizierung bei Vorhofflimmern und akut ischämischen Schlaganfällen vorschlagen (Fan et al., 2018a; Fan et al., 2018b).

Die Einführung hsTn Assays führt zur häufigeren Detektion kleinerer Troponinerhöhungen (<50 ng/l). Solch geringe Erhöhungen sind zwar untypisch für Myokardinfarkte, sind aber trotzdem mit einer generell erhöhten Mortalität assoziiert. Daraus ergibt sich eine höhere prognostische Aussagekraft für hsTn Assays, verglichen mit konventionellen Assays (Kozinski et al., 2017).

Auch im herzchirurgischen Setting gehen erhöhte Troponinwerte nach CABG unabhängig ihrer Ursache mit höherer kurz- und langfristiger Morbidität und Mortalität einher, unabhängig davon ob auffällige EKG-Veränderungen vorhanden sind oder nicht. In diesem Patientenkontext ist auch der Zeitpunkt der Interpretation erhöhter Troponinwerte wichtig. So soll erst die Erhöhung über 48 Stunden hinausgehend interpretierbar sein, da sich vorher Werte zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten recht ähnlich sind (Baggish, 2004; Fellahi et al., 2003; Gahl et al., 2018; Januzzi et al., 2002; Lehrke et al., 2004).

Da perioperative Myokardschäden die häufigste Ursache von CABG-assoziiierter Mortalität sind (Kocak et al., 2015), kann die frühe Diagnose des perioperativen Myokardinfarkts durch sofortige Verbesserung der Myokardperfusion den Schaden begrenzen und so die Prognose verbessern. Troponin T soll laut einigen Studien einen höheren prognostischen Wert haben als cTnI (Arnadottir et al., 2018; Belley-Cote et al., 2016; Rubini Gimenez et al., 2014).

Zusammenfassend erlauben Troponin Assays nicht nur eine Aussage bezüglich der Prognose herzchirurgischer Patienten, sondern können allgemein das Morbiditäts- und

Mortalitätsrisiko abschätzen.

1.7 Troponinassays in der Diagnostik des perioperativen Myokardinfarkts (PMI)

Troponinassays werden klinisch für den Nachweis von Myokardschäden (vorrangig in der Infarktdiagnostik) herangezogen. Dabei ist der Myokardschaden aber nicht automatisch mit dem akuten Myokardinfarkt (AMI) gleichzusetzen, da dieser ein ischämisches Setting voraussetzt. Myokardschäden können hingegen durch eine Vielzahl an Ursachen, auch ohne prädominante Ischämie, bedingt sein.

1.7.1 Myokardschäden

Bei Myokardschäden unterscheidet man kardiale von nicht-kardialen Ursachen.

Zu den kardialen Ursachen zählen u.a. Herzinsuffizienz, Myokarditis, Vorhofflimmern, schwere Anämie, hämorrhagischer Schock, hypertensive Krise, linksventrikuläre Hypertrophie, Koronarvaskulitiden, Kardiomyopathien, Defibrillation und im Rahmen dieser Studie sehr wichtig, jeder herzchirurgische Eingriff.

Es gibt aber auch viele primär nicht-kardiale Ursachen. Zu ihnen gehören u.a. Sepsis, Schlaganfall, Lungenembolie, pulmonale Hypertonie, Aortendissektion, Sarkoidose und im Rahmen dieser Studie hervorhebbar, chronisches Nierenversagen (CKD) (Thygesen et al., 2019).

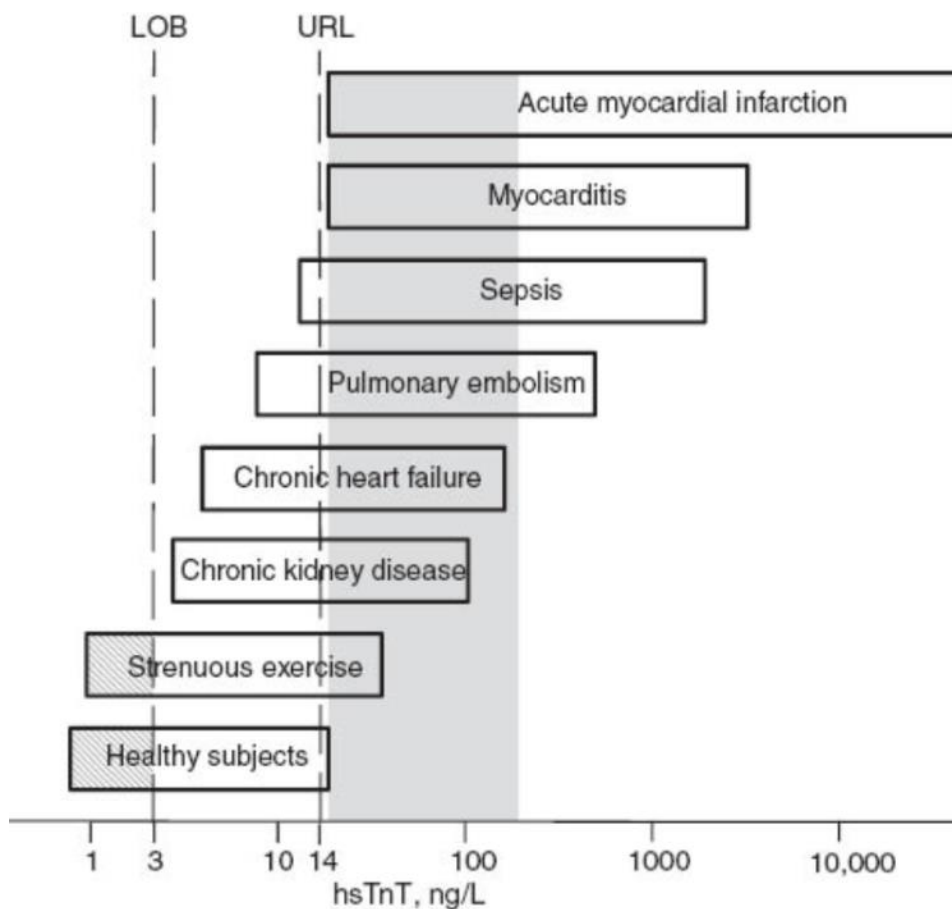


Abb. 1: High-sensitivity Troponin T (hsTnT) Spannbreiten einiger klinisch typischer Ursachen kardialer Troponinerhöhungen (Jarolim, 2015). Die vier wahrscheinlichsten Ursachen erhöhter Troponinwerte oberhalb des Upper Reference Limits (URL) sind Myokardinfarkt, Myokarditis, Sepsis, und Lungenembolie, wobei sehr hohe Werte von über 10.000 ng/l nur von sehr großen Myokardinfarkten erreicht werden. Die graue Zone ist der Bereich der größten diagnostischen Unsicherheit. Hier ist die Interpretation der Werte im klinischen Kontext wichtig (Kinetik der Werte, Symptome, EKG-Veränderungen etc.). Messbare Konzentrationen zwischen Limit of Blank (LoB) und URL eines Assays sind als normwertig zu erachten, da sie auch bei gesunden Individuen auftreten.

Ein Myokardschaden wird durch erhöhte cTn-Werte diagnostiziert, definiert als Werte oberhalb des 99ten Perzentils einer gesunden Referenzpopulation (upper reference limit, URL) (Thygesen et al., 2019).

Solche Myokardschäden können im Rahmen der CKD chronisch sein oder wie beim AMI akut. Um chronisch von akut unterscheiden zu können sind mehrfache cTn Messungen nötig. Zeigt sich eine signifikante zeitabhängige Konzentrationsveränderung (Anstieg oder Abfall) der Troponinwerte, ist der Schaden akut.

1.7.2 Besonderheiten des perioperativen Myokardinfarktes

Hat man mithilfe einer dynamischen cTn-Erhöhung einen akuten Myokardschaden festgestellt, braucht man zur Diagnose eines AMI noch Hinweise auf eine Myokardischämie (Symptomatik, EKG-Veränderungen, Angiographie, bildgebende Diagnostik) (Thygesen et al., 2019).

Der herzchirurgische PMI (Typ 5 Myokardinfarkt) nimmt jedoch eine Sonderstellung ein, da hier Symptomatik und EKG weniger aussagekräftig sind und cTn Erhöhungen nach jedem Eingriff auftauchen. Verschiedene Konditionen führen zu solchen Erhöhungen: ungenügender intraoperativer myokardialer Schutz durch insuffiziente Kardioplegie, Reperfusionsschäden durch Mikroembolisation und oxidativen Stress durch Bildung von Sauerstoffradikalen, direktes chirurgisches Trauma durch Manipulation an Herzen und Gefäßen, intraoperative Defibrillation, Reperfusionsversagen im Rahmen von Koronardissektion und Koronar/Graftokklusion. Bei CABG kommen noch weitere mögliche Komplikationen hinzu: Graft-Spasmen, Abknickung oder Überstreckung des Grafts, sekundäre Stenose der Anastomose und distaler Embolisation. Auch der postoperativ erhöhte kardiale Metabolismus könnte bei Patienten mit ansonsten stabiler KHK zum PMI führen (Cubero-Gallego et al., 2018; Lehrke et al., 2004; Thielmann et al., 2006).

Ein weiteres Problem ist, dass die meisten der in Abb. 1 aufgeführten Differentialdiagnosen von Troponinerhöhungen im herzchirurgischen Rahmen gehäuft auftreten: Neben dem PMI ist auch die Inzidenz von Myokarditis und Sepsis durch das offene Operieren am Herzen, als auch die von Lungenembolie und akut verschlechterter Nierenfunktion postoperativ erhöht. Das erschwert die Differentialdiagnostik.

Ohne Rücksicht auf die Ätiologie postoperativ erhöhter Werte sind diese generell mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert.

1.7.3 Diagnostik des perioperativen Myokardinfarktes

Der PMI spiegelt also andere Umstände als der typische AMI wieder. Trotz der Inzidenz und Wichtigkeit des PMI gibt es im Gegensatz zum Brustschmerzpatienten der

Notaufnahme keinen allgemeingültigen Diagnose-Algorithmus. Aufgrund uneinheitlich benutzter Diagnosekriterien schwanken Literaturangaben der Inzidenz von PMI zwischen 1,3 und 30 % (Alexiou et al., 2012; Kocak et al., 2015).

Die Besonderheiten des PMI führen zu drei Kernproblemen: unspezifische Symptome und EKG-Veränderungen, sowie Differentialdiagnosen postoperativer Troponinerhöhungen.

1.7.3.1 Symptome und EKG

Auf der einen Seite sind postoperative Brustschmerzen herzchirurgischer Patienten aufgrund des Eingriffes am Herzen normal, andererseits können typische AP-Symptome aufgrund der Analgesie und Sedation beim PMI fehlen. Nach herzchirurgischen Eingriffen treten EKG-Veränderungen, wie ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen, häufig auch ohne Vorhandensein eines Infarktes auf. Aus diesen Gründen zählen in der Herzchirurgie ischämietypische Symptome und EKG-Veränderungen nicht zur Infarktdiagnostik, sondern nur neue pathologische Q Wellen, bildgebender Nachweis von Myokardverlust oder einer neuen regionalen Wandbewegungsstörung und angiographische Nachweise von Blutflussunterbrechungen in Koronararterien oder Grafts (Thygesen et al., 2019).

1.7.3.2 Troponinerhöhungen

Selbst wenn bei einem Patienten mit postoperativer Troponinerhöhung die in Abb. 1 aufgeführten Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden konnten, sind Troponinwerte aufgrund der Manipulation am Herzen immer postoperativ erhöht. Um diese „normalen“ erhöhten Werte von denen eines PMI zu unterscheiden, wird in der Herzchirurgie als Schwellenwert ein Vielfaches des 99ten Perzentils URL gewählt, um die Spezifität der Troponinassays beibehalten zu können. Die „Fourth universal definition of myocardial infarction“ schlägt eine innerhalb von 48 Stunden auftretende Überschreitung des 10fachen 99ten Perzentils vor, das erfordert aber eine stabile Baseline der Troponinwerte präoperativ. Für Patienten mit präoperativ erhöhten, aber stabilen (<20 % Variation) oder fallenden Baseline Werten, wird zusätzlich eine Troponinveränderung >20 % verlangt. Sollte kein cTn Assay verfügbar sein, ist CK-MB die beste Alternative (Thygesen et al.,

2019).

Um die Spezifität von Troponinassays beim PMI zu verbessern, schlugen auch diverse andere Arbeitsgruppen verschiedene Schwellenwerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor (Mohammed et al., 2009; Nesher et al., 2008; Omar et al., 2015).

1.7.3.3 Problematik aktueller Empfehlungen

Auch wenn die Empfehlungen der beiden vorigen Absätze auf die Kernprobleme der Diagnostik des PMI eingehen, weisen sie ebenfalls Mängel auf. Erstens kommen alle Patienten postoperativ auf die Intensivstation, wo MRT, Szintigraphien und Angiographien nicht leicht durchgeführt werden können. Zweitens ist das 10fache 99te Perzentil ein willkürlich gewählter Schwellenwert, der von verschiedenen Autoren angezweifelt wird. In der Literatur wird diskutiert ob relative oder absolute Wertveränderungen in der Diagnostik besser geeignet sind. Auch die Kombination von beiden wird diskutiert. Drittens ist die Größenordnung der postoperativen Troponinerhöhungen abhängig vom Prozedurtyp, dieser wird aber bei der Wahl des Schwellenwertes nicht berücksichtigt. Viertens geben Guidelines wie die „Fourth universal definition of myocardial infarction“ keine Hinweise darauf, ob und wie gewisse Komorbiditäten, wie zum Beispiel CKD, in der Diagnostik beachtet werden sollen.

1.8 Zielsetzung und Hypothesen

Aufgrund der Besonderheiten des PMI stehen Kliniker bei seiner Diagnostik vor großen Herausforderungen. Bis heute gibt es keine weithin anerkannten Diagnosekriterien und die Vergleichbarkeit von verschiedenen Troponinassays wurde in der Herzchirurgie bislang wenig untersucht. Ziel dieser Studie ist es, das Verhalten von zwei der gebräuchlichsten Troponinassays (hsTnT von Roche; sTnI von Siemens) unter verschiedenen herzchirurgischen Einflüssen zu vergleichen, um beurteilen zu können wie sich perioperative Konditionen auf den Troponinwert auswirken und welcher der beiden Assays sich besser für das herzchirurgische Monitoring eignet. Dazu wurden postoperative Troponinspitzenwerte der beiden Assays anhand eines Patientenkollektivs, welches einem Spektrum an typischen Herzoperationen unterzogen wurde, verglichen.

Nur Kenntnis dieser Einflüsse auf Troponinassays kann zur Beantwortung der Frage führen welche Troponinwerte postoperativ noch als konform und welche als PMI zu interpretieren sind. Daher beschäftigt sich diese Studie auch mit Fragen hinsichtlich des Umgangs mit Troponinwerten bei Niereninsuffizienz oder bei verschiedenen Operationstypen.

Zwar wurden schon mehrere side-by-side Vergleiche verschiedener Troponinassays durchgeführt, die große Mehrheit dieser Studien wurde aber nicht an herzchirurgischen Patienten vollzogen. Die Besonderheiten des PMI erfordern aber ein herzchirurgisches Patientenkontingent, da sonst unterschiedliche Einflüsse perioperativer Konditionen auf das Verhalten der Assays nicht quantifiziert werden können.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

Troponinspitzenwerte des hsTnT und des sTnI assays zeigen (gemessen an der postoperativen Amplitudenverteilung und dem postoperativen Intervall pInt) ein gleiches postoperatives Verhalten.

Hintergrundinformationen hinsichtlich der folgenden intraoperativen Parametern Prozedurtypus, Kardioplegie und cross clamping time finden sich unter "2.2 Eingriff und Prozedur".

Die Komplexität des Prozedurtypus hat einen Einfluss auf postoperative Troponinspitzenwerte. Bypass-, Klappen- und Aorten Chirurgie weisen in dieser Reihenfolge höhere Troponinwerte auf.

Je länger der ischämische Schaden (gemessen an der cross clamping time), desto höher die postoperativen Troponinspitzenwerte.

Die Form der Kardioplegie hat einen Einfluss auf postoperative Troponinspitzenwerte.

Je eingeschränkter die Nierenfunktion, desto höher Troponinakkumulation. Je höher der Akkumulationseffekt, desto höhere postoperative Troponinspitzenwerte und desto späteres Erreichen dieser (pInt).

Sollten beide Assays bei den genannten Punkten gleich reagieren, so kann man davon ausgehen, dass beide Assays im herzchirurgischen Setting gleich gut geeignet sind.

2. Material und Methoden

Im August 2017 ersetzte das Universitätsklinikum Bonn das Dimension Vista® 1500 Analysesystem (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany) für CK-MB und TnI Assays mit dem cobas® e801 Analysesystem (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) für high-sensitive TnT und CK-MB Assays.

2.1 Patientenkollektiv und Matching

Patienten, die zwischen August 2017 und März 2018 aufeinanderfolgend herzchirurgisch operiert wurden (n=287), bilden das hsTnT Kollektiv. Dieses wurde mit einem Patientenkollektiv der vorhergehenden zwei Jahren gematcht, in einer Zeit, in der die Überwachung mit sTnI stattfand. Matching wurde mit Propensity Score Matching (PSM) nach Rosenbaum und Rubin (ROSENBAUM, 1983) vollzogen. Folgende Parameter wurden dabei berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Prozedur-Typ, Diabetes mellitus, präoperative Kreatinin-Werte, intraoperative cross clamping time, perioperatives Vorkommen von akutem Nierenversagen. Von diesen Parametern ist je ein direkter oder indirekter Einfluss auf Troponinspiegel bekannt. Postoperative Spitzenwerte von Kreatinin und CK-MB dienten der Kreuzvalidierung. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten <18 Jahren, kongenitale und off-pump Prozeduren.

2.2 Eingriff und Prozedur

Die operativen Methoden dieser Studie umfassten Koronararterielle Bypässe (CABG), Herzklappenersatz- und –rekonstruktions-Operationen, sowie thorakale Aortenprozeduren mit kardioplegischem Herzstillstand. Dabei sind Konzept und Beginn ähnlich und werden im Folgenden anhand der CABG-Anlage exemplarisch erläutert. Auf einige Besonderheiten der Herzklappen- und Aorten Chirurgie wird später im Einzelnen eingegangen.

Das Team an Operateuren wurde während der Zeitdauer dieser Studie nicht verändert. Auf variierende Klemmzeiten und Prozeduren wurde bei der Subgruppenanalyse geachtet.

2.2.1 CABG

Unter Allgemeinanästhesie erfolgte die Thoraxeröffnung mithilfe einer totalen Sternotomie. Kardioplegie wurde mithilfe einer anterograden, hypothermen, intermittierenden, blutbasierten oder kristalloiden Lösung (siehe unten) erreicht. Der so auf ein Minimum reduzierte myokardiale Sauerstoffverbrauch, dient dem kardialen Schutze. Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) wurde bei einer milden Hypothermie (34-36°C) und non-pulsatilem Fluss etabliert. Die Kombination aus kardioplegischem Arrest und EKZ erlaubt das Operieren in einer blutleeren und unbewegten Umgebung. Der mittlere arterielle Druck lag bei einem Zielwert von 40-70 mmHg und wurde wenn nötig mittels Volumengabe und Katecholamingabe (z.B. Noradrenalin-Perfusor) aufrechterhalten. Für die Etablierung der EKZ ist eine High-Dose-Heparinisierung nötig. Dabei erfolgte die erste Heparin-gabe nach Präparation der A. mammaria interna bzw. der V. saphena magna. Die Dosierung dieses initialen Heparinbolus betrug 400 IE/kg, mit der eine activated clotting time (ACT) mit einem Zielwert von größer 480 Sekunden erzielt werden sollte, bevor mit der EKZ begonnen wurde. Abhängig der ACT wurden weitere Kontrollen und Heparin- bzw. ATIII-Gaben angeordnet. Nach arterieller Kanülierung der distalen Aorta ascendens, wurde die venöse Kanülierung mithilfe einer Two-Stage Kanüle etabliert, die Blut aus rechtem Vorhof und V. cava inferior drainiert. Zur Aortenentlüftung und Kardioplegie-Gabe (siehe Abschnitt 2.2.4) wurden Needle-Vents genutzt. Nach Klemmung der Aorta (aortic cross clamp), Anschluss der Herz-Lungen-Maschine und Erreichen des elektrischen und mechanischen Herzstilltandes, wurden zuerst die distalen Anastomosen der Bypässe distal des Gefäßverschlusses auf die Koronararterie genäht. Die anschließenden proximalen Anastomosen wurden unter partieller Ausklemmung am schlagenden Herzen durchgeführt. Die Bypässe wurden auf Leckage und Durchgängigkeit (dopplerbasierte transit-time Flussmessung) überprüft.

Anschließend wurde die Aorta entklemmt und das Herz mit warmen Blut reperfundiert, sodass Herzaktionen spontan einsetzen konnten. Nach Entwöhnung des Patienten vom kardiopulmonalen Bypass und Beendigung der EKZ folgte die Entfernung der venösen und arteriellen Kanülen. Gabe von Protamin diente der Neutralisierung des Heparins. Passagere Drainagen wurden in Mediastinum und Pleuraspalt eingelegt. Zum Abschluss

wurde am schlagenden Herzen das Sternum verdrahtet und die Haut zugenäht.

2.2.2 Herzklappenchirurgie

Die erste Heparinabgabe erfolgte hier bereits nach Sternotomie. Bei Aortenklappen wurde zusätzlich zur venösen Zweistufenkatheterisierung ein linksventrikulärer Vent (Entlastungskatheter) über die rechte obere Lungenvene eingebracht. Durch kontinuierliches Absaugen gewährleistete dieser die Blutleere des linken Ventrikels. Zugang zur Aortenklappe erfolgte über eine quere Aortotomie.

Bei Mitralklappen wurde die Blutleere des linken Vorhofs durch doppelte Kanülierung der oberen und unteren Hohlvene gewährleistet (totaler Bypass). Der Zugang erfolgte hier entweder direkt über den linken Vorhof oder transseptal über den rechten Vorhof.

Die freigelegten, betroffenen Klappen wurden entkalkt und entfernt. Das zirkuläre Vorstechen von Fäden am Klappenring machte die folgende Positionierung der neuen Klappe möglich. Als Klappenersatz wurden biologische Prothesen (Xenografts) oder mechanische Klappen aus Carbon verwendet. Insuffiziente Mitralklappen wurden je nach ihrer Ätiopathogenese (Chordaruptur, Prolaps, Anulusdilatation, etc.) meist primär rekonstruktiv (durch Verwendung von Anuloplastierungen, künstlichen Sehnenfäden oder Teilresektion von Segelanteilen) versorgt. Anschließend erfolgte mittels verschiedener Manöver die ausgiebige Entlüftung des linken Herzens und der Aorta ascendens, welche echokardiographisch kontrolliert wurde.

2.2.3 Aortenchirurgie

Die thorakale Aortenchirurgie umfasste Aortenaneurysmata und Aortendissektionen. Bei beiden Krankheitsbildern ist die chirurgische Versorgung abhängig von ihrer Lokalisation und dem Ausmaß. Bei Aneurysmen, die auf die Aorta ascendens beschränkt waren, konnte gegebenenfalls der proximale Aortenbogen zur arteriellen Kanülierung verwendet werden. Bei Dissektionen grundsätzlich und der Chirurgie des Aortenbogens im Speziellen wurde im Gegensatz zur CABG- oder Klappenchirurgie nicht die Aorta ascendens, sondern die rechte A. subclavia arteriell kanüliert und mit Kreislaufstillstand bei selektiver Hirnperfusion operiert. Zudem wurde anders als bei CABG- oder

Klappenchirurgie eine moderate bis tiefe Hypothermie (28-32°C bzw. <26°C) gewählt. Nur bei Aneurysmen der Aorta ascendens wurde eine milde Hypothermie als ausreichend erachtet. Je nach Ausmaß der Aneurysmata der Aorta ascendens, konnte neben der Resektion und Interposition einer Dacron-Rohrprothese, auch der Ersatz von Aortenbogen oder Aortenwurzel nötig werden. Bei Aortendissektionen (Stanford A) wurde die Aorta von den Kommissuren bis hin zur Aortenklammer proximal des Truncus brachiocephalicus reseziert, und Aortenbogen sowie Koronarostien auf ihre Integrität hin überprüft. Je nach intraoperativem Befund konnte auch hier eine Erweiterung der Interpositionsgrenzen nötig werden.

2.2.4 Kardioplegie

Bei reinen CABG-Eingriffen wurde die warme, antegrade, intermittierende Blutkardioplegie nach Calafiore benutzt. Alle anderen Operationen wurden mithilfe der kalten, kristalloiden Lösung nach Bretschneider (Custodiol®) durchgeführt.

Bei Calafiore-Kardioplegie erfolgte die Initialgabe von ca. 500 ml über die Aortenwurzel. Anschließend folgten intermittierende Gaben von ca. 200 ml alle ca. 20 Minuten, um eine Aufrechterhaltung der myokardialen Protektion zu gewährleisten. Bei Bretschneider-Kardioplegie wurden ca. 1500 ml der 6-8°C kalten Lösung einmalig über die Dauer von 6 Minuten gegeben und das Volumen über Hämofiltration an der HLM dem Körper wieder entzogen.

Custodiol® ist eine natrium- und kalziumarme Lösung, die neben den Radikalfängern Mannitol und Histidin noch einige andere Substanzen enthält. Calafiore hingegen fügt dem aus dem rechten Vorhof entnommenen und mit Sauerstoff angereicherten Blut lediglich eine Kalium-Magnesium-Lösung hinzu und führt über die Veränderung der extrazellulären Elektrolytkonzentration zum myokardialen Stillstand. Die Lösung besteht dennoch hauptsächlich aus oxygeniertem Vollblut mit Erythrozyten als Sauerstoffträgern, mit Pufferfunktion und mit Radikalfängern.

2.3 Postoperatives Monitoring

Ziel des postoperativen Monitorings war die frühzeitige Detektion relevanter Operationskomplikationen. Zu diesen zählen u.a. PMI, Nachblutungen mit Hämatothorax oder Perikardtamponade, Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und AV-Block, sowie Infektionen mit Myokarditis und Perikarditis bis hin zu Sepsis und Multiorganversagen.

Patienten wurden postoperativ für mindestens 16 Stunden auf die Intensivstation verlegt. Dort wurden Vitalparameter, Herzrhythmus, zentraler Venendruck, stündliche Blutgasanalysen, expiratorisches CO₂, Urinausscheidung und Flüssigkeitsförderung aus Drainagen regelmäßig kontrolliert.

Troponin wurde in Serumröhrchen abgenommen und erstmals bei Aufnahme auf Intensivstation und dann zu festgelegten Uhrzeiten für mindestens 24 Stunden kontrolliert. Nach Abfall des Peak-Troponinwertes wurde Troponin auf Normalstation bei weiter sinkenden Werten alle 2-3 Tage kontrolliert. Gemessene Spannweiten von Peak-Troponinwerten von hsTnT betrugen 108-13857 ng/l und von sTnI 0,13-139 ng/ml.

Desweiteren wurde standardgemäß im Labor ein kleines Blutbild, Quick, PTT, INR, CK, CK-MB, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, LDH und Transaminasen bestimmt.

2.4 Analysesysteme und Troponinassays

Quantitative Bestimmung von Serum-Troponinlevel der Probenröhrchen wurde mit den Analysesystemen Dimension Vista® 1500 und cobas® e801 durchgeführt. Das Dimension Vista® 1500 Analysesystem arbeitet mit Nephelometrie und Immuno-Assays auf Grundlage der LOCI™ (Luminescent Oxygen Channeling Immuno-Assay) Chemilumineszenz-Technologie. Das cobas® e801 Analysesystem arbeitet mit ECLIA™ (Electrochemilumineszenz-Immuno-Assay) Technologie. Bei beiden Technologien werden zwei Sorten von monoklonalen Antikörpern verwendet. Der capture-Antikörper (C) sorgt für die Fixierung des Troponins während die Restbestandteile des Serums ausgewaschen werden, während der detection-Antikörper (D) für die Erzeugung eines Lichtsignals zuständig ist.

In der Elektrochemilumineszenz (ECL) wird der capture-Antikörper über Biotin an Streptavidin-beschichtete Mikropartikel gebunden. Durch Anlage eines Magnetfeldes werden diese Mikropartikel temporär an die Oberfläche der Messzelle gebunden, während diese ausgewaschen wird. Der detection-Antikörper ist mit Ruthenium markiert, welches Licht emittiert sofern die Probenlösung unter Spannung gelegt wird. Hinzugefügtes Tripropylamin dient als Reduktionsmittel für Ruthenium.

Die LOCI-Chemilumineszenz Technologie arbeitet ähnlich. Auch hier werden capture- und detection-Antikörper verwendet, die beide Troponin binden. Im Gegensatz zur ECL wird hierbei jedoch keine elektrische Spannung benutzt, stattdessen wird die Probenlösung mit Licht mit 680nm Wellenlänge bestrahlt. Dadurch kommt es zur Freisetzung von energetisch angeregtem Sauerstoff, welches eine chemilumineszente Reaktion startet und Licht von 615nm Wellenlänge erzeugt. Das emittierte Licht beider Techniken wird mithilfe eines Fotomultipliers gemessen und anschließend in die vorhandene Konzentration verrechnet.

Der von uns benutzte sTnI Assay von Siemens hat ein LoD von 15 ng/l und ein 99tes Perzentil URL von 45 ng/l. Am 99ten Perzentil wird mit einem CV von 10 % gemessen. Die von den Antikörpern erkannten Epitope des sTnI von Siemens liegen bei den Aminosäureresten 27-32 (C) und 41-56 (D). Der hsTnT Assay von Roche weist ein LoD von 5 ng/l und das 99te Perzentil bei 14, 20 und 13 ng/l (insgesamt, Männer, Frauen) auf. Der CV am 99ten Perzentil beträgt 8 %. Folgende Epitope werden verwendet: 125-131 (C) und 136-147 (D).

2.5 Definitionen

Der Peak Troponinwert (Tmax) wurde definiert als höchster Troponin-Wert innerhalb von 72 Stunden nach Start der Operation. Das Peak Intervall (pInt) wurde definiert als dasjenige Zeitintervall zwischen Start der OP und der Messung der Tmax-Konzentration. Zur Beurteilung vorbestehender Nierenschäden wurde die CKD-Klassifikation der National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) herangezogen. Abhängig ihrer GFR in (ml/min/1.73m²) wurden Patienten in fünf Stadien eingeteilt: Stadium I mit normaler GFR (≥ 90 ml/min), Stadium II, III und IV mit leichter,

moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung (entsprechende GFR von 60-89, 30-59, 15-29 ml/min). Stadium V (end-stage renal disease, ESRD) mit einer GFR <15 ml/min oder Dialyse (Anderson und Glynn, 2011).

2.6 Statistische Analyse

Um die postoperativen Troponinwerte direkt vergleichen zu können, wurden die Tmax Werte mithilfe Altman's Z-Score in Z-Werte umgewandelt, welche um einen Durchschnittswert von 0 mit einer Standardabweichung von 1 schwanken.

Kontinuierliche Variablen, wie Troponinwerte, Kreatinin-Clearance und Körpergewicht, werden mithilfe Mittelwert, Median, Interquartilsabstand und Spannweiten dargestellt. Kategoriale Variablen, wie Prozedurtypus und Vorkommen postoperativer Hämodialyse, werden als Nummern und Prozente dargestellt.

Unterschiede zwischen Lagemaßen unverbundener kontinuierlicher Variablen wurden mit Students t-test oder Mann-Whitney-U test evaluiert, je nachdem wo sie angebracht waren. Häufigkeitsverteilungen kategorialer Variablen wurden mit Fishers exact test verglichen. Größe und Genauigkeit signifikanter Unterschiede wurde mithilfe des Konfidenzintervalls abgeschätzt. Varianzanalysen wurden mit Bartlett's test vollzogen. Korrelationen kontinuierlicher Variablen wurden mit Pearson's Koeffizient evaluiert. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5 % gewählt.

Um den Einfluss von Troponin-Ausreißern auf die Verteilungskurve zu begrenzen, wurde ein Schwellenwert (cut-off) oberhalb des 96ten Perzentils der Verteilungen von hsTnT und sTnI angewendet.

Für die statistische Analyse wurde die R statistical package Version 3.5 verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Unsere Studie umfasste ursprünglich je 287 Patienten der hsTnT und sTnI Gruppen, wobei Werte von hsTnT-Patienten über einen Zeitraum von 8 Monaten, seit Einführung des hsTnT Assays in unserer herzchirurgischen Abteilung, gesammelt wurden und anschließend mit einem gematchten sTnI Kollektiv der beiden vorherigen Jahre verglichen wurden.

Nach Ausschluss eines 27-jährigen Patienten der sTnI Gruppe verblieben in dieser Gruppe 286 Patienten. Diesem schon erwachsenen Patienten wurde die Pulmonalklappe ersetzt, was aber in Zusammenhang mit einer kongenital durchgeführten Herzoperation zu sehen ist, weshalb er als pädiatrischer Fall reklassifiziert wurde. In der hsTnT Gruppe verblieben weiterhin 287 Patienten.

3.1.1 Patientencharakteristika

Nach Propensity-Matching waren die Durchschnittswerte der beiden Gruppen hsTnT und sTnI bezüglich der in Tab. 1 genutzten Merkmale vergleichbar. Bei der Auswahl der Merkmale wurde darauf geachtet, dass beide Gruppen Patienten mit gleichen präoperativen Voraussetzungen (Alter, Geschlechtsverteilung, Größe, Gewicht, Nierenfunktion, Diabetes) beinhalteten, sowie sich das Operationsspektrum (Verteilung von CABG-, Klappen- und Aortenchirurgie, cross clamping time) und perioperative Komplikationen, gemessen an perioperativem akutem Nierenversagen (ANV), postoperativer Dialysenötigkeit und In-Hospital Mortalität, glichen. Das Konfidenzintervall gab dabei den Wertebereich an, in dem der wahre Differenzwert zwischen den beiden Kohorten mit 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit lag. Bei guter Vergleichbarkeit der beiden Kohorten sollte er möglichst gering sein und um 0 schwanken.

Tab. 1: Gruppencharakteristika der Troponin T und Troponin I Gruppe (hsTnT, sTnI) vor Applikation des cut-off Wertes (modifiziert nach Masseli et al., 2022).

	hsTnT-Gruppe		sTnI-Gruppe		Konfidenzintervall
	Mittelwert	Spannweite	Mittelwert	Spannweite	
Alter [Jahre]	66,95	20-87	67,16	22-85	-1,98-1,54
Weibliches Geschlecht [%]	23		23		0,69-1,57
Körpergröße [cm]	172,8	147-198	172,8	153-198	-3,27-1,84
Körpergewicht [kg]	83,34	43-156	84,36	0-172	-4,10-2,06
Prozedurtyp CABG Klappenchirurgie Aorten Chirurgie	43,21 (n=124) 46,34 (n=133) 10,45 (n=30)		40,91 (n=117) 48,60 (n=139) 10,49 (n=30)		0,78-1,55
Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73m ²]	87,67	9,1-233,1	82,88	12,7-315,3	-1,17-10,73
Präoperatives Kreatinin [μmol/l]	101,4	38-1,032	98,32	38-530	-8,59-14,74
Postoperative Dialyse [%]	5		9		0,13-0,85
Perioperatives ANV [%]	11		11		0,55-1,69
Max. Kreatinin [mg/dl] 24h	1,17	0,44-9,64	1,13	0,41-5,70	-6,86-13,99
Diabetes mellitus [%]	27		24		0,58-1,28
Cross clamping time [min]	99,75	0-280	100,53	27-318	-7,61-6,05
In-Hospital Mortalität [%]	8,7		6,9		0,40-1,52

Das Durchschnittsalter betrug in beiden Populationen 67 Jahre (Spannweite 20-87 Jahre für hsTnT bzw. 22-85 Jahre für sTnI). Mit einem Anteil von 77 % wurden hauptsächlich Männer operiert. Der BMI lag in beiden Gruppen bei ca. 28 kg/m². Mit 46,3 % bzw. 48,6

% wurden Klappenoperationen am häufigsten durchgeführt, gefolgt von CABG (43,2 % bzw. 40,9 %). Deutlich seltener wurden thorakale Aorta-Prozeduren durchgeführt (beide 10,4 %). Die Kreatinin-Clearance lag im Schnitt bei 87,6 bzw. 82,8 ml/min. Postoperativ stieg das Serumkreatinin von einer präoperativen Durchschnittskonzentration von 1,15 bzw. 1,13 mg/dl innerhalb 24 Stunden postoperativ im Schnitt um 0,02 mg/dl an.

Perioperatives akutes Nierenversagen trat in 11 % der Patienten auf, wobei postoperative Hämodialyse-Verfahren bei 5 % bzw. 9 % der Fälle notwendig waren. Ca. ein Viertel der Patienten waren Diabetiker (27 % bzw. 24 %). Intraoperative aortales cross clamping dauerte im Schnitt 100 Minuten und dauerte bei den längsten Operationen viereinhalb bzw. fünfeinhalb Stunden.

3.1.2 Gruppeneinteilung nach Einsatz des Schwellenwertes

Nach Einsatz des cut-offs (5606,6 ng/l und 56,60 ng/ml entsprechen je dem 96ten Perzentil von hsTnT und sTnI) verblieben 274 (sTnI) und 275 (hsTnT) Patienten.

Beide Kohorten (hsTnT/sTnI) wurden, sortiert nach Operationstyp, in die Subgruppen „CABG only“, „valve“, aortic vascular“ und „valve + CABG“ aufgeteilt, je nachdem ob Bypässe und Klappenchirurgie einzeln oder kombiniert durchgeführt wurden oder es sich um thorakale Aortenchirurgie handelte. Die Populationsgrößen dieser Subgruppen waren nicht signifikant unterschiedlich und sahen wie folgt aus: CABG only (122/114, 44,4 %/41,6 %, $p=0,6$), valve (93/88, 33,8 %/32,1 %, $p=0,7$), aortic vascular (29/28, 10,5 %/10,2 %, $p=0,9$) und CABG + valve Kombination (31/44, 11,2 %/16,1 %, $p=0,1$).

Da keine Beschränkungen bezüglich kritischer Patienten oder Notfall-Operationen gemacht wurden, ergab sich durch das Matching eine Hochrisikopopulation mit einer In-hospital Mortalität von 8,0 % (hsTnT) bzw. 6,6 % (sTnI) (22/18 Patienten, $p=0,5$).

Postoperative Peak-Troponinwerte zeigten in beiden Kohorten eine rechtsschiefe Verteilung, zentriert um einen Median von 854 ng/l (hsTnT) mit einer Spannbreite von 108-13857 ng/l bzw. 8,84 ng/ml (sTnI) mit einer Spannbreite von 0,13-139 ng/ml.

3.1.3 Kreuzvalidierung mit CK-MB

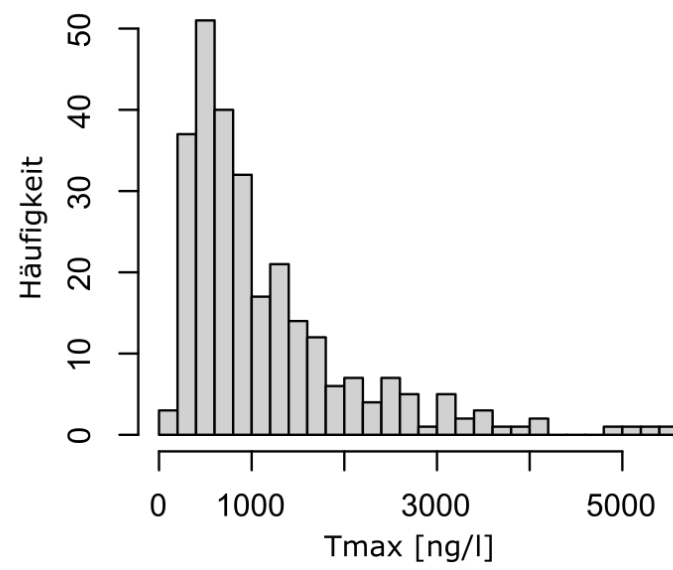
Neben der Ausreißer-Schwelle für Troponin, wurde ebenfalls eine solche für CK-MB gewählt. Im Rahmen des Troponinassay-Austausches wurde zwar ebenfalls der CK-MB Assay von Siemens zu Roche gewechselt, dieser Assay ist im Gegensatz zu Troponinassays aber standardisiert, daher wurde als Schwellenwert kein Perzentil sondern für beide Gruppen ein Schwellenwert von 400 ng/ml gewählt. Da CK-MB nach Troponin das herzspezifischste Herzenzym ist, wurden postoperative peak CK-MB Werte zwischen beiden Kohorten verglichen, und so als Kreuzvalidierung der perioperativen Ischämie genutzt. Durchschnitts-CK-MB-Spitzenwerte waren in der hsTnT Gruppe leicht höher, diese Unterschiede erreichten aber keine Signifikanz ($44,7 \pm 2,91$ mg/dl vs. $37,6 \pm 2,47$ mg/dl, $p=0,06$). Mit einer mittleren Differenz von 3,5 mg/dl (29,3 vs. 25,55 mg/dl) waren die CK-MB-Verteilungen ausreichend vergleichbar, um eine similare ischämische Belastung bei beiden Patientengruppen anzunehmen.

3.1.4 Skalierung und Peak-Troponinverteilungen

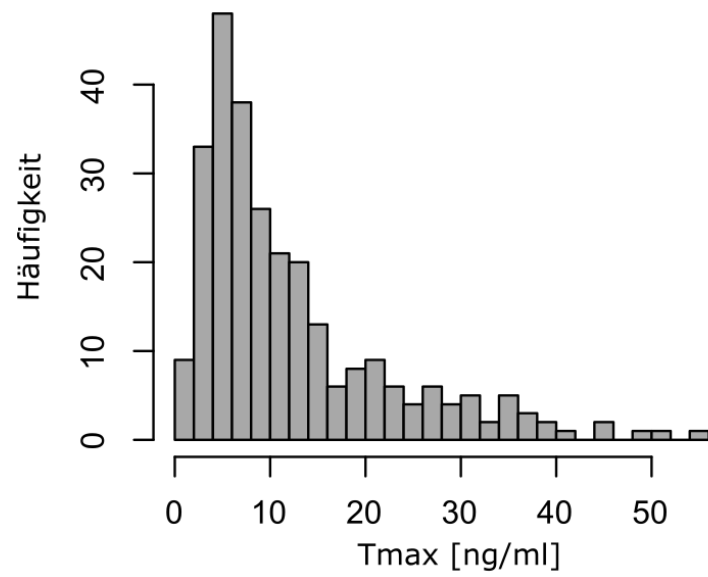
Da sich die Absolutwerte der beiden Assays sich in ihrer Magnitude um etwa den Faktor 10 unterschieden, konnten sie nicht direkt miteinander verglichen werden (Abb. 2a, 2b). Daher wurden die Verteilungen mit Altman's Z-score auf eine gemeinsame Skalierung gebracht. Dabei werden aus den Absolutwerten Z-Werte errechnet, die man miteinander vergleichen kann.

Aus den Z-Werten der Histogramme 2a) und 2b) wurde mittels Kerndichteschätzung eine geglättete Funktion erzeugt. Ergebnis ist eine geschätzte Dichtefunktion, welche für die skalierten Tmax Werte von hsTnT und sTnI in Abbildung 2c) zu finden ist. Diese Verteilungskurven stimmten bezüglich Median, Spannweite und Ausreißern sehr gut überein. Die Kerndichtekurven der skalierten Werte zeigen eine Überlagerung von 92 % (Abb. 2c).

2a) hsTnT



2b) sTnI



2c) Kerndichtkurven Z-Werte

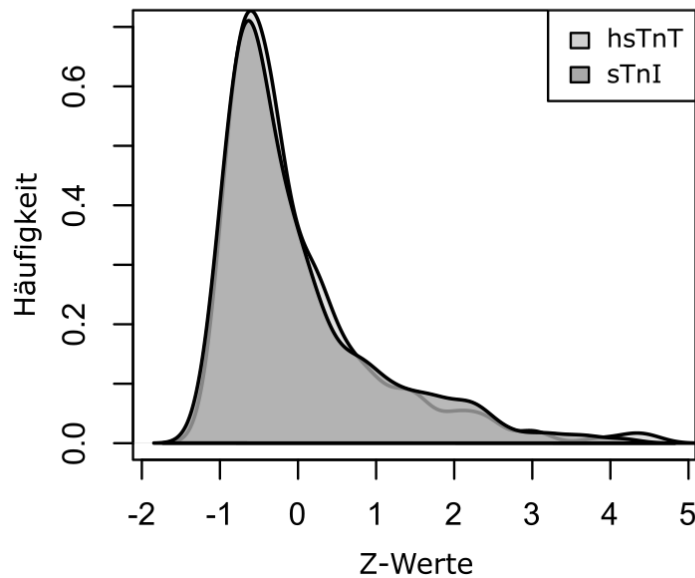


Abb. 2: Troponinverteilungen (modifiziert nach Masseli et al., 2022)

Histogramme der Verteilung der Peak-Troponinwerten (Tmax) des High-Sensitivity Troponin T (hsTnT, Abb. 2a) und des sensitive Troponin I (sTnI, Abb. 2b) Assays. Beide Kurven zeigen einen raschen Anstieg, gefolgt von einem langen Ausläufer nach rechts. Nach Skalierung dieser Peak-Troponinwerte zu Z-Werten zeigen ihre Kerndichtkurven eine große Überlappung der Verteilungen (Abb. 2c).

Postoperative sTnI und hsTnT peak Intervalle waren nicht signifikant unterschiedlich (12,85 +/- 0,53 Stunden vs. 13,00 +/- 0,43 Stunden, $p=0,8$). Während Lagemaße der beiden Parameter übereinstimmten, zeigte die sTnI Gruppe eine größere Varianz verglichen mit hsTnT (77,7 vs. 51,9 Stunden, $p = 0,0009$, Abb. 3). Diese Abweichungen der Varianz zwischen sTnI und hsTnT lassen Unterschiede im Zeitprofil von Troponin I und T vermuten.

3) Kerndichtkurven pInt

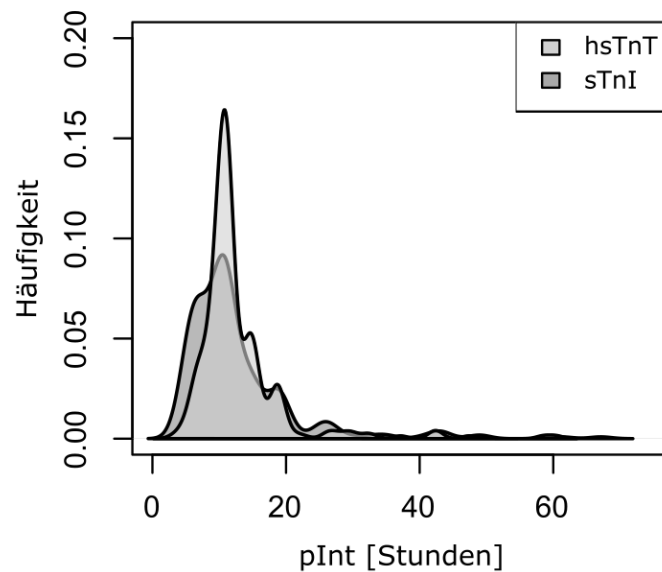


Abb. 3: Kerndichtkurven des peak Intervalls (pInt) (modifiziert nach Masseli et al., 2022) Die Troponin I Gruppe (sTnI, grau schraffierte Fläche) erreicht nach 12-13 Stunden einen schmalen Peak, zeitgleich mit der Troponin T Gruppe (hsTnT, helle Fläche), deren Verteilung signifikant breiter gestreut ist ($p=0,0009$).

3.2 Subgruppenanalyse

3.2.1 Einfluss chirurgischer Parameter

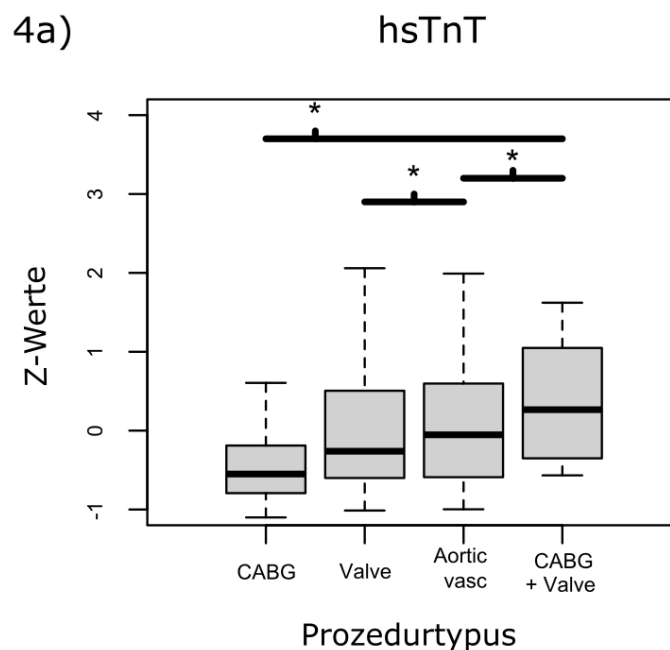
Um das Verhalten der Troponinassays auf unterschiedliche Operationsparameter quantifizieren zu können, wurden beide Kohorten nach Operationstyp, cross clamping time und benutzter Kardioplegie-Lösung in diverse Subgruppen unterteilt. Dabei zeigten die Werte beider Assays ein ähnliches Verhalten bezüglich dieser Parameter.

3.2.1.1 Prozedurtypus

Zwischen den verschiedenen Operationstypen gab es signifikante Unterschiede der Tmax-Werte innerhalb der beiden Kohorten (Abb. 4a, b). Vergleicht man aber die Z-Werte der beiden Kohorten auf Ebene der einzelnen Operationstypen, lässt sich kein signifikanter Unterschied nachweisen (Tab. 2). So zeigt sich beispielsweise in beiden

Kohorten signifikante Tmax Unterschiede zwischen den CABG- und valve-Subgruppen, aber nicht zwischen den skalierten Tmax Werten von hsTnT und sTnI für die CABG-Subgruppe.

Abhängig von der Komplexizität der Operation zeigten beide Gruppen zunehmende Peak-Troponinwerte. In beiden Kohorten (hsTnT/sTnI) wiesen die Subgruppen CABG only (-0,342/-0,299, $p=0,6$), valve (0,143/0,043, $p=0,5$), aortic vascular (0,323/0,107, $p=0,7$) und CABG+valve (0,612/0,622, $p=0,9$) in dieser Reihenfolge höhere Troponinwerte auf, die sich innerhalb der Operationstypen zwischen hsTnT und sTnI aber nicht signifikant unterschieden. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass beide Assays in Hinblick auf die verschiedenen Operationstypen gleich reagieren.



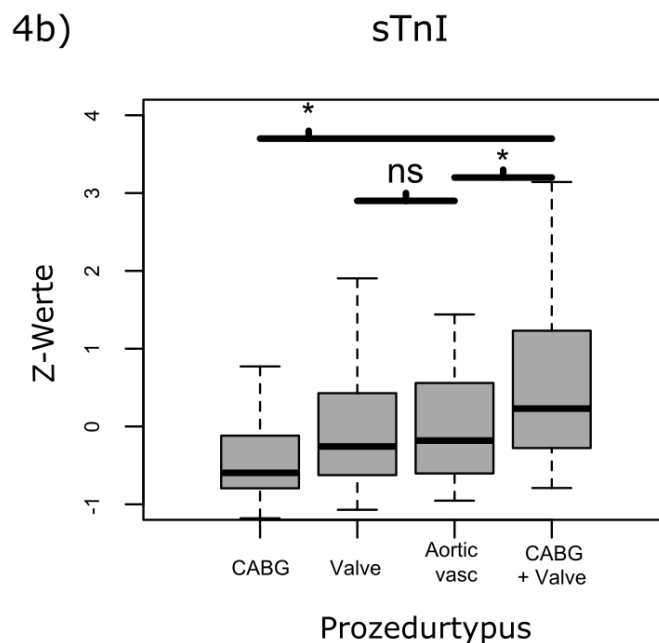


Abb. 4: Skalierte Peak-Troponinwerte (Z-Werte) vs. Prozedurtypus (modifiziert nach Masseli et al., 2022)

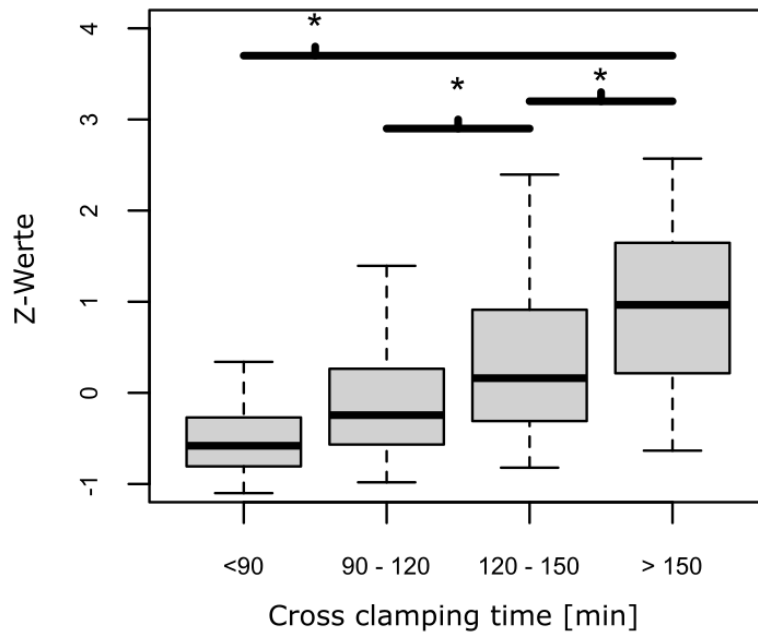
Box-Whisker-Plots für Z-Werte der Troponin T (hsTnT, Abb. 4a) und Troponin I (sTnI, Abb. 4b) Gruppe mit Darstellung des Medians, Interquartilabstands, Spannweite und Ausreißern. Signifikante Unterschiede sind durch Sternchen (*) markiert. Beide Parameter weisen ähnliche Troponinanstiege unter verschiedenen Operationstypen (koronarterieller Bypass (CABG), Klappenchirurgie (valve), Aortenchirurgie (aortic vasc), kombinierte Eingriffe) auf.

3.2.1.2 Cross clamping time

Bei beiden Assays korrelierten Tmax Werte ähnlich stark mit der Dauer des cross clampings von mittlerer Stärke (Abb. 6). Die errechnete Korrelationskonstante betrug beim hsTnT Assay 0,48 und beim sTnI Assay 0,43. Dazu wurden die Eingriffe in Gruppen von kurzer (< 90 min), mittlerer (90-120 min, 120-150 min) und langer cross clamping time (>150 min) eingeteilt. Die Zuordnung der zugehörigen Tmax Werte zeigte in beiden Kohorten einen monotonen Troponinanstieg mit verlängerter cross clamping time. Die Unterschiede waren zwischen kurzer und mittlerer clamping time ($p < 0,001$ für beide Kohorten) und auch zwischen langer und mittlerer clamping time ($p[\text{hsTnT}] = 0,047$, $p[\text{sTnI}] = 0,001$, Abb. 5a, b) signifikant. Wie auch zwischen den einzelnen Operationstypen gab es auch innerhalb der einzelnen Zeitintervalle des cross clampings keine signifikanten Unterschiede zwischen hsTnT und sTnI (Tabelle 2).

5a)

hsTnT



5b)

sTnI

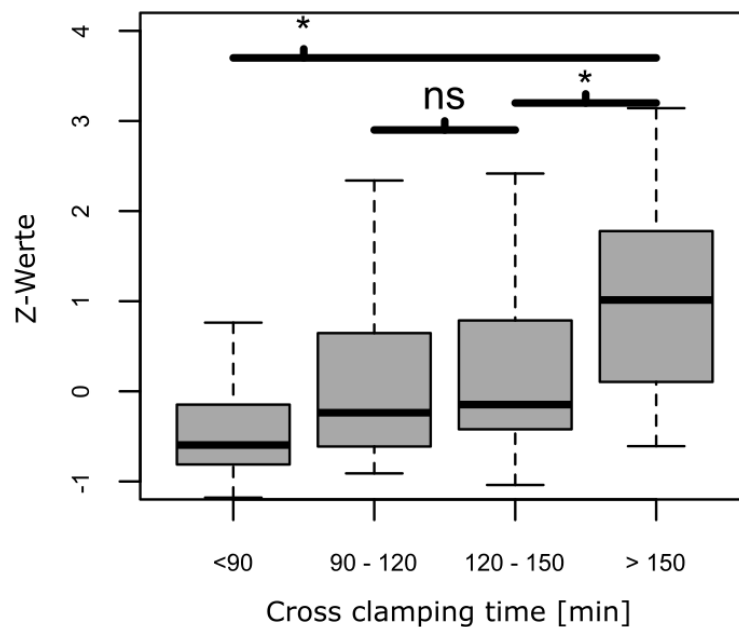


Abb. 5: Skalierte Peak-Troponinwerte (Z-Werte) vs. cross clamping time (modifiziert nach Masseli et al., 2022)

Box-Whisker-Plots für Z-Werte der Troponin T (hsTnT, Abb. 5a) und Troponin I (sTnI, Abb. 5b) Gruppe mit Darstellung des Medians, Interquartilabstands, Spannweite und

Ausreißern. Signifikante Unterschiede sind durch Sternchen (*) markiert. Beide Parameter weisen ähnliche Troponinanstiege bei verlängerter cross clamping time (<90, 90-120, 120-150, >150 Minuten) auf.

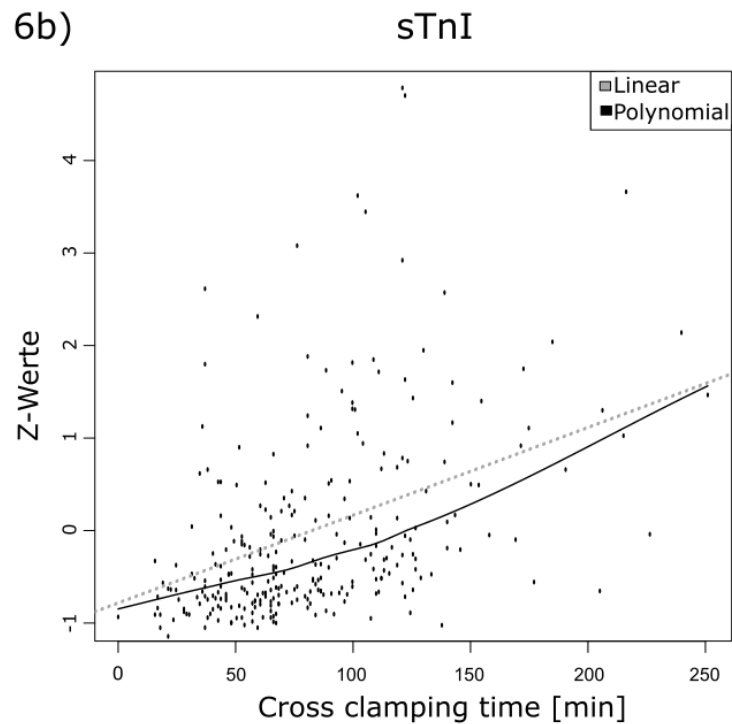
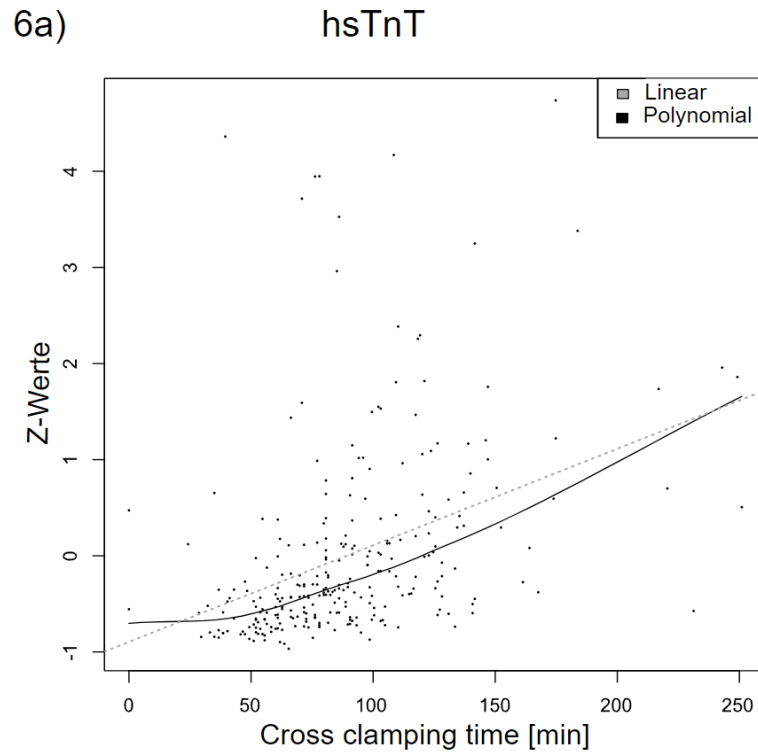


Abb. 6: Streudiagramme cross clamping time (eigene Darstellung)

Streudiagramme für Peak-Troponinwerte (Z-Werte) der Troponin T (hsTnT, Abb. 6a) und Troponin I (sTnI, Abb. 6b) Gruppe mit Darstellung der Punktwolke, Regressionsgerade (grau, gestrichelt) und Lowess-Kurve (durchgehend, schwarz). Eine similare positive Korrelation zwischen den beiden Troponinassays und der Klemmzeit ist sichtbar.

3.2.1.3 Kardioplegie

Je nach Prozedurtyp wurde die warme, antegrade, intermittierende Blutkardioplegie nach Calafiore oder die kalte, kristalloide Lösung nach Bretschneider verwendet. Bei Nutzung der kristalloiden Lösung (0,302/0,254, $p=0,8$) traten im Vergleich zur blutbasierten (-0,397/-0,341, $p=0,8$) Lösung höhere Tmax Werte auf, zwischen den beiden Kohorten gab es wie auch bei den Prozedurtypen und der cross clamping time keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 2: Subgruppenanalyse (aus dem Englischen nach Masseli et al., 2022). Troponinwerte in Abhängigkeit wichtiger perioperativer Parameter. Dargestellt sind Z-Werte von Troponin T und I, Interquartilsabstände und p-Werte.

hsTnT	IQR	sTnI	IQR	p
-------	-----	------	-----	---

Prozedurtyp

CABG	-0,342	-0,79	-0,197	-0,299	-0,79	-0,123	0,6
Klappen	0,143	-0,601	0,506	0,043	-0,623	0,412	0,5
Aorta	0,323	-0,59	0,597	0,107	-0,599	0,559	0,7
CABG+Klappen	0,612	-0,351	1,048	0,622	-0,274	1,176	0,9

Cross clamping time

kurz (<90 min)	-0,415	-0,807	-0,27	-0,373	-0,812	-0,147	0,9
intermediär (90-120 min)	0,057	-0,567	0,264	1,051	-0,612	0,646	0,7
intermediär (121-150 min)	0,506	-0,31	0,912	0,301	-0,421	0,786	0,2
lang (>150 min)	1,121	0,282	1,64	0,163	0,104	1,778	0,9

Kardioplegie

Blut	-0,397	-0,802	-0,234	-0,341	-0,794	-0,196	0,8
Kristalloid	0,302	-0,46	0,797	0,254	-0,553	0,869	0,8

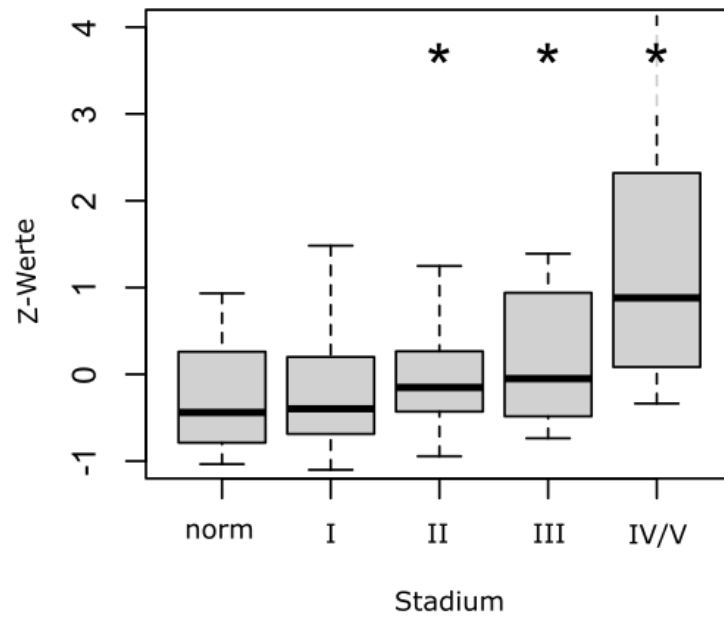
3.2.2 Einfluss der Nierenfunktion

Es fiel auf, dass Tmax Werte bei Patienten mit postoperativer Hämodialyse stark erhöht waren (hsTnT: -0,07 vs. 0,86, $p=0,05$; sTnI: -0,13 vs. 0,79, $p<0,001$, Abb. 7c). Um den Einfluss der Nierenfunktion auf die beiden Assays genauer quantifizieren zu können, wurden die Patienten anhand ihrer präoperativen GFR in fünf Stadien chronischer Niereninsuffizienz (CKD) eingeteilt.

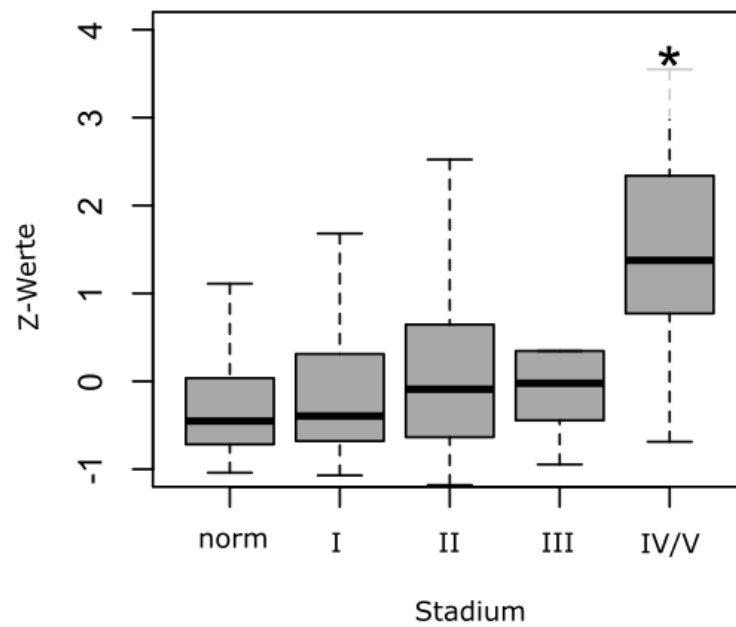
Es zeigte sich, dass der hsTnT Assay schon ab einem CKD-Stadium von zwei signifikant höhere Tmax Werte aufwies (Abb. 7a). So zeigte sich bei Patienten mit CKD-2 ein durchschnittlicher Tmax Anstieg von 14 % im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (1233,5 ng/l vs. 1078,8 ng/l, $p = 0,01$). Patienten mit CKD-3 hatten einen durchschnittlichen Anstieg von 22 % (1314,1 ng/l vs. 1078,8 ng/l, $p = 0,03$). Der sTnI Assay wies prinzipiell einen ähnlichen Trend auf, erreichte aber erst bei CKD-Stadium vier und fünf Signifikanz (Abb. 7b). In diesen Stadien zeigten beide Assays einen Anstieg von über 100 % (hsTnT: +121 %, 2383,5 vs. 1078,8 ng/l, $p = 0,0006$; sTnI: + 149 %, 27,3 ng/ml vs. 11,0 ng/ml, $p=0,009$). Der hsTnT Assay zeigte sich somit sensibler hinsichtlich eingeschränkter Nierenfunktion.

Auch hinsichtlich des Troponin peak Intervalls gab es Unterschiede zwischen den beiden Assays. In der hsTnT Gruppe verlängerte es sich abhängig von der schlechter werdenden Nierenfunktion (hsTnT: 14,4 und 19,0 Stunden vs. 12,4 Stunden für CKD-Stadien II und III, $p=0,0038$ und $p < 0,001$). In der sTnI Gruppe war das plnt hingegen erst bei Nierenversagen verlängert (sTnI: 15,1 und 16,4 Stunden vs. 12,2 Stunden, $p=0,12$ und $p=0,009$ for CKD-Stadien IV und V) (Abb. 7d).

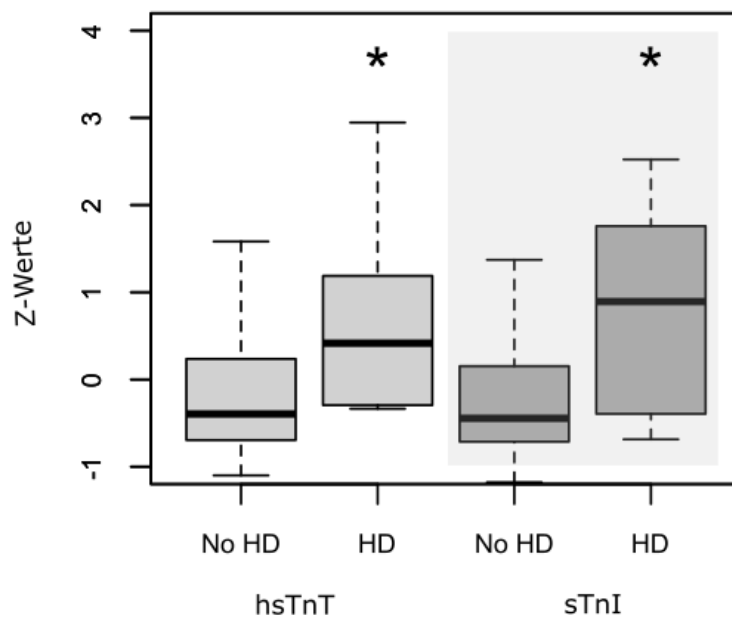
7a) hsTnT vs. Niereninsuffizienz



7b) sTnI vs. Niereninsuffizienz



7c) Troponin vs. postoperative Dialyse



7d) pInt vs. Niereninsuffizienz

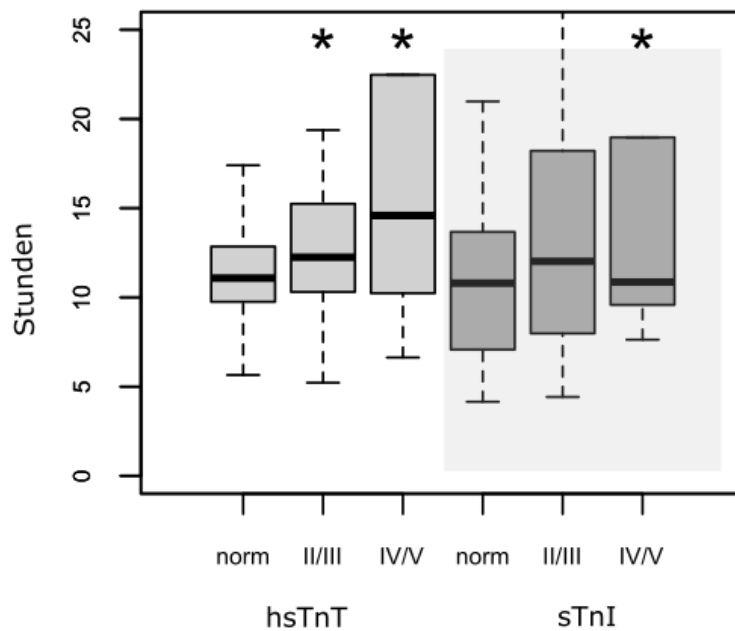


Abb. 7: Skalierte Peak-Troponinwerte (Z-Werte) vs. Nierenfunktion (modifiziert nach Masseli et al., 2022)

Box-Whisker-Plots für Z-Werte der Troponin T (hsTnT, Abb. 7a) und Troponin I (sTnI,

Abb. 7b) Gruppe mit Darstellung des Medians, Interquartilabstands, Spannweite und Ausreißern. Signifikante Unterschiede sind durch Sternchen (*) markiert. Während hsTnT linear mit sinkender Nierenfunktion ansteigt (Abb. 7a), sind Troponinwerte in der sTnI-Gruppe erst bei stark eingeschränkter Nierenfunktion signifikant erhöht (Abb. 7b). Patienten mit postoperativer Hämodialyse (HD) zeigen einen vergleichbaren Anstieg der Maximalwerte (Abb. 7c). Bei hsTnT, aber nicht bei sTnI, ist eine moderat eingeschränkte Nierenfunktion mit einem signifikant verlängerten Zeitintervall (pInt) bis Erreichen des peak-Troponinwertes assoziiert (Abb. 7d).

4. Diskussion

Obwohl sich postoperative Tmax Absolutwerte stark in ihrer Magnitude unterscheiden, kann man sTnI und hsTnT Werte eines herzchirurgischen Kollektivs zu einer gemeinsamen Verteilung skalieren. Beide Parameter verhalten sich unter vielen perioperativen Umständen ähnlich. Dabei fallen Reaktionen des hsTnT Assays auf Veränderungen des Prozedurtyps, der cross clamping time und der benutzen Kardioplegie im Vergleich zum sTnI Assay nicht signifikant unterschiedlich aus. Daraus folgt im Allgemeinen, dass beim Austausch von älteren durch neuere und sensitivere Assays, eine ähnliche Verteilung angenommen werden kann, gleichgültig welche Troponinuntereinheit gemessen wird.

4.1 Prozedurtypus, cross clamping time und Kardioplegie

Die Rangfolge der Tmax Erhöhungen der einzelnen Prozedurtypen spiegelt deren Komplexizität wieder. CABG only ist mit der kürzesten cross clamping time und der geringsten mechanischen Manipulation am Herzen verbunden, und führt daher zu den geringsten Troponinerhöhungen. Wie nicht anders zu erwarten führen Kombinationseingriffe zu den stärksten Troponinerhöhungen.

Für den Zusammenhang zwischen blutbasierter Kardioplegie und niedrigeren Troponinwerten gibt es mehrere Erklärungsansätze: Anders als die kristalloide Lösung, bei der eine einmalige Gabe meist ausreichend ist, wird die Blutkardioplegie intermittierend gegeben. Diese wiederholten Reperfusionen senken funktionell die Ischämiezeit und senken zusammen mit den sauerstofftransportierenden Erythrozyten, die zusätzlich als Puffer und Radikalfänger fungieren, den ischämischen Stress während der Kardioplegie. Folglich kommt es zu einer geringeren Troponinfreisetzung. Auf der anderen Seite führen solche intermittierenden Reperfusionen auch zur Ausschwemmung der kardialen Ischämiemarkers, sodass ein gleicher Ischämieschaden durch Akkumulation unter Bretschneider-Kardioplegie zu höheren Troponinwerten führen könnte, da diese am Ende der Operation akkumuliert freigesetzt werden. An der Herzchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn wird die blutbasierter Kardioplegie nur bei CABG only Prozeduren verwendet. Daher könnten niedrigere Troponinspiegel auch den generell

niedrigeren Tmax Werten unter CABG only geschuldet sein.

4.2 Troponin peak Intervall

Troponinspitzenwerte wurden bei beiden Assays nach 12-13 Stunden gemessen (plnt). Daher empfiehlt sich dieser Zeitpunkt bei der Bewertung von Troponinwerten. Trotzdem sind wiederholte Messungen nötig, da in der Diagnostik des PMI die Kinetik der Werte wichtig ist.

Das peak Intervall scheint für cTnI deutlich variabler zu sein als für cTnT (Abb. 3). Möglicherweise hängt diese Varianz damit zusammen, dass cTnT nach Freisetzung in den Blutkreislauf weniger stark modifiziert wird. Je mehr modifizierte Troponinformen mit unterschiedlichen Halbwertszeiten entstehen, desto variabler fällt das plnt aus.

Das verlängerte plnt bei Niereninsuffizienz (Abb. 7d) spricht für eine renal bedingte Troponinakkumulation.

4.3 Diskrepanz bei Niereninsuffizienz

Trotz aller bisher aufgezählten Similaritäten zwischen sTnI und hsTnT gibt es Anhaltspunkte, dass sich eine vorhandene Nierenfunktionsstörung unterschiedlich auf Serumspiegel der Troponinuntereinheiten I und T auswirkt. In der Subgruppenanalyse detektierte der hsTnT Assay erhöhte Troponinspiegel bereits bei moderater Nierenfunktionsstörung, während beim sTnI Assay Troponin erst bei höhergradiger Niereninsuffizienz signifikant anstieg.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, können hochsensitive Troponinassays benutzt werden, um prognostische Aussagen bezüglich des kardiovaskulären Risikos zu treffen. Diese Assays sind in der Lage geringe, durch nicht-hochsensitive Assays nicht messbare Troponinerhöhungen festzustellen, da diese mit dem Alter, BMI, männlichem Geschlecht, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz ansteigen. Der Blick auf eine bestehende Niereninsuffizienz ist besonders interessant, da diese zu einem deutlich stärkeren Anstieg von cTnT als cTnI führt. Die aus dem Nierenversagen folgende erhöhte Mortalität bildert sich hierdurch in hsTnT Assays stärker ab als in hsTnI Assays. Hieraus folgt die in der Literatur beschriebene höhere prognostische Aussagekraft von hsTnT

Assays (Belley-Cote et al., 2016).

Doch warum steigt cTnT unter Niereninsuffizienz stärker an als cTnI? Tatsächlich herrscht selbst in der aktuellen Literatur noch große Unklarheit über die molekularen Eliminationswege des Troponins. Daher lässt sich die Frage derzeit noch nicht klar beantworten. Im Folgenden werden mögliche Antworten wie Troponinakkumulation, Kreuzreaktivität der cTnT Assays und subklinische Herzschäden diskutiert.

4.3.1 Troponinakkumulation

Die naheliegendste Erklärung ist, dass sich Einschränkungen der GFR unterschiedlich auf Filtrationsraten der Troponinuntereinheiten I und T auswirken. Kardiales TnT (37 kDa) hat ein höheres Molekulargewicht als cTnI (ca 22 kDa), daher könnte seine Clearance bei vorhandener Nierenfunktionsstörung schneller gemindert sein. Noch größere Proteine wie der TIC-Komplex (77 kDa) können die Blut-Harn-Schranke nicht passieren. CK-MB ist sogar noch schwerer (82 kDa) und wird hauptsächlich durch das Retikuloendotheliale System eliminiert. Myoglobin hingegen ist deutlich kleiner (ca. 18 kDa) und wird rasch renal filtriert (Freda et al., 2002).

Allerdings liegt cTnI überwiegend gebunden an TnC im Blut vor. Dieser 40 kDa schwere Komplex ist schwerer als cTnT, daher kann eine verringerte Clearance nicht allein die Diskrepanz zwischen cTnT und cTnI erklären. Wie bereits näher erläutert, wird Troponin im Blut vielfältigen Modifikationen unterzogen, daher lässt sich vermuten, dass die Niere weniger die großen Untereinheiten sondern vor allem kleinere Abbauprodukte des cTnT und cTnI filtriert. Gestützt wird diese Theorie unter anderem von Diris et al (Diris et al., 2004), die bei Dialysepatienten cTnT Fragmente mit einer Größe von 8 bis 25 kDa nachwiesen. Diese Fragmente sind klein genug, um von gesunden Nieren gefiltert zu werden und können daher bei Niereninsuffizienz akkumulieren. Diese Theorie wurde bisher aber nicht allgemein bestätigt und bedarf weiterer Studien.

Da in dieser Studie unter Niereninsuffizienz nicht nur Tmax Werte, sondern auch das peak Intervall anstieg, gehen wir von einer renal bedingten Troponinakkumulation aus. Möglicherweise betrifft diese auch nur einzelne cTnT Abbauprodukte.

4.3.2 Skelettmyopathie und Kreuzreaktivität

Wie bereits in der Einleitung erwähnt teilen sich Herz- und Skelettmuskelzellen einen gemeinsamen Entwicklungsweg, was zur Kreuzexpression vieler Gene während der Embryonalentwicklung führt. Noch im adulten Alter weist skelettales TnT eine Sequenzhomologie von fast 60 % zu cTnT und damit rund 20 % mehr als die Isoformen von TnI auf. Somit könnten cTnT Assays eher zu Kreuzreaktionen zu seiner skelettalen Isoform führen als cTnI. Da auch die Freisetzung fetaler cTnT Isoformen aus verletztem bzw. sich regenerierendem Skelettmuskel in der Vergangenheit zu falsch positiven Ergebnissen von cTnT Assays führte, wurde dies auch als Erklärungsansatz für cTnT Erhöhungen bei Niereninsuffizienz in Betracht genommen. Ein Zellschaden der Skelettmuskulatur, beispielsweise ausgelöst durch eine chronische Urämie bei Niereninsuffizienz, könnte zu einer Reexpression dieser fetalen cTnT Isoformen führen. Heutzutage wird dieser Erklärungsansatz jedoch als überholt gewertet, da neue cTnT Assays, welche nicht mehr kreuzreaktiv für skelettale oder fetal-kardiale Isoformen sind, immer noch erhöhte cTnT Level unter Niereninsuffizienz nachweisen (Hamm et al., 2002; Thygesen et al., 2010).

4.3.3 Tatsächlicher Myokardschaden

Studien, die von falsch hohen Troponinwerten bei Patienten mit CKD ohne Myokardischämie berichten, schließen diese in Ermangelung besserer Alternativen, in der Regel durch traditionelle Herzmarker wie CK-MB und Myoglobin, sowie elektrokardiographischer Hinweise und entsprechende Bildgebung aus. Dabei sollte aber beachtet werden, dass cTn bei kleinen Myokardinfarkten ein deutlich sensitiverer Marker ist. Es ist durchaus möglich, dass diese augenscheinlich falsch hohen cTnT Werte keine analytischen Artefakte, sondern auf einen tatsächlichen Myokardschaden, der mit anderen Markern nicht nachweisbar ist, zurückzuführen sind.

Da kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind, können erhöhte Troponinwerte Ausdruck eines bereits geschädigten Myokards sein. Ursächlich kommen u.a. in Frage: chronische Urämie, diabetische Mikroangiopathie, KHK, Herzinsuffizienz und arterielle Hypertonie mit

linksventrikulärer Hypertrophie. Diese Pathologien sind mit Niereninsuffizienz assoziiert und könnten zu einem subklinischen Myokardschaden führen, welcher wiederum zu Membranschäden von Kardiomyozyten führt. Ein vorübergehender Verlust der Membranintegrität könnte durch herzchirurgische Operationen getriggert und die Freisetzung von cTn potenziert werden. Bei diesem Modell geht die Herzzelle jedoch nicht unter, ihr strukturelles Troponin bleibt weiterhin intakt. Lediglich das frei liegende cytosolische Troponin wird freigesetzt. Da in Herzzellen ca. doppelt so viel freies cTnT wie cTnI vorliegt, wird folglich auch mehr cTnT freigesetzt.

4.3.4 Sensitivitätsunterschiede

Da die unter Niereninsuffizienz bestehenden Diskrepanzen nicht nur von verschiedenen Studien, sondern sogar zwischen cTnT und cTnI Assays gleicher Sensitivität (beide hochsensitiv) beschrieben wurden (Aakre et al., 2014; Twerenbold et al., 2015), ist nicht davon auszugehen, dass höher gemessene cTnT Konzentrationen dieser Studie auf die Hochsensitivität des benutzten Assays zurückzuführen sind.

Allerdings ist es möglich, dass das urämische Milieu die Detektion kardialer Untereinheiten unterschiedlich stark beeinflusst.

4.3.5 Konklusion

Traditionelle Serummarker wie CK, CK-MB und Myoglobin sind bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung üblicherweise erhöht. In abgeschwächter Form werden diese Erhöhungen auch bei Troponin beobachtet. In der Literatur wurden cTnT betonte Anstiege bei niereninsuffizienten Patienten ohne nachgewiesene Myokardischämie bereits mehrfach beschrieben (Aakre et al., 2014; Abbas et al., 2005; Apple et al., 1997; Bhayana et al., 1995; Haller et al., 1996; Roppolo et al., 1999; Twerenbold et al., 2015). Daher darf angenommen werden, dass eine tatsächliche stärkere Erhöhung von cTnT verglichen mit cTnI unter Niereninsuffizienz vorliegt und diese Diskrepanz nicht durch Eigenschaften des Assays zu erklären ist. Es scheint ein multifaktorieller Prozess zugrunde zu liegen. Auch wenn der genaue Pathomechanismus noch nicht geklärt ist, kommen vor allem eine stärker geminderte renale cTnT - bzw. seiner Fragmente -

Clearance, sowie Myokardschäden, welche zu einer isolierten cTnT Freisetzung führen, in Frage. Zur genauen Klärung sind weitere Studien vonnöten. Welche genauen pathophysiologischen Vorgänge auch immer dafür verantwortlich sind, bestätigt diese Studie einmal mehr, dass cTnI Assays sich diesbezüglich als robuster erweisen.

4.4 Vergleich mit anderen Studien

In der Herzchirurgie sind cTnI und cTnT Assays gut etabliert. Es folgt ein Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Studien:

4.4.1 Prozedurtyp, cross clamping time, Kardioplegie und Risikopatienten

Auch in vielen anderen Studien korrelierten Troponinwerte positiv mit cross clamping time und Komplexität des Operationstyps bei Herzchirurgie (Klappenchirurgie, CABG, Kombinationseingriffe) (Benoit et al., 2001; Fellahi et al., 2007; Kocak et al., 2015; Nesher et al., 2008) und bestätigen unsere Ergebnisse. Da Troponinwerte in der Herzchirurgie postoperativ immer erhöht sind, aber ab einem gewissen Punkt mit einem schlechteren Outcome verbunden sind, wurden für herzchirurgische Operationen verschiedene Schwellenwerte vorgeschlagen (Mohammed et al., 2009; Nesher et al., 2008; Omar et al., 2015).

Aufgrund der in unserer Studie festgestellten prozedurabhängigen Troponinfreisetzen empfehlen wir den Einsatz prozedurabhängiger Schwellenwerte in der Diagnostik des PMI. Zu diesem Ergebnis kommt ebenfalls Fellahi JL et al (Fellahi et al., 2007).

Troponin- oder CK-MB-Vergleiche nach Einsatz von kristalloider oder blutbasierter Kardioplegie wurden in der Vergangenheit häufig durchgeführt. Latz (Latz, 2012) maß unter der kristalloiden Kardioplegie nach Bretschneider höhere Troponinspitzenwerte als unter Blutkardioplegie nach Calafiore. Da es bei Bretschneider aber postoperativ zu einem raschen Abfall der CK-MB und cTn Werten kam, sodass bereits am zweiten bzw dritten postoperativen Tag keine signifikanten Unterschiede mehr messbar waren und sich keine Unterschiede im klinischen Verlauf ergaben, wertete er beide Kardioplegie-Typen als gleichwertig. Auch mehrere andere Studien stellten unter kristalloider Kardioplegie höhere Troponinwerte fest als unter Blutkardioplegie (Braathen und

Tonnessen, 2010; Guru et al., 2006; Hendriks et al., 1999; Pichon et al., 1997). Da bei diesen nicht spezifisch die Kardioplegien nach Bretschneider und Calafiore miteinander verglichen wurden, oder statt warmer antegrader, eine kalte retrograde Blutkardioplegie verwendet wurde, lassen sich nur bedingt direkte Vergleiche ziehen.

Da Notfall-Herzoperationen zu höheren Troponinerhöhungen führen (van Geene et al., 2010), ist davon auszugehen, dass unsere durchschnittlichen Tmax-Werte generell höher liegen, als die von Studien, bei welchen nur elektive Eingriffe eingeschlossen wurden.

4.4.2 Peak Intervall

Obwohl in anderen Studien unterschiedliche peak Intervalle für cTnI und cTnT beschrieben wurden (Di Stefano et al., 2007; Laugaudin et al., 2016; Peivandi et al., 2004), konnten wir dies nicht bestätigen. Während bei diesen Studien cTnI ein kürzeres plnt als cTnT hatte, wurde bei uns einheitlich für sTnI und hsTnT ein plnt von 12-13 Stunden gemessen. Da die Zeitintervalle der postoperativen Blutentnahmen unseres Hauses jedoch festgelegt sind, liegt hier sicherlich eine gewisse Verzerrung vor. Um dieser vorzubeugen, wären kürzere – im Alltag wenig praktikable - Kontrollintervalle vonnöten. Insgesamt war das plnt dieser Studien dennoch mit dem unseren vergleichbar, auch wenn Vergleiche zu anderen Studien generell schwierig sind, da auch Parameter wie benutzter Kardioplegie zu unterschiedlichen peak Intervallen führen können (Latz, 2012).

4.4.3 Niereninsuffizienz

Während in anderen Studien unterschiedliche Basisspiegel zwischen cTnT und cTnI bei Patienten mit Hämodialyse festgestellt wurden (Aakre et al., 2014; Mbagaya et al., 2015; Needham et al., 2004), ist dieser Vergleich bei herzchirurgischen Patienten noch neu.

Um die diagnostische Genauigkeit von Troponinassays beibehalten zu können regte vor kurzem Cubero-Gallego et al. (Cubero-Gallego et al., 2018) einen erhöhten hsTnT Schwellenwert von +27 % für die Diagnose des PMI für Patienten mit einer GFR <50 ml/h postoperativ an, was vereinbar mit unseren Ergebnissen ist (+34 % hsTnT in CKD ≥ 2 (GFR<60) im Vgl zu CKD 0,1). Auch viele weitere Studien schlagen höhere

Schwellenwerte für die einzelnen Assays bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor (Aakre et al., 2014; Roppolo et al., 1999; van Geene et al., 2010). Dabei sollte aber immer bedacht werden, dass solche Absolutwerte bei cTnI Assays immer nur für den jeweilig in der Studie verwendeten Assay gültig sind, da sie nicht standardisiert sind.

Stadienabhängige Schwellenwerte sind erwägenswert, sollten aber aufgrund des unterschiedlichen Verhaltens zwischen cTnT und cTnI bei Niereninsuffizienz, die Wahl des Parameters berücksichtigen.

4.4.4 Lohnt sich der Wechsel auf hsTn Assays?

Auch wenn aufgrund aktueller Empfehlungen hsTn Assays inzwischen weitreichend ältere Generationen wie den sTnI von Siemens ablösen, gibt es kritische Stimmen, die behaupten, dass die geringen Vorteile der hsTn Assays nicht ausreichen, um den Klinikalltag zu beeinflussen (Freund et al., 2011; Mueller, 2014). Da wir hsTnT und sTnI auf eine gleiche Verteilung normen konnten, können wir bestätigen, dass beide Parameter in der Herzchirurgie gleich gut geeignet sind. Der Vorteil hochsensitiver Assays, bereits kleinere Myokardinfarkte schneller nachweisen zu können, lässt sich leider nicht auf herzchirurgische Patienten übertragen. Bei diesem Patientenklientel werden frühzeitige, geringere Troponinanstiege, die Ausdruck eines PMI sind, zunächst von den generell postoperativ erhöhten Werten überlagert. Somit lassen sich herzchirurgische PMI durch hsTn Assays weder schneller noch sensitiver diagnostizieren.

4.5 Limitationen

4.5.1 Studiendesign

Unsere Studie ist durch ihren Aufbau als Fall-Kontroll-Studie limitiert. Da die Troponinparameter an zwei unterschiedlichen Populationen gemessen wurden, ist es möglich, dass sich gemessene Unterschiede nicht auf den Assay sondern auf die Patientencharakteristika beziehen. Dies wurde mittels Propensity-Matching und Wahl der beiden Gruppen aus ein und derselben herzchirurgischen Abteilung, zu verhindern

gesucht. Um den Selektionsbias aber gänzlich auszuschließen, wären Troponinmessungen beider Assays zur gleichen Zeit an denselben Blutproben nötig.

Nur von wenigen Patienten waren präoperative Troponinwerte verfügbar, somit ist ein direkter Vergleich prä- zu postoperativ innerhalb derselben Patienten nicht möglich, was die Aussagen dieser Studie jedoch nicht beeinträchtigt.

4.5.2 Patientenpopulation

Da nur minderjährige Patienten und off-pump Prozeduren ausgeschlossen wurden, handelt es sich um ein herzchirurgisch repräsentatives Patientenkollektiv. Aussagen über den Einfluss von on-pump oder off-pump Verfahren auf Troponinwerte sind hier aber nicht möglich, waren aber auch nicht Ziel dieser Studie. Generell scheinen postoperative Troponinwerte nach Nutzung der Herz-Lungen-Maschine höher zu sein (Markman et al., 2017; Selvanayagam et al., 2004).

Es erfolgte kein Ausschluss von Patienten mit diagnostizierten bestimmten postchirurgischen Komplikationen wie beispielsweise Perikardtamponade, postoperativer Herzrhythmusstörungen oder Myokarditis, obwohl diese erheblichen Einfluss auf den Troponinverlauf haben können. Die Ergebnisse sind auf eine Hochrisikopopulation der Herzchirurgie beschränkt. Daher könnte eine ähnliche Studie, aber an einer gesünderen Population (off-pump Prozeduren und Ausschluss von Notfalleingriffen), nicht nur generell niedrigere Troponinspitzenwerte liefern, sondern auch weitere signifikative Assaydifferenzen entlarven, die durch die Verzerrung durch „Komplikationstroponin“ in dieser Studie unentdeckt blieben.

Inzwischen ist bekannt (Referenzstudie von 2020), dass wahrscheinlich auch hepatische Prozesse bei der Troponinelimination involviert sind (Muslimovic et al., 2020). In dessen Unkenntnis wurden beim Matching nicht Leberwerte oder bekannte Leberkrankheiten als matchbare Merkmale zur Hand gezogen. Hierdurch ist eine Verzerrung der Statistik möglich.

4.5.3 CK-MB Unterschiede

Zur Kreuzvalidierung der perioperativen Ischämie bestimmtes CK-MB war in der hsTnT

Kohorte tendenziell höher als in der sTnI Gruppe. Da keine Signifikanz erreicht wurde, gehen wir von einer ähnlichen Ischämiebelastung beider Kohorten aus, allerdings ist es möglich, dass bei einer größeren Stichprobe ein – wenn auch geringer – signifikanter Unterschied nachzuweisen wäre. Dabei sollte beachtet werden, dass im Rahmen des Analysesystemwechsels von Siemens zu Roche nicht nur der Troponinassay, sondern auch der CK-MB Assay gewechselt wurde. Dieser ist zwar standardisiert, dennoch sind Werte die mit zweierlei Analysatoren gemessen wurden nie direkt vergleichbar, was ein möglicher Grund für diese Tendenz sein könnte. Um diese Theorie zu bestätigen wären vergleichende CK-MB Messungen der beiden Analysesysteme anhand derselben Blutproben nötig.

4.5.4 Limitierte Unterteilungen

Wir beschränkten uns auf die Untersuchung von Unterschieden von Bypässen, Klappen- und Aortenchirurgie. Eine weitere Unterteilung dieser Prozeduren könnte Aufschluss über die Radikalität einzelner Operationen geben. So fand Markman PL et al (Markman et al., 2017) heraus, dass Mitralklappenersätze zu mehr als doppelt so hohen Troponinanstiegen führten wie Aortenklappenersätze. Bei CABG ist hingegen von keinem frühpostoperativen Unterschied zwischen venösen und arteriellen Bypässen auszugehen, da signifikante Unterschiede erst nach einigen Jahren auftreten.

Teil dieser Studie war nicht die getrenntgeschlechtliche Betrachtung von Troponinerhöhungen. Es ist bekannt, dass geschlechtsspezifische Unterschiede bei hsTn Assays signifikant sein können (Thygesen et al., 2019). Um einem Bias vorzubeugen, wurde auf die gleiche Mann/Frau-Verteilung beim Matching geachtet.

4.5.5 Limitierte Fallzahl

Aufgrund des Studienaufbaus (Patienteneinschluss seit Einführung des hsTnT assays 8 Monate zuvor), war die Kohortenzahl limitiert. Ein größerer Einschluss hätte nicht nur ggf. die angesprochene (siehe 4.5.3) Signifikanz von CK-MB Unterschieden erreicht, sondern es andererseits ggf. ermöglicht, weitere Subgruppenanalysen durchzuführen.

5. Zusammenfassung

CABG, Klappenprozeduren und die thorakale Aorten Chirurgie sind hochkomplexe und riskante Operationen, die trotz optimaler Protektivmaßnahmen immer noch Myokardschäden verursachen. Somit sind postoperativ erhöhte Troponinwerte in der Herzchirurgie immer vorhanden. Diese „normalen“ Erhöhungen von denen eines perioperativen Myokardinfarktes (PMI) abzugrenzen stellt Kliniker vor große Probleme, da sich in seiner Diagnostik bisher keine allgemeingültigen Kriterien durchgesetzt haben. In der Herzchirurgie sind kardiales Troponin T und I gut etabliert. In dieser Studie wurde der neuere high-sensitivity Troponin T (hsTnT) Assay von Roche mit dem sensitive Troponin I (sTnI) Assay von Siemens anhand eines herzchirurgischen Kollektivs verglichen. Dafür wurden postoperative hsTnT Werte seit Einführung dieses Assays 2017 über einen Zeitraum von acht Monaten gesammelt und mit einem mittels Propensity-Matching gewählten sTnI Kollektiv der vorherigen zwei Jahre verglichen. Beide Gruppen wurden einem typischen Spektrum von herzchirurgischen Operationen unterzogen und der Einfluss verschiedener perioperativer Konditionen auf Troponinwerte untersucht. Auch wenn Messungen verschiedener Troponinassays generell zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen und sich auch in dieser Studie postoperative peak Troponinwerte in ihrer Magnitude stark unterschieden, konnten wir zeigen dass sich hsTnT und sTnI Werte auf eine exakt gleiche Verteilung skalieren lassen.

Die Subgruppenanalyse zeigte, dass sich beide Parameter hinsichtlich der meisten perioperativen Konditionen ähnlich verhalten. Dafür wurden beide Kohorten je nach Operationstyp, aortic cross clamping time und benutzter Kardioplegie-Lösung eingeteilt. Gemessene und skalierte Troponinspitzenwerte wurden innerhalb der Subgruppen, sowie zwischen hsTnT und sTnI verglichen. Abhängig von der Komplexität und Länge der Operation ergaben sich für beide Assays ähnlich zunehmende Troponinwerte. Troponin erreichte einheitlich in beiden Gruppen 12-13 Stunden postoperativ Spitzenwerte, wobei dieses Intervall für sTnI aber breiter gestreut war. Kristalloide Kardioplegie führte zu höheren Troponinwerten als Blutkardioplegie.

Troponinanstiege korrelierten positiv mit Grad der Niereninsuffizienz. Die Subgruppenanalyse zeigte jedoch ein unterschiedliches Verhalten der beiden Parameter bei moderater Niereninsuffizienz. Während der hsTnT Assay hier bereits signifikante

Werteerhöhungen und Zunahme des peak Intervalls zeigt, erreicht der sTnI Assay erst bei höheren Stadien Signifikanz. Diese Ergebnisse legen eine cTnT-betonte Troponinakkumulation unter Niereninsuffizienz nahe und zeigen, dass sich cTnI bei Niereninsuffizienz als spezifischer für Myokardschäden erweist als cTnT. Die Feststellung dieses Zusammenhangs für postoperative herzchirurgische Patienten, stellt zusammen mit der differenzierten Betrachtung dieser Anstiege unter verschiedenen CKD Stadien ein Alleinstellungsmerkmal dieser Studie dar.

Insgesamt gesehen legt das ähnliche Verhalten und die identische Verteilung der Troponin-Maximalwerte eine vergleichbare Nutzbarkeit der beiden verglichenen Assays für das Monitoring herzchirurgischer Patienten nahe, jedoch ist bei der klinischen Interpretation der Werte eine erhöhte Anfälligkeit von hsTnT auf Niereninsuffizienz zu beachten.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: High-sensitivity Troponin T (hsTnT) Spannbreiten einiger klinisch typischer Ursachen kardialer Troponinerhöhungen (Jarolim 2015)	18
Abb. 2: Troponinverteilungen	34
Abb. 3: Kerndichtekurven des peak Intervalls (pInt)	36
Abb. 4: Skalierte Peak-Troponinwerte (Z-Werte) vs. Prozedurtypus	37
Abb. 5: Skalierte Peak-Troponinwerte (Z-Werte) vs. cross clamping time	39
Abb. 6: Streudiagramme cross clamping time	40
Abb. 7: Skalierte Peak-Troponinwerte (Z-Werte) vs. Nierenfunktion	43

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Gruppencharakteristika der Troponin T und Troponin I Gruppe (hsTnT) vor Applikation des cut-off Wertes	31
Tab. 2: Subgruppenanalyse	41

8. Literaturverzeichnis

- Aakre KM, Roraas T, Petersen PH, Svarstad E, Sellevoll H, Skadberg O, Saele K, Sandberg S. Weekly and 90-minute biological variations in cardiac troponin T and cardiac troponin I in hemodialysis patients and healthy controls. *Clin Chem*. 2014; 60: 838-847
- Abbas NA, John RI, Webb MC, Kempson ME, Potter AN, Price CP, Vickery S, Lamb EJ. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem*. 2005; 51: 2059-2066
- Alexiou K, Wilbring M, Koch C, Kappert U, Tugtekin S, Matschke K. Midterm follow-up of patients with perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery: clinical significance of different treatment strategies. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 60: 452-461
- Álvarez IH, Luis; García, Héctor; Villamandos, Vicente; López, María Troponina T ultrasensible en pacientes asintomáticos de muy alto riesgo cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*. 2017; 4: 261-266
- Anderson J, Glynn LG. Definition of chronic kidney disease and measurement of kidney function in original research papers: a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 2793-2798
- Apple FS. Counterpoint: Standardization of cardiac troponin I assays will not occur in my lifetime. *Clin Chem*. 2012; 58: 169-171
- Apple FS, Collinson PO, Biomarkers ITFoCAoC. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2012; 58: 54-61
- Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J, Bio-Markers ITFoCAoC. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem*. 2017; 63: 73-81
- Apple FS, Sharkey SW, Hoelt P, Skeate R, Voss E, Dahlmeier BA, Preese LM. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcomes analysis. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29: 399-403
- Arnadottir A, Vestergaard KR, Pallisgaard J, Soletormos G, Steffensen R, Goetze JP, Iversen K. High-sensitivity cardiac troponin T is superior to troponin I in the prediction of mortality in patients without acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2018; 259: 186-191
- Baggish ALM, Thomas E.; Hoffman, William; Newell, John B.; Lewandrowski, Kent B.; Lee-Lewandrowski, Elizabeth; Anwaruddin, Saif; Siebert, Uwe; Januzzi, James L. Postoperative troponin-T predicts prolonged intensive care unit length of stay following cardiac surgery. *Critical care medicine*. 2004; 9: 1866-1871
- Belley-Cote EP, Parikh CR, Shortt CR, Coca SG, Garg AX, Eikelboom JW, Kavsak P, McArthur E, Thiessen-Philbrook H, Whitlock RP, Consortium T-A. Association of cardiac biomarkers with acute kidney injury after cardiac surgery: A multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 152: 245-251 e244
- Benoit MO, Paris M, Silleran J, Fiemeyer A, Moatti N. Cardiac troponin I: its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2001; 29: 1880-1886
- Bhayana V, Gougoulis T, Cohoe S, Henderson AR. Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem*. 1995; 41: 312-317
- Bima A, Sikaris K. Towards appreciating appropriate clinical responses to highly sensitive cardiac troponin assays. *Intern Med J*. 2012; 42 Suppl 5: 16-22
- Braathén B, Tonnessen T. Cold blood cardioplegia reduces the increase in cardiac enzyme levels compared with cold crystalloid cardioplegia in patients undergoing aortic valve replacement for isolated aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139: 874-880
- Cubero-Gallego H, Heredia-Rodríguez M, Tamayo E. Influence of impairment in renal function on the accuracy of high-sensitivity cardiac troponin T for the diagnosis of perioperative myocardial infarction after heart valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018; 27: 234-237
- Dalal JJ, Ponde CK, Pinto B, Srinivas CN, Thomas J, Modi SK, Mehta S, Shetty S, Manimarane, Desai B. Time to shift from contemporary to high-sensitivity cardiac troponin in diagnosis of acute coronary syndromes. *Indian Heart J*. 2016; 68: 851-855
- Di Stefano S, Casquero E, Bustamante R, Gualis J, Carrascal Y, Bustamante J, Fulquet E, Florez S, Echevarria JR, Fiz L. Plasma troponins as markers of myocardial damage during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Tohoku J Exp Med*. 2007; 213: 63-69
- Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation*. 2004; 109: 23-25
- Fan Y, Jiang M, Gong D, Man C, Chen Y. Cardiac troponin for predicting all-cause mortality in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2018a; 38:
- Fan Y, Zhao X, Li X, Li N, Hu X. Cardiac troponin and adverse outcomes in atrial fibrillation: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018b; 477: 48-52

- Fellahi JL, Gue X, Richomme X, Monier E, Guillou L, Riou B. Short- and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 2003; 99: 270-274
- Fellahi JL, Hedoire F, Le Manach Y, Monier E, Guillou L, Riou B. Determination of the threshold of cardiac troponin I associated with an adverse postoperative outcome after cardiac surgery: a comparative study between coronary artery bypass graft, valve surgery, and combined cardiac surgery. *Crit Care*. 2007; 11: R106
- Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 2065-2071
- Freund Y, Chenevier-Gobeaux C, Bonnet P, Claessens YE, Allo JC, Doumenc B, Leumani F, Cosson C, Riou B, Ray P. High-sensitivity versus conventional troponin in the emergency department for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Crit Care*. 2011; 15: R147
- Gahl B, Gober V, Odutayo A, Tevaearai Stahel HT, da Costa BR, Jakob SM, Fiedler GM, Chan O, Carrel TP, Juni P. Prognostic Value of Early Postoperative Troponin T in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7:
- Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, Plein S, Mueller C, Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017; 12: 147-155
- Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem*. 2008; 45: 349-355
- Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA, Hoogeveen RC, Ayers CR, Sun W, McGuire DK, Ballantyne CM, de Lemos JA. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 1441-1448
- Guru V, Omura J, Alghamdi AA, Weisel R, Fremes SE. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006; 114: I331-338
- Haller C, Stevanovich A, Katus HA. Are cardiac troponins reliable serodiagnostic markers of cardiac ischaemia in end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11: 941-944
- Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation*. 2002; 106: 2871-2872
- Hendrikx M, Jiang H, Gutermann H, Toelsie J, Renard D, Briers A, Pauwels JL, Mees U. Release of cardiac troponin I in antegrade crystalloid versus cold blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 118: 452-459
- Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, Lee-Lewandrowski E. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1518-1523
- Jarolim P. High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53: 635-652
- Katrakha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc)*. 2013; 78: 1447-1465
- Kocak EF, Kocak C, Aksoy A, Isiklar OO, Akcilar R, Ozdomanic IF, Unsal C, Celenk M, Altuntas I. High-sensitivity cardiac troponin T is more helpful in detecting peri-operative myocardial injury and apoptosis during coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc J Afr*. 2015; 26: 234-241
- Kozinski M, Krintus M, Kubica J, Synniewska G. High-sensitivity cardiac troponin assays: From improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017; 54: 143-172
- Latz S. Kristalline Kardioplegie nach Bretschneider versus Blutkardioplegie nach Calafiore in der Koronarchirurgie. 2012:
- Laugaudin G, Kuster N, Petiton A, Leclercq F, Gervasoni R, Macia JC, Cung TT, Dupuy AM, Solecki K, Lattuca B, Cade S, Cransac F, Cristol JP, Roubille F. Kinetics of high-sensitivity cardiac troponin T and I differ in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary coronary intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016; 5: 354-363
- Lehrke S, Steen H, Sievers HH, Peters H, Opitz A, Muller-Bardorff M, Wiegand UK, Katus HA, Giannitsis E. Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery. *Clin Chem*. 2004; 50: 1560-1567
- Markman PL, Tantiogco JP, Bennetts JS, Baker RA. High-Sensitivity Troponin Release Profile After Cardiac Surgery. *Heart Lung Circ*. 2017; 26: 833-839
- Masseli F, Masseli M, Dolscheid-Pommerich R, Stoffel-Wagner B, Schiller W. Comparison of Perioperative High-Sensitive Troponin T and Troponin I Assays in Cardiac Surgery. *Heart Lung Circ*. 2022; 31: 407-414
- Mbagaya W, Luvai A, Lopez B. Biological variation of cardiac troponin in stable haemodialysis patients. *Ann Clin Biochem*. 2015; 52: 562-568
- Mohammed AA, Agnihotri AK, van Kimmenade RR, Martinez-Rumayor A, Green SM, Quiroz R, Januzzi JL, Jr. Prospective, comprehensive assessment of cardiac troponin T testing after coronary artery bypass graft surgery.

Circulation. 2009; 120: 843-850

Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AH, Christenson RH, Apple FS, Francis G, Tang W, National Academy of Clinical B. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. Clin Chem. 2007; 53: 552-574

Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. Eur Heart J. 2014; 35: 552-556

Muslimovic A, Friden V, Tenstad O, Starnberg K, Nystrom S, Wesen E, Esbjorner EK, Granholm K, Lindahl B, Hammarsten O. The Liver and Kidneys mediate clearance of cardiac troponin in the rat. Sci Rep. 2020; 10: 6791

Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, Scholey JW, Newton GE. Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. Can J Cardiol. 2004; 20: 1212-1218

Nesher N, Alghamdi AA, Singh SK, Sever JY, Christakis GT, Goldman BS, Cohen GN, Moussa F, Frenes SE. Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon? Ann Thorac Surg. 2008; 85: 1348-1354

Omar AS, Sudarsanan S, Hanoura S, Osman H, Sivadasan PC, Shouman Y, Tuli AK, Singh R, Al Khulaifi A. Kinetics of Highly Sensitive Troponin T after Cardiac Surgery. Biomed Res Int. 2015; 2015: 574546

Peivandi AA, Dahm M, Opfermann UT, Peetz D, Doerr F, Loos A, Oelert H. Comparison of cardiac troponin I versus T and creatine kinase MB after coronary artery bypass grafting in patients with and without perioperative myocardial infarction. Herz. 2004; 29: 658-664

Pichon H, Chocron S, Alwan K, Toubin G, Kaili D, Falcoz P, Latini L, Clement F, Viel JF, Etievent JP. Crystalloid versus cold blood cardioplegia and cardiac troponin I release. Circulation. 1997; 96: 316-320

Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. Am J Med. 2012; 125: 1205-1213 e1201

Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37: 267-315

Roppolo LP, Fitzgerald R, Dillow J, Ziegler T, Rice M, Maisel A. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a Veteran's Hospital: a pilot study. J Am Coll Cardiol. 1999; 34: 448-454

ROSENBAUM PRR, DONALD B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika. 1983; 1: 41-55

Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Mosimann T, Reiter M, Meller B, Freese M, Stelzig C, Klimmeck I, Voegelé J, Hartmann B, Rentsch K, Osswald S, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2014; 35: 2303-2311

Schmidt RFL, Florian; Heckmann, Manfred. Physiologie des Menschen. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011

Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, Taggart DP. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. Circulation. 2004; 109: 345-350

Thielmann M, Massoudy P, Jaeger BR, Neuhauser M, Marggraf G, Sack S, Erbel R, Jakob H. Emergency revascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2006; 30: 117-125

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Group ESCSD. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019; 40: 237-269

Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS, Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESCWGoACC. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. Eur Heart J. 2010; 31: 2197-2204

Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger P, Puelacher C, Rentsch K, Honegger U, Schumacher C, Zurbriggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. Circulation. 2015; 131: 2041-2050

- van Geene Y, van Swieten HA, Noyez L. Cardiac troponin I levels after cardiac surgery as predictor for in-hospital mortality. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010; 10: 413-416
- White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 2406-2408
- Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, Bodor G. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clin Chem*. 1998; 44: 1198-1208

9. Danksagung

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, um all denen zu danken, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Schiller für das Überlassen des Themas und seine hervorragende Betreuung.

Ich danke meinen Freunden und meiner Familie, die mich alle immerzu unterstützt haben. Dabei gilt ein besonderer Dank meinem Bruder Franz, der mir bei thematischen Fragen stets eine immense Hilfe war.