

Antje Lewien
Dr. med.

Erstellung eines kardiovaskulär gesunden Referenzkollektivs zur Bestimmung der 99. Perzentile von kardialem Troponin T unter Einsatz eines hochsensitiven Immunoassays

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Evangelos Giannitsis

Hintergrund: Seit der Neudefinition des akuten Myokardinfarkts durch das American College of Cardiology und die European Society of Cardiology aus dem Jahr 2000 stellt die Bestimmung von kardialem Troponin das zentrale Entscheidungskriterium für die Diagnosestellung dar. Es wurden seither hochsensitive Troponintests entwickelt, die nicht nur das in der Definition geforderte Präzisionskriterium von einem Variationskoeffizienten $\leq 10\%$ auf Höhe der 99. Perzentile erfüllen, sondern auch zuvor nicht nachweisbare Konzentrationen sogar bei Gesunden aufspüren können.

Methodik: Mit dem Ziel, für den neuartigen, hochsensitiven TnT_{hs}-Assay von Roche die 99. Perzentile einer kardiovaskulär gesunden Referenzpopulation zu erheben, wurden in dieser Arbeit 154 Probanden gescreent und davon 120 Personen für ein sogenanntes Hochnormalkollektiv rekrutiert. Bezüglich Geschlecht und Alter wurde das Kollektiv homogen gematcht. Durch umfassende Voruntersuchungen, bestehend aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, oralem Glukosetoleranztest, Labortests sowie einer kardialen Magnetresonanztomographie inklusive Belastungsphase, wurde eine strenge Auswahl der Teilnehmer gewährleistet. Mit einem präkommerziellen, nicht-trunkierten hochsensitiven Troponin-T-Assay wurde an dieser Population die 99. Perzentile bestimmt, abgesehen von einem Probanden, dessen Ergebnis als Ausreißerwert identifiziert wurde ($n = 119$).

Ergebnisse: Im Rahmen dieser Studie wurde bei allen außer einer Person hs-cTnT im Blut nachgewiesen und die gemessenen Werte zeigten eine Lognormalverteilung. Es wurden signifikante Korrelationen zwischen der Höhe der hs-cTnT-Konzentrationen und dem Alter bzw. dem Geschlecht der Probanden konstatiert. Dabei zeigten Männer höhere Werte als Frauen und ältere Probanden höhere Werte als jüngere. Die 99. Perzentile als oberer Referenzwert für die Diagnose eines AMI wurde mit 14,62 pg/ml (90%-Konfidenzintervall:

12,97 – 16,48 pg/ml) bestimmt, wobei mit einer von der Normalverteilung ausgehenden Methode gerechnet wurde.

Diskussion: Der rigorose methodische Ansatz der vorliegenden Studie erlaubte im Vergleich zu weniger selektiven Arbeiten einen geringeren Kollektivumfang und ist auf dem Gebiet der Troponindiagnostik bisher einzigartig. Anhand von Beispielen wurde aufgezeigt, wie uneinheitlich die Erstellung von Referenzkollektiven in der Forschung gehandhabt wird, so dass über Troponinwerte von kardiovaskulär gesunden Personen bislang kaum Erkenntnisse vorliegen. Auch die Abläufe während der Ausschüttung geringfügiger Troponinkonzentrationen bei Gesunden bedürfen weiterer Klärung. Experten sind sich bis heute uneinig, ob geschlechts- und altersspezifische Referenzwerte vorteilhafter als ein einheitlicher Cutoff sind, denn es fehlt der Nachweis eines signifikanten klinischen Nutzens. Es scheint in Zukunft außerdem angezeigt, die Festlegung auf die 99. Perzentile als Entscheidungskriterium zu hinterfragen, nachdem auch in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, dass zahlreiche Faktoren ihre Höhe beeinflussen und selbst niedrigere Werte Informationen über kardiovaskuläre Risiken bergen können. Nicht zuletzt deshalb, weil für Troponin ein niedriger Individualitätsindex belegt ist, wird seriellen Messungen in der AMI-Diagnostik inzwischen der Vorzug gegeben. Ein Konsens über die optimale Größe der Konzentrationsänderung zwischen den Messzeitpunkten steht jedoch bislang aus.

Die hochsensitive Troponindiagnostik befindet sich derzeit noch in einem aufwändigen Findungsprozess. Für ihre optimale Etablierung im klinischen Alltag müssen nun dringend allgemeingültige Richtlinien erstellt werden. Weitere Studien wie die vorliegende sind nötig, um diesen Prozess voranzutreiben, zum Wohle der Patienten und der mit der Diagnosefindung betrauten Ärzte.