Aus dem
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
(Leiter: Prof. Dr. med. M. Nauck)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Bestimmung der 99sten Perzentile für kardiales Troponin I am Dimension Vista

Inaugural-Dissertation
zur

Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin
(Dr. med. dent)

der
Medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2010

vorgelegt von: Cornelia Frieß
geb. am: 08.12.1984
in: Köln

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
1. Gutachter:	Prof. Dr. M. Nauck
2. Gutachter:	PD. Dr. M. Fiedler
Ort, Raum:	Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Raum P.076
Tag der Disputation:	15. April 2011

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **1**

1 Einleitung **2**

1.1 Zielsetzung 7

2 Material und Methoden **8**

2.1 Probanden 8

2.2 Probengewinnung 9

2.3 Troponin 10

2.3.1 Messverfahren 10

2.3.2 Probenmessung 12

2.3.3 Ermittlung des Variationskoeffizienten (VK) in Abhängigkeit von der Troponinkonzentration 13

2.4 Kreatinkinase 14

2.4.1 Messverfahren 14

2.4.2 Probenmessung 15

2.5 Mathematische Verfahren 15

3 Ergebnisse **17**

3.1 Troponin 17

3.1.1 Troponinmessung der Probanden 17

3.1.2 Berechnung der 99% Perzentile 17

3.2 Bestimmung des Variationskoeffizienten des cTnI Assays 19

4 Diskussion **21**

4.1 Bestimmung der 99sten Perzentile 21

5 Zusammenfassung **27**

I. Anhang **28**

II. Literaturverzeichnis **46**

III. Abbildungsverzeichnis **51**

IV. Tabellenverzeichnis **52**

V. Eidesstattliche Erklärung **53**

VI. Lebenslauf **54**

VII. Danksagung **55**

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACS	Acute coronary syndrome
ADP	Adenosin-Diphosphat
AK	Adenylatkinase
AMP	Adenosin-Monophospat
ATP	Adenosin-Triphosphat
AST	Aspartat-Aminotransferase
CK	Kreatinkinase
CKMB	Isoenzym der Kreatinkinase
cTnI	Kardiales Troponin I
cTnT	Kardiales Troponin T
DTE	Dithioerythritol
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
g	Normalbeschleunigung (9,897 m/s^2)
G-6-PDH	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LIS	Laborinformationssystem
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
NADP/H	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
TnC	Troponin C
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
VK	Variationskoeffizient
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

Seit Jahren führen koronare Herzerkrankungen die Statistik der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern an. In den Ländern der Europäischen Union sterben jedes Jahr etwa 5 Millionen Menschen, davon etwa 1 Million an koronaren Herzerkrankungen; in Amerika schätzt man die Zahl auf mehr als ein halbe Million Menschen jährlich [1,2]. Deutschlandweit sind 16,3% aller Todesfälle auf das akute Koronarsyndrom (ACS acute coronary syndrom) zurückzuführen, dabei entfallen 7% auf akute Myokardinfarkte und 9,3% auf chronisch ischämische Herzkrankheiten [3].

Unter dem Begriff „koronare Herzerkrankung“ (KHK) versteht man eine ischämische Durchblutungsstörung des Herzens bedingt durch arteriosklerotische Veränderungen der Herzkranzgefäße. Die häufigste pathologisch sowie angioskopisch beobachtete Ursache ist die Ruptur bzw. das Lösen einer arteriosklerotischen Plaque, welche sich in den kleineren Gefäßen festsetzt und diese verschließt. Folglich kommt es im Stromgebiet des betroffenen Gefäßes zu einer Unterversorgung des Myokards mit Sauerstoff.

Das akute Koronarsyndrom ist der Überbegriff für alle lebensbedrohlichen Verlaufsformen der koronaren Herzerkrankungen, dazu zählen die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt (mit oder ohne ST-Hebung), sowie der plötzliche Herztod [4]. Die am häufigsten beobachteten Symptome bei einem Myokardinfarkt sind Brustschmerzen oder einfach Unwohlsein, der Anstieg kardialer Enzyme und Strukturproteine im Plasma oder Serum sowie typische Veränderungen im EKG. Die Diagnostik eines akuten Myokardinfarkt beruhte bis zum Jahr 2000 nach den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [5] auf dem Nachweis von mindestens zwei von drei infarktspezifischen Befunden:

- Brustschmerzen, die länger als 20 Minuten anhalten und sich unter Therapie mit Nitroderivaten nicht bessern
- Infarkttypische Veränderungen im EKG
- Anstieg kardialer Enzyme im Blut.

Entsprechend den WHO Kriterien bezieht sich der Nachweis einer erhöhten Enzymaktivität kardialer Enzyme auf die Enzyme Aspartat-Aminotransferase (AST), Kreatinkinase (CK), Laktatdehydrogenase (LDH) sowie deren Isoenzyme. Diese Enzyme besitzen aber keine hohe Sensitivität und sind zudem nicht herzmuskelspezifisch. Außerdem treten kardiale Isoenzyme zum Teil auch beim Herzgesunden in geringer Konzentration auf [6-8]. Um die Labordiagnostik bei einem akuten Myokardinfarkt zu verbessern, wurden hoch sensitive und herzspezifische Marker, die kardialen Troponine I und T (cTnI, cTnT), eingeführt und lösen das Isoenzym MB der Kreatinkinase (CKMB) als Goldstandard ab [9].

Bei Verdacht auf einen Myokardinfarkt empfehlen Van de Werf et al. [10] sowie die Richtlinien der European Society of Cardiology [11] folgende Vorgehensweise, um möglichst schnell eine genaue Diagnose zu erhalten:

Bei Einlieferung des Patienten ins Krankenhaus muss zuerst ein EKG geschrieben werden, welches möglichst nach 6-24 Stunden zu wiederholen ist. Außerdem ist das Blut der Patienten auf Myokardinfarktmarker zu untersuchen. Dazu gehören neben dem kardialen Troponin (cTnI, cTnT) auch die Kreatinkinase (CK), das Isoenzym MB der Kreatinkinase (CKMB) sowie Myoglobin.

Den Richtlinien folgend kommt dem Nachweis der Myokardinfarktmarker, hier besonders dem Troponin, eine Schlüsselrolle innerhalb der Diagnostik zu. Sie gelten als hoch sensitive und spezifische Marker für den Untergang von Herzmuskelzellen (Jaffe et al., 2000) [12]. Zudem wird zur Risikostratifizierung von Patienten mit koronaren Herzerkrankungen kardiales Troponin als Indikator diskutiert, z. B. bei solchen Patienten, die an instabiler Angina pectoris leiden und die auf Grund ihrer erhöhten Myokardinfarktmarker ein erhöhtes Risiko haben, in den nächsten Stunden einen akuten Infarkt zu erleiden (M. Classen et al., 2004,) [13].

Bei Troponin handelt es sich um ein regulatorisches Muskelprotein, welches sowohl in der Skelett- als auch in der Herzmuskulatur vorkommt. Man unterscheidet gewebespezifische Isoformen für die Herz- und Skelettmuskulatur. Troponin spielt eine wesentliche Rolle bei der Interaktion und Regulation der Muskelkontraktion. Es besteht aus drei regulatorischen

Untereinheiten dem Troponin T (TnT), Troponin I (TnI) sowie dem Troponin C (TnC).

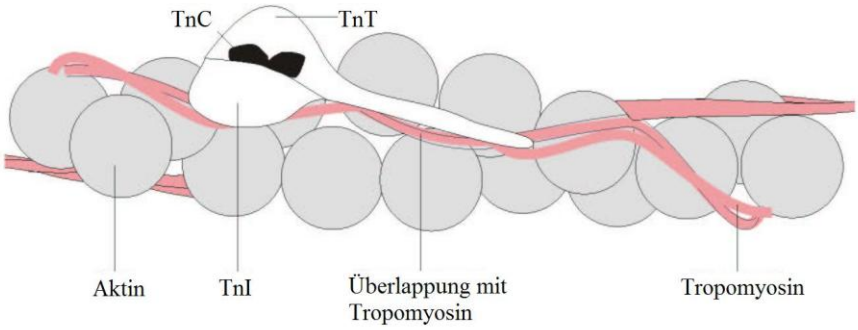

Abbildung 1: Troponinkomplex TnI, TnT, TnC und Aktinfilamente, modifiziert nach Lothar Thomas [14].

In der Laboratoriumsmedizin nutzt man zum Nachweis eines akuten Myokardinfarktes sowohl kardiales Troponin I (cTnI) als auch kardiales Troponin T (cTnT).

Eine Erhöhung des cTnT ist nicht immer auf eine Myokardschädigung zurückzuführen, denn auch beim Gesunden ist kardiales Troponin T nachweisbar. Die Aminosäuresequenz von cTnT ist zwar herzspezifisch, dennoch wird cTnT im fetalen, nicht aber im adulten Skelettmuskel gebildet [15]. Der chronisch gestresste adulte Skelettmuskel ist jedoch in der Lage, fetale Proteine wie cTnT-Isoformen zu exprimieren. Diese sollen jedoch von kommerziellen Testverfahren nicht detektiert werden [16].

Erhöhte cTnT-Konzentrationen treten ebenfalls bei 40% der wegen terminaler Niereninsuffizienz behandelten Hämodialysepatienten auf, die keine Anzeichen für ein akutes Koronarsyndrom zeigen [17].

Kardiales Troponin I kommt ausschließlich im Herzmuskel vor. Es ist zu 100 Prozent herzspezifisch, da es weder in der fetalen noch in der adulten Skelettmuskulatur exprimiert wird [18]. Seine Aminosäuresequenz stimmt nur zu 60% mit der Isoform des Skelettmuskels überein. Außerdem kommt es, im Gegensatz zum cTnT, bei terminaler Niereninsuffizienz nicht zu einer Erhöhung des cTnI, solange kein kardiales Geschehen vorliegt [18].

Allgemein beobachtet man schon vier bis sechs Stunden nach einer ischämischen Schädigung des Myokards eine erhöhte Konzentration von kardialem Troponin im Serum. Spitzenwerte werden abhängig von der Reperfusion des Infarktgebietes ca. 12-24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt erreicht.

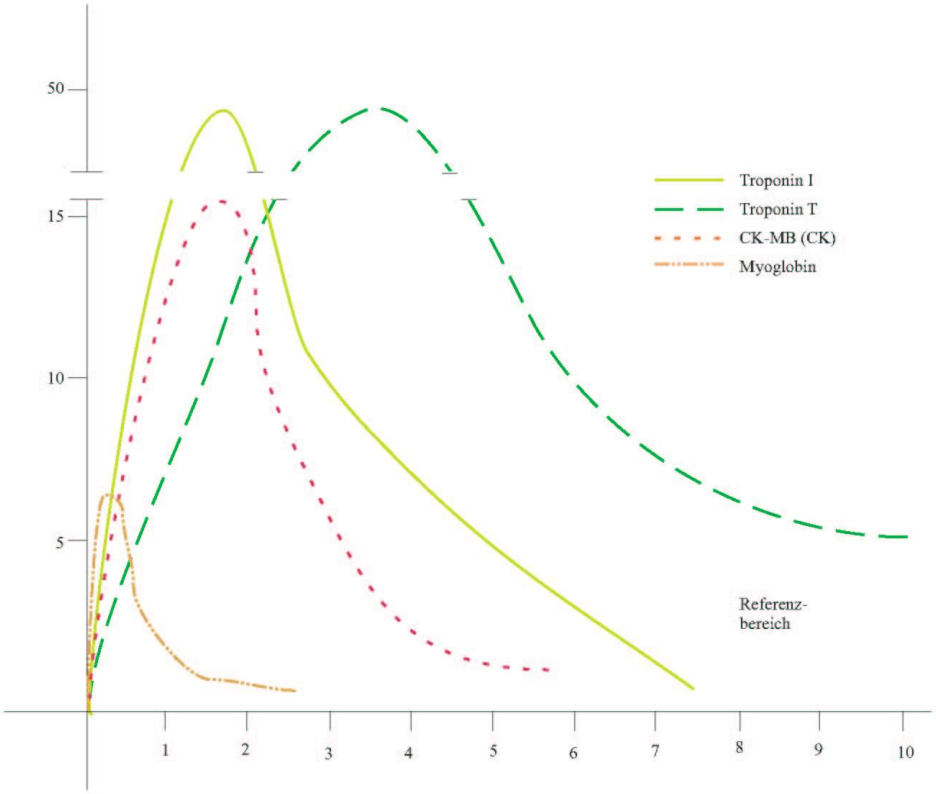

Abbildung 2: Vergleich von Myoglobin, Troponin T, Troponin I und CKMB-Konzentrationen nach einem Herzinfarkt, modifiziert nach Lothar Thomas[19].

Die Konzentration von kardialem Troponin T bleibt etwa für die Dauer von sieben bis vierzehn Tage erhöht, ehe sie langsam wieder abfällt. Eine erhöhte cTnI-Konzentration ist ca. für sieben bis zehn Tage nachweisbar, bis auch

diese langsam in den Referenzbereich zurückkehrt. Dieser Umstand macht es möglich, auch stumme und subakute Myokardinfarkte bis zu zwei Wochen nach einem akuten Ereignis zu diagnostizieren.

Marker	Nachweisbarkeit nach Symptombeginn	Spitzenspiegel	Normalisierung
Myoglobin	2 - 6 h	6 - 12 h	24 h
Kreatinkinase (CK)	3 - 12 h	12 - 24 h	3 - 4 d
Herzmuskelspezifische Kreatinkinase (CKMB)	2 - 6 h	12 - 24 h	3 d
Troponin I	3 - 8 h	12- 24 h	7 - 10 d
Troponin T	3 - 8 h	12 - 96 h	7 - 14 d

Tabelle 1: Zeitlicher Zusammenhang zwischen verschiedenen Infarktmarkern, Angaben aus Lothar Thomas [20]

TnI wurde als sehr spezifisch für koronare Herzerkrankungen beschrieben (Adams, et al., 1993 [18]). Jedoch sind inzwischen weitere Ursachen für eine Erhöhung von Troponin I beschrieben worden, die bei der Ermittlung einer 99sten Perzentile Berücksichtigung finden müssen (NACB) [21]. Neben der Vorstellung, dass nur durch Erkrankung beeinträchtigte Myokardzellen untergehen, ist es auch denkbar, dass in biologischen Systemen eine geringe Anzahl Myokardzellen, z.B. im Zuge kontinuierlicher Zellerneuerung, untergeht und eine geringe Menge cTnI freisetzt. Vor diesem Hintergrund empfiehlt die European Society of Cardiology [9] die 99% Perzentile einer gesunden Population als Referenzwert zu verwenden.

1.1 Zielsetzung

Die European Society of Cardiology (ESC), sowie das American College of Cardiology Commitee (ACC) for the Redefinition of Myokardial Infarction (MI) haben empfohlen, dass erhöhte kardiale Troponinwerte definiert werden sollten als Werte über der 99% Perzentile einer gesunden Referenzpopulation [9]. Darüber hinaus legen die European Society of Cardiology und das American College of Cardiology Commitee for Redefinition of Myocardial Infarction fest, dass Troponinassays an der 99%Perzentile eine maximale Unpräzision von 10% haben dürfen, also der Variationskoeffizient (VK) an diesem Punkt nicht über 10% liegen darf. Ist es nicht möglich, an der 99% Perzentile mit einem VK von 10% oder besser zu messen, wird die Ermittlung derjenigen Konzentration, welche sicher mit einem VK von 10% oder besser gemessen werden kann, empfohlen. Da für die unterschiedlichen kommerziellen Immunoassays für kardiales Troponin die 99% Perzentile nicht einheitlich ist, wird für jeden Assay diese separat ermittelt.

Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung der 99sten Perzentile an Hand von Blutspendern (die SHIP-TM-1 Population) mit dem cTnI Assay am Dimension Vista® (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland)

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Für diese Arbeit wurden Proben aus der Studie “Vergleich der Blutspender in der Abteilung Transfusionsmedizin mit den Probanden der SHIP-Studie”, kurz “SHIP-TM-1”, herangezogen. Die Studie wurde entsprechend den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität Greifswald genehmigt. Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichen Einverständnis wurden die Probanden in die Studie aufgenommen. Ausschlußkriterien waren Apherese und Eigenblutspende. Alle Angaben der Probanden wurden anonymisiert gespeichert.

Untersucht wurden 2617 gesunde Blutspender. Davon wurden 186 aufgrund von zu wenig Material ausgeschlossen, so dass insgesamt bei 2431 Probanden, 1177 Männern und 1254 Frauen, Troponin gemessen werden konnte.

Alter	Männer	Frauen	Summe
18-20	175	275	450
21-30	560	506	1066
31-40	200	173	373
41-50	184	223	407
51-65	58	77	135
Summe	1177	1254	2431

Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Studienpopulation

Jeder Proband wurde von einem Arzt befragt, untersucht und zur Blutspende zugelassen. Zusätzlich wurde von jedem Probanden ein Fragebogen ausgefüllt. Dieser umfasst unter anderem folgende Angaben: regelmäßige Einnahme von

Medikamenten, Allgemeinerkrankungen wie Diabetes und Hypertonie, Schlaganfall, Herzinfarkt , Alkohol-, Zigaretten- und Drogenkonsum, Sportverhalten, Alter und Geschlecht.

2.2 Probengewinnung

In einem Zeitraum von einem Jahr, beginnend mit dem 4. Quartal 2004, wurde an jedem Studientag jeder sechste Blutspender zur Teilnahme aufgefordert. Hatte der Spender bereits an der Studie teilgenommen (jeder Spender durfte nur einmal teilnehmen) oder lehnte er die Teilnahme ab, so wurde er nicht eingeschlossen und dies dokumentiert. Der Fragebogen sowie die dazugehörigen Blutproben wurden vor der Blutentnahme mit einem Barcode versehen. Die Barcodeetiketten wurden dem Spender erst zugeordnet nachdem er die Teilnahme an der Studie durch sein Einverständnis bestätigte.

Die Laborproben wurden im Rahmen der Spende aus dem Satellitenbeutel entnommen. Insgesamt wurden 16,5 ml Blut abgenommen, davon

- 6ml Serumröhrchen mit Gerinnungsaktivator (Becton Dickinson Art.-Nr. 368815, MATEK 1101058),
- 2ml EDTA (Becton Dickinson Art.-Nr. 368841)
- 4,5 ml Citrat (Becton Dickinson Art.-Nr. 367704),
- 4 ml Li-Heparin (Becton Dickinson Art.-Nr. 368884).

Anschließend wurden die Blutproben zusammen mit dem Probenbegleitschein innerhalb einer Stunde in das Institut für Klinische Chemie und Labormedizin gesandt. Hier erfolgte die Bestimmung des Blutbildes im EDTA-Vollblut. Die übrigen Röhrchen wurden sofort zur Gewinnung von Serum und Plasma zunächst zentrifugiert, und zur Analyse weitere Parameter, wie z. B. der Kreatinkinase (CK), verwendet. EDTA-Plasma wurde erst im Nachgang zum Blutbild gewonnen. Die Troponinmessung erfolgte mit zeitlichem Verzug aus archivierten Li-Heparin Proben. Für die Archivierung wurden die zentrifugierten Überstände der unterschiedlichen Materialien zunächst bei -80°C eingefroren und später für vier Jahre bei -20°C gelagert.

2.3 Troponin

2.3.1 Messverfahren

Die Troponinmessungen wurden auf dem Dimension Vista® (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) durchgeführt. Es handelt sich um ein integriertes Messsystem mit vier Messtechnologien - LOCI™ , Nephelometrie, Photometrie und LYTE™ Multisensortechnologie.

Abbildung 3: Dimension Vista® (Siemens Healthcare Diagnostic, Eschborn Deutschland)

Der Troponinassay benutzt die LOCI Technologie und basiert auf einem nicht kompetitiven heterogenen Immunoassay. Die LOCI-Technologie(Luminescent oxygen channeling Immunoassay) basiert auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion, die durch Anregung von Sauerstoff ein zu detektierendes Signal auslöst. Hauptbestandteil der beiden verwendeten synthetischen Reagenzien sind zwei in ihrer Oberflächenbeschaffenheit unterschiedliche Typen von Latexpartikeln sowie ein biotinyliertes monoklonales anti-kardiales Troponin I-Antikörperfragment. Man unterscheidet zwischen dem Chemilumineszens Partikel (Chemibead) und dem Sensitizern Partikel (Sensibead). Auf die Oberfläche des Chemilumineszenz-Partikels ist ein zweiter analytspezifischer Antikörper aufgebracht; außerdem enthält der Partikel einen Chemilumineszenz-Farbstoff. Er bindet an das nachzuweisende Antigen. An ein anderes Epitop dieses Antigens bindet das monoklonale, biotinylierte anti-kardiale Troponin I-Antikörperfragment. Der Sensitze Partikel enthält

Steptavidin und einen photosensitiven-Farbstoff. Aufgrund der hohen Affinität des Streptavidins zu Biotin reagiert der Sensitize Partikel mit dem freien analytspezifischen Antikörper, so dass sich ein Immunokomplex bildet.

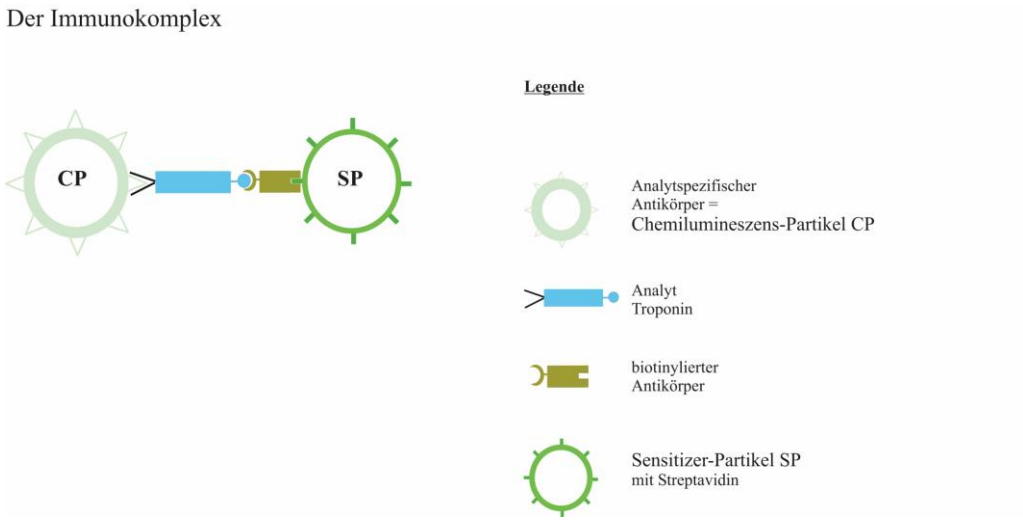

Abbildung 4: Immunkomplexbildung des Troponinassay (Dimension Vista®, Siemens Healthcare Diagnostic, Eschborn; Deutschland), modifiziert nach Judith Missalle [22].

Durch die Bestrahlung mit Licht (680nm) wird im Sensitizern Partikel Sauerstoff angeregt. In der Folge wird im Chemilumineszenz Partikel ein zu detektierendes Signal der Wellenlänge 612nm ausgelöst. Die Intensität dieses Signals ist der vorliegenden Troponinmenge in der Probe direkt proportional.

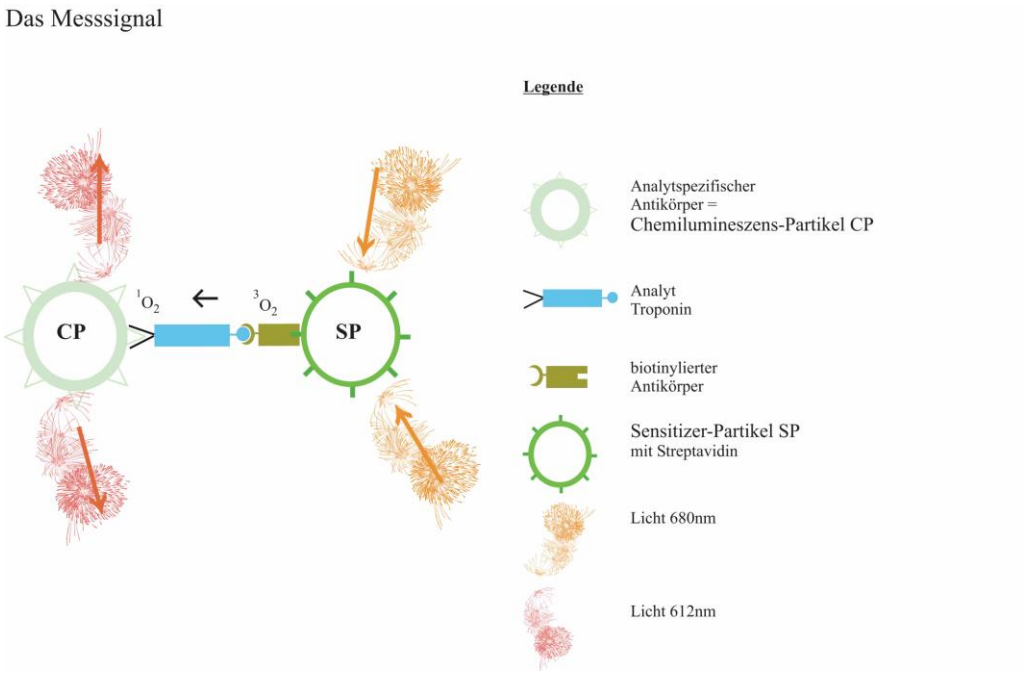

Abbildung 5: Messsignalentstehung des Troponinassays (Dimension Vista® (Siemens Healthcare Diagnostic, Eschborn, Deutschland), modifiziert nach Judith Missalle [22].

Das Reagenz enthält laut Herstellerangaben:

Biotinylierter Antikörper 8µg/ml (Maus, monoklonal); Troponin I-Chemibeads 190µg/ml (Maus, monoklonal); Streptavidin Sensibead 1500µg/ml (Rekombinante E.coli); Puffer

2.3.2 Probenmessung

Die Bestimmung des Troponins wurde am Dimension Vista® durchgeführt. Das Gerät wurde während der gesamten Versuchsdauer nach den Angaben des Herstellers gewartet und bedient. Die Dauer der Probenmessung betrug etwa 8 Wochen, von Februar 2008 bis April 2008. Die Messungen fanden in Läufen à ca. 100 Proben statt.

Zu Beginn eines jeden Studientages wurde eine Qualitätskontrolle in zwei Leveln am Dimension Vista® durchgeführt und die Serie nur begonnen, wenn die Qualitätskontrolle in dem vom Hersteller vorgegebenen Messbereich lag. Die Proben für einen Lauf wurden etwa eine Stunde vor Gebrauch bei Raumtemperatur aufgetaut. Diese Zeit des Auftauens wurde genutzt, um die Proben im zentralen Laborinformationssystem (LIS) mittels Barcode einzulesen, so dass die später gemessenen Daten direkt unter der jeweiligen

Probennummer gespeichert und jederzeit wieder aufgerufen werden konnten. Zum Homogenisieren wurden die Proben für je 10 Sekunden auf dem Vortexer bei mittlerer Geschwindigkeit gemischt und anschließend für zehn Minuten bei 2000 g zentrifugiert. Dann wurden jeweils 75 µl jeder Probe in das dazugehörige barcodierte Dimension-Cup pipettiert und am Analysegerät Dimension Vista® gemessen. Eine Doppelbestimmung erfolgte bei Proben mit einem Ergebnis größer Null (siehe Anhang ab S.43), sobald für alle Proben einer Messserie Ergebnisse vorlagen. Danach wurden die Proben wieder eingefroren und ggf. die Proben des nächsten Zyklus aufgetaut.

2.3.3 Ermittlung des Variationskoeffizienten (VK) in Abhängigkeit von der Troponinkonzentration

Der Variationskoeffizient (VK) ist ein Maß für die relative Streuung und beschreibt die Unpräzision eines analytischen Verfahrens.

Zur Ermittlung des Variationskoeffizienten (VK) in Abhängigkeit der Troponinkonzentration wurde ein Panel von zwölf Proben hergestellt, das einen Konzentrationsbereich von 0,01 ng/ml bis 0,4 ng/ml, abdeckt. Zur Herstellung des Panels wurde Lithium-Heparinplasma (Restmaterial) verwendet, mit dem vom Hersteller empfohlenen Diluent (CTNI Sample Diluent Siemens) verdünnt und sorgfältig gemischt. Anschließend erfolgte eine erneute Messung zur Überprüfung der eingestellten Konzentration. Zu jeder Konzentration wurden 20 Alliquote à 75 µl hergestellt und bei -20°C eingefroren.

Die Messung der Panelproben wurde an zehn Tagen zweimal täglich in Doppelbestimmung durchgeführt (siehe Anhang Tabelle S.45/46). Dazu wurden die Proben bei Raumtemperatur aufgetaut, gemischt und zentrifugiert. Zu Beginn eines jeden Messtages wurden am Analysegerät Qualitätskontrollen durchgeführt. Nur bei zuvor erfolgreicher Qualitätskontrolle fand eine Messung der Panelproben statt.

2.4 Kreatinkinase

2.4.1 Messverfahren

Die Bestimmung der Kreatinkinase (CK) erfolgte auf dem Dimension RxL (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn Deutschland) mit der Hexokinase-Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Methode. Die Kreatinkinase (CK) katalysiert zunächst die reversible Übertragung der Phosphatgruppe auf Mg-ADP, so dass Adenosin-Triphosphat (ATP) entsteht. Dieses wird bei der Phosphorylierung von Glucose durch die Hexokinase zu Adenosin-Diphosphat (ADP) reduziert. Dabei entsteht Glucose-6-Phosphat (G-6-P), welches durch die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) bei gleichzeitiger Reduktion von Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP) zu 6-Phosphogluconat und NADPH + H^+ oxidiert wird. Die nach der Reaktion vorliegende Menge NADPH ist direkt proportional zur Kreatinkinase-Aktivität. Die Kreatinkinase wird bichromatisch als kinetische Reaktion bei 340nm und 405nm gemessen. Das Reaktionsgemisch enthält weiterhin Zusätze von Dithioerythritol (DTE), Adenosin-Monophosphat (AMP), Diadenosin-5'-pentaphosphat und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA). Das Dithioerythriol schützt einerseits die Kreatinkinase (CK) vor der Oxidation, andererseits kann es bereits inaktivierte CK reaktivieren. AMP und Diadenosin-5'-pentaphosphat hemmen die Adenylatkinase (AK). Um die Ca-Hemmung der Kreatinkinase zu unterdrücken, wird dem Reaktionsgemisch EDTA zugesetzt.

$$\text{Kreatin} - \text{Phosphat} + \text{ADP} \xrightarrow[Mg2+,EDTA,DTE]{Creatinkinase} \text{Kreatin} + \text{ATP}$$

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow{Hexokinase\ (Mg^{2+})} \text{Glucose-6-Phosphat} + \text{ADP}$$

$$\text{Glucose-6-Phosphat} + \text{NAPD}^+ \xrightarrow{G-6-PDH} \text{6-Phosphogluconat} + \text{NADPH} + \text{H}^+$$

Formel 1: Hexokinase-Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Methode

Das Reagenz enthält laut Herstellerangaben:

Hexokinase 4500 U/l (Hefe), Glucose-6-Phosphatdehydrogenase 2800 U/l (Bakterien), ADP 1,88 mM, Kreatin-Phosphat 18,1 mM, Glucose 11,65 mM, NADP 2,88 mM, Puffer, AK-Inhibitoren und Aktivatoren.

2.4.2 Probenmessung

Die Messung der Kreatinkinase erfolgte im Routinebetrieb des Labors, bei dem barcodierte Primärproben über eine automatisierte Probenstraße zunächst zentrifugiert anschließend an das Analysegerät gefahren und dort, ebenfalls automatisiert, gemessen wurden.

2.5 Mathematische Verfahren

Zur Bestimmung der 99% Perzentile wird die Quantilregression benutzt. Mit Hilfe der Quantilregression können konditionale Quantile, einschließlich der 99sten Perzentile, geschätzt werden. Sie wird hier angewendet um geschlechts- und altersspezifische Kurven für das 99% Perzentil von cTnI zu berechnen [23]. Der Vorteil der Quantilregression gegenüber anderen nichtparametrischen Methoden, wie z. B. dem Bootstrapverfahren, ist, dass keine Untergruppen gebildet werden müssen. In die Kalkulation eines altersspezifischen Referenzwertes gehen alle Individuen einer Population mit unterschiedlicher Gewichtung ein. Bei der Bootstrap Methode, werden die Individuen in spezielle Untergruppen, beispielsweise Altersklassen, eingeteilt und nur die Individuen der einzelnen Untergruppe werden zur Bestimmung des Referenzbereiches für die jeweilige Untergruppe genutzt. Dies führt dazu, dass möglicherweise kein klarer Altersgang nach zu verfolgen ist, weil immer nur Individuen der jeweiligen Altersgruppe in die Berechnung eingehen. Betrachtet man das Beispiel der 99% Perzentile, so sorgen hier einige hohe Messwerte in einer Altersgruppe zu einer deutlichen Erhöhung der Cut-offs. In der Quantilregression hingegen wird eine Kurve so in die Datenwolke gelegt, dass 99% der Datenwolke unterhalb und 1% oberhalb der 99% Perzentile liegt. Man erhält so eine wesentlich robustere Schätzung für den Altersgang, da einzelne hohe Werte den Altersgang nicht so stark beeinflussen wie beim Bootstrap-Verfahren.

Alter, Geschlecht, sportliche Aktivität und CK wurden mittels der Quantilregression für die 99ste Perzentile mit cTnI assoziiert. Im Folgenden werden die Regressionskoeffizienten der Quantilregression mit Beta bezeichnet. Mittels eines t-Tests wird überprüft, ob sich der Regressionskoeffizient Beta signifikant von 0 unterscheidet. Berichtet wird dieser Test mittels des p-Wertes. Ein p-Wert von $p < 0{,}05$ wird als signifikant, ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,1 als grenzwertig signifikant angesehen.

Die statistische Auswertung sowie die Dateneingabe erfolgte mit dem Programm SAS 9.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Sie wurde von Herrn Ittermann, einem Mitarbeiter des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin durchgeführt. Die Quantilregression wurde mittels der *proc quantreg*-Prozedur durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Troponin

Zu Beginn eines jeden Studientages wurden Qualitätskontrollen für den cTnI Assay (Siemens Cardiac TL) mit vom Hersteller empfohlenen Kontrolllösungen durchgeführt. Eingesetzt wurden zwei verschiedene Kontrolllösungen mit unterschiedlichen Zielbereichen. Die Qualitätskontrollen lagen stets im zulässigen Kontrollbereich.

Der Variationskoeffizient (VK) der Qualitätskontrolle des Kontrolllevels 1 ist, bei einer mittleren Konzentration von 0,31 ng/ml, 5,1 % und des Kontrolllevels 0 9,8 % bei einer mittleren Konzentration von 0,10 ng/ml.

3.1.1 Troponinmessung der Probanden

An neun Messtagen wurden in 25 Läufen die Troponinmessungen am Dimension Vista® durchgeführt. Insgesamt wurden 2431 gesunde Probanden (1177 Männer; 1254 Frauen) im Alter von 18-65 Jahren untersucht. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei 26 Jahren. Für 186 Probanden erfolgte keine Messung, weil zu wenig Material vorlag.

3.1.2 Berechnung der 99% Perzentile

Die mittels Quantilregression ermittelte 99ste Perzentile des Troponin I Assays am Dimension Vista® liegt bei 0,032 ng/ml.
In der Gesamtpopulation nimmt die 99ste Perzentile mit zunehmendem Alter ab. Dieser Zusammenhang ist statistisch nicht signifikant (p=0,120).

	18-20 Jahre	21-30 Jahre	31-40 Jahre	41-50 Jahre	51-65 Jahre
Troponin am Vista	0,048	0,039	0,029	0,019	0,010

Tabelle 3: Bestimmung der 99sten Perzentile getrennt nach Alter

Getrennt nach Geschlechtern liegt die 99ste Perzentile für Männer bei 0,059 ng/ml und für Frauen bei 0.014 ng/ml. Für Männer sinkt die 99ste

Perzentile mit zunehmendem Alter grenzwertig signifikant (p=0,091). Bei den Frauen lässt sich kein statistisch signifikanter Altersgang nachweisen (p=0,755). (Siehe Tabelle 4)

	18-20 Jahre	21-30 Jahre	31-40 Jahre	41-50 Jahre	51-65 Jahre
Troponin Männer	0,094	0,076	0,058	0,041	0,023
Troponin Frauen	0,011	0,013	0,015	0,016	0,018

Tabelle 4: Bestimmung der 99sten Perzentile getrennt nach Alter und Geschlecht

Es wurde ein Zusammenhang zwischen der gemessenen Troponinkonzentration und der sportlichen Aktivität der Probanden geprüft. Die Angaben zur sportlichen Aktivität der Probanden wurden dem zur SHIP-TM-1 Studie gehörenden Fragebogen entnommen. Von den insgesamt 2431 Studienteilnehmern fehlten bei 48 die Angaben zum Sportverhalten. Von 2383 Probanden gaben 596 Studienteilnehmer an, sportlich aktiv zu sein. Von den sportlich aktiven Studienteilnehmern waren 59 % Männer.

	18-20 Jahre	21-30 Jahre	31-40 Jahre	41-50 Jahre	51-65 Jahre
Kein Sport	0,0081	0,0112	0,0143	0,0175	0,0206
Sport	0,0910	0,0764	0,0618	0,0472	0,0326

Tabelle 5: Bestimmung der 99sten Perzentile getrennt nach Altersgruppen und Sportverhalten

Tabelle 5 zeigt, dass die 99ste Perzentile bei den Probanden, die sportlich nicht aktiv sind, mit zunehmendem Alter steigt. Die 99ste Perzentile der Sport treibenden Probanden sinkt mit zunehmendem Alter.

In der Klasse der 18-20 jährigen Sport treibenden Probanden ist die 99ste Perzentile mit 0,0910 ng/ml zehnmal so hoch wie in der Klasse der nicht Sport

treibenden Probanden (0,0081 ng/ml). Die 99ste Perzentile der sportlich aktiven Probanden sinkt mit zunehmendem Alter und liegt in der Altersklasse der 51-65 Jährigen (0,0326 ng/ml) auf dem gleichen Niveau wie die 99ste Perzentile der nicht sportlich aktiven Probanden (0,0206 ng/ml).

Getrennt nach Geschlecht und sportlicher Aktivität ergeben sich für Frauen und Männer unterschiedliche 99ste Perzentilen (siehe Tabelle 6). Bei den nicht sportlich aktiven Männern liegt die 99ste Perzentile bei 0,0197 ng/ml, bei den Sport treibenden Männern liegt sie bei 0,1939 ng/ml und ist damit ca. zehnmal höher. Sport treibende Frauen haben mit 0,0294 ng/ml eine doppelt so hohe 99ste Perzentile wie nicht sportlich aktive Frauen (0,0137 ng/ml)

	Männer	Frauen
kein Sport	0,0197	0,0137
Sport	0,1939	0,0294

Tabelle 6: Bestimmung der 99sten Perzentile abhängig von Geschlecht und Sportverhalten

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der sportliche Aktivität und der 99ste Perzentile für Troponin I (β=0,059; p=0,030), unabhängig von Alter (β=0,01; p=0,663) und Geschlecht (β=0,02; p=0,155).

Die Berechnung der 99sten Perzentile mittels Quantilregression, adjustiert für Alter, Geschlecht und CK, zeigt eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen CK und Höhe des Troponinwertes (β= 0,02; p=0,004).
Steigt die Kreatinkinase (CK) um eine Einheit an, steigt der Wert für das Troponin I um 0,02 Einheiten. Alter (β=0,00; p=0,546) und Geschlecht (β=0,00; p=0,776) zeigen keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe des Troponinwertes in diesem Modell.

3.2 Bestimmung des Variationskoeffizienten des cTnI Assays

Zur Bestimmung des Variationskoeffizienten des Vista® Troponin I Assays (Siemens) wurde ein Panel mit zwölf Proben unterschiedlicher Troponinkonzentration hergestellt (Konzentration [ng/ml]: 0,005; 0,02; 0,03; 0,04; 0,05; 0,08; 0,1; 0,14; 0,19; 0,25; 0,37; 0,49). Zur Bestimmung des

Variationskoeffizienten (VK) erfolgte die Messung der Panelproben an 10 Messtagen innerhalb von 14 Tagen, zweimal täglich in Doppelbestimmung. Dabei ergab sich mittels hyperbolischer Regression einen 10% VK bei einer Troponinkonzentration von 0,039 ng/ml. Die Panelmessung erfolgte aus technischen Gründen auf einem anderen Routinegerät als die Messungen der Studienproben. An den ersten neun Tagen wurden alle Panelkonzentrationen in Doppelbestimmung zu zwei Tageszeiten gemessen. Aufgrund von technischen Problemen musste das Material eines Messtages verworfen werden, so dass am zehnten Messtag lediglich eine Doppelmessung stattfinden konnte.

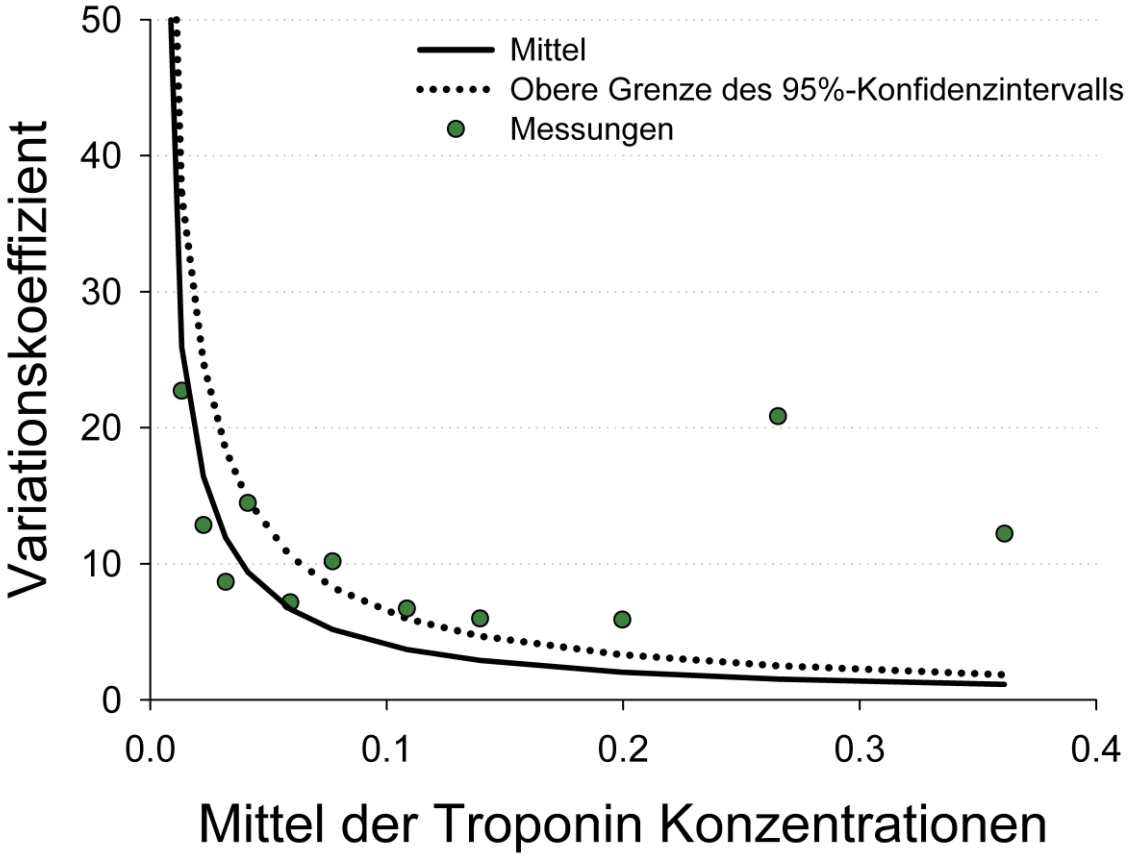

Abbildung 6: Variationskoeffizient (VK) des Dimension Vista® cTnI Assays bei niedrigen Konzentrationen

4 Diskussion

4.1 Bestimmung der 99sten Perzentile

Für den Dimension Vista® cTnI Assay (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) wurde in einer Population von 2431 gesunden Probanden eine 99ste Perzentile von 0,032 ng/ml ermittelt.

Das Consensus Dokument der Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology Commitee for the redefinition of myocardial infarction (ACC) sowie die Richtlinien der National Academy of Biochemistry (NACB) definieren einen erhöhten Troponinwert als einen Wert über der 99ste Perzentile einer gesunden Referenzpopulation[9,20]. Das Papier aus dem Jahre 2000 fordert, dass die 99% Perzentile dabei mit einem Variationskoeffizienten von 10% oder weniger gemessen werden soll.

Um für eine gegebene Population eine möglichst genaue 99% Perzentile zu ermitteln, muss die Stichprobe möglichst groß sein. Als minimale Populationsgröße werden 300-500 Individuen empfohlen (Hickman et al, 2007) [24]. Anderenfalls sind einige wenige Individuen für die Festlegung der 99% Perzentile verantwortlich. Bei einer Testpopulation von lediglich 100 Probanden wäre nur der höchste Wert für die Festlegung der 99% Perzentile ausschlaggebend, bei einer Testpopulation von 500 Individuen sind es entsprechend die fünf höchsten Werte.

In dieser Studie lagen 24 Proben oberhalb der errechneten 99sten Perzentile. Das ist 12-mal höher, als die Anzahl der Proben die der Hersteller zur Ermittlung der 99sten Perzentile heranziehen konnte. Aufgrund der geringeren Anzahl an Proben (199 Individuen) wurde die 99ste Perzentile an Hand zweier Proben ermittelt.

Zur Ermittlung der 99sten Perzentile sollte also eine möglichst große Anzahl an Proben analysiert werden. Dies gilt besonders dann, wenn Untergruppen

gebildet werden, um z.B geschlechts - oder altersabhängige 99ste Perzentilen zu ermitteln. Hier empfiehlt die CLSI [25] mindestens 120 Individuen pro Untergruppe. In der vorliegenden Studie wurden die Probanden zunächst nach Alter, dann auch nach Alter und Geschlecht getrennt. Bei der Altersklassifizierung ergaben sich fünf Subgruppen. Jede Subgruppe war mit mehr als den geforderten 120 Individuen besetzt. Am stärksten vertreten war die Gruppe der 21-30 Jährigen, mit insgesamt 1066 Probanden. Die Alterssubgruppe von 51-65 Jahren war mit 135 Individuen am schwächsten besetzt. Diese Subgruppe ist die einzige, die insgesamt 15 Jahre umfasst. Dies ergibt sich aus der Notwendigkeit einer Gruppenbesetzung mit mindestens 120 Individuen. Bei der Bildung weiterer Untergruppen, getrennt nach Geschlecht und Alter, wurden insgesamt 10 Subgruppen gebildet, jeweils fünf für die Männer sowie fünf für die Frauen. Auch diese Subgruppen erfüllen die CLSI Empfehlungen [25] bis auf zwei Ausnahmen. Nur die Gruppe der 51-65 Jährigen ist sowohl bei den Männern (58), als auch bei den Frauen (77) zu gering besetzt. Die Größe der Studienpopulation erlaubt die Bildung von Subklassen bei der jede Klasse mit ausreichend vielen Individuen besetzt ist, so dass die Bestimmung einer validen 99sten Perzentile ermöglicht wird.

Genauso entscheidend wie die Größe der Referenzpopulation ist deren definierter Gesundheitszustand, um zu vermeiden, dass möglicherweise kranke Personen zu einer Erhöhung der 99% Perzentile führen. Fälschlich in die Referenzbereichsermittlung einbezogene kranke Probanden können zu einer falsch hohen 99sten Perzentile führen. Durch die Verwendung einer so ermittelten 99sten Perzentile könnten bei deren Anwendung in der Routine Patienten übersehen werden, die Werte zwischen der wahren und der falsch hohen Perzentile aufweisen.

Der 10% VK lag in dieser Studie bei 0,039 ng/ml. Damit liegt zwischen der 99sten Perzentile und der niedrigsten Konzentration, die mit einem VK von 10% gemessen werden kann, eine geringfügige Lücke von 0,007 ng/ml. Kelly et al. [26] untersuchten ebenfalls den Variationskoeffizienten des cTnI Assays am Dimension Vista® sowohl für Plasma, als auch für Serum unter Verwendung des CLSI EP05-A2 Protokolls. Sie ermittelten dabei einen VK von 1,8-9,7 % [26]. Unklar bleibt jedoch, für welchen Konzentrationsbereich der angegebene

VK gilt. Der vom Hersteller ermittelte 10 % VK liegt bei einer Troponin I Konzentration von < 0,04 ng/ml, was sich mit dem hier gefundenen 10% VK gut deckt.

Für andere cTnI Assays, wie den ARCHITECT STAT Troponin I Assay, berichten andere Autoren über einen 10% VK zwischen 0,032 ng/ml[27] und 0,04 ng/ml[28]. Auch der Variationskoeffizient des ADVIA Centaur Troponin-Ultra wurde in Studien untersucht. Dabei bewegt sich der 10% VK zwischen 0,045 ng/ml[29] und 0,07 ng/ml[30]. Damit liegt der ermittelte 10% VK in der Größenordnung anderer gängiger Troponin I Assays.

Die in dieser Studie an 2431 gesunden Probanden ermittelte 99ste Perzentile für den Dimension Vista (Siemens) liegt bei 0,032 ng/ml. Die vom Hersteller ermittelte 99ste Perzentile liegt bei 0,045 ng/ml. Der Hersteller bezieht zur Ermittlung der 99sten Perzentile 199 Serumproben anscheinend gesunder Individuen in die Berechnung ein. Über das Verhältnis zwischen Männern und Frauen liegen keine Angaben vor. Die Unterschiede bezüglich der vom Hersteller und der in dieser Arbeit ermittelten 99sten Perzentile können auf die Faktoren Altersverteilung, Geschlechtsverteilung, Gesundheitsstatus oder die Größe der Referenzpopulation zurückzuführen sein.

Andere Studien zur 99sten Perzentile am Dimension Vista® sind dem Autor nicht bekannt. Für zwei andere Assays wurden mit derselben Studienpopulation ähnliche 99ste Perzentilen ermittelt wie die in dieser Studie. Die 99ste Perzentile für den ARCHITECT STAT Troponin I Assay liegt bei 0,033 ng/ml, beim ADVIA Centaur Troponin-Ultra wurde die 99ste Perzentile bei 0,034 ng/ml ermittelt (Daten bisher unveröffentlicht).

Für cTnI Assays wurden schon häufig 99ste Perzentile in der Literatur berichtet [27,31-34]. Beim ARCHITECT STAT Troponin I Assay (Abbott) beispielsweise reichen die Angaben über die 99ste Perzentile von 0,012 [31] bis 0,038 ng/ml [27] bei einem 10% VK zwischen 0,032 [27] und 0,04 ng/ml [28], beim ADVIA Centaur TnI-Ultra Assay von 0,021 [29] bis 0,17 ng/ml [33] und einem 10% VK zwischen 0,045 [28] und 0,07 ng/ml [30]. Dies zeigt, dass es mit zur Zeit

erhältlichen Troponin I Assays möglich ist, mit einem Variationskoeffizienten von 10% im Bereich der 99sten Perzentile zu messen.

Die in dieser Studie ermittelten Daten zeigen für die Gesamtpopulation abfallende 99ste Perzentilen mit zunehmendem Alter. Dieser Zusammenhang ist statistisch nicht signifikant (p=0,120). Vergleichbare Studien für den Dimension Vista® cTnI Assay sind dem Autor nicht bekannt. Zwei weitere Assays wurden mit der gleichen Studienpopulation untersucht; hier war kein Altersgang feststellbar. Letzteres deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren. Apple et al. [31] konnten in ihrer Studie zur Ermittlung der 99sten Perzentile mit 2992 anscheinend gesunden Probanden ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der 99sten Perzentile und dem Alter der untersuchten Probanden feststellen. Andere Autoren hingegen beobachten bei Probanden ab 60 Jahren eine Tendenz zu höheren cTnI Konzentrationen [34; 35]. Eine mögliche Erklärung für die Beobachtungen von Per Venge et al. [35] liegt in der untersuchten Studienpopulation, die im Vergleich zu der hier untersuchten relativ klein war (456 Probanden vs. 2431 Probanden). Außerdem verteilt sich die Studienpopulation nicht gleichmäßig auf alle Altersklassen. Untersucht wurden nur Probanden im Alter zwischen 41-76, bei einem Durchschnittsalter von 65.

Die geschlechtsspezifische Betrachtung ergab in dieser Studie einen Unterschied für die 99ste Perzentile von Männern und Frauen. Die 99ste Perzentile für cTnI liegt für Frauen bei 0,014 ng/ml und bei 0,059 ng/ml für Männer. Der Wert der Männer ist ca. viermal so hoch wie der bei Frauen. Ähnliches berichten Clerico et al. [32]. sowie Apple et al. [36] für andere cTnI Assays. Bei dem von Clerico et al. [32] untersuchten AVIDA TnI –Ultra lag die 99ste Perzentile der Männer um 0,004 ng/ml nur gering über der für die Frauen ermittelten 99sten Perzentile. Apple et al. [36] ermittelten in ihrer Studie eine 1,2 bis 2,5-mal höhere 99ste Perzentile bei Männer für den Beckman Access, sowie den Ortho-Clinical Diagnostics Vitros Eci. Die Autoren äußern den Vorschlag, dass die Festlegung einer geschlechtsspezifischen 99sten Perzentile bei einigen Assays vorteilhaft wäre [36].

Bei der geschlechts- und altersabhängigen Betrachtung zeigt die 99ste Perzentile ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede. Bei den Frauen ist

kein Anstieg der 99ste Perzentile mit zunehmendem Alter zu beobachten (p=0,755). Im Gegensatz dazu ist in der Gruppe der Männer ein Abfall der 99sten Perzentile von 0,094 ng/ml bei den 18-20 Jährigen bis auf 0,023 ng/ml bei den 51-65 Jährigen zu verzeichnen. Der statistisch nicht signifikante Altersgang der Gesamtpopulation ist somit auf den grenzwertig statistisch signifikanten Altersgang in der Untergruppe der Männer zurückzuführen.

Bei der Untersuchung der gleichen Studienpopulation mit zwei weiteren Troponin I Assays (Architect I, Centaur I) konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden, dem Geschlecht und dem Troponin I Gehalt der Proben beobachtet werden (unveröffentlichte Daten).

Um die Ursache für den beobachteten Altersgang bei Männern näher zu beleuchten, wurden die Daten der Fragebögen bezüglich des Sportverhaltens näher analysiert und die 99ste Perzentile in Abhängigkeit von der sportlichen Aktivität der Probanden ermittelt (siehe Tabelle 5). Die Probanden, die pro Woche mehr als zwei Stunden Sport treiben, zeigen eine signifikant höhere 99ste Perzentile als Probanden, die weniger Sport trieben. Beim Vergleich der sportlichen Aktivität steigen die Troponinwerte der Nichtsportler mit zunehmendem Alter an, während die Troponinwerte der Sportler mit zunehmendem Alter abfallen. Beim Vergleich der Daten sportlich und nicht sportlich aktiver Männern bzw. Frauen (siehe Tabelle 6) fällt auf, dass die Troponinwerte der männlichen Sportler zehnmal so hoch sind wie die der Nichtsportler. Bei den Frauen sind die Troponinwerte der Sportler nur etwa doppelt so hoch wie die der Nichtsportler. Mittels Quantilregression konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der sportlichen Aktivität und der Höhe des gemessenen Troponins nachgewiesen werden (β=0,059; p=0,030). Dagegen konnte weder im Hinblick auf Geschlecht (β=0,02; p=0,155), noch im Hinblick auf das Alter (β=0,01; p=0,663) ein signifikanter Zusammenhang mit Höhe des Troponins gezeigt werden.

Bei starker sportlicher Aktivität steigen auch die CK-Werte an [37,38]. Die Quantilregression zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen CK und Troponin. Bei dieser Berechnung spielen Geschlecht und Alter keine Rolle mehr. Diese Beobachtungen legen nahe, dass die sportliche Aktivität, hier quantifiziert mit der CK-Konzentration, einen großen Einfluss auf die Höhe des

Troponins hat. Die Beobachtung, dass die 99ste Perzentile bei Männern mit zunehmendem Alter sinkt ist demnach mit der erhöhten sportlichen Aktivität junger Männer zu erklären.

Es gibt mehrere Studien [39, 40, 41, 42], die den Einfluss von Sport auf die im peripheren Blut nachweisbaren kardialen Troponine untersuchen. In den meisten Studien [37, 39, 40] wurden Wettkampfteilnehmer untersucht. Serrano-Ostàriz et al.[37] berichten, dass nach einem Radrennen bei 43% der Teilnehmer die cTnI Konzentration um 0,04 ng/ml erhöht war. Bei den Marathonläufern, die Koller et al. [39] in seiner Studie untersuchte, wurde ebenfalls eine Erhöhung der cTnI Konzentration von 0,04 ng/ml nach dem Lauf festgestellt. Fortescue et al. [40] stellten fest, dass vor allem ein schlechter Trainingszustand sowie junges Alter mit einem Anstieg der cTnI Konzentration verbunden zu sein scheinen. Bei den hier vorgestellten Studien handelt es sich um Sportarten, bei denen der Körper lang anhaltender und anstrengender Belastung ausgesetzt ist. Bei den Teilnehmer der SHIP-TM-1 Studie, die Angaben zum Sportverhalten gemacht haben, ist hingegen von einer kontinuierlichen und mäßigen Belastung auszugehen. Dennoch wäre die sportliche Aktivität eine Erklärung, warum in der hier vorliegenden Studie die 99ste Perzentile mit zunehmendem Alter sinkt. Dagegen spricht allerdings, dass ein solches Verhalten bei zwei anderen cTnI Assays, die mit derselben Studienpopulation untersucht wurden und ähnliche 99ste Perzentilen und ähnliche 10% VKs aufweisen, ein solches Verhalten nicht beobachtet werden konnte. Es ist also nicht auszuschließen, dass die hier gefundenen Abhängigkeiten der 99sten Perzentile auf einen artifiziellen Effekt z.B. Kreuzreaktion mit Skeletttroponin zurückzuführen sind. In weiteren Untersuchungen sollte dazu z.B. die Spezifität des Assays getestet werden. Auch sollte der Zusammenhang zwischen verschiedenen definierten Graden sportlicher Belastung und der Troponinkonzentration weiter untersucht werden. Dabei sollten auch der Zeitraum zwischen sportlicher Belastung und Troponinmessung beachtet werden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die 99ste Perzentile für den cTnI Assay am Dimension Vista® (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) an einer Population aus 2431 gesunden Probanden bestimmt. Die gesunden Probanden sind Teilnehmer der SHIP-TM-1 Studie mit einem gut dokumentierten Gesundheitszustand. Das Consensus Dokument der Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology (ESC/ACC) sowie die Richtlinien der National Academy of Biochemistry definieren einen erhöhten Troponinwert, als einen Wert über der 99sten Perzentile einer gesunden Referenzpopulation (9).

Die ermittelte 99ste Perzentile für den cTnI Assay an dem Dimension Vista® liegt bei 0,032 ng/ml. Der 10%Variationskoeffizient liegt bei 0,045 ng/ml und somit nahe der ermittelten 99sten Perzentile.

Die 99ste Perzentile wurde außerdem in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und dem Sportverhalten ermittelt. Im Gegensatz zu Geschlecht und Sportverhalten hatte das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die 99ste Perzentile der Gesamtpopulation. Bei der geschlechts- und altersabhängigen Betrachtung konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen gezeigt werden. Die 99ste Perzentile der Männer fällt mit zunehmendem Alter ab, während die 99ste Perzentile der Frauen nahezu konstant bleibt. Um die Ursache dieser Beobachtung näher zu beleuchten, wurde die 99ste Perzentile in Abhängigkeit der sportlichen Aktivität der Probanden ermittelt. Die Werte der Sportler waren im Vergleich zu denen der Nichtsportler deutlich erhöht, so dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der sportlichen Aktivität und der Höhe der gemessenen Troponinkonzentration nachgewiesen werden konnte. Vor diesem Hintergrund wurden schließlich die CK-Werte mit den Troponinwerten in Beziehung gesetzt. Hier konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Pro Einheit CK steigt die Troponinkonzentation um 0,02 Einheiten an. Diese Beobachtungen könnten z.B. auf die Detektion geringfügig erhöhter Troponin I Konzentationen nach sportlicher Aktivität oder auf eine Kreuzreaktivität mit Skeletttroponin zurückzuführen sein.

I. Anhang

Probenmessung: Eine Doppelbestimmung erfolgte bei Proben mit einem Ergebnis größer Null (siehe ab S.43 Messwert 1 und 2)

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
890033	0,0000	890086	0,0000	890143	0,0000
890034	0,0000	890087	0,0000	890144	0,0000
890035	0,0000	890088	0,0000	890145	0,0000
890036	0,0000	890089	0,0000	890146	0,0000
890037	0,0000	890090	0,0000	890147	0,0000
890038	0,0000	890091	0,0000	890148	0,0000
890039	0,0000	890092	0,0000	890149	0,0000
890040	0,0000	890093	0,0000	890151	0,0000
890042	0,0000	890094	0,0000	890152	0,0000
890043	0,0000	890095	0,0000	890153	0,0000
890044	0,0000	890096	0,0000	890154	0,0000
890045	0,0000	890097	0,0000	890156	0,0000
890046	0,0000	890098	0,0000	890158	0,0000
890047	0,0000	890099	0,0000	890159	0,0000
890048	0,0000	890100	0,0000	890201	0,0000
890049	0,0000	890105	0,0000	890202	0,0000
890050	0,0000	890106	0,0000	890204	0,0000
890051	0,0000	890107	0,0000	890205	0,0000
890052	0,0000	890108	0,0000	890207	0,0000
890053	0,0000	890109	0,0000	890208	0,0000
890054	0,0000	890110	0,0000	890209	0,0000
890055	0,0000	890111	0,0000	890210	0,0000
890056	0,0000	890112	0,0000	890212	0,0000
890057	0,0000	890113	0,0000	890213	0,0000
890058	0,0000	890114	0,0000	890214	0,0000
890059	0,0000	890115	0,0000	890215	0,0000
890060	0,0000	890116	0,0000	890216	0,0000
890062	0,0000	890117	0,0000	890217	0,0000
890063	0,0000	890118	0,0000	890218	0,0000
890065	0,0000	890119	0,0000	890220	0,0000
890066	0,0000	890120	0,0000	890221	0,0000
890067	0,0000	890122	0,0000	890222	0,0000
890068	0,0000	890123	0,0000	890223	0,0000
890069	0,0000	890124	0,0000	890224	0,0000
890070	0,0000	890125	0,0000	890226	0,0000
890071	0,0000	890126	0,0000	890228	0,0000
890072	0,0000	890127	0,0000	890229	0,0000
890078	0,0000	890128	0,0000	890230	0,0000
890079	0,0000	890134	0,0000	890231	0,0000
890080	0,0000	890135	0,0000	890232	0,0000
890081	0,0000	890136	0,0000	890233	0,0000
890082	0,0000	890137	0,0000	890234	0,0000
890083	0,0000	890138	0,0000	890235	0,0000
890084	0,0000	890139	0,0000	890236	0,0000
890085	0,0000	890142	0,0000	890237	0,0000

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
890238	0,0000	890296	0,0000	890352	0,0000
890239	0,0000	890297	0,0000	890353	0,0000
890240	0,0000	890298	0,0000	890354	0,0000
890241	0,0000	890299	0,0000	890355	0,0000
890243	0,0000	890300	0,0000	890356	0,0000
890244	0,0000	890301	0,0000	890357	0,0000
890246	0,0000	890302	0,0000	890358	0,0000
890247	0,0000	890303	0,0000	890359	0,0000
890248	0,0000	890304	0,0000	890360	0,0000
890249	0,0000	890305	0,0000	890361	0,0000
890250	0,0000	890306	0,0000	890362	0,0000
890251	0,0000	890307	0,0000	890363	0,0000
890252	0,0000	890308	0,0000	890364	0,0000
890253	0,0000	890309	0,0000	890365	0,0000
890254	0,0000	890310	0,0000	890366	0,0000
890255	0,0000	890312	0,0000	890367	0,0000
890257	0,0000	890313	0,0000	890368	0,0000
890258	0,0000	890314	0,0000	890369	0,0000
890259	0,0000	890316	0,0000	890370	0,0000
890260	0,0000	890317	0,0000	890371	0,0000
890261	0,0000	890318	0,0000	890372	0,0000
890262	0,0000	890319	0,0000	890373	0,0000
890263	0,0000	890320	0,0000	890374	0,0000
890264	0,0000	890321	0,0000	890376	0,0000
890266	0,0000	890322	0,0000	890377	0,0000
890267	0,0000	890323	0,0000	890379	0,0000
890268	0,0000	890324	0,0000	890380	0,0000
890269	0,0000	890325	0,0000	890381	0,0000
890270	0,0000	890326	0,0000	890382	0,0000
890271	0,0000	890328	0,0000	890383	0,0000
890272	0,0000	890329	0,0000	890384	0,0000
890273	0,0000	890330	0,0000	890385	0,0000
890275	0,0000	890331	0,0000	890386	0,0000
890276	0,0000	890332	0,0000	890387	0,0000
890277	0,0000	890333	0,0000	890388	0,0000
890278	0,0000	890334	0,0000	890389	0,0000
890279	0,0000	890335	0,0000	890390	0,0000
890280	0,0000	890336	0,0000	890391	0,0000
890281	0,0000	890339	0,0000	890392	0,0000
890283	0,0000	890340	0,0000	890393	0,0000
890284	0,0000	890341	0,0000	890394	0,0000
890285	0,0000	890342	0,0000	890395	0,0000
890286	0,0000	890343	0,0000	890396	0,0000
890287	0,0000	890344	0,0000	890397	0,0000
890288	0,0000	890345	0,0000	890398	0,0000
890290	0,0000	890346	0,0000	890399	0,0000
890291	0,0000	890347	0,0000	890400	0,0000
890292	0,0000	890348	0,0000	890401	0,0000
890293	0,0000	890349	0,0000	890402	0,0000
890294	0,0000	890350	0,0000	890403	0,0000
890295	0,0000	890351	0,0000	890404	0,0000

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
890405	0,0000	890477	0,0000	890531	0,0000
890407	0,0000	890478	0,0000	890532	0,0000
890408	0,0000	890479	0,0000	890537	0,0000
890414	0,0000	890480	0,0000	890541	0,0000
890418	0,0000	890481	0,0000	890542	0,0000
890419	0,0000	890482	0,0000	890549	0,0000
890420	0,0000	890483	0,0000	890551	0,0000
890422	0,0000	890484	0,0000	890552	0,0000
890423	0,0000	890485	0,0000	890558	0,0000
890427	0,0000	890486	0,0000	890559	0,0000
890428	0,0000	890487	0,0000	890560	0,0000
890429	0,0000	890488	0,0000	890561	0,0000
890430	0,0000	890489	0,0000	890567	0,0000
890431	0,0000	890490	0,0000	890569	0,0000
890432	0,0000	890491	0,0000	890574	0,0000
890433	0,0000	890492	0,0000	890575	0,0000
890434	0,0000	890493	0,0000	890577	0,0000
890435	0,0000	890494	0,0000	890578	0,0000
890436	0,0000	890495	0,0000	890579	0,0000
890437	0,0000	890497	0,0000	890582	0,0000
890438	0,0000	890498	0,0000	890584	0,0000
890439	0,0000	890499	0,0000	890586	0,0000
890441	0,0000	890500	0,0000	890587	0,0000
890442	0,0000	890501	0,0000	890589	0,0000
890443	0,0000	890502	0,0000	890590	0,0000
890445	0,0000	890503	0,0000	890591	0,0000
890446	0,0000	890504	0,0000	890592	0,0000
890447	0,0000	890505	0,0000	890593	0,0000
890448	0,0000	890506	0,0000	890594	0,0000
890450	0,0000	890507	0,0000	890595	0,0000
890451	0,0000	890508	0,0000	890596	0,0000
890452	0,0000	890509	0,0000	890597	0,0000
890453	0,0000	890510	0,0000	890598	0,0000
890456	0,0000	890511	0,0000	890599	0,0000
890457	0,0000	890512	0,0000	890601	0,0000
890458	0,0000	890513	0,0000	890602	0,0000
890462	0,0000	890514	0,0000	890603	0,0000
890463	0,0000	890515	0,0000	890604	0,0000
890464	0,0000	890516	0,0000	890605	0,0000
890465	0,0000	890517	0,0000	890606	0,0000
890466	0,0000	890518	0,0000	890607	0,0000
890467	0,0000	890520	0,0000	890608	0,0000
890468	0,0000	890521	0,0000	890610	0,0000
890469	0,0000	890522	0,0000	890611	0,0000
890470	0,0000	890523	0,0000	890612	0,0000
890471	0,0000	890524	0,0000	890613	0,0000
890472	0,0000	890525	0,0000	890615	0,0000
890473	0,0000	890526	0,0000	890616	0,0000
890474	0,0000	890527	0,0000	890617	0,0000
890475	0,0000	890528	0,0000	890618	0,0000
890476	0,0000	890529	0,0000	890619	0,0000

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
890620	0,0000	890685	0,0000	890744	0,0000
890621	0,0000	890686	0,0000	890745	0,0000
890622	0,0000	890687	0,0000	890746	0,0000
890623	0,0000	890688	0,0000	890747	0,0000
890624	0,0000	890690	0,0000	890748	0,0000
890625	0,0000	890691	0,0000	890749	0,0000
890626	0,0000	890692	0,0000	890750	0,0000
890627	0,0000	890693	0,0000	890751	0,0000
890630	0,0000	890694	0,0000	890753	0,0000
890631	0,0000	890696	0,0000	890754	0,0000
890632	0,0000	890697	0,0000	890755	0,0000
890633	0,0000	890698	0,0000	890756	0,0000
890635	0,0000	890699	0,0000	890757	0,0000
890636	0,0000	890700	0,0000	890758	0,0000
890637	0,0000	890701	0,0000	890759	0,0000
890638	0,0000	890702	0,0000	890760	0,0000
890639	0,0000	890703	0,0000	890761	0,0000
890640	0,0000	890704	0,0000	890762	0,0000
890641	0,0000	890705	0,0000	890763	0,0000
890642	0,0000	890706	0,0000	890764	0,0000
890644	0,0000	890707	0,0000	890765	0,0000
890646	0,0000	890708	0,0000	890767	0,0000
890647	0,0000	890709	0,0000	890768	0,0000
890649	0,0000	890710	0,0000	890769	0,0000
890650	0,0000	890711	0,0000	890770	0,0000
890651	0,0000	890712	0,0000	890771	0,0000
890652	0,0000	890713	0,0000	890772	0,0000
890654	0,0000	890714	0,0000	890773	0,0000
890655	0,0000	890716	0,0000	890774	0,0000
890656	0,0000	890717	0,0000	890776	0,0000
890657	0,0000	890718	0,0000	890777	0,0000
890658	0,0000	890719	0,0000	890778	0,0000
890659	0,0000	890720	0,0000	890779	0,0000
890661	0,0000	890721	0,0000	890780	0,0000
890662	0,0000	890722	0,0000	890781	0,0000
890663	0,0000	890723	0,0000	890782	0,0000
890664	0,0000	890724	0,0000	890783	0,0000
890665	0,0000	890725	0,0000	890784	0,0000
890666	0,0000	890726	0,0000	890785	0,0000
890667	0,0000	890727	0,0000	890786	0,0000
890671	0,0000	890728	0,0000	890787	0,0000
890673	0,0000	890730	0,0000	890788	0,0000
890674	0,0000	890731	0,0000	890789	0,0000
890675	0,0000	890732	0,0000	890790	0,0000
890676	0,0000	890733	0,0000	890791	0,0000
890678	0,0000	890735	0,0000	890792	0,0000
890679	0,0000	890736	0,0000	890793	0,0000
890680	0,0000	890737	0,0000	890794	0,0000
890682	0,0000	890739	0,0000	890796	0,0000
890683	0,0000	890741	0,0000	890797	0,0000
890684	0,0000	890742	0,0000	890798	0,0000

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
890799	0,0000	890857	0,0000	890916	0,0000
890800	0,0000	890859	0,0000	890917	0,0000
890801	0,0000	890860	0,0000	890918	0,0000
890802	0,0000	890861	0,0000	890919	0,0000
890803	0,0000	890863	0,0000	890920	0,0000
890804	0,0000	890864	0,0000	890921	0,0000
890805	0,0000	890865	0,0000	890922	0,0000
890806	0,0000	890867	0,0000	890923	0,0000
890807	0,0000	890868	0,0000	890925	0,0000
890808	0,0000	890869	0,0000	890926	0,0000
890809	0,0000	890870	0,0000	890929	0,0000
890810	0,0000	890871	0,0000	890930	0,0000
890811	0,0000	890872	0,0000	890931	0,0000
890812	0,0000	890873	0,0000	890932	0,0000
890813	0,0000	890875	0,0000	890933	0,0000
890814	0,0000	890876	0,0000	890934	0,0000
890815	0,0000	890877	0,0000	890935	0,0000
890817	0,0000	890878	0,0000	890936	0,0000
890818	0,0000	890879	0,0000	890937	0,0000
890819	0,0000	890880	0,0000	890938	0,0000
890821	0,0000	890881	0,0000	890940	0,0000
890822	0,0000	890882	0,0000	890942	0,0000
890823	0,0000	890883	0,0000	890943	0,0000
890824	0,0000	890884	0,0000	890944	0,0000
890826	0,0000	890885	0,0000	890945	0,0000
890827	0,0000	890886	0,0000	890946	0,0000
890828	0,0000	890887	0,0000	890947	0,0000
890829	0,0000	890888	0,0000	890949	0,0000
890830	0,0000	890890	0,0000	890951	0,0000
890831	0,0000	890891	0,0000	890952	0,0000
890832	0,0000	890895	0,0000	890953	0,0000
890834	0,0000	890896	0,0000	890954	0,0000
890835	0,0000	890897	0,0000	890955	0,0000
890836	0,0000	890898	0,0000	890956	0,0000
890838	0,0000	890899	0,0000	890957	0,0000
890839	0,0000	890900	0,0000	890959	0,0000
890840	0,0000	890901	0,0000	890960	0,0000
890841	0,0000	890902	0,0000	890961	0,0000
890842	0,0000	890903	0,0000	890962	0,0000
890843	0,0000	890904	0,0000	890965	0,0000
890844	0,0000	890905	0,0000	890966	0,0000
890845	0,0000	890906	0,0000	890967	0,0000
890846	0,0000	890907	0,0000	890968	0,0000
890847	0,0000	890908	0,0000	890969	0,0000
890848	0,0000	890909	0,0000	890970	0,0000
890849	0,0000	890910	0,0000	890971	0,0000
890850	0,0000	890911	0,0000	890972	0,0000
890852	0,0000	890912	0,0000	890973	0,0000
890853	0,0000	890913	0,0000	890975	0,0000
890855	0,0000	890914	0,0000	890976	0,0000
890856	0,0000	890915	0,0000	890977	0,0000

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
890979	0,0000	891043	0,0000	891113	0,0000
890980	0,0000	891045	0,0000	891114	0,0000
890981	0,0000	891046	0,0000	891116	0,0000
890982	0,0000	891047	0,0000	891117	0,0000
890983	0,0000	891048	0,0000	891118	0,0000
890984	0,0000	891049	0,0000	891119	0,0000
890985	0,0000	891050	0,0000	891120	0,0000
890986	0,0000	891051	0,0000	891122	0,0000
890988	0,0000	891052	0,0000	891123	0,0000
890989	0,0000	891053	0,0000	891124	0,0000
890990	0,0000	891054	0,0000	891125	0,0000
890991	0,0000	891055	0,0000	891126	0,0000
890993	0,0000	891056	0,0000	891127	0,0000
890994	0,0000	891058	0,0000	891129	0,0000
890995	0,0000	891059	0,0000	891130	0,0000
890997	0,0000	891061	0,0000	891131	0,0000
890999	0,0000	891062	0,0000	891132	0,0000
891000	0,0000	891063	0,0000	891133	0,0000
891001	0,0000	891064	0,0000	891134	0,0000
891002	0,0000	891065	0,0000	891135	0,0000
891003	0,0000	891066	0,0000	891136	0,0000
891004	0,0000	891067	0,0000	891137	0,0000
891005	0,0000	891068	0,0000	891138	0,0000
891006	0,0000	891070	0,0000	891139	0,0000
891007	0,0000	891071	0,0000	891140	0,0000
891010	0,0000	891073	0,0000	891141	0,0000
891011	0,0000	891074	0,0000	891142	0,0000
891013	0,0000	891076	0,0000	891143	0,0000
891014	0,0000	891077	0,0000	891144	0,0000
891015	0,0000	891078	0,0000	891146	0,0000
891016	0,0000	891079	0,0000	891147	0,0000
891017	0,0000	891080	0,0000	891148	0,0000
891020	0,0000	891081	0,0000	891149	0,0000
891022	0,0000	891082	0,0000	891150	0,0000
891023	0,0000	891083	0,0000	891151	0,0000
891024	0,0000	891086	0,0000	891152	0,0000
891025	0,0000	891088	0,0000	891153	0,0000
891027	0,0000	891089	0,0000	891155	0,0000
891028	0,0000	891090	0,0000	891156	0,0000
891029	0,0000	891092	0,0000	891157	0,0000
891030	0,0000	891094	0,0000	891158	0,0000
891031	0,0000	891095	0,0000	891160	0,0000
891032	0,0000	891097	0,0000	891161	0,0000
891033	0,0000	891098	0,0000	891163	0,0000
891034	0,0000	891099	0,0000	891164	0,0000
891035	0,0000	891100	0,0000	891165	0,0000
891038	0,0000	891103	0,0000	891166	0,0000
891039	0,0000	891104	0,0000	891167	0,0000
891040	0,0000	891105	0,0000	891168	0,0000
891041	0,0000	891107	0,0000	891170	0,0000
891042	0,0000	891110	0,0000	891172	0,0000

Probennr.	Messwerr	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
891173	0,0000	891236	0,0000	891301	0,0000
891176	0,0000	891237	0,0000	891302	0,0000
891178	0,0000	891238	0,0000	891303	0,0000
891179	0,0000	891239	0,0000	891305	0,0000
891182	0,0000	891240	0,0000	891306	0,0000
891183	0,0000	891241	0,0000	891308	0,0000
891184	0,0000	891242	0,0000	891309	0,0000
891185	0,0000	891243	0,0000	891310	0,0000
891186	0,0000	891244	0,0000	891311	0,0000
891187	0,0000	891245	0,0000	891312	0,0000
891188	0,0000	891247	0,0000	891313	0,0000
891190	0,0000	891249	0,0000	891314	0,0000
891191	0,0000	891250	0,0000	891315	0,0000
891192	0,0000	891251	0,0000	891316	0,0000
891193	0,0000	891252	0,0000	891317	0,0000
891195	0,0000	891253	0,0000	891318	0,0000
891196	0,0000	891254	0,0000	891319	0,0000
891197	0,0000	891255	0,0000	891320	0,0000
891198	0,0000	891259	0,0000	891321	0,0000
891199	0,0000	891260	0,0000	891323	0,0000
891200	0,0000	891261	0,0000	891324	0,0000
891201	0,0000	891262	0,0000	891325	0,0000
891202	0,0000	891263	0,0000	891329	0,0000
891203	0,0000	891264	0,0000	891331	0,0000
891204	0,0000	891266	0,0000	891333	0,0000
891205	0,0000	891269	0,0000	891334	0,0000
891206	0,0000	891270	0,0000	891335	0,0000
891207	0,0000	891271	0,0000	891338	0,0000
891208	0,0000	891272	0,0000	891339	0,0000
891209	0,0000	891273	0,0000	891340	0,0000
891210	0,0000	891274	0,0000	891341	0,0000
891212	0,0000	891275	0,0000	891342	0,0000
891214	0,0000	891277	0,0000	891343	0,0000
891215	0,0000	891279	0,0000	891344	0,0000
891216	0,0000	891280	0,0000	891345	0,0000
891217	0,0000	891281	0,0000	891346	0,0000
891218	0,0000	891282	0,0000	891347	0,0000
891219	0,0000	891284	0,0000	891348	0,0000
891220	0,0000	891286	0,0000	891349	0,0000
891221	0,0000	891287	0,0000	891350	0,0000
891222	0,0000	891288	0,0000	891351	0,0000
891223	0,0000	891289	0,0000	891352	0,0000
891224	0,0000	891290	0,0000	891353	0,0000
891227	0,0000	891291	0,0000	891354	0,0000
891228	0,0000	891292	0,0000	891355	0,0000
891229	0,0000	891293	0,0000	891356	0,0000
891230	0,0000	891294	0,0000	891357	0,0000
891231	0,0000	891295	0,0000	891358	0,0000
891232	0,0000	891297	0,0000	891359	0,0000
891233	0,0000	891298	0,0000	891360	0,0000
891235	0,0000	891300	0,0000	891361	0,0000

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
891362	0,0000	891423	0,0000	891482	0,0000
891363	0,0000	891424	0,0000	891484	0,0000
891364	0,0000	891427	0,0000	891486	0,0000
891365	0,0000	891428	0,0000	891487	0,0000
891366	0,0000	891429	0,0000	891488	0,0000
891367	0,0000	891430	0,0000	891489	0,0000
891369	0,0000	891431	0,0000	891490	0,0000
891370	0,0000	891432	0,0000	891491	0,0000
891372	0,0000	891433	0,0000	891492	0,0000
891374	0,0000	891434	0,0000	891493	0,0000
891375	0,0000	891435	0,0000	891494	0,0000
891376	0,0000	891436	0,0000	891495	0,0000
891377	0,0000	891437	0,0000	891496	0,0000
891378	0,0000	891438	0,0000	891497	0,0000
891380	0,0000	891439	0,0000	891498	0,0000
891381	0,0000	891441	0,0000	891499	0,0000
891382	0,0000	891442	0,0000	891500	0,0000
891384	0,0000	891444	0,0000	891501	0,0000
891385	0,0000	891445	0,0000	891502	0,0000
891387	0,0000	891447	0,0000	891503	0,0000
891389	0,0000	891448	0,0000	891504	0,0000
891390	0,0000	891449	0,0000	891505	0,0000
891391	0,0000	891450	0,0000	891507	0,0000
891392	0,0000	891451	0,0000	891509	0,0000
891393	0,0000	891452	0,0000	891510	0,0000
891394	0,0000	891453	0,0000	891511	0,0000
891395	0,0000	891454	0,0000	891512	0,0000
891397	0,0000	891456	0,0000	891513	0,0000
891398	0,0000	891457	0,0000	891514	0,0000
891400	0,0000	891459	0,0000	891515	0,0000
891401	0,0000	891460	0,0000	891516	0,0000
891402	0,0000	891461	0,0000	891517	0,0000
891403	0,0000	891462	0,0000	891518	0,0000
891405	0,0000	891463	0,0000	891519	0,0000
891406	0,0000	891464	0,0000	891520	0,0000
891407	0,0000	891465	0,0000	891521	0,0000
891408	0,0000	891466	0,0000	891522	0,0000
891409	0,0000	891467	0,0000	891524	0,0000
891410	0,0000	891468	0,0000	891525	0,0000
891411	0,0000	891469	0,0000	891526	0,0000
891412	0,0000	891470	0,0000	891527	0,0000
891413	0,0000	891471	0,0000	891528	0,0000
891414	0,0000	891472	0,0000	891529	0,0000
891415	0,0000	891474	0,0000	891530	0,0000
891416	0,0000	891475	0,0000	891531	0,0000
891417	0,0000	891476	0,0000	891532	0,0000
891418	0,0000	891477	0,0000	891533	0,0000
891419	0,0000	891478	0,0000	891534	0,0000
891420	0,0000	891479	0,0000	891535	0,0000
891421	0,0000	891480	0,0000	891537	0,0000
891422	0,0000	891481	0,0000	891538	0,0000

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
891539	0,0000	891603	0,0000	891664	0,0000
891540	0,0000	891604	0,0000	891666	0,0000
891541	0,0000	891605	0,0000	891667	0,0000
891542	0,0000	891606	0,0000	891669	0,0000
891543	0,0000	891607	0,0000	891671	0,0000
891544	0,0000	891609	0,0000	891672	0,0000
891545	0,0000	891610	0,0000	891673	0,0000
891547	0,0000	891612	0,0000	891675	0,0000
891548	0,0000	891613	0,0000	891678	0,0000
891549	0,0000	891614	0,0000	891679	0,0000
891550	0,0000	891615	0,0000	891681	0,0000
891551	0,0000	891616	0,0000	891682	0,0000
891552	0,0000	891618	0,0000	891683	0,0000
891553	0,0000	891619	0,0000	891684	0,0000
891554	0,0000	891620	0,0000	891687	0,0000
891555	0,0000	891621	0,0000	891688	0,0000
891556	0,0000	891623	0,0000	891690	0,0000
891557	0,0000	891624	0,0000	891691	0,0000
891560	0,0000	891625	0,0000	891692	0,0000
891562	0,0000	891626	0,0000	891693	0,0000
891563	0,0000	891627	0,0000	891694	0,0000
891564	0,0000	891628	0,0000	891695	0,0000
891565	0,0000	891629	0,0000	891696	0,0000
891566	0,0000	891631	0,0000	891697	0,0000
891567	0,0000	891632	0,0000	891698	0,0000
891568	0,0000	891633	0,0000	891699	0,0000
891569	0,0000	891634	0,0000	891700	0,0000
891570	0,0000	891635	0,0000	891701	0,0000
891571	0,0000	891636	0,0000	891703	0,0000
891572	0,0000	891637	0,0000	891704	0,0000
891574	0,0000	891638	0,0000	891705	0,0000
891576	0,0000	891639	0,0000	891706	0,0000
891577	0,0000	891640	0,0000	891707	0,0000
891579	0,0000	891642	0,0000	891708	0,0000
891580	0,0000	891643	0,0000	891709	0,0000
891582	0,0000	891646	0,0000	891710	0,0000
891583	0,0000	891647	0,0000	891712	0,0000
891586	0,0000	891648	0,0000	891714	0,0000
891587	0,0000	891649	0,0000	891715	0,0000
891588	0,0000	891650	0,0000	891716	0,0000
891590	0,0000	891651	0,0000	891717	0,0000
891591	0,0000	891653	0,0000	891718	0,0000
891592	0,0000	891654	0,0000	891719	0,0000
891593	0,0000	891655	0,0000	891720	0,0000
891594	0,0000	891656	0,0000	891721	0,0000
891595	0,0000	891657	0,0000	891722	0,0000
891596	0,0000	891658	0,0000	891723	0,0000
891597	0,0000	891660	0,0000	891724	0,0000
891598	0,0000	891661	0,0000	891725	0,0000
891600	0,0000	891662	0,0000	891726	0,0000
891601	0,0000	891663	0,0000	891727	0,0000

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
891728	0,0000	891826	0,0000	891897	0,0000
891734	0,0000	891829	0,0000	891898	0,0000
891742	0,0000	891830	0,0000	891900	0,0000
891743	0,0000	891831	0,0000	891902	0,0000
891746	0,0000	891833	0,0000	891903	0,0000
891755	0,0000	891834	0,0000	891904	0,0000
891760	0,0000	891835	0,0000	891905	0,0000
891761	0,0000	891836	0,0000	891906	0,0000
891765	0,0000	891837	0,0000	891907	0,0000
891766	0,0000	891839	0,0000	891909	0,0000
891767	0,0000	891840	0,0000	891910	0,0000
891768	0,0000	891842	0,0000	891911	0,0000
891770	0,0000	891843	0,0000	891912	0,0000
891771	0,0000	891844	0,0000	891913	0,0000
891772	0,0000	891845	0,0000	891914	0,0000
891773	0,0000	891848	0,0000	891915	0,0000
891776	0,0000	891849	0,0000	891917	0,0000
891777	0,0000	891850	0,0000	891918	0,0000
891778	0,0000	891851	0,0000	891919	0,0000
891779	0,0000	891852	0,0000	891920	0,0000
891780	0,0000	891853	0,0000	891921	0,0000
891781	0,0000	891854	0,0000	891922	0,0000
891782	0,0000	891857	0,0000	891923	0,0000
891785	0,0000	891858	0,0000	891924	0,0000
891786	0,0000	891859	0,0000	891925	0,0000
891787	0,0000	891860	0,0000	891926	0,0000
891789	0,0000	891861	0,0000	891927	0,0000
891790	0,0000	891862	0,0000	891928	0,0000
891791	0,0000	891863	0,0000	891929	0,0000
891793	0,0000	891866	0,0000	891930	0,0000
891794	0,0000	891868	0,0000	891931	0,0000
891796	0,0000	891869	0,0000	891932	0,0000
891797	0,0000	891870	0,0000	891934	0,0000
891798	0,0000	891871	0,0000	891935	0,0000
891800	0,0000	891872	0,0000	891938	0,0000
891802	0,0000	891876	0,0000	891939	0,0000
891803	0,0000	891877	0,0000	891940	0,0000
891804	0,0000	891878	0,0000	891941	0,0000
891805	0,0000	891879	0,0000	891942	0,0000
891806	0,0000	891880	0,0000	891943	0,0000
891807	0,0000	891881	0,0000	891944	0,0000
891808	0,0000	891884	0,0000	891945	0,0000
891811	0,0000	891885	0,0000	891946	0,0000
891812	0,0000	891886	0,0000	891948	0,0000
891815	0,0000	891888	0,0000	891949	0,0000
891818	0,0000	891889	0,0000	891950	0,0000
891820	0,0000	891890	0,0000	891952	0,0000
891821	0,0000	891893	0,0000	891953	0,0000
891822	0,0000	891894	0,0000	891954	0,0000
891823	0,0000	891895	0,0000	891955	0,0000
891824	0,0000	891896	0,0000	891956	0,0000

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
891958	0,0000	896413	0,0000	896471	0,0000
891959	0,0000	896414	0,0000	896472	0,0000
891960	0,0000	896415	0,0000	896473	0,0000
891961	0,0000	896416	0,0000	896474	0,0000
891962	0,0000	896417	0,0000	896475	0,0000
891963	0,0000	896418	0,0000	896476	0,0000
891965	0,0000	896419	0,0000	896477	0,0000
891966	0,0000	896421	0,0000	896478	0,0000
891967	0,0000	896422	0,0000	896479	0,0000
891968	0,0000	896423	0,0000	896480	0,0000
891969	0,0000	896424	0,0000	896481	0,0000
891970	0,0000	896426	0,0000	896482	0,0000
891971	0,0000	896427	0,0000	896483	0,0000
891972	0,0000	896428	0,0000	896484	0,0000
891973	0,0000	896429	0,0000	896485	0,0000
891974	0,0000	896430	0,0000	896486	0,0000
891975	0,0000	896431	0,0000	896487	0,0000
891976	0,0000	896432	0,0000	896488	0,0000
891977	0,0000	896433	0,0000	896489	0,0000
891978	0,0000	896434	0,0000	896490	0,0000
891979	0,0000	896435	0,0000	896491	0,0000
891980	0,0000	896436	0,0000	896492	0,0000
891981	0,0000	896437	0,0000	896493	0,0000
891983	0,0000	896438	0,0000	896494	0,0000
891984	0,0000	896439	0,0000	896496	0,0000
891985	0,0000	896440	0,0000	896498	0,0000
891986	0,0000	896442	0,0000	896499	0,0000
891987	0,0000	896444	0,0000	896500	0,0000
891988	0,0000	896445	0,0000	896501	0,0000
891989	0,0000	896446	0,0000	896502	0,0000
891990	0,0000	896447	0,0000	896503	0,0000
891991	0,0000	896448	0,0000	896504	0,0000
891992	0,0000	896449	0,0000	896505	0,0000
891993	0,0000	896450	0,0000	896507	0,0000
891994	0,0000	896451	0,0000	896508	0,0000
891995	0,0000	896452	0,0000	896509	0,0000
891996	0,0000	896453	0,0000	896510	0,0000
891997	0,0000	896455	0,0000	896511	0,0000
891998	0,0000	896456	0,0000	896513	0,0000
896401	0,0000	896457	0,0000	896514	0,0000
896402	0,0000	896458	0,0000	896515	0,0000
896403	0,0000	896461	0,0000	896516	0,0000
896404	0,0000	896462	0,0000	896517	0,0000
896405	0,0000	896463	0,0000	896520	0,0000
896406	0,0000	896464	0,0000	896522	0,0000
896407	0,0000	896465	0,0000	896523	0,0000
896408	0,0000	896466	0,0000	896524	0,0000
896409	0,0000	896467	0,0000	896526	0,0000
896410	0,0000	896468	0,0000	896527	0,0000
896411	0,0000	896469	0,0000	896528	0,0000
896412	0,0000	896470	0,0000	896529	0,0000

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
896530	0,0000	896589	0,0000	896649	0,0000
896531	0,0000	896590	0,0000	896650	0,0000
896532	0,0000	896591	0,0000	896651	0,0000
896533	0,0000	896592	0,0000	896652	0,0000
896535	0,0000	896593	0,0000	896653	0,0000
896536	0,0000	896594	0,0000	896654	0,0000
896537	0,0000	896596	0,0000	896655	0,0000
896538	0,0000	896597	0,0000	896656	0,0000
896541	0,0000	896598	0,0000	896657	0,0000
896542	0,0000	896599	0,0000	896658	0,0000
896544	0,0000	896600	0,0000	896659	0,0000
896545	0,0000	896601	0,0000	896660	0,0000
896547	0,0000	896602	0,0000	896661	0,0000
896548	0,0000	896603	0,0000	896662	0,0000
896549	0,0000	896605	0,0000	896663	0,0000
896550	0,0000	896606	0,0000	896664	0,0000
896551	0,0000	896607	0,0000	896665	0,0000
896552	0,0000	896608	0,0000	896666	0,0000
896553	0,0000	896609	0,0000	896667	0,0000
896554	0,0000	896610	0,0000	896668	0,0000
896555	0,0000	896611	0,0000	896669	0,0000
896556	0,0000	896613	0,0000	896670	0,0000
896557	0,0000	896614	0,0000	896671	0,0000
896558	0,0000	896615	0,0000	896672	0,0000
896560	0,0000	896616	0,0000	896673	0,0000
896561	0,0000	896617	0,0000	896674	0,0000
896562	0,0000	896618	0,0000	896675	0,0000
896563	0,0000	896620	0,0000	896676	0,0000
896564	0,0000	896621	0,0000	896677	0,0000
896565	0,0000	896623	0,0000	896678	0,0000
896566	0,0000	896624	0,0000	896679	0,0000
896567	0,0000	896626	0,0000	896680	0,0000
896568	0,0000	896627	0,0000	896681	0,0000
896569	0,0000	896629	0,0000	896682	0,0000
896570	0,0000	896630	0,0000	896684	0,0000
896571	0,0000	896631	0,0000	896685	0,0000
896572	0,0000	896632	0,0000	896688	0,0000
896573	0,0000	896633	0,0000	896689	0,0000
896574	0,0000	896634	0,0000	896690	0,0000
896575	0,0000	896635	0,0000	896691	0,0000
896576	0,0000	896636	0,0000	896693	0,0000
896577	0,0000	896637	0,0000	896694	0,0000
896578	0,0000	896638	0,0000	896695	0,0000
896579	0,0000	896639	0,0000	896696	0,0000
896580	0,0000	896640	0,0000	896698	0,0000
896581	0,0000	896641	0,0000	896699	0,0000
896582	0,0000	896642	0,0000	896700	0,0000
896583	0,0000	896643	0,0000	896701	0,0000
896584	0,0000	896645	0,0000	896702	0,0000
896587	0,0000	896646	0,0000	896703	0,0000
896588	0,0000	896647	0,0000	896704	0,0000

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
896705	0,0000	896769	0,0000	896826	0,0000
896706	0,0000	896770	0,0000	896827	0,0000
896707	0,0000	896772	0,0000	896828	0,0000
896708	0,0000	896774	0,0000	896829	0,0000
896710	0,0000	896775	0,0000	896830	0,0000
896711	0,0000	896776	0,0000	896832	0,0000
896713	0,0000	896777	0,0000	896833	0,0000
896715	0,0000	896778	0,0000	896834	0,0000
896716	0,0000	896779	0,0000	896835	0,0000
896719	0,0000	896780	0,0000	896836	0,0000
896720	0,0000	896781	0,0000	896837	0,0000
896721	0,0000	896782	0,0000	896838	0,0000
896723	0,0000	896783	0,0000	896839	0,0000
896724	0,0000	896784	0,0000	896840	0,0000
896725	0,0000	896785	0,0000	896841	0,0000
896726	0,0000	896786	0,0000	896842	0,0000
896727	0,0000	896788	0,0000	896843	0,0000
896728	0,0000	896789	0,0000	896844	0,0000
896729	0,0000	896790	0,0000	896845	0,0000
896730	0,0000	896791	0,0000	896846	0,0000
896732	0,0000	896792	0,0000	896847	0,0000
896734	0,0000	896793	0,0000	896848	0,0000
896735	0,0000	896795	0,0000	896850	0,0000
896736	0,0000	896796	0,0000	896851	0,0000
896737	0,0000	896797	0,0000	896852	0,0000
896739	0,0000	896798	0,0000	896853	0,0000
896740	0,0000	896799	0,0000	896854	0,0000
896742	0,0000	896800	0,0000	896856	0,0000
896743	0,0000	896801	0,0000	896857	0,0000
896744	0,0000	896802	0,0000	896858	0,0000
896745	0,0000	896803	0,0000	896859	0,0000
896746	0,0000	896804	0,0000	896860	0,0000
896747	0,0000	896805	0,0000	896861	0,0000
896749	0,0000	896806	0,0000	896862	0,0000
896750	0,0000	896807	0,0000	896864	0,0000
896751	0,0000	896808	0,0000	896865	0,0000
896752	0,0000	896809	0,0000	896866	0,0000
896753	0,0000	896810	0,0000	896867	0,0000
896754	0,0000	896811	0,0000	896868	0,0000
896755	0,0000	896813	0,0000	896870	0,0000
896756	0,0000	896814	0,0000	896872	0,0000
896758	0,0000	896815	0,0000	896873	0,0000
896759	0,0000	896817	0,0000	896874	0,0000
896760	0,0000	896818	0,0000	896875	0,0000
896761	0,0000	896819	0,0000	896876	0,0000
896763	0,0000	896820	0,0000	896877	0,0000
896764	0,0000	896821	0,0000	896878	0,0000
896765	0,0000	896822	0,0000	896879	0,0000
896766	0,0000	896823	0,0000	896881	0,0000
896767	0,0000	896824	0,0000	896882	0,0000
896768	0,0000	896825	0,0000	896883	0,0000

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert
896886	0,0000	896954	0,0000	897889	0,0000
896887	0,0000	896955	0,0000	897890	0,0000
896888	0,0000	896957	0,0000	897891	0,0000
896890	0,0000	896958	0,0000	897892	0,0000
896891	0,0000	896959	0,0000	897893	0,0000
896892	0,0000	896960	0,0000	897894	0,0000
896894	0,0000	896961	0,0000	897895	0,0000
896895	0,0000	896962	0,0000	897896	0,0000
896899	0,0000	896963	0,0000	897897	0,0000
896901	0,0000	896964	0,0000	897899	0,0000
896902	0,0000	896965	0,0000	897900	0,0000
896903	0,0000	896966	0,0000	897901	0,0000
896904	0,0000	896967	0,0000	897902	0,0000
896906	0,0000	896968	0,0000	897903	0,0000
896907	0,0000	896969	0,0000	897904	0,0000
896908	0,0000	896970	0,0000	897905	0,0000
896909	0,0000	896971	0,0000	897906	0,0000
896910	0,0000	896972	0,0000	897907	0,0000
896911	0,0000	896973	0,0000	897908	0,0000
896912	0,0000	896974	0,0000	897909	0,0000
896913	0,0000	896975	0,0000	897910	0,0000
896916	0,0000	896976	0,0000	897911	0,0000
896917	0,0000	896977	0,0000	897912	0,0000
896920	0,0000	896978	0,0000	897913	0,0000
896921	0,0000	896979	0,0000	897914	0,0000
896922	0,0000	896980	0,0000	897915	0,0000
896923	0,0000	896981	0,0000	897916	0,0000
896924	0,0000	896982	0,0000	897917	0,0000
896925	0,0000	896983	0,0000	897918	0,0000
896926	0,0000	896984	0,0000	897919	0,0000
896927	0,0000	896985	0,0000	897920	0,0000
896928	0,0000	896986	0,0000	897921	0,0000
896929	0,0000	896987	0,0000	897922	0,0000
896930	0,0000	896988	0,0000	897923	0,0000
896931	0,0000	896989	0,0000	897924	0,0000
896932	0,0000	896990	0,0000	897925	0,0000
896933	0,0000	896991	0,0000	897926	0,0000
896934	0,0000	896993	0,0000	897927	0,0000
896935	0,0000	896994	0,0000	897928	0,0000
896936	0,0000	896995	0,0000	897929	0,0000
896937	0,0000	896996	0,0000	897931	0,0000
896939	0,0000	896997	0,0000	897932	0,0000
896940	0,0000	896998	0,0000	897933	0,0000
896941	0,0000	896999	0,0000	897934	0,0000
896942	0,0000	897880	0,0000	897935	0,0000
896943	0,0000	897881	0,0000	897936	0,0000
896945	0,0000	897884	0,0000	897937	0,0000
896946	0,0000	897885	0,0000	897938	0,0000
896949	0,0000	897886	0,0000	897939	0,0000
896952	0,0000	897887	0,0000	897940	0,0000
896953	0,0000	897888	0,0000	897941	0,0000

Probennr.	Messwert	Probennr.	Messwert1	Probennr.	Messwert2
898142	0,0000	896519	0,0001	896519	0,0000
898143	0,0000	891947	0,0003	891947	0,0000
898144	0,0000	891111	0,0008	891111	0,0000
898145	0,0000	891145	0,0008	891145	0,0000
898146	0,0000	891446	0,0008	891446	0,0000
898148	0,0000	891665	0,0008	891665	0,0029
898149	0,0000	891799	0,0014	891799	0,0000
898150	0,0000	891733	0,0015	891733	0,0000
898151	0,0000	896506	0,0018	896506	0,0000
898152	0,0000	890645	0,0018	890645	0,0073
898153	0,0000	890133	0,0019	890133	0,0000
898154	0,0000	891899	0,0019	891899	0,0080
898155	0,0000	891801	0,0021	891801	0,0000
898156	0,0000	896697	0,0021	896697	0,0000
898157	0,0000	891322	0,0021	891322	0,0143
898158	0,0000	890421	0,0023	890421	0,0000
898159	0,0000	896762	0,0023	896762	0,0000
898160	0,0000	890568	0,0024	890568	0,0000
898161	0,0000	890461	0,0025	890461	0,0000
898162	0,0000	890219	0,0027	890219	0,0000
898163	0,0000	891737	0,0028	891737	0,0016
898164	0,0000	890311	0,0029	890311	0,0000
898165	0,0000	896849	0,0029	896849	0,0022
898166	0,0000	891630	0,0030	891630	
898167	0,0000	896884	0,0030	896884	
898168	0,0000	891819	0,0030	891819	
898169	0,0000	896420	0,0031	896420	0,0000
898170	0,0000	891304	0,0032	891304	0,0000
898171	0,0000	890413	0,0035	890413	0,0115
898176	0,0000	891816	0,0035	891816	0,0000
898177	0,0000	890406	0,0036	890406	0,0120
898178	0,0000	891379	0,0039	891379	0,0000
898180	0,0000	891810	0,0039	891810	0,0008
898181	0,0000	890104	0,0041	890104	0,0011
898182	0,0000	896893	0,0042	896893	0,0000
898183	0,0000	890964	0,0046	890964	0,0000
898184	0,0000	890454	0,0049	890454	0,0000
898185	0,0000	890715	0,0050	890715	0,0000
898186	0,0000	890583	0,0051	890583	0,0000
898187	0,0000	896683	0,0055	896683	0,0000
898188	0,0000	890265	0,0056	890265	0,0112
898189	0,0000	891368	0,0061	891368	0,0052
898190	0,0000	898058	0,0063	898058	0,0067
898191	0,0000	891846	0,0068	891846	
898192	0,0000	891608	0,0068	891608	0,0026
898193	0,0000	896546	0,0069	896546	0,0166
898195	0,0000	898082	0,0069	898082	0,0039
898196	0,0000	891396	0,0070	891396	0,0063
898197	0,0000	890670	0,0073	890670	0,0085
898198	0,0000	896460	0,0075	896460	0,0125
898199	0,0000	890409	0,0078	890409	0,0228

Probennr.	Messwert 1	Probennr.	Messwert 2
891795	0,0078	891795	0,0000
890449	0,0081	890449	0,0000
891838	0,0081	891838	0,0001
898084	0,0096	898084	0,0001
891060	0,0100	891060	0,0164
890460	0,0102	890460	0,0014
890459	0,0102	890459	0,0025
891689	0,0119	891689	0,0367
891285	0,0128	891285	0,0113
890941	0,0137	890941	0,0013
891674	0,0144	891674	0,0179
896757	0,0161	896757	0,0150
896559	0,0162	896559	0,0028
891109	0,0175	891109	0,0232
898138	0,0179	898138	0,0229
891841	0,0192	891841	0,0047
891752	0,0194	891752	0,0137
890974	0,0197	890974	0,0184
890440	0,0226	890440	0,0115
890628	0,0250	890628	0,0287
890939	0,0264	890939	0,0000
891258	0,0271	891258	0,0355
891581	0,0281	891581	0,0055
891299	0,0284	891299	0,0228
890858	0,0286	890858	0,0358
891257	0,0294	891257	0,0224
891964	0,0320	891964	0,0206
891112	0,0326	891112	0,0227
890530	0,0340	890530	0,0354
890289	0,0381	890289	0,0384
890412	0,0385	890412	0,0183
891265	0,0405	891265	0,0504
891702	0,0406	891702	0,0204
891676	0,0478	891676	0,0479
890274	0,0524	890274	0,0463
891248	0,0538	891248	0,0581
896855	0,0593	896855	0,0473
896512	0,0607	896512	0,0580
890729	0,0646	890729	0,0643
890455	0,0694	890455	0,0638
891096	0,0717	891096	0,0644
890155	0,0764	890155	0,0793
896718	0,0781	896718	0,0857
891936	0,0783	891936	0,0627
890410	0,0943	890410	0,0594
890851	0,0962	890851	0,1010
897883	0,1232	897883	0,0000
890672	0,1939	890672	0,2037
891087	0,2207	891087	0,2151
890327	0,2866	890327	0,2846
890315	0,3154	890315	0,2999

Panelmessung

A	B	C	D	E	F
0,0019623	0,0132747	0,0233099	0,0334372	0,0438665	0,0578171
0,0043737	0,0185259	0,0241931	0,0334756	0,0443061	0,0570358
0,0051258	0,006938	0,0248074	0,0297764	0,0419738	0,0650522
0,0036793	0,0077089	0,0237899	0,0274557	0,0412471	0,0585983
0,00047618	0,01644923	0,02227284	0,03280495	0,03885583	0,05827441
0,00443156	0,01996738	0,02065914	0,02858745	0,03629096	0,05421431
0,00610909	0,01342867	0,02415473	0,03272831	0,04161048	0,05985553
0,00410369	0,01646846	0,02355952	0,0348356	0,03682703	0,05686427
0,00277267	0,01329395	0,02083207	0,03106093	0,03837742	0,05873166
0,00335142	0,01521817	0,020467	0,03115677	0,03967858	0,0614361
9,01E-05	0,01408298	0,01946771	0,02960385	0,03372461	0,05299367
0,00128684	0,01875653	0,01775685	0,03224924	0,03617608	0,05549183
0,00308135	0,01131111	0,02503779	0,03213426	0,04023337	0,05947459
0,00205876	0,01242777	0,02071679	0,03646327	0,04067332	0,06094104
0,00082362	0,01056009	0,02378994	0,02676501	0,05280291	0,0586364
9,01E-05	0,01229301	0,02409713	0,02747489	0,06838029	0,06073157
0,00292701	0,01298599	0,02405873	0,03127178	0,04216502	0,0586745
0,00221313	0,01437161	0,02522974	0,03328396	0,03944899	0,05333701
0,00394939	0,01244702	0,02158133	0,03150179	0,04053943	0,05930315
0,00481725	0,01662232	0,0197752	0,03787982	0,03906632	0,05787428
0,00080432	0,01115706	0,0197752	0,03125261	0,03853052	0,06383446
0,00159563	0,01531436	0,03401196	0,03154012	0,03868361	0,05476731
-0,0005663	0,01165769	0,01787221	0,02998734	0,03858793	0,06038879
-0,0010104	0,0093081	0,0177953	0,02939292	0,03720989	0,06067445
0,00352503	0,0108297	0,01990973	0,02998734	0,04029076	0,05896026
0,00398796	0,01179246	0,02033249	0,03090757	0,03906632	0,05654026
0,00124824	0,00961632	0,02183105	0,0320001	0,03489305	0,05499612
0,00105524	0,00689943	0,0201019	0,03012155	0,03600375	0,05314627
0,00379508	0,01227376	0,02192709	0,03207676	0,04371357	0,06029357
0,00292701	0,01167694	0,02313707	0,03439507	0,03766928	0,06014121
-0,0008559	0,01200424	0,02238808	0,03123344	0,03912372	0,05589217
-0,0003346	0,01494883	0,02269537	0,02841483	0,0402525	0,05840778
0,00108232	0,01773242	0,02493786	0,03431476	0,04909006	0,06988391
0,00534454	0,01546676	0,02458915	0,03793074	0,0498527	0,07137774
-0,0005135	0,01235004	0,02350595	0,03462545	0,0436536	0,06474749
0,00089682	0,01277447	0,02124611	0,03610519	0,04270684	0,06721794
0,00412297	0,01433313	0,02471146	0,0297956	0,04260479	0,05753128
0,00190439	0,01483339	0,02248411	0,03548674	0,04096023	0,05568247

G	H	I	J	K	L
0,0767374	0,1113534	0,1357026	0,205869	0,2743517	0,3736363
0,0839048	0,1099971	0,1392245	0,2056842	0,2776697	0,3760898
0,0733584	0,1058313	0,1407036	0,1919552	0,2780342	0,3686366
0,078388	0,102077	0,1371454	0,1912511	0,27437	0,3697301
0,05329886	0,10945063	0,13937427	0,20074826	0,27748744	0,36424253
0,05116208	0,10826333	0,13847533	0,20058179	0,28227862	0,36361453
0,07563663	0,10185056	0,13365944	0,19828774	0,27075798	0,28029344
0,07394704	0,10451103	0,13200931	0,19047277	0,2655181	0,2855007
0,08123253	0,11073182	0,13708915	0,19791764	0,27657608	0,36591087
0,07411793	0,1093941	0,13705168	0,20176541	0,27745099	0,35970144
0,075257	0,10528436	0,1374451	0,19332608	0,2655181	0,21699843
0,07688918	0,10177506	0,13665823	0,19301119	0,26665049	0,21211035
0,07929844	0,10967674	0,13804453	0,19356687	0,27447938	0,37632251
0,07998115	0,10862144	0,13727649	0,19478917	0,27088572	0,36576737
0,07295958	0,09839535	0,13409063	0,18999089	0,15052219	0,36022215
0,07451663	0,10100115	0,13532774	0,18802579	0,06735359	0,36784769
0,07576949	0,10122768	0,13484043	0,1959186	0,27639379	0,36937157
0,0754658	0,10920566	0,13410938	0,19717735	0,05856019	0,36504985
0,07383311	0,09945295	0,13497164	0,19202932	0,27411465	0,35761815
0,07550376	0,10188831	0,13225312	0,18969432	0,27513583	0,36804492
0,07907085	0,11289774	0,14105932	0,20348487	0,279419	0,3783095
0,07607316	0,11052459	0,13692053	0,19871333	0,27936434	0,37544515
0,08123253	0,10160519	0,13840041	0,20093321	0,27026525	0,37313472
0,07831213	0,1042658	0,14081596	0,19552981	0,26942568	0,37592861
0,07576949	0,10683065	0,13707041	0,19788063	0,28175052	0,37755775
0,08007597	0,11088252	0,13935554	0,1997309	0,27467997	0,36931779
0,07341536	0,10692492	0,13853152	0,19543724	0,27847153	0,37668058
0,07926051	0,10488828	0,13856898	0,19900937	0,28131344	0,37548096
0,07639579	0,10986517	0,13628348	0,19039864	0,26529889	0,35777981
0,07571255	0,10326589	0,13212184	0,19575198	0,26637655	0,35601924
0,07611112	0,10850836	0,13849406	0,19608522	0,26597474	0,35751037
0,07776197	0,11280359	0,14309932	0,19093608	0,27422407	0,36214295
0,09408642	0,1300731	0,16791334	0,23264809	0,32633411	0,40959812
0,0901078	0,12541065	0,15855511	0,23041055	0,3294407	0,42075219
0,08989352	0,124759	0,16439257	0,22744152	0,31991438	0,42753036
0,09137522	0,12433623	0,15564909	0,23313944	0,32878347	0,42136018
0,07683226	0,10837642	0,1309777	0,19362244	0,28399002	0,36956875
0,07694611	0,10541638	0,13388441	0,19173288	0,27752389	0,37293767

II. Literaturverzeichnis

[1].Death an DALY estimates causes, 2002; verfügbar online unter: http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls

[2]. Heron, M. et al., *Death final data for 2006*. National vital statistic report 2006, Volume 57,No 14, online verfügbar unter: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr57/nvsr57_14.pdf

[3]. Statistisches Bundesamt, *Kapitel IX der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. ICD-10* online verfügbar unter: http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todsursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt,templateId=renderPrint.psml

[4].H.-J. Rupprecht, J. Meyer *Akutes Koronarsyndrom (ACS)* aus Lehnert, Hendrik; Wedau, Karl; *Essentials Intensivkurs zur Weiterbildung Innere Medizin,* 4. Auflage, April 2006, Stuttgart, Thieme, S.412-432

[5]. Tunstall-Pedeo H., Kuulasmaa K., Amouyel P., Arveier D., Rajakangas A.M., Pajak A., *Myokardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project-Registration procedures, event rates, and casefatality rates in 38 population from 21 countries in four continents*. Circulation 1994; 90: 583-612

[6].Ingwall J.S., Kramer M.F., Fifer M.A., Lorell B.H., Shemin R., Grossman W., Allen P.D., The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. N Engl J Med 1985; 313:1050-4

[7].Somer H., Dubweitz V., Donner M., *Creatine kinase isoenzymes in neuromuscular diseases*. J Neurol Sci 1976;29:129-36

[8].Neumeier D., Jockers-Wretou E., *Tissue specific and subcellular distribution of creatine kinase isoenzymes*. In: Lang, H.,ed. Creatine kinase isoenzymes-pathophysiology and clinical application. Berlin; Springer 1981: 85-129

[9]. Alpert J.S., Thygesen K., Autman E., Bassand J.P., *Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redfinition of myocardial infarction,* J Am Cardiol, 2000. **36**(3): p. 959-69

[10].Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk F, Fox KAA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*: the Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003; 24: 28–66.

[11]. Jean-Pierre Bassand, Christian W. Hamm, Diego Ardissino, Eric Boersma, Andrzej Budaj, Franzisco Fernàndes-Avile's, Keith, A.A.Fox, David Hasdai, E. Magnus Ohman, Lars Wallentin, William Wijns; *Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology European Heart Journal 2007, 1598-1660

[12].Jaffe A.S., Ravkilde J., Robert R., Naslund U., Apple F.S., Galvani M., Katus H., *It's time for a change to a troponin standard*. Circulation, 2000. 102 (11): p. 1216-20

[13]. A. van de Loo, Ch. Bode, *Akute koronare Syndrome* aus Berdel W.E., Böhm M., Classen M., Diehl V., Kochsiek K., Schmiegel W., *Innere Medizin,* 5. Auflage, 2004, München, Urban und Fischer

[14] Johannes Mair, Bernd Puschendorf, *Kardiale Diagnostik* aus Lothar Thomas, *Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik* 6. Auflage, 2005, Frankfurt/Main, TH Books, S.121-155, S.139

[15] Anderson PAW, Malouf NN, Oakeley AE, Pagani ED, Allen PD, *Troponin T isoforms expressions in humans: a comparison among normal and failing adult heart, fetal heart and adult and fetal skeletal muscle*. Circ Res 1991; 69: 1226-33

[16] Ricchiutti V., Voss E.M., Ney A., Odland M., Anderson P.A., Apple F.S., *Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muskel will not cause false-positive results by second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim*. Clin Chem 1998; 44: 1919-24

[17] Apple F.S., Murakami M.M., Pearce L.A., Herzog C.A., *Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease*. Circulation 2002; 106: 2941-5

[18] Adams J.E. III, Bodor G.S., Dàvila-Roman V.G., Delvuez J.A., Apple F.S., Ladenson J.H., Jaffe A.S., *Cardiac troponin I – a marker with high specifity of cardiac injury*. Circulation 1993; 88: 101-6

[19] Johannes Mair, Bernd Puschendorf, *Kardiale Diagnostik* aus Lothar Thomas, *Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinsche Diagnostik*. 6. Auflage, 2005, TH Books, S. 121-155, S.127

[20]. Johannes Mair, Bernd Puschendorf, *Kardiale Diagnostik* aus Lothar Thomas*, Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinsche Diagnostik*. 6. Auflage, 2005, TH Books, S. 121-155, S.128

[21] Wu A.H., Jaffe A.S., Apple F.S., Jesse R.L., Francis G.L., Morrow D.A., Newby L.K., Ravkilde J., Wilson Tang W.H., Christenson R.H., *National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: use of cardiac troponin and B-typ natriuretic peptide or N- terminal proB-typ natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndroms and heart failure*. Clin Chem, 2007. 53(12): p. 2086-96

[22] Missalle, Judith; *LOCI-Lumineszenz Oxgen Channeling Immunoassay* Neue Messtechnologie, einfach schnell und sensitiv, Dade Behring News 3-2003, S. 10-13

[23] Koenker, R.; *Quantil Regression*, Economic Society Monograph Series. 2005, New York: Cambridge University Press

[24] Hickman P.E., et al., *Reporting of cardiac troponin - problems with the 99th population percentile.* Clin Chim Acta, 2007. **381**(2): p. 182-3.

[25] CLSI, *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline---Second Edition.* CLSI document C28-A2 (ISBN 1-56238-406-6), 2000.

[26] Kelly WE, Lockwood CM, Cervelli DR, Sterner J, Scott MG, Duh SH, Christenson RH, *Cardiovascular disease testing on the Dimension vista system: biomarkers of acute coronary syndroms*; Clin Biochem 2009 Sep; 42 (13-14): p. 1444-51

[27] James S., Flodin M., Johnston N., Lindahl B., Venge P., *The antibody configurations of cardiac troponin I assays may determine their clinical performance.* Clin Chem, 2006. **52**(5): p. 832-7.

[28] Hubl W., T. Demant, and E. Gladrow, *Evaluation of the ARCHITECT STAT troponin-I assay.* Clin Lab, 2005. **51**(5-6): p. 251-5.

[29] Tate J.R., *Troponin revisited 2008: assay performance.* Clin Chem Lab Med, 2008. **46**(11): p. 1489-500.

[30] Prontera C., Fortunato A., Storti S., Mercuri A., Longombardo G., Zucchelli G.C., Emdin M., Clerico A., *Evaluation of analytical performance of the Siemens ADVIA TnI ultra immunoassay.* Clin Chem, 2007. **53**(9): p. 1722-3.

[31] Apple F.S and Murakami M.M, *Serum and plasma cardiac troponin I 99th percentile reference values for 3 2nd-generation assays*. Clin Chem, 2007. 53(8): p 1558-60

[32]. Clerico A., Fortunato A., Ripoli A., Protera C., Zucchelli G.C., Emdin M., *Distribution of plasma cardiac troponin I values in healthy subjects: pathophysiological considerations*. Clin Chem Lab Med, 2008. 46(6) : p. 804-808

[33] Fortunato A. and D. Giavarina, *Decision limit for troponin I on ADVIA:Centaur and evaluation of the analytical precision at low concentrations.* Clin Lab, 2003. **49**(5-6): p. 251-3.

[34] Apple F.S., *A new Season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard*. Clin Chem, 2009. 55: p. 1303-1306

[35] Venge P., Johnston N., Lagerquist B., Wallentin L., Lindahl B., FRISC-II Study Group*, Clinical and analytical performance of the Liasion cardiac troponin I assay in unstable coronary disease, and the impact of age on the definition of reference limits. A-FRISC-II Substudy*. Clin Chem, 2003; 49: p. 880-886

[36] Apple F.S., Quist H.E., Doyle P.J., Otto A.P., Murakami M.M., *Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology Consensus Recommandations*. Clin Chem, 2003; 49 : p. 1331-1336

[37] Eltze C., Hildebrandt G., Johanson M., *Über das Verhalten der Creatin-Kinase im Serum bei Muskelkater*. Klin Wochenschr 1983; 61: 1147-51

[38] Manfredi TG., Fielding R.A., O'Reilly K.P., Meredith C.N., Lee H.Y., Evans W.J., *Plasma creatine kinase activity and exercise-induced muscle demage in older man*. Med Sci Sports Exerc 1991; 23: 1028-34

[39] Serrano-Ostàriz E., Legaz Artese A., Terreros-Blanco J.L., Ramòn Lopèz M., Cremades Arroyos D., Carranza-Garcìa L.E., Izquierdo Alvarez S., Bocos Terraz P., *Cardiac biomarkers and exercise during and intensity during a cycle-touring event*. Clin J Sport Med, 2009 Jul; 19 (4) p.: 293-9

[40] Serrano-Ostàriz E., Legaz Artese A., Terreros-Blanco J.L., Ramòn Lopèz M., Cremades Arroyos D., Carranza-Garcìa L.E., Izquierdo Alvarez S., Bocos Terraz P., *The Impact of exercise duration and intensity on the release of cardiac biomarkers.* Scand J Med Sci Sport 2009 Nov 17

[41] Koller A., Sumann G., Griesmacher A., Falkensammer G., Klingler A., Fliri G., Greie S., Schobersberger W., *Cardiac troponins after a downhill marathon*. Int J Cardiol 2007 Aug 7

[42] Fortescue E.B., Shin A.Y., Greenes D.S., Mannix R.C., Argarwae S., Feldman B.J., Shan M.I., Rifai N., Landzberg M.J., Newburger J.W., Almond C.S., *Cardiac troponin increases among runners in Boston marathon.* Ann Emerg Med. 2007 Feb.; 49 (2) p.: 137-43

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Troponinkomplex TnI, TnT, TnC und Aktinfilamente, modifiziert nach Lothar Thomas [14]..... 4

Abbildung 2: Vergleich von Myoglobin, Troponin T, Troponin I und CKMB-Konzentrationen nach einem Herzinfarkt, modifiziert nach Lothar Thomas[19]. 5

Abbildung 3: Dimension Vista® (Siemens Healthcare Diagnostic, Eschborn Deutschland) 10

Abbildung 4: Immunkomplexbildung des Troponinassay (Dimension Vista®, Siemens Healthcare Diagnostic, Eschborn; Deutschland), modifiziert nach Judith Missalle [22]..... 11

Abbildung 5: Messsignalentstehung des Troponinassays (Dimension Vista® (Siemens Healthcare Diagnostic, Eschborn, Deutschland), modifiziert nach Judith Missalle [22]..... 12

Abbildung 6: Variationskoeffizient (VK) des Dimension Vista® cTnI Assays bei niedrigen Konzentrationen..... 20

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeitlicher Zusammenhang zwischen verschiedenen Infarktmarkern, Angaben aus Lothar Thomas [20] 6

Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Studienpopulation 8

Tabelle 3: Bestimmung der 99sten Perzentile getrennt nach Alter 17

Tabelle 4: Bestimmung der 99sten Perzentile getrennt nach Alter und Geschlecht 18

Tabelle 5: Bestimmung der 99sten Perzentile getrennt nach Altersgruppen und Sportverhalten 18

Tabelle 6: Bestimmung der 99sten Perzentile abhängig von Geschlecht und Sportverhalten 19

V. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Cornelia Frieß, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum Unterschrift

VI. Lebenslauf

Personendaten

Name	Frieß
Vorname	Cornelia
Geburtsdatum, -ort	08.12.1984, Köln

Ausbildung

1991 – 1995	Ildefons-Herwegen-Grundschule Köln-Junkerdorf
1995 – 2004	Liebfrauenschule Köln, erzbischöfliches Gymnasium Abitur: Note 1,9
2004 – 2007	Studium der Zahnmedizin an der Universität zu Köln Naturwissenschaftliche Vorprüfung: Note 2 Zahnärztliche Vorprüfung: Note 2
2007 – 2009	Studium der Zahnmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifwald Staatsexamen: Note 1
Seit Februar 2010	Assistenzzahnärztin in der Gemeinschaftspraxis Dr. Schell und Dr. Schnorr, Issum-Sevelen

VII. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med M. Nauck für die Überlassung dieser Arbeit und die außerordentlich guten Arbeitsbedingungen, die er mir zur Verfügung gestellt hat.

Die Abfassung meiner Doktorarbeit war eine einsame Beschäftigung. Dennoch war ich bei dieser Arbeit nie allein. An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mir beim Schreiben mit Rat und Tat zur Seite standen. Mein besonderer Dank gilt vor allem Frau Dipl. Biol. Dr. med. A. Petersmann. Mit ihrer konstruktiven Kritik, ihren Anregungen und ihrem Fachwissen hat sie mir stets hilfreiche Anstöße gegeben. Sie hatte auch nach der Arbeitszeit immer ein offenes Ohr für Probleme.

Stellvertretend für alle MTAs bedanke ich mich bei Frau Link und Frau Suhr für die hilfreichen Tipps. Sie haben genau wie ich manchmal mit dem Gerät gehadert, aber stets eine Lösung für jedes Problem gefunden.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dipl. Math. T. Ittermann für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Studie.

Abschließend möchte ich mich noch bei meinen Eltern und meiner Schwester für die immerwährende Unterstützung bedanken, die mir während meines gesamten Studiums zuteil wurde und ohne die es wahrscheinlich sehr schwer gewesen wäre.