

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

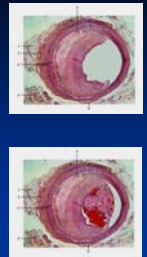
Vorlesung: Kardiale Diagnostik



Dr. med. Michael Erren
 Centrum für Laboratoriumsmedizin
 – Zentrallaboratorium –
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Campus 1
 D-48149 Münster
 Tel.: 0251 83-47233
 Fax: 0251 83-47225
 erren@uni-muenster.de
 www.kich.uni-muenster.de

Sommersemester 2017 - 1 -

Arterielle Thrombose



Arteriosklerose
 langsam (Jahre)
 ↓
 Plaqueruptur
 schnell (Minuten)
 ↓
 Gefäßverschluss

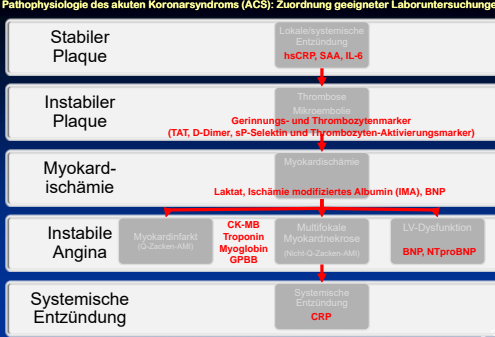
Typischer Infarkt:
 - CK-MB: pos.
 - Troponin: pos.

Untypischer Infarkt:
 - CK-MB: neg.
 - Troponin: pos.

© Springer
 *Thrombolytische Aggregationshemmer
 Antithrombotika

- 2 -

Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms (ACS): Zuordnung geeigneter Laboruntersuchungen



Stabiler Plaque: Lokalsystemische Entzündung (hsCRP, SAA, IL-6)

Instabiler Plaque: Thrombotische Myokardembolie (Gerinnungs- und Thrombozytenmarker (TAT, D-Dimer, sP-Selektin und Thrombozyten-Aktivierungsmarker))

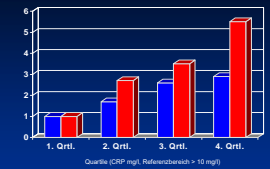
Myokardischämie: Myokardiondometrie (Laktat, Ischämie modifiziertes Albumin (IMA), BNP)

Instabile Angina: Myokardinfarkt (c-Troponin-T, CK-MB), Troponin I, Myoglobin, GPBB, Multifokale Myokardnekrose (hoch-Q-Segmente-AMI), LV-Dysfunktion (BNP, NTproBNP)

Systemische Entzündung: Systemische Entzündung (CRP)

- 3 -

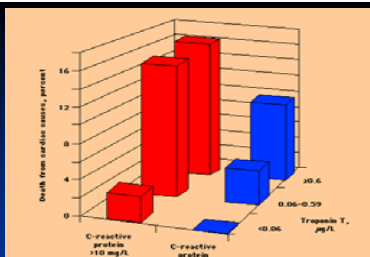
Herzinfarkt: CRP und relatives Risiko



Quartile (CRP mg/l, Referenzbereich > 10 mg/l)	men	women
1. Qntl.	<1.5	<0.6
2. Qntl.	1.5-3.7	0.6-1.1
3. Qntl.	3.8-7.3	1.2-2.1
4. Qntl.	>7.3	>2.1

Women's Health Study (Ridker PM NEJM, 1997)
 Physicians' Health Study (Ridker PM Circulation, 1998)

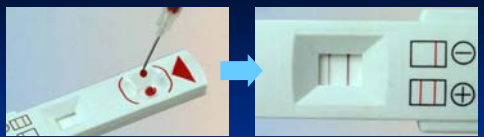
- 4 -



Elevated levels of C-reactive protein predict long-term outcome in unstable angina. In the FRISC trial of 912 patients with unstable angina, elevated levels of C-reactive protein, obtained within 24 hours, are associated with an increased incidence of death from cardiac causes at two years; its effects are additive to maximal troponin T levels. (Data from Lindahl, B, Toss, H, Stegmayr, A, et al, N Engl J Med 2000; 343:1139.)

- 5 -

Point-of-Care Testing (POCT) von Herzmarkern



Ist schneller besser?

Nekrose: Troponin, Myoglobin, CK-MB
 Herzinsuffizienz: BNP
 Entzündung: CRP

- 6 -

Aktuelle AMI-Kriterien der ESC / ACC (2000)

(ESC: European Society of Cardiology; ACC: American College of Cardiology)

Wesentlicher Unterschied: Neuformulierung des Laborteils
 Typischer Anstieg und Abfall biochemischer Herzmarker

(cTnI oder cTnT, CK-MB)

Gleichzeitig eines der folgenden zwei Kriterien:
 → Ischämie-Symptome
 → EKG-Veränderungen (pathologische Q-Wellen/ST-Hebung oder -Senkung) bzw. pathologischer Coro-Befund

DD Myokardinfarkt: Myokarditis, Lungenembolie, toxische oder traumatische Schädigung

- 7 -

Der ideale Myokardmarker

Hohe Sensitivität	Hohe Spezifität
<ul style="list-style-type: none"> Hohe Konzentration im Myokard Geringe Molekülgröße Schnelle Freisetzung (Frühdagnostik) Lange Halbwertszeit (Spätdiagnostik) 	<ul style="list-style-type: none"> Nicht in anderem Gewebe vorhanden Nicht im Blut Gesunder vorhanden
Klinische Bewertung	Analytische Bewertung
<ul style="list-style-type: none"> Freisetzung proportional zum Schaden Prognostische Aussagen Diagnostisch/therapeutische Konsequenzen (Stratifizierung) 	<ul style="list-style-type: none"> Einfache und schnelle Methoden Gute Präzision und Richtigkeit Kostengünstig

- 8 -

Biochemische Myokardmarker

Ja:

- CK und CK-MB (Creatinkinase und Creatinkinase vom Herzmuskeltyp)
- Troponin I oder Troponin T
- Myoglobin

Nein:

- LDH und α-HBDH (Lactat-Dehydrogenase und Lactat-Dehydrogenase Typ I)
- GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)

Neue Parameter:

- H-FABP, GPBB, IMA

- 9 -

Charakteristika von Laborparametern für die Myokardinfarkt-Diagnostik

Laborparameter	Molekülgröße (kD)	Anstieg (Stunden)	Normalisierung (Tage)
GPBB ^{PMU}	194 (klein = positive Ausscheidung)	1-4	1-2
H-FABP ^{PMU}	15	2-5	1
Myoglobin	18	2-6	1
Troponin I	24	3-8	7-10
Troponin T	39	3-8	7-14
CK	86	3-12	3-4
CK-MB	86	3-12	2-3
GOT (AST)	93	6-12	3-4
LDH-1 (HBDH)	135	6-12	7-14

- 10 -

Nichtkardiale Ursachen hoher CK-Werte

- Intramuskuläre Injektionen
- Rhabdomyolyse
- Reanimation, Elektrokardioversion
- Dermatomyositis, Polymyositis
- Trauma
- Muskeldystrophie Duchenne
- Chirurgische Eingriffe
- Starke körperliche Belastung (Sport!)

„Immer dann, wenn Muskelgewebe zerstört wird ...“

- 11 -

Creatinkinase (CK)

Dimere aus zwei Proteinen M und/oder B

- Skelettmuskel ⇒ CK-MM
- Herzmuskel ⇒ CK-MB
- Gehirn (Darm, Uterus) ⇒ CK-BB
- Mitochondrien ⇒ CK-MiMi

- 12 -

CK bei Myokardinfarkt

Gesamt-CK: > 100 U/L

CK-MB: 6 - 20% der Gesamt-CK
 innerhalb 6 - 36 Stunden nach infarktverdächtigem Ereignis

- 13 -

„Falsch hohe“ CK-MB-Werte

Makro-CK
 Typ I (Alter)
 Immunkomplexe (aus CK-BB und IgG, bis 1% der Fälle)

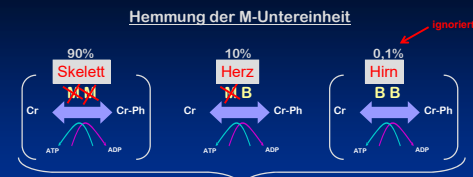
Typ II (Tumoren)
 Aggregate (aus CK-MiMi)

CK-BB
 Hirntumoren, neurologische Erkrankungen, Darm

- 14 -

Bestimmung CK-MB Aktivität

Hemmung der M-Untereinheit



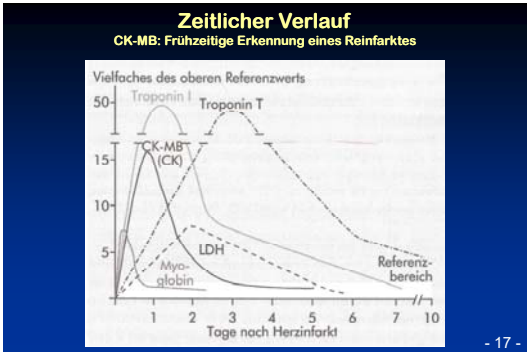
Ergebnis x 2 = CK-MB Aktivität

- 15 -

Gewebeverteilung der CK und ihrer Isoenzyme

Gewebe	CK-Aktivität (U/g Feuchtgewicht)	CKMM (%)	CKMB (%)	CKBB (%)
Skelettmuskel	2500-3000	97-99	1-3	< 0,1
schnelle (weiße) Fasern		95	Junge (5)	falsch positiv
langsame (rote) Fasern		95	Junge (5)	falsch negativ
Myokard normal	500-700	95	Junge (5)	falsch negativ
pathologisch verändert		70-80	20-30	
Gehirn	200-300			falsch positiv (100)
Gastrointestinaltrakt	120-150			falsch positiv (100)
Blase	85			falsch positiv (100)
Uterus ohne Schwangerschaft	165			100
während Schwangerschaft	245		6	94
Plazenta	250	19	1	80
Prostata	85			100
Lunge	15	0-20		80-100

- 16 -



Troponine

5% des Gesamtproteins im quergestreiften Muskel
MG des TnICT-Komplexes: 78 kDa

Untereinheiten: Troponin T (39 kD)
Troponin I (24 kD)
Troponin C (19 kD) **nicht herzspezifisch!**

Dünnes Filament

Dicke und dünne Filamente

Actin

Tropomyosin

Genes Filament

	Troponin T Fa, Roche	Troponin I > 20 Firmen
Herzspezifische Isoform	ja	ja !!!
Frei im Zytoplasma	6-8% biphasisch !!!	3-4% monophasisch
Diagnostisches Fenster	14-21 Tage 39 kD	9-12 Tage 24 kD
Komplexe im Serum	(-)	C/I und C/I/T
Proteolyse	(-)	amino- und carboxyterminal
Sonstige Formen	(-)	oxidiert, reduziert, phosphoryliert

Troponin C: keine herzspezifische Isoform!

Testsystem	99%- Perzentile	10% Impräzision (Grenzwert)
Abbott AxSYM (cTnI)	0,50	1,22
Bayer ACS:180	0,10	0,37
Bayer Centaur	0,15	0,33
Beckmann Access	0,04	0,06
Biomerieux Vidas	0,10	0,36
Byk Sangtec Liaison	0,03	0,07
Dade Behring Dimension	0,07	0,26
Dade Behring Stratus CS	0,05	0,10
DPC Immunitie	0,20	0,32
Ortho Vitros ECI	0,10	0,44
Tosoh AIA 21	0,06	0,09
Roche Elecsys/E170 (cTnT)	0,01	0,04

* Gemäß IFCC C.S.MCD 2003 ^{21/1}; Angaben in µg/l

Referenzbereich kardiale Troponine

Akuter Myokardinfarkt (AMI)

Meßwert oberhalb
99%-Perzentile
eines gesunden Referenzkollektivs

oder

Basiswert steigt (fällt) um
>20%

Variationskoeffizient im Entscheidungsbereich:
< 10% (z.B. < 0,03 ng/ml)

Troponine – analytische Probleme

Standardisierung
cTnI: > 20 Testsysteme

Falsch positive cTn Resultate
Prävalenz: 0,2-3 %

Heterophilie AK
Humane Anti-Maus AK
Rheumafaktoren
Immunkomplexe
Fibrinogenfaser

Falsch niedrige oder negative Resultate
Autoantikörper gegen cTn: 1%

Troponin – auch erhöht bei ...

- Myokarditis
- Lungenembolie
- Toxisch
- Trauma/OP

- Poly- und Dermatomyositis

erhöhte Expression kardialer Isoformen im quergestreiften Muskelgewebe bei chronischen Muskelerkrankungen

- Niereninsuffizienz

Korrelation zu chronischer Myositis

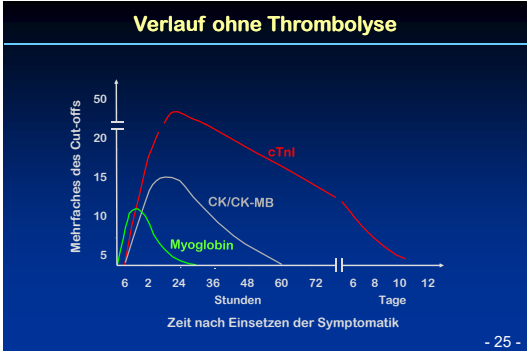
Myoglobin

Funktion
Sauerstofftransport/-Speicher im Muskelgewebe

Pathophysiologie
Herzinfarkt: Freisetzung aus geschädigten Herzmuskelzellen

Vorteile als Herzmarker
Hohe Sensitivität, früher Anstieg, schneller Abfall
(hohe Zeitauflösung: Ausschluss, Reinfarkt, Thrombolysetherapie, PCI)

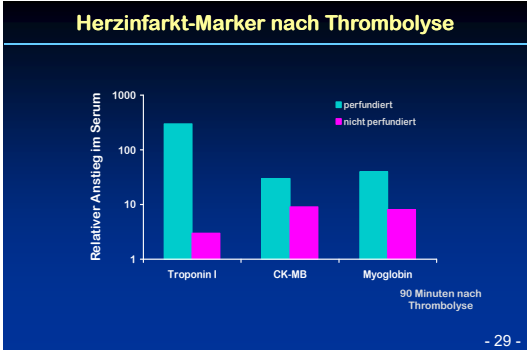
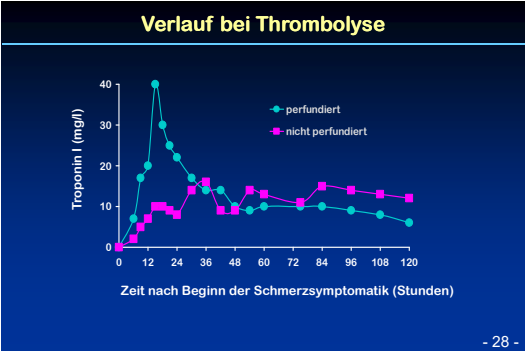
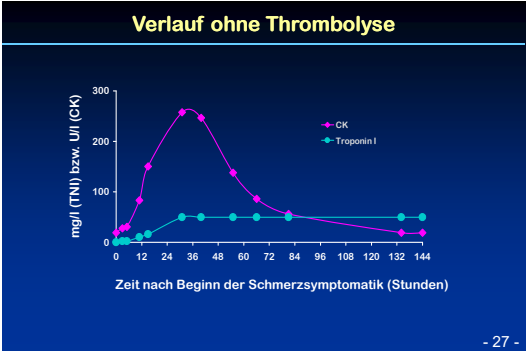
Nachteile
Niedrige Spezifität, Verfügbarkeit



Diagnostische Sensitivität bei V.a. Myokardinfarkt

Stunden nach Schmerzbeginn

	1 - 2	3 - 4	5 - 6
ST-Strecken-Senkung	-	-	41%
Myoglobin	35%	80%	95%
CK-MB Masse	30%	70%	90%
CK-MB Aktivität	15%	35%	70%
cTroponin I od. T	25%	60%	80%
Sensitives cTroponin I od. T	>25%	>60%	>80%



Biochemische Herzmarker

Neue Parameter:

- Nekrose: H-FABP (Heart Fatty Acid Binding Protein; MG 15 kD)
Myoglobin / H-FABP: < 10 => Herz; > 20 => Skelett (Frühdiagnostik, Reinfarkt, Lysetherapie)
- Ischämie: GPBB (Glykogenphosphorylase Isoenzym BB, herzspezifisch)
Ischämie (nicht andere Genese) => Hypoxie + Hypoglykämie => Glykolyse => Freisetzung sehr früh (aktiv), Spezifität = CK-MB
- Ischämie: IMA (Ischämie-modifiziertes Albumin) FGA: IMA + Troponin => negativer prädiktiver Wert +

Akzessorische Parameter:

- Akute Phase Reaktion: CRP, Interleukin 6
- Gerinnung:
Prothrombinfragment F1+2, Thrombin-Antithrombin III-Komplex, Plasminogen-alpha2-Antiplasmin-Komplex
- Metabolisch: Laktat, Azidose
- Rechtsherz-Insuffizienz: GLDH, GOT, GPT, PCHE
- Niereninsuffizienz: Kreatinin, Harnstoff

Herzinsuffizienz und neurohumorale Aktivierung

Herzfunktion korreliert mit nahezu allen Parametern der neurohumoralen Aktivierung

- Renin
- Angiotensin
- Aldosteron
- Katecholamine
- cGMP
- Antidiuretische Hormon
- Endothelin
- Zytokine: IL6, TNF
- **Natriuretische Peptide: AMP, BNP**

