

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Kardiale Diagnostik



Dr. med. Michael Erren

Zentrale Einrichtung Labor
– UKM Labor –
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
D-48149 Münster
Telefon: 0251 83-47233
Fax: 0251 83-47225
erren@uni-muenster.de
www.klchi.uni-muenster.de

QR Code / Link für diese Vorlesung:
www.klchi.uni-muenster.de/fohlen2.pdf

Wintersemester 2022/23

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Kardiale Diagnostik



Dr. med. Michael Erren

Zentrale Einrichtung Labor
– UKM Labor –
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
D-48149 Münster
Telefon: 0251 83-47233
Fax: 0251 83-47225
erren@uni-muenster.de
www.klchi.uni-muenster.de

QR Code / Link für diese Vorlesung:
www.klchi.uni-muenster.de/fohlen2.pdf

Sommersemester 2022

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Vorlesung: Kardiale Diagnostik



Dr. med. Michael Erren

Zentrale Einrichtung Labor
– UKM Labor –
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
D-48149 Münster
Telefon: 0251 83-47233
Fax: 0251 83-47225
erren@uni-muenster.de
www.klchi.uni-muenster.de

QR Code / Link für diese Vorlesung:
www.klchi.uni-muenster.de/fohlen2.pdf

Sommersemester 2022

KlChi Homepage

www.klchi.uni-muenster.de



Kardiale Diagnostik

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

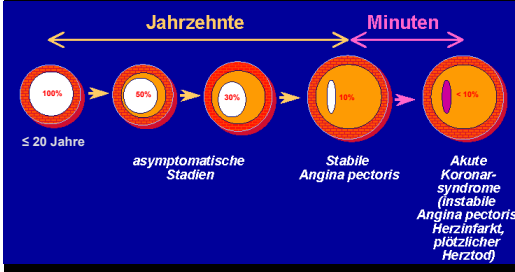
Instabile Angina pectoris
Akuter Myokardinfarkt
Plötzlicher Herztod

Stabile Angina pectoris

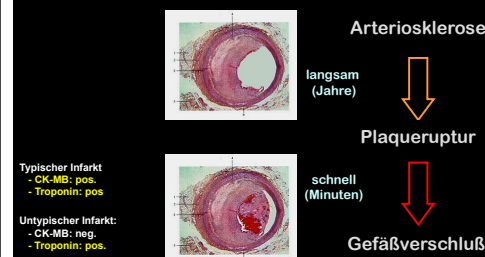
Herzinsuffizienz

Arteriosklerose

Zeitablauf der Koronaren Herzkrankheit



Arterielle Thrombose



Typischer Infarkt

- CK-MB: pos.

- Troponin: pos.

Untypischer Infarkt:

- CK-MB: neg.

- Troponin: pos.

=> Therapie:

- Thrombozyten-Aggregationshemmer

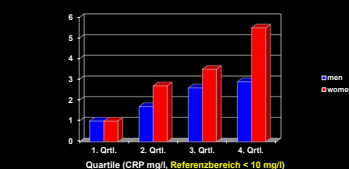
- Antikoagulationen

Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms (ACS): Zuordnung geeigneter Laboruntersuchungen

Stabiler
Plaques

Lokale/systemische
Entzündung
hsCRP, SAA, IL-6

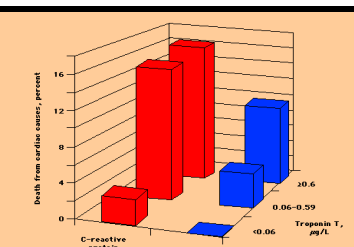
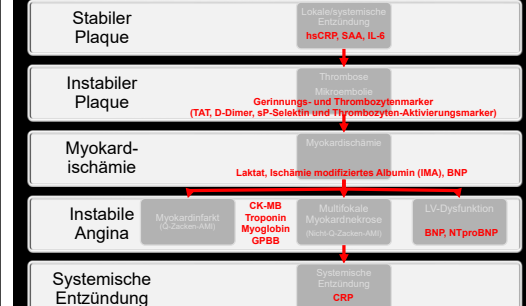
Herzinfarkt: CRP und relatives Risiko



women <1.5 1.5-3.7 3.8-7.3 >7.3
men <0.6 0.6-1.1 1.2-2.1 >2.1

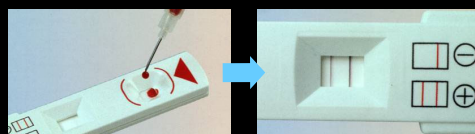
Women's Health Study (Ridker PM NEJM, 1997)
Physicians' Health Study (Ridker PM Circulation, 1998)

Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms (ACS): Zuordnung geeigneter Laboruntersuchungen



Elevated levels of C-reactive protein predict long-term outcome in unstable angina. In the FRISC trial of 617 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, Siegbahn, A, et al, N Engl J Med 2000; 343:1139.)

Point-of-Care Testing (POCT) von Herzmarkern



Ist schneller besser?

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

Alte AMI-Kriterien der WHO (1994)

Erfüllung von mindestens 2 der 3 nachfolgenden Kriterien:

1. Brustschmerz

> 20 Minuten, resistent auf Nitroderivate

2. EKG-Veränderungen

in 2 benachbarten Ableitungen des 12-Kanal EKG
(ST-Hebung/Senkung, T-Wellen-Inversion, Q-Wellen, verbreiteter QRS-Komplex)

3. Herzmarker

Anstieg der Aktivitäten kardialer Enzyme im Blut (**CK-MB**, **GOT**, **LDH-1**)
[Sensitivität und Spezifität unzureichend]

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 (AP, Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen)
- EKG-Veränderungen (pathologische Q-Wellen / ST-Hebung oder -Senkung) bzw. pathologischer Coro-Befund

DD Myokardinfarkt:

Myokarditis, Lungenembolie, toxische oder traumatische Schädigung

Der ideale Myokardmarker

Hohe Sensitivität

- Hohe Konzentration im Myokard (Gradient)
- Geringe Molekülgröße (passive / aktive Ausscheidung)
- Schnelle Freisetzung (frühdagnostisch)
- Lange Halbwertszeit (spätdiagnostisch)

Hohe Spezifität

- Nicht in anderem Gewebe vorhanden
- Nicht im Blut Gesunder vorhanden

Klinische Bewertung

- Freisetzung proportional zum Schaden (akute chronische Phase)
- Prognostische Aussagen
- Diagnostische / therapeutische Konsequenzen (Stratifizierung)

Analytische Bewertung

- Einfache und schnelle Methoden
- Gute Präzision und Richtigkeit
- Kostengünstig

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:

- Heart Fatty Acid Binding Protein (H-FABP)
- Glykogenphosphorylase Isoenzym BB (GPBB)
- Ischämie-modifiziertes Albumin (IMA)

Charakteristika von Laborparametern für die Myokardinfarkt-Diagnostik			
Laborparameter	Molekülgröße (kD)	Anstieg (Stunden) (Erhöhter Wert, Anstiege)	Normalisierung (Tage) (Normaler Wert)
GPBB ^{HFA}	194 (aktive + passive Ausscheidung)	1-4	1-2
H-FABP ^{HFA}	15	2-5	1
Myoglobin	18	2-6	1
Troponin I	24	3-8	7-10 keine Normalisierung
Troponin T	39	3-8	7-14 keine Normalisierung
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

Creatinkinase (CK)

Eigenschaften und Funktion

Intrazellulär lokalisiertes Enzym des Energiestoffwechsels:

Creatin

Creatinkinase

Creatinphosphat

ATP

ADP

Nichtkardiale Ursachen hoher CK-Werte

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

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

Creatinkinase (CK)

Dimere aus zwei Proteinen M und/oder B

Skelettmuskel

⇒

CK-MM

Herzmuskel

⇒

CK-MB

Gehirn (Darm, Uterus)

⇒

CK-BB

Mitochondrien

⇒

CK-MiMi

CK bei Myokardinfarkt

Gesamt-CK: > 100 U/L

Referenzwert: < 80 U/L

CK-MB: 6 - 20% der Gesamt-CK

innerhalb 6 - 36 Stunden nach infarktverdächtigem Ereignis

„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

Bestimmung CK-Gesamtaktivität

90%

Cr

Cr-Ph

ATP

ADP

MM

Cr-Ph

10%

Cr

Cr-Ph

ATP

ADP

MB

Cr-Ph

0,1%

Cr

Cr-Ph

ATP

ADP

BB

Cr-Ph

CK-Aktivität

Bestimmung CK-MB Aktivität

Hemmung der M-Untereinheit

90%

Cr

Cr-Ph

ATP

ADP

MM

Cr-Ph

10%

Cr

Cr-Ph

ATP

ADP

MB

Cr-Ph

0,1%

Cr

Cr-Ph

ATP

ADP

Him

Cr-Ph

Ergebnis x 2 = CK-MB Aktivität

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	Jogger	5 falsch positiv
langsame (rote) Fasern				
Myokard	500-700	95	Junge	5 falsch negativ
normal		70-80	20-30	
pathologisch verändert				
Gehirn	200-300			100
Gastrointestinaltrakt	120-150			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

Zeitlicher Verlauf

CK-MB: Frühzeitige Erkennung eines Reinfarktes

Vielfaches des oberen Referenzwerts

50

15

10

5

0

Troponin I

Troponin T

CK-MBT (CK)

LDH

Myo-globin

1

2

3

4

5

6

7

10

Referenzbereich

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) keine herzspezifische Isoform !

Dünnes Filament

TnI

TnT

TnC

Alkin

Tropomyosin

Dicke und dünne Filamente

Alkin

Tropomyosin

dünnes Filament

dünnes Filament

	Troponin T Fa. Roche	Troponin I > 20 Firmen
Herzspezifische Isoform	ja	ja !!!
Frei im Zytoplasma	6-8% biphasisch !!!	3-4% monophasisch
Diagnostisches Fenster	14-24 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 Immunitite	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-SMCD 2003 /²⁴; Angaben in µg/l

Referenzbereich kardiale Troponine

Akuter Myokardinfarkt (AMI)

Meßwert
> 99%-Perzentile
eines gesunden Referenzkollektivs

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

oder

Basiswert steigt / fällt um
> 20%

Troponine – analytische Probleme

Standardisierung
cTnI: > 20 Testsysteme

Falsch positive cTn Resultate

Prävalenz: 0,2-3 %

Metaphische AK
Humane Anti-Maus AK
Rheumafaktoren
Immunkomplexe
Fibrinogenase

Falsch niedrige oder negative Resultate

Autoantikörper gegen cTn: 1%

Konsequenz:
ggf. Troponine + CK-MB
kombiniert bestimmen

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

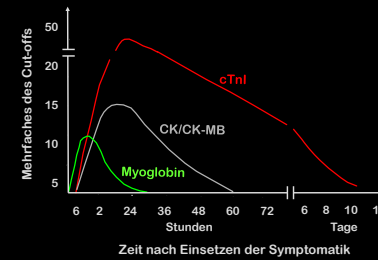
Vorteile als Herzmarker

Hohe Sensitivität, früher Anstieg, schneller Abfall
(hohe Zeitauflösung: **Ausschluss**, **Reinfarkt**, Thrombolyse, PCI)

Nachteile

Niedrige Spezifität, Verfügbarkeit

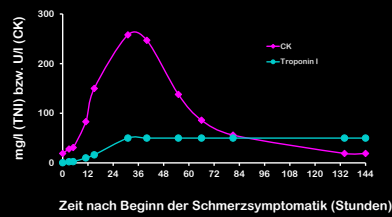
Verlauf ohne Thrombolyse



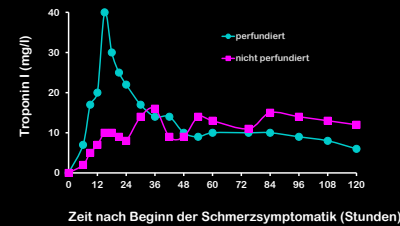
Diagnostische Sensitivität bei V.a. Myokardinfarkt

	Stunden nach Schmerzbeginn		
	1 - 2	3 - 4	5 - 6
ST-Strecken-Senkung	-	-	40%
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	>30%	>65%	>85%
Ultra sensitives cTroponin I od. T	?	?	?

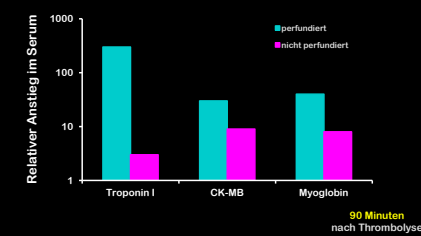
Herzinfarkt: Verlauf ohne Thrombolyse



Herzinfarkt: Verlauf bei Thrombolyse



Herzinfarkt-Marker bei Thrombolyse

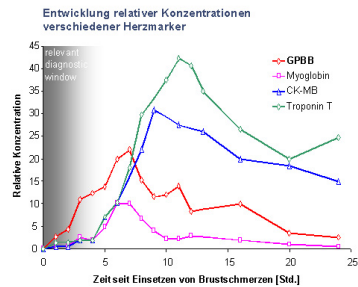


Biochemische Herzmarker

Neue Parameter:

- **Nekrose:** H-FABP (Heart Fatty Acid Binding Protein; MG 15 kD)
Myoglobin / H-FABP: < 10 => Herz; > 20 => Skelett (Frühdiagnostik, Reinfarkte, Lysetherapie)
- **Ischämie:** GPBB (Glykogenphosphorylase Isoenzym BB, herzspezifisch, MG 196 kD)
Ischämie (nicht andere Genese) => Hypoxie + Hypoglykämie => Glykogenolyse => Freisetzung sehr früh (aktiv), Spezifität = CK-MB

Biochemische Herzmarker



Biochemische Herzmarker

Neue Parameter:

- **Nekrose:** H-FABP (Heart Fatty Acid Binding Protein; MG 15 kD)
Myoglobin / H-FABP: < 10 => Herz; > 20 => Skelett (Frühdiagnostik, Reinfarkte, Lysetherapie)
- **Ischämie:** GPBB (Glykogenphosphorylase Isoenzym BB, herzspezifisch, MG 194 kD)
Ischämie (nicht andere Genese) => Hypoxie + Hypoglykämie => Glykogenolyse => Freisetzung sehr früh (aktiv), Spezifität = CK-MB
- **Ischämie:** IMA (Ischämie-modifiziertes Albumin) FDA: 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

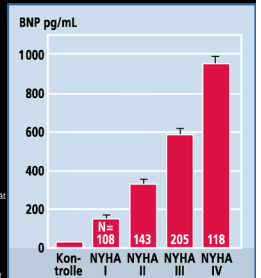
Herzinsuffizienz und neurohumorale Aktivierung

Herzfunktion korreliert mit nahezu allen Parametern der neurohumoralen Aktivierung

- Renin
- Angiotensin
- Aldosteron
- Katecholamine
- cGMP
- Antidiuretische Hormon
- Endothelin
- Zytokine (IL6, TNF)
- **Natriuretische Peptide:** ANP, **BNP (Brain Natriuretic Peptide)**

Ausmaß der Herzinsuffizienz und BNP-Konzentration

- BNP: proportional NYHA-Stadium (jedoch große Überlappung)
- BNP: < 100 pg/ml Ausschluss
- BNP: 100 - 400 pg/ml, Vielzahl DD
- **BNP akut:** ≥ 400 pg/ml
- HI od. LV-Dysfunktion bei AMI oder ACS
- Risikostratifizierung bei AMI oder ACS
- **BNP chronisch:** 400 - 800 pg/ml;
> 800 pg/ml Hochrisiko
- Standardisierte Abnahme nicht erforderlich:
in vivo: nicht circadian, Körperlage, körperliche Aktivität
in vitro: stabile Präanalytik
- Cave: **Nieren:** / Leberinsuff., Hypervolämie
- Therapiesteuerung:
Ziel: Konzentrationsabfall, Zielwert jedoch unklar
Ursache: intra- / interindivid. Streuung, Alter, Geschlecht
- BNP: therapeutisch, HWZ nur 2 Std.



KLAUSUR HINWEISE

- TROPONINE
- CK-MB
- MYOGLOBIN
- NICHT: GOT, LDH
- KINETIK (FRÜH/SPÄT)
- SENSITIVITÄT, SPEZIFITÄT
- MAKRO-CK

• RISIKOMARKER ARTERIOSELEKTIOSE
VORLESUNG ARTERIOSELEKTIOSE
PROF. DR. MED. J.-E. SÖPKE

