

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Kardiale Diagnostik



Dr. med. Michael Erren

Zentrale Einrichtung Labor

– UKM Labor –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

erren@uni-muenster.de

www.klichi.uni-muenster.de

QR Code / Link für diese Vorlesung:

www.klichi.uni-muenster.de/folien2.pdf

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Kardiale Diagnostik

Dr. med. Michael Erren

Zentrale Einrichtung Labor

– UKM Labor –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

erren@uni-muenster.de

www.klichi.uni-muenster.de



QR Code / Link für diese Vorlesung:
www.klichi.uni-muenster.de/folien2.pdf



Wintersemester 2022/23

KliChi Homepage

www.klichi.uni-muenster.de



Einführung und Vorlesung Entzündung (Wintersemester 2019/20)

PODCASTS AKTUELL

[SS2016](#)
[WS2016/17](#)

[SS2017](#)
[WS2017/18](#)

[SS2018](#)

[WS2018/19](#)
[SS2019](#)
[WS2019/20](#)



Repetitorium / Präzisierung der Klausurthemen (Wintersemeste

Terminplan und Flyer

Lehrmaterialien

[Lehrmaterial-Empfehlungen](#)

[Vorlesungsskript \(52 MB\)](#)

[Vorlesungsfolien \(401 MB\)](#)

[Medi-Learn \(0,6 MB\)](#)

[Hemosurf](#)

Klausuren

[1. Klin. Semester](#) [Repetitorium / Präzisierung der Klausurthemen \(Folien\)](#)

[2. Klin. Semester](#)

[3. Klin. Semester](#)

[Zahnmedizin \(KCU\)](#)

[Zahnmedizin Klausurpage](#)

[Probeklausur](#)

[Klausurquiz](#)

Links

[MediCampus](#)

[KliChi Internetportalen](#)

[exaMATE WS2012/13](#)

[exaMATE Archiv](#)

[Kontakt](#)

[Impressum](#)

1. Klinisches Semester (Humanmedizin)

Thema	Dozent	Vorlesungs-		Seminar-	Text-	Semester					
		Folien	Handouts			Folien	Skripte	SS2012	WS2012/13	SS2013	WS2013/14
Einführung	Erren	2 MB	0,3 MB					✓	✓	✓	✓
Entzündung	Erren	2 MB	0,3 MB	3,1 MB		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Diabetes mellitus	Cullen	2 MB	0,3 MB	8,4 MB	0,01 MB	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lipidstoffwechsel	Cullen	2 MB	0,3 MB		0,01 MB	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rheumatologie	Schlüter	2 MB	0,3 MB		0,01 MB	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Monoklonale Gammopathien	Schlüter	2 MB	0,3 MB	3,1 MB	0,01 MB	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Säure-Basen-Haushalt / Blutgasanalyse	Schlüter	2 MB	0,3 MB	2,2 MB		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Transplantation	Erren	2 MB	0,3 MB			✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tumormarker	Fobker	2 MB	0,3 MB		0,01 MB	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Wasser- und Elektrolythaushalt	Schlüter	2 MB	0,3 MB			✓	✓	✓	✓	✓	✓
Calcium- / Phosphatstoffwechsel	Nofer	2 MB	0,3 MB								
Arterielle Hypertonie	Nofer	2 MB	0,3 MB								
Point-of-Care-Testing (POCT)	Schlüter	2 MB	0,3 MB			✓	✓	✓	✓	✓	✓
Therapeutisches Drugmonitoring (TDM)	Erren	2 MB	0,3 MB			✓	✓	✓	✓	✓	✓
Präanalytik	Fobker	2 MB	0,3 MB			✓		✓	✓	✓	✓
Immunologische Labormethoden	Fobker	2 MB	0,3 MB			✓		✓	✓	✓	✓
Doping	Fobker	2 MB	0,3 MB			✓	✓	✓	✓	✓	✓
Chromatographie und Massenspektrometrie	Kannenberg	2 MB	0,3 MB			✓	✓	✓	✓	✓	✓
Molekulare Diagnostik	Schmidt	2 MB	0,3 MB			✓	✓	✓	✓	✓	✓
Anämien und Eisenstoffwechsel	Schlüter	2 MB	0,3 MB		0,01 MB	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Allgemeine und Spezielle Hämatologie	KeBler	2 MB	0,3 MB			✓		✓	✓	✓	✓
Neurogenetik	Schirmacher	2 MB	0,3 MB				-	-	-	-	-
Identifikation von Krankheitsgenen	Rust	2 MB	0,3 MB			✓	✓	✓	✓	✓	✓
Repetitorium	Erren	2 MB	0,3 MB			✓	✓	✓	✓	✓	✓
Laborführung	Erren	2 MB	0,3 MB								

2. Klinisches Semester (Humanmedizin)

Thema	Dozent	Vorlesungs-	Vorlesungs-	Seminar-	Text-	SS2012	WS2012/13	SS2013	WS2013/14	SS2014
-------	--------	-------------	-------------	----------	-------	--------	-----------	--------	-----------	--------

Kardiale Diagnostik



Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Instabile Angina pectoris
Akuter Myokardinfarkt
Plötzlicher Herztod

Stabile Angina pectoris

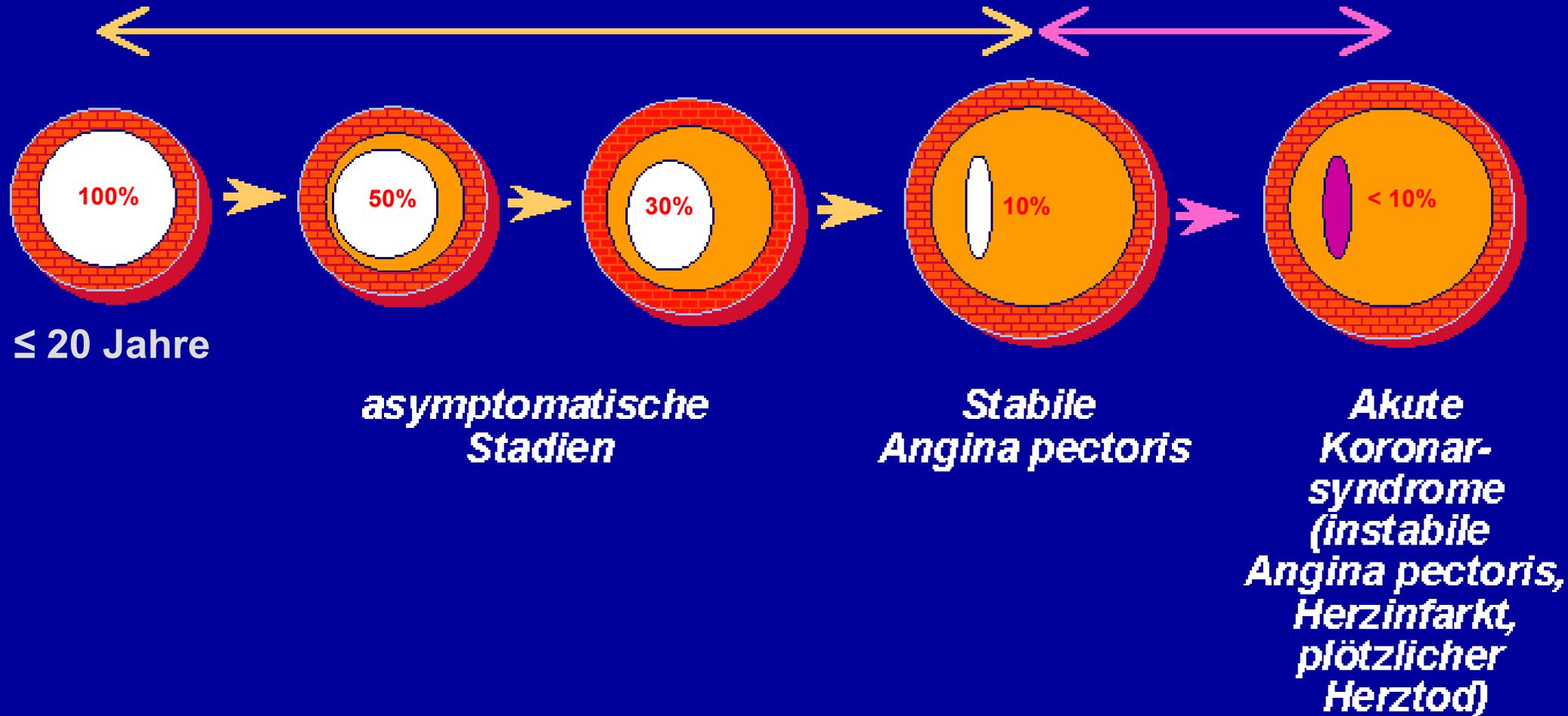
Herzinsuffizienz

Arteriosklerose

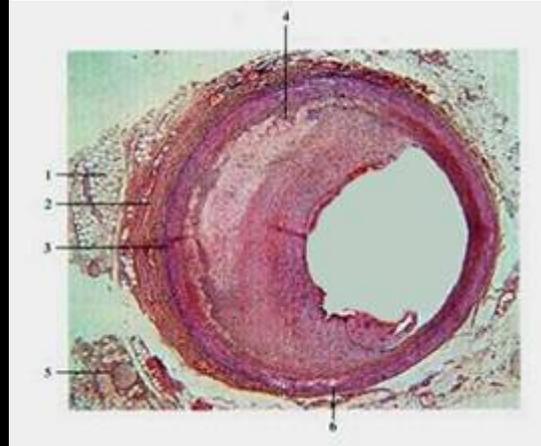
Zeitablauf der Koronaren Herzkrankheit

Jahrzehnte

Minuten



Arterielle Thrombose

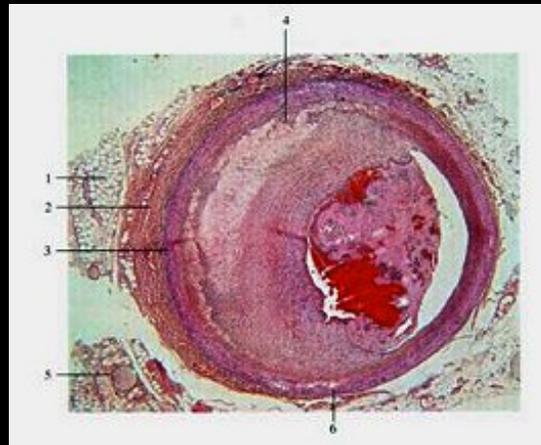


Arteriosklerose

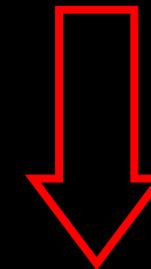
langsam
(Jahre)



Plaqueruptur



schnell
(Minuten)



Gefäßverschuß

Typischer Infarkt

- CK-MB: pos.
- Troponin: pos

Untypischer Infarkt:

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

=> Therapie:

- Thrombozyten-Aggregationshemmer
- Antikoagulanzen



PROCAM-Schnelltest

PROCAM-Gesundheitstest

PROCAM-Schlaganfalltest

PROCAM-Gesundheitstest

Der PROCAM-Gesundheitstest basiert auf der [PROCAM-Studie](#) und gilt für Frauen und Männer im Alter von 20 bis 75 Jahren zur Ermittlung des Risikos für einen Herzinfarkt innerhalb der nächsten 10 Jahre.

Bei einem Ergebnis im gelben oder roten Bereich (Herzinfarktrisiko über 10% in 10 Jahren) sollten Sie Ihren Arzt konsultieren.

Einheiten:

Alter:
61 Jahre

Geschlecht: Männlich Weiblich

Diabetes mellitus / BZ \geq 120 mg/dL: Nein Ja [? Hinweis](#)

Zigarettenrauchen (zur Zeit): Nein Ja [? Hinweis](#)

Familienanamnese positiv: Nein Ja [? Hinweis](#)

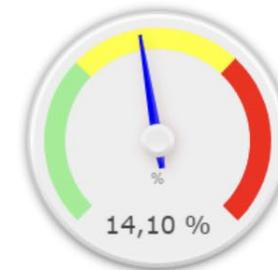
Systolischer Blutdruck:
162.5 mmHg

LDL-Cholesterin:
162.5 mg/dL

HDL-Cholesterin:
50 mg/dL

Triglyzeride:
225 mg/dL

Herzinfarktrisiko: 14.1%**



Neue Initiative gestartet:

**DEUTSCHLAND
BESTIMMT DAS
HERZALTER!**

Eine Initiative der
Assmann-Stiftung für Prävention

HERZALTER BESTIMMEN!



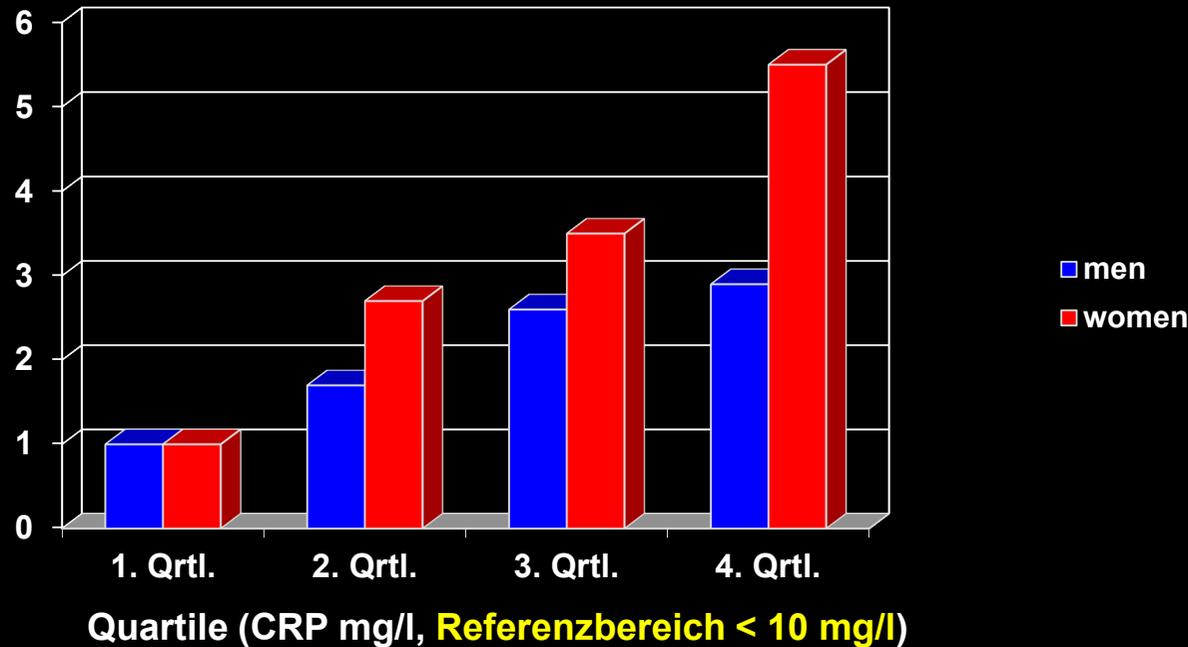
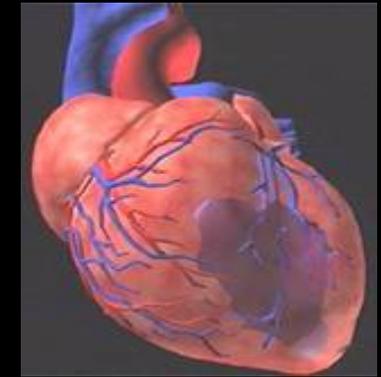
Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms (ACS): Zuordnung geeigneter Laboruntersuchungen

Stabiler
Plaque

Lokale/systemische
Entzündung

hsCRP, SAA, IL-6

Herzinfarkt: CRP und relatives Risiko

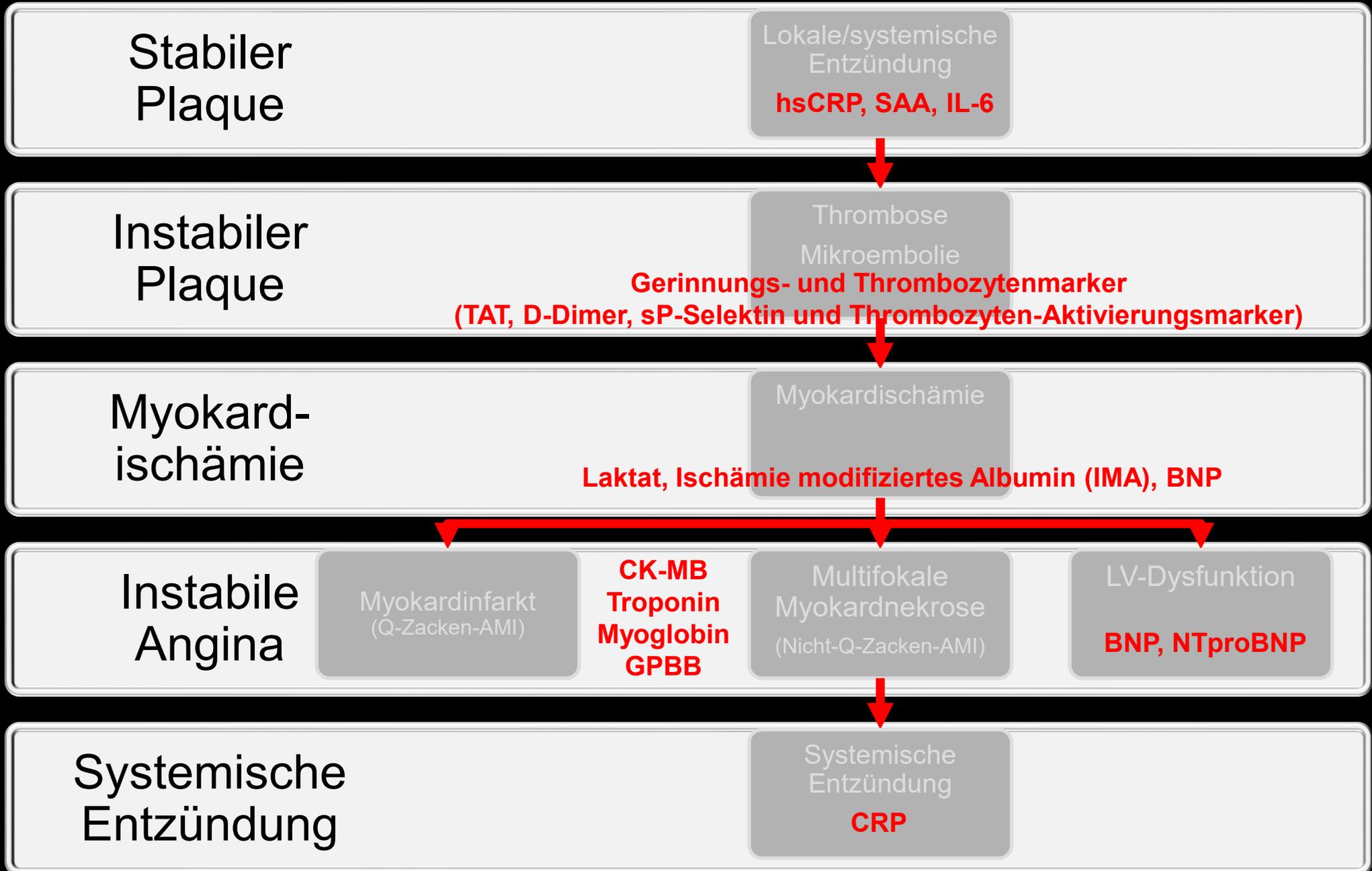


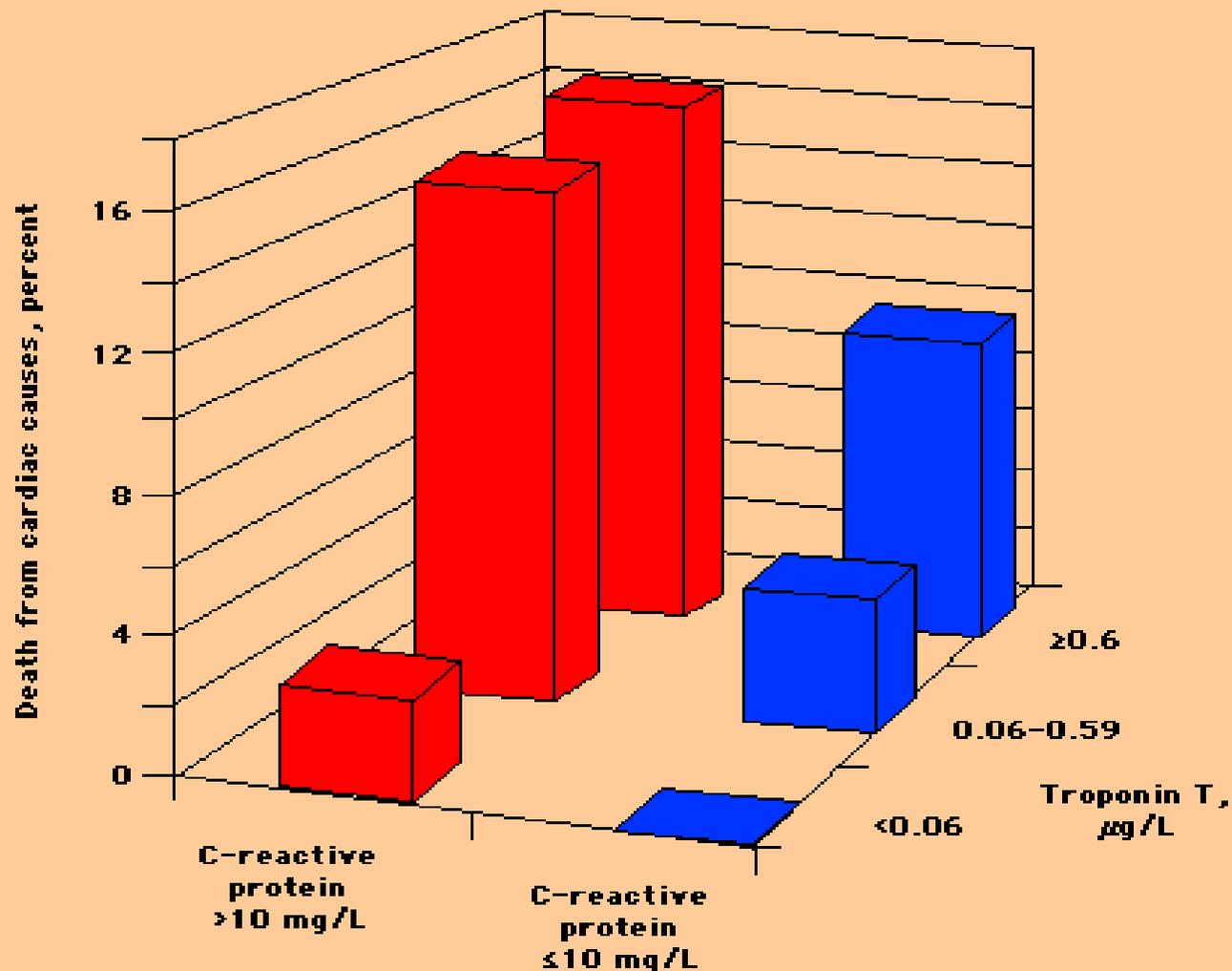
women	<1.5	1.5-3.7	3.8-7.3	>7.3
men	<0.6	0.6-1.1	1.2-2.1	>2.1

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

Physicians' Health Study (Ridker PM Circulation, 1998)

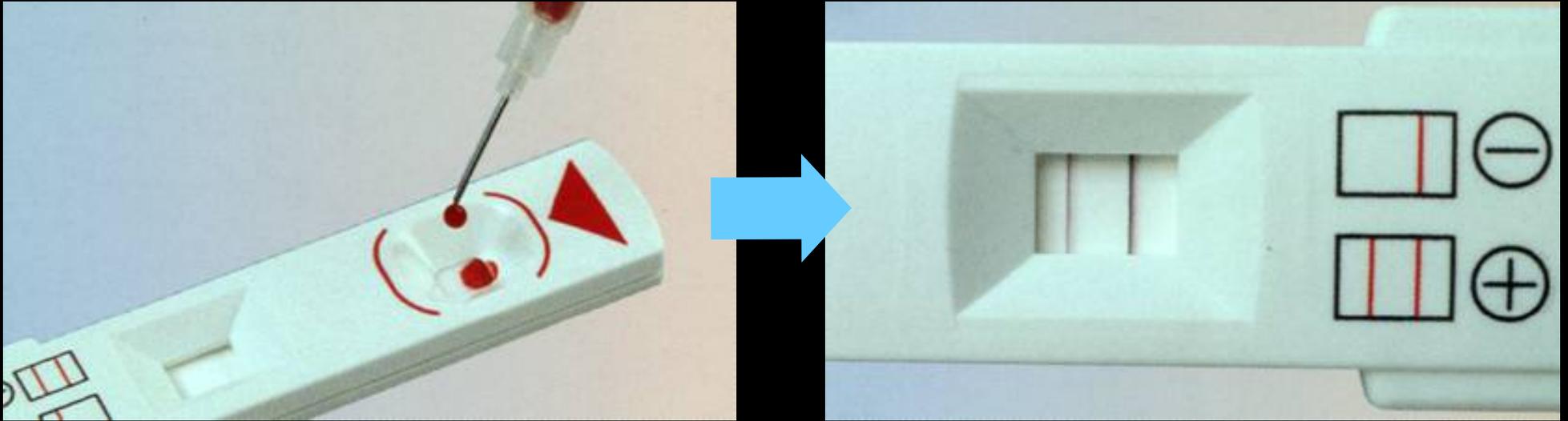
Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms (ACS): Zuordnung geeigneter Laboruntersuchungen





Elevated levels of C-reactive protein predict long-term outcome in unstable angina In the FRISC trial of 917 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 Ausschleusung)
- **Schnelle Freisetzung** (Frühdiagnostik)
- **Lange Halbwertszeit** (Spätdiagnostik)

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)

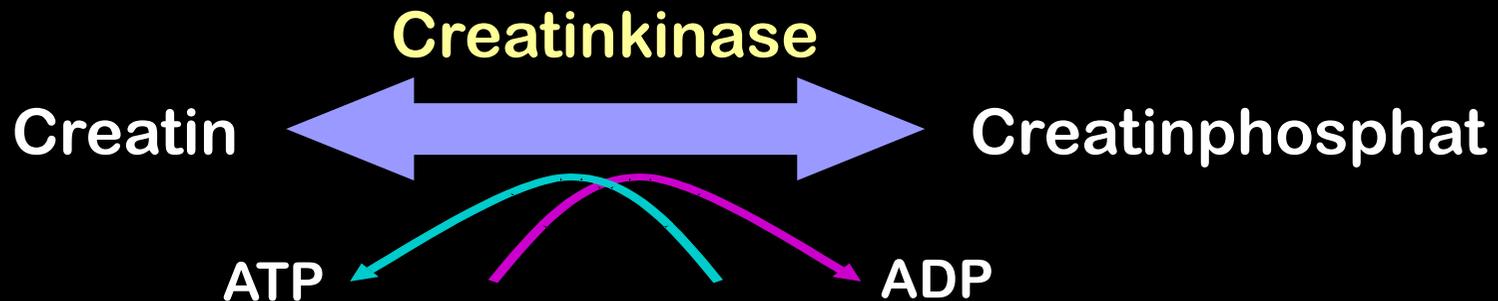
Charakteristika von Laborparametern für die Myokardinfarkt-Diagnostik

Laborparameter	Molekülgröße (kD)	Anstieg (Stunden) Frühdiagnostik, Reinfarkte	Normalisierung (Tage) Spätidiagnostik
LDH-1 (HBDH)	135	6 - 12	7 - 14
GOT (AST)	93	6 - 12	3 - 4
CK	86	3 - 12	3 - 4
CK-MB	86	3 - 12	2 - 3
Troponin T	39	3 - 8	7 - 14 hohe Konzentration
Troponin I	24	3 - 8	7 - 10 hohe Konzentration
Myoglobin	18	2 - 6	1
H-FABP neu	15	2 - 5	1
GPBB neu	194 (aktive + passive Ausschleusung)	1 - 4	1 - 2

Creatinkinase (CK)

Eigenschaften und Funktion

Intrazellulär lokalisiertes Enzym des Energiestoffwechsels:



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)

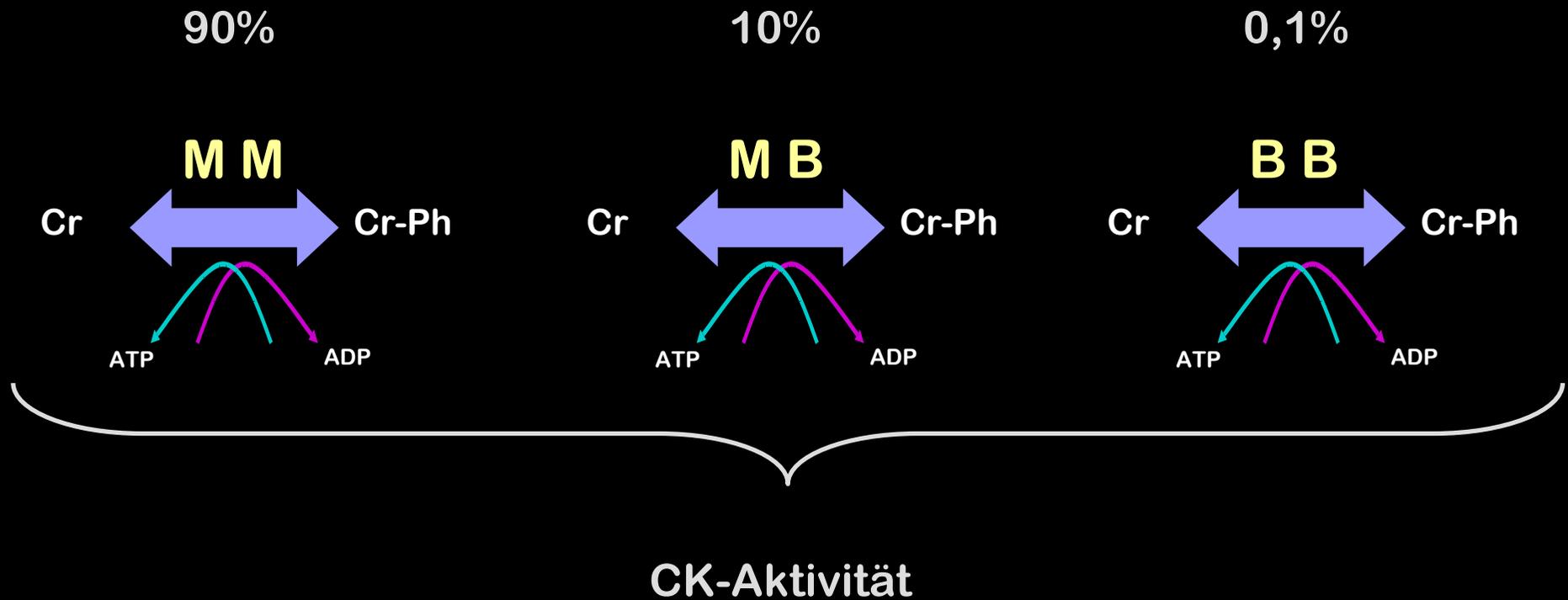
Typ II (Tumoren)

Aggregate (aus **CK-MiMi**)

CK-BB

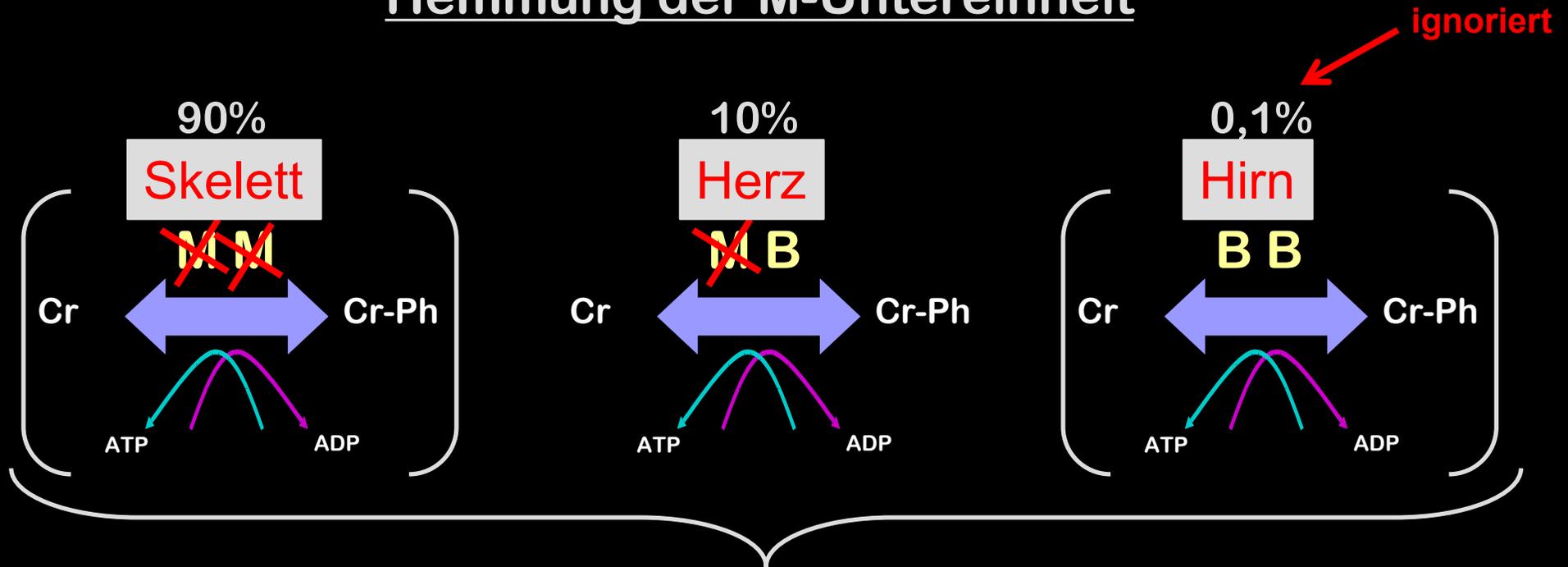
Hirntumoren, neurologische Erkrankungen, Darm

Bestimmung CK-Gesamtaktivität



Bestimmung CK-MB Aktivität

Hemmung der M-Untereinheit



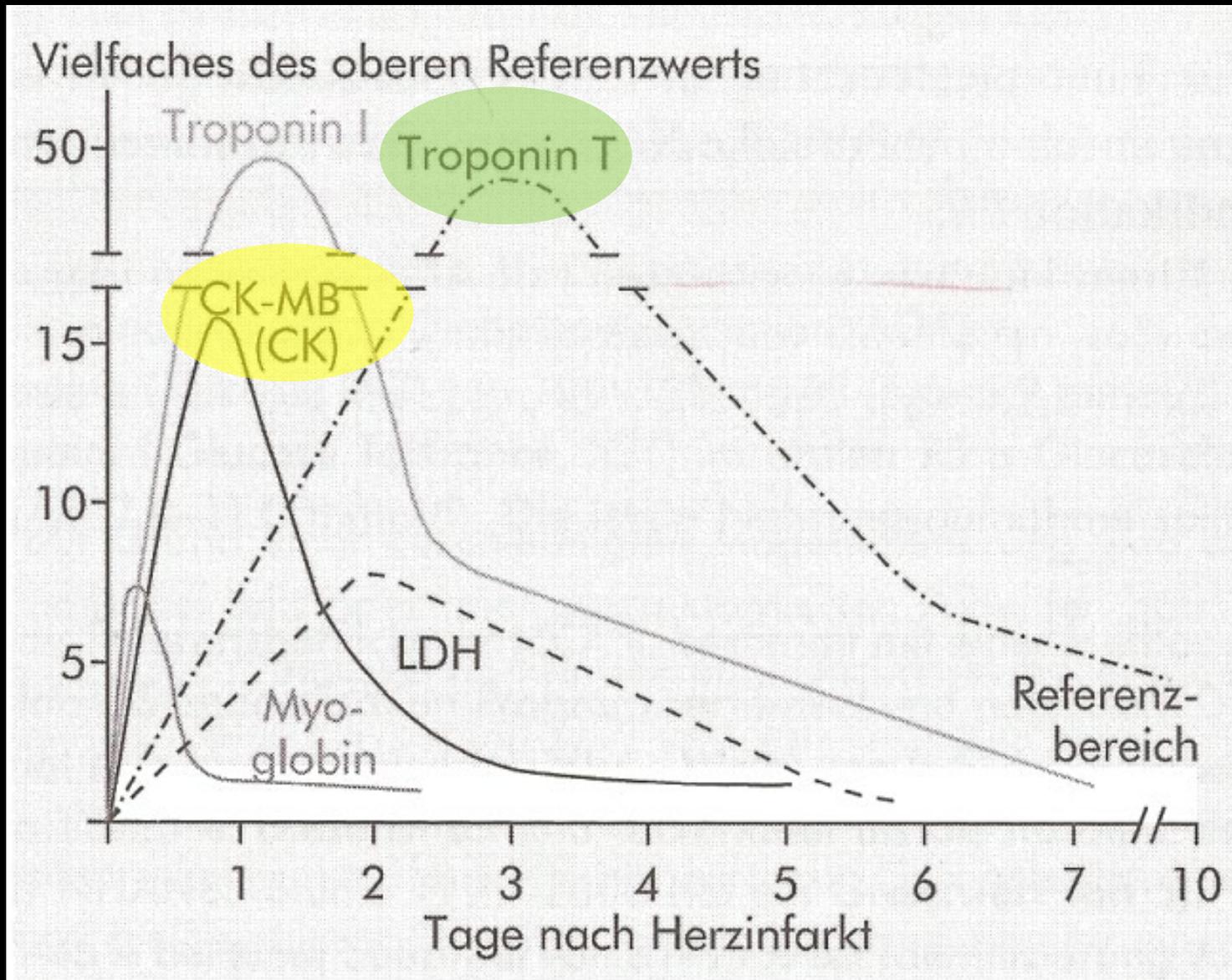
**Ergebnis x 2
= CK-MB Aktivität**

Gewebeverteilung der CK und ihrer Isoenzyme

Gewebe	CK-Aktivität (U/g Feuchtgewicht)	CKMM (%)	CKMB (%)	CKBB (%)
Skelettmuskel	2500–3000			
schnelle (»weiße«) Fasern		97–99	1–3	< 0,1
<u>langsame (»rote«) Fasern</u>		95	5	falsch positiv
Myokard	500–700			
<u>normal</u>		95	5	falsch negativ
pathologisch verändert		70–80	20–30	
<u>Gehirn</u>	200–300			100
<u>Gastrointestinaltrakt</u>	120–150			100
Blase	85		falsch positiv	100
<u>Uterus</u>				
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

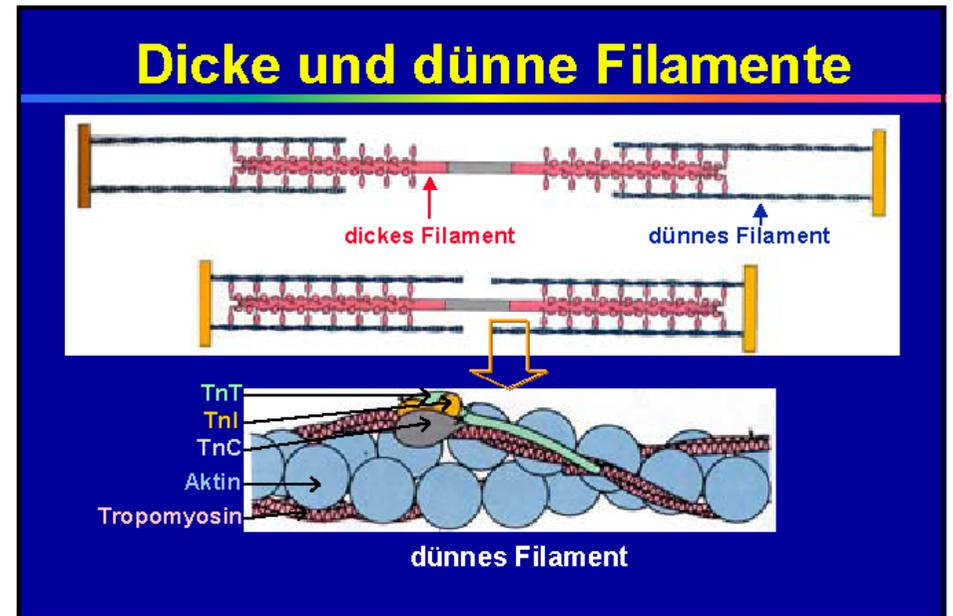
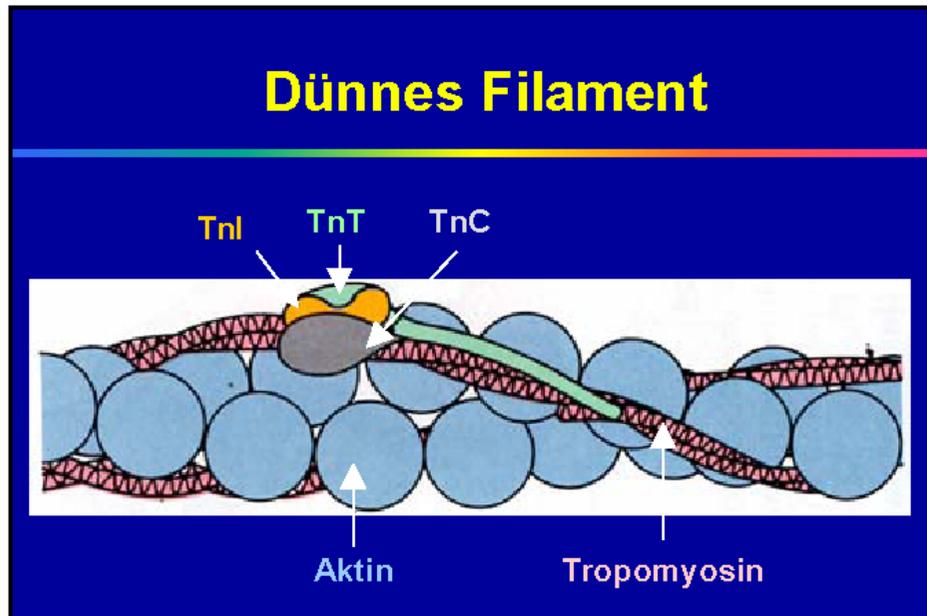


Troponine

5% des Gesamtproteins im quergestreiften Muskel

MG des TnICT-Komplexes: 78 kDa

Untereinheiten: Troponin **T** (39 kD) **herzspezifische Isoform**
Troponin **I** (24 kD) **herzspezifische Isoform**
Troponin **C** (19 kD)



	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% Imprazision (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 Immunlite		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

* Gema IFCC C-SMCD 2003 /⁵⁴/; Angaben in $\mu\text{g/l}$

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 %

Heterophile AK

Humane Anti-Maus AK

Rheumafaktoren

Immunkomplexe

Fibringerinnsel

Falsch niedrige oder negative Resultate

Autoantikörper gegen cTn: 1%

Konsequenz:

ggf. Troponine + CK-MB

kombiniert bestimmen

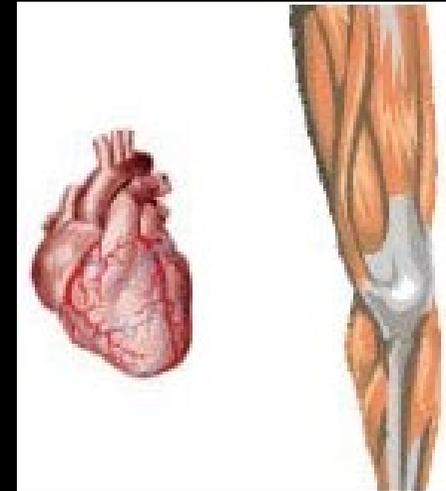
Troponin – auch erhöht bei ...

- 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

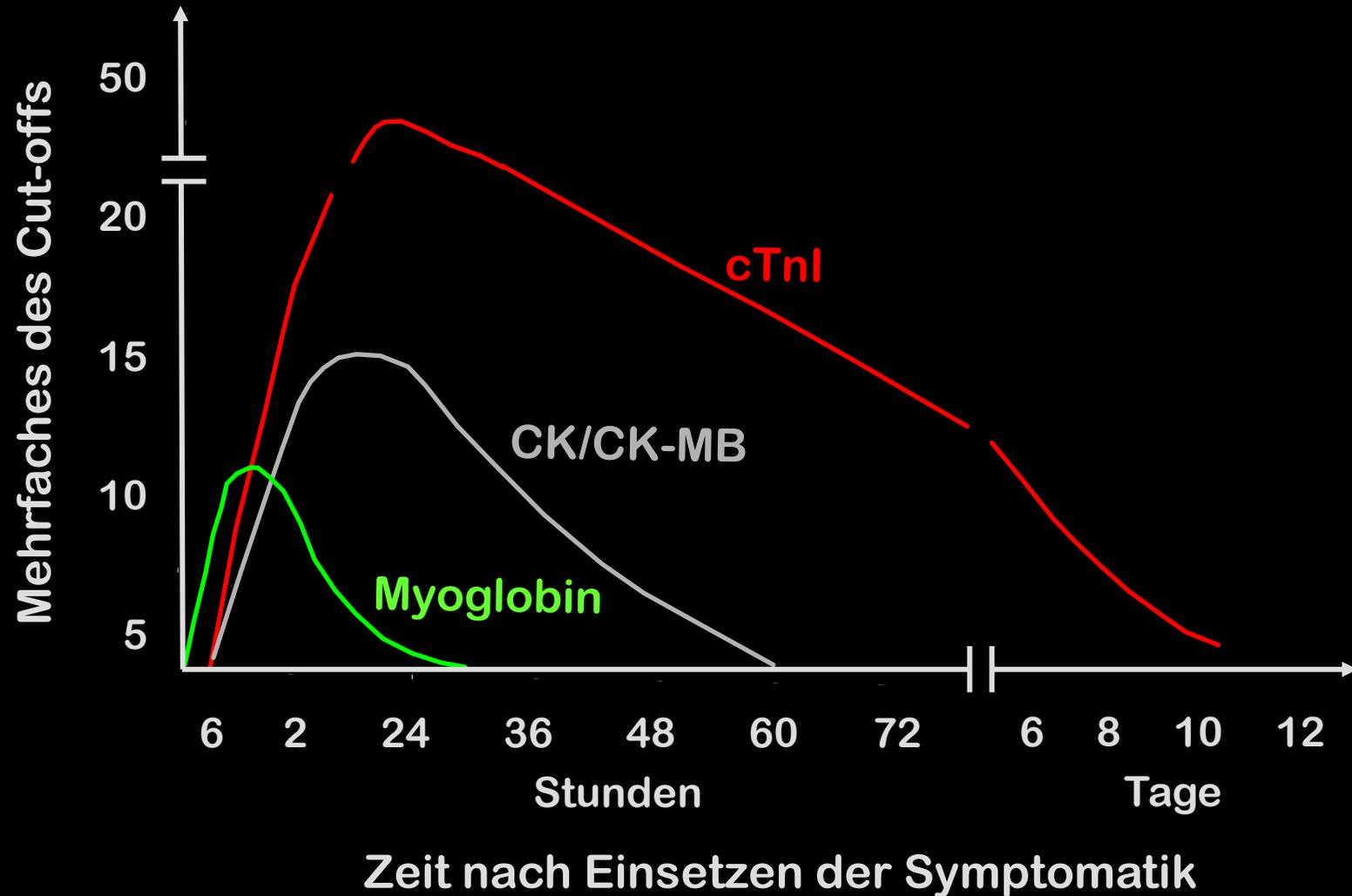
Hohe Sensitivität, früher Anstieg, schneller Abfall

(hohe Zeitauflösung: **Ausschluß**, **Reinfarkt**, Thrombolysetherapie, PCI)

Nachteile

Niedrige Spezifität, Verfügbarkeit

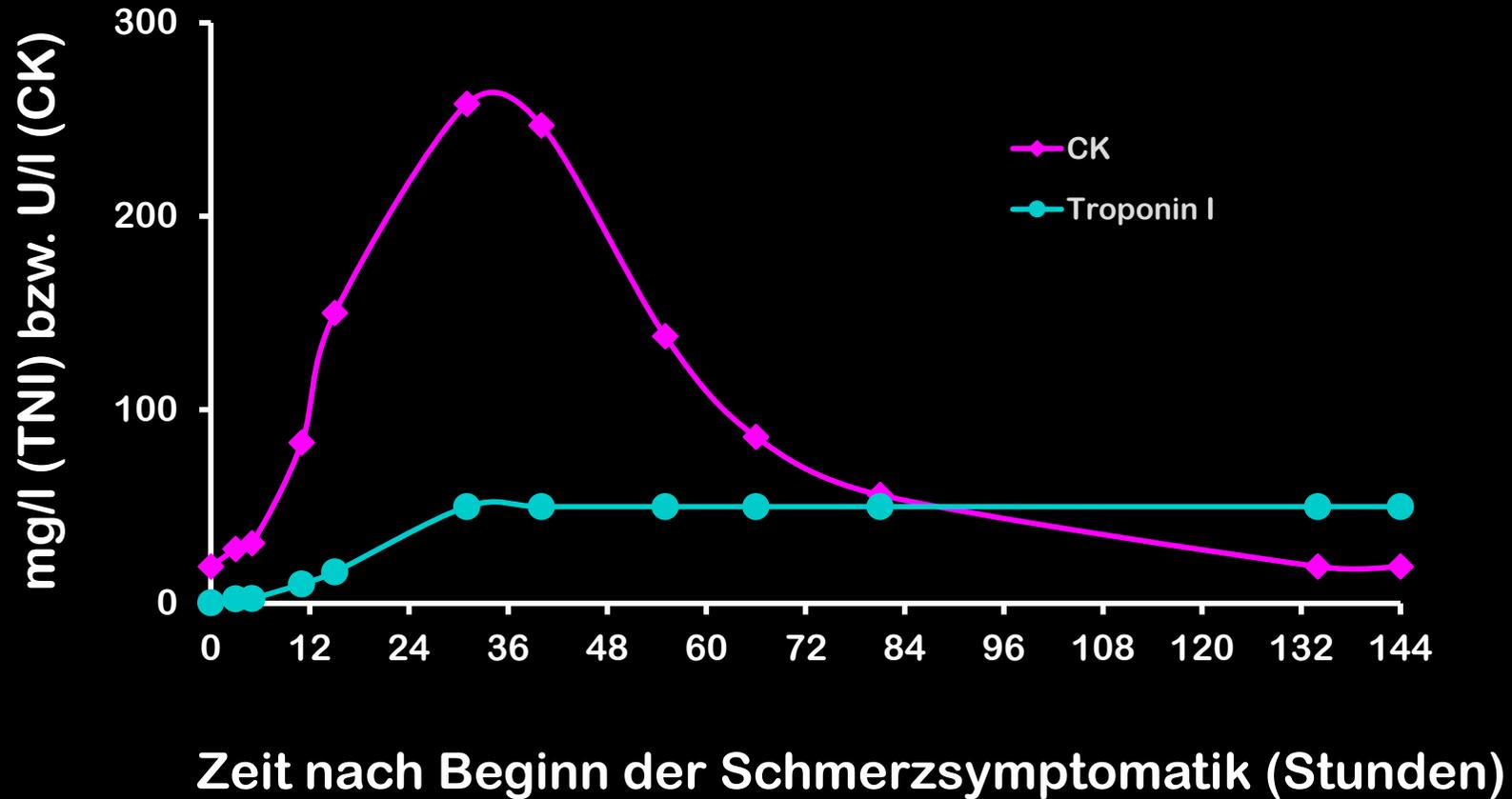
Verlauf ohne Thrombolyse



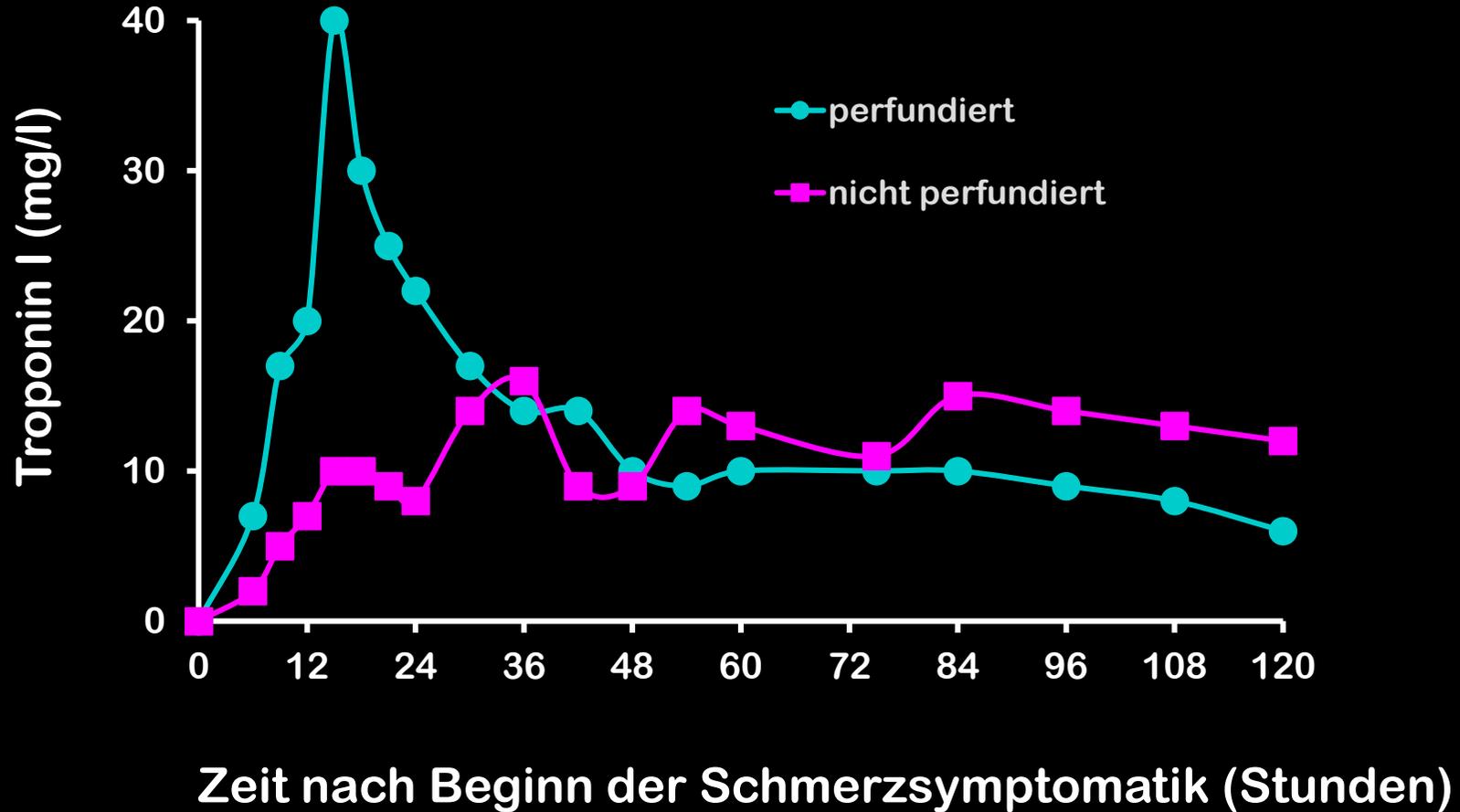
Diagnostische Sensitivität bei V.a. Myokardinfarkt

	Stunden nach Schmerzbeginn		
	<u>1 - 2</u>	<u>3 - 4</u>	<u>5 - 6</u>
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	?	?	?

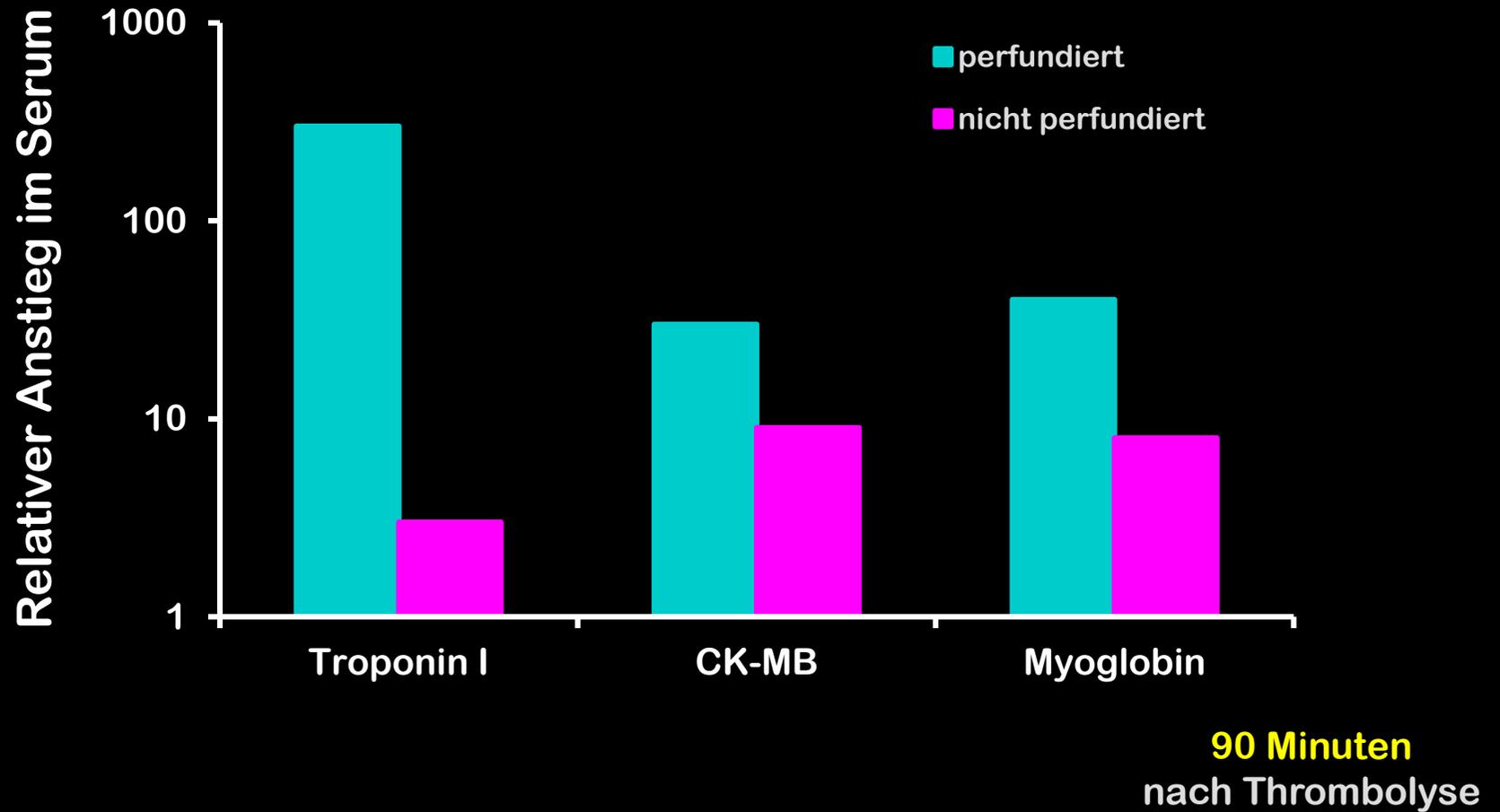
Herzinfarkt: Verlauf ohne Thrombolyse



Herzinfarkt: Verlauf bei Thrombolyse



Herzinfarkt-Marker bei Thrombolyse



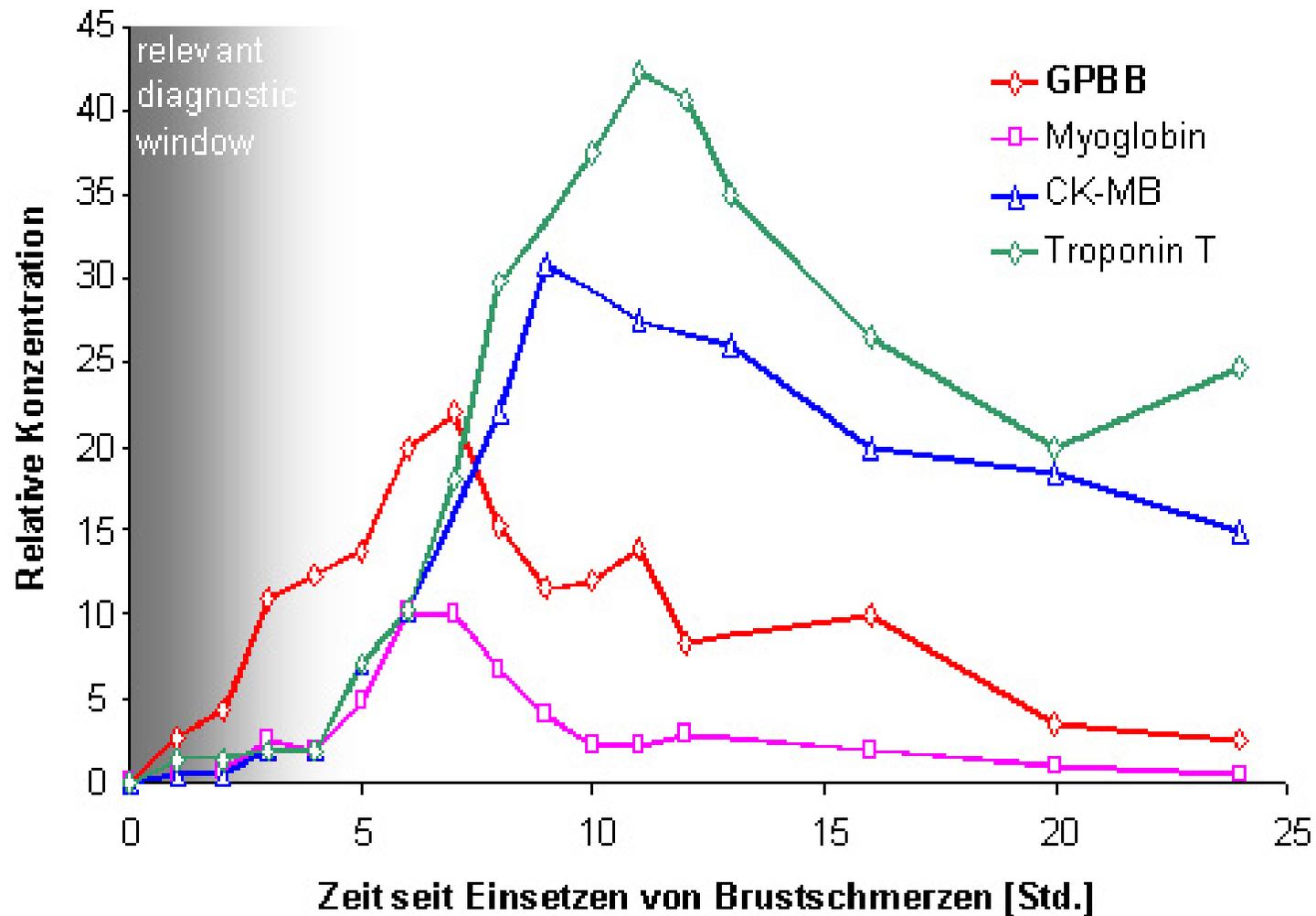
Biochemische Herzmarker

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

Entwicklung relativer Konzentrationen
verschiedener 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 prediktiver 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

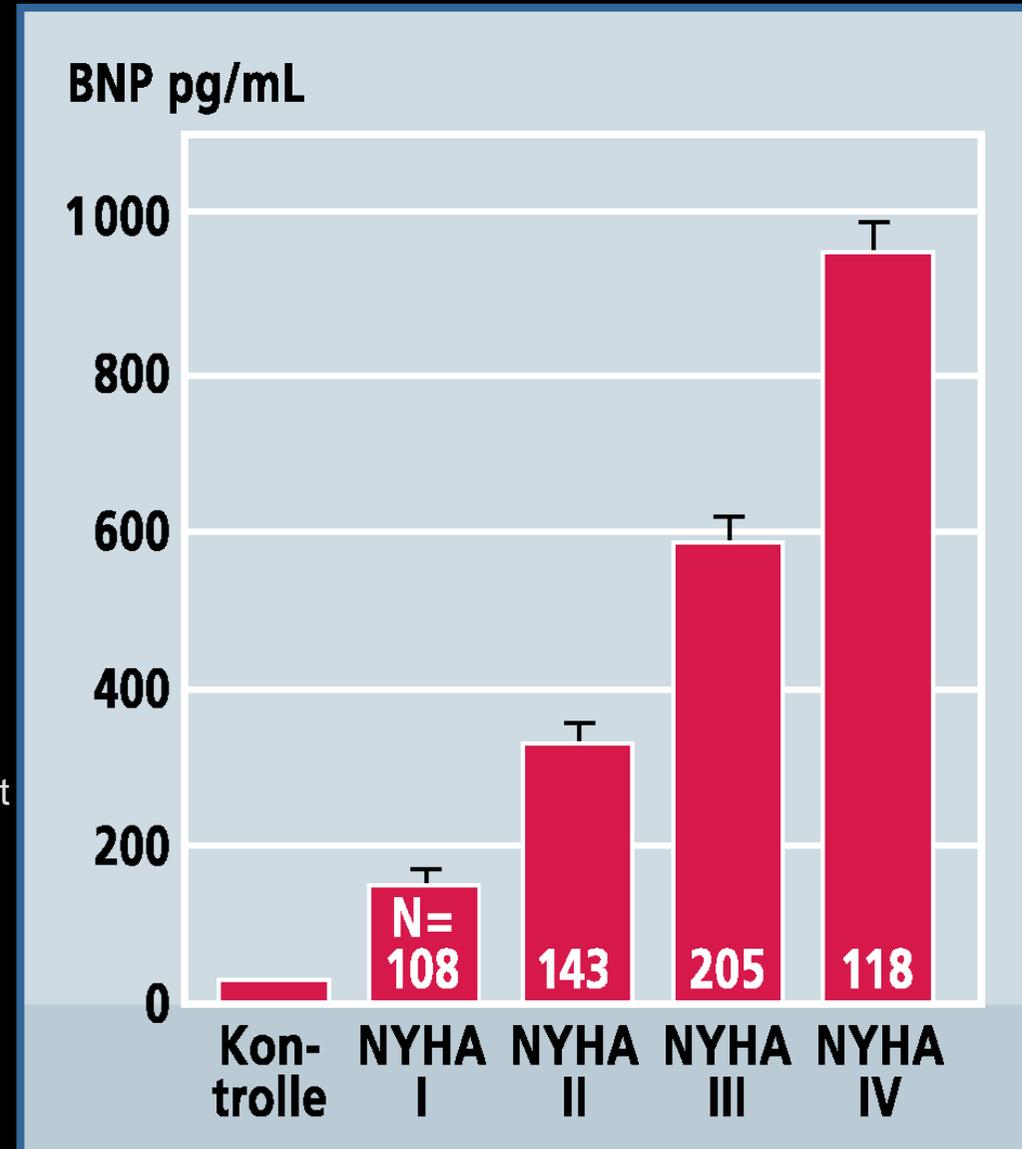
Herzinsuffizienz und neurohumorale Aktivierung

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 ARTERIOSKLEROSE**

VORLESUNG ARTERIOSKLEROSE
PROF. DR. MED. J.-R. NOFER

