

Klinische Chemie & Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Kardiale Diagnostik



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin
 - Zentrallaboratorium –
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Strasse 33
 D-48149 Münster
 Tel.: 0251 83-47233
 Fax: 0251 83-47225
 zlab-lehre.uni-muenster.de
 erren@uni-muenster.de

Sommersemester 2012

- 1 -

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Nicht modifizierbar

- Positive Familienanamnese
- Positive Eigenanamnese
- Geschlecht (männlich)
- Alter (M > 45 J., F > 55 J.)

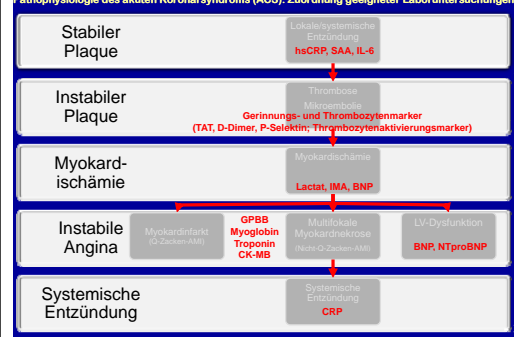
Modifizierbar

- Rauchen
- Ernährung / Übergewicht
- Exzessiver Alkoholmißbrauch
- Körperliche Inaktivität

- Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Dyslipidämien / Hyperlipidämien
 - hohes LDL-Cholesterin
 - niedriges HDL-Cholesterin
 - hohe Triglyceride
 - hohes Lipoprotein(a)
- Hyperhomocysteinämie
- Entzündung

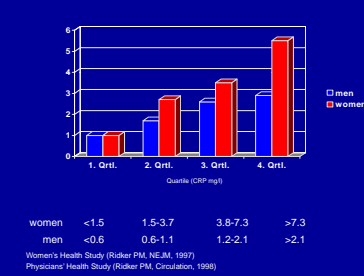
- 2 -

Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms (ACS): Zuordnung geeigneter Laboruntersuchungen

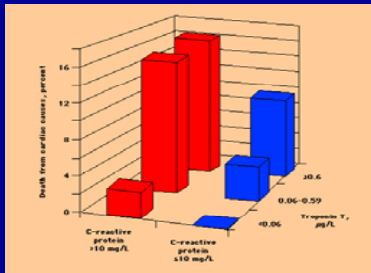


- 3 -

Herzinfarkt: CRP und relatives Risiko



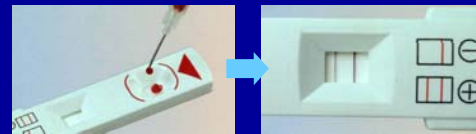
- 4 -



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, were 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; 343:1159.)

- 5 -

Point-of-Care Testing von Herzmarkern



Ist schneller besser?

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

- 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 Herzmarker

Hohe Sensitivität

- Hohe Konzentration im Myokard
- Geringe Molekülgröße
- Schnelle Freisetzung (Frühdagnostik)
- Lange Halbwertszeit (Spätdiagnostik)

Hohe Spezifität

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

Klinische Bewertung

- Freisetzung proportional zum Schaden
- Prognostische Aussagen
- Therapeutische Konsequenzen

Analytische Bewertung

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

- 8 -

Biochemische Herzmarker

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)

- 9 -

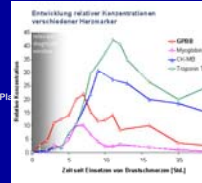
Biochemische Herzmarker

Neue Parameter:

- Nekrose: H-FABP (Heart Fatty Acid Binding Protein) (Myoglobin / H-FABP <10 ⇒ Herz; >20 ⇒ Skelet)
- Ischämie: GPBB (Glykogenphosphorylase Isoenzym BB) (Ischämie (nicht andere Genese) ⇒ Hypoxie + Hypoglykämie ⇒ Glykogenolysis ⇒ Freisetzung (aktiv))
- Ischämie: IMA (Ischämie-modifiziertes Albumin) (IDA, IMA + Troponin ⇒ negativer prädiktiver Wert +++)

Akzessorische Parameter:

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



- 10 -

Charakteristika von Laborparametern für die Myokardinfarkt-Diagnostik

Laborparameter	MG (kd)	Anstieg (Stunden)	Normalisierung (Tage)
GPBB	194 (aktive Ausschüttung)	1-4	1-2
H-FABP	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-I (HBDH)	135	6-12	7-14

- 11 -

Creatinkinase (CK)

Eigenschaften und Funktion

Intrazellulär lokalisiertes Enzym des Energiestoffwechsels:



- 12 -

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...“

- 13 -

Creatinkinase (CK)

Dimere aus zwei Proteinen M und / oder B

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

- 14 -

CK bei Herzinfarkt

Gesamt-CK: > 100 IU/L

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

(innerhalb von 6 bis 36 Stunden nach infarktverdächtigem Ereignis)

- 15 -

„Falsch hohe“ CK-MB-Werte

Makro-CK

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

Typ II
 Aggregate (aus CK-MiMi)

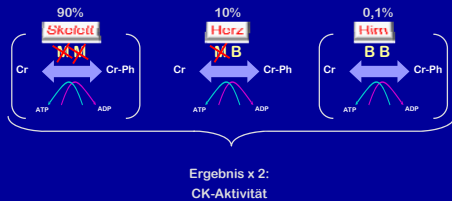
CK-BB

Tumoren, neurologische Erkrankungen

- 16 -

Bestimmung der CK-MB

Hemmung der M-Untereinheit



- 17 -

Gewebeverteilung der CK und ihrer Isoenzyme

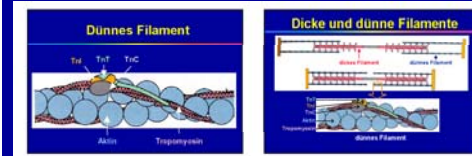
Gewebe	CK-Aktivität (U/g Feuchtgewicht)	CKMM (%)	CKMB (%)	CKBB (%)
Skelettmuskel	2500-3000	97-99	1-3	< 0,1
schnelle (weiße) Fasern		95	5	
langsame (rote) Fasern				
Myokard	500-700	95	5	
normal		70-80	20-30	
pathologisch verändert				
Gehirn	200-300			100
Gastrointestinaltrakt	120-150			100
Blase	95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

- 18 -

Troponine

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

Untereinheiten: Troponin T (30 kDa)
Troponin I (30 kDa)
Troponin C (18 kDa) **nicht herzspezifisch!**



- 19 -

	Troponin T	Troponin I
Herzspezifische Isoform	ja	ja !!!
Frei im Zytoplasma	6-8% (2 Gipfel)	3-4% (1 Gipfel)
Diagnostisches Fenster	14-21 Tage	9-12 Tage
Komplexe im Serum	(-)	C/I und C/I/T
Proteolyse	(-)	amino- und carboxyterminal
Sonstige Formen	(-)	oxidiert, reduziert, phosphoryliert

Troponin C: keine herzspezifische Isoform!

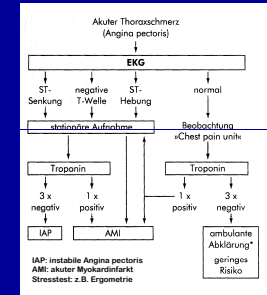
- 20 -

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 Immulite	0,20	0,32
Ortho Vitros Eci	0,10	0,44
Tosoh AIA Z1	0,06	0,09
Roche Elecsys/E170 (cTnT)	0,01	0,04

* Gemäß IFCC C-SMCD 2003 ^{1/2}; Angaben in µg/l

- 21 -

Akutes Koronarsyndrom (ACS) Troponin-gestützte Diagnose-Strategie



- 22 -

Myoglobin

Eigenschaften

Intrazellulärer Transport von O₂ im Muskelgewebe



Pathophysiologie

Herzinfarkt: Freisetzung aus geschädigten Herzmuskelzellen

Vorteile als Herzmarker

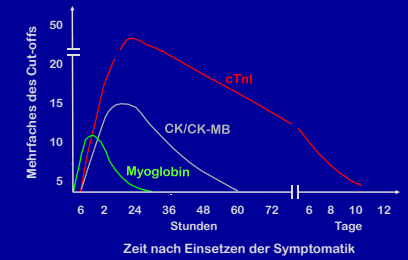
Hohe Sensitivität, früher Anstieg, schneller Abfall
(hohe Zellauflösung: Reinfarkt, Thrombolyse, PCI)

Nachteile

Niedrige Spezifität, Verfügbarkeit

- 23 -

Verlauf ohne Thrombolyse



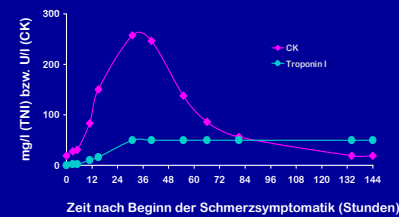
- 24 -

Diagnostische Sensitivität bei V.a. Myokardinfarkt

	Stunden nach Schmerzbeginn		
	0 - 2	3 - 4	5 - 6
ST-Str.-Senkung	-	-	41%
Myoglobin	35%	80%	95%
CK-MB Masse	30%	70%	90%
CK-MB Aktivität	10%	25%	55%
Troponin I od. T	25%	60%	80%

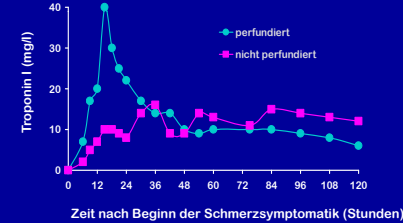
- 25 -

Verlauf ohne Thrombolyse



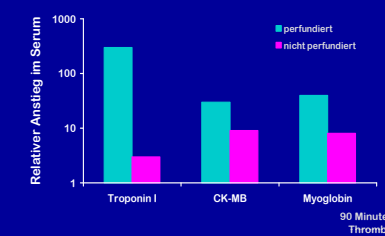
- 26 -

Verlauf bei Thrombolyse



- 27 -

Herzinfarkt-Marker nach Thrombolyse



- 28 -

Herzinsuffizienz I

- Struktureller Umbau (Remodeling) + neuroendokrinologische Aktivierung (Sympathikus, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Vasopressin, Endothelin, Zytokine)
- Bewertung: akut = positiv, chronisch = negativ
- Endogene Antagonisten: kardiales natriuretisches Peptidsystem (ANP, BNP, CNP) + NO = Vasodilatation + Diurese
- Duales System: ANP + BNP
- ANP (Vorhöfe, Dehnung, Speicherung, akut)
- BNP (Kammer, Spannung, keine Speicherung, chronisch)
- Sekretionsmuster:
Frühstadium: Vorhöfüberdehnung ANP
Spätstadium: Kammerhypertrophie BNP
- BNP:
- negativ: Ausschlussdiagnostik (hoher prediktiver Wert)
- positiv => kardiologische Abklärung
- Indikationen:
Herzinsuffizienz: Diagnose, Risikostratifizierung, Verlaufs- + Therapiekontrolle
AMI + ACS: Risikostratifizierung

- 29 -

Herzinsuffizienz II

- BNP / ANP: > 1
- BNP: proportional NYHA-Stadium (jedoch große Überlappung)
- BNP: < 100 pg/ml Ausschluss
- BNP: 100 - 400, Vielzahl DD
- BNP: > 400 pg/ml HI od. LV-Dysfunktion bei AMI oder ACS (cave Niereninsuffizienz)
- BNP: > 800 pg/ml Hochrisiko
- Therapiekontrolle: => Abnahme; Zielwert unklar (interindividuelle Streuung, Alter)
- Risikostratifizierung: AMI + ACS
- Standardisierte Abnahme nicht nötig; nicht circadian, Körperlage, Aktivität, RT-stabil
- Cave: Nieren-/Leberinsuff., Hypervolämie
- BNP: therapeutisch, HWZ nur 2 Std.
- cGMP:
- Second Messenger von ANP, BNP, C-Typ-natriuretisches Peptid (Endothel)
- klinisch nicht mehr bedeutsam

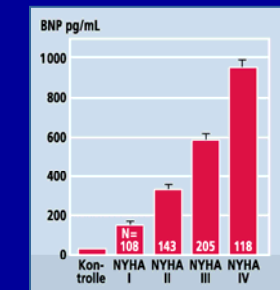
- 30 -

	BNP	NT-proBNP
Molekulargewicht	3,5 kD	8,5 kD
Halbwertszeit	22 min.	120 min.
Clearance	Neutrale Endopeptidase (Spaltung der Ringstruktur)	renal
Altersabhängigkeit	↑	↑↑↑
Korrelation mit GFR	-0,20	-0,60
Hormonelle Aktivität	ja	nein
POCT	verfügbar	in Entwicklung
Anzahl Publikationen	↑↑↑↑	↑

Peetz et al., Laboratory Medicine, 2006

- 31 -

Ausmaß der Herzinsuffizienz und BNP-Konzentration



- 32 -