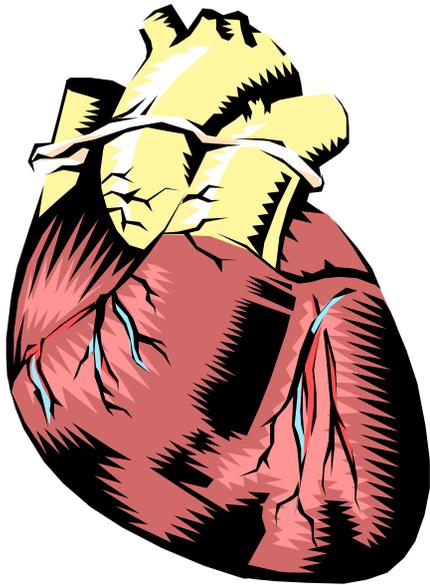


# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik



## Teil 3

### *Diagnostisch wichtige Enzyme II* *Kardiale Marker*

Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen  
Medizinische Hochschule Hannover  
Klinische Chemie  
Tel.: 0511-5323940

# Koronare Herzkrankheit (KHK)

**ATHEROSKLEROSE**

**Lipid- und Kalkeinlagerungen in den Wänden der Arterien (PLAQUES)**

**Entzündliche Prozesse**

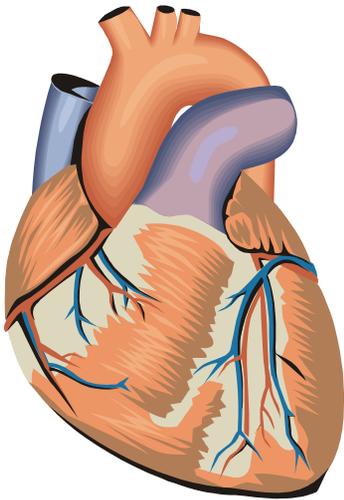
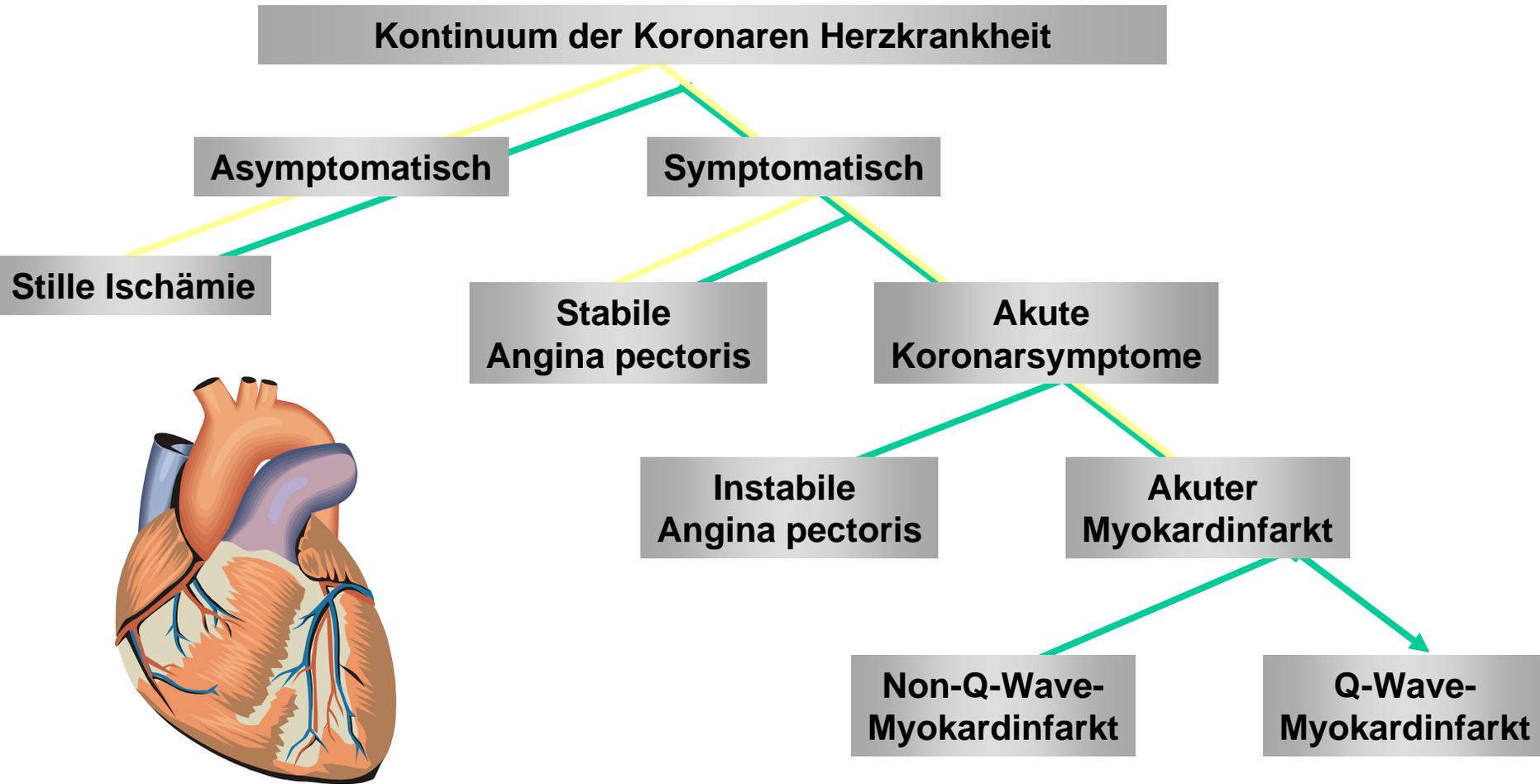
**Behinderung des Blutflusses**

**Anlagerung von Thrombozyten  
und Fibrinogen**

**Koronare Herzkrankheit: Manifestation der Atherosklerose an den Koronararterien**

**Ischämie des Herzmuskels  
Verringerte Sauerstoffversorgung**

# Pathogenese der Koronararterien-Erkrankung



# Pathogenese der Koronararterien-Erkrankung

**Stabile  
Angina pectoris**

**Engegefühl in der Brust bei physischem oder psychischem Stress  
Schmerzen dauern wenige Minuten  
Nach Gabe von Nitroglycerin beschwerdefrei**

**Instabile  
Angina pectoris**

**Häufigeres Auftreten der Symptome ohne erkennbare Faktoren**

**Akuter  
Myokardinfarkt**

**Plötzlich einsetzender Schmerz  
Nitroglycerin bleibt wirkungslos**

# **Herz-Kreislaufkrankungen sind das bedeutendste Gesundheitsproblem**



**Haupttodesursache bei Männer und Frauen**



**Ca. 24.000 Fälle pro 1 Million Menschen über 30 Jahre in der westlichen Welt**

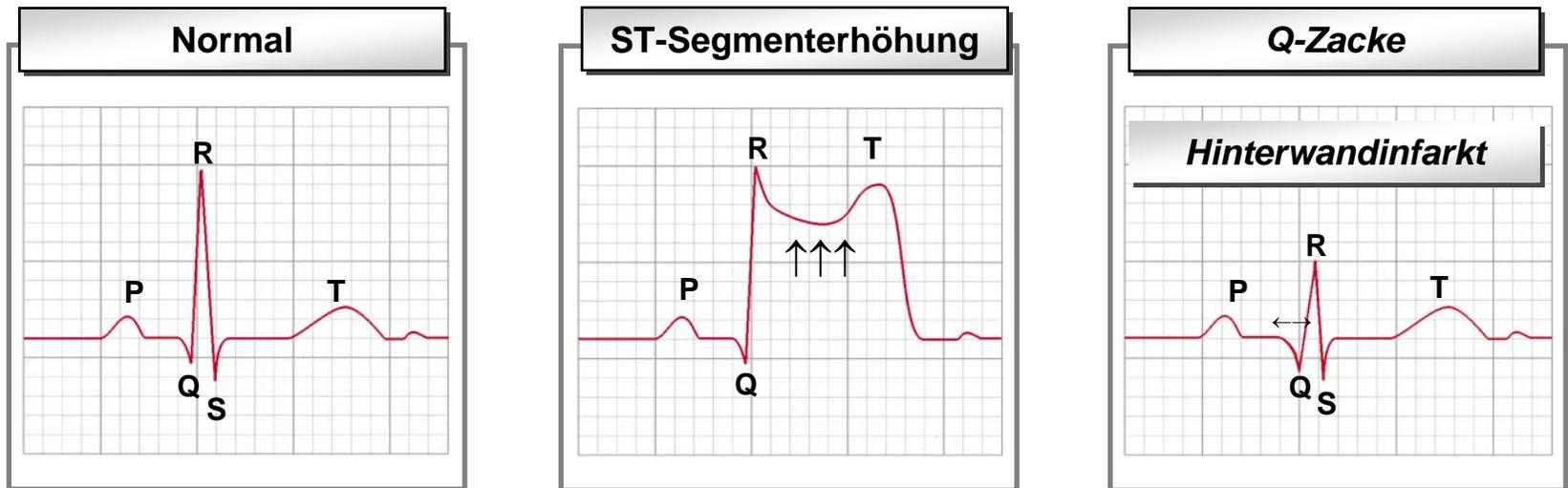


**Über 800 neue Fälle pro 1 Million Menschen pro Jahr**

**Rückgang der Sterblichkeit bei Herz-Kreislaufkrankungen in den letzten Jahren um 25% !**

# Ischämische Herzerkrankungen

## EKG-Veränderungen bei Myokardinfarkt

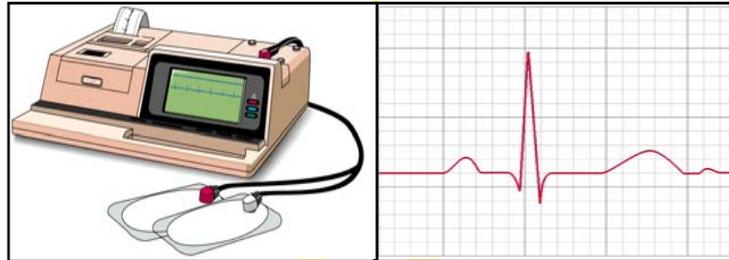


ST-Segment Erhöhungen innerhalb  
von Minuten / Stunden

Pathologische Q wave  
innerhalb von Stunden / Tagen

# Klinische Einteilung des akuten Koronarsyndroms

## AKUTES KORONARSYNDROM



**Keine ST-Erhöhung**

**ST-Erhöhung**

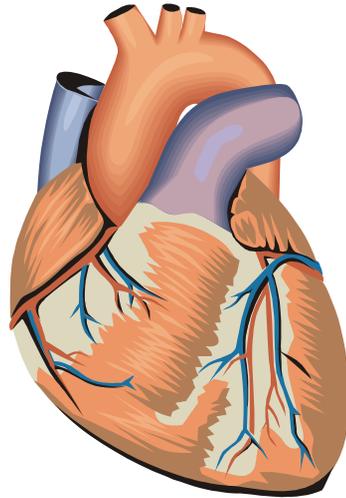
**Instabile Angina**

**Non-Q-AMI**

**Q-Zacken-AMI**

Non-Q-AMI: Nicht-Q-Zacken-Myokardinfarkt

# Diagnostischer Wert des EKG



*Nur ca. 50% der Myokardinfarkte haben pathologische Q-Zacke*



*Die Hälfte der Patienten, die mit AMI in der Notaufnahme untersucht werden, würde unvollständig diagnostiziert*

# Der ideale Myokardmarker

## Hohe Sensitivität

- Hohe Konzentration im Myokard
- Schnelle Freisetzung nach Myokardschaden für frühzeitige Diagnose
- Lange Halbwertszeit für

spätere  
Diagnose

## Analytische Kennzeichen

- Kurze Zeit zwischen Anforderung und Ergebnis
- Gute Impräzision und Richtigkeit
- Einfache Handhabung
- Kosteneffektive Messung

## Hohe Spezifität

- Kommt nur im Herzmuskel vor
- Ist im Blut nur nach Infarkt nachweisbar

## Klinischer Nutzen

- Kann die Therapie beeinflussen
- Kann das Ergebnis für den Patienten verbessern

# Verfügbare kardiale Marker

## *Konventionelle kardiale Marker*

- **CK, CK-MB, HBDH** (Aktivität)

## *Unspezifische Begleitparameter*

- **LDH, AST** (Aktivität)

## *„Moderne“ Marker*

- **Myoglobin, CK-MB** (Konzentration)
- **Troponin T, Troponin I**

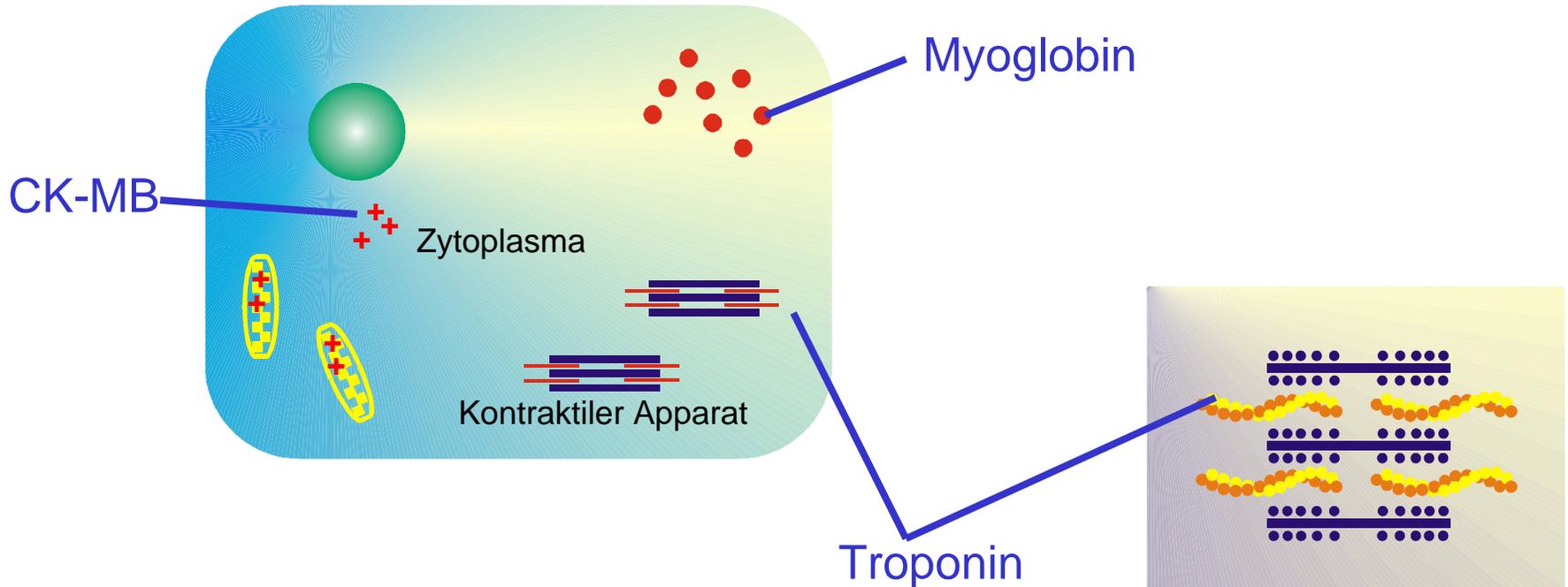
## *Atherosklerose-Risiko*

- **hsCRP, Cholesterin, Homocystein**

## *Herzinsuffizienz*

- **NT-Pro-BNP**

# Kardiale Muskelzelle



Größe und Lokalisierung des Proteins in der Zelle bestimmen, wie schnell ein Biomarker im Blutkreislauf erscheint.

# CREATINKINASE (CK)

Zwei Untereinheiten: CK-M (*muscle*), CK-B (*brain*)

**Zytosol:** CK-MM (CK3), CK-MB (CK2), CK-BB (CK1)

**Mitochondrien:** CK-MiMi

**CK-Isoenzyme** (86 kDa) nach Zelläsionen im Plasma

Selten Vorkommen von Makroenzymen (2%):

**Makro-CK Typ I:** IgG (IgA)-gebundene CK-BB

**Makro-CK Typ II:** Oligomer der CK-MiMi

# CK-Expression

	<b>CK-Akt.</b> <b>[U/g]</b>	<b>CK-MM</b> <b>[%]</b>	<b>CK-MB</b> <b>[%]</b>	<b>CK-BB</b> <b>[%]</b>
<b>Skelettmuskel</b>	2500-3000	95-99	1-5	<0,1
<b>Myokard</b>	500-700	70-80	20-30	<0,1
<b>Gehirn</b>	200-300	---	---	100
<b>GI-Trakt</b>	120-150	---	---	100
<b>Uterus</b>	165	---	---	100
<b>Prostata</b>	85	---	---	100
<b>Lunge</b>	15	0-20	---	80-100

# CREATINKINASE

## Indikation

- Verdacht auf **Herzmuskelerkrankungen**, insbesondere bei Patienten mit infarkttypischen klinischen und EKG-Zeichen
- Beurteilung der Lysetherapie
- Infarktausschluss
- Risikostratifizierung bei *Angina pectoris*
- Myokarditis
- **Skelettmuskelerkrankungen**
- Schädigungen der Skelettmuskulatur

# CREATINKINASE

## Myokardinfarkt

CK- und CK-MB-**Anstieg** erst spät:

4 bis 10 Stunden nach Infarktbeginn

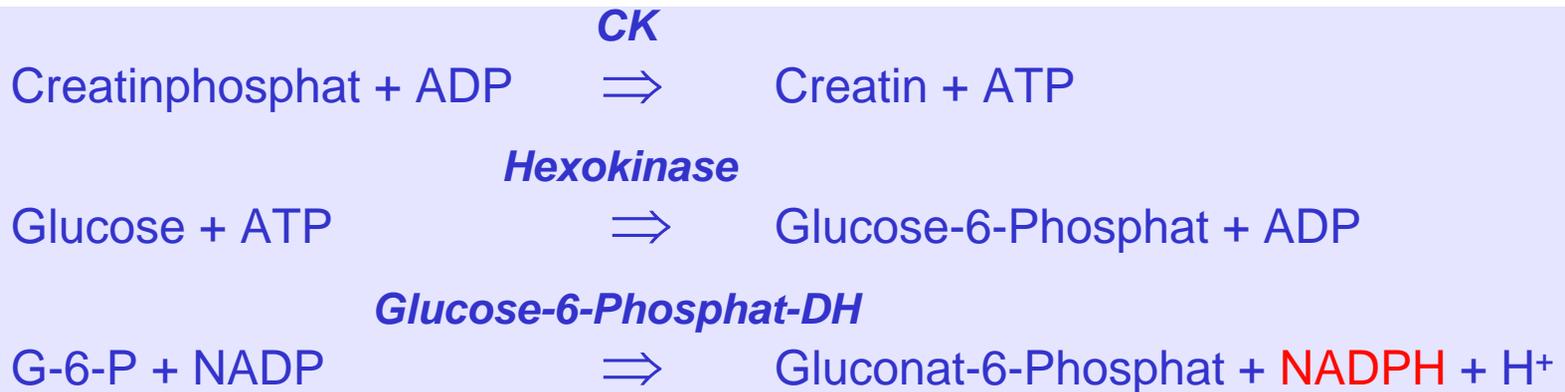
Gipfelwerte erst nach 24 Stunden (ohne Lysetherapie), nach Reperfusion 10 Stunden früher

**Normalwerte** 36-72 Stunden nach Infarkt

# CREATINKINASE (CK)

## *Bestimmungsmethode Gesamt-CK-Aktivität*

Messprinzip nach IFCC-Methode, CK katalysiert die reversible Übertragung der Phosphatgruppe von Creatinphosphat auf ADP



Gesamt-CK im Serum

aus Muskel bzw. Herzmuskel

Referenzbereiche (Serum):

Männer: unter 171 U/l

Frauen: unter 145 U/l

*Halbwertszeit ca. 15 Stunden*

# CK-MB-Aktivität

**Aktivitätsbestimmung** (Ref.bereich: <11 U/l)

**6%-Regel bei CK > 200U/l**

CK-MB-Anteil >6% (Herzmuskel)

CK-MB-Anteil <6% (Skelettmuskel)

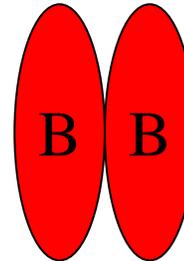
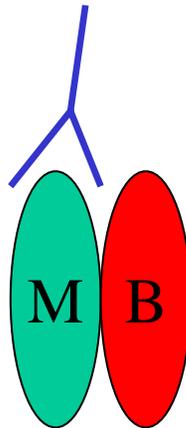
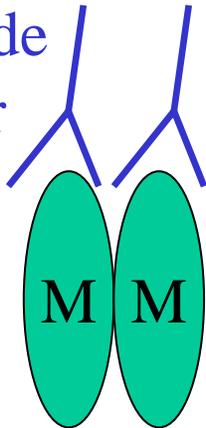
**25%-Regel**

CK-MB-Anteil >25% v.a. CK-BB oder Makro-CK

Das Verhältnis von CK-MB/CK liegt beim Myokardinfarkt i.d.R. zwischen 10% und 20%

# CK-MB-Aktivität

Inhibierende  
Antikörper



● inaktiv  
● aktiv

CK-BB:  
i.d.R. nicht im  
Serum vorhanden

Jede Untereinheit verfügt über die Hälfte der Gesamtaktivität

M-Untereinheit wird durch Antikörper inhibiert

Gemessene CK-B-Aktivität x Faktor 2 = CK-MB

falsch hohe CK-MB-Aktivitäten wenn (zusätzlich) CK-BB oder  
CK-MiMi im Serum sind

*(z.B. Makro-CK als Immunkomplex von CK-BB)*

In der Praxis könnte demnach max. bei ungünstiger Konstellation  
im Vgl. zur CK ein doppelt so hoher CK-MB-Wert berechnet werden.

# CK-MB-Masse

**Konzentrationsbestimmung** (Ref.bereich:  $<4 \mu\text{g/l}$ )

Verbesserung der diagnostischen Sensitivität  
in der Frühphase des akuten Myokardinfarktes  
und bei Myokardnekrosen

- Herzinfarkt Diagnostik bei Patienten ohne begleitende Skelettmuskelschäden
- Überwachung der Thrombolysetherapie
- Prognoseabschätzung bei instabiler *Angina pectoris*

# CK-MB-Masse

*Bestimmungsmethode CK-MB-Masse: Immunoassay*

CK-MB-spezifische monoklonale Antikörper

Enzymimmunoassay / Fluoreszenz- / Lumineszenz-  
oder Elektrochemilumineszenz-Immunoassay

Tests messen die Masse der katalytisch aktiven CK-MB  
entspricht einer spezifischen Aktivitätsbestimmung

Umrechnung von  $\mu\text{g/l}$  in  $\text{U/l}$  ist dennoch nicht möglich, da das  
Verhältnis Masse/Aktivität während des Infarktverlaufes nicht  
konstant ist (1,0 - 4,0).

# Lactatdehydrogenase (LDH)

Die LDH ist ein zytosolisches Enzym und kommt in jeder Zelle vor. Fünf Isoenzyme (LDH<sub>1</sub>-LDH<sub>5</sub>) sind bekannt, welche eine unterschiedliche Expression in verschiedenen Geweben (Herz, Leber, Muskel, Erythr., Pankreas, Lunge) aufweisen.

## Bestimmungsmethode Gesamt-LDH-Aktivität



Extinktionszunahme bei 340 nm/Zeiteinheit entspricht der LDH-Aktivität

Jede Zellschädigung bzw. -  
untergang führt zu einer Erhöhung  
in Serum/Plasma.

### Referenzbereiche (Serum):

M + F: unter 247 U/l

*Halbwertszeit stark  
isoenzymabhängig*

# LDH-Isoenzyme

Aufgrund eines tetrameren Aufbaus und der Existenz von zwei Typen von Untereinheiten (H und M) gibt es 5 Isoenzyme

LDH <sub>1</sub> (HHHH)	Herz, Niere, Erythrozyt	▶ entspricht α-HBDH
LDH <sub>2</sub> (HHHM)	Herz, Niere, Erythrozyt	
LDH <sub>3</sub> (HHMM)	Lunge, Pankreas, Milz	
LDH <sub>4</sub> (HMMM)	Skelettmuskel, Leber	
LDH <sub>5</sub> (MMMM)	Skelettmuskel, Leber	

α-HBDH-Nachweis durch Substratabwandlung:



Halbwertszeiten:	α-HBDH:	<b>113 ± 60 Stunden</b>
	LDH5	<b>10 ± 2 Stunden</b>

# Bestimmungsindikationen und Erhöhungen (LDH)

Herzinfarkt (**Langzeitparameter** (*insb.  $\alpha$ -HBDH*), heute **obsolet**)  
länger nachweisbar als CK-MB/CK

Hämolyse (spezifischer ist die Bestimmung von **Plasma-Hb**)

Verlaufsbeobachtung von Anämien (hämolytische, megaloblastäre)

Skelettmuskelerkrankungen

Tumorerkrankungen

# MYOGLOBIN

Sauerstoffbindendes Hämprotein

MG 17,8 kDa, dadurch **leichte Freisetzung**

Syntheseort: Quergestreifte **Muskulatur (Skelett, Herz)**

Glatte Muskulatur weist kein Myoglobin auf !!!

Zytoplasmatisches Protein

2% des Proteinanteils der Muskulatur

Rasche renale Filtration

Sehr kurze biologische Halbwertszeit: 10-20 Minuten (Vergleich CK: 15 Std.)

Physiologische Bedeutung noch nicht geklärt

Vermutlich Sauerstoffversorgung der Muskulatur

# MYOGLOBIN

## Myokardinfarkt

Erhöhte Serumkonzentration 2-4 Stunden nach Schmerzbeginn

Neben EKG **schnellster sensitiver Parameter** in der Frühphase des Infarktes

Abklärung ob Erhöhung myokard- oder skelettmuskulaturbedingt

aufgrund **mangelnder Spezifität**

# MYOGLOBIN

## Untersuchungsmaterial:

Serum, Plasma, Urin

## Referenzbereich:

Serum: Männer	28 bis 72 µg/l
Frauen	25 bis 58 µg/l
Urin	<50 µg/l

### → **Qualitativer Vollblutschnelltest**

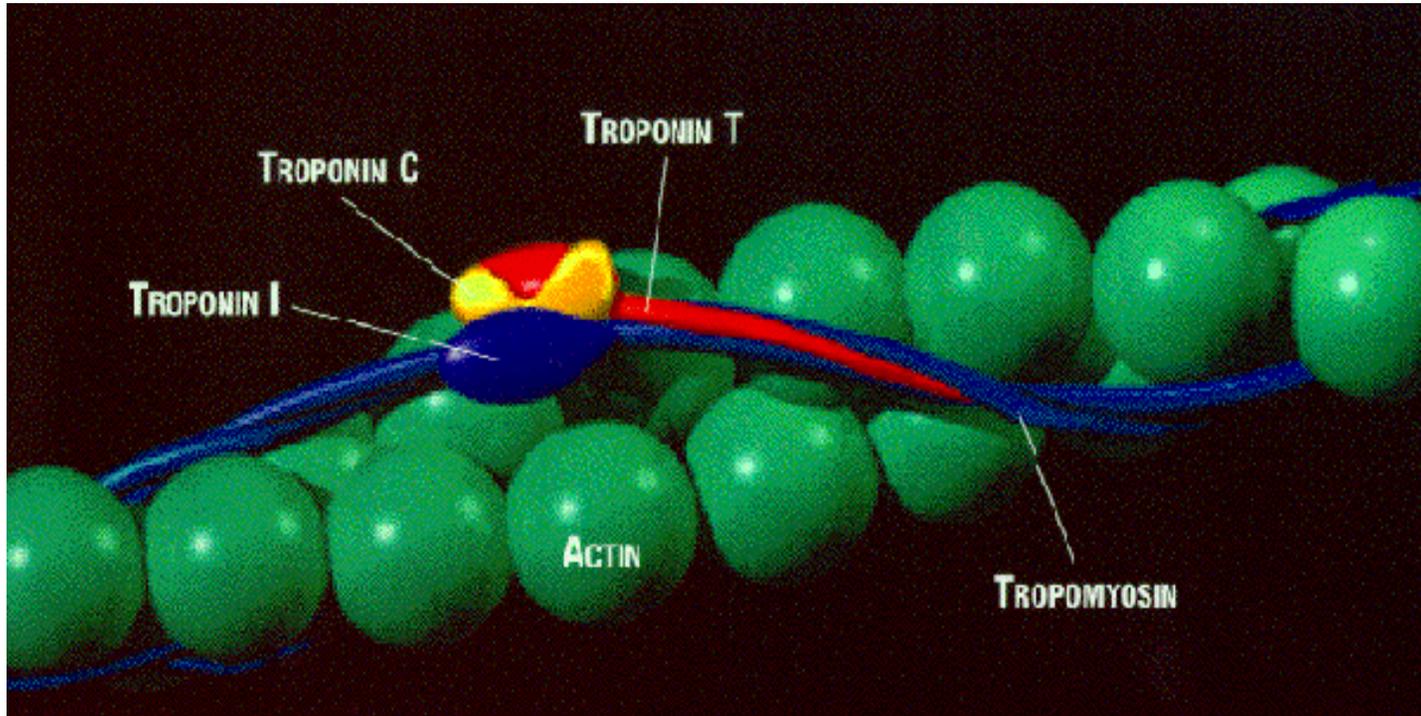
Festphasenchromatographischer Immunoassay aus EDTA-Blut

### → **Turbidimetrischer quantitativer Schnelltest**

Anti-Myoglobin-beladene Polystyrolpartikel

### → **Nephelometrische Bestimmung**

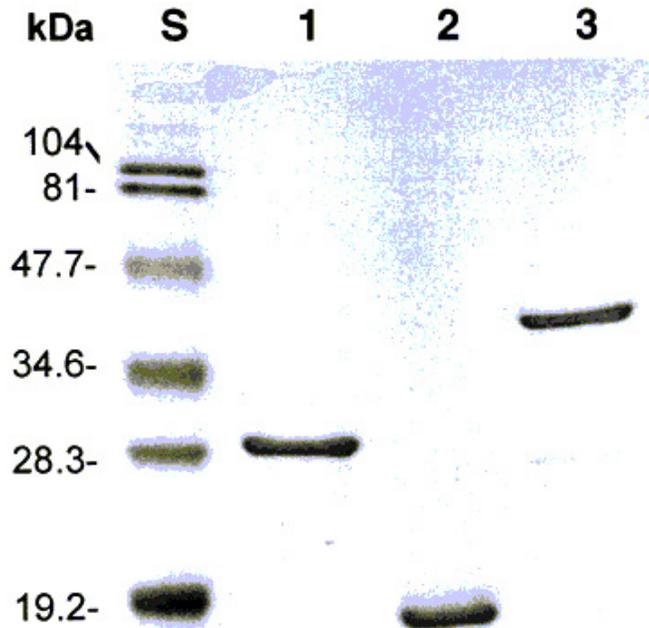
# TROPONIN



**Troponin ist ein zentrales regulierendes Protein der Herzmuskelkontraktion**

# TROPONIN

## Biochemische Charakteristika



1: kardiales Troponin I

2: kardiales Troponin C

3: kardiales Troponin T

# TROPONIN

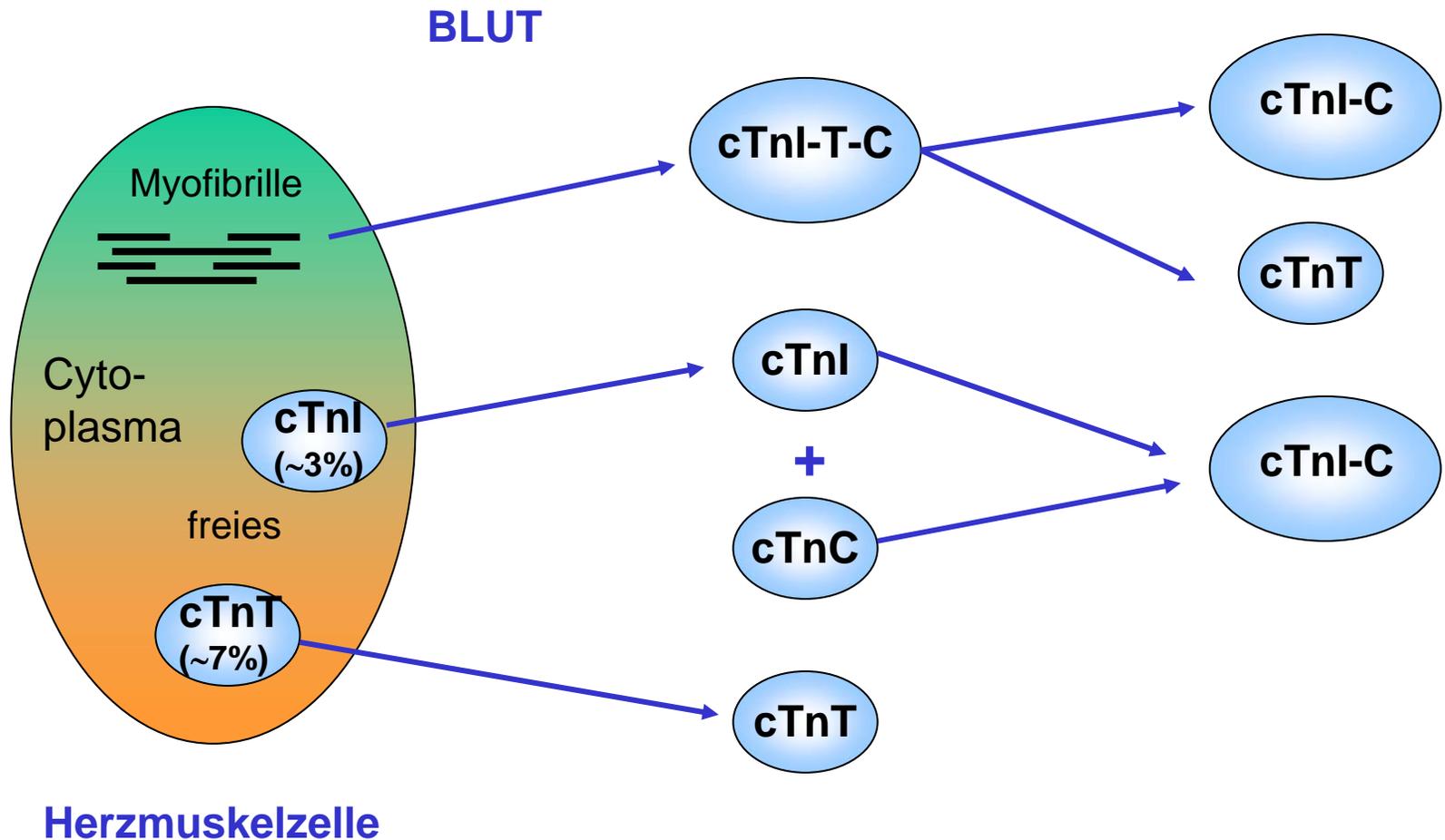
## Biochemische Charakteristika

- Troponin C (18 kDa) (cTnC) --  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindung  
(Einleitung der Muskelkontraktion)
- Troponin I (24 kDa) (cTnI) -- inhibiert kontahierende Interaktion  
zwischen Aktin und Myosin
- Troponin T (37 kDa) (cTnT) -- Tropomyosin-Bindung

TnI und TnT aus Herz und Skelettmuskel mit unterschiedlichen Aminosäuresequenzen:

*Spezifischer und sensitiver Nachweis der kardialen Isoformen cTnI und cTnT*

# Postulierte Troponinfreisetzung



# TROPONIN

**Bestimmungsmethode:** Qualitativer / Quantitativer Enzymimmunoassay

- Hoch**sensitiv** bei Myokardschäden
- Hoch**spezifisch** bei Myokardschäden
- Nicht erhöht bei vielen komplexen klinischen Situationen
- Großes Zeitfenster (3-9 Stunden, 4-8 Tage)

# TROPONIN

cTnI/T ist **herzmuskelspezifisch**

cTnI/T wird nicht freigesetzt bei Skelettmuskelschädigung

Die im Troponintest verwendeten Antikörper zeigen keine Kreuzreaktivität mit skelettmuskulaturspezifischem Troponin

Die Konzentration des Troponins ist **13x höher** als die CK-MB-Konzentration im Herz

# TROPONIN

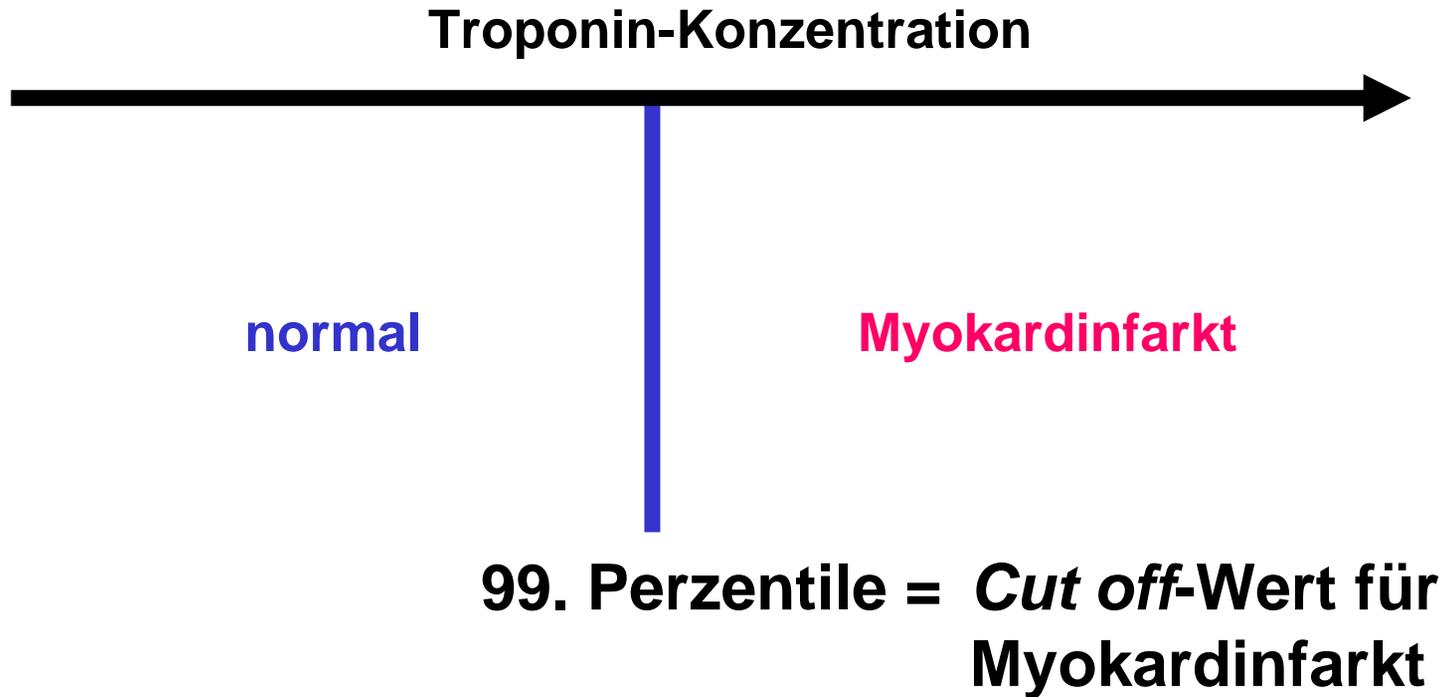
cTn ist nicht erhöht bei Patienten mit akuten oder chronischen Muskelerkrankungen, nach Ausdauersport oder bei Patienten mit erhöhtem CK-MB bei Nierenerkrankungen

Die Erhöhung der cTn **korreliert eindeutig mit dem Auftreten von Myokardschäden**

Die Messung der cTn ist mindestens so empfindlich für die Entdeckung von Herzschäden wie CK-MB

Erhöhtes cTn erlaubt die **Identifikation von Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko**

# Interpretation der cTn-Werte

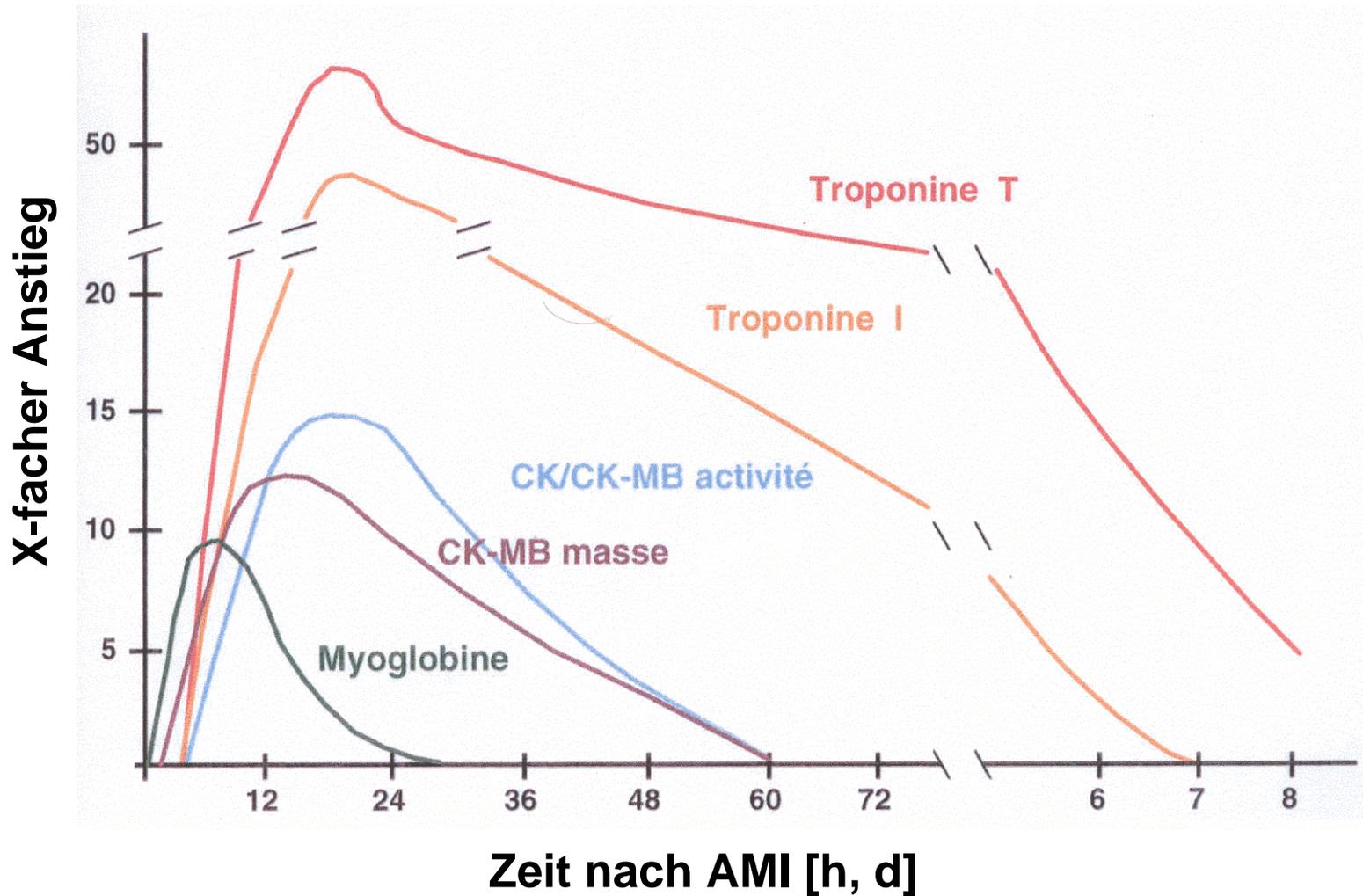


Empfehlung der Konsensuskonferenz von ESC & ACS (2000): Nur noch ein *Cut off*-Wert

# Kinetik kardialer Marker

	<b>Anstieg</b> [h]	<b>Maximum</b> [h]	<b>Normalg.</b> [d]
<b>CK</b> (Akt.)	3-12	12-24	3-4
<b>CKMB</b> (Akt.)	3-12	12-24	2-3
<b>CKMB</b> (Konz.)	2-6	12-24	3
<b>Myoglobin</b>	2-6	6-12	1
<b>cTnI</b>	3-8	12-96	7-14
<b>cTnT</b>	3-8	12-24	7-10

# Kinetik kardialer Marker



# Diagnostische Sensitivität

Stunden nach Schmerzbeginn	0 - 2 [h]	2 - 4 [h]	4 -6 [h]
<b>CK</b> (Akt.)	0,19	0,39	0,70
<b>CKMB</b> (Akt.)	0,05	0,28	0,50
<b>CKMB</b> (Konz.)	0,30	0,74	0,89
<b>Myoglobin</b>	0,34	0,79	0,94
<b>cTnI</b>	0,30	0,65	0,80
<b>cTnT</b>	0,29	0,64	0,81

# Befundbeispiel

**Patient, 61 Jahre. Beklemmendes Schmerzereignis am 12.12. I gesamtes Thoraxbereich, ausstrahlend in den linken Arm, EKG: ausgeprägter Linksschenkelblock.**

<i>Entnahmedatum</i>	<i>13.12.04</i>	<i>14.12.04</i>	<i>15.12.04</i>	
<i>Entnahmeuhrzeit</i>	<i>15:00</i>	<i>07:00</i>	<i>08:00</i>	
	-----	-----	-----	
<b>S-AST U/l</b>	<b>241+</b>	<b>895+</b>	<b>627+</b>	<b>bis 35</b>
<b>S-ALT U/l</b>	<b>81+</b>	<b>112+</b>	<b>80+</b>	<b>bis 45</b>
<b>S-CK U/l</b>	<b>2350+</b>	<b>1734+</b>	<b>428+</b>	<b>bis 171</b>
<b>S-CK-MB U/l</b>	<b>360+</b>	<b>168+</b>	<b>96+</b>	<b>bis 11</b>
<b>S-Myoglobin µg/l</b>	<b>610+</b>	<b>179+</b>	<b>85+</b>	<b>bis 70</b>
<b>S-TroponinT µg/l</b>		<b>3,18+</b>	<b>2,62+</b>	<b>bis 0,03</b>

Akuter Myokardinfarkt