

Kardiologische Labordiagnostik bei Brustschmerz und Atemnot

Welche Bedeutung haben Troponin, D-Dimer und BNP?

Bei jedem Patienten, der mit akutem Brustschmerz und Dyspnoe in die Praxis kommt, stellt sich die Frage nach kardiologisch relevanten Labormarkern. Während das Troponin für die Diagnose des Myokardinfarkts der beste Marker ist, eignet sich das D-Dimer nur zum Ausschluss einer Lungenembolie. Das BNP ist ein überzeugender Parameter bei Herzinsuffizienz.

Im Grunde könne man sich bei der Labordiagnostik zum Myokardinfarkt die Messung von CK-MB (creatin kinase muscle brain) sparen und die Bestimmung des Myoglobins sowieso, sagte Dr. med. Simone Schulze, Laborleiterin FutureLab Dr. Güntert, am Symposium «Labormedizin für Hausärzte» in Luzern. So ist das Myoglobin zwar bereits ein bis zwei Stunden nach einer Ischämie mit erhöhter Konzentration im Blut nachweisbar, dies ist jedoch nicht spezifisch für Herzmuskelschäden, auch andere Muskelschädigungen können dahinterstecken. Wertvoll ist allenfalls der hohe negative, prädiktive Wert des Myoglobins von 98 Prozent: Wenn kein erhöhtes Myoglobin nachweisbar ist, haben 98 von 100 Patienten auch

keinen Myokardinfarkt. Das Argument, mithilfe des Myoglobins früher als mit dem etwas später ansteigenden Troponin die Diagnose Myokardinfarkt sichern zu können, sei nicht besonders relevant, da die meisten Patienten sowieso erst frühestens drei bis vier Stunden nach einem kardialen Ereignis in die Praxis oder das Spital kämen, sagte Simone Schulze.

Die Bestimmung der CK-MB ist bei der Myokardinfarktklärung zweite Wahl, sofern keine Troponinbestimmung möglich ist. CK-MB steigt zirka zwei bis vier Stunden nach einem kardialen Ereignis an. Es ist zwar relativ myokardspezifisch, aber weniger sensitiv als Troponin.

Ebenso wenig darf man vergessen, dass es zwar herzspezifische Marker gibt, aber keine koronarschämiespezifischen. Eine Freisetzung kardialer Marker ist bei jeder Art von Kardiomyozytenschädigung möglich (Ischämie, Entzündung, Trauma u.a.).

Nach den Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften ist die Diagnose eines Myokardinfarkts gegeben, wenn der typische Anstieg und Abfall von Troponin oder gegebenenfalls CK-MB im Blut nachweisbar ist (**Abbildung**) und mindestens einer der folgenden Faktoren gegeben ist: Ischämiesymptome, pathologische Q-Wellen, EKG-Veränderungen oder vorgängige koronare Intervention.

Troponin ist das kardiologische Markerprotein der ersten Wahl

Die Troponine gehören zu den regulatorischen Proteinen der quergestreiften Muskulatur. Sie vermitteln die Interaktion zwischen den Aktin- und Myosinfilamenten. Es gibt drei Klassen von Troponinen, die als Troponin I (TnI), Troponin T (TnT) und Troponin C (TnC) bezeichnet werden. Spezifisch für den Herzmuskel sind TnI und bestimmte TnT-Isoformen.

Die Bestimmung dieser Troponine bietet im Gegensatz zu CK-MB und Myoglobin eine hohe Spezifität für Herzmuskelschäden. Auch Mikronekrosen, die keine EKG-Veränderungen bewirken, werden nachgewiesen. Die Sensitivität liegt 12 bis 18 Stunden nach dem kardialen Ereignis bei 98 bis 100 Prozent. Ein weiterer Vorteil ist das grosse zeitliche Nachweisfenster: Noch bis zu zehn Tagen nach dem Ereignis ist dieser Marker erhöht. Überdies erlaube das Troponin eine Prognoseabschätzung und Risikostratifikation bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, erläuterte Simone Schulze.

Wann wiederholte Blutentnahmen zur Verlaufsbeurteilung am besten erfolgen sollten, wird von den verschiedenen Fachgesellschaften etwas unterschiedlich beurteilt. Klar ist, dass bei Aufnahme des Patienten das Troponin bestimmt werden muss. Die ESC (European Society of Cardiology) emp-

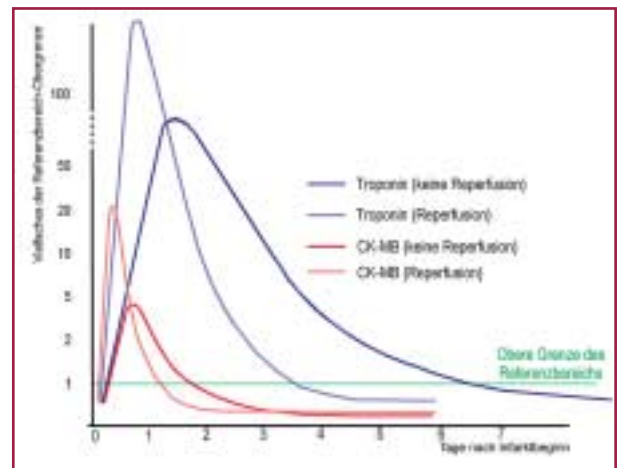


Abbildung: Verlauf der Blutkonzentration von Troponin (TnI und TnT) und CK-MB (creatin kinase muscle brain) nach einem Myokardinfarkt (Grafik: J. Heuser, Wikimedia Commons)

Tabelle 1

**Herzinsuffizienz:
NYHA-Klasse und BNP-Werte**

NYHA-Klasse	BNP-Plasmakonzentration (Median)
NYHA I	146 ng/l
NYHA II	326 ng/l
NYHA III	575 ng/l
NYHA IV	898 ng/l

fieht die nächste Blutentnahme nach 6 bis 12 Stunden, die amerikanische NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) nennt einen Zeitraum von 6 bis 9 Stunden, und die ACC und AHA (American College of Cardiology, American Heart Association) halten 8 bis 12 Stunden für optimal.

Bei einem vorab negativen Befund, aufgrund klinischer Aspekte aber weiterhin bestehenden Myokardinfarkt, sollte nach 12 bis 24 Stunden erneut getestet werden.

Ursachen fraglicher Troponinbefunde

In den letzten Jahren wurde der Troponintest weiterentwickelt, sodass nun mit zwei verschiedenen Bindungs- und Detektionsantikörpern das Hintergrundrauschen deutlich minimiert werden konnte. Damit habe auch im unteren Messwertbereich eine stabile Sensitivität erreicht werden können, erläuterte Simone Schulze. In den meisten Fällen erübrige sich somit auch eine zusätzliche Myoglobinbestimmung zur Absicherung des Befundes.

Unvollständig geronnenes Serum mit Partikeln im Überstand kann zu falschpositiven Ergebnissen führen. Dies sei zwar eher selten, doch wäre Plasma aus diesem Grund für die Messung eigentlich besser geeignet, so Schulze.

Des Weiteren könnten, wie bei allen immunochemischen Testsystemen, heterophile Antikörper sowie Autoantikörper und Antikörper gegen testspezifische Reagenzienbestandteile ein falschpositives Ergebnis verursachen. Dies scheint eher selten vorzukommen, so die Erfahrung der am Symposium anwesenden Labormediziner. Sie wiesen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass man sich mehr Rückmeldungen von den Ärzten wünsche, um angesichts des klinischen Verlaufs eher fraglicher oder falscher Laborbefunde abklären zu können. Man schätzt, dass im Allgemeinen bei 1 von 2000 immunochemischen Tests Verfälschungen durch Kreuzreaktionen vorkommen.

Kopfzerbrechen kann die Forderung der Diagnoserichtlinien bereiten, wonach das Troponin als erhöht gilt, wenn der Wert das 99. Perzentil der gesunden Kontrollgruppe überschreitet. Dabei soll der jeweilige Test am 99. Perzentil aber höchstens eine Messwertstreuung von 10 Prozent aufweisen. Diese Streuung wird als Variationskoeffizient (VK) bezeichnet.

Alle zurzeit verfügbaren Troponintests haben zwar eine enorme Sensitivität, aber eine relativ hohe Streubreite mit einem VK über 10 Prozent. Das führt dazu, dass bei niedrigen Werten die Abgrenzung etwas schwierig wird. Ein Beispiel: Die Nachweisgrenze in einem Test beträgt 0,009 und das

99. Perzentil bei Gesunden 0,012. Wenn ein Patient in diesem Test einen Wert von 0,02 aufweist, sieht dies auf den ersten Blick nach einer Myokardschädigung aus. Allerdings beträgt der Grenzwert bei 10 Prozent VK 0,032 – das heisst, man kann nicht sicher sein, ob 0,02 wirklich ein pathologischer Befund ist. Es besteht in einem solchen Fall also weiterhin der Verdacht auf einen Myokardinfarkt, der erst im Verlauf durch weitere Messungen bestätigt oder widerlegt werden kann.

Lungenembolie ausschliessen mit D-Dimer-Messung

Ein weiteres Krankheitsbild in der kardiologischen Notfalldiagnostik, bei der die Patienten mit Brustschmerz und Dyspnoe in die Praxis kommen, ist die Lungenembolie. Diese ist oftmals schwierig zu diagnostizieren, weil die klinischen Symptome sehr unspezifisch sein können. Die Messung des D-Dimers erlaubt hier den Ausschluss einer Lungenembolie, wenn das D-Dimer nicht erhöht ist. Auf der anderen Seite sagt hingegen ein erhöhter Wert nur wenig aus, denn es gibt viele Krankheiten, die mit einem leicht erhöhten D-Dimer einhergehen. Darum sind in diesem Fall weitere Untersuchungen nötig, wie beispielsweise die Lungenperfusionsszintigrafie oder die CT-Angiografie.

BNP und NT-proBNP sind überzeugende Marker der Herzinsuffizienz

Die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP vom B-Typ sind zuverlässige Marker der chronischen Herzinsuffizienz. Sie werden von der European Society of Cardiology für die Diagnose und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz seit 2001 empfohlen.

BNP (brain natriuretic peptide) und NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide) werden überwiegend im Herzventrikel gebildet und bei einer erhöhten Volumen- und Druckbelastung ins Blut sezerniert. Sie fördern Diurese und Natriurese und verringern den peripheren Gefässwiderstand. Die Plasmawerte dieser Peptide korrelieren sehr gut mit der Schwere der Erkrankung: Je höher die Werte, umso gravierender die Herzinsuffizienz (siehe Tabelle 1). Sowohl BNP als auch NT-proBNP sind für die Erfassung der Herzinsuffizienz geeignet, auch wenn gewisse Unterschiede zwischen den beiden Markern be-

Tabelle 2

Unterschiede zwischen BNP und NT-proBNP

	BNP	NT-proBNP
Molekulargewicht	3,5 kD	8,5 kD
Halbwertszeit	22 Minuten	120 Minuten
Clearance	Spaltung der Ringstruktur	renal
Altersabhängigkeit	+	+++
Korrelation mit glomerulärer Filtrationsrate	-0,2	-0,6
hormonelle Aktivität	ja	nein
POCT (point of care testing)	verfügbar	in Entwicklung
Stabilität	24 Stunden bei Raumtemperatur (nur in EDTA-Plasma stabil)	72 Stunden bei Raumtemperatur
Anzahl Publikationen	+++	+

stehen (siehe **Tabelle 2**). So hat das BNP mit 22 Minuten eine sehr kurze Halbwertszeit, die sich auch für das kurzfristige Monitoring therapeutischer Interventionen eignet. BNP und NT-proBNP werden auf unterschiedliche Weise abgebaut. Während die Ringstruktur des BNP enzymatisch abgebaut wird, erfolgt die NT-proBNP-Clearance über die Niere. Darum kann BNP bei älteren Personen mit einer häufig bereits eingeschränkten Nierenfunktion aussagekräftiger sein. Auf der anderen Seite hat NT-proBNP den Vorteil einer hohen Stabilität von 72 Stunden bei Raumtemperatur, und man kann es im Gegensatz zu BNP sowohl aus Serum als auch aus Plasma be-

stimmen. BNP hingegen ist nur 24 Stunden stabil und nur in EDTA-Plasmaproben nachzuweisen.

Klinische Indikation für die Bestimmung von BNP oder NT-proBNP sind in erster Linie Diagnose, Therapieverlauf und Prognose bei Herzinsuffizienz sowie die Differenzialdiagnose bei einer Dyspnoe. Die BNP-Bestimmung kann auch Kosten sparen. So ergab die BASEL-Studie*, dass durch BNP-Abklärung bei akuter Dyspnoe die Hospitalisationsrate sank (75 vs. 65%), weniger Patienten initial auf die Intensivstation verlegt werden mussten (15 vs. 24%), die Patienten weniger Tage im Spital verbringen mussten (im Mittel 8 Tage mit BNP vs. 11 Tage ohne BNP) und die Behandlungskosten um 26 Prozent sanken. Darüber hinaus ist die Messung auch nützlich für die Erfassung des Therapieverlaufs bei arte-

rieller Hypertonie, bei Verdacht auf Kardiotoxizität unter Chemotherapie, für das Monitoring bei akuter Linksherzdekompensation und die Beobachtung des Verlaufs nach einer Herzoperation.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass eine BNP-beziehungsweise NT-proBNP-gesteuerte Therapie bei Herzinsuffizienz auch klinische Vorteile für die Patienten haben kann. Das Alter der Patienten scheint hierfür aber eine entscheidende Rolle zu spielen, wie erste Ergebnisse der TIME-CHF-Studie zeigen, die erst kürzlich am ESC-Kongress in München präsentiert wurden (siehe Seite 5). ◆

Renate Bonifer

Quelle: 1. Symposium Labormedizin für praktizierende Ärzte vom 28. August 2008 in Luzern.

*Mueller Ch. et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647–654.