

Labordiagnostik bei Herzerkrankungen

Seit geraumer Zeit stehen im Labor verlässliche Parameter zur spezifischen Abklärung kardialer Erkrankungen zur Verfügung.

Die bisherige Labordiagnostik bei primären oder sekundären kardialen Erkrankungen stützte sich auf die Auswertungen von Blutbild, Elektrolyt- und Enzym-Konzentrationen, wie die CK (Kreatinkinase), die LDH (Laktat-dehydrogenase) und deren Isoenzym, die α -HBDH (alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase).

So überschreitet die Aktivität der CK den Referenzbereich nach Schädigungen oder Ischämien des Herzmuskels bereits nach 4 - 8 Stunden, fällt jedoch bereits nach 2-3 Tagen wieder in den Referenzbereich zurück. Die CK ist somit für einen kurzen Zeitraum ein sensitiver Parameter, der jedoch keine hohe Spezifität für Herzmuskelschädigung aufweist, da erhöhte Werte u.a. auch bei Skelettmuskelerkrankungen, körperlicher Anstrengung, Diabetes mellitus, intramuskulären Injektionen und Hämolyse zu erwarten sind. Ähnliche diagnostische Unsicherheiten ergeben sich bei erhöhten LDH-Werten. Bereits eine geringe Hämolyse der Probe kann falsch hohe Ergebnisse liefern. Als Hinweis auf einen Herzmuskelschaden ist die überproportionale Erhöhung der α -HBDH beim Verhältnis LDH : α -HBDH (normal etwa 2:1) zu werten.

Im Gegensatz dazu weisen die Parameter pro-ANP und Troponin I eine hohe Spezifität für kardiale Veränderungen bei Funktionsstörungen bzw. bei Zellschädigung im Myokard auf und lassen für den Einzelfall auch Aussagen über Therapieerfolg und Prognose zu.

Neuerdings ist zusätzlich die Untersuchung auf Nt-pro BNP beim Hund möglich (im humanen Bereich etablierter kardialer Parameter).

ANP (Atrial Natriuretic Peptid)

ANP ist ein beim Hund aus 28 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon. Es wird vor allem von den Myozyten der Atriumwände, in geringen Konzentrationen auch in den Ventrikeln und im Gehirn synthetisiert, gespeichert und freigesetzt. ANP liegt in Form des pro-ANP in membrangebundenen Vesikeln der myoendokrinen Zellen vor, die auf spezifische Reize zur Zelloberfläche wandern, in α -ANP und N-terminales Peptid gespalten werden und in äquimolaren Mengen in das koronarvenöse Blut gelangen.

ANP führt über eine Senkung der Reninfreisetzung, der Aldosteronsynthese und der Arginin-Vasopressin-Ausschüttung zu einer vermehrten Ausscheidung von Natrium und Wasser und somit durch Reduktion des zirkulierenden Volumens zu einer Herabsetzung des Blutdruckes folgend zur kardialen Entlastung.

Nachgewiesene Reize für die ANP- Sekretion sind die erhöhte Vorhofdehnung durch z.B. Hyperhydratation, Hypertension oder Herzinsuffizienz und eine Zunahme der Herzfrequenz.

Neben der kardialen Sekretion konnte auch eine ANP-Ausschüttung aus dem zentralen Nervensystem, vornehmlich im Bereich des basalen medialen Hypothalamus, des Hirnstamms und der zirkumventrikulären Strukturen, nachgewiesen werden.

ANP ist ein Funktionsparameter, dessen Blutkonzentration eine Aussage über physiologische bzw. pathologisch veränderte Druckverhältnisse in den Vorhöfen zulässt. Hohe und erhöhte ANP-Konzentrationen im Plasma finden sich bei kongestiver Herzinsuffizienz (HI), Mitralsuffizienz, renaler Insuffizienz und Dirofilariose. Die Plasmakonzentrationen korrelieren direkt mit der Schwere der Herzinsuffizienz. Bei Hunden mit kongestiver Herzinsuffizienz werden bis zu 6-fach erhöhte Werte nachgewiesen, bei Patienten mit renaler Insuffizienz bis zu 2-fach erhöhte Konzentrationen bezogen auf den oberen Referenzwert. ANP ist somit ein Parameter, der sensibel veränderte Drucksituationen im Herzen schon sehr früh aufzeigt und daher sowohl unterstützend zusätzlich zu anderen diagnostischen Verfahren, als auch allein als Marker zur Früherkennung von Herzinsuffizienzen eingesetzt werden kann. Analog zu Untersuchungen beim Menschen haben Untersuchungen beim Hund gezeigt, dass die Höhe der ANP-Plasmaspiegel eine positive Korrelation mit der Mortalität zulässt. Tiere mit unveränderlichen hohen ANP-Werten haben demnach eine schlechte Prognose.

ANP-Plasmakonzentrationen im Referenzbereich geben keinen Hinweis auf einen erhöhten Druck in den Vorhöfen. Untersuchungen zeigten, dass ebenso wie bei gesunden Hunden auch bei Patienten mit asymptomatischer HI und bei Hunden mit zusätzlichem primär respiratorischen Husten keine erhöhten ANP-Werte zu erwarten sind.

Die Ergebnisse der von uns in letzter Zeit untersuchten Hundep拉斯maproben (n = 390) zeigen folgende Verteilung: Keine erhöhten ANP-Werte weisen 166

Tiere auf, in den „Graubereich“ (1350-1700 fmol/ml) fallen 36 Proben und bei 188 Hunde finden sich ANP-Werte größer als 1700 fmol/ml, Befunde die für einen erhöhten atrialen Druck zum Zeitpunkt der Probenentnahme sprechen.

Für über 90% der Fälle kann somit ein Aufschluss über die weitere Therapiestrategie gewonnen werden. Zum Einen sollte bei Hunden mit Plasma-ANP-Werten im Referenzbereich eine erneute breitere klinische Evaluierung angeschlossen werden, da z.B. eine HI als Ursache für eine vorhandene Dyspnoe hochwahrscheinlich ausgeschlossen werden kann. Zum anderen wird das klinische Bild von Hunden mit ANP-Konzentrationen über dem Schwellenwert objektiviert. Wiederholte ANP-Plasmabestimmungen eines medikamentös therapierten Patienten können den klinisch beobachteten Behandlungserfolg objektivieren, wodurch auch eine Prognose leichter abzuschätzen ist.

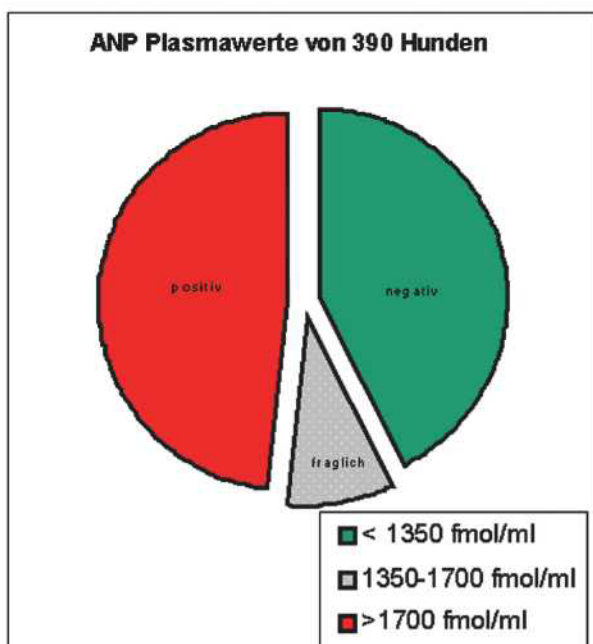


Abb.1.: relative Verteilung von pro-ANP-Ergebnissen von Hundeplasma. Untersucht wird das biologisch inaktive pro-ANP aus EDTA-Plasma, welches unmittelbar nach der Probenentnahme abzentrifugiert, von den zellulären Anteilen getrennt, gekühlt versendet und im Labor mittels ELISA erfasst wird.

BNP (Brain Natriuretic Peptid)

BNP ist ein weiteres natriuretisches Peptid, das erstmalig aus dem Gehirn von Schweinen isoliert wurde. Folgende In-Vitro-Studien haben gezeigt, dass die Hauptquelle der BNP-Synthese und -Sekretion kardialen Ursprungs ist, beim Menschen im Ventrikel und beim Hund im Atrium.

Einige myoendokrine Zellen des Atriums synthetisieren sowohl ANP als auch BNP. Im Gegensatz zum ANP wird BNP nicht gespeichert sondern direkt nach seiner Bildung ausgeschüttet. Der auslösende physiologische Reiz für die Synthese und die anschließende Sekretion innerhalb von zwei Minuten ist die erhöhte Wandspannung.

BNP spielt eine wichtige Rolle bei der Natrium- und Blutdruckhomöostase. Die biologische Wirkung des BNP gleicht der von ANP. Trotz der Homologie des BNP zum ANP weisen eine unterschiedliche Genexpression und der unterschiedliche Metabolismus auf eine separate Rolle des BNP hin.

BNP ist ein kardialer Parameter, der bei Myokardinfarkten, supraventrikulären Tachykardien, Bluthochdruck, ventrikulären Volumenüberlastungen und hypertropher Kardiomyopathie im Plasma in erhöhten Konzentrationen nachweisbar ist. Insbesondere beim Vorliegen einer hypertrophen Kardiomyopathie scheint die BNP-Sekretion in der Relation zur ANP-Ausschüttung sehr viel stärker erhöht zu sein (BNP/ANP >2:1), auch bei nicht erhöhtem intraventrikulärem Druck und nicht bestehender Volumenüberlastung. Untersuchungen beim Hund zeigen, dass die BNP-Plasmakonzentration mit dem Grad der Dekompensation von Herzerkrankungen und schwach mit der Größe des linken Atriums korreliert. Auch steigt die Mortalitätsrate für die folgenden 4 Monate bei konstant erhöhten BNP-Konzentrationen um 44% an.

Erhöhte BNP-Siegel finden sich allerdings auch bei Leberzirrhose. Positive Korrelationen zeigten sich zwischen BNP und Leberfunktionsparametern (γ -GT, LDH, Gesamtbilirubin). Bezüglich der Nierenfunktion wurde kein Zusammenhang zwischen eingeschränkter Nierenfunktion und vermehrter BNP-Sekretion gefunden. Im humanen Bereich hat sich die Bestimmung des BNP als Labormarker aufgrund seiner hohen Sensitivität zur Differenzierung von kardialen Erkrankungen etabliert.

Untersucht wird das Spaltprodukt Nt-pro BNP, da BNP eine sehr kurze Halbwertszeit im Plasma aufweist. Das einzusetzende Probenmaterial ist Serum oder Plasma. Die Probengewinnung entspricht der oben beschriebenen für den pro-ANP-Nachweis.

Die Spezifität ist bei BNP deutlich geringer als bei ANP, sodass eine Untersuchung auf BNP bei anderen Tierarten in naher Zukunft möglich sein wird.

Troponine

Troponine sind Ca^{++} bindende Proteine, die zellspezifisch in allen quergestreiften Muskelzellen vorhanden sind. Troponin C, I und T sind Strukturbestandteile des Troponinkomplexes. Der Hauptanteil der Troponine ist an die Aktin- und Myosinstrukturen gebunden und nur ein sehr kleiner Anteil befindet sich frei im Zytoplasma. Zwischen myokardialem und skelettalem Troponin I und T kann aufgrund ihrer Struktur differenziert werden.

Troponine vermitteln über ihre spezifischen Bindungsstellen für Ca^{++} zwischen zellulärer calciumionenvermittelter Aktivierung und den Aktin- sowie Tropomyosinmolekülen und ermöglichen somit den kontraktile Prozess. Physiologischerweise finden sich im Serum nicht messbare oder nur sehr geringe Konzentrationen kardialen Troponins.

Eine Erhöhung der Troponin-Konzentrationen im Serum tritt infolge einer Schädigung kardialer Myozyten auf. Nach kardialen Insulten ohne nachfolgende Zellnekrose wird nach 3 bis 8 Stunden ein einphasiger Anstieg durch die Freisetzung des zytosolisch gelösten Troponins beobachtet. Bei schweren Myokardschäden bewirkt die anschließende Zellnekrose einen weiteren, deutlich höheren Anstieg nach 2 bis 6 Tagen durch Lösen von Troponin aus den Aktin-Myosinkomplexen. Dieser zweite Anstieg kann über mehrere Tage anhalten.

Troponin ist ein geeigneter Herzparameter für eine Akutdiagnostik. Die Serumhalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden. Der Abbau erfolgt v.a. in Leber, Pankreas und dem retikuloendotheliale System. Länger zurückliegende und in Abheilung befindliche Insulte zeichnen sich nicht (mehr) durch erhöhte Konzentrationen an Troponin im Serum aus.

Kardiale Zellschädigung bei Ischämie und Zellnekrose infolge von Infarkten, Traumen, dilatativen bzw. hypertrophen Kardiomyopathien, Myokarditiden, Intoxikationen und Perikarderkrankungen bewirken eine Erhöhung des Troponinserumspiegels.

Die Höhe des Serumtroponinspiegels korreliert hierbei mit der Schwere der akuten myokardialen Schädigung.

Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie zeigen konstant erhöhte Konzentrationen, was wiederum auf eine anhaltende Schädigung hinweist.

Untersuchungen aus Südafrika haben gezeigt, dass die im Rahmen einer akuten Babesiose durchgeführten seriellen Troponinbestimmungen eine zuverlässige Kontrolle von Verlauf der Erkrankung und Erfolg der Therapie darstellt. Erfasst werden hierbei hypoxische Zustände des Myokards ausgelöst durch entzündliche Vorgänge, fibrine Mikrothromben und Ischämie.

Nachfolgend wurden Ergebnisse der im letzten

Halbjahr bestimmten Troponin-I-Konzentrationen ausgewertet (n=664). 564 (85%) der Proben stammen von Hunden, 57 (8,6%) von Katzen und 43 (6,4%) von Pferden.

Erhöhte Troponinwerte lagen vor bei 28% der Hundeseren (Schwellenwert 0,6 ng/ml), 16% der Katzenseren (Schwellenwert 0,5ng/ml) und 12% der Pferdeseren (Schwellenwert 0,35ng/ml).

Eine Auswertung der Ergebnisse unter Berücksichtigung des klinischen Bildes war aufgrund des oft fehlenden Vorberichts (z.B.: akutes Geschehen oder Kontrolluntersuchung) nicht möglich.

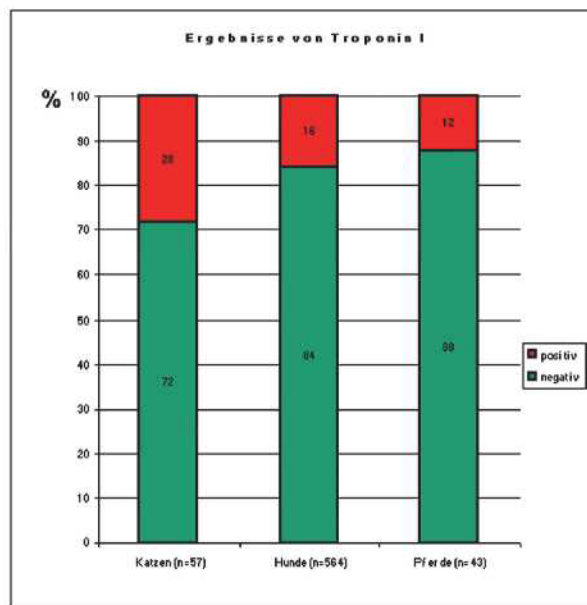


Abb.2.: relative Verteilung der Ergebnisse des Troponin I aus Katzen-, Hunde und Pferdeseren (n=664).

Exemplarisch wurden von 3 Pferden mit erhöhten Troponin-I-Serumwerten auch die CK und LDH bestimmt. Bei allen 3 Patienten ist die LDH-Konzentration nicht auf das Zweifache und die CK lediglich gering erhöht. In solchen Fällen ist die Troponin-Bestimmung den als unspezifisch zu wertenden CK- und LDH-Erhöhungen eindeutig überlegen.

	pro ANP	Nt-pro BNP <i>neu</i>	cTroponin I
Tierart	Hund	Hund	Hund, Katze, Pferd
Material	(1 ml) abzentrifugiertes, gekühltes EDTA-Plasma	(1 ml) abzentrifugiertes, gekühltes Serum oder EDTA-Plasma	(1 ml) Serum
Grundlage für Anstieg	<p>pathol. Druckverhältnisse durch</p> <ul style="list-style-type: none"> • kongestive Herzinsuffizienz • Mitralsinsuffizienz • Dirofilariose 	<p>pathol. Druckverhältnisse durch</p> <ul style="list-style-type: none"> • kongestive Herzinsuffizienz • hypertrophe Kardiomyopathie • akuter Myokardinfarkt • supraventrikuläre Tachykardie 	<p>zelluläre myokardiale Schäden infolge von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzinfarkt (Ischämie und Nekrose) • Myokardcontusionen (Traumen) • dilatative und hypertrophe Kardiomyopathie (bei Zellzerstörung) • Intoxikationen • Perikarderkrankungen
Anstieg auch bei	Niereninsuffizienz	Leberzirrhose	
Indikation für Einzelbestimmungen	Abgrenzung einer Dyspnoe mit respiratorischer Herkunft	Abgrenzung einer Dyspnoe mit respiratorischer Herkunft	<ul style="list-style-type: none"> • Trauma • Infarkt • (Kardiomyopathie)
Indikation für serielle Bestimmung	<ul style="list-style-type: none"> • Verlaufskontrolle • Therapiekontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> • Verlaufskontrolle • Therapiekontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> • Magendrehungen • Chemotherapie • Sepsis • Babesiosekontrolle • Myokarditiden