

Labordiagnostik bei Herzerkrankungen?!

Ruth Klein und Elisabeth Müller

Erkrankungen kardialen Ursprungs nehmen auch in der Veterinärpraxis einen immer größeren Stellenwert ein. Gründe sind sowohl das steigende Alter der Patienten als auch das zunehmende Wissen der Tierhalter über Herzerkrankungen beim Haustier und der Bereitschaft dieser Besitzer eventuelle Untersuchungen zu finanzieren. Erkrankungen des Herzens direkt oder solche, die längerfristig zur Schädigung des Herzmuskels führen, konnten bislang labordiagnostisch nur unzureichend erfasst werden.

Die Diagnose kardialer Erkrankungen erfolgte bislang aufgrund des Vorberichtes, der klinischen, radiologischen und ultrasonografischen Untersuchung sowie über Erstellung eines EKGs, und war nur im sehr eingeschränkten Maße über labordiagnostische Parameter möglich. Die sichere Diagnose setzt somit eine hohes Maß an Erfahrung sowie gerätetechnischer Ausrüstung voraus.

LDH und LDH-HBDH

Labordiagnostisch kamen bislang lediglich in Betracht:

1. Bestimmung der LDH (Laktatdehydrogenase)
2. Bestimmung des LDH-1-Isoenzyms LDH-HBDH (alpha-Hydroxybutyratdehydrogenase)
3. Bestimmung des Myoglobins (vor allem in der humanen Diagnostik genutzt)
4. Bestimmung der CK (Kreatinkinase)
5. Bestimmung der CK-MB als dem relativ herzspezifischen Anteil der CK.

Alle vorgenannten Parameter sind relativ unspezifisch oder nicht routinemäßig aussagekräftig für das Tier zu ermitteln. Auch beschränkt sich der Konzentrationsanstieg dieser Parameter im Serum auf eine Schädigung der Zelle mit Zerstörung zellulärer Strukturen und gleichzeitig erhöhter Zellmembrandurchlässigkeit. Weder handelt es sich um für die Herzmuskelzelle hochspezifische Parameter noch wird eine funktionelle Problematik aufgezeigt.

„Neue“ Parameter

Mit der Bestimmung der Konzentrationen von Troponin-I und von pro-ANP stehen verlässliche spezifische kardiale Parameter im Veterinärbereich zur Verfügung, die zum Einen spezifisch auf Zellschäden im Myokard hinweisen und zum Anderen die sehr frühe Erkennung von Funktionsstörungen ermöglichen.

Troponine

Was sie sind:

Troponine kommen als Mitglied der Familie der Ca^{++} bindenden Proteine zellspezifisch in allen quergestreiften Muskelzellen vor und sind Zwischenglied zwischen Zellaktivierung und myofibrillärer Aktion.

Der Troponinkomplex setzt sich aus den 3 Strukturen Troponin C, T und I zusammen, die alle eine definierte Aufgabe in der Interaktion steigender Ca^{++} -Konzentrationen im Cytoplasma und bei den Aktin- und Myosinfilamenten haben.

Aufgrund struktureller Unterschiede kann zwischen myokardialem und skelettalem Troponin I und T differenziert werden, eine entsprechende Differenzierung ist bei Troponin C nicht möglich. 92-98 % des zellulären Troponins ist funktionell an die Aktin- und Myosinstrukturen gebunden und nur ein sehr geringer Anteil findet sich frei im Zytoplasma.

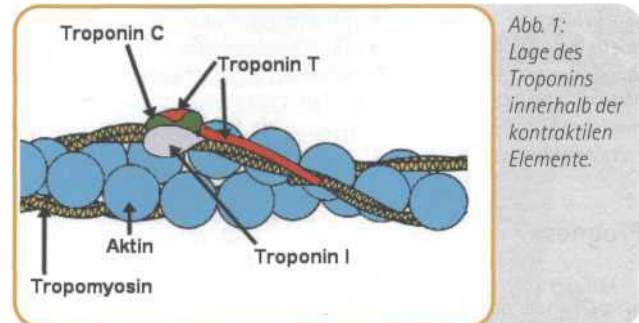


Abb. 1: Lage des Troponins innerhalb der kontraktilen Elemente.

turen gebunden und nur ein sehr geringer Anteil findet sich frei im Zytoplasma.

Was sie machen:

Troponin C vermittelt über seine spezifische Bindungsstelle für Ca^{++} auf der einen und Troponin I sowie T auf der anderen Seite zwischen zellulärer calciumionenvermittelter Aktivierung und den dünnen Filamenten, zu denen Aktin sowie Tropomyosin gehören. Aktiviertes Troponin C löst die durch die Bindung von Troponin I an ein Aktinmolekül gehemmte Aktin-Myosin-Interaktionen und ermöglicht so den kontraktilen Prozess.

Im Serum finden sich physiologisch nicht messbare oder nur sehr geringe Konzentrationen kardialen Troponins. Diese steigen infolge einer Schädigung kardialer Myozyten. Bei einmaligen kurzfristigen kardialen Insult ohne nachfolgende Zellnekrose wird ein einphasiger Anstieg beobachtet. Bei Myokardschäden mit anschließender Zellnekrose liegt ein biphasischer Konzentrationsverlauf vor mit initialem Anstieg im Serum nach 3-8 (12) Stunden durch Freisetzung des zytosolisch gelöstem Troponins und mit nachfolgendem, deutlich höheren Anstieg nach 2-6 Tagen durch Lösen von Troponin aus den Aktin-Myosinkomplexen. Dieser zweite Anstieg kann über mehrere Tage anhalten kann.

Die prolongierte Erhöhung des kardialen Troponin I erlaubt auch die retrospektiv die Diagnose einer zurückliegenden Schädigung.

Wie sie diagnostisch nutzbar sind:

Eine Erhöhung der Troponin-Konzentration im Serum findet sich immer dann, wenn Schäden an Myozyten vorliegen: bei Ischämien und Zellnekrosen infolge von Infarkten (ein eher seltener Befund in der Veterinärmedizin), Myokardkontusionen (Trauma), dilatativen bzw. hypertrophen Kardiomyopathien mit gleichzeitiger Myozytenschädigung, Myokarditiden, Intoxikationen und Perikarderkrankungen. Serielle Troponinbestimmungen empfehlen sich bei Myokarditiden aber auch bei Magentorsion-Volvulus-Komplex, Chemotherapie und Sepsis, um einen sich entwickelnden Myokardschäden frühzeitig zu entdecken.

Troponine haben eine Serumhalbwertszeit von ca. 2 Stunden. Der Abbau erfolgt v.a. in Leber, Pankreas und dem retikuloendotheliales System, so dass dieser Parameter nur für eine **Akuttiagnostik** in der Veterinärmedizin geeignet ist. Länger zurückliegende (> 1 Woche) und in Abheilung befindliche Ereignisse zeichnen sich nicht (mehr) durch erhöhte Konzentrationen an Troponin im Serum aus.

Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie zeigten konstant erhöhte Konzentrationen an Troponin I im Serum, was wiederum auf eine anhaltende myokardiale Schädigung hinweist. Obwohl die Ursache der Schädigung bei diesen Tieren unbekannt ist, erklärt sich dadurch die Fibrose, die bei Katzen mit moderater bis schwerer hypertropher Kardiomyopathie zu beobachten ist.

Neuere Untersuchungen aus Südafrika haben gezeigt, dass die

Konzentration des zirkulierenden Troponin I positiv mit dem Schweregrad einer Babesieninfektion korreliert. Im Rahmen einer akuten Babesiose kommt es bedingt durch Ischämie und durch entzündliche Vorgänge und dem Auftreten von fibrinen Mikrothromben zu hypoxischen Zuständen im Myokard. Serielle Troponinbestimmungen erlauben eine zuverlässige Kontrolle von Verlauf der Erkrankung und Erfolg der Therapie und werden vom Autor als zuverlässiger als die Erstellung eines Blutbildes oder die Durchführung einer Babesien-PCR aus dem Blut angesehen.

Untersuchungen zur Bedeutung veränderter Troponinkonzentrationen in der kardialen Diagnostik beim Pferd beschränkt sich auf Fallberichte oder Untersuchungen bei Rennpferden.

Was zur Untersuchung kommt:

Die Bestimmung kardialen Troponins wird im **Serum** durchgeführt. Da es sich um ein hochkonserviertes Protein handelt, ist der Nachweis mit primär für den Humanbereich entwickelten Testsystemen bei so gut wie allen Spezies problemlos möglich.

Natriuretic peptides

Natriuretische Peptide sind eine Gruppe in Struktur und Funktion ähnlicher, aber genetisch unterschiedlicher Peptide. Die in der kardialen Diagnostik bisher am aussagekräftigsten eingestuft sind das ANP (atrial natriuretic peptide) und das BNP (brain natriuretic peptide).

• ANP (atrial natriuretic peptide)

Was es ist:

ANP ist ein hochkonserviertes Peptidhormon, das bei Mensch, Hund, und Schwein 28 Aminosäuren und bei Pferd, Rind, Schaf und Katze 30 Aminosäuren umfasst. Es wird vor allem von den Myozyten der Atriumwände, in geringen Konzentrationen auch in den Ventrikeln und im Gehirn, synthetisiert, gespeichert und freigesetzt.

Was es macht:

ANP wird als Antwort auf atriale Dehnung vor allem der Myozyten selbst, auf erhöhten myokardialen Druck, nach sympathischer und Angiotensin II vermittelter Stimulation sowie infolge Endothelin ausgeschüttet. Veränderte Konzentrationen finden sich als Antwort auf veränderte Herzfrequenz, Osmololität, Hypoxie und Hyperkapnie sowie nach Stimulation des peripheren und zentralen Nervensystems. ANP hemmt über spezifische Rezeptoren an den Zielgeweben u. a. die Renin-, Angiotensin II- sowie die Aldosteronsekretion und fördert die Vasodilatation sowie Natriurese und Diurese und ist somit in Zusammenspiel mit weiteren natriuretischen Peptiden an der Regulation der Homeostase und des Blutdrucks beteiligt.

Physiologisch können Erhöhungen der pro-ANP-Konzentration kurzfristig im Rahmen gesteigerter körperlicher Aktivität, wie es bei Rennpferden zu beobachten ist, nachgewiesen werden. Zudem wurde beim Menschen im Gegensatz zu Schaf und Pferd ein deutlicher zirkadianer Rhythmus festgestellt.

Wie es diagnostisch nutzbar ist:

Beim Hund konnten konstant hohe oder erhöhte ANP-Konzentrationen bei **kongestiver Herzinsuffizienz**, **Mitralisinsuffizienz** und **Dirofilariose** sowie bei **renaler Insuffizienz**, nicht aber bei Cushingpatienten gefunden werden. ANP ist somit ein Funktionsparameter, dessen Blutkonzentration eine Aussage über physiologisch und pathologisch veränderte Druckverhältnisse in den Vorhöfen zulässt. Damit ist ANP ein Funktionsparameter, der sensibel veränderte Drucksituationen im Herzen schon sehr früh aufzeigt und daher sowohl unterstützend zusätzlich zu anderen diagnostischen Verfahren als auch als Marker zur **Früherkennung von Herzinsuffizienzen** eingesetzt werden kann.

Für Katze und Pferd liegen bislang wenige Untersuchungen zur diagnostischen Bedeutung von ANP bei kardialen Dysfunktionen vor.

Was zur Untersuchung kommt:

Als Probe wird unmittelbar nach der Probengewinnung abzentri-

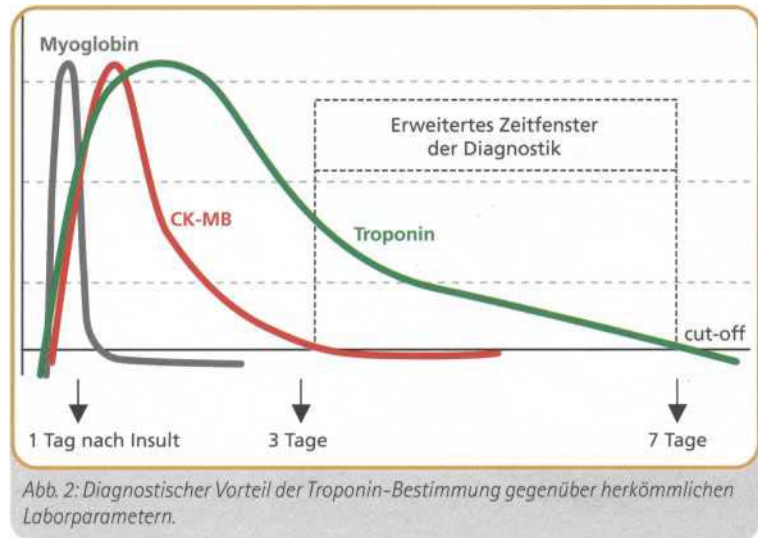


Abb. 2: Diagnostischer Vorteil der Troponin-Bestimmung gegenüber herkömmlichen Laborparametern.

fugiertes **EDTA-Plasma** eingesetzt. Im Vollblut ist ANP extrem labil; ein Konzentrationsabfall erfolgt sehr schnell.

• BNP (brain natriuretic peptide)

Was es ist:

BNP wurde erstmalig aus dem Gehirn von Schweine isoliert (Namensgebung). Nachfolgende zahlreiche in-vitro Studien mit Herzvorhof- und Herzventrikelgewebe haben allerdings gezeigt, dass beim

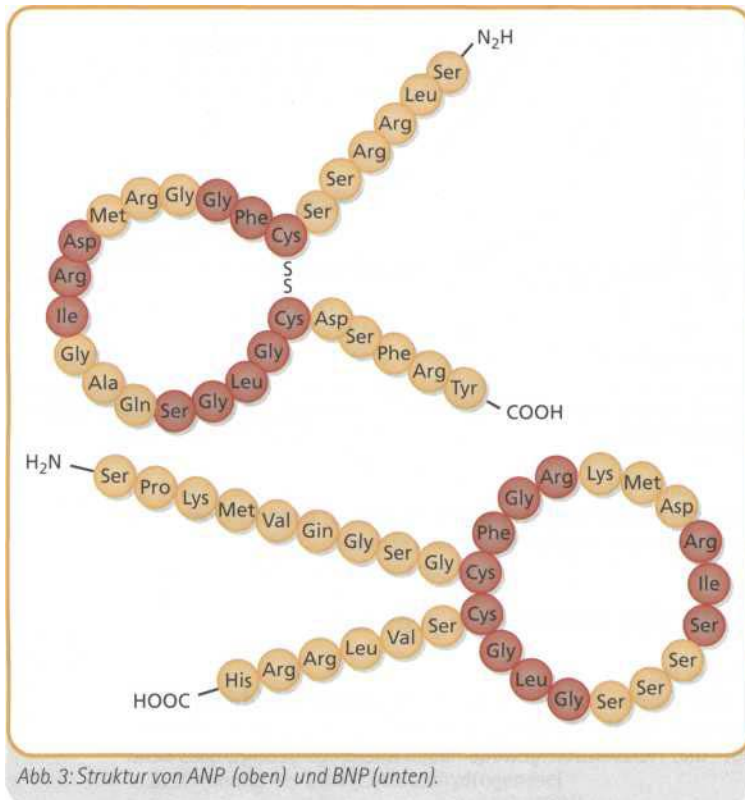


Abb. 3: Struktur von ANP (oben) und BNP (unten).

Menschen der Ventrikel und beim Hund das Atrium die Hauptquelle der kardialen BNP-Synthese und -Sekretion ist.

Was es macht:

Einige Zellen des Herzvorhofgewebes synthetisieren sowohl ANP als auch BNP. BNP wird nicht gespeichert, sondern direkt als Antwort auf den physiologischen Reiz der erhöhten Wandspannung nach seiner Bildung innerhalb von zwei Minuten sekretiert.

Wie es theoretisch diagnostisch nutzbar ist:

Untersuchungen liegen zur diagnostischen Bedeutung von BNP liegen vor allem aus dem humanen Bereich vor. Untersuchungen beim Hund zeigen das die BNP-Plasmakonzentration mit dem Grad der De-

kompensation 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.

Limitierte Einsatzmöglichkeit:

Im Gegensatz zu ANP zeigt BNP weit weniger Homologien zwischen den einzelnen Spezies. Ein routinemäßiger Einsatz von BNP in der Diagnostik ist im Gegensatz zur ANP-bestimmung derzeit für das Tier nicht sehen.

Zusammenfassung

Mit den Parametern Troponin und ANP stehen dem Praktiker Parameter zur Verfügung, die mit labordiagnostischen Mitteln Hilfestellung geben sowohl bei der Diagnose von Herzerkrankungen als auch bei der Stellung von Prognosen und bei der Kontrolle von Therapien.

Troponin ist speziell geeignet bei **Verdacht auf Zellschäden am Herzmuskel**. Die Bestimmung erfolgt im **Serum**. Aufgrund kurzer Halbwertszeiten können nur akute Schäden nachgewiesen werden. Da es sich um ein hochkonserviertes Protein handelt, stellt die Bestimmung im Labor kein Problem dar.

ANP ist ein Funktionsparameter; es werden **veränderte Konzentrationen bei gestörten Druckverhältnissen** nachgewiesen. Die Bestimmung erfolgt im **EDTA-Plasma**, das direkt nach Probenentnahme abzentrifugiert sein sollte. Bei den natriuretischen Peptiden müssen die entwickelten Tests stets vor Einsatz auf Tauglichkeit für die spezielle Tierart untersucht und für jede Tierart validiert werden. Für ANP liegen für den Hund Daten vor. Die Etablierung von Tests, die BNP nachweisen, scheint schwieriger.

Literatur bei den Autoren:

Ruth Klein und Elisabeth Müller
Laboklin GmbH & Co KG,
Prinzregentenstr. 3
97688 Bad Kissingen
info@laboklin.de