

Die Komplexität bei der Verordnung der verschiedenen Herzuntersuchungen

Zu hohe Troponin-Werte

Stéphanie Kohli Ribeiro^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Alain Delabays^b; Dr. med. Camillo Ribí^c;
Prof. Dr. med. Claudio Sartori^a

^a Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne; ^b Service de cardiologie, Hôpital de Morges;

^c Service d'immunologie et allergie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne



Fallbeschreibung

Eine 54-jährige Patientin mit hohem kardiovaskulärem Risiko und vorbekannter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) konsultiert uns aufgrund einer sich verschlimmernden Dyspnoe im Stadium NYHA IV und typischen retrosternalen Schmerzen (RSS). Die körperliche Untersuchung ist unauffällig. In der Laboruntersuchung wird eine signifikante Erhöhung des Troponin-Werts (cTn) (782 ng/l, Grenzwert: 14 ng/l), der Kreatininkinase (CK) (1997 U/l, Grenzwert: 25–140 U/l) und des CK-MB-Werts (MB = «muscle-brain type»; 167 U/l, Grenzwert: >6% der Gesamt-CK) festgestellt. In den vorderen Ableitungen des Elektrokardiogramms (EKG) zeigen sich abgeflachte T-Wellen und bei der transthorakalen Echokardiographie eine normale Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (LVEF) ohne Dyskinesien. Die Koronarangiographie ergibt eine kritische Läsion der linken Arteria interventricularis anterior, die mittels Angioplastik durch die Implantation eines aktiven Stents behandelt wird. Es wird die Diagnose eines Myokardinfarkts ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) gestellt und die Patientin unter Aspirin®, Clopidogrel und Atorvastatin nach Hause entlassen.

Zwei Monate später konsultiert die Patientin uns erneut aufgrund von Atemnot mit atypischen RSS. Der körperliche Untersuchungsbefund und die Vitalparameter sind unauffällig. Bei der Laboruntersuchung stellen wir erhöhte kardiale Biomarker (cTn bei TO 884 ng/l und bei T6 661 ng/l, CK 118 U/l und CK-MB 163 U/l) fest. Das EKG ist normal.

Frage 1: Welche Untersuchung ist in diesem Stadium am wenigsten zielführend?

- a) Eine erneute cTn-Bestimmung
- b) Eine transthorakale Echokardiographie
- c) Eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens
- d) Eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) des Herzens
- e) Eine Koronarangiographie

Angesichts der zweifachen signifikanten cTn-Erhöhung (positive Kinetik) [1] ist eine erneute Bestimmung nicht erforderlich. Die Untersuchung erster Wahl ist eine Koronarangiographie.



Stéphanie Kohli Ribeiro

Die Echokardiographie, MRT und PET-CT des Herzens (Zusammenfassung der Indikationen, Vor- und Nachteile in Tabelle 1) spielen alle eine wichtige Rolle bei der Diagnostizierung von Herzerkrankungen, ermöglichen jedoch nicht deren Behandlung.

Bei dieser Patientin wird nach dem Ausschluss einer Lungenembolie mittels Thorax-CT mit Kontrastmittel und aufgrund des weiterhin erhöhten cTn-Werts nach einer nicht koronar bedingten Herzerkrankung gesucht. Die Resultate der Echokardiographie, der MRT und der PET-CT des Herzens sind unauffällig.

Die übrigen Laborwerte (kleines Blutbild, Kreatinin, Elektrolyte, umfassende Leberwerte, Eisenwert, Bestimmung des C-reaktiven Proteins, Blutsenkungsgeschwindigkeit) liegen mit Ausnahme einer leichten Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und der Laktatdehydrogenase (LDH) im Normbereich.

Frage 2: Mit welchen der folgenden Diagnosen ist eine persistierende cTn-Erhöhung nicht assoziiert?

- a) Mit einer schweren Hypercholesterinämie (SHC)
- b) Mit dem Takotsubo-Syndrom
- c) Mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CNI)
- d) Mit einem zerebrovaskulären Insult (CVI)
- e) Mit einer Hypothyreose

Ausser bei einem Herzinfarkt kann der cTn-Wert auch bei zahlreichen weiteren Erkrankungen erhöht sein (Tab. 2) [2]. Eine Hypercholesterinämie allein gehört nicht dazu, im Gegensatz zu Diabetes, selbst ohne koronare Herzkrankheit.

An das Takotsubo-Syndrom ist bei eindeutigen EKG-Anomalien (typischerweise ausgeprägte ST-Streckenhebungen in den präkordialen und lateralen Ableitungen und/oder darauf folgende ausgeprägte negative T-Wellen und verlängertes QT-Intervall in der Akutphase) mit einer eher moderaten cTn-Erhöhung zu denken. In der Echokardiographie sind (in 82% der Fälle apikale) Dyskinesien festzustellen, die nicht allein dem Versorgungsgebiet einer Koronararterie zuzuordnen sind.

Bei einer CNI liegen die cTn-Werte häufig oberhalb des Referenzbereichs. Infolge des Stresses durch die Entzündung, die Endothelläsionen und die hämodynamischen Veränderungen, die durch Komorbiditäten (wie arterielle Hypertonie, Diabetes, koronare Herz-

Tabelle 1: Herzuntersuchungen: Indikationen, Vor- und Nachteile.

Indikationen	Echokardiographie	Herz-MRT	PET-CT des Herzens	Koronar-CT/CT	Koronarangiographie
Koronare Herzkrankheit	+ / (++) unter Belastung)	++	++	++/	+++
Valvulopathie	++	+			-
Hypertrophe Kardiomyopathie	++	+++	++		-
Takotsubo-Syndrom	+++	+++			++
Myokarditis	+	+++			++
Infiltrative Kardiomyopathie	++	+++	+++		-
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht invasiv / am Krankenbett / geringe Kosten / schnell - Beurteilung der Viabilität des Myokards mittels Belastungsechokardiographie (pharmakologisch oder physisch) - Beurteilung der Herzklappen und des Lungendrucks 	<ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Viabilität des Myokards - Hochauflösende anatomische Darstellung und Daten zum Blutfluss - Quantifizierung des Volumens der rechten Herzkammer und der Ejektionsfraktion - Keine Strahlenbelastung 	<ul style="list-style-type: none"> - Kürzere und strahlenärmere Untersuchung als bei üblichen nuklearmedizinischen Untersuchungen - Messung des absoluten Myokardflusses - Kann mit dem Kalzium-Score kombiniert werden, der das kardiovaskuläre Risiko vorhersagt 	<ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Darstellung der Gefässe und arteriosklerotischen Läsionen 	<ul style="list-style-type: none"> - Endgültige Diagnosestellung und Behandlung der koronaren Herzkrankheit - Darstellung einer komplexen Herzanatomie und Anwendung bei bestimmten perkutanen Eingriffen - Messung der «fractional flow reserve» (FFR) möglich (invasive hämodynamische Messung der fraktionellen Flussreserve)
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> - Eingeschränkte Bildqualität, je nach Patientenanatomie - Bedienerabhängig 	<ul style="list-style-type: none"> - Klaustrophobie - Kontraindikationen: Bestimmte Herzschrittmacher oder andere implantierte Materialien; Gadolinium bei Niereninsuffizienz - Nur bei Sinusrhythmus empfohlen, bei qualitativ hochwertigen Bildern eher langsam - Zugang und Erfahrung beschränkt 	<ul style="list-style-type: none"> - Verfügbarkeit - Teurer als andere Untersuchungen - Ausschliesslich pharmakologischer Belastungstest möglich - Strahlenbelastung 	<ul style="list-style-type: none"> - Hochauflösendes CT erforderlich (64-Zeilen-CT) - Keine detaillierte Darstellung der Anatomie der distalen Gefässe - Strahlen- und Kontrastmittelbelastung 	<ul style="list-style-type: none"> - Invasiv - Risiken: vaskulärer Zugang, Kontrastmittel (Niereninsuffizienz, Allergien) - Strahlenbelastung - Keine gute anatomische 3D-Darstellung

Tabelle 2: Situationen ausser Herzinfarkt, in denen die cTn-Werte erhöht sind.

Herzerkrankungen	Extrakardiale Erkrankungen
Herzinsuffizienz	Lungenembolie, pulmonale Hypertonie
Persistierende Tachy- oder Bradyarrhythmien	Aortendissektion
Hypertensive Krise	Sepsis, Infektion, Schock, Hypotonie
Myokarditis	Chronische Niereninsuffizienz
Takotsubo-Syndrom	Schwere Anämie
Koronarer Vasospasmus	Ateminsuffizienz
Kardiomyopathien (hypertrophe, valvuläre)	Schlaganfall, SAB (Subarachnoidalblutung)
Infiltrative Erkrankungen (Amyloidose, Sarkoidose usw.)	Diabetes
Stabile koronare Herzkrankheit	Sehr starke körperliche Belastung
Koronardissektion oder -embolie	Chemotherapie (Anthrazykline), Schlangengift
Eingriffe am Herzen (Koronarangiographie, Biopsie, Bypass, Kardioversion usw.)	Myopathien, Rhabdomyolyse
Defibrillatorschock	Hypothyreose
Herzkontusion	Hochdosierte Biotineinnahme (falsch positive Werte beim cTn-Test)

krankheit) begünstigt werden, die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, den gestörten Kalzium-Phosphat-Haushalt sowie wahrscheinlich aufgrund der direkten Toxizität des Harnstoffs setzen die Herzmuskelzellen cTn frei.

Bei akuten ischämischen oder hämorrhagischen CVI kann im Zusammenhang mit einer Stimulation des autonomen Nervensystems durch den Hypothalamus und einem Anstieg der zirkulierenden Katecholamine eine moderate cTn-Erhöhung (um bis zu 27%) auftreten.

Auch eine Hypothyreose kann in geringerem Masse mit einer cTn-Erhöhung assoziiert sein, insbesondere im Zusammenhang mit einer erhöhten Gefässermeabilität, einer Proteinextravasation ins Interstitium (Myxödem) und Muskelläsionen, vor allem kardialen.

Bei der erneuten Anamnese berichtet die Patientin von leichten Schmerzen und progressiver Muskelschwäche in den letzten Monaten, aufgrund derer sie hin und wieder auf einen Gehwagen angewiesen ist, weshalb wir eine Myopathie vermuten.

Frage 3: Welche Untersuchung ermöglicht bei einer Myopathie am besten die Unterscheidung zwischen reinen Skelettmuskelschäden und Herzmuskelschäden??

- a) Anhand der CK
- b) Anhand des CK-MB-Werts
- c) Mittels cTnT, einem Troponin-T-Test der ersten Generation
- d) Mittels hs-cTnT, einem hochsensitiven Troponin-T-Test
- e) Mittels hs-cTnI, einem hochsensitiven Troponin-I-Test

Die Bestimmung der CK und des CK-MB-Werts weist eine geringere Sensitivität auf als die Troponin-Tests. Zur Erinnerung: Der Troponin-Komplex besteht aus drei Untereinheiten: Troponin T (cTnT), Troponin I (cTnI) und Troponin C. Die kardialen Troponine sind Regulatorproteine, welche die durch Kalzium mediierte Interaktion von Aktin und Myosin kontrollieren. Lediglich cTnT und cTnI sind spezifische kardiale Isoformen.

Im Gegensatz zu den cTnT-Tests der ersten Generation wurde bei den Folgegenerationen und insbesondere beim hs-cTnT-Test, die Spezifität des Detektionsantikörpers in Bezug auf den Herzmuskel erhöht, um eine Kreuzreaktivität zwischen dem Troponin T des Herzes und des Skelettmuskels zu verhindern. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (2018) empfiehlt einen hochsensitiven Troponin-T-Test (hs-cTnI- oder hs-cTnT-Test).

Mehrere Studien haben jedoch bei Patienten mit Myopathien eine Erhöhung beim hs-cTnT- (durch Detektion einer fetalen Isoform von cTnT, die von erkrankten, entzündeten und abheilenden Skelettmuskeln exprimiert werden soll), jedoch nicht beim hs-cTnI-Test festgestellt, was auf eine höhere Spezifität des hs-cTnI-Tests in Bezug auf den Herzmuskel schliessen lässt [3–4]. Somit spräche eine Erhöhung der hs-cTnT-Testwerte ohne Erhöhung beim hs-cTnI-Test für eine Beeinträchtigung der Skelett- und nicht der Herzmuskulatur.

Im «Centre hospitalier universitaire vaudois» (CHUV), und somit bei dieser Patientin, kommt der hs-cTnT-Test zur Anwendung. Vor diesem Hintergrund führen wir bei unserer Patientin den hs-cTnI-Test durch, der negativ ausfällt, was auf eine Myositis ohne Herzbeteiligung schliessen lässt.

Frage 4: Welche Untersuchung ist am ehesten indiziert, um bei der Diagnosestellung voranzukommen?

- a) Eine erneute CK-Bestimmung
- b) Die Suche nach spezifischen Autoantikörpern zum Screening auf Myositiden oder entzündliche Myopathien (EM)
- c) Ein Magnetresonanztomographie (MRT) der Muskulatur
- d) Eine Elektroneuromyographie (ENMG)
- e) Eine Muskelbiopsie

Anhand der CK-Bestimmung können die Krankheitsaktivität und das Ansprechen auf die Therapie beurteilt, jedoch nicht die Ursache präzisiert werden [5]. In 50–60% der EM-Fälle sind Autoantikörper nachweisbar (die wichtigsten sind: Jo1, PL7, PL12, SRP, Mi2, Ku, PMScl, Scl70 und anti-HMGCR). Diese ermöglichen es, entsprechend ihrer Spezifität und über das klinische Erscheinungsbild hinaus, eine Diagnose zu stellen. Ihr Fehlen schliesst die entsprechende Diagnose jedoch nicht aus. Anhand eines MRTs können die Muskelbeschaffenheit dargestellt, die Biopsiebereiche mit dem höchsten diagnostischen Potenzial ermittelt und Differenzialdiagnosen bei EM abgeklärt werden. Die ENMG kann neurologische Erkrankungen ausschliessen und das Vorliegen von EM, jedoch ohne Präzisierung der Ursache, nachweisen. Eine Muskelbiopsie ist der Goldstandard zur Unterscheidung verschiedener EM-Formen.

Bei unserer Patientin sind die Resultate der Testreihe auf spezifische EM-Antikörper negativ. Im ENMG werden kurze, kleine, mehrphasige Aktionspotenziale mit geringer Amplitude, Fibrillationspotenziale im ruhenden Muskel sowie hochfrequente und bizarre Entladungen festgestellt. Dies stimmt mit der charakteristischen EM-Trias überein. Die Biopsie des Musculus biceps brachii ergibt eine schwere Myositis mit entzündlichem endomysialem und perinekrotischem Infiltrat (CD8⁺-Lymphozyten und Makrophagen) mit Befall der Muskelfasern und diffuser HLA-I-Expression.

Frage 5: Was ist Ihre Diagnose?

- a) Endokrine Myopathie
- b) Dermatomyositis
- c) Myositis-Overlap-Syndrom
- d) Einschlusskörpermyositis
- e) Polymyositis

Die Differentialdiagnosen bei Myopathien sind in Tabelle 3 aufgeführt. In unserem Fall handelt es sich um eine entzündliche Myositis, da eine infektiöse, toxische oder metabolische Ursache (insbesondere eine Hypo- oder Hyperthyreose) durch die vorangegangenen Untersuchungen zuverlässig ausgeschlossen werden konnten.

Tabelle 3: Ätiologien und Differenzialdiagnosen bei Myopathien.

Infektiöse Myopathie	
Viral	Influenza, Parainfluenza, Coxsackie-Virus, HIV, EBV, CMV, Adenovirus usw.
Bakteriell	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Borrelia burgorferi</i> usw.
Parasitär	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Toxocara canis</i> , Zystizerkose (<i>Taenia solium</i>), Trichinellose (<i>Trichines</i>)
Medikamentöse oder toxische Myopathie	
	Statine, Malariamedikamente, Colchicin, Ciclosporin A ..., OH, Kokain, Heroin
Endokrine Myopathie	
	Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypercortisolismus
Inflammatorische Myopathie	
	Polymyositis und Myositis bei Overlap-Syndrom, Dermatomyositis, Einschlusskörpermyositis, immunvermittelte nekrotisierende Myopathien, Myositis im Rahmen einer Vaskulitis
Metabolische und mitochondriale Myopathie	
Muskeldystrophie und kongenitale Myopathie	

Aufgrund fehlender Hautmanifestationen sowie einer hohen T-Lymphozyten-Konzentration in der Biopsie ist die Diagnose einer Dermatomyositis unwahrscheinlich, bei der üblicherweise eher eine Kapillaritis mit Muskelschämie als ein direkter Myozytenbefall festgestellt wird. Da sonstige Beschwerden (insbesondere eine interstitielle Pneumopathie oder ein Hautbefall) und Autoantikörper fehlen, ist ein Myositis-Overlap-Syndrom, wie beispielsweise das Antisynthetase-Syndrom, unwahrscheinlich. Es liegen keine histologischen Argumente für eine Einschlusskörpermyositis vor, die, wie ihr Name sagt, durch Einschlusskörper (elektronenmikroskopisch sichtbar) bestehend aus «rimmed vacuoles» mit Amyloideinlagerungen und Tubulofilamenten gekennzeichnet ist.

Wir diagnostizieren bei dieser Patientin eine Polymyositis, die für die CK-, CK-MB- und hs-cTnT-Wert-Erhöhung verantwortlich ist, ohne Evidenz für eine Herzbeteiligung (hs-cTnI-Test und Herzuntersuchungen negativ). Eine orale Prednisonbehandlung wird eingeleitet mit gutem klinischen Verlauf sowie Besserung und schliesslich Normalisierung der Laborwerte.

Diskussion

Polymyositiden machen 10–20% der EM bei Erwachsenen aus. Sie sind durch eine über einige Wochen oder Monate hinweg zunehmende symmetrische proximale

Muskelschwäche (Schulter- und Beckengürtel sowie Axialmuskeln) gekennzeichnet.

Überdies wird die Diagnose aufgrund erhöhter CK-Werte (bis über das 50-Fache der Norm), fehlender Hautbeteiligung in Form eines heliotropen Erythems, Myositisanzeichen im ENMG und/oder MRT sowie eines charakteristischen Histologiebefunds (siehe oben) gestellt. Pathophysiologisch gesehen handelt es sich um eine direkte Zytotoxizität autoreaktiver CD8⁺-T-Lymphozyten, die sich gegen die Muskelfasern richten.

Initial beruht die Behandlung hauptsächlich auf einer Prednisongabe (Initialdosis 1 mg/kg/Tag), die bei Monotherapie in 80% der Fälle ein partielles und in lediglich 10–33% der Fälle ein vollständiges Ansprechen zur Folge hat. Bei Kortikoidresistenz oder -abhängigkeit wird Prednison in Kombination mit einem Immunsuppressivum, hauptsächlich subkutan appliziertem Methotrexat, verabreicht. Intravenöse Immunglobulingaben sind auf schwere Fälle beschränkt, die nicht auf die konventionelle Behandlung ansprechen. Sie können eine spektakuläre Wirkung zeigen, die jedoch nach einigen Wochen nachlässt. Die parallele Ausübung einer leichten körperlichen Aktivität soll die Symptome bessern.

Bei 10–15% der Patienten mit neu diagnostizierter Polymyositis (25% bei Dermatomyositis) wird innerhalb von fünf Jahren Krebs diagnostiziert.

Der Verlauf ist durch häufige Rückfälle (33–80% in zwei bis fünf Jahren) und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75–94% gekennzeichnet.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Mair J, Lindahl B, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M, et al. What to do when you question cardiac troponin values. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(6):577–86.
- McCarthy CP, Raber I, Chapman AR, Sandoval Y, Apple FS, Mills NL, et al. Myocardial Injury in the Era of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: A Practical Approach for Clinicians. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):1034–42.
- Ittoo D, Jones A, Lecky B, Neithercut D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2411–20.
- Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, et al. Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(14):1540–9.
- Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med*. 2016;280(1):39–51.

Korrespondenz:
Stephanie Kohli Ribeiro,
dipl. Ärztin
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
Médecine interne
Rue du Bugnon 46
CH-1005 Lausanne
stephanie.ribeiro[at]chuv.ch

Antworten:

Frage 1: a. Frage 2: a. Frage 3: e. Frage 4: e. Frage 5: e.