

## Symposia

### Nieuwe ontwikkelingen in de cardiobiochemie

Organisator en voorzitter: Mevr. Prof. dr. M. P. van Diejen-Visser, Maastricht

#### Vroegdiagnostiek van ischemische myocardschade

R.J. de WINTER

*Afdeling Cardiologie, AMC, Amsterdam*

Patiënten met typische klachten van pijn op de borst als gevolg van myocardischemie kunnen myocardische schade ontwikkelen als de ischemie lang duurt en/of ernstig en uitgebreid is. De ischemie moet ongeveer 20-30 minuten hebben bestaan voordat de beschadiging op gang komt. Uiteindelijk lekken intracellulaire moleculen naar het interstitium en het perifere bloed. Alhoewel de combinatie van typische klachten en karakteristieke veranderingen op het opname-ECG daar al op duiden, wordt de definitieve diagnose myocardbeschadiging pas gesteld wanneer marker release is gedocumenteerd. Toch wordt de beslissing tot het starten van reperfusetherapie (trombolysie behandeling of primaire PTCA) genomen onafhankelijk van marker diagnostiek omdat die pas later betrouwbaar is. Ook de beslissing tot opname van een patiënt met pijn op de borst wordt gebaseerd op anamnese, aanwezigheid van risicofactoren en opname-ECG. Dit betekent dat de praktische betekenis van vroegdiagnostiek met behulp van markers vooral is gelegen in uitsluitingsdiagnostiek. Daarom is vroege sensitiviteit van een bepaalde marker mogelijk minder relevant dan specificiteit of negatief voorspellende waarde (NPV). Voor de vroegdiagnostiek van myocardbe-

schadiging bestudeerden wij de diagnostische waarde van myoglobine, CK-MB<sub>massa</sub> en troponine T in een groep van 309 patiënten die zich met pijn op de borst presenteerden op onze Eerste Hart Hulp. We toonden aan dat de sensitiviteit en specificiteit van deze markers snel verandert in de eerste uren na het begin van de klachten. Verder worden sensitiviteit en specificiteit beïnvloed door gemiddelde infarctgrootte van de bestudeerde populatie en de gekozen referentiewaarden. De NPV van myoglobine was beter dan van CK-MB<sub>massa</sub> en troponine T, maar het verschil was klein en van korte duur. Het aantonen van kleine myocardbeschadigingen bij patiënten die niet voldeden aan de definitie van hartinfarct was even goed mogelijk met opeenvolgende CK-MB<sub>massa</sub> metingen als met troponine T. Gezien de kleine verschillen in vroege sensitiviteit en specificiteit van deze drie markers wordt de keuze voor één bepaalde marker voor diagnostiek op een Eerste Hart Hulp vooral bepaald door andere factoren zoals kosten, analyzers, personeel en turnaround time. Ook lijkt er behoefte aan standaardisatie van assays, referentiewaarden en optimale timing van marker metingen.

#### Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction

J.F.C. GLATZ

*EUROCARDI Study Team, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM)*

Heart-type fatty acid-binding protein (FABP) is a newly introduced plasma marker of acute myocardial infarction (AMI). The plasma kinetics of FABP (15 kD) closely resemble those of myoglobin (18 kD) in that elevated plasma concentrations are found within 3 h after AMI and return to normal generally within 12 to 24 h. This makes both myoglobin and FABP useful biochemical markers for the early assessment or exclusion of AMI. The myocardial tissue content of FABP (0.5 mg/g) is 5-fold lower than that of myoglobin (2.5 mg/g), but the reference plasma concentration of FABP (ca. 2 µg/l) is about 15-fold lower than that of myoglobin (ca. 32 µg/l), together suggesting a superior performance of FABP for the early detection of AMI. Results from a recently completed multicentre study comprising 4 European hospitals (*EUROCARDI*) indeed show a higher diagnostic sen-

sitivity as well as specificity for FABP when compared to myoglobin. FABP also appears a useful plasma marker for the estimation of myocardial infarct size (*Br Heart J* 1994; 71: 135-40), with a low variation in cardiac tissue content (*Clin Chem* 1996; 42: 337-9) allowing an accurate expression of infarct size in gram-equivalents of lost heart muscle. Finally, the differences in contents of myoglobin and FABP in heart and skeletal muscles and their simultaneous release upon muscle injury allow the plasma ratio of myoglobin/FABP to be applied for discrimination of myocardial (ratio 5) from skeletal muscle injury (ratio 20-70) (*Circulation* 1995; 92: 2848-54). Rapid and sensitive immunochemical assay systems for FABP in plasma are now being developed (e.g. an FABP immunosensor) and soon will enable the introduction of this marker in clinical practice.

## **Beperking van de spierschade na een hartinfarct door middel van remming van het complementsysteem**

W.TH. HERMENS

*Cardiovasculair Research Instituut, Maastricht*

Zowel uit dierexperimenteel als uit klinisch onderzoek is de laatste jaren gebleken dat de ontstekingsreactie na het acute myocardinfarct, met name de daarbij optredende activatie van het complementsysteem, een belangrijke determinant is van de uiteindelijke spierschade. In de late fase van het hartinfarct (>12 uur na het ontstaan) lijken reacties die normaal een spoedige wondheling bevorderen hun doel voorbij te schieten en onvervangbare hartspiercellen op te ruimen die in feite nog levensvatbaar waren. In de vroege fase van het hartinfarct blijkt remming van het complementsysteem te leiden tot een vermindering van de z.g. reperfusie-schade, een acute beschadiging van celmembranen, die optreedt zodra de afgesloten coronairarterie weer doorgankelijk wordt gemaakt. Recent onderzoek op dit gebied, dat o.a. in Maastricht werd verricht in de hond, zal worden besproken. Daarbij wordt vooral aandacht gevraagd voor het

gevaar dat interventies die zijn gericht op beperking van de ontstekingsreactie na een acuut hartinfarct de hartspierschade niet verminderen maar alleen uitstellen.

Een studie in patiënten die binnenkort begint zal worden besproken. In deze studie zal de late activatie van het complementsysteem worden geremd door intraveneuze toediening van C1-esterase remmer (C1-inh), een eiwit dat wordt verkregen uit menselijk plasma. Daarbij worden myocardiale merkeiwitten gebruikt met een laag molecuulgewicht, zoals myoglobine en fatty acid-binding protein. Uit de snelle uitstorting van deze eiwitten in plasma gedurende de eerste 6-9 uur na het ontstaan van het infarct wordt de uiteindelijke spierschade voorspeld. Daarna wordt behandeld met C1-inh en wordt nagegaan of de werkelijk gevonden hartspierschade inderdaad kleiner is dan de voorspelde schade.

## **Cumulative troponin T release in patients treated with or without thrombolytic therapy**

M.P. VAN DIEIJEN-VISSER

*Department of Clinical Chemistry, Academic Hospital Maastricht*

For troponin T a characteristic biphasic change in plasma concentration has been described, especially in patients with early reperfusion after thrombolytic therapy. The present study is the first study comparing the cumulative quantity of troponin T released by the heart during the first 168 hours after acute myocardial infarction, both in patients treated with thrombolytic therapy (n=16) and in patients not treated with thrombolytic therapy (n=7). Patients treated with thrombolytic therapy were divided into two groups, reperfused (n=9) and non-reperfused (n=7). The patients not treated with thrombolytic therapy showed no spontaneous early reperfusion as judged from clinical symptoms. The cumulative troponin T release, a cardiac protein that is largely bound to myofibrillar structures, was compared to the cumulative release of the cytoplasmic cardiac enzymes creatine kinase (CK) and hydroxy butyrate dehydrogenase (HBDH). Cumulative release, i.e. infarct size, was calculated using a two-compartment model for circulating proteins. Mean tissue contents of 156 U/g for HBDH, 2163 U/g for CK and 234 mg/g for troponin T were used to express infarct size

in gram-equivalents of healthy myocardium per liter plasma (g-eq/l). Release rate was represented by the ratio of cumulative quantities released in 10 hours and 72 hours for CK and HBDH and in 10 hours and 168 hours for troponin T.

### *Conclusions:*

- CK and HBDH release was completed within 72-100 hours, whereas troponin T release was still increasing after 168 hours.
- Although plasma time concentration curves and release rates of troponin T differed significantly between the patient groups, after 168 hours the cumulative troponin T release was only 6-8% of the cardiac enzyme release for all patients and correlated well with cumulative cardiac enzyme release.
- HBDH-release rate in patients treated with streptokinase, both reperfused and unreperfused, is significantly higher than in patients not treated with streptokinase and without spontaneous reperfusion. A comparable trend, although not significant, is seen for the other markers. This pilot study indicates a direct effect of the thrombolytic agent on the release rate of the different markers.