

Parallele Bestimmung der Aktivitäten von Creatinkinase und Creatinkinase-Isoenzym-MB zur Diagnose des akuten Myokardinfarktes

E. W. Schmidt, W. Bender und A. Wellstein

Institut für Laboratoriumsmedizin, Stadt Krankenhaus Rüsselsheim

Zusammenfassung:

Bei 70 Patienten mit klinisch und elektrokardiografisch gesichertem, akutem, transmuralen Myokardinfarkt wurde die Aktivität der Creatinkinase (CK) und des Creatinkinase-Isoenzym-MB gemessen. Innerhalb der ersten 48 Stunden nach Klinikaufnahme fand sich eine Treffsicherheit von 100% für Gesamtcreatinkinase und Creatinkinase-MB. Innerhalb der ersten 12 Stunden sank die Treffsicherheit der Gesamtcreatinkinase auf 61%, wenn eine Grenze von ≥ 100 U/l für die Gesamt-CK festgelegt wurde. Mit der Creatinkinase-MB wurde bei 78% der Patienten die Diagnose bestätigt. Bei 30 Patienten mit klinisch und elektrokardiografisch ausgeschlossenen Myokardinfarkt ergab die Bestimmung der Creatinkinase-MB-Aktivität bei Skelettmuskelpolytrauma, Schlafmittelintoxikationen und maligner Hyperthermie pathologische Werte. Die Trenngrenze für die relative Creatinkinase-MB-Aktivität in bezug auf Myokardinfarkt betrug 6,8% der Gesamtcreatinkinaseaktivität. Die relative Creatinkinase-MB-Aktivität versagte bei Schlafmittelintoxikationen. Richtig negative Ergebnisse wurden mit der Creatinkinase-MB bei 70% der Patienten ohne Myokardinfarkt gefunden, während die Gesamtcreatinkinase nur bei 21% der Fälle richtig anzeigte.

Schlüsselwörter:

Creatinkinase – Creatinkinase-MB – Relative CK-MB-Aktivität – Myokardinfarkt – Schlafmittelintoxikation

Summary:

Creatinkinase and creatinkinase-isoenzyme MB activities were measured in 70 patients suffering from acute transmural myocardial infarction confirmed by clinical and ecg investigation. During the first 48 h after the stroke the sensitivity either of creatinkinase and creatinkinase MB was found to be 100%. Within the first 12 h the sensitivity of creatinkinase decreased to 61% if borderline activities ≥ 100 U/l were evaluated. Creatinkinase MB activities could confirm the diagnosis in 78% of cases. In 30 patients having definitely no myocardial infarction significant creatinkinase MB activities were observed in skeletal muscle polytrauma, hypnotica intoxication and malignant hyperthermia. The limit of relative creatinkinase-MB activity with respect to myocardial infarction was 6.8% of the total creatinkinase activity. The relative creatinkinase MB activity was useless in case of hypnotica intoxication. Correctly negative results were found in 70% of the patients without myocardial infarction with creatinkinase MB, whereas total creatinkinase activity was normal only in 21% of the cases.

Key words:

Creatinkinase – Creatinkinase MB – Relative creatinkinase MB activity – Myocardial infarction – Hypnotica intoxication

Das Elektrokardiogramm leistet als diagnostisches Hilfsmittel nur in der Hand des Erfahrenen den entscheidenden Beitrag zur Diagnosesicherung. Bei Schenkelblockbildern, Reinfarkt und vorausgegangener Digitalisierung kann die Interpretation des EKGs auch für den Kardiologen schwierig oder auch unmöglich sein. Für die Frühdiagnose des transmuralen Myokardinfarktes bietet sich daher die organspezifische Enzymdiagnostik an (7, 12, 16). Die Messung der Gesamtcreatinkinaseaktivität ist mit verschiedenen Nachteilen verbunden. Die Grenzaktivität von 50 U/l (13) wird schon bei leichter, körperlicher Aktivität überschritten. Erhebliche Enzymentgleisungen werden bei intramuskulären Injektionen, bei Schlafmittelintoxikationen, bei peripheren arteriellen Embolien sowie bei allen Formen des hypoxischen Schocks und bei Polytrauma gesehen (15). Auch bei transmuralen Myokardinfarkt werden hohe Gesamtcreatinkinaseaktivitäten beobachtet. Eine eindeutige Zuordnung ist daher zumindest beim bewußtlosen Infarktpatienten nicht möglich. Immerhin läßt sich durch die Festlegung eines Grenzwertes von 100 U/l für die Gesamtcreatinkinaseaktivität die Spezifität der Methode für die Diagnose des Myokardinfarktes verbessern (15).

Methoden

Es wurden 70 Fälle mit klinisch und elektrokardiografisch gesichertem, akutem, transmuralen Myokardinfarkt ausgewertet. Außerdem kamen 30 Patienten mit sicher ausgeschlossenem Myokardinfarkt zur Untersuchung. Die Messung von Gesamtcreatinkinaseaktivität und Creatinkinase-MB erfolgte im optimierten kinetischen Test (2), als CK-MM-Inhibitor wurde bei der Creatinkinase-MB Anti-MM von der Ziege eingesetzt. Bei allen Patienten wurde ferner die Aktivität der alpha-HBDH im optimierten Test gemessen. Alle Bestimmungen wurden am Eppendorf-Enzymmeßplatz 50/80 mit temperierbarem Küvettenhalter, Schreiber und Enzymrechner durchgeführt. Meßwellenlänge 334 nm. Photometerleerwert ≤ 4 U/l. Haemolytische Sera (14) wurden verworfen. Bei Fällen mit extrakardialen Ursprung der Creatinkinase-MB wurde zusätzlich die Isoenzymverteilung mit dem Präzipitationstest (8) untersucht.

Ergebnisse

1. Treffsicherheit von CK und CK-MB bei Herzinfarkt innerhalb der ersten 48 Stunden

Bei 70 Patienten mit klinisch und elektrokardiografisch gesichertem, akutem, transmuralen Myokardinfarkt wurde die Treffsicherheit des Creatinkinase-Isoenzym-MB untersucht. Innerhalb der ersten zwei Tage nach Klinikaufnahme ergab sich (Tabelle 1) bei allen Patienten sowohl mit der Gesamtcreatinkinase als auch mit der Creatinkinase-MB die richtige Diagnose. Es ist aber erkennbar, daß die Gesamtcreatinkinase der Creatinkinase-MB im Hinblick auf richtige positive Ergebnisse

Tab. 1:

Richtig positive Ergebnisse bei klinisch und elektrokardiografisch gesichertem, akutem, transmuralen Myokardinfarkt (n = 70). Innerhalb 48 Stunden nach Aufnahme.

Parameter	Zahl d. Fälle mit richt. Diagnose	%	Zahl d. richt. pos. Ergebnisse	%
n	70	100	139	100
CK gesamt ≥ 100 U/l	70	100	109	78
CK-MB	70	100	125	90

unterlegen ist. Bei 139 Einzelmessungen lieferten 90% der Creatinkinase-MB-Bestimmungen und 78% der Gesamtcreatinkinasemessungen richtig positive Ergebnisse.

2. Treffsicherheit bei Herzinfarkt innerhalb der ersten 12 Stunden

Innerhalb der ersten 12 Stunden nach Klinikaufnahme stellten wir bei 54 Patienten mit der Creatinkinase-MB bei über 75% der Kranken (Tabelle 2) die richtige Diagnose, während die Gesamtcreatinkinase nur bei 61%, also etwas mehr als der Hälfte der Patienten, signifikant erhöht war. Bezogen auf die Gesamtzahl der Messungen ergibt sich das gleiche Bild. 58% richtig

Tab. 2:

Richtig positive Ergebnisse bei klinisch und elektrokardiografisch gesichertem, akutem, transmuralen Myokardinfarkt (n = 54). Innerhalb 12 Stunden nach Aufnahme.

Parameter	Zahl d. Fälle mit richt. Diagnose	%	Zahl d. richt. pos. Ergebnisse	%
n	54	100	62	100
CK gesamt ≥ 100 U/l	33	61	36	58
CK-MB	43	78	47	76

positiven Ergebnissen mit der Creatinkinase stehen 76% richtige Ergebnisse mit der Creatinkinase-MB gegenüber.

Sechs Infarktpatienten, deren EKG in den ersten 12 Stunden noch keinerlei infarkttypische Veränderungen zeigte, hatten bereits eine deutliche Gesamtcreatinkinaseentgleisung zu diesem Zeitpunkt. Die Creatinkinase-MB-Aktivität war noch bei weiteren zwei Patienten erhöht.

3. Untersuchungen bei sonstigen Krankheitsbildern

Bei hypoxaemischen Schock, Lungenembolien, Schlafmittelintoxikationen, peripheren Embolien und intramuskulären Injektionen ist die Gesamtcreatinkinase als Folge des Austritts von Creatinkinase-MM aus dem Skelettmuskel erhöht, dagegen ist die Creatinkinase-MB nur ausnahmsweise pathologisch verändert und bietet in seltenen Fällen ein differentialdiagnostisches Problem. Bei massivem Skelettmuskeluntergang kann die Spurensaktivität von Creatinkinase-MB aus der Skelettmuskulatur im Plasma zu meßbaren Aktivitäten führen (7, 9, 10). Da bei kardiogenem Schock die eventuell vorhandene Creatinkinase-MB-Aktivität aus dem Skelettmuskel zumindest qualitativ nicht zu einer Fehlinterpretation führt, wurden ausschließlich Patienten erfaßt, die klinisch und elektrokardiografisch sicher keinen akuten Myokardinfarkt durchgemacht hatten.

Der Anteil der richtig negativen Diagnosen bei 30 Patienten betrug (Tabelle 3) bei Verwendung der Gesamtcreatinkinase nur gut ein Fünftel der Fälle, während bei Verwendung der Creatinkinase-MB bei 70% der Patienten ein Myokardinfarkt ausgeschlossen werden konnte. Bei Berücksichtigung der Einzelmessungen stehen 25% richtigen Ergebnissen mit der Gesamtcreatinkinaseaktivität 50% richtig negative Ergebnisse mit der Creatinkinase-MB gegenüber.

Bei den Patienten ohne Myokardinfarkt wurden die in der Tabelle 4 dargestellten Diagnosen gestellt. Dabei ergibt sich, daß bei Schlafmittelintoxikationen, bei Polytrauma mit Contusio cordis, bei renaler tubulärer Azidose sowie bei maligner Hyperthermie mit dem Auftreten von Creatinkinase-MB ohne Bezug auf ein Infarktereignis gerechnet werden muß.

Zur Klärung der Diagnose wurde hier die Bestimmung der relativen Creatinkinase-MB-Aktivität, bezogen auf die Gesamtaktivität, vorgeschlagen (6, 10, 17). Der Quotient Creatinkinase-MB:Gesamtcreatinkinase ist nach eigenen Feststellungen an 56 Patienten mit akutem, transmuraalem Myokardinfarkt, unabhängig vom Zeitpunkt der Probenahme, bei 99% aller Messungen größer als 6,8%. Die relativen Creatinkinase-MB-Aktivitäten bei unseren Patienten waren log-normal verteilt. Bei Skelettmuskelzerstörungen ohne Myokardbeteiligung liegt die relative Creatinkinase-MB-Aktivität unter 6,8%.

Tab. 3:

Richtig negative Ergebnisse bei Patienten mit klinisch und elektrokardiografisch sicher ausgeschlossenen Myokardinfarkt (n = 30).

Parameter	Zahl d. Fälle mit richt. Diagnose	%	Zahl d. richt. neg. Ergebnisse	%
n	30	100	59	100
CK gesamt ≥ 100 U/l	8	21	14	25
CK-MB \varnothing	21	70	27	49

Tab. 4:

Diagnosen der Patienten ohne Myokardinfarkt, Fallzahlen und durchschnittliche relative Creatinkinase-MB-Aktivität.

Diagnosen	n (Fälle)	n (Messungen)	s durchschnittl. rel. CK-MB (%)
Tabletten-intox.	2	6	7,9
Lungenembolie	7	10	negativ
Polytrauma	2	6	4,9
Art. Embolie	2	3	negativ
Mes. thrombose	1	2	negativ
Exsiccose	1	2	negativ
Maligne Hyp.	4	13	4,6
Renale tub. Ac.	1	4	4,7
Funktionelle Herzbeschwerden	10	10	negativ

Diskussion

Innerhalb der ersten 48 Stunden nach Klinikaufnahme konnte bei allen von uns untersuchten 70 Patienten mit gesichertem, akutem, transmuraalem Myokardinfarkt die Diagnose sowohl durch die Gesamtcreatinkinase- als auch durch die Creatinkinase-MB-Aktivität bestätigt werden. Darüber hinaus zeigt die Analyse der 139

Einzelmessungen eine deutlich höhere Treffsicherheit der Creatinkinase-MB, die wahrscheinlich auf das im Mittel gegenüber der Creatinkinase-MB 4 Stunden verspätete Ansteigen der Gesamtcreatinkinaseaktivität im Plasma (6) zurückzuführen ist. Wir haben deshalb bei 54 Patienten in der diagnostisch interessanten Frühphase innerhalb der ersten 12 Stunden nach Klinikaufnahme, die bei 62 Einzelmessungen ermittelten Aktivitäten von Creatinkinase und Creatinkinase-Isoenzym-MB untersucht und fanden, daß der Prozentsatz erhöhter Gesamtcreatinkinaseaktivitäten deutlich geringer war als der des Isoenzyms MB. Ähnliche Beobachtungen liegen von anderen Untersuchern (5,9) vor, die bei 250 Patienten mit akutem Myokardinfarkt nur in einem Fall keine Creatinkinase-MB-Aktivität fanden. Auch mit nicht immunologischen Methoden werden ähnliche Ergebnisse berichtet (11).

Die Creatinkinase-MB ist im Hinblick auf richtig positive Ergebnisse der Gesamtcreatinkinasebestimmung in der Frühphase des akuten, transmuralen Myokardinfarktes in jedem Falle überlegen (12). Transmurale Myokardinfarkte ohne Creatinkinase-MB-Entgleisungen (12) gibt es nicht. Die Dauer einer signifikanten Creatinkinase-MB-Aktivität im Plasma ist ebenso wie die der Gesamtcreatinkinaseaktivität eine Funktion der Menge von untergegangenen Myokardgewebe. Kleine Infarktareale führen nur zu einem kurzen Creatinkinase-MB-Anstieg. Wenn man die Intervalle zwischen den Probenahmen zu groß wählt, können die Entgleisungen selbstverständlich dem Nachweis entgehen. Die Creatinkinase-MB-Aktivität muß daher in den ersten drei Tagen des stationären Aufenthaltes wenigstens einmal täglich, am ersten Tag 3mal im 8-Stunden-Abstand, gemessen werden.

Durch zahlreiche extrakardiale Einflüsse kann die Gesamtcreatinkinase-Messung falsch positive Befunde ergeben (8, 9). Mit einer säulenchromatografischen Technik wurden für die Gesamtcreatinkinase nur 65% richtig negative Ergebnisse gegenüber 100% mit Creatinkinase-MB gefunden (11). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit unseren Befunden bei 30 Patienten mit sicher ausgeschlossenen Myokardinfarkt, während die Gesamtcreatinkinase nur bei 8 Patienten (21%) richtig negativ war, fanden wir bei 21 Patienten (70%) richtig negative Ergebnisse mit der Creatinkinase-MB. Falsch positive Creatinkinase-MB-Aktivitäten wurden bei Skelettmuskelpolytrauma mit und ohne Contusio cordis, Schlafmittelintoxikationen, hypoxaemischem Schock, maligner Hyperthermie und renaler tubulärer Azidose gefunden. Da die nachgewiesenen Creatinkinase-MB-Aktivitäten teilweise aus der Skelettmuskulatur stammen (11, 9, 17), wurde trotz der unterschiedlichen Eliminationskinetik der Gesamtcreatinkinase und des Isoenzyms MB versucht, durch die Berechnung der relativen Creatinkinase-MB-Aktivität die Zuordnung zu verbessern. Von anderen Autoren wurde eine Entscheidungsgrenze von 6% der Gesamtcreatinkinase-Aktivität

(6, 10, 17) angenommen, wobei der Quotient jeweils im Maximum der Enzymleistung errechnet wurde. Da der Gipfel der Enzymaktivität nur retrospektiv festgelegt werden kann, haben wir bei unseren Untersuchungen alle Aktivitätsbestimmungen beider Enzyme an 56 Kranken mit einbezogen. Die von uns ermittelten um knapp 1% höheren Entscheidungsgrenzen für die relative Creatinkinase-Aktivität dürfte auf die Berücksichtigung der log-normalen Verteilung zurückzuführen sein, da sich bei Unterstellung einer Normalverteilung auch bei unserem Kollektiv ein Grenzwert von 6% ergeben würde. Die relative Creatinkinase-MB-Aktivität ist in Kenntnis des klinischen Bildes jedoch nur in einzelnen Fällen von diagnostischer Bedeutung. Patienten mit Lungenembolie, arteriellen Embolien, Mesenterialvenenthrombose, fieberhaftem Infekt mit Exsiccose sowie funktionellen Herzbeschwerden ohne klinisches und elektrokardiografisches Korrelat, zeigten trotz teilweise hoher Gesamtcreatinkinase-Aktivitäten (arterielle Embolie) keine Creatinkinase-MB-Aktivität. Bei Schlafmittelintoxikationen fanden wir dagegen die relative Creatinkinase-MB-Aktivität weit im sogenannten infarkttypischen Bereich. Lediglich bei Skelettmuskelpolytrauma, maligner Hyperthermie und renaler tubulärer Azidose lag die relative Creatinkinase-MB-Aktivität deutlich unter der Entscheidungsgrenze.

Schrifttum:

- BLUME, H., SCHMIDT, E. W., CAYUELA, S., OSTHEIMER, U., PERGE, V., STANKOVIC, R., WELLSTEIN, A.: *Der Anaesthesist* (im Druck).
- Dtsch. Ges. f. Klin. Chemie: *Z. Klin. Chemie* 8, 658 (1970) und 10, 182 (1972).
- LJUNGENDAHL, L., HOFVENDAHL, S., GERHARDT, W., BÖRJESSON, J.: *Clin. Chim. Acta* (im Druck).
- MERCER, D. W.: *Clin. Chem.* 23, 611 (1977).
- NEUMEIER, D., KNEDEL, M.: Vortrag CK-Isoenzym-Symposium; Wien 16. 10. 76.
- NEUMEIER, D., KEMKES, B., GLÜCK, B., KNEDEL, M.: *J. Clin. Chem. Biochem.* 15, 179 (1977).
- PRELLWITZ, W., NEUMEIER, D.: *Internist* 17, 436 (1976).
- PRELLWITZ, W., NEUMEIER, D., KNEDEL, M., LANG, H., WÜRZBURG, U., SCHÖNBORN, H., SCHUSTER, H. P.: *Dtsch. med. Wschr.* 101, 983 (1976).
- PRELLWITZ, W.: Vortrag CK-MB-Symposium, Brüssel, 26. 3. 77.
- PRELLWITZ, W., NEUMEIER, D., WÜRZBURG, U., LANGE, H.: *Klin. Wschr.* (im Druck).
- ROARK, S. F., et al.: *Circulation* 53, 965 (1976).
- SCHMIDT, E. W., WELLSTEIN, A., MOLL, A.: *Med. Klin.* 72, 1368 (1977).
- SZASZ, G., BUSCH, E. W., FAHROHS, H. B.: *Dtsch. med. Wschr.* 95, 829 (1970).
- WELLSTEIN, A., SCHMIDT, E. W.: *Ärztl. Labor* 23, 334 (1977).
- WIECHERT, P., HARMS, K., RUNGE, M., MORR, H.: *Intensivmedizin* 11, 258 (1974).
- WÜRZBURG, U., HENNRICH, N., LANG, H., PRELLWITZ, W., NEUMEIER, D., KNEDEL, M.: *Klin. Wschr.* 54, 357 (1976).
- WÜRZBURG, U., PRELLWITZ, W.: *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 15, 198 (1977).

Anschrift des Verfassers:

Dr. E. W. Schmidt
Chefarzt des Instituts
für Laboratoriumsmedizin,
Städtisches Krankenhaus Rüsselsheim
6090 Rüsselsheim

