

Wissenschaft und Fortbildung

Myoglobin im Serum: Referenzwerte und Klinik *)

Kaiser, H., Sold, G., Dittmann, H., Gründler, U., Rumpf, K.-W., Schrader, J., Spaar, U., Köstering, H., Kreuzer, H.

Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Göttingen, Kardiologische Abteilung

Zusammenfassung:

Zur Definition eines Referenzbereiches für Serum-Myoglobin wurden Myoglobinspiegel bei 150 weiblichen und 250 männlichen Blutspendern bestimmt; es fand sich ein Wertebereich bei den Frauen zwischen 3 und 76 ng/ml, bei den Männern zwischen 12 und 78 ng/ml. Unter Annahme einer Lognormalverteilung und Definition des Referenzbereichs als des Bereichs, der mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% 95% der Grundgesamtheit umfaßt, ergab sich ein Normwertebereich bei den Frauen von 7–64 ng/ml, bei den Männern von 16–76 ng/ml. Bei einem Kollektiv von 120 poliklinischen Patienten wurden nur wenig höhere Myoglobinspiegel gemessen; es bestand eine signifikante, aber schwache Beziehung zwischen Serum-Myoglobin und Lebensalter ($r = 0,4$). Die Myoglobinwerte waren bei einer Gruppe von 32 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erhöht. Zwischen Serum-Myoglobin und Serum-Kreatinin bestand eine positive Korrelation.

Schlüsselwörter:

Myoglobin – Verteilungscharakteristik – Lognormalverteilung – Normbereich – Chronische Niereninsuffizienz

Summary:

Radioimmunoassay for myoglobin: reference values in serum of men and women. In order to define reference values serum myoglobin was determined

- 1. in healthy blood donors ($n = 400$),*
- 2. in an unselected outpatients collective ($n = 120$), and*
- 3. in patients with chronic renal failure ($n = 32$).*

In the blood donor group serum myoglobin reached from 3 to 76 ng/ml in women ($n = 150$), from 12 to 78 ng/ml in men ($n = 250$), with a sum frequency suggesting a lognormal distribution. The normal range including 95 per cent of the population with a 5 per cent probability of error was 7 to 64 ng/ml for women, 16 to 76 ng/ml for men.

In the outpatient collective only slightly higher values were found; there was a significant but weak correlation between serum myoglobin and age. Serum myoglobin was increased in a group of 32 patients with chronic renal failure. In these patients there was a linear correlation between serum myoglobin and serum creatinin.

Key words:

myoglobin – distribution characteristics – lognormal distribution – normal values – chronic renal failure

*) Mit Unterstützung des SFB 89 Kardiologie der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Einleitung

Muskelzellen enthalten Myoglobin in unterschiedlicher Menge, abhängig von Arbeitsleistung (3), Lokalisation und Alter (6). Bei Muskelzellnekrosen wird neben Enzymen wie Kreatinkinase oder Laktatdehydrogenase auch Myoglobin freigesetzt. Myoglobinämie und Myoglobinurie können mit spezifischen Methoden laborchemisch erfaßt werden (8, 19). Klinische Bedeutung gewinnt die Bestimmung von Myoglobin im Serum insbesondere bei der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes (8, 9, 11, 12) sowie beim Nachweis toxischer oder traumatischer Rhabdomyolysen (20, 21).

Ogbleich seit Einführung eines spezifischen, sensitiven Radioimmunoassays (19) die Bestimmung von Serum-Myoglobin zunehmend in den Mittelpunkt klinischen Interesses rückt und zahlreiche klinische Untersuchungen bereits vorliegen (7, 27), fehlen bislang verlässliche Informationen über Verteilungscharakteristik und Normwertebereich von Serum-Myoglobin. Bisher vorliegende Studien beschränken sich auf die Nennung von Wertebereichen (7, 31), Mittelwerten und Standardabweichungen (5, 27).

Das Ziel dieser Arbeit war daher die Definition eines Normwertebereiches für Serum-Myoglobin; Verteilungscharakteristik, Altersabhängigkeit und klinische Einflußgrößen sollten anhand von drei unterschiedlichen Kollektiven untersucht werden.

Methodik

Zunächst wurde ein Kollektiv von Blutspendern untersucht. Es handelte sich um 250 Männer und 150 Frauen im Alter zwischen 18 und 58 Jahren, welche

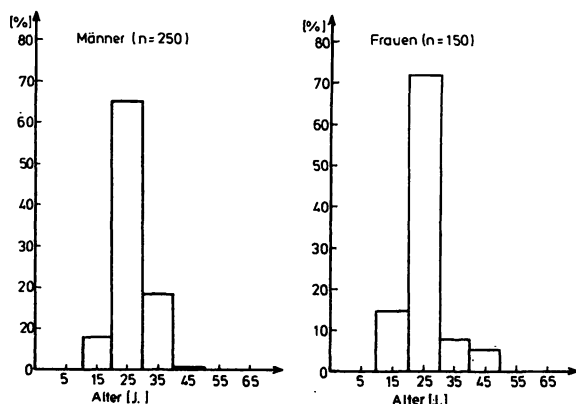


Abb. 1:

Altersverteilung im Kollektiv der Blutspender (relative Häufigkeit).

sich einer internistischen Untersuchung unterzogen hatten. Bei unauffälligem klinischem Befund fanden sich bei ihnen normale Laborparameter, (u. a. Differential-Blutbild, Elektrophorese, Elektrolyte, Transaminasen, Harnsäure, Harnstoff und Kreatinin), ein unauffälliges Thorax-Röntgenbild sowie ein regelrechtes Elektrokardiogramm. Der Altersgipfel lag bei Männern und Frauen in der Klasse zwischen 20 und 29 Jahren (Abb. 1).

Das zweite Kollektiv umfaßte 120 nicht selektierte poliklinische Patienten, die sich an 20 aufeinanderfolgenden Tagen vorstellten. Es waren 49 Männer mit einem Altersgipfel um das 45. Lebensjahr und 71 Frauen mit einem Altersgipfel um das 55. Lebensjahr. Es ergab sich ein Altersbereich von 18 bis 79 Jahren bei den Männern, von 14 bis 79 Jahren bei den Frauen (Abb. 2).

Das dritte Kollektiv enthielt um 32 männliche Patienten mit chronischer Einschränkung der Nierenfunktion, charakterisiert durch eine signifikant erniedrigte Kreatinin-Clearance.

Methoden: Die Laborparameter wurden nach üblichen Verfahren bestimmt (1, 17, 24, 30).

Für Myoglobin im Serum stand ein Radioimmunoassay mit einer Intra- und Interassayvarianz von weniger als 6% zur Verfügung (8). Jede Probe wurde doppelt bestimmt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach den üblichen Verfahren (22).

Ergebnisse

Blutspender

Die empirische Summenhäufigkeitsfunktion wurde für Männer und Frauen getrennt ermittelt (Abb. 3 u.

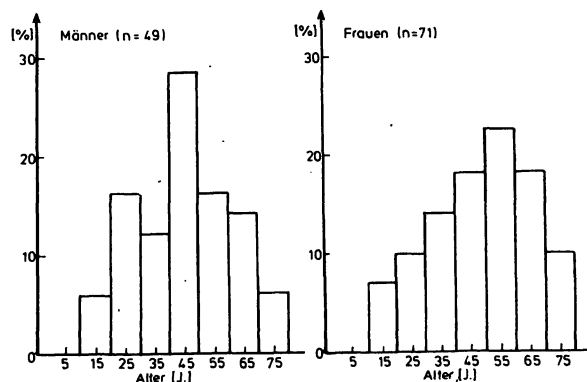


Abb. 2:

Altersverteilung im Kollektiv poliklinischer Patienten (relative Häufigkeit).

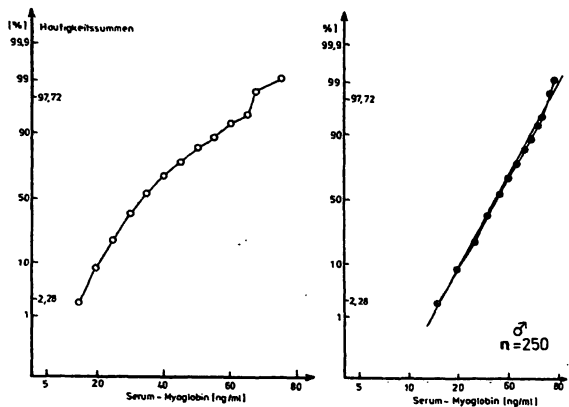


Abb. 3:

Summenhäufigkeitsfunktion für Serum-Myoglobin bei Männern: Häufigkeitssummen in Prozent als Funktion des Myoglobinspiegels im Serum. Links: semilogarithmische Auftragung. Rechts: doppeltlogarithmische Auftragung.

4, links), bei linear geteilter Abszisse und logarithmischem Maßstab auf der Ordinate ergab sich keine lineare Beziehung. Demgegenüber ließ sich bei doppelt logarithmischer Darstellung (Abb. 3 u. 4, rechts) die Summenhäufigkeitsfunktion einer Geraden weitgehend annähern.

Der Wertebereich für Serum-Myoglobin lag bei den Männern des Blutspender-Kollektivs zwischen 12 und 78 ng/ml, bei den Frauen zwischen 3 und 76 ng/ml mit einem Medianwert von 34 ng/ml bei den Männern und von 24 ng/ml bei den Frauen ($p < 0,01$). Ohne Annahme einer Verteilung (zweiseitig, nicht parametrisch) umfaßten diese Bereiche mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% bei den Männern 98,0%, bei den Frauen 96,5% der Grundgesamtheit, dagegen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% 97,3% der Männer und 95,1% der Frauen (23). Definiert man unter Voraussetzung einer Lognormalverteilung als Normbereich den Bereich, der mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% 95% der Grundgesamtheit einschloße, so ergibt sich ein Normwertebereich für Serum-Myoglobin bei Männern von 15,6 bis 75,5 ng/ml, bei Frauen von 7,4 bis 64,2 ng/ml. Eine signifikante, wenn auch schwache Beziehung bestand zwischen Serum-Myoglobin und Lebensalter bei den Männern dieses Kollektivs ($r = 0,27$; $p < 0,001$), nicht jedoch bei den Frauen ($p > 0,10$). Angaben zu Körpergröße und Körpergewicht lagen nicht vor.

Poliklinische Patienten

Aufgeschlüsselt nach Diagnosen (Abb. 5) handelte es sich bei den poliklinischen Patienten um solche

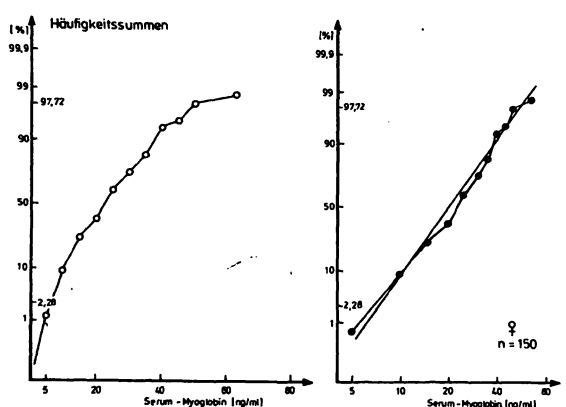


Abb. 4:

Summenhäufigkeitsfunktion für Serum-Myoglobin bei Frauen: Häufigkeitssummen in Prozent als Funktion des Myoglobinspiegels im Serum. Links: semilogarithmische Auftragung. Rechts: doppeltlogarithmische Auftragung.

Abb. 5:

Serum-Myoglobin bei poliklinischen Patienten in Abhängigkeit vom Lebensalter. Mittelwerte und Verhältnissfaktoren für Myoglobin, erhalten nach Delogarithmierung der logarithmiert berechneten Standardabweichungen.

Radioimmunoassay für Serum-Myoglobin (SMB)
Poliklinische Patienten

		Männer						
		11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Oberfläche Diagnose	R	186:1,03	194:1,10	195:1,02	194:1,13	192:1,11	178:1,11	188:1,04
	M	—	1	1	3	2	3	—
	N	—	—	—	—	—	—	—
	C	3	2	—	9	5	6	2
	A	1	4	4	7	4	2	2
	G	—	2	2	1	—	—	—
Kreatinin		106:1,11	102:1,12	96:1,12	103:1,15	122:1,18	102:1,15	113:1,11
Harnstoff-N		17:1,28	13:1,38	14:1,31	12:1,24	13:1,31	21:1,74	23:1,14
CPK		49:1,94	55:1,37	52:1,58	40:1,48	36:1,69	49:1,76	28:2,60
SMB		17,6:1,50	26,1:1,52	36,9:1,59	30,9:1,43	33,1:1,32	54,2:2,52	45,2:1,11

		Frauen						
		11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Oberfläche Diagnose	R	167:1,10	167:1,06	166:1,09	172:1,10	171:1,05	173:1,08	162:1,46
	M	—	—	—	1	1	—	1
	N	—	—	—	—	—	—	—
	C	—	1	4	5	9	8	5
	A	5	2	6	6	8	5	3
	G	—	3	1	1	—	—	—
Kreatinin		0,79:1,18	0,91:1,16	0,76:1,12	0,89:1,18	1,03:1,70	1,02:1,91	1,06:1,46
Harnstoff-N		14:1,52	11:1,72	10:1,39	12:1,34	18:1,66	18:1,73	23:1,58
CPK		32:1,45	40:1,42	25:1,60	33:1,23	29:1,32	34:1,70	51:1,71
SMB		20,3:1,33	24,4:1,18	15,8:1,41	24,4:1,43	28,4:1,74	32,3:1,95	45,2:1,68

R = renale Erkrankungen. M = Stoffwechselerkrankungen. N = neuromuskuläre Erkrankungen. C = Kardiovaskuläre Erkrankungen. A = sonstige Krankheitsformen. G = Gesundheitsbefund.

mit renalen, metabolischen, neuromuskulären und kardiovaskulären Erkrankungen; andere Krankheitsformen waren weniger häufig vertreten. In einigen Fällen ergab die internistische Untersuchung keine Auffälligkeiten. In allen Altersklassen lagen Harnstoff, GOT und CK im Normbereich, das Kreatinin im Serum war nur in wenigen Fällen erhöht. Bei den Männern dieses Kollektivs ($n = 48$) lag der Medianwert für Serum-Myoglobin bei 33 ng/ml, der Bereich erstreckte sich von 13 bis 67 ng/ml. Bei den Frauen des poliklinischen Kontrollkollektivs ($n = 67$) betrug der Medianwert 24 ng/ml. Der Bereich lag zwischen 10 und 56 ng/ml. Diese Werte lagen, verglichen mit jenen der Blutspender, gering höher, signifikant jedoch nur im Kollektiv der Frauen ($p < 0,025$).

Eine signifikante, aber schwache Beziehung bestand zwischen Serum-Myoglobin und Lebensalter. Es ergab sich eine positive Korrelation mit einem linearen Korrelationskoeffizienten von 0,4 ($p < 0,005$; Abb. 6). Zwischen Körperoberfläche, zwischen Körpergröße, Körpergewicht und Serum-Myoglobin waren lineare Beziehungen nicht nachweisbar ($p > 0,10$).

Unter Berücksichtigung der am Kollektiv der Blut-

spender definierten Toleranzgrenzen lagen erhöhte Myoglobin-Konzentrationen bei 5 der poliklinischen Patienten vor (Tab. 1; nicht aufgeführt unter den Fällen der Abb. 5 und 6). Bei einer Patientin mit einer Aorteninsuffizienz und Trikuspidalinsuffizienz bei Zustand nach Mitralklappenersatz lag das Serum-Myoglobin mit 68 ng/ml im oberen Grenzbereich. Bei einer weiteren Patientin bestand ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus mit Polyneuropathie und diabetischer Nephropathie und einem Serum-Kreatinin von 1,4 mg/100 ml. Bei den restlichen 3 Patienten bestanden verschiedene Formen einer chronischen Niereninsuffizienz; in einem Falle betrug der Myoglobinspiegel 406 ng/ml bei einem Serum-Kreatinin von 12,3 mg/100 ml.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Bei 24 von 32 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz war Myoglobin im Serum erhöht (> 76 ng/ml). Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,73 ($p < 0,001$; $n = 32$) bestand ein signifikanter, wenn auch nicht sehr enger Zusammenhang zwischen Höhe des Kreatinins und des Myoglobins im Serum dieser Patienten. Dialysepatienten hatten einen höheren Myoglobinspiegel mit einem Median-

Tab. 1:

Einzelne poliklinische Patienten mit Niereninsuffizienz und erhöhtem Serum-Myoglobin.

Patient	Alter [J.]	Geschlecht	Körpergewicht [kg]	Körperoberfläche [m ²]	Diagnose	Kreatinin [mg/100ml]	Harnstoff-N [mg/100ml]	CPK [U/l]	SMb [ng/ml]
S. F.	66	♂	91,0	2,01	- dialysepflichtige Niereninsuffizienz infolge chronischer Glomerulonephritis	12,3*	43*	126*	406*
H. W.	71	♀	69,2	1,71	- insulinpflichtiger Diabetes mellitus mit sekundärer Neuro- u. Nephropathie	1,4*	36*	58	140*
P. G.	67	♀	69,2	1,80	- chronische Niereninsuffizienz infolge chronischer Glomerulonephritis - arterielle Hypertonie	8,4*	89*	74*	259*
D. E.	60	♀	68,5	1,75	- komb. Mitralklappenersatz (Z.n. Mitralklappenersatz) - Trikuspidalinsuffizienz II - III - Aorteninsuffizienz	1,6*	59*	24	68*
S. M.	55	♀	69,0	1,66	- chronische Niereninsuffizienz infolge chronischer Glomerulonephritis - arterielle Hypertonie	6,5*	86*	4/3	105*

* pathologisch

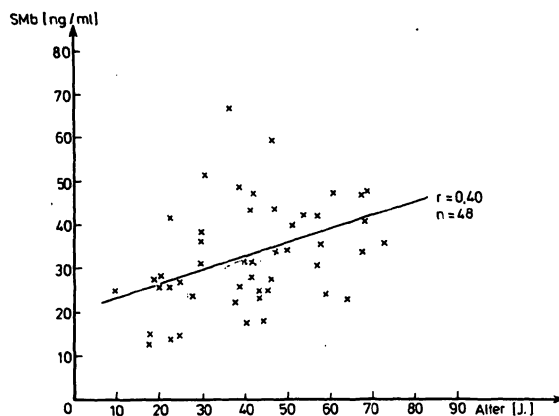
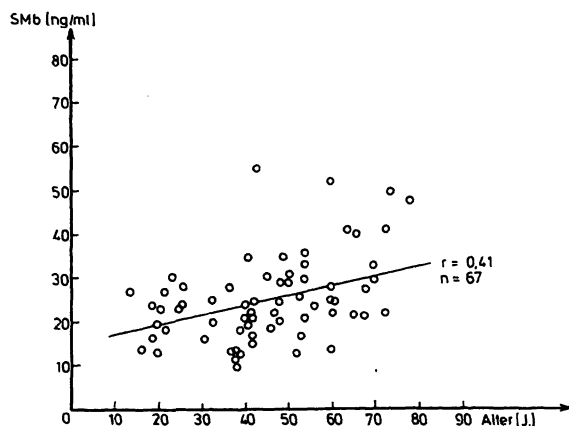


Abb. 6:

Korrelationen von Serum-Myoglobin und Lebensalter im poliklinischen Kollektiv. ○ Frauen. × Männer.

wert von 215 ng/ml als nicht dialysepflichtige Patienten, deren Median bei 128 ng/ml lag ($p < 0,001$; $n = 20$; 10).

Diskussion

In den vergangenen Jahren befaßte sich eine ganze Reihe von Untersuchungen mit der Bestimmung von Myoglobin im Serum Gesunder (Tabelle 2), nicht immer mit dem Ziel der Definition eines Referenzbereiches.

Die frühen Ergebnisse der Arbeitsgruppen um Kiss (13), Demos (2) und Kagen (7) waren an einer nur geringen Anzahl untersuchter Personen gewonnen worden; spektrophotometrische Methode und Komplementfixationstest erfaßten außerdem nur Myoglobinwerte im Bereich von Mikrogramm/ml, so daß verlässliche Myoglobinwerte bei Gesunden nicht bestimmt werden konnten.

Erst Jutzy et al. (5) konnten – jetzt radioimmunologisch – den relevanten Konzentrationsbereich erfassen. Von 150 gesunden Probanden unterschiedlichen Alters, Geschlechts und unterschiedlicher Rasse wurden Blutproben mit einem Wertebereich von 4–88 ng/ml bestimmt. Werteverteilung, Altersschichtung, Einflüsse von Geschlecht und Rasse wurden jedoch nicht beschrieben.

Trotz Verwendung der radioimmunologischen Methode konnten Stuart et al. (29) in einem kleinen Kontrollkollektiv ($n = 23$) Myoglobin im Serum nicht nachweisen. Stone et al. (27) bestimmten bei 92 Erwachsenen Werte zwischen 6 und 85 ng/ml; sie erklärten den höchsten gemessenen Wert in diesem Kollektiv zur oberen Normbereichsgrenze.

Ebenfalls mittels Radioimmunoassay fanden Ro-

sano et al. (19) bei gesunden Industriearbeitern im Plasma, bei Krankenhauspersonal im Serum Myoglobinwerte bis 68 ng/ml. Die untersuchten Gruppen wurden nach Geschlecht getrennt, waren aber mit einem Umfang von maximal 32 Personen zu gering, um bindende Aussagen zu erlauben. Ähnlichen Einschränkungen unterlagen dann weitere Studien (8, 14, 15, 16, 18, 26, 28, 31).

Vom Umfange her verwertbare Untersuchungen wurden 1977 von Stone et al. (28), 1980 von Maddison et al. (16) publiziert; sie beschrieben obere Normbereichsgrenzen von 85 ng/ml und 77 ng/ml. Der Einfluß von Geschlecht und Lebensalter wurde von ihnen nicht untersucht. Sonnemaker et al. (26) maßen bei 113 Patienten ohne Anhalt für einen akuten Myokardinfarkt Myoglobinwerte von 6 bis 79 ng/ml; sie fanden diese Werte normalverteilt und bestimmten einen Mittelwert von 33,0 ng/ml. In einer weiteren Studie der Autoren (8) an einem Kollektiv von 50 jungen Blutspendern ergab sich ein Medianwert von 50,5 ng/ml mit den Konfidenzgrenzen von 24 und 74 ng/ml bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1%.

Die Erstellung von Normbereichen oder besser Referenzbereichen in der Medizin bereitet häufig Probleme. Insbesondere müssen drei Bedingungen erfüllt sein: Die Stichprobe muß genügend groß sein; sie muß repräsentativ sein für die durchschnittliche, gesunde Bevölkerung; die statistische Auswertung schließlich muß korrekt sein (25).

Die hier vorliegende Stichprobe von 150 Frauen und 250 Männern aus einer Grundgesamtheit von mehr als 1000 Spendern des Blutspendedienstes Göttingen darf nach üblichen Kriterien (4) als genügend umfangreich gelten, um inferenzstatistische Aussagen zu erlauben. Zunächst repräsentiert sie jedoch

Tab. 2:

Referenzwerte für Myoglobin im Serum: Literaturübersicht.

	AUTOR	METHODE	KOLLEKTIV	ERGEBNISSE
1956	KISS, A. Wien. klin. Wsch. 68: 154-155	Spectrophotometrisch (Crandall u. Drabkin, 1946) Morgan 1936)	„30 Kontrollfälle“: Ge- sunde bzw. andere Kranke – Leberkranke, Anaemie usw.	„Kein Myoglobin im Blut und Harn“
1974	DEMOS, M. A. Arch. int. Med. 134: 669-673	Complementfixation- Assay (Wasserman u. Levine, 1961)	7 Normalpersonen ohne körperliche Belastung	0 ± 0,03 µg/ml
1975	JUTZY, R. V. (Abstract) Amer. J. Card. 35: 147	RIA	150, „normal subjects of varying age, sex and race“	Bereich: 3,9-88 ng/ml Mittelwert: 20,9 ± 23,3 (SD) ng/ml
1975	KAGEN, L. Amer. J. med. 58: 177-182	Complementfixation- Assay (Wasserman u. Levin, 1961)	7 Normalpersonen	0 ± 0,03 µg/ml
1975	STONE, M. J. J. clin. Inv. 56: 1334-1339	RIA	92 erwachsene Normal- personen	Bereich 6-85 ng/ml Mittelwert: 28,9-17,3 (SD) ng/ml
1975	STUART, L. B. (Abstract) Amer. J. Card. 35: 171	RIA	23 Kontrollpersonen	kein Myoglobin nachweisbar
1977	ROSANO, T. G. Clin. Chem. 23: 69-75	RIA	Krankenhauspersonal (Serum) Krankenhauspersonal (Serum) gesunde Industriearbeiter (Plasma) gesunde Industriearbeiter (Plasma)	32 ♀ Mittelwert 21 ± 10 (SD) ng/ml 17 ♂ Mittelwert 37 ± 13 (SD) ng/ml 25 ♀ Mittelwert 25 ± 7 (SD) ng/ml 26 ♂ Mittelwert 39 ± 16 (SD) ng/ml Bereich: 10-68 ng/ml
1977	STONE, M. J. Brit. Heart J. 39: 375-380	RIA	135 Blutspender 100 Medizinstudenten	Bereich: 6-85 ng/ml; 31 ± 1,3 (SD) 25 ± 1,2 (SD)
1978	KUBASIK, N. P. Clin. Chem. 24: 2047-2049	RIA	n = 20	Serum Bereich: 10,5-31,2 ng/ml Mittelwert 19,0 ± 5,0 (SD) ng/ml Plasma (hepar.) 5,7 ± 33,1 ng/ml Mittelwert 22,4 ± 7,2 (SD) ng/ml
1978	REICHLIN, M. Circulation 57: 52-56	RIA	13 Normalpersonen (Laborpersonal)	Bereich: 3-75 ng/ml Mittelwert 25 ± 23 (SD) ng/ml
1979	KAISER, H. Klin. Wschr. 57: 225-235	RIA	50 junge Blutspender (im Normbereich: CK, CKMB, SGOT, LDH, αHBDH, Serum-Kreatinin)	Bereich: bis 90 ng/ml Median 50,5 ng/ml mit Konfidenzgrenzen (Sicher- heitswahrscheinlichkeit 0,99) 24 u. 74 ng/ml
1979	KOPP, H. G. Schw. med. Wsch. 109: 1660-1663	RIA	10 Patienten ohne nach- weisbare Herzerkrankung	Mittelwert 14 ± 10 ng/ml (Plasma)
1979	SONNEMAKER, R. E. J. nuc. Med. 20: 120-124	RIA	113 Patienten „kein Anhalt für AMI“	Bereich: 6,2-79 ng/ml Mittelwert 33,0-13,8 (SD) (Normalverteilung)
1980	MADDISON, A. Clin. Chem. Acta 106: 17-28	RIA	159 ♂, 156 ♀, Alter 25-64 J. „vermutlich gesunde Personen“	obere Grenze 77 U/l?
1980	TOMMASO, C. L. Amer. Heart. J. 99: 149- 154	RIA	keine Literaturangabe	„normal serum myoglobin is less than 85 ng/ml“

nur ein sehr eng umschriebenes Kollektiv gesunder junger Menschen; charakteristisch für die – gesunde – Durchschnittsbevölkerung ist die Stichprobe nicht. Im weiteren zeigen die Daten, daß ein Einfluß des Geschlechts auf die Zielgröße besteht: bei Männern fanden sich höhere Myoglobinwerte als bei den Frauen des Kollektivs.

Um den Einfluß auch des Lebensalters, des Körpergewichts und der Körpergröße zu bestimmen, wurde ein Kollektiv von poliklinischen und klinischen Patienten untersucht, welches für die Patienten einer Med. Klinik und Poliklinik als repräsentativ gelten kann. Hier ergab sich ein zwar signifikanter, allerdings sehr lockerer Zusammenhang zwischen Serum-Myoglobin und Lebensalter, wesentlich höhere Myoglobinspiegel waren jedoch in diesem Kollektiv nicht zu finden. Eine positive Korrelation zwischen Körpergröße und Körpergewicht und Serum-Myoglobin war nicht nachzuweisen. Insgesamt legen diese Ergebnisse nahe, für Frauen und Männer getrennte Referenzbereiche festzulegen. Sie erlauben, Referenzwerte für Serum-Myoglobin, gewonnen am Blutspenderkollektiv, ohne größere Einschränkungen auf die Verhältnisse in der Klinik zu übertragen.

Eine angemessene statistische Beurteilung von Referenzbereichen geht davon aus, daß innerhalb des als „normal“ definierten Bereichs die überwiegende Mehrzahl der im Referenzkollektiv, hier also der Blutspender, gemessenen Werte zu liegen kommen. Die Definition des Referenzbereichs durch die aktuellen Extremwerte der jeweiligen Stichprobe ist insofern ungenügend, als dieser mit wachsender Fallzahl (n) sich nach oben und unten verschiebt (25). Die Verwendung der Standardabweichung zur Definition von Referenzbereichen setzt eine Normalverteilung voraus; diese konnte im vorliegenden Kollektiv nicht wahrscheinlich gemacht werden. Vielmehr fanden sich Hinweise für eine Lognormalverteilung, so daß unter Definition des Normbereichs als desjenigen Bereichs, der mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% 95% der Grundgesamtheit umfaßt, sich für Männer ein Referenzbereich von 16–17 ng/ml, für Frauen ein Bereich von 7–64 ng/ml ergibt. Dieser Bereich ist nicht sehr verschieden von dem, der sich bei nicht parametrischer Beurteilung ergäbe.

Am Kollektiv der poliklinischen Patienten führte die Anwendung dieses Referenzbereichs zur Abgrenzung von 5 Patienten, die alle eine eingeschränkte Nierenfunktion zeigten (Tab. 1). Wie weitere Untersuchungen an einer Gruppe chronisch niereninsuffizienter Patienten ergaben, ist die Erhöhung des Serum-Myoglobins offenbar durch eine eingeschränkte Clearance von Serum-Myoglobin bedingt. Darauf deutet auch die schwache lineare Korrelation zwischen Myoglobin und Kreatinin im Serum dieser Patienten hin.

Schrifttum:

1. CHASSON, A. L., GRADY, H. J., STANLEY, M. A.: Determination of Creatinine by means of automatic chemical analysis. *Amer. J. Clin. Pathol.* 35, 83–88 (1961).
2. DEMOS, M. A., GITIN, E. L., KAGEN, L. J.: Exercise Myoglobinemia and acute exertional Rhabdomyolysis. *Arch. Intern. Med.* 134, 669–673 (1974).
3. GÜNTHER, U.: Über den Muskelfarbstoff. *Virch. Arch.* 230, 146–178 (1921).
4. IMMICH, H.: Medizinische Statistik. F. K. Schattauer Verlag Stuttgart – New York 1974, S. 391.
5. JUTZY, R. V., NEVATT, G. W., PALMER, F. J., NELSON, J. C., LINDA, L.: Radioimmunoassay of Serum Myoglobin in acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.* 35, 147 (1975).
6. KAGEN, L. J., CHRISTIAN, C. L.: Immunologic measurements of myoglobin in human adult and fetal skeletal muscle. *Amer. J. Physiol.* 211, 656–660 (1966).
7. KAGEN, L., SCHEIDT, S., ROBERTS, L., PORTER, A., PAUL, H.: Myoglobinemia following acute myocardial infarction. *Amer. J. Med.* 58, 177–182 (1975).
8. KAISER, H., SPAAR, U., SOLD, G., WOLFRUM, D.-J., KREUZER, H.: Radioimmunologische Bestimmung von Human-Myoglobin in der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes. *Klin. Wschr.* 53, 225–235 (1979).
9. KAISER, H., SPAAR, U., KREUZER, H.: Behaviour of Smb-RIA during AMI and angina pectoris. VIII. World Congress of Cardiology, 17.–23. 9. 1978, Tokyo, Japan, Abstr. Nr. 0272.
10. KAISER, H., RUMPF, K. W., NORDBECK, H., SCHRADER, J., SPAAR, U., SCHELER, F., KREUZER, H.: Erhöhtes Serum-Myoglobin bei Niereninsuffizienz. *Klin. Wschr.* 59, 247–248 (1981).
11. KAISER, H., GRÜNDLER, U., SCHRADER, J., BLANKE, H., RENTROP, P., KREUZER, H.: Schnellere Infarktgrößenabschätzung durch serielle Myoglobinbestimmung. *Z. Cardiol.* 70, 536–539 (1981).
12. KAISER, H., SOLD, G., BLANKE, H., SCHRADER, J., RENTROP, P., KREUZER, H.: Serum Myoglobin in acute myocardial infarction: conservative treatment versus acute revascularisation by intracoronary streptokinase. VIIth International Congress of Thrombosis and Haemostasis 11.–18. Juli 1981, Toronto, Canada, Abstr. Nr. 500.
13. KISS, A., REINHART, W.: Über den Nachweis des Myoglobins im Serum und im Harn nach Herzinfarkt. *Wien. klin. Wschr.* 68, 154–155 (1956).
14. KOPP, H. G., HESS, O. M., GAUTSCHI, K., BAUMANN, P. C., KNOB, M., ROSEN-MUND, H.: Plasmamyoglobinspiegel als Verlaufskriterium bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. *Schweiz. med. Wschr.* 109, 1660–1663 (1979).
15. KUBASIK, N. P., GUINEY, W., WARREN, K., D'SONZA, J. P., SINE, H. E., BRODY, B. B.: Radioimmunoassay of serum myoglobin: evaluation and modification of a commercial kit and assessment of its usefulness for detecting acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 24, 2047–2049 (1978).
16. MADDISON, A., CRAIG, A., YUSUF, S., LOPEZ, R., SLEIGHT, P.: The role of serum myoglobin in the detection and measurement of myocardial infarction. *Clin. Chem. Acta* 106, 17–28 (1980).
17. MARSH, W., FINGERHUT, B., MILLER, H.: Automated and manual direct methods for the determination of blood urea. *Clin. Chem.* 11, 181–4 (1965).
18. REICHLIN, U., COPLEY, D. P., KLOCKE, F. J.: Rapid radioimmunoassay for serum myoglobin. *Amer. J. Physiol.* 239, 565–569 (1980).
19. ROSANO, T. G., KENNY, M. A.: A Radioimmunoassay for Human Serum Myoglobin: Method development and normal values. *Clin. Chem.* 23, 69–75 (1977).
20. RUMPF, K. W., KAISER, H., MATTHAEI, D., PRANGE, H., GOEBEL, U. H., HENNING, H. V., SCHELER, F.: Akutes Nierenversagen bei Alkoholmyopathie. *Dtsch. med. Wschr.* 104, 736–742 (1979).
21. RUMPF, K. W., KAISER, H., GRÖNE, H. J., TRAPP, V. E., MEINCK, H. M., GOEBEL, H. H., KUNZE, E., KREUZER, H., SCHELER, F.: Myoglobininurisches Nierenversagen bei hyperosmolarem diabetischen Koma. *Dtsch. med. Wschr.* 106, 708–711 (1981).
22. SACHS, L.: Angewandte Statistik, 4. Auflage 1973. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York.
23. SACHS, L.: Angewandte Statistik, 4. Auflage 1973. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York, S. 223, Tab. 59.
24. SCHLEBUSCH, W., RICK, W., LANG, H., KNEDEL, M.: Normbereiche der Aktivitäten klinisch wichtiger Enzyme. *Dtsch. med. Wschr.* 99, 765 (1974).
25. SIMONSON, E.: Principles and pitfalls in establishing normal electrocardiographic limits. *Amer. J. Cardiol.* 33, 271–276 (1974).
26. SONNEMAKER, R. E., DANIELS, D. L., CRAIG, W. E., FLOYD, J. L., BODE, R. F.: Serum Myoglobin Determination: Laboratory and clinical evaluation. *J. Nucl. Med.* 20, 120–124 (1979).
27. STONE, M. J., WILLERSON, J. T., GOMEZ-SANCHEZ, C. E., WATERMAN, M. R.: Radioimmunoassay of myoglobin in human serum. *J. Clin. Invest.* 56, 1334–1339 (1975).
28. STONE, M. J., WATERMAN, M. R., HARIMOTO, D., MURRAY, G., WILLSON, N., PLATT, M. R., BLOMQUIST, G., WILLERSON, J. T.: Serum-Myoglobin level as diagnostic test in patients with acute myocardial infarction. *Brit. Heart J.* 39, 375–380 (1977).
29. STUART, C. B., PALMER, F. J., NEVATT, G. W., LEWIS, J. E., JUTZY, R. V., NELSON, J. C., LINDA, L.: Serum myoglobin levels in the diagnosis of myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.* 35, 171 (1975).
30. SZASZ, G.: Methodische Erfahrungen und Normalwerte mit einem neuen handelsüblichen Test. *Dtsch. Med. Wschr.* 95, 829 (1970).
31. TOMMASO, C. L., SALZEIDER, K., ARIF, U., KLUTZ, W.: Serial myoglobin vs. CPK analysis as an indicator of uncomplicated myocardial infarction size and its use in assessing early infarct extension. *Amer. Heart J.* 99, 149–154 (1980).

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Helmut Kaiser
Medizinische Klinik und Poliklinik
Robert-Koch-Straße 40
D-3400 Göttingen

