

Myoglobin in der Infarkt- und Reperfusionsdiagnostik unter klinischen Bedingungen

Myoglobin for diagnosis of infarction and reperfusion under clinical conditions

T. Störk¹, M. Möckel¹, O. Danne¹, K. Abraham², R. Müller³, U. Frei¹

Zusammenfassung

Die Frühdiagnostik des akuten Myokardinfarkts (AMI), aber auch des Erfolges einer Thrombolyse-therapie bei AMI, sind von großer klinischer Bedeutung. Wir untersuchten in einer retrospektiven Studie bei 293 Patienten (101 Fr., 192 M., Altersmedian 63 J.) mit Verdacht auf AMI die diagnostische Wertigkeit einer routinemäßigen Bestimmung von Myoglobin-Serumkonzentration für die Infarkt-diagnostik und die Beurteilung des Lyseerfolgs nach AMI. Ein Myoglobinwert über 90 µg/ml galt dabei als positiv für die Diagnose AMI und wurde mit den konventionellen Kriterien (Creatinkinase [CK] und ihrem Isoenzym CK-MB [$> 6\%$ der Gesamt-CK], Ekg, Echokardiogramm, Koronarangiographie) verglichen. Die Prävalenz des AMI im untersuchten Kollektiv lag bei 60,0 % (176/293).

Anschrift der Autoren:

¹ Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin (Leiter: Univ.-Prof. Dr. U. Frei), Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Berlin

² Zentrallabor (Leiter: Univ.-Prof. Dr. E. Köttgen), Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Berlin

³ Institut für Medizinische Statistik (Leiterin: Frau Univ.-Prof. Dr. I. Guggenmoos-Holzmann), Universitätsklinikum Steglitz, Berlin

Korrespondenz-Adresse:

Priv.-Doz. Dr. Thomas Störk
Med. Klinik und Poliklinik
Abt. für Innere Medizin m. S.
Nephrologie und Internistische Intensivmedizin
Universitätsklinikum Rudolf Virchow – Wedding
Augustenburger Platz 1
D-13553 Berlin

Zeitverlauf: In Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach dem Schmerzbeginn erreichte Myoglobin im Vergleich zur CK/CK-MB eher den ersten pathologischen Wert (82 vs 341 min), den Maximalwert (5,3 vs 12,7 h) und im weiteren Verlauf auch die Rückkehr in den Referenzbereich (16,1 vs 72,6 h, Mediane, jeweils $p < 0,01$; Wilcoxon).

Diagnostische Wertigkeit: Die kumulative diagnostische Wertigkeit der Myoglobinbestimmung für die Diagnostik des AMI wird durch eine Sensitivität von 98,3 % (173/176), eine Spezifität von 87,2 % (102/117), einen positiven Vorhersagewert von 92,0 % (173/188) und einen negativen Vorhersagewert von 97,1 % (102/105) beschrieben. Die Sensitivität der Myoglobinbestimmung für die Diagnostik des AMI liegt für eine einzelne Bestimmung von Stunde 4 bis 9 nach Schmerzbeginn zwischen 97 und 98 %; der negative Vorhersagewert liegt von Stunde 4 bis 5 nach Schmerzbeginn zwischen 94 und 97 %.

Reperfusion nach Thrombolyse: bei 94 Patienten (41 Fr., 53 M., Altersmedian 59 J.) wurde eine Thrombolyse-therapie des AMI durchgeführt, die nach den konventionellen Kriterien (Ekg, Echokardiogramm, Koronarangiographie) bei 71,3 % (67/94) erfolgreich war. Die Zeit vom Lysebeginn bis zum Erreichen des Myoglobinmaximums betrug bei effektiver Lyse 4,2 (3,7/4,9) Stunden im Vergleich zu 7,8 (5,3/8,9) Stunden bei ineffektiver Lyse (Mediane und 26./75 %-Perzentilen, $p < 0,001$; Wilcoxon). Die Zeitdauer vom Lysebeginn bis zum Myoglobin-Maximalwert erlaubte die Vorhersage einer erfolgreichen Reperfusion mit einer Sensitivität von 95,5 (64/67) % und einer Spezifität von 77,7 (21/27) %.

Schlußfolgerung: Die routinemäßige Myoglobinbestimmung erlaubt nichtinvasiv eine frühe (Zeitverlauf) und sichere (Diagnostische Wertigkeit) Diagnose des AMI. Ferner kann der Lyseerfolg anhand des Zeit-Maximum-Werts für Myoglobin auch in der klinischen Routine nichtinvasiv schnell und zuverlässig beurteilt werden.

Schlüsselwörter

Akuter Myokardinfarkt – Reperfusion – Myoglobin – diagnostischer Test

Summary

Early diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) and of successful thrombolysis is still of great clinical significance. Therefore we evaluated the diagnostic value of a routine determination of myoglobin serum levels for diagnosing of AMI in 293 patients (101 f, 192 m, median age 63 yrs) with suspected AMI in a retrospective study design. A myoglobin serum concentration over 90 µg/mL was considered positive for the diagnosis AMI and was compared with the conventional criteria for AMI [creatinkinase (CK) and its isoenzyme CK-MB (> 6 % of total CK), ECG, echocardiography, coronary angiography]. The prevalence of AMI was 60 % (176/293).

Time characteristic: Compared with CK/CK-MB, myoglobin showed faster progress and from the onset of chest pain, counting rise to a pathological value (82 vs. 341 min), to the peak value (5.3 vs. 12.7 hrs) and it took it less time to return to normal values (16.1 vs. 72.6 hrs, medians; $p < 0.01$ each, Wilcoxon).

Diagnostic value: The cumulative diagnostic value for detection of AMI was expressed by a sensitivity of 98.3 % (173/176), a specificity of 87.2 % (102/117), a positive predictive value of 92.0 % (173/188) and a negative predictive value of 97.1 % (102/105). From hour 4 to 9 after onset of symptoms the sensitivity of one single determination of myoglobin for the diagnosis of AMI was between 97 and 98 %; the negative predictive value from hour 4 to 5 after onset of symptoms was between 94 and 97 %.

Reperfusion after thrombolysis: Thrombolysis was performed in 94 patients (41 f, 53 m, median age 59 yrs) being effective in 71.3 % (67/94) of them as assessed by conventional criteria (ECG, echocardiogram, coronary angiography). Myoglobin peaked 4.2 (3.7/4.9) hours (median, 25 %/75 % percentiles) after starting thrombolysis in successful reperfusion compared with 7.8 (5.3/8.9) hours in patients with failed reperfusion ($p < 0.001$, Wilcoxon). Time-to-peak values predicted success-

ful reperfusion with a sensitivity of 95.5 (64/67) % and a specificity of 77.7 (21/27) %.

Conclusion: Routine determination of myoglobin is a useful noninvasive tool for fast (time characteristic) and reliable (diagnostic value) diagnosis of AMI. Additionally time-to-peak values are helpful for noninvasively assessing successful reperfusion after thrombolysis.

Key words

Acute myocardial infarction – reperfusion – myoglobin – diagnostic test

Einleitung

Das frühzeitige Erkennen eines akuten AMI stellt nach wie vor eine klinische Herausforderung dar. Dies gilt insbesondere für die Thrombolysetherapie des AMI, für deren Erfolg ein früher Lysebeginn und damit auch eine frühe Diagnosesicherung von enormer Bedeutung sind [19, 21, 48, 50]. Die Frühdiagnose des AMI ist jedoch insofern ein medizinisches Dilemma, als es darum geht, einen Zustand des Myokards (den Infarkt) zu diagnostizieren, den es im Grunde zu verhindern gilt. Mit dem zeitlichen Abstand zum Infarkt- oder Schmerzbeginn erhöht sich zunächst die diagnostische Sicherheit, der Anteil des zu rettenden Myokardgewebes wird jedoch immer geringer.

Die konsequente Behandlung des AMI setzt aber eine sichere und rasche Diagnose voraus. Da jedoch nur ca. zwei Drittel der Patienten mit AMI anhand klinischer Daten und des Elektrokardiogramms (z. B. Linksschenkelblock) sicher identifiziert werden können [5, 41], kommt den laborchemischen Markern des Untergangs von Myokardzellen in der Akutphase eine große Bedeutung zu. Die traditionellen Infarktmarker, die CK und ihr Isoenzym CK-MB haben den Nachteil, erst 5 bis 6 Stunden nach Infarktbeginn im Serum erhöht nachweisbar zu sein [18, 30, 36, 40, 42]. Myoglobin erscheint 1 bis 2 Stunden nach Infarktbeginn erhöht im Serum und ist mit einer Halbwertszeit von 10 bis 15 Minuten ein ausgesprochen früher Marker einer Myokardschädigung [10, 16, 22, 32, 33, 37, 39, 43–46].

Wir untersuchten daher in einer retrospektiven Studie die klinische Wertigkeit einer (in unserer Klinik seit 1990 durchgeführten) routinemäßigen Myoglobinbestimmung bei Patienten mit Verdacht auf AMI hinsichtlich der Frühdiagnose des AMI und in Bezug auf die Erfolgsbeurteilung einer Thrombolysetherapie.

Abkürzungen:

AMI = Akuter Myokardinfarkt
CK = Creatinkinase

Patienten und Methoden

Studienkollektiv

Wir untersuchten insgesamt 293 Patienten mit Verdacht auf AMI auf unserer Internistischen Intensivstation und in der Inneren Notaufnahme. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Aufteilung des Studienkollektivs; Tabelle 1 erläutert das klinische Profil in den einzelnen Kollektiven.

Studiendesign

Es handelt sich um eine *retrospektive* Studie. Grundsätzlich wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen im Zeitraum vom Januar 1990 bis April 1994 Myoglobin im Rahmen eines Verdachts auf AMI auf unserer internistischen Intensivstation und in der inneren Notaufnahme routinemäßig bestimmt wurde. Da es sich beim Myoglobin, im Gegensatz zur CK/CK-MB, nicht um einen be-

Abb. 1. Myoglobin beim akuten Myokardinfarkt: Untergruppen. Es sind die verschiedenen Studienkollektive hinsichtlich ihrer Aufteilung in Patienten mit und ohne Infarkt, die Infarktausdehnung, eine stattgehabte Lysetherapie und die Effektivität der Lysetherapie dargestellt

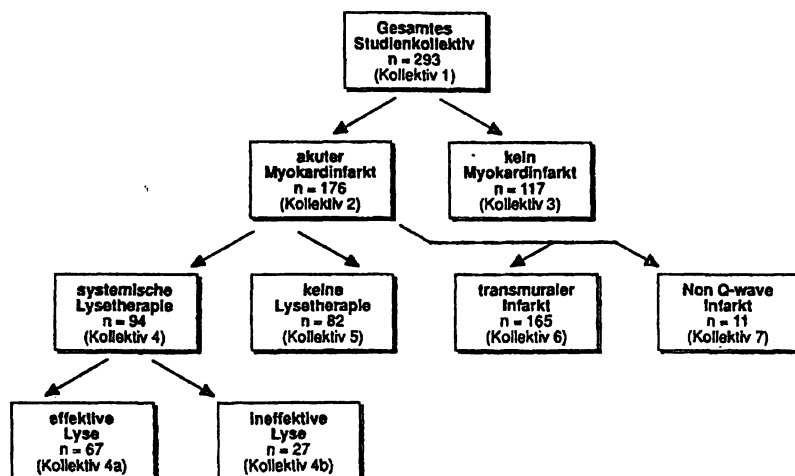


Tabelle 1. Klinisches Profil des Patientenkollektivs und der Untergruppen

Kollektiv	n	Frauen	Männer	medianes Alter (in Jahren) (25 %/75 %- Perzentile)	Risikofaktoren			
					Nikotin	Hypertonus	Diabetes mellitus	Hyperchole- sterinämie
Kollektiv 1 Alle Patienten	293	101 (34,5%)	192 (65,5%)	63 (54/71)	199 (67,9%)	169 (57,6%)	50 (17%)	140 (47,8%)
Kollektiv 2 Akuter Myokardinfarkt	176	70 (39,8%)	106 (60,2%)	62 (52/72)	149 (84,7%)	115 (65,3%)	29 (16,5%)	89 (50,6%)
Kollektiv 3 Kein Myokardinfarkt	117	31 (26,5%)	86 (73,5%)	64 (55/70)	50 (42,7%)	54 (46,2%)	21 (18%)	51 (43,6%)
Kollektiv 4 Systemische Lyse	94	41 (43,6%)	53 (56,4%)	59 (51/68)	85 (90,4%)	33 (35,1%)	17 (18,1%)	39 (41,5%)
Kollektiv 4a Effektive Lyse	67	30 (44,8%)	37 (55,2%)	57 (52/67)	59 (88,1%)	23 (34,3%)	9 (13,4%)	26 (38,8%)
Kollektiv 4b Ineffektive Lyse	27	11 (40,7%)	16 (59,3%)	62 (55/70)	26 (96,3%)	10 (37%)	8 (29,6%)	13 (48,1%)
Kollektiv 5 Keine Lyse	82	29 (35,4%)	53 (64,6%)	65 (54/74)	64 (78%)	21 (25,6%)	4 (4,9%)	12 (14,6%)
Kollektiv 6 Transmuraler Infarkt	165	67 (40,6%)	98 (59,4%)	63 (54/72)	143 (86,6%)	109 (66%)	25 (15,2%)	82 (49,7%)
Kollektiv 7 Non Q-wave-Infarkt	11	3 (27,3%)	8 (72,7%)	64 (56/73)	6 (54,5%)	6 (54,5%)	4 (36,6%)	7 (63,6%)

reits eingeführten verbindlichen Parameter in der Infarkt Diagnostik handelt, gab es in dieser Zeit kein festes Abnahmeprotokoll für Myoglobin. Der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Myoglobinkontrollen wurden dem zuständigen Stationsarzt überlassen. Für den Einschluß in die Studie wurden neben der klinischen Situation des Verdachts auf einen AMI mindestens 5 Myoglobinwerte in den ersten 24 Stunden nach Schmerzbeginn gefordert. Zum Ausschluß führten eine stattgehabte Reanimation und ein Zustand nach Defibrillation, aber auch die intramuskuläre Verabreichung eines (schmerzstillenden) Medikaments in den letzten 24 Stunden.

Definition des Myokardinfarktes

Ein AMI wurde anhand klinischer, elektrokardiographischer und laborchemischer Kriterien diagnostiziert. Nitrorefraktäre Brustschmerzen, typische EKG-Veränderungen (ST-Streckenhebungen um mindestens 0,1 bzw. 0,2 mV in mindestens 2 gleichsinnigen Extremitäten- bzw. Brustwandableitungen) und eine Erhöhung der CK über 100 U/l mit gleichzeitiger Erhöhung des relativen CK-MB-Anteils auf über 6 % der Gesamt-CK führten zur Diagnose AMI. Im weiteren Verlauf wurde bei allen Patienten ein Echokardiogramm und bei über 75 % eine Koronarangiographie durchgeführt, so daß diese Befunde bei unklaren Fällen retrospektiv ebenfalls zur Diagnosefindung AMI herangezogen werden konnten.

Effektivität einer Thrombolysetherapie

Die Effektivität einer Thrombolysetherapie wurde zunächst klinisch und insbesondere anhand des Rückgangs der initialen EKG-Veränderungen beurteilt. Ferner gingen das Echokardiogramm und die Ventrikulographie (regionale Kontraktilitätsstörungen), und (bei allen Patienten) im weiteren Verlauf auch die Koronarangiographie in die Beurteilung mit ein.

Laboruntersuchungen

Die Myoglobinbestimmungen erfolgten im Notfalllabor und standen der Station in der Regel unmittelbar zur Verfügung. Zu Beginn (1990) wurde ein immunnephelometrischer Test eingesetzt [13], der zunächst durch einen immunturbidimetrischen quantitativen Schnelltest der Behringwerke, Marburg (Turbiquant Myoglobin am Turbi Time System), ergänzt und seit 1992 völlig ersetzt wurde [7, 23, 34]. Die beiden Methoden (Immunnephelometrie und Immunturbidimetrie) wurden in unserem Labor bereits gegeneinander getestet und zeig-

ten eine enge Korrelation mit einem linearen Korrelationskoeffizienten r von 0,9976 [38].

Statistische Auswertung

Bei unbekannter Verteilung sind die Daten als Median und 25 %/75 %-Perzentilen wiedergegeben. Zum Vergleich der Gruppenunterschiede wurde der Wilcoxon-Test eingesetzt. Die statistische Bearbeitung der Daten erfolgte am Institut für Medizinische Statistik der FU Berlin. Dabei wurde das Programmpaket SPSS/PC + Version 4.01 benutzt.

Ergebnisse

Zeitlicher Verlauf der Infarktmarker

In Abbildung 2a ist ein typischer Zeitverlauf der Infarktmarker CK, CK-MB und Myoglobin wiedergegeben (Einzelbeobachtung). In Abhängigkeit vom

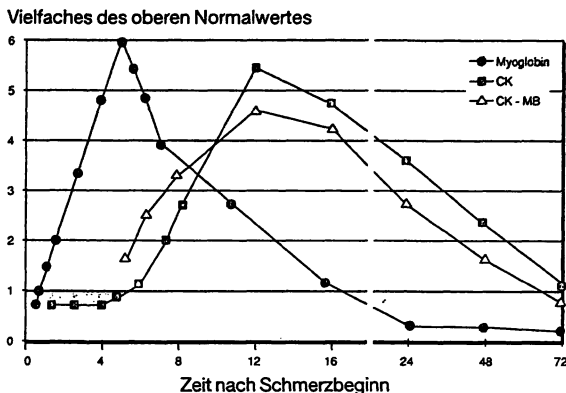


Abb. 2a. Zeitlicher Verlauf der Infarktmarker. Es wird eine typische Einzelbeobachtung dargestellt

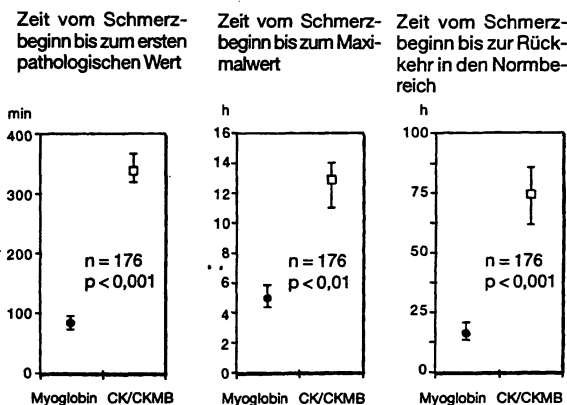


Abb. 2b. Zeitverlauf ab Schmerzbeginn. Es werden die Daten des gesamten Studienkollektivs ($n = 293$) wiedergegeben

		Myoglobin	
		positiv (> 90 ng/ml)	negativ (≤ 90 ng/ml)
CK/CK-MB	positiv	173	3
	negativ	15	102

Abb. 3. Vierfeldertafel zur kumulativen diagnostischen Wertigkeit der Myoglobinbestimmung im Vergleich zu den konventionellen Methoden (Klinik, CK/CK-MB, EKG, Angiographie) beim akuten Myokardinfarkt. In der Regel wurde die CK/CK-MB als alleinige Referenz herangezogen. Betrug der CK-MB-Anteil an der Gesamt-CK weniger als 10 % wurde zusätzlich das EKG und auch das Angiogramm berücksichtigt. In Zweifelsfällen gab die CK/CK-MB den Ausschlag

Zeitpunkt nach dem Schmerzbeginn erreichte Myoglobin im Vergleich zu CK/CK-MB schneller den ersten pathologischen Wert (82 vs 341 min, $p < 0,001$), den Maximalwert (5,3 vs 12,7 h, $p < 0,01$) und im weiteren Verlauf auch die Rückkehr in den Normbereich (16,1 vs 72, h, $p < 0,001$). In Abbildung 2b ist dieser Sachverhalt zusammen mit den jeweiligen Perzentilen dargestellt.

Diagnostische Wertigkeit der Myoglobinbestimmung

Abbildung 3 zeigt anhand einer Vierfeldertafel die kumulativen diagnostischen Daten für Myoglobin im Vergleich zu den konventionellen Kriterien (CK, CK-MB, EKG, Angiographie) für die Diagnose AMI. Die kumulative diagnostische Wertigkeit der Myoglobinbestimmung für die Diagnostik des AMI wird durch eine Sensitivität von 98,3 % (173/176), eine Spezifität von 87,2 % (102/117), einen positiven Vorhersagewert von 92,0 % (173/188) und einen negativen Vorhersagewert von 97,1 % (102/105) beschrieben (Tabelle 2). Die Sensitivität der Myoglobinbestimmung für die Diagnose AMI liegt für eine einzelne Bestimmung von Stunde 4 bis 9 nach Schmerzbeginn zwischen 97 % und 98 %; der negative Vorhersagewert liegt von Stunde 4 bis 5 nach Schmerzbeginn zwischen 94 % und 97 %.

Non Q-wave Infarkt und Rezidivinfarkt

Die Sensitivität für die Erfassung der Non Q-wave Infarkte durch einen positiven Myoglobintest lag bei

Tabelle 2. Kumulative diagnostische Wertigkeit der Myoglobinbestimmung in der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes

Sensitivität	98,3%	(173/176)
Spezifität	87,2%	(102/117)
Positiver Vorhersagewert	92,0%	(173/188)
Negativer Vorhersagewert	97,1%	(102/105)

Die Prävalenz des Myokardinfarktes lag bei bei 60%; $n = 293$

81,8 % (9/11), die Spezifität bei 89,3 % (92/103). Die beiden Patienten mit negativem Myoglobin trotz Mikroinfarzierung zeigten einen Myoglobinanstieg auf 82 bzw. 86 ng/ml, entsprechend einem negativen Myoglobintest bei einem Trennwert von 90 ng/ml (siehe Methodik). Rezidivinfarkte wurden mit einer Sensitivität von 91,7 % (11/12) und einer Spezifität von 83,3 % (10/12) erfaßt. In den Abbildungen 5a und 5b sind typische Zeitverläufe (Einzelbeobachtungen) der Infarktmarker bei Non Q-wave Infarkt (Abb. 5a) und bei Rezidivinfarkt (Abb. 5b) wiedergegeben.

Reperfusionsdiagnostik nach Lysetherapie

Die Zeit vom Lysebeginn bis zum Erreichen des Myoglobinmaximums betrug bei einer nach konventionellen Kriterien (Klinik, CK, CK-MB, EKG, Angiographie) effektiven Lyse 4,2 [3,7/4,9] Stunden im Vergleich zu 7,8 [5,3/8,9] Stunden bei ineffektiver Lyse (Mediane und 25 %/75 %-Perzentilen, $p < 0,001$, Wilcoxon). Die Zeitdauer vom Lysebeginn bis zum Myoglobin-Maximalwert erlaubte die Vorhersage einer erfolgreichen Reperfusion mit einer Sensitivität von 95,5 (64/67) % und einer Spezifität von 77,7 (21/27) %.

Diskussion

Die vorliegende Arbeit liefert Befunde zur nicht-invasiven Infarkt- und Reperfusionsdiagnostik mittels wiederholter Myoglobinbestimmungen.

Die konsequente Behandlung des AMI, insbesondere mittels systemischer Thrombolysetherapie aber auch mit einer Koronarangioplastie, erfordert eine schnelle und sichere Diagnose. In bis zu 40 % der Fälle ist anhand des Elektrokardiogramms keine sichere Aussage bezüglich der Diagnose AMI zu treffen, z. B. bei Blockbildern oder Tachykardien [5, 41]. Die herkömmlichen Infarktmarker, die Creatinkinase (CK) und ihr Isoenzym CK-MB, sind erst 5 bis 6 Stunden nach Infarktbeginn im Serum erhöht nachweisbar. Sie stehen damit in der frühen, den Patienten

ten besonders bedrohenden Infarktphase noch nicht zur Verfügung [18, 30, 36, 40, 42].

Nach der Einführung des Myoglobin-Latextests zur Frühdiagnostik des AMI [1] wurde große Hoffnung in die Bestimmung von Myoglobin gesetzt, das 1 bis 2 Stunden nach Infarktbeginn erhöht im Serum erscheint und mit einer Halbwertszeit von 10 bis 15 Minuten ein ausgesprochen früher Marker einer Myokardschädigung ist [10, 16, 22, 32, 33, 37, 39, 43–46]. Routinemäßig einsetzbare, auch im Notfalllabor verfügbare quantitative Myoglobin-Schnelltests mit sehr guter Reproduzierbarkeit liegen jedoch erst seit kurzer Zeit vor [15, 49]. So existieren, trotz der seit längerem bekannten Kinetik von Myoglobin beim AMI bislang keine größeren klinischen Studien, in denen die diagnostische Wertigkeit von nephelometrischen oder turbidimetrischen Myoglobinbestimmungen als klinische Routine im Notfalllabor für die Diagnose AMI überprüft wurde.

Wir fanden im Kollektiv von 293 Patienten, die wegen akuten Brustschmerzes vermutlich kardialer Ursache in die Klinik eingewiesen wurden oder sich bereits dort befanden, z. B. mehrzeitig ablaufende Infarkte, bei der kumulativen Betrachtung aller retrospektiv verfügbaren Daten von Myoglobin eine Sensitivität und einen negativen Vorhersagewert („Ausschlusskraft“) für die Diagnose AMI von über 98 bzw. 97 %. Die Spezifität lag mit 87 % etwas niedriger (Abb. 3, Tabelle 2). Dies entspricht im wesentlichen den z. T. als Abstrakt, z. T. als Leserbrief publizierten Befunden anderer Autoren mit deutlich kleineren Studienkollektiven [8, 9, 11, 17, 28, 51], aber auch unseren eigenen, ebenfalls an kleineren Kollektiven erhobene Daten [43–46]. Kleinere Abweichungen erklären sich aus den unterschiedlichen Trennwerten für einen positiven Myoglobintest. Bei einem Trennwert von 130 ng/ml ist es naheliegend, daß z. B. die Sensitivität fällt, die Spezifität jedoch steigt [17].

In einer neueren Arbeit wird die Fähigkeit biochemischer Marker, einen AMI anzuzeigen, grundsätzlich in Zweifel gezogen [3]. Diesen Ergebnissen wurde in zwei Leserbriefen vehement widersprochen, da zum einen die eigenen, bislang unveröffentlichten Ergebnisse dieser Arbeitsgruppen den diagnostischen Wert der Myoglobinbestimmung für die Diagnose AMI durchaus belegen [8, 17], gleichzeitig die Grundlagen der negativen Studie angezweifelt werden. Es wurden viel zu hohe Normwerte angenommen (KHK-Patienten anstelle eines Normalkollektivs als Obergrenze der Norm), so daß sich zwangsläufig eine viel niedrigere Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität ergibt [2].

Da Myoglobin analog zur Gesamt-CK kein herzspezifisches Enzym ist, werden in der Infarkt-diagnostik herzmuskelspezifische Enzyme bezüglich der Spezifität bessere Ergebnisse liefern. So liegen entsprechende Befunde für das Troponin T [4, 25,

26], aber auch für die CK-MB-Massenbestimmung [14, 31] vor. Während die Spezifität der CK-MB-Massenbestimmung sehr hoch ist, weist das kardiale Troponin T eine „Übersensitivität“ auf, da es bereits bei Patienten mit schwerer instabiler Angina pectoris erhöht ist. Dies war in einer kürzlich publizierten Arbeit bei 37 % der Patienten mit instabiler Angina der Fall, so daß die Spezifität des Troponin T für die Diagnose eines AMI lediglich 74 % betrug. Ferner stehen die CK-MB-Masse und das Troponin T in der klinisch entscheidenden Frühphase des AMI, d. h. in den ersten 6 Stunden nach Schmerzbeginn, aufgrund der bisherigen aufwendigen Meßmethoden (ELISA) noch nicht zur Verfügung [4, 31, 51].

Im klinischen Alltag stehen jedoch andere Probleme bei der Diagnosestellung eines AMI im Vordergrund. So liegt dem klinisch und in der Praxis tätigen Arzt/Internist in der Regel nur ein Myoglobinwert vor. Er kann nicht retrospektiv den Gesamtverlauf beurteilen, sondern muß zu einem gegebenen Zeitpunkt entscheiden, ob anhand der zur Verfügung stehenden Kriterien ein AMI vorliegt und welche therapeutischen Konsequenzen (Lyse, Angioplastie) daraus zu ziehen sind. Hier sind die in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Schmerzbeginn erhobenen diagnostischen Kriterien wesentlich. Aus Abbildung 5 ist ersichtlich, daß die Sensitivität der Myoglobinbestimmung für die Diagnose AMI von Stunde 4 bis 9 nach Schmerzbeginn für eine einzelne Bestimmung über 97 % liegt, Trennwert 90 ng/ml, der negative Vorhersagewert (d. h. die „Ausschlusskraft“ in der 4. und 5. Stunde nach Schmerzbeginn über 94 % (Abb. 4).

Zwei Untergruppen von Patienten, bei denen die Myoglobinbestimmung auf besonders eindrucksvolle Art einen klinischen Nutzen bringt, seien hervorgehoben. Zum einen die Patienten mit einem kleinen nichttransmuralem AMI (Abb. 5a), zum anderen Patienten mit einem Rezidiv- bzw. mehrzeitig ablaufenden Infarkt (Abb. 5b). In einem neuen Abstrakt wird diese Beobachtung, insbesondere hinsichtlich des mehrzeitig ablaufenden Infarkts bestätigt [12].

Bezüglich der Reperfusionendiagnostik konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, daß auch die routinemäßig im Notfalllabor bestimmten Daten für die Einschätzung der Effektivität einer Thrombolyse-therapie nach AMI hilfreich sind. Abbildung 6 zeigt, daß bei erfolgreicher Lyse der Spitzenwert für Myoglobin signifikant schneller erreicht wird als bei ineffektiver Lyse. Man sieht, daß auch die Einzelwerte beim Myoglobin, im Gegensatz zur CK/CK-MB, deutlich divergieren. Sinnvoll erscheint hier die Definition eines Graubereiches. Bei einem Myoglobin-Maximum unter 5,0 Stunden liegt der positive Vorhersagewert bei 100 % (61/61), d. h. es kann sicher von einer effektiven Lyse ausgegangen werden. Bei einem Wert über 5,5 Stunden liegt der negative Vorhersagewert bei 100 % (23/23), d. h. man kann si-

Sensitivität (%)

Negativer Vorhersagewert (%)

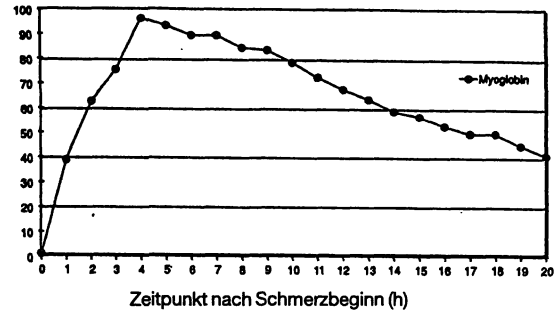
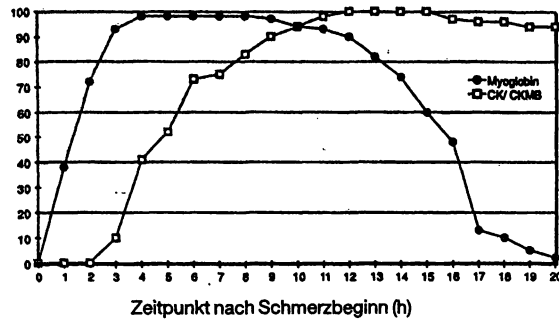
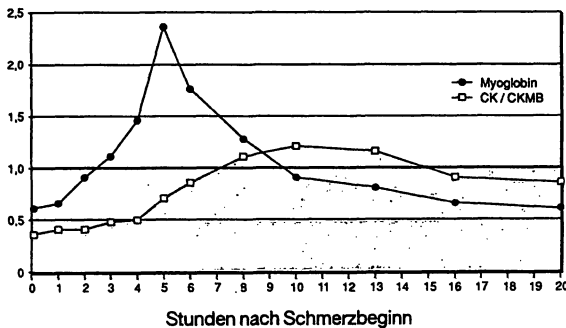


Abb. 4. Diagnostische Wertigkeit von Myoglobin und CK/CK-MB für die Diagnostik des akuten Myokardinfarktes in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Schmerzbeginn. Siehe auch Legende zu Abb. 3. a) Sensitivität. b) Negativer Vorhersagewert

Vielfaches der Entscheidungsgrenze



Vielfaches der Entscheidungsgrenze

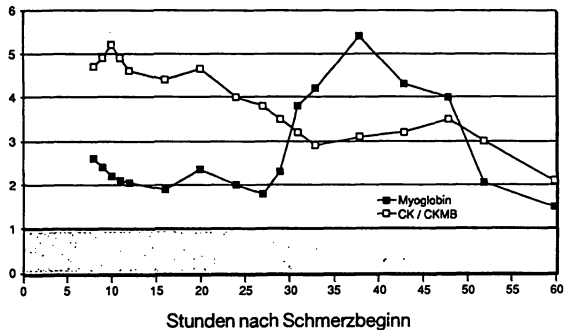
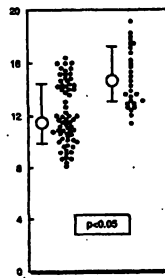
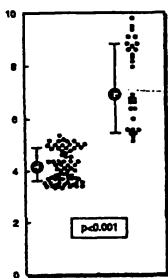


Abb. 5. Einzelbeispiele von Zeitverläufen von Myoglobin und CK/CK-MB, die besonders eindrucksvoll den klinischen Nutzen des schnellen Myoglobinanstiegs unterstreichen. a) Kleiner nichttransmurale Myokardinfarkt. b) Mehrzeitig ablaufender Infarkt, bei dem das zweite Ereignis 27 h nach dem Erstereignis stattfindet

Myoglobin

CK7CK-MB



Zeit vom Lyse-Beginn bis zum Myoglobin-Maximum (Stunden)

Zeit vom Lyse-Beginn bis zum CK/CK-MB-Maximum (Stunden)

Abb. 6. Vergleich zwischen Myoglobin und CK/CK-MB hinsichtlich der Zeit vom Lysebeginn bis zum Spitzenwert bei effektiver und ineffektiver Lysetherapie des akuten Myokardinfarkts

cher von einer ineffektiven Lyse ausgehen. Im Graubereich zwischen 5,0 und 5,5 Stunden liegen 10,6 % (10/94) der lysierten Patienten, unter denen sich 8,9 % (6/67) der effektiv Lysierten und 14,8 % (4/27) der nicht-effektiv Lysierten befinden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit bisherigen Berichten, die die absolute Anstiegssteilheit von Myoglobin, den relativen Anstieg in Form eines Quotienten aus zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmten Myoglobinwerten, oder die Zeit bis zum Erreichen des Myoglobin-, CK/CK-MB- oder Troponin T-Maximums als Erfolgskriterium der Thrombolyse zugrunde legen [6, 16, 20, 24, 27, 29, 35, 47, 52, 53].

Bei der Würdigung der vorliegenden Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß die Daten retrospektiv und ohne festes Abnahmeprotokoll erhoben worden sind (siehe Methodik). Sie spiegeln jedoch den klinischen Alltag wieder, wie er unabhängig von Studienbedingungen vorliegt. Prospektive Untersu-

chungen sind nötig, um an größeren Kollektiven den diagnostischen Wert und auch die Praktikabilität einer routinemäßigen Myoglobinbestimmung beim AMI weiter zu evaluieren.

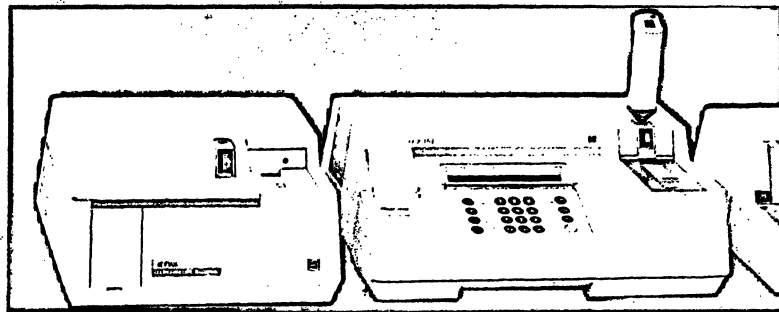
Aus den Ergebnissen der vorliegenden retrospektiven Studie lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Die routinemäßige nephelo- oder turbidimetrische Myoglobinbestimmung im Notfalllabor bringt für die Diagnose AMI einen wesentlichen diagnostischen Zugewinn.
2. Myoglobin erlaubt nichtinvasiv eine schnelle und sichere Diagnose des AMI, insbesondere unter Berücksichtigung der für die klinische Entscheidungsfindung wichtigen Einzelwerte zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Schmerzbeginn.
3. Einzelne Untergruppen, wie Patienten mit Mikroinfarkt oder mehrzeitig ablaufendem Infarkt, profitieren besonders von der Schnelligkeit des Myoglobinverlaufs im Serum.
4. Der Erfolg einer systemischen Thrombolyse-therapie kann mittels routinemäßiger Myoglobinbestimmungen einfach und zuverlässig anhand des Zeit-Spitzenwerts abgeschätzt werden.

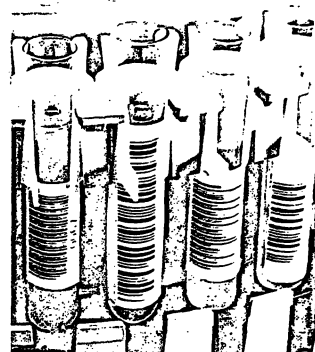
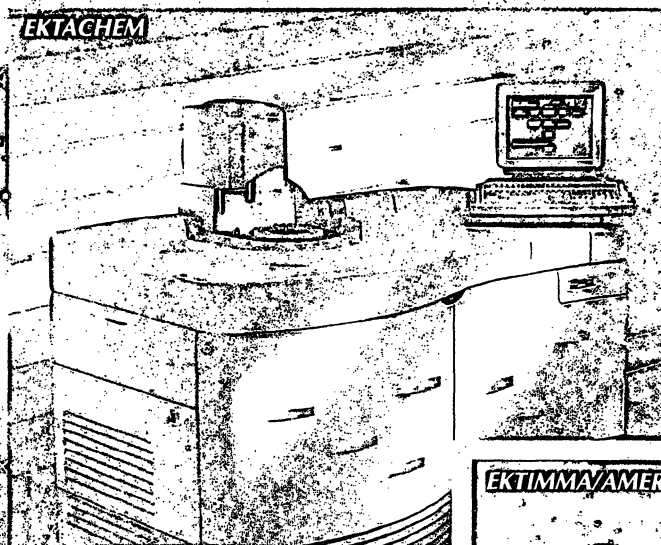
Literatur

1. Bachem MC, Paschen K, Strobel B, Keller H-E, Kleinschnittger B (1983) Ein neuer Schnelltest zur Verbesserung der Frühdiagnostik des akuten Myokardinfarktes. *Dtsch med Wschr* 108, 1190-1194
2. Bakker AJ, Boymans DAG, Dijkstra D, Gorgels JPMC, Lerk R (1993) Rapid determination of serum myoglobin with a routine chemistry analyzer. *Clin Chem* 39, 653-658
3. Bakker AJ, Koelemay MJW, Gorgels JPMC, van Vlies B, Smits R, Tijssen JCP, Haagen FDM (1993) Failure of new biochemical markers to exclude acute myocardial infarction at admission. *Lancet* 342, 1220-1222
4. Bakker AJ, Koelemay MJW, Gorgels JPMC, van Vlies B, Smits R, Tijssen JCP, Haagen FDM (1994) Troponin T and myoglobin at admission: value of early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 15, 45-53
5. Bar FW, Vermeer F, De Zwaan C, Ramentel M, Braat S, Simoons ML, Hermens WR, van der Laarse R, Verheugt FWA, Krauss XH, Wellens HJJ (1987) Value of admission electrocardiogram in predicting outcome of thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 59, 6-13
6. Baskin JM, Wilkins ML, Ohman EM, Clemmensen P, Grande P, Christenson RH, Sevilla DC, Wagner NB, Wagner GS (1993) Ratio of ST-segment and myoglobin slopes to estimate myocardial salvage during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 71, 1362-1365
7. Behring information leaflet 130563 E 9010/0558 (1990) (Behringwerke: Marburg Germany)
8. Bhayana V, Henderson AR (1993) Markers for early diagnosis of myocardial infarction (Letter). *Lancet* 342, 1554
9. Blerk van M, Maes V, Huyghens L, Derde MP, Meert R, Goris FK (1992) Analytical and clinical evaluation of creatine kinase MB mass assay by IMx: Comparison with MB isoenzyme activity and serum myoglobin for early diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem* 38, 2380-2386
10. Cairns J, Missirlis E, Walker W (1983) Usefulness of serial determinations of myoglobin and creatine kinase in serum compared for assessment of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 29, 469-473
11. Castaldo AM, Ercolini P, Forino F, Basevi A, Vrenna L, Castaldo P, Ambrosio VD, Castaldo A (1994) Plasma myoglobin in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 32, 349-353
12. Cobbaert C, Kint PP, Van de Werf F, Simoons L, Lindemans JL (1993) CUSTO: Extra myoglobin peaks corroborate the diagnosis of stuttering infarction (Abstract). *Circulation* 88, I-2639
13. Delanghe JR, Chapelle JP, Vanderschueren SC (1990) Quantitative nephelometric assay for determining myoglobin evaluated. *Clin Chem* 36, 1675-1678
14. Delanghe JR, de Mol AM, de Buyzere ML, de Scheerder IK, Wieme RJ (1990) Mass concentration and activity of creatine kinase isoenzyme MB compared in serum after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 36, 149-153
15. Delanghe JR, de Buyzere ML, Cluyse LP, Thierens HM, Clement DL (1992) Acute myocardial infarction size and myoglobin release into serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 30, 823-830
16. Ellis AK, Little T, Zaki Masud AR, Liberman HA, Morris DC, Klocke FJ (1988) Early noninvasive detection of successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 78, 1352-1357
17. Georges JL, Le Feuvre C, Metzger J-P, Chopin N, Vacheron A (1993) Markers for early diagnosis of Myocardial infarction (Letter). *Lancet* 342, 1553
18. Griffiths PD (1986) CK-MB a valuable test? *Ann Clin Biochem* 23, 238-242
19. Gruppo Italiano per lo Studio data Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI) (1986) Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1, 397-402
20. Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, Meinertz T, Just H (1991) Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: Accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. *Am J Cardiol* 18, 44-49
21. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1988) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 2, 349-360
22. Kagen L (1978) Myoglobin: methods and diagnostic uses. *Crit Rev Lab Sci* 9, 273-302
23. Kapmeyer W, Pauly HE, Tuengler P (1988) Automated nephelometric immunoassays with novel shell/core particles. *J Clin Lab Anal* 2, 76-83
24. Katus HA, Diederich KW, Scheffold T, Uellner M, Schwarz F, Kübler W (1988) Noninvasive assessment of infarct reperfusion: The predictive power of the time to peak value of myoglobin, CKMB, and CK in serum. *Eur Heart J* 9, 619-624
25. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermayer K, Scheffold T, Kübler W (1989) Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of an acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 21, 1349-1353

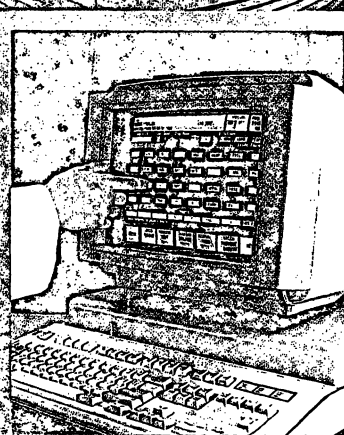
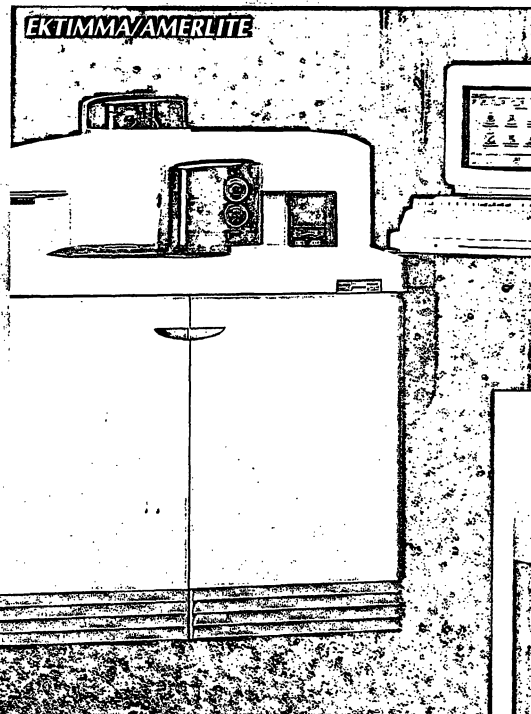
26. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern C, Kübler W (1991) Diagnostic of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83, 902-912
27. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kübler W (1991) Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 67, 1360-1367
28. Kilpatrick WS, Wosornu D, McGuinness JB, Glen ACA (1993) Early diagnosis of acute myocardial infarction: CK-MB and myoglobin compared. *Ann Clin Biochem* 30, 435-438
29. Klootwijk P, Cobbaert C, Fioretti P, Kint PP, Simoons ML (1993) Noninvasive assessment of reperfusion and reocclusion after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 72, 75G-84G
30. Lee TH, Weisberg MC, Cook EF, Daley K, Brand DA, Goldman L (1987) Evaluation of creatine kinase and creatine kinase-MB for diagnosing myocardial infarction. *Arch Intern Med* 147, 115-121
31. Mair J, Artner-Dworzak E, Dienstl F, Lechleitner P, Morass B, Smidt J, Wagner I, Wettach C, Puschendorf B (1991) Early detection of acute myocardial infarction by measurement of mass concentration of creatine kinase-MB. *Am J Cardiol* 68, 1545-1550
32. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Morass B, Smidt J, Wagner I, Dienstl F, Puschendorf B (1992) Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Brit Heart J* 68, 462-468
33. McComb JM, McMaster EA, Adgey AAJ (1985) Myoglobin in the very early phase of acute myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 22, 152-155
34. Metzmann E, Schmidt B, Dengler M, Kapmeyer W (1988) Quantitative Myoglobinbestimmung mit einem turbidimetrischen Latextest (Abstract). *J Clin Chem Clin Biochem* 26, 760
35. Miyata M, Abe S, Arima S, Nomoto K, Kawataki M, Ueno M, Yamashita T, Hamasaki S, Toda H, Tahara M, Atsuchi Y, Nakao S, Tanaka H (1994) Rapid diagnosis of coronary reperfusion by measurement of myoglobin level every 15 min in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 23, 1009-1015
36. Moss DW, Henderson AR, Kachmar JF (1986) Enzymes. In: Tietz NW (ed.) *Textbook of clinical chemistry*. WB Saunders, Philadelphia, 619-774
37. Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, Pryor D, Tormey W, Horgan JH (1990) Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. *Br Heart J* 63, 335-338
38. Pohle S, Müller C (1990) Myoglobinbestimmung zur Frühdiagnostik des Herzinfarktes (Abstract). *Intensivmed* 27, 379-380
39. Roxin L, Cullhed I, Groth T, Hällgren T, Venge P (1984) The value of serum myoglobin determinations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 215, 417-425
40. Rogalsky VY, Koven IH, Miller DR, Pollard A (1985) Macro creatine kinase type 2 in human colonic tissues. *Clin Biochem* 18, 338-341
41. Rude RE, Poole WK, Muller JE, Turi Z, Rutherford J, Parker C, Roberts R, Raabe DS, Gold HK, Stone PH, Willerson JT, Braunwald E, MILIS Study Group (1983) Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. *Am J Cardiol* 52, 936-942
42. Stein W, Bohner J, Bahlinger M (1985) Analytical patterns and biochemical properties of macro creatine kinase type 2. *Clin Chem* 31, 1952-1958
43. Störk T, Danne O, Abraham K, Mikulicz-Pasler M, Hochrein H (1991) Notfallbestimmung von Myoglobin mit Nephelometer beim akuten Myokardinfarkt (Abstract). *Z Kardiol* 80 (Suppl.), 17
44. Störk T, Danne O, Abraham K, Möckel M, Hochrein H (1991) Frühdiagnostik des akuten Myokardinfarkts mit einem nephelometrischen Myoglobin-Schnelltest (Abstract). *Intensivmed* 28, 317
45. Störk T, Möckel M, Danne O, Abraham K, Müller R, Hochrein H (1993) Frühdiagnostik des akuten Myokardinfarkts mit einem Myoglobin-Schnelltest (Abstract). *Med Klin* 88 (Suppl. 2), 73
46. Störk T, Danne O, Möckel M, Mikulicz-Pasler M, Eichstädt H, Abraham K, Müller R, Hochrein H (1993) Clinical value of myoglobin as an early marker of myocardial infarction (Abstract). *Eur Heart J* 13 (Abstract Suppl.), 32
47. Störk T, Möckel M, Danne O, Müller R, Abraham K, Eichstädt H, Frei U (1994) Early noninvasive diagnosis by myoglobin serum concentrations of reperfusion in acute myocardial infarction following systemic thrombolysis. *International Symposium „Update in Thrombolysis. Actual Aspects and Development (European Society of Cardiology)“*. Vienna, Austria, September 16-17
48. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group (1985) The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 312, 932-936
49. Vrenna L, Castaldo AM, Castaldo P, Giardiello D, Di Giacomo C, Esposito LP, Romano F (1991) Correlazione tra metodo immunoelettrolitico e radioimmunoologico per il dosaggio della mioglobina sierica e precocita diagnostica nell'infarto del miocardio. *Giorn It Clin Clin* 16, 387-392
50. Wilcox RG, von der Lippe C, Olson CG, Jensen C, Skeine AM, Hampton JR (1988) Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: The Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 2, 525-530
51. de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders CT (1993) Troponin T is not an early marker for acute myocardial infarction (Abstract). *Circulation* 88 (Abstract Suppl.), I-151
52. Yamashita T, Abe S, Arima S, Nomoto K, Miyata M, Maruyama I, Toda H, Okino H, Atsuchi Y, Tahara M, Nakao S, Tanaka H (1993) Myocardial infarct size can be estimated from serial plasma myoglobin measurements within 4 hours of reperfusion. *Circulation* 87, 1840-1849
53. Zabel M, Hohnloser SH, Köster W, Prinz M, Kasper W, Just H (1993) Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation* 87, 1542-1550

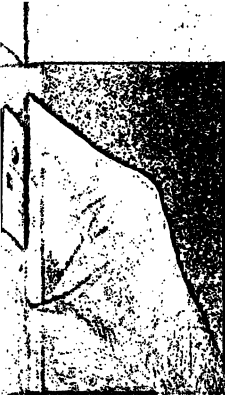


EKTACHEM



EKTIMMA/AMERLITE





Johnson & Johnson

Clinical Diagnostics

IHRE PRODUKTIVITÄT
STEHT NICHT IN DEN STERNEN

AMERLEX

für die Radio-Immunanalytik

AMERLITE

für die nichtradioaktive Immundiagnostik

- signalverstärkte Lumineszenz

EKTIMMA*

- vollautomatisches Immunoassay Analysesystem
- permanenter Zugriff bei kontinuierlicher Arbeitsweise, vollselektiv

EKTACHEM

für die Klinische Chemie

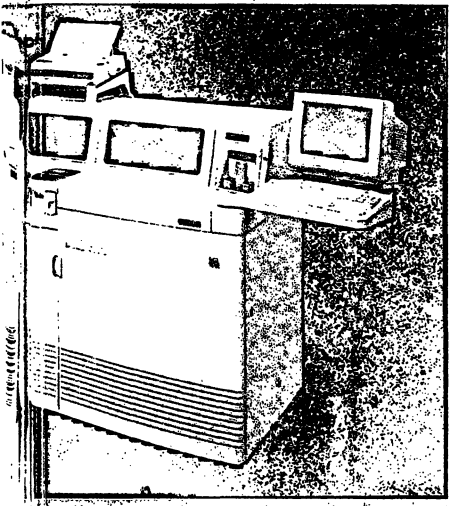
- mittels Mehrschichtfilmtechnologie
- Analysesysteme von 100 bis 900 Tests/Stunde

PCR Automation**

- „Pouch“ Konzept mit dem Ausschluß von Kontaminationsrisiken im Reaktionsablauf

SURECELL

- Schnelltests mit integrierten Kontrollen



Von KODAK zur → Johnson & Johnson Clinical Diagnostics

ab 1. 7. 1995: Karl-Landsteiner-Straße 1
69151 Neckargemünd

* verfügbar zu Beginn 1996

** in der Entwicklung