

Institut für Laboratoriumsmedizin

Deutsches Herzzentrum München

des Freistaates Bayern

Klinik an der Technischen Universität München

(Direktor: apl. Prof. Dr. W. Vogt)

**Untersuchungen zur Spezifität von kardialen Markerproteinen bei Patienten
mit chronischen Skelettmuskelerkrankungen**

Karim Sven Liem

**Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.**

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. W. Vogt

2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Oberhoffer

**Die Dissertation wurde am 04.04.2006 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.07.2006
angenommen.**

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung.....	1
2.	Grundlagen der Muskulatur.....	2
2.1.1.	Aufbau der Skelettmuskulatur	2
2.1.2.	Aufbau der Herzmuskulatur	3
2.2.	Physiologie der Muskelkontraktion	3
2.3.	Unterschied zwischen Skelettmuskulatur und Herzmuskulatur.....	4
2.4.	Biochemie der Muskulatur	4
2.4.1.	An der Muskelkontraktion beteiligte Proteine	4
2.4.2.	Pathobiochemie der Skelettmuskulatur	5
2.4.3.	Pathobiochemie der Herzmuskulatur	6
2.5.	Eigenschaften eines idealen Markers zur Erkennung einer kardialen Schädigung	6
2.6.	Bisher gebräuchliche kardiale Markerproteine	7
2.6.1.	Enzyme.....	7
2.6.1.1.	Aspartat-Transaminase (AST/ GOT).....	7
2.6.1.2.	Lactatdehydrogenase (LDH)	7
2.6.1.3.	Creatinkinase (CK)	8
2.6.1.3.1.	CK-Isoenzyme	8
2.6.1.3.2.	CK-Isoformen	9
2.6.2.	Myoglobin.....	11
2.6.3.	Kardiale kontraktile Strukturproteine.....	12
2.6.3.1.	Myosinleicht- und Myosinschwerketten	12
2.6.3.2.	Neue Herzmuskelspezifische Marker: Kardiales Troponin T und Kardiales Troponin I.....	13
2.6.3.2.1.	Kardiales Troponin T	14
2.6.3.2.1.1.	Pathobiochemie.....	14
2.6.3.2.1.2.	Diagnostische Bedeutung des kardialen Troponin T	15
2.6.3.2.1.2.1.	Akutes Koronarsyndrom.....	15

2.6.3.2.1.2.2.	Andere Erkrankungen mit myokardialer Beteiligung	16
2.6.3.2.2.	Kardiales Troponin I.....	17
2.6.3.2.2.1.	Pathobiochemie	17
2.6.3.2.2.2.	Diagnostische Bedeutung des kardialen Troponin I	18
2.6.3.2.2.2.1.	Akutes Koronarsyndrom.....	18
2.6.3.2.2.2.2.	Andere Erkrankungen mit myokardialer Beteiligung	18
3.	Skelettmuskelerkrankungen	19
3.1.	Dermatomyositis und Polymyositis	19
3.1.1.	Ätiologie und Inzidenz	19
3.1.2.	Einteilung.....	19
3.1.3.	Diagnostik.....	21
3.1.4.	Laborbefunde	21
3.2.	Myopathien	21
3.2.1.	Hereditäre Muskeldystrophien	21
3.2.2.	weitere Muskelerkrankungen	23
3.2.2.1.	Kongenitale Myopathien	23
3.2.2.2.	Störungen des muskulären Energiestoffwechsels	23
3.2.2.3.	Myotone Störungen	24
3.2.2.3.1.	Myotone Muskeldystrophie (Curschmann-Steinert- Krankheit, Myotonia atrophica, Dystrophia myotonica)	24
3.2.2.3.2.	Myotonia congenita (Thomsen-Krankheit).....	24
4.	Methodischer Teil	25
4.1.	Patienten.....	25
4.2.	Reagenzien.....	27
4.2.1.	Kardiales Troponin T erste Generation ELISA® (Roche Diagnostics).....	27
4.2.2.	Kardiales Troponin T zweite Generation ENZYMUN® (Roche Diagnostics).....	27
4.2.3.	Kardiales Troponin T dritte Generation ELECSYS® (Roche Diagnostics).....	28
4.2.4.	Kardiales Troponin I fluorometric EIA (Dade Behring).....	28
4.2.5.	CK und CK-MB Aktivitätsmessung.....	29
4.2.6.	Nachweis von CK-Isoformen	29
4.3.	Geräte	30
4.3.1.	ES 33	30

4.3.2.	ES 300/ES 600	30
4.3.3.	Elecsys® 1010	30
4.3.4.	Stratus II Analyzer	30
4.3.5.	Hitachi 717 Analyser	31
4.3.6.	REP Rapid Electrophoresis System Helena	31
5.	Ergebnisse bei Patienten mit Skelettmuskelerkrankungen	32
5.1.	CK/CK-MB; CK-Isoformen	32
5.2.	Kardiales Troponin T	33
5.2.1.	Kardiales Troponin T Test der ersten Generation	33
5.2.2.	Kardiales Troponin T Test der zweiten Generation	34
5.2.3.	Kardiales Troponin T Test der dritten Generation	36
5.3.	Kardiales Troponin I	36
5.4.	Vergleich der Ergebnisse	37
6.	Diskussion der Ergebnisse	42
7.	Zusammenfassung	45
8.	Literaturverzeichnis	46
9.	Abkürzungsverzeichnis	52
10.	Tabellenverzeichnis	53
11.	Abbildungsverzeichnis	54
12.	Danksagung	55
13.	Lebenslauf	56

1. Einleitung:

Der biochemische Nachweis einer myokardialen Schädigung bei Patienten mit chronischen, nekrotisierenden Myopathien der Skelettmuskulatur ist eine hohe diagnostische Herausforderung, weil die Symptome häufig untypisch sind bzw. fehlen und das EKG nicht immer aussagekräftig ist. Eine kardiale Schädigung bei diesen Patienten ist wahrscheinlich häufiger als bisher angenommen und dürfte in bis zu 50% der Fälle zutreffen. Regenerations- und Nekrotisierungsprozesse sind bei chronischen Skelettmuskelerkrankungen fast immer mit einer Erhöhung der Serumenzymmarker, vor allem einer Erhöhung der CK- und CK-MB-Aktivität zu beobachten. Da CK-MB auch in der Skelettmuskulatur vorkommt, kann eine Erhöhung der CK-MB bei diesen Patienten nicht zwingend mit einem kardialen Schaden in Verbindung gebracht werden.

Andere Kenngrößen mit einer höheren kardialen Spezifität oder zusätzliche Informationen werden gebraucht, um eine kardiale Beteiligung zu bestätigen. In den letzten Jahren wurde die Bestimmung von kardialem Troponin T (cTnT) und kardialem Troponin I (cTnI) im Serum möglich. Die kardialen Troponine besitzen die höchste Spezifität unter den derzeit bekannten kardiospezifischen Markern. Zudem ermöglicht die hohe Sensitivität der myokardspezifischen Troponine auch minimale myokardiale Schäden nachzuweisen. Gerade beim akuten Koronarsyndrom hat die Troponinbestimmung einen hohen Stellenwert in der Diagnostik gewonnen und kann hilfreich für eine Therapieentscheidung sein.

Zu Beginn dieser Arbeit im Jahre 1992 war in der Literatur nur wenig zu diesem Thema bekannt [(41), S. 726]. Die bisher verwendeten Troponin-Nachweismethoden wiesen noch Schwächen in der Sensitivität und vor allem in der Spezifität auf. Dennoch eröffnete die Bestimmung von kardialem Troponin gerade bei Patienten mit begleitenden Skelettmuskelschäden eine neue Möglichkeit, Herzmuskelschäden zu erkennen. Erste Untersuchungsergebnisse [(40), S.333] bei Patienten mit Polymyositis und Muskeldystrophie vom Typ Duchenne zeigten in einem hohen Prozentsatz erhöhte cTnT-Werte (8 von 30 Patienten = 27%). Unklar blieb jedoch, wie spezifisch diese Ergebnisse für eine kardiale Schädigung sind.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Herzspezifität der neuen Marker cTnT und cTnI bei Patienten mit chronischer Skelettmuskelerkrankung, bei denen die Kardiomyopathie zu den häufigsten zusätzlichen Organmanifestationen gehört, zu überprüfen

2. Grundlagen der Muskulatur:

2.1.1. Aufbau der Skelettmuskulatur:

Die Skelettmuskelzelle ist eine Faser von rund 10-100 µm Durchmesser. Sie ist bis zu 20 cm lang. Eine Muskelfaser setzt sich aus Hunderten Myofibrillen zusammen, die jede durch die Z-Scheiben in ca. zwei µm lange Fächer, die Sarkomere, unterteilt sind. Ein Sarkomer besteht aus Aktin- und Myosinfilamenten, die zwischen den Z-Scheiben angeordnet sind. [(67) S.34-35]

Eine motorische Einheit wird aus einem motorischen Neuron und dem von ihm innervierten Kollektiv von Muskelfasern gebildet. Über die motorische Einheit wird die Muskelkraft reguliert. [(66) S.67]

Die Region, in der sich die Aktin und Myosinfilamente überlagern, bildet das A-Band. Die H-Zone ist der Sarkomeranteil, der nur aus Myosinfilamenten besteht (ca. 1000/Sarkomer). Sie verdicken sich in der Mitte zu einer M-Linie.

Das Myosinmolekül besitzt einen zweigeteilten Kopf, der gelenkartig mit einem Halsstück verbunden ist, an welches sich, wiederum gelenkartig verbunden, das Schwanzstück anschliesst.

Ein Myosinfilament besteht aus 150-300 solcher Moleküle, die bündelartig zusammengefasst sind. Die gelenkartige Beweglichkeit des Kopf-Hals-Stückes ermöglicht die reversible Bindung an das Aktin und das Ineinandergleiten der Aktin- und Myosinfilamente (Filamentgleiten).

Das Aktin ist ein globuläres Proteinmolekül von dem jeweils 400 eine perlschnurartige Kette bilden, das Aktin-F. Jeweils zwei solcher Ketten bilden das Aktinfilament.

Das ebenfalls fadenförmige Tropomyosin windet sich um das Aktinfilament, wobei ca. alle 40 nm ein Troponinmolekül angeheftet ist. Das Troponin besteht aus drei Untereinheiten:

- Troponin C, das die Ca^{2+} -Bindung eingeht,
- Troponin T, das Troponin mit Tropomyosin verbindet
- Troponin I, das in Ruhe die Brückenbildung zwischen Myosin und Aktin verhindert.

Dieser Hemmeffekt wird aufgehoben, wenn das Troponin C mit Ca^{2+} gesättigt ist. (Siehe auch Abbildung. 1, S.3)

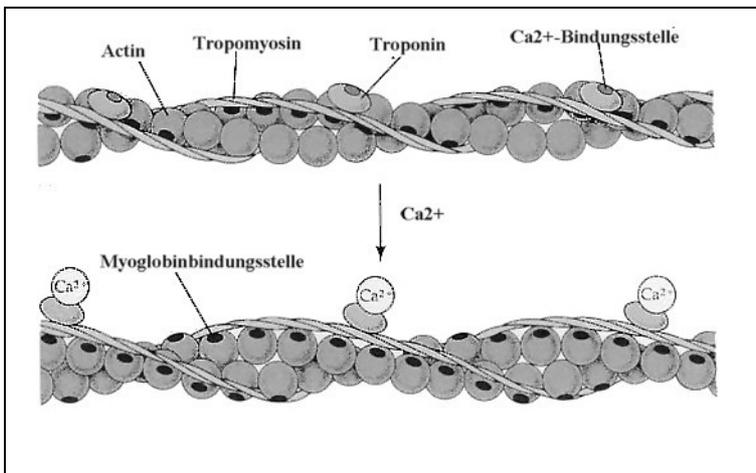


Abbildung 1 Aufbau eines Sarkomer[(19) S.1143]

2.1.2. Aufbau der Herzmuskulatur:

Die Herzmuskulatur ist ähnlich aufgebaut wie die Skelettmuskulatur. Die Funktionselemente des Herzens sind die Herzmuskelfasern.

Als Herzmuskelfaser bezeichnet man eine Kette von hintereinander geschalteten Herzmuskelzellen, die von einer gemeinsamen sarkolemnen Hülle umgeben sind. Morphologisch und funktionell sind zwei Typen von Herzmuskelfasern zu unterscheiden:

- die Fasern der Arbeitsmuskulatur der Vorhöfe und der Ventrikel, welche die Hauptmasse des Herzens ausmachen und die mechanische Pumparbeit verrichten, sowie
- die Fasern des spezifischen Erregungsbildungs- und -leitungssystem.

Im Gegensatz zum Skelettmuskel hat der Herzmuskel keine motorischen Einheiten. Die Erregung breitet sich über das gesamte Myokard von Vorhof bzw. Kammer aus. [(66) S.461]

2.2. Physiologie der Muskelkontraktion:

Zur Kontraktion des Muskels sind neben Aktin und Myosin unter anderem Ca^{2+} , Mg^{2+} , ATP und ATP-ase notwendig. [(33) S.284]

Das Ca^{2+} ist in den longitudinalen Tubuli des sarkoplasmatischen Retikulums gespeichert. Ein eintreffendes Aktionspotential breitet sich über die transversalen Tubuli im ganzen Muskel aus und macht die longitudinalen Tubuli kurzzeitig für Ca^{2+} durchlässig. Die Ca^{2+} Konzentration erhöht sich um das ca. 1000 fache. Dieses Ca^{2+} verbindet sich mit dem Troponin (C), wodurch Tropomyosin seine hemmende Wirkung auf die Aktin-Myosin-Verbindung verliert.

Das Aktin aktiviert dabei die ATP-ase des Myosinkopfes, so dass das an ihn gebundene ATP gespalten wird. Die Aktin und Myosinfilamente gleiten aneinander vorbei. Es kommt zur Kontraktion. Die Abgabe von ADP beendet das Gleiten wieder. Der übriggebliebene Aktin und Myosinkomplex ist stabil und kann nur durch die erneute Bindung von ATP an die Myosinköpfe gelöst werden. Gleichzeitig kommt es zu einem Aufrichten der Myosinköpfe. Ist die Ca^{2+} -Konzentration weiterhin hoch, beginnt der Zyklus erneut. Ein Absinken der Ca^{2+} -Konzentration beendet den Gleitzzyklus.

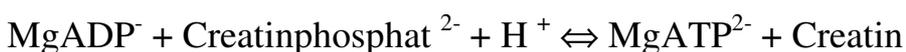
2.3. Unterschiede zwischen Skelettmuskulatur und Herzmuskulatur:

- Der Skelettmuskel ist dehnbarer als der Herzmuskel. Bei gleicher Dehnung ist die passive Ruhespannung des Herzmuskels größer als beim Skelettmuskel. Der Herzmuskel kann während der diastolischen Füllung eine erhöhte Spannung entwickeln. (Frank-Starling-Mechanismus)
- Im Gegensatz zur Skelettmuskulatur weist die Herzmuskulatur ein länger andauerndes Aktionspotential auf, weil im Anschluss an die rasche Inaktivierung der Na^+ -Kanäle ein langsamer Ca^{2+} -Einstrom bestehen bleibt. Dadurch kommt eine Plateauphase im Aktionspotential zustande, so dass die Refraktärperiode erst endet, wenn die Kontraktion schon fast abgeklungen ist. Der Herzmuskel ist im Gegensatz zum Skelettmuskel nicht tetanisierbar.
- Da es wie oben beschrieben in der Herzmuskulatur keine motorischen Einheiten gibt, breitet sich die Erregung über das ganze Myokard von Vorhof bzw. Kammern aus.
- Die Kontraktionskraft des Herzmuskels kann durch die Dauer des Aktionspotentials variiert werden, was durch einen wechselnden Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle gesteuert wird.

2.4. Biochemie der Muskulatur:

2.4.1. An der Muskelkontraktion beteiligte Proteine:

Das Enzym Creatinkinase (Adenosin-5-triphosphat-Creatin-phosphotransferase (Abkürzung CK; EC2.7.3.2.) katalysiert den Transfer von energiereichem Phosphat zwischen Creatin und ATP.



Durch die Möglichkeit der Übertragung eines energiereichen Phosphatrestes in energiereicherer Bindung von ATP auf Creatin bzw. von Creatinphosphat auf ADP,

nimmt dies eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel der Zelle ein. Als Aktivator wird Mg^{2+} benötigt.

Zellen benötigen in ihrer aktiven Phase ein Vielfaches der im Ruhezustand verbrauchten Energie. In sehr kurzer Zeit muss eine große Menge von ATP zur Verfügung stehen [(42) S.8, (72) S.430]. Zellen mit hohem Energiebedarf weisen eine hohe Konzentration von Creatinphosphat auf [(76) S.230]. Während der zellulären Aktivität sinkt diese Konzentration deutlich ab [(1) S.168, (22) S.9460]. Dies deutet darauf hin, dass ATP mit Hilfe der CK kontinuierlich aus dem großen Vorrat an Creatinphosphat nachgebildet wird. Dementsprechend übertrifft auch in vielen Geweben die ATP-Bindungskapazität der CK sowohl die Kapazität der ATP-Synthese durch die oxydative Phosphorylierung und die Glykolyse als auch den ATP-Verbrauch der Zelle [(16) S.3516]. Das CK/Creatinphosphatsystem kann so Schwankungen zwischen Energieverbrauch und Energieproduktion ausgleichen. In Phasen niedriger zellulärer Aktivität wird Energie in Creatinphosphat umgewandelt und gespeichert. Bei erhöhtem Energieverbrauch wird dieser Vorgang umgekehrt.

Mit Hilfe des CK/Creatinphosphat-Systems können auch die Verteilung und die Verfügbarkeit metabolischer Energie in verschiedenen subzellulären Kompartimenten beeinflusst werden [(75) S.260-261]. Gleichzeitig hält die CK die Konzentration von ADP während der Aktivität der Zelle niedrig [(18) S.126]. Dies ist von Bedeutung, da ADP neben anorganischem Phosphat, Ca^{2+} , mitochondrialem NADH und der O_2 Zufuhr ein Regulator von ATP-Synthese und -verbrauch ist.

Ermöglicht wird die niedrige Konzentration von ADP unter anderem dadurch, dass die CK physisiologischerweise eine höhere Affinität zu ADP als zu ATP hat [(58)S.769].

Während starker Muskelarbeit mit entsprechend hohem Umsatz von ATP lässt sich nur eine geringe Änderung der ADP-Konzentration feststellen, während sich freies Creatin anhäuft.

2.4.2. Pathobiochemie der Skelettmuskulatur

CK-BB ist das vorherrschende Isoenzym in Hirngewebe, glatter Muskulatur, Gastrointestinaltrakt, Uterus und embryonaler quergestreifter Muskulatur

Während der Ausreifung von quergestreiften Muskelzellen findet ein Wechsel von CK-BB zu CK-MM mit zwischenzeitlicher Bildung eines CK-MB-Hybrides statt [(35) S.84 (58) S.771, (60) S.95-96, (70) S.17146]. Je mehr hierbei die Myoblasten verschmelzen und ausdifferenzieren desto größer wird der Anteil der CK-M-Untereinheit. Ein möglicher Grund für den Wechsel von CK-BB zu CK-MM ist der Umstand, dass CK-MM im Gegensatz zu CK-MB und CK-BB zur Bindung an die M-Bande der Myofibrillen fähig ist. Dort dient sie als intramyofibrillärer ATP-Regenerator und struktureller Bestandteil.

Die CK-MM ist der Hauptanteil der CK Aktivität in der Skelettmuskulatur. Der CK-MB Gehalt hängt von der Muskelart ab. Quergestreifte Muskulatur beinhaltet bis

maximal 5-10% CK-MB, wohingegen schnelle Muskelfasern ca. 1.3% oder weniger beinhalten. Apple et al. zeigten eine Beziehung zwischen dem Gehalt an langsamen Muskelfasern und dem CK-MB Gehalt im M. gastrocnemius bei Marathonläufern [(11) S.414]. Mit dem Ausdauertraining akkumuliert CK-MB in der Skelettmuskulatur und kann Grenzwerte erreichen, die normalerweise nur bei erkranktem Myokard gefunden werden. Chronische Degeneration und Regeneration der Skelettmuskulatur führt zu einem Anstieg der CK-MB Konzentration. Bei einer chronischen Skelettmuskelerkrankung (wie z.B. M. Duchenne) kann die CK-MB Konzentration bis zu 50 % der CK-Aktivität erreichen [(56) S.1815] Wenn die Skelettmuskulatur verletzt wird, produziert sie vermehrt CK-B Untereinheiten, wie in der fetalen Entwicklungsphase. Abgesehen von Herz und Skelettmuskulatur, ist die Plazenta und der schwangere Uterus eine signifikante Quelle für erhöhte Freisetzung von CK-MB in das Blut. Die CK-BB ist fast zu 100% im Gehirn nachzuweisen.

2.4.3. Pathobiochemie der Herzmuskulatur

Im Myokard beträgt die Gesamtaktivität der CK nur 20–50% der Aktivität pro Gramm Muskel in der Skelettmuskulatur. Der Gesamtgehalt der CK-MB des gesunden Herzmuskels unterscheidet sich kaum von dem der Skelettmuskulatur. Dies vermindert die diagnostische Sensitivität der CK-MB und kann zu falsch negativen Ergebnissen führen bei Patienten ohne vorbestehenden kardialen Erkrankungen, z.B. junger Erwachsener mit einer Thoraxkontusion oder einer akuten Myokarditis.

Die CK-MB weist eine intra- und interindividuelle sehr variable Isoenzymverteilung auf[(57) S.97]. Bei herzchirurgischen Patienten betrug der Aktivitätsanteil der CK-MM in Herzmuskelproben aus dem linken Ventrikel zwischen 60 und 85% und der CK-MB –Anteil zwischen 10 und 35 % [(15) S.880]. In gesunden Herzmuskelproben (Spenderorgane), wurde ein signifikant niedrigerer CK-MB-Aktivitätsanteil nachgewiesen[(58) S.774]. Der Anteil mitochondrialer CK liegt im Herzmuskel zwischen 2 und 5 %.

Das Isoenzymmuster der menschlichen Herzmuskulatur verändert sich während der Entwicklung ähnlich wie das der Skelettmuskulatur mit einer Abnahme des Anteils der CK-B-Untereinheit ab dem 5. Fetalmonat.

2.5. Eigenschaften eines idealen Markers zum Nachweis einer myokardialen Schädigung

Bei einer myokardialen Schädigung verlieren nekrotische Myozyten ihre Membranintegrität, und intrazelluläre Moleküle diffundieren in das kardiale Interstitium. Diese kardialen Proteine können nun in der peripheren Zirkulation nachgewiesen werden.

Der ideale Marker sollte bei einer myokardialen Schädigung früh und in hoher Konzentration nachzuweisen sein. Er sollte in nichtkardialen Gewebe nicht nachweisbar sein. Er sollte rasch zum Zeitpunkt der myokardialen Schädigung freigesetzt werden. Zudem sollte ein Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel und der Größe des Schadens bestehen. Der Marker sollte ein breites diagnostisches Fenster gewähren, das sowohl die Frühdiagnostik mit hoher Sensitivität innerhalb der ersten 6 Stunden nach Schmerzbeginn als auch eine späte Diagnose nach mehreren Tagen (bis zum 7. Tag nach Beginn der Schmerzsymptomatik und länger) erlauben sollte. Letztendlich sollte das Nachweisverfahren einfach, schnell durchzuführen und kostengünstig sein.

2.6. Bisher gebräuchliche kardiale Markerproteine

2.6.1. Enzyme

Schon 1954 berichteten Karmen et al. [(36) S.126-133] über die Aktivitätssteigerung von Glutamat-Oxaloacetat-Transaminase im Serum (SGOT oder jetzt Aspartat-Aminotransferase ASAT) bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Seitdem wurde eine intensive Suche nach biochemischen Markern zur Diagnose eines Myokardinfarktes begonnen. Mit der Entwicklung von Routinemethoden für ASAT, CK und Lactatdehydrogenase (LDH) wurde damals der Grundstein zur enzymatischen Myokardinfarkt-Diagnostik gelegt. Der Hauptnachteil dieser Marker ist die mangelnde kardiale Spezifität.

2.6.1.1. Aspartat-Aminotransferase (ASAT/GOT)

Obwohl ASAT der erste biochemische Marker zur Diagnose eines akuten Myokardinfarktes war [(36) S.126], hat die ASAT heutzutage aufgrund der mangelnden kardialen Spezifität keine klinische Bedeutung mehr.

2.6.1.2. Lactatdehydrogenase (LDH)

LDH existiert als ein Tetramer mit einem Molekulargewicht von 135.000 und liegt im Zytosol gelöst vor. Es existieren zwei Untereinheiten, M (Muskel) und H (Herz),

mit daraus resultierenden fünf Isoenzymen. Signifikante LDH-Aktivitäten werden in fast allen Geweben des Menschen gefunden, vor allem in Skelettmuskulatur, Leber, Herz, Nieren, Gehirn, Lunge, und den Erythrozyten. Der Anstieg der Gesamt-LDH und von LDH-1 im Serum beginnt 6 bis 12 Stunden nach myokardialer Zellschädigung. Die höchsten Werte werden nach 1 bis 3 Tagen gemessen und sind nach 8 bis 14 Tagen nicht mehr nachzuweisen. Die LDH wird im endoplasmatischen Retikulum abgebaut [(52) S.8-9].

Der größte Nachteil ist auch hier die mangelnde kardiale Spezifität der LDH. Erhöhte Werte von LDH-1 können außer beim Myokardinfarkt auch durch eine Freisetzung aus folgenden Bereichen auftreten:

- Erythrozyten
- Gehirn
- Nieren (eingeschränkter Nierenfunktion)
- Skelettmuskulatur (Myopathien, chronische Skelettmuskelerkrankungen)
- Gastrointestinaltrakt (Magen, Pankreas)
- Keimzelltumoren
- megaloblastischen Anämie (Vitamin-B12- oder Folsäure-Mangel)

2.6.1.3. Creatinkinase (CK)

Die CK hat ein Molekulargewicht von 86.000. Es existieren insgesamt 3 Isoenzyme (M, B, mi) der CK, die sich genetisch und auch in ihrer Verteilung unterscheiden. Es werden 3 zytosolische Formen (MM, MB, BB) und zwei mitochondriale Formen (dimere Form und oktamere Form) der CK beschrieben.

Die zytosolische CK ist ein dimeres Molekül, das aus zwei Untereinheiten (B- und M-Untereinheit) besteht:

2.6.1.3.1. CK-Isoenzyme:

CK-MM (CK3) ist in geringen Mengen im Herz, vor allem aber in der Skelettmuskulatur vorhanden. Das Enzym ist an die M-Linien der Myofibrillen gebunden und findet sich im sarkoplasmatischen Retikulum und in den Plasmamembranen von Herz- und Skelettmuskelzellen. Bei der elektrophoretischen Trennung wandert diese CK-Variante langsamer als die beiden anderen plasmatischen Isoenzyme, sie wird deshalb auch CK3 genannt. Sie ist bezüglich Änderungen des pH und der Temperatur am stabilsten. Die Halbwertszeit beträgt im Serum ca. 18 Stunden.

CK-MB (CK2) ist im Vergleich zu anderen Geweben in der Herzmuskulatur in relativ hohen Anteilen vorhanden. Der CK-MB-Anteil in der Herzmuskulatur beträgt 5 bis 30 % der CK-Gesamtaktivität, im Gegensatz zu weniger als zwei Prozent der CK-Gesamtaktivität, die in der gesunden Skelettmuskulatur als CK-MB erscheint. Dieses

hybride, dimere Molekül ist vorzugsweise im Herzmuskel an den Myofibrillen lokalisiert und hat eine Halbwertszeit von 12 Stunden. Das CK-MB-Isoenzym muss jedoch nicht unbedingt aus dem Myokardgewebe stammen, sondern kann vermutlich auch durch Hybridisierung in der Skelettmuskulatur entstehen. Die immunologische Methode der Bestimmung der CK-MB-Konzentration (CK-MB-mass) weist gegenüber der Aktivitätsmessung eine deutlich bessere analytische Sensitivität auf. Auch die Spezifität konnte durch den Wegfall von Interferenzen mit CK-MM, CK-BB, Makro CK Typ I und Typ II und Adenylatcyclase verbessert werden. Jedoch ist die absolute kardiale Spezifität immer noch nicht gewährleistet.

CK-BB (CK1) Hirntyp: Diese CK-Variante ist charakteristisch für das Zentralnervensystem, den Gastrointestinaltrakt und den Uterus. Es wird am schnellsten aus dem Kreislauf eliminiert, die Halbwertszeit beträgt nur 5 Stunden. CK-BB kann nur gemessen werden, wenn die Blut-Hirn-Schranke gestört ist [(5) S.751, (52) S.11].

CK-mi, (mitochondriale CK): Dieses einheitliche Dimer wandert bei der Elektrophorese kathodisch von der Auftragstelle weg. Im Herzmuskelhomogenat beträgt ihr Anteil ca. 2-5 % der gesamt CK-Aktivität. Dieses Isoenzym kann im Sarkoplasma nicht nachgewiesen werden. Die mitochondriale CK dürfte für den Transport von ATP verantwortlich sein, das durch oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien gebildet wird und durch die mitochondriale Membran in den extramitochondrialen Raum verschoben werden muss.

Organ	Gesamt CK (U/g)	MM (%)	MB(%)	BB(%)
<i>Skelettmuskel</i>	860-1310	96-100	3-6	0-1
<i>Myokard</i>	100-280	71-96	4-27	0-2
<i>Gehirn</i>	55-90	0	0	100
<i>Magen</i>	15-23	3	2-6	91-95
<i>Thyreoidea</i>	13-34	64-79	6	15-30
<i>Prostata</i>	7-10	34-39	2-6	59-60
<i>Lunge</i>	2-9	27-72	0-4	18-69
<i>Uterus</i>	3-9	5-16	2-20	64-93
<i>Leber, Niere, Pankreas</i>	<i>Spuren</i>	Ø	Ø	Ø

Tabelle 1: Verteilung der CK-Isoenzyme im Organismus: [(40) S.333]

Die CK wird durch Proteolyse in der Lymphe inaktiviert und nicht im Urin ausgeschieden. Die gemessenen Werte werden nicht durch eine eingeschränkte Nierenfunktion oder Leberfunktion beeinträchtigt.

2.6.1.3.2. CK-Isoformen

Die CK-Isoenzyme können weiter unterteilt werden in Isoformen. Diese entstehen im peripheren Blut durch einen postsynthetischen Prozess. Sie sind Unterformen eines Enzyms und stellen keine unterschiedlichen Genprodukte dar.

Bei der CK-MM sind drei verschiedene Isoformen möglich:

- CK-MM3 mit zwei Lysinresten,
- CK-MM2 mit einem Lysinrest,
- CK-MM1 ohne Lysinrest.

Bei der CK-MB kann die Carboxypeptidase nur von einer M-Untereinheit den Lysinrest abspalten. Somit existieren zwei Isoformen:

- CK-MB2 mit einem Lysinrest am carboxyterminalen Ende der M-Kette
- CK-MB1 ohne Lysinrest.

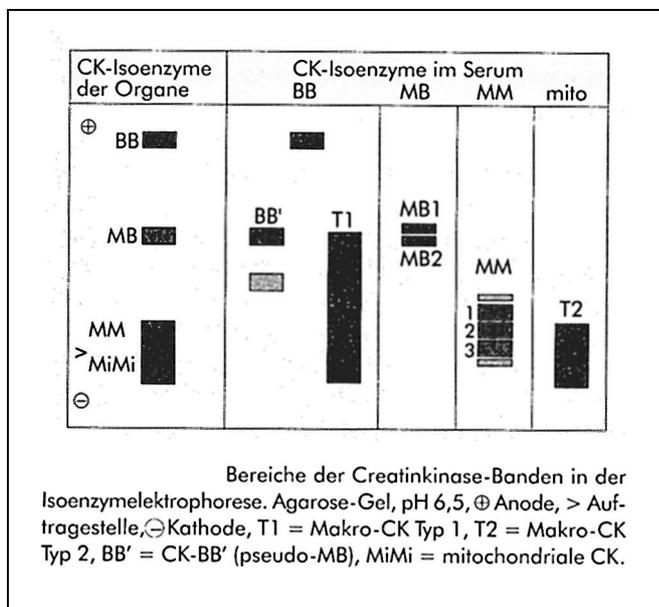


Abbildung 2: Verteilung der CK-Isoformen [(68) S.74]

Die im Myokard vorkommenden Isoformen sind vor allem MB2 und MM3. Bei Gesunden überwiegt die CK-MM1 mit einem relativen Anteil von 40-70 %, CK-MM2 und CK-MM3 sind mit 20-40% bzw. 10-20% nachweisbar.

Bei einem akuten Myokardinfarkt eignet sich zur Beurteilung vor allem das Verhältnis der Gewebsisoformen CK-MM3 bzw. CK-MB2 zu den Serumformen CK-MM1 bzw. CK-MB1, da im Normalserum nur ein geringer Anteil der Gewebsisoformen vorhanden ist. Bei Normalpersonen findet sich ein MB2/MB1-Quotient von ca. 1, bei den MM-Isoformen dominiert MM1 (MM3/MM1 < 1). Eine Schädigung des Myokardes verschiebt innerhalb der ersten zwei bis vier Stunden den Quotienten zugunsten der Gewebsisoformen, noch bevor die Gesamtaktivität der CK und der CK-MB erhöhte Werte zeigen. Eine CK-MB-Aktivität von >2 U/L bei einem Verhältnis der MB2/MB1 von >1,7 deutet auf einen myokardialen Schaden

hin. Ein Verhältnis der MM3/MM1 $>0,7$ deutet auf einen Schaden der Skelettmuskulatur hin. Nach vier bis zehn Stunden ist das Maximum erreicht.

Der MB-Quotient ist dem MM-Quotienten an Spezifität überlegen. Jedoch haben die Isoformen nur ein kleines diagnostisches Fenster. Die erhöhten Werte kehren bereits nach 12-24 Stunden in den Normalbereich zurück.

Somit kann die Unterteilung der Isoenzyme in ihre Isoformen zusätzlich Informationen zum Zeitpunkt der Ausschüttung bei Verletzung des Myokardes bringen [(7) S.404]. Eine Steigerung der Spezifität durch die CK-Isoformen ist nicht zu erreichen.

2.6.2. Myoglobin

Myoglobin ist ein sauerstoffbindendes Protein mit einem Molekulargewicht von 17.800 Da. Es stellt zwei Prozent des gesamten Muskelproteins dar und ist im Zytosol lokalisiert. Nach einer Schädigung der Myokardzelle ist es bereits zwei bis vier Stunden nach Schmerzbeginn nachzuweisen. Die höchsten Werte sind nach drei bis 15 Stunden festzustellen. Jedoch besitzt Myoglobin nur ein kleines diagnostisches Fenster. Bereits 12 bis 24 Stunden nach Beginn des Infarktgeschehens wird Myoglobin über die Niere ausgeschieden.

Erhöhte Konzentrationen können bei Niereninsuffizienz, Verletzung der Skelettmuskulatur, intramuskulärer Injektion, starker sportlicher Tätigkeit, sowie diversen Medikamenten auftreten. Kann jedoch eine Skelettmuskelerkrankung und eine Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden, weist Myoglobin mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einen myokardialen Schaden nach.

Vor allem aufgrund der schnellen Ausschüttung und der raschen renalen Ausscheidung kann Myoglobin gerade bei der Diagnose von frühen Reinfarkten hilfreich sein, da andere biochemische Marker wesentlich länger nachzuweisen sind. Der schnelle Anstieg des Myoglobins, ist bei der Verlaufskontrolle einer Revaskulierungstherapie ein guter Parameter zur Beurteilung des Erfolges dieser Therapie [(79) S.1544, (50) S.2].

Bei der Primärdiagnose ist Myoglobin nur dann eine sinnvolle Kenngröße, wenn Skelettmuskelverletzungen bzw. -erkrankungen und eine Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden können,

Kombiniert mit dem EKG hat Myoglobin eine Sensitivität von 91 % bei Aufnahme in der Notfallambulanz. Um die kardiale Spezifität zu erhöhen, kann man zusammen mit Myoglobin die Carbo-Anhydrase-III (CA-III) messen. CA-III ist fast ausschließlich im Skelettmuskel zu finden. Nur winzige Spuren sind in anderen Geweben nachzuweisen, im Myokard ist es nicht vorhanden. Bei einer Verletzung der Skelettmuskulatur werden gleichzeitig Myoglobin und CA-III freigesetzt. Das Verhältnis zueinander bleibt im Serum konstant. Bei einem Myokardinfarkt wird jedoch hauptsächlich Myoglobin freigesetzt, so dass das Verhältnis von Myoglobin

zu CA-III ansteigt [(74) S.108] und somit ein Myokardinfarkt diagnostiziert werden könnte.

Die Sensitivität ist in der frühen Phase nach Schmerzbeginn deutlich besser als die der CK-MB/CK. Jedoch fehlt auch hier die absolute kardiale Spezifität.

2.6.3. Kardiale kontraktile Strukturproteine

Um weitere Kenngrößen für Myokardschäden zu finden, vor allem um eine bessere Kardiospezifität zu erhalten, hat man die Suche nach besseren Markern auf kardiale kontraktile Strukturproteine erweitert.

2.6.3.1. Myosinleicht- und Myosinschwerketten

Die Myosinmoleküle bilden das dicke Filament der Muskelfasern und bestehen aus sechs Proteinen: zwei schwere Ketten (MHC) mit einem Molekulargewicht von je ca. 200.000 Da und am N-Terminus dieser zwei Paar unterschiedlicher leichter Ketten (Molekulargewicht ca. 20.000 bis 26.000 Da), die als Myosinleichtketten (MLC-1 und MLC-2) bezeichnet werden. Es existieren zwei kardiale Isoformen (Ventrikel, Vorhof) und mindestens drei Isoformen in der Skelettmuskulatur.

Die kardialen Myosinleichtketten werden in den langsamen Fasern des Skelettmuskels koexprimiert, so dass es zu unterschiedlicher Kreuzreaktivität mit den aus der Skelettmuskulatur isolierten Isoformen kommen kann. Die Leichtketten kommen hauptsächlich gebunden vor. Nur ca. 0,1 % sind im Zytosol als gelöste Form vorhanden. Sie werden renal ausgeschieden.

Innerhalb von 2 bis 6 Stunden nach dem Beginn der Brustschmerzen sind die ersten Spuren der MLC messbar. Viele Patienten zeigen einen biphasischen Verlauf mit einem ersten Gipfel am ersten Tag und dem Maximum um den vierten Tag nach Beginn des Myokardinfarktes. Mindestens sieben bis vierzehn Tage können erhöhte Konzentrationen von MLC nachgewiesen werden [(74) S.108]. Dieser Marker wird in seiner Freisetzungskinetik nicht nennenswert durch eine Reperfusion nach erfolgreicher thrombolytischer Therapie beeinflusst und ist aufgrund der langen Halbwertszeit für die Spät diagnose besser geeignet als für die Diagnose eines frühen Reinfarktes.

Der große Kritikpunkt ist auch hier die mangelnde absolute Kardiospezifität und die Kreuzreaktivität der Antikörper des Testes zwischen Skelett- und Herzmuskulatur.

Die Myosinschwerketten haben ein Molekulargewicht von ca. 200.000 Da. Die kardiale beta-MHC scheint sowohl in gesunden wie auch in kranken Ventrikeln der dominierende MHC-Typ im menschlichen Herzen zu sein.

Dieser Marker ist für die Routinediagnostik weniger geeignet, da eine starke Strukturähnlichkeit zu dem MHC der langsamen Skelettmuskelfaser die absolute Herzspezifität mindert. Zudem existiert eine Koexpression von beta-MHC in den langsamen Skelettmuskelfasern.

Aufgrund der späten Freisetzung haben die Myosinleicht- und Myosinschwerketten ein sehr langes diagnostisches Zeitfenster.

2.6.3.2. Neue Herzmuskelspezifische Marker: Kardiales Troponin T und Kardiales Troponin I

Die Troponine gehören wie die Myosinleicht- und die Myosinschwerketten zu den kontraktilen, regulatorischen Strukturproteinen der Muskulatur. Sie bilden mit Aktin und Tropomyosin das dünne Filament. Die Troponine sind Teil des Troponin-Tropomyosin-Regulationskomplexes der quergestreiften Muskulatur, der die kalziumvermittelte Interaktion von Aktin und Myosin reguliert. Der Troponinkomplex besteht aus Troponin C, Troponin I und Troponin T.

Von Troponin T (TnT) und Troponin I (TnI) existieren jeweils drei verschiedene Isoformen: eines für die "slow-twitch"-Muskulatur (langsame Muskelfaser), eines für die "fast-twitch"-Muskulatur (schnelle Muskelfaser) und eines für die Herzmuskulatur. Diese Isoformen werden auf drei unterschiedlichen Genen kodiert.

Das kardiale TnT (cTnT) (Molekulargewicht von 37.000 Da) weist 6 bis 11 unterschiedliche Aminosäuren gegenüber der Isoform der Skelettmuskulatur auf. Das kardiale TnI (cTnI) (Molekulargewicht von 24.000 Da) besitzt am N-Terminus 31 zusätzliche Aminosäuren und weist gegenüber den beiden anderen Isoformen im Bauplan knapp 40 Unterschiede auf. cTnT hat eine höhere Gewebekonzentration und eine höhere Konzentration von freiem nicht gebundenem cTnT als cTnI.

Das Troponin C (Molekulargewicht von ca. 18.000 Da) ist kein geeigneter Marker für die Diagnose einer myokardialen Schädigung, da keine kardiospezifische Isoform existiert.

Bei einer Nekrose von Kardiomyozyten (z.B. nach einem Myokardinfarkt), kommt es zur Freisetzung lysosomaler Proteasen des Kardiomyozyten, die eine Degeneration intrazellulärer Proteine bewirken. Der Troponinkomplex wird rasch proteolytisch gespalten, was zur Freisetzung von cTnI, cTnT und TnC, sowie von Fragmenten dieser Proteine führt und ihre Abgabe in die Zirkulation bewirkt. Das cTnT kann als Komplex cTnT-I-C oder als freies cTnT nachgewiesen werden. Da die proteolytischen Fragmente des stärker hydrophoben cTnI ihre Fähigkeit behalten in einer Kalzium-abhängigen Reaktion mit TnC zu reagieren, bilden sich stabile binäre Komplexe (cTnI-C) aus. Besonders das cTnI-Fragment zwischen den Aminosäuren 33 und 110 soll durch die Bindung an TnC eine höhere Stabilität erhalten. In geringer Konzentration kann das cTnI auch in der ternären Form (cTnT-I-C) nachgewiesen werden [(78) S. N26]. Diese Veränderungen finden auch in der Zirkulation durch Proteolyse, Oxydation, Reduktion oder Phosphorylierung der kardialen Troponine statt [(69) S.3].

2.6.3.2.1. Kardiales Troponin T

2.6.3.2.1.1. Pathobiochemie:

cTnT bindet cTnI und Troponin C an das Tropomyosin. 94% liegen in strukturgebundener Form vor [(37) S.1362]. Im menschlichen Myokard sind ungefähr sechs % (ca. 0,025 mg/g) des gesamten myokardialen cTnT in einem zytoplasmatischen Pool zu finden, der wahrscheinlich als ein Vorläufer-Pool für die Synthese des Troponin-Komplexes dient. Das cTnT ist die vorwiegende TnT-Isoform in der Fetalzeit, auch im Skelettmuskel. Die cTnT Expression im Skelettmuskel nimmt nach der Geburt ab und bleibt nur im Herzmuskel bestehen [(6) S.1226-1227].

Die Konzentration von cTnT im Serum steigt bereits wenige Stunden nach Beginn der Brustschmerzen (im Mittel nach vier Stunden, Messbreite: ein bis 10 Stunden). Ein Plateau existiert vom zweiten bis zum fünften Tag. Im Zeitraum von 10 Stunden bis mindestens fünf Tagen ist die Sensitivität bei der Diagnose eines akuten Myokardinfarktes 100%. [(50) S.7-10; (39) S.904].

Nach den Leitlinien der ESC und der AHA nach dem Consensuspapier aus dem Jahre 2000 wird ein akuter Myokardinfarkt wie folgt definiert. Bei typischer Klinik und positiven Biomarkern (99% Percentile von Gesunden Probanden bei Troponin T oder I) spricht man bei gleichzeitigen ST-Streckenhebungen von einem transmuralen Myokardinfarkt (STEMI). Treten keine EKG-Veränderungen auf, geht man von einem nichttransmuralem Infarkt aus (NSTEMI). Sind die Biomarker im Normbereich geht man von einer instabilen Angina pectoris aus [(81) S.1503].

cTnT hat ein langes diagnostisches Fenster, erhöhte Werte sind bis drei Wochen nach dem Infarkt zu messen. Im Gegensatz dazu beträgt das diagnostische Fenster der CK- oder CK-MB-Erhöhung nur zwei bis drei Tage[(38) S.388, (49) S.1269]. Aufgrund der persistierenden Erhöhung der cTnT Konzentration im Serum, bleibt die Sensitivität noch am sechsten Tag bei 100%. cTnT steigt zu einem Plateau am ersten Tag bis vierzig mal höher als die Referenzbereichsgrenze. Es kommt am vierten Tag nach Myokardinfarkt zu einem zusätzlichen Plateau, welches dreißig mal höher als die Referenzbereichsgrenze ist. Die LDH- und CK-Aktivität hingegen ist nur drei bzw. neun mal so hoch wie die Referenzbereichsgrenze. (Normalwerte: CK(25°C) < 80 U/l; CK-MB(25°C) >5 U/l; cTnT <0,01ng/ml; cTnI< 0,1µg/L)

Für cTnT ergibt sich hiermit ein diagnostisches Fenster von 10,5 bis 140 Stunden nach Beginn der Brustschmerzen. Dieses Zeitintervall der absoluten diagnostischen Sensitivität ist sechsmal so groß als das der CK und ca. doppelt so groß als das der LDH.

Der deutliche Anstieg des cTnT in der Serumkonzentration über die Referenzbereichsgrenze resultiert in einer hohen Sensitivität des Testes bei der Diagnose eines akuten Myokardinfarktes. Gerade bei Patienten, die grenzwertig

erhöhte CK und CK-MB-Werte haben, kann mittels cTnT eine Entscheidungshilfe gegeben werden.

Bei Patienten mit erfolgreicher Reperfusion nach thrombolytischer Therapie steigen die Werte des cTnT bis auf das 400-fache der Referenzbereichsgrenze. Das cTnT weist dann einen biphasischen Verlauf auf. Aufgrund des Auswaschphänomens erfolgt der erste Spitzenwert innerhalb der ersten 24 Stunden. Ein zweiter Spitzenwert erfolgt am vierten Tag nach erfolgreicher Therapie. Erhält der Patient keine thrombolytische Therapie und erfolgt keine Spontanlyse, fehlt der Gipfelwert am ersten Tag nach stationärer Aufnahme. Die höchsten cTnT Werte werden dann erst ungefähr vier Tage nach Beginn der starken Brustschmerzen gesehen[(37) S.1365]. Diese Änderung in der Konzentration des cTnT sind mit der Verteilung auf zwei Kompartimente, des eigentlich strukturell gebundenen kontraktiven Proteins, erklärt. Wie oben beschrieben liegen ca. sechs % des cTnT in einem zytosolischen Pool gelöst vor. Die Freisetzung des cTnT zeigt am ersten Tag nach Infarktbeginn die Kinetik der zytosolisch gelösten Proteine und später die Kinetik von strukturell gebundenen Proteinen. Es kommt zu einer kontinuierlichen Freisetzung durch Proteolyse, was trotz der relativ kurzen Halbwertszeit des cTnT von zwölf Stunden, zu einer langanhaltenden Freisetzung dieses Markers führt, und den zweiten Spitzenwert des cTnT am vierten Tag erklärt.

2.6.3.2.1.2. Diagnostische Bedeutung des kardialen Troponin T:

2.6.3.2.1.2.1. Akutes Koronarsyndrom:

Bei Patienten mit einem NSTEMI sind die Troponine erhöht. Pathophysiologisch kommt es zur Erosion oder Ruptur der fibrösen Oberfläche eines atherosklerotischen Plaques. Der Inhalt dieses Plaques, wie Kollagen und andere Komponenten, wird freigelegt. Es kommt zur Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten und der Ausbildung eines brüchigen Thrombus am Plaque, von dem Bestandteile in kleinere myokardiale Arterien gelangen und diese verschließen. Es entsteht eine lokale Ischämie mit Ausbildung eines Mikroinfarktes, was zu einer Freisetzung des cTnT führt [(69) S.4]. Ein nach zwölf Stunden gemessener negativer cTnT Test kann eine sehr einfache, sensitive und spezifische diagnostische Hilfe zum Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes sein [(50) S. 9;(25) S.24].

In der Tactics TIMI 18 Studie zeigte sich, dass die Patienten mit einem positiven TnT Test zur Hochrisikogruppe für kardiale Komplikationen zählen und unter optimalem antithrombotischem Schutz umgehend revaskularisiert werden sollten [(20) S.1886].

2.6.3.2.1.2.2. Andere Erkrankungen mit myokardialer Beteiligung:

Ein Myokardinfarkt während (oder nach) kardiochirurgischen Eingriffen, bleibt eine diagnostische Herausforderung. Die Häufigkeit schwankt zwischen zwei % und 26 % [(15) S.880]

Die Diagnosestellung ist schwierig, da die drei klassischen Stützen der Diagnose fehlen bzw. schlecht verwertbar sind:

- Der Schmerz fällt als diagnostisches Kriterium weg,
- im postoperativen EKG sind nur neu aufgetretene Narbenzeichen verwertbar, neue unspezifische Veränderungen können nicht eindeutig verwertet werden.
- Der Enzymverlauf ist postoperativ nicht eindeutig zu deuten.

Es wurden viele Möglichkeiten der Diagnosestellung besprochen. Manche Autoren fordern, mindestens zwei der folgenden Kriterien einen perioperativen oder postoperativen Myokardinfarkt zu diagnostizieren [(32) S.881, (15) S.880]:

- typische EKG-Veränderungen,
- eine pathologische Myokardszintigraphie
- einen typischen Enzymverlauf

Wie für die anderen Enzyme und Proteine nach Bypassoperation, kann die Referenzbereichsgrenze bei cTnT aufgrund von unvermeidlichen Schädigungen des Myokards durch die Operation nicht verwendet werden. Bei komplikationslosen Patienten ohne perioperativen Myokardinfarkt scheint das cTnT 3,5 µg/L[(12) S.562] nicht zu übersteigen. Jedoch steigt das cTnT auch bei einem unkomplizierten Verlauf signifikant über den Ausgangswert vor der Operation.

Erleidet ein Patient einen perioperativen Myokardinfarkt steigen die cTnT Werte in der Regel deutlich über 3,5 µg/L [(54) S.676].

Trotzdem scheint cTnT einen perioperativen Myokardinfarkt während einer Bypassoperation besser anzeigen zu können als die CK-Aktivität [(48) S.2068].

Erhöhte, möglicherweise falsch positive Werte konnten bei Patienten mit Polymyositis/Dermatomyositis [(41)S.726], Muskeltrauma und Rhabdomyolyse gefunden werden. Kardiales und skelettales TnT werden beide im fetalen und neonatalen Herzmuskel exprimiert. In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass cTnT bei einer Verletzung der Skelettmuskulatur reexprimiert wird.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen müssen, können erhöhte cTnT Werte ohne andersweitig nachweisbare myokardiale Beteiligung gefunden werden. Die genaue Ursache dieser Erhöhung ist nicht geklärt. Eine Ursache könnte eine unklare skelettale Myopathie sein, verbunden mit der beschriebenen Reexpression von cTnT [(44) S.475; (43) S.114].

Natürlich können minimale Myokardnekrosen nie ganz ausgeschlossen werden[(14) S.317]

Keine Erhöhung der Werte konnte bei Rheumatoider Arthritis oder systemischen Lupus erythematosus [(41) S.726], bei Marathonläufern oder nach starkem Muskeltraining gefunden werden[(46) S.1048].

cTnT ist ein sehr kardiospezifischer Marker, jedoch müssen die cTnT Werte bei Patienten mit Myopathien oder Nierenerkrankungen kritisch betrachtet werden.

2.6.3.2.2 Kardiales Troponin I

2.6.3.2.2.1. Pathobiochemie:

Das cTnI ist Teil der inhibitorischen Einheit, welche die muskuläre Kontraktion in Abwesenheit von Kalzium und Troponin C verhindert. Es existiert ein zytosolisch gelöster Pool mit ca. 2,8-4,1% des Gesamtvorkommen von cTnI und ein strukturgebundener Pool, der erst durch fortgesetzte Proteolyse bei Nekrose im Rahmen einer myokardialen Schädigung freigesetzt wird[(73) S. 115]. Das freie cTnI ist hydrophob und geht mit anderen Proteinen eine Bindung ein. Es kann folglich als cTnT-I-C Komplex und als cTnI-C Komplex nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu cTnT können keine immunoreaktiven Fragmente für cTnI nachgewiesen werden [(78) N26]. Es kommt zu einem monophasischen Verlauf nach Freisetzung in das Blut.

Das kardiale cTnI wird weder in der fetalen Entwicklungsphase der Skelettmuskulatur, noch in der erwachsenen Skelettmuskulatur exprimiert. Es konnte bisher in keinem anderem Gewebe außer dem Myokard in irgendeinem Entwicklungsstadium gefunden werden[(52) S.28]. Die Steuerung der Exprimierung wird wahrscheinlich auf der Stufe der m-RNA Transkription durchgeführt [(65) S.930]. Im Tierversuch konnte im Gegensatz zu cTroponin T und C keine Freisetzung oder Reexprimierung von cTnI nach Skelettmuskelverletzung festgestellt werden [(64) S.548;].

Das cTnI ist bei einem akuten Myokardinfarkt ca. drei bis acht Stunden (Median: 4,3 h) nach Beginn der Brustschmerzen nachzuweisen. Die Gipfelwerte werden durchschnittlich nach 18 bis 25 Stunden erreicht. Die cTnI Werte kehren nach ca. fünf -10 Tagen zu den Normwerten zurück. Die Sensitivität in der Frühphase dürfte mit der von cTnT übereinstimmen. Beide Marker steigen nach Myokardinfarkt etwas später an als CK-MB_{mass}, die CK-Isoformen und Myoglobin.

Bei einem akuten Myokardinfarkt liegt die Sensitivität des kardialen cTnI bei 100 % und die Spezifität bei 94,9 % [(2) S. 1293].

Nach den neuesten Guidelines der ESC/AHA wird für einen akuten Infarkt eine neben der Klinik und EKG-Veränderungen eine Erhöhung der kardialen Troponine (T oder I) gefordert [(81) S.1503]

Bei Patienten ohne erfolgreiche Reperfusion zeigt cTnI bereits am ersten Tag nach dem Myokardinfarkt den Spitzenwert, im Gegensatz zu cTnT, das erst am dritten bis vierten Tag den Maximalwert zeigt. Das cTnT scheint nach myokardialer

Schädigung länger erhöht messbar zu sein als cTnI. Somit ist die Sensitivität von cTnT am 7. Tag nach dem Myokardinfarkt deutlich höher als die, des cTnI[(52) S.29].

Im Gegensatz zu Troponin T existieren von Troponin I mehrere Assays von verschiedenen Firmen[(23) S.432], welche alle unterschiedliche Referenzwerte benutzen.

Ein Vergleich der Werte ist nur bedingt möglich. Eine Standardisierung der verschiedenen Troponin I-Assays ist bisher nicht erfolgt.

2.6.3.2.2.2. Diagnostische Bedeutung des kardialen Troponin I:

2.6.3.2.2.2.1. Akutes Koronarsyndrom

Der Nachweis von cTnI bei Patienten mit Brustschmerzen ist ein unabhängiger Parameter, der Patienten mit nichttransmuralem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris identifizieren kann. Diese Patienten zählen zu den Hochrisiko-Patienten, die einen plötzlichen Herztod durch Myokardinfarkt erleiden können [(8) S.1348; (80) S.1676; (20) S.1886]

2.6.3.2.2.2.2. Andere Erkrankung mit myokardialer Beteiligung

Bei einer Bypassoperation kommt es wie bei anderen Markern zu einer Erhöhung der Werte von cTnI, im Normalfall steigen die Werte nicht höher als 2,5 µg/L. Dieser Gipfelwert ist nach 4-16 Stunden nachzuweisen.

Patienten mit einem Myokardinfarkt haben deutlich erhöhte cTnI Gipfelwerte. Sind die Werte 12 Stunden nach der Operation über 3,1 µg/L, und nach 24 Stunden größer 2,5µ/L, ist es zu einem Myokardinfarkt gekommen. Diese Werte sind bis zum siebten postoperativen Tag nachzuweisen. In diversen Arbeiten fand sich für cTnI gegenüber CK-MB_{mass} eine Spezifität von 99% (CK-MB: 81%) [(48) S.2070; (28) S.1194;(4) S674].

Es wurden bisher keine erhöhten Werte bei Marathonläufern, Patienten, die an Rhabdomyolyse, Polytrauma, chronischen Skelettmuskelerkrankung leiden, gemessen. Ebenso existiert keine Störung der Messung von cTnI bei dialysepflichtigen Patienten, außer es besteht eine kardiale Beteiligung[(3) S.105; (65) S. 937; (71) S.1676; (43) S.115]. Unter Hypothyreose konnten keine erhöhten Werte des cTnI gefunden werden[(24) S.1495]. Nur bei einer Untersuchung von Löfberg et. al. bei 20 Patienten mit starker Rhabdomyolyse konnte bei 11% erhöhte cTnI Werte ohne kardiale Beteiligung gemessen werden. Im Gegensatz zu 81 % der gleichen Gruppe mit erhöhten Werten für cTnT [(44) S.1121]. Bisher ist keine Kreuzreaktivität zu skelettalen Isoformen bekannt. Somit scheint cTnI herzspezifisch zu sein.

3. Skelettmuskelerkrankungen:

3.1. Dermatomyositis und Polymyositis:

Dermatomyositis und Polymyositis sind Erkrankungen mit autoimmunologischer Ätiologie, bei denen entzündliche und degenerative Veränderungen in den Muskeln (Polymyositis) und häufig auch in der Haut (Dermatomyositis) zu symmetrisch verteilter Muskelschwäche und mäßiger Muskelatrophie führen. Bei einer Polymyositis ist nur die Muskulatur betroffen. Bei einer Dermatomyositis zeigt sich eine charakteristische Hautrötung. Diese Erkrankungen gehen oft mit einer Bindegewebserkrankung (z.B. Lupus erythematodes, progressive systemische Sklerose) einher. Bei einem Zehntel der Erkrankten kann ein maligner Prozeß beteiligt sein.

3.1.1. Ätiologie und Inzidenz:

Die genaue Ursache ist ungeklärt. Das Vorliegen von HLA-DR3 und HLA-DRw52-Antigenen bei Patienten, sowie das familiäre Auftreten der Erkrankungen lassen eine genetische und immunologische Prädisposition vermuten. Auch Viren können an der Pathogenese beteiligt sein. Picornavirus-ähnliche Strukturen mit tubulären Einschlüssen konnten in Muskelzellen nachgewiesen werden, die jenen ähneln, die bei einigen Virusinfektionen gesehen werden können. Die Erkrankung steht häufig mit einem malignen Geschehen in Verbindung. Die Myositis muss dann wohl als Resultat einer Autoimmunreaktion gegen ein gemeinsames Antigen im Muskel und im Tumor gesehen werden. Die Inzidenz wird auf 2-3 auf 100.000 der Bevölkerung geschätzt. Das Verhältnis Frauen zu Männer beträgt 2:1. Die Krankheit kann in jedem Lebensalter auftreten, am häufigsten ist sie jedoch zwischen 40 und 60 Jahren oder bei Kindern von 5-15 Jahren[(17) S.260].

3.1.2. Einteilung[(62) S.2780]

Gruppe I:	Primäre idiopathische Polymyositis
Gruppe II:	Primäre idiopathische Dermatomyositis
Gruppe III:	Dermatomyositis (oder Polymyositis) in Verbindung mit einer Neoplasie.
Gruppe IV:	Dermatomyositis (oder Polymyositis) in der Kindheit in Verbindung mit einer Vaskulitis
Gruppe V:	Polymyositis (oder Dermatomyositis) in Verbindung mit einer kollagenen Gefäßerkrankung

Tabelle 2 Unterteilung der Dermatomyositis / Polymyositis[(62) S.2780]

Gruppe I:

Ein Drittel aller Fälle von entzündlicher Myopathie treten in dieser Gruppe auf. Die Erkrankung tritt gewöhnlich schleichend über Wochen, Monate oder Jahre auf. Hauptsächlich sind die proximalen Muskelgruppen betroffen. In 30% der Fälle treten kardiale Anomalien auf wie z.B. EKG-Veränderungen, Arrhythmien und Herzinsuffizienz infolge einer Myokarditis.

Gruppe II:

Diese Gruppe umfasst ca. ein Drittel aller Fälle von Myositis. Die Hauterscheinungen können dem Muskelsyndrom vorangehen oder nachfolgen. Sie umfassen ein lokales oder diffuses Erythem, ein makulopapuläres Exanthem, eine schuppige ekzematoide Dermatitis oder selten eine exfoliative Dermatitis. Das typische Exanthem und die Myositis ermöglichen die Diagnose der Dermatomyositis. Treten andere Merkmale wie Vaskulitiden, sowie eine Bindegewebserkrankung auf, können solche Fälle in andere Gruppen eingeteilt werden. Besonders bei Patienten älter als 60 Jahre muss an eine maligne Grunderkrankung gedacht werden.

Gruppe III:

Diese Gruppe umfasst acht % aller Fälle der Myositis. Das maligne Geschehen kann bis zu zwei Jahre vor oder nach dem Beginn der Myositis einsetzen. Die Myositis ist ein paraneoplastisches Syndrom, dessen Ursache in einem veränderten Immunstatus oder einer verborgenen Virusinfektion des Muskels liegen kann. Die häufigsten malignen Erkrankungen sind: Lunge, Ovar, Mamma, Gastrointestinaltrakt und die myeloproliferativen Erkrankungen.

Gruppe IV:

8-20% aller Fälle von Myositis betrifft diese Gruppe. Die entzündliche Myopathie im Kindesalter geht häufig mit einer Hautbeteiligung, sowie einer klinisch und pathologisch nachgewiesenen Vaskulitis der Haut, des Muskelgewebes, des Gastrointestinaltraktes und anderer Organe einher.

Gruppe V:

Diese Gruppe umfasst ein Fünftel aller Fälle, die in Verbindung mit verschiedenen Bindegewebserkrankungen auftreten z.B. Progressive syst. Sklerose, rheumatoide Arthritis, gemischte Bindegewebserkrankung und Lupus erythematoses.

3.1.3. Diagnostik:

Zur Diagnosesicherung eignet sich zunächst das klinische Bild und das Labor:

- Schwäche der proximalen Muskeln,
- charakteristischer Hautausschlag,
- erhöhte Muskelenzyme im Serum,
- pathologisches EMG mit einer charakteristischen Triade von elektromyographischen Abweichungen:
 - spontane Fibrillationen,
 - positive, scharfzackige Potentiale mit erhöhter Insertionsirritabilität;
 - polyphasische, kurze Potentiale während willkürlicher Kontraktionen
 - bizarre, wiederholte Frequenzentladungen während mechanischer Stimulation.

Als definitive Diagnosesicherung muss eine Muskelbiopsie durchgeführt werden, um differentialdiagnostisch die seltene Einschlusskörpermyositis oder eine postvirale Rhabdomyolyse auszuschliessen. Bei allen erwachsenen Patienten muss ein malignes Geschehen ausgeschlossen werden [(56) S.533]

3.1.4. Laborbefunde:

Die Blutsenkung ist häufig erhöht. Antinukleäre Antikörper und LE-Zellen werden bei einigen Patienten gefunden. Etwa 60% der Patienten haben Antikörper gegen PM-1, ein nukleäres Thymusantigen, oder (zytoplasmatische) Anti-Synthetasen (Jo-1). Die Serummuskelenzyme, speziell die Transaminasen (neben GOT auch LDH) und die Creatinkinase (CK) sind normalerweise drastisch erhöht.

3.2. Myopathien:

3.2.1. Hereditäre Muskeldystrophien:

Muskeldystrophien sind eine Gruppe erblicher, progredienter Muskelerkrankungen, die klinisch aufgrund ihres Verteilungsmusters differenziert werden können. Die Duchenne-Muskeldystrophie ist die häufigste und wichtigste Form

Typ:	Genetik:	Klinisches Bild	Weitere Organbeteiligung	Labor
Duchenne	X-Chromosomal-rezessive Mutation des Dystropin-Gens	Beginn vor dem 5. Lebensjahr; Zunehmende Schwäche der Gürtel-muskulatur; Gehunfähigkeit nach dem 12. Lebens-jahr; Kyphoskoliose; Ateminsuffizienz im 2.-3. Lebensjahrzehnt	Kardiomyopathie Geistige Behinderung	CK-Spiegel kann 20-100 fache des Normbereiches (CK < 80 U/l) betragen.
Becker-Kiener	X-Chromosomal-rezessive Mutation des Dystropin-Gens	Beginn in früher oder späterer Kindheit; langsam zunehmende Schwäche der Gürtelmuskulatur; Gehfähigkeit bis über das 15. Lebensjahr hinaus erhalten; Ateminsuffizienz im 4. Lebensjahrzehnt	Kardiomyopathie	CK-Spiegel kann 20-100 fache des Normbereiches betragen
Myotonische Dystrophie (Curschmann-Steinert)	Autosomal-dominant; Ausdehnung eines instabilen DNS-Abschnitts vom Chromosom 19q13.3	Beginn in jedem Alter; Langsam zunehmende Schwäche der Muskeln der Augenlider, des Gesichtes, des Halses und der distalen Extremitäten; Myotonie	Kardiale Reiz-leitungsstörung; geistige Behinderung; Katarakte; Stirnglatze; Gonadenatrophie	CK ist im Normalbereich oder nur leicht erhöht
Fazioskapulo-humorale Muskel-dystrophie	Autosomal-dominant; häufige Mutation auf Chromosom 4q35	Beginn vor dem 20. Lebensjahr langsame Schwäche des Gesichtes, des Schultergürtels und der Dorsalflexion des Fußes	Hypertonie; Schwerhörigkeit	CK ist normal oder nur leicht erhöht
Gliedergürtel-dystrophie	Autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant	Beginn von früher Kindheit bis hin zum Erwachsenenalter	Kardiomyopathie	CK ist normal oder nur leicht erhöht
Emery-Drei-Fuss-Muskel-dystrophie	x-chromosomal-rezessiv	Beginn vor dem 10. Lebensjahr : langsam fortschreitende proximale Schwäche	Herzrhythmus-störungen können auftreten.	

Tabelle 3 Einteilung der hereditären Myopathien [(62), S. 2785]

3.2.2. weitere Muskelerkrankungen:

3.2.2.1. Kongenitale Myopathien:

Myopathien sind Erkrankungen der Muskulatur, die zu akuter, subakuter oder chronischer Muskelschwäche führen. Sie können zu einer muskulären Hypotonie im Säuglingsalter oder Schwäche und verzögerter motorischer Entwicklung im Kindesalter führen. Neben der Muskelschwäche kann es auch oder ausschließlich zu einer Schmerzsymptomatik kommen.

Diese seltenen Muskelerkrankungen unterscheiden sich von den Muskeldystrophien durch spezifische histochemische und strukturelle Muskelanomalien. Im Gegensatz zu den Muskeldystrophien sind sie nicht progredient.

Es werden drei Hauptgruppen unterschieden:

- Central core disease;
- Nemaline (Rod)-Myopathie
- zentronukleäre (myotubuläre) Myopathie.

Im Labor sind die CK-Werte normal oder nur leicht erhöht.

3.2.2.2. Störungen des muskulären Energiestoffwechsels:

Der Skelettmuskel nutzt hauptsächlich zwei Energiequellen: Fettsäuren und Glukose. Störungen der Glukose- als auch der Fettverwertung können mit charakteristischen Krankheitsbildern einhergehen. Das klinische Erscheinungsbild reicht von einem akuten Geschehen bis zu einer chronischen Muskelschwäche, die eine Muskeldystrophie vortäuscht.

Glykogenspeicherkrankheiten sind eine Gruppe seltener autosomal-rezessiv vererbter Krankheiten, die sich durch abnorme Anhäufung von Glykogen im Skelettmuskel auszeichnen. Diese Störung beruht auf spezifischen biochemischen Defekten im Kohlenhydratstoffwechsel. Vier wichtige Glykogenspeicherkrankheiten (Typ II (Pompe); III; IV; V) und vier Störungen der Glykolyse gehen mit relevanten Symptomen der Skelettmuskulatur einher.

Bei einer schwer verlaufenden Form (Pompe-Krankheit) mit Mangel an saurer Maltase (α -1,4-Glukosidase), ist die Krankheit im ersten Lebensjahr voll ausgebildet und endet im Alter von zwei Jahren tödlich. Es kommt zu einer Akkumulation von Glykogen in Herz, Leber, Muskeln und Nervengewebe. Bei allen Erkrankungen kann die CK bis zum 10-fachen der Norm erhöht sein. [(56) S.1816]

3.2.2.3. Myotone Störungen:

Myotone Erkrankungen sind neuromuskuläre Störungen, die durch eine abnorm langsame Relaxation aufgrund gestörter elektrischer Membraneigenschaften bedingt werden.

3.2.2.3.1. Myotone Muskeldystrophie (Curschmann-Steinert-Krankheit, Myotonia atrophica, Dystrophia myotonica):

Die myotone Muskeldystrophie, eine autosomal-dominante Multisystemerkrankung, kombiniert die dystrophische Muskelschwäche mit einer Myotonie. Der molekulare Defekt besteht aus einem erweiterten Trinukleotid-Repeat (CTG) in der 3'-Region des Myotoninprotein-Kinase-Gens auf Chromosom 19q.

Die Symptome können in jedem Alter und mit unterschiedlichem Schweregrad auftreten. Schwere Fälle zeigen eine beträchtliche periphere Muskelschwäche in Verbindung mit Katarakt, Herzrhythmusstörungen, frühzeitiger Glatzenbildung, hängenden Gesichtszügen, Hodenatrophie und endokrinologischen Störungen (z.B. Diabetes mellitus). Eine geistige Retardierung ist häufig, die übliche Lebenserwartung endet bei schweren Fällen im Anfang des sechsten Lebensjahrzehnts. [(62) S.2787]

3.2.2.3.2. Myotonia congenita (Thomsen-Krankheit):

Die Myotonia congenita ist eine seltene autosomal-dominante Myotonie, die üblicherweise in der frühen Kindheit beginnt. Die Störung liegt wohl in einer Region auf Chromosom sieben, auf dem sich ein Chloridkanal-Gen für die Skelettmuskulatur befindet. Die schmerzlose Muskelsteifigkeit behindert vor allem die Hände, Beine und Augenlider und bessert sich auf körperliche Belastung. Eine Muskelschwäche ist meist wenig ausgeprägt. Die Muskeln können hypertrophieren. Die Diagnose ergibt sich aus dem typischen klinischen Erscheinungsbild:

- Der Patient kann nach einer Kontraktion (z.B. Handschluss) die Muskulatur nicht mehr rasch erschlaffen (d.h. die Hand öffnen).
- Durch Beklopfen des Muskels (Perkussionsmyotonie) kann eine lang dauernde (myotone) Kontraktion erfolgen.
- Die Familienanamnese ist wichtig.

Die Schwäche ist therapierefraktär. Allerdings können aktive und passive Bewegungsübungen hilfreich sein. [(62) S.2572]

4. Methodischer Teil

In dieser Arbeit wollen wir die klinische Wertigkeit von herzspezifischen Markerproteinen bei Patienten mit chronischen Skelettmuskelerkrankungen darlegen. Wir haben hierfür die Testergebnisse von cTnT und cTnI verglichen und versucht den Einfluss von verschiedenen Messgeräten, und verschiedenen Generationen von Assays auf cTnT darzulegen.

4.1. Patienten:

Wir untersuchten insgesamt 28 Patienten mit chronischen Skelettmuskelerkrankungen, die am Friedrich-Baur-Institut in den Jahren 1992-1995 behandelt worden sind. Darunter waren 15 ambulante Patienten.

Es befanden sich im Patientengut:

- 11 Frauen im Alter zwischen 34 und 70 Jahren (Median: 55 Jahre),
- 15 Männer im Alter von 17 bis 76 Jahren (Median: 36 Jahre),
- zwei Buben im Alter von zwei und vier Jahren.

Alle Patienten leiden unter einer chronischen Skelettmuskelerkrankung:

- 14 Patienten mit einer Muskeldystrophie unterschiedlicher Genese.
- Neun Patienten leiden unter einer Polymyositis/Dermatomyositis.
- Fünf Patienten leiden unter diversen chronischen Skelettmuskelerkrankungen (siehe Tabelle 4).

Unter den 28 Patienten bestand bei sieben Patienten im Alter von 17 bis 70 Jahren (Median 55) der V.a. kardiale Beteiligung:

- vier Frauen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren (Patient 15: 40 Jahre; Patient 26: 54 Jahre; Patient 21: 59 Jahre; Patient 22: 60 Jahre),
- drei Männer zwischen 27 und 70 Jahren (Patient 25: 27 Jahre; Patient 18: 55 Jahre; Patient 1: 70 Jahre). Fünf Patienten sind an Polymyositiden, 2 Patienten an Muskeldystrophien (Typ Becker, Typ Duchenne) erkrankt.
- Zwei Patienten leiden unter einem arteriellen Hypertonus, davon einer mit KHK, der andere mit Herzrhythmusstörungen.
- Bei einem Patienten ist eine dilatative Kardiomyopathie bekannt.
- Ein Patient leidet unter einer durch ein Neoplasma bedingten Herzinsuffizienz.

Weitere kardiale Begleiterkrankungen sind:

- Mitralinsuffizienz,
- KHK (V.a. abgelaufener Myokardinfarkt),
- eingeschränkte linksventrikuläre Funktion

Die Proben wurden in Zusammenarbeit mit Professor Dr. med. Pongratz (Chefarzt des Friedrich-Baur-Institutes bei der LMU München) und seinen Mitarbeitern gesammelt.

Es wurden von den Patienten 10 ml Blutserum-Proben für die Bestimmung der CK-Aktivität und Troponin-Konzentration, sowie 10 ml EDTA-Blut für die Bestimmung der CK-Isoformen abgenommen. Die Proben wurden sofort zentrifugiert und in

speziellen Transport-Tubes bei -30° C eingefroren. Leider war bei den Patienten nicht immer ausreichend Material abgenommen worden, so dass bei manchen Patienten nicht alle Untersuchungen durchgeführt werden konnten. Die Proben wurden 1995 im Labor des Deutschen-Herzzentrum-München (ES33, ES600/300, Stratus, und direkt bei Roche Diagnostics (Prototyp Elecsys®) gemessen.

Pat.Nr.	Diagnose	Herzbeteiligung
1	Polymyositis Idiopathische	KHK, art. Hypertonus
2	Muskeldystrophie (Gliedergürteldystrophie)	--
3	Muskeldystrophie progressive Typ Becker-Kiener	--
4	Muskeldystrophie (Facioskapulohumerale)	--
5	Polymyositis	Lown 4b im LZ-EKG
6	Muskeldystrophie Typ Duchenne	--
7	Post-Poliosyndrom	--
8	Polymyositis	--
9	Myositis (Einschlußkörpermyositis)	--
10	Muskeldystrophie Typ Becker	--
11	Muskeldystrophie (Gliedergürteldystrophie)	--
12	Muskeldystrophie (FSH-)	--
13	Muskeldystrophie progressive Typ Becker-Kiener	--
14	Muskeldystrophie progressive Typ Becker-Kiener	--
15	Polymyositis idiopathisch	Geringe MI, pos. Sokolowindex
16	Muskeldystrophie vom Beckengürteltyp	--
17	Muskeldystrophie	--
18	Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener	Dil. CMP; im EKG: LAH
19	V.a. spinale Muskelatrophie	--
20	Muskeldystrophie Curschmann-Steinert	--
21	Polymyositis/Sklerodermatitis (V.a. Overlap- Syndrom)	Art. Hypertonie, Rhythmusstörung
22	Myositis (paraneoplastisch bei metast. Mamma-Ca)	Herzinsuffizienz bei Neoplasma
23	Myotonia Congenita	--
24	V.a. Glykogenose Typ Pompe	--
25	Muskeldystrophie Typ Duchenne	Im UKG eingeschränkte LV-FKT
26	V.a. Polymyositis	V.a. HI
27	V.a. proximale Myopathie	--
28	Polymyositis seit 12 Jahren	--

Tabelle 4 Unterteilung der Patienten

4.2. Reagenzien

Für den Nachweis von cTnT benutzen wir folgende Assays:

- ELISA® Test cTnT (erste Generation)
- Enzymun® Test cTnT (zweite Generation)
- ELECSYS®- cTnT-Immunoassay (dritte Generation)

Alle Assays sind von Roche Diagnostics GmbH (ehemals Boehringer Mannheim) Deutschland

4.2.1. Kardiales Troponin T erste Generation ELISA® (Roche Diagnostics)

Der ELISA Test ist ein enzymimmunologischer "in-vitro"-Test zur quantitativen Bestimmung von cTnT. Er ist ein einschritt-immunometrischer Sandwich-Assay. In diesem Assay ist der kardiospezifische polyklonale Antikörper an der Wand eines Teströhrchen immobilisiert.

Die Patientenproben werden zusammen mit einem mit peroxidase-behandelten monoklonalen Anti-cTnT Antikörper in die Teströhrchen gegeben. Während der Inkubationszeit wird das cTnT Molekül an verschiedenen Epitopen durch, sowohl die solide Phase mit den polyklonalen Antikörper, als auch durch die lösliche Phase mit dem monoklonalen Anti- cTnT-Antikörperkomplex gebunden. In einem Waschvorgang werden die ungebundenen Antikörper entfernt. Die Menge der Antikörper-Enzym-Komplexe, die sich an der Wand der Teströhrchen befinden, korreliert mit der Menge des von den polyklonalen und monoklonalen Anti-cTnT Antikörper erkannten cTnT. Die Menge des immobilisierten Enzymkomplex kann nun im Spektrophotometer bei einer Wellenlänge von 405 nm gemessen werden. Dies entspricht der Menge des freigesetzten cTnT. Die Gesamtdauer dieses Assays beträgt 90 Minuten. Eine geringe Kreuzreaktivität von kleiner als 2 % mit dem skeletalen cTnT ist vorhanden.

4.2.2. Kardiales Troponin T zweite Generation ENZYMUN® (Roche Diagnostics):

Diese zweite Testgeneration ist ein komplett neuer Assay, in der der Antikörper ausgetauscht worden ist [(39) S.911]. Der myokardspezifische biotinylierte Antikörper der ersten Testgeneration wird nun als Konjugat mit Meerrettich-Peroxidase verbundenem Antikörper benützt und ein neuer kardiospezifischer Antikörper wird nun als biotinylierte Komponente verwendet. Somit werden im Test-Assay der zweiten Generation nun zwei herzmuskelspezifische Antikörper eingesetzt.

Die Proben werden mit Konjugatlösung in den streptavidinbeschichteten Teströhrchen für eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Der Inhalt der Teströhrchen wird aspiriert und die Tubes werden dreimal gewaschen. Die

Substratlösung wird den Tubes zugegeben und für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Absorption wird nun im Photometer (405 nm) gemessen und der cTnT Wert errechnet. Die Gesamtdauer beträgt auch hier 90 Minuten. Die Kreuzreaktivität mit skeletalem cTnT konnte auf kleiner 0,5 % reduziert werden.

4.2.3. Kardiales Troponin T dritte Generation ELECSYS® (Roche Diagnostics)

Als dritter Test wurde der ELECSYS®- cTnT-Immunoassay benützt. Dieser Assay und das Gerät befanden sich zur Zeit der Arbeit in der Erprobungsphase. Die Proben wurden direkt bei Roche Diagnostics in Tutzing gemessen.

Der Elecsys cTnT Immunoassay basiert ebenfalls auf dem Sandwichprinzip. Die Gesamt-Testdauer beträgt neun bis 18 Minuten. Im ersten Inkubationsschritt (bei einer Temperatur von 37°C) bildet die Probe mit einem biotinylierten, monoklonalen cTnT-spezifischen-Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex markierten, monoklonalen cTnT spezifischen Antikörper, einen Sandwich-Komplex. Nach Zugabe von streptavidinbeschichteten Mikropartikeln wird im zweiten Schritt der Komplex über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Die mit Immunkomplexen beladenen streptavidin-beschichteten Mikropartikel werden mit Hilfe eines Magneten auf der Elektrode angelagert und temporär festgehalten. Ungebundene Reagenzkomponenten und überschüssiges Probenmaterial werden mit dem Systempuffer aus der Messzelle gewaschen. Durch Anlegen einer definierten Spannung wird die Elektrochemilumineszenzreaktion induziert und die somit erzeugte Lichtemission unmittelbar durch den Photomultiplier gemessen.

Es besteht nur mehr eine minimale Kreuzreaktivität mit skeletalem TnT von kleiner als 0,01 %.

4.2.4. Kardiales Troponin I fluorometric EIA (Dade Behring)³¹

Dieser Immunoassay arbeitet nach dem Prinzip eines Solid-Phase Immunoassays mit radialer Elution und anschließender Fluoreszenzmessung. Das Antigen aus der Patientenprobe wird von den immobilisierten Antikörpern gebunden. An diesen Komplex lagert sich ein zweiter enzymmarkierter Antikörper an. Nach der Antigen-Antikörper-Reaktion erfolgen Waschschrift und Substratzugabe in einem Arbeitsgang. Es werden alle nichtgebundenen Bestandteile aus der Reaktionszone entfernt. Das Substrat wird proportional zur Menge des gebundenen Konjugates zu einem fluoreszierenden Reaktionsprodukt umgesetzt. Die Ergebnisse der Patientenproben werden anhand der gemessenen Fluoreszenz bei einer Wellenlänge von 360 nm (Emissionswellenlänge 450 nm) mit Hilfe einer gespeicherten Standardkurve berechnet.

4.2.5. CK und CK-MB Aktivitätsmessung:

Zur Bestimmung der CK und CK-MB (Aktivität) wurde folgendes vorgefertigtes Reagenz verwendet: CK NAC-aktiviert, Cat. No. 1273248; Roche Diagnostics. Die Bestimmung der CK und CK-MB Aktivität wurde entsprechend der optimierten Standardmethode der Gesellschaft für Klinische Chemie 1977 bei 25°C durchgeführt. Als SH-Gruppenreaktivator wurde N-Acetylstein verwendet.

4.2.6. Nachweis von CK-Isoformen:

Es wurden folgende vorgefertigte Reagenzien der Firma Helena, Beaumont, TX, USA verwendet:

- REP-CK-Isoforms-8 Gel
- REP-CK- Isoforms-8 Diluent
- REP-CK- Isoforms-8 Reagenz
- REP Prep Solution
- SURE prep

Da nicht bei allen Patienten genügend Material vorlag, konnte nur bei einem Teil der Patienten eine Untersuchung durchgeführt werden. Mindestens 75µl der Proben wurden in die Probengefäße pipettiert und diese in die Probenplatte gestellt. Das aufgelöste REP-CK-Isoformreagenz wurde im Pipettierwagen platziert. Jeweils 4 ml SUREprep-Lösung bzw. destilliertes Wasser wurden in die entsprechenden Rinnen eingefüllt. Nachdem 0,75 ml (8 Proben Gel) auf der Kupferplatte verteilt worden waren, wurde das Gel unter Vermeidung von Luftblasen in die Trennkammer eingelegt. Die Kohleelektroden wurden platziert, der Deckel der Trennkammer geschlossen. Die Elektrophorese wurde gestartet.

4.3. Geräte:

Die für die Untersuchung des cTnT benutzten Geräte waren:

1. ES 33
2. ES 300
3. ES 600
4. (Damals) Prototyp Elecsys®-System 1010 alles Roche Diagnostics, ehemals Boehringer Mannheim.

Das cTnI wurde an einem Stratus II der Firma Dade-Behring gemessen.

4.3.1. ES 33:

Der ES 33 ist ein teilmechanisiertes Enzymimmunoassay-System. Der Multibatch-Analyser besteht aus den folgenden Komponenten: Pipettier- und Waschstation mit Probentransportkette, Photometer mit Durchflußküvette und Rechneinheit. Die Rechneinheit steuert und kontrolliert die Inkubations-, Pipettier- und Waschschrte und übernimmt die Auswertung der gemessenen Extinktionswerte. In einem ersten nicht-mechanisierten Schritt müssen die Proben und Standards zusammen mit einem Inkubationspuffer in die beschichteten Tubes pipettiert werden. Diese Tubes werden dann in die Kettenglieder gestellt [(55) S.311]:

4.3.2. ES 300 und ES 600:

Der ES 300/600 ist ein vollmechanisierter Analyser. Er ist ein selektivautomatischer EIA-Analyser, der 100-200 Assays pro Stunde durchführen kann. Er ist für das Enzymun®-Test-System konzipiert.

4.3.3. Elecsys® 1010:

Der Elecsys®1010 ist ein vollmechanisierter Multibatch-Analyser mit voller Probenselektivität. Insgesamt kann man 128 Testergebnisse in einem Durchlauf erhalten. Dieser Analyser kann bis zu 60 Proben in einer Stunde messen. Er benützt innovative Technologien wie Elektro-Chemi-Lumineszenz (ECL) und kombiniert magnetisierbare Mikropartikel mit Streptavidin-Biotin-Technologie. Innerhalb von 9 bis maximal 18 Minuten kann eine einzelne Probe gemessen werden [(29) S.173].

4.3.4. Stratus® II Analyser (Dade-Behring international, Miami, Florida):

Der Stratus® II Analyser ist ein vollmechanisiertes Messsystem, das für Einzelanalysen und Serienbestimmungen ausgelegt ist. Dieses Messsystem arbeitet nach dem Prinzip eines Solid-Phase Immunoassays mit radialer Elution und anschließender Fluoreszenzmessung. Das erste Ergebnis eines Probendurchlaufes

wird nach ca. 7 bis 14 Minuten geliefert. Die weiteren Ergebnisse folgen dann in Abständen zwischen 50 und 80 Sekunden.

4.3.5. Hitachi 717 Analyser (Roche Diagnostics).

Der Hitachi 717 Analyser ist ein vollmechanisiertes Messsystem, das für Einzelanalysen und Serienbestimmungen ausgelegt ist.

4.3.6. REP Rapid Electrophoresis System Helena (Beaumont, TX, USA)

Der REP Rapid Electrophoresis System Helena, Beaumont, TX, ist ein mechanisiertes Elektrophoresesystem.

5. Ergebnisse bei Patienten mit Skelettmuskelerkrankung :

5.1. CK/CK-MB-Aktivität, CK-Isoformen

Die Gesamt-CK-Aktivität war bei 24 von 28 Patienten (86%) erhöht mit einer Aktivität zwischen 147 und 1700 U/L. Drei der vier Patienten mit einer CK-Aktivität im Referenzbereich (<94 U/L) leiden unter einer Polymyositis. Der vierte Patient leidet unter einer facioscapulohumeralen Muskeldystrophie. Bei diesen vier Patienten ist keine kardiale Beteiligung bekannt.

Bei acht von 28 Patienten (28,6%) liegt ein CK-MB-Anteil >5 % vor.

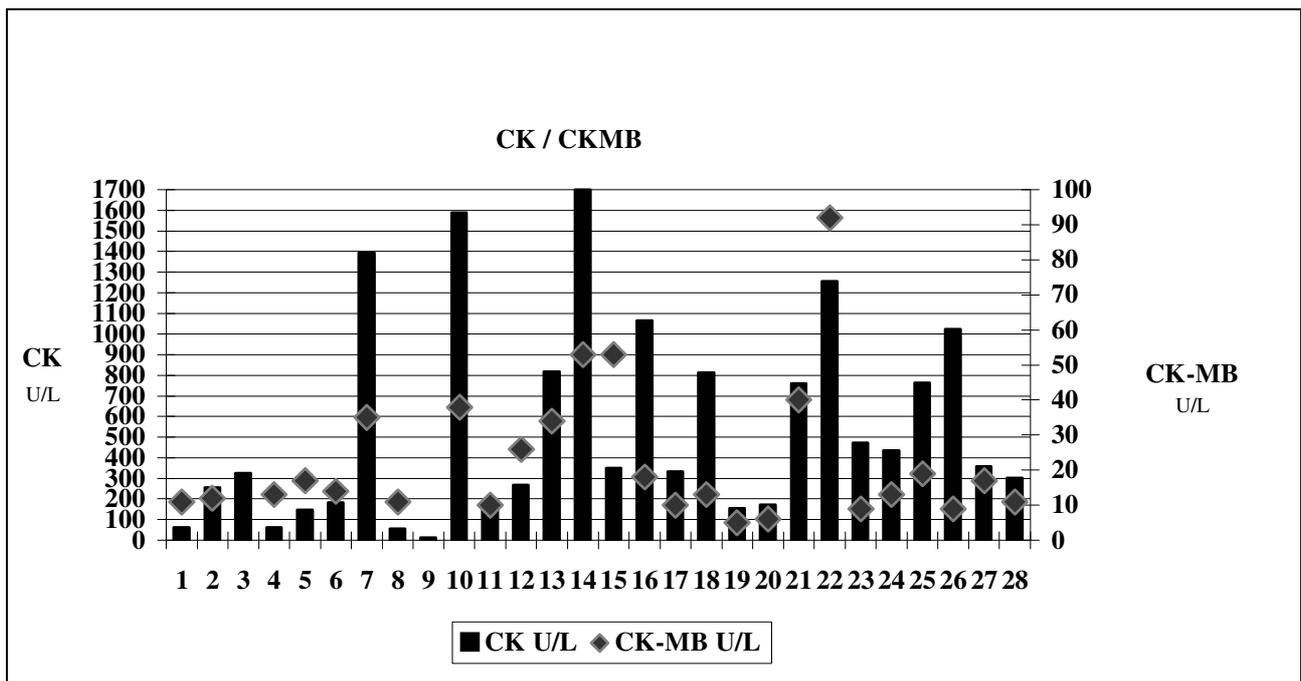


Abbildung. 3 CK/CK-MB

Bei drei Patienten mit kardialer Beteiligung beobachten wir einen erhöhten CK-MB-Anteil >5 %.

Ein Verhältnis der CK-MM-Isoformen (Gewebeform MM3/ Serumform MM1) über 1,5 konnte bei vier Patienten beobachtet werden, darunter ein Patient mit kardialer Beteiligung (Patient 15). Der Medianwert der MM3/MM1 bei Patienten mit Polymyositis war 1,16, wohingegen der Median bei Patienten mit Muskeldystrophie bei 0,49 liegt. Die CK-MB2/MB1 war bei drei Patienten in einem Bereich von 2,2 - 2,4 erhöht. Der Median bei Patienten mit Polymyositis war erneut höher, verglichen mit den Werten der Patienten mit Muskeldystrophie. (1,57 zu 0,98) Die sieben Patienten mit kardialer Beteiligung hatten CK-Gesamt-Aktivitäten zwischen 63 und 1256 U/L. (Median: 763 U/L). Die CK-MB-Werte beliefen sich zwischen 11 und 92 U/L (Median: 19 U/L). Das Verhältnis der CK-MM-Isoformen war in dieser Gruppe nur bei einem Patienten über 1,5 (Patient 15).

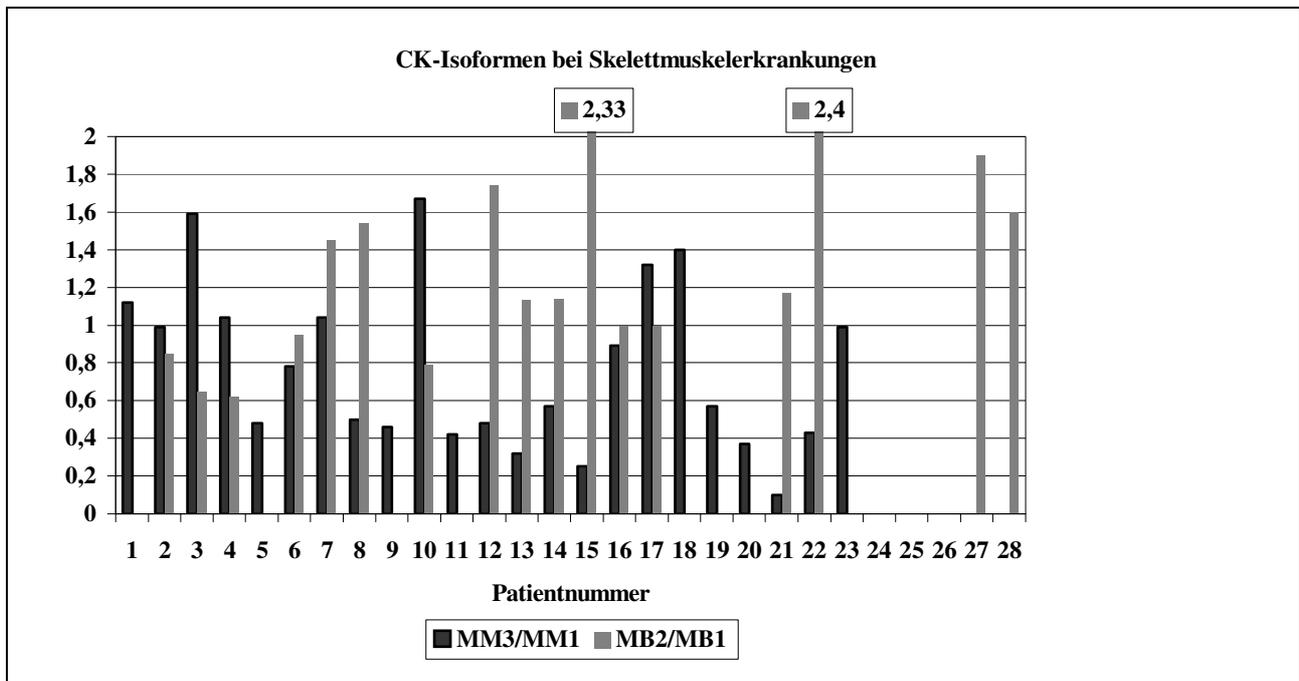


Abbildung.4 CK-Isoformen

5.2. Kardiales Troponin T:

5.2.1. Kardiales Troponin T Test der ersten Generation:

Mit dem Assay der ersten Generation für cTnT (ELISA Test® Roche Diagnostics), den wir auf dem ES 33 durchführten, haben wir bei 19 von 24 Patienten (79%) Werte über dem Referenzwert (0,2 µg/L) gefunden. Es gab nur eine schwache Korrelation zwischen den Werten der CK sowie der MM3/MM1 und dem cTnT. Mit der Messung der selben Proben mit dem selben Test, aber an moderneren Geräten (ES 300 und ES 600) konnten deutlich weniger erhöhte Werte gemessen werden. Mit den moderneren Geräten lagen nur noch 42 % der Proben (11 von 26) über dem Normalwert von 0,2 µg/L. Zwei Proben, gemessen am ES 33, zeigten stark erhöhte Konzentrationen für cTnT (Patient 21: 17,3 und Patient 22: 10,7 mg/L). Bei der erneuten Messung der Proben mit dem selben Assay am ES 300 bestätigte sich der sehr hohe Wert mit 8,3 µg/L bei Patient 22. Bei Patient 21 konnte aufgrund mangelnden Materials keine weitere Untersuchung mit einem Test der ersten Generation durchgeführt werden. Alle Patienten mit kardialer Beteiligung zeigten erhöhte Werte für cTnT (0,24-17,29 µg/L).

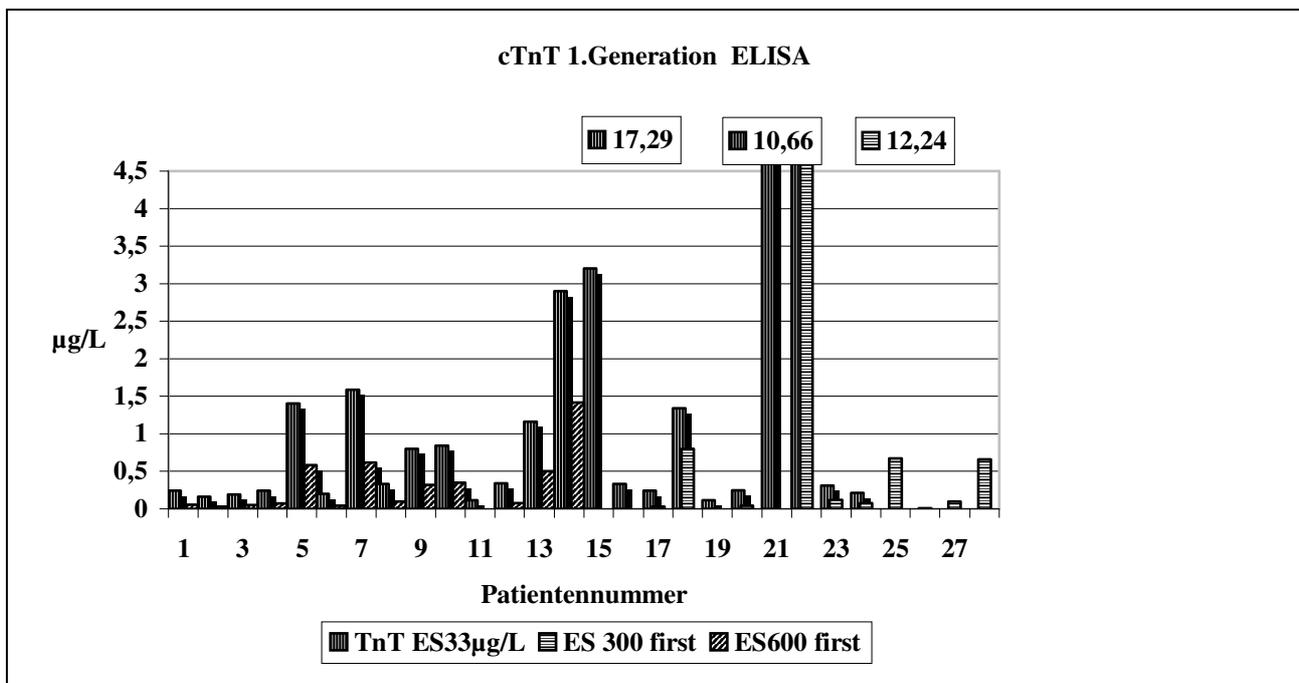


Abbildung. 5 TnT 1. Generation ELISA

Mit der ersten Generation des Assays an einem ES 300 waren die Werte ebenfalls erhöht. Die Patienten 15 und 22 hatten auch mit dem moderneren Gerät deutlich erhöhte Werte (3,2 zu 2,59 µg/L, bzw. 10,66 zu 12,24 µg/L).

5.2.2. Kardiales Troponin T Test der zweiten Generation:

Durch die Anwendung der neuen Testgeneration konnte eine geringere Zahl erhöhter Testwerte erreicht werden. In diesem Enzymun-Test®-cTnT der Firma Roche Diagnostics wurde der konjugierte Antikörper ausgetauscht. Zusätzlich konnte man aufgrund des besseren Waschvorgang an den Geräten ES 300 / ES 600 eine bessere analytische Sensitivität und Spezifität erreichen. Mit diesem neuen Test untersuchten wir die gleichen Proben am ES 300 und dem ES 600. Im Gegensatz zu den ersten Ergebnissen mit dem Test der ersten Generation, bei dem von 26 Proben 11 pathologisch erhöht waren, fanden wir nur in sechs von 26 Proben erhöhte Werte bei dem gleichen Cutoff-Wert von 0,2µg/L (23 %). Der höchste Wert, den wir mit dem Enzymun Test® gefunden haben war 1,35 µg/L im Gegensatz zu 10,66 µg/L am ES 33 bzw. 12,2µg/L bei der selben Probe mit dem ELISA Test® am ES 300.

Die Proben der Patienten mit kardialer Beteiligung (n= 7) wiesen mit diesem Assay nur in zwei Fällen (29%) erhöhte Werte auf (Patient 15 und 22).

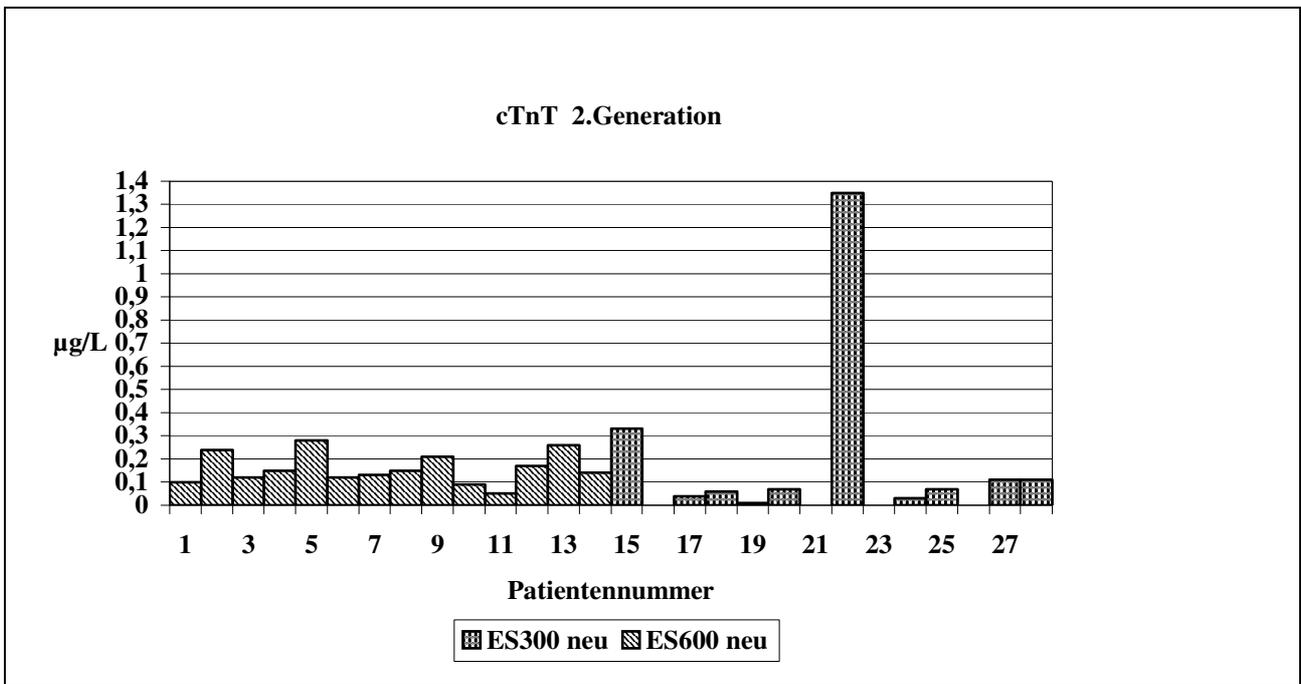


Abbildung. 6 cTnT 2.Generation

Während mit der ersten Generation am ES 33 noch 79 % der Proben erhöht waren, und bereits an dem moderneren ES 300 ES 600 eine Besserung auf 42 % erreicht

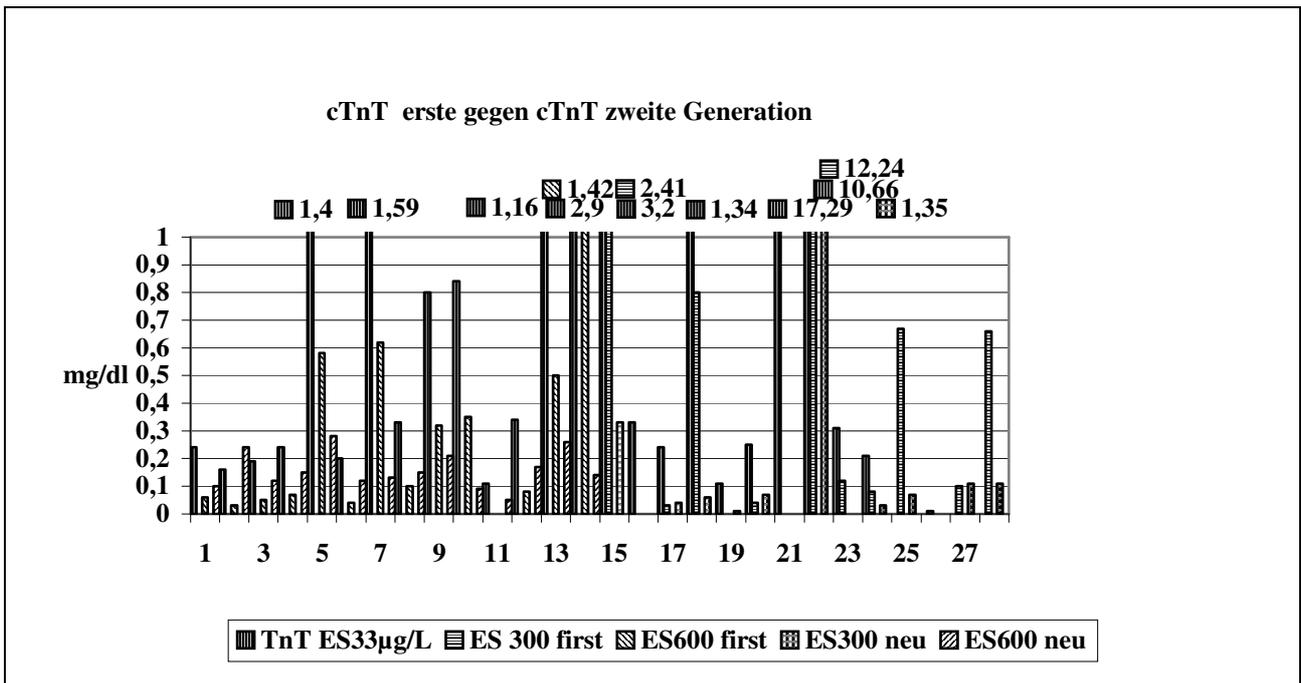


Abbildung.7 cTnT erste gegen cTnT zweite Generation

werden konnte, sind mit dem Testassay der zweiten Generation nur noch 23 % erhöhte Werte nachzuweisen. Die Werte waren nun mehr maximal um den Faktor 6,7 über dem Referenzbereich.

5.2.3. kardiales Troponin T Test der dritten Generation:

Leider war bei nicht bei allen Patienten eine Messung möglich, da nicht bei allen genügend Material zur Verfügung stand. Mit der neuesten Generation von Gerät und Test, der auf dem Elecsys®-Analyser durchgeführt wurde, konnte nur in vier Proben Werte über 0,2 µg/L gefunden (16 %) werden, darunter waren 3 Patienten mit kardialer Beteiligung (Patient 15, 21 und 22). Alle 3 Patienten leiden unter einer Polymyositis. Der vierte Patient (Nr. 3) leidet unter einer Muskeldystrophie. Bei zwei weiteren Proben konnten Werte zwischen 0,1 und 0,2 µg/L gefunden werden.

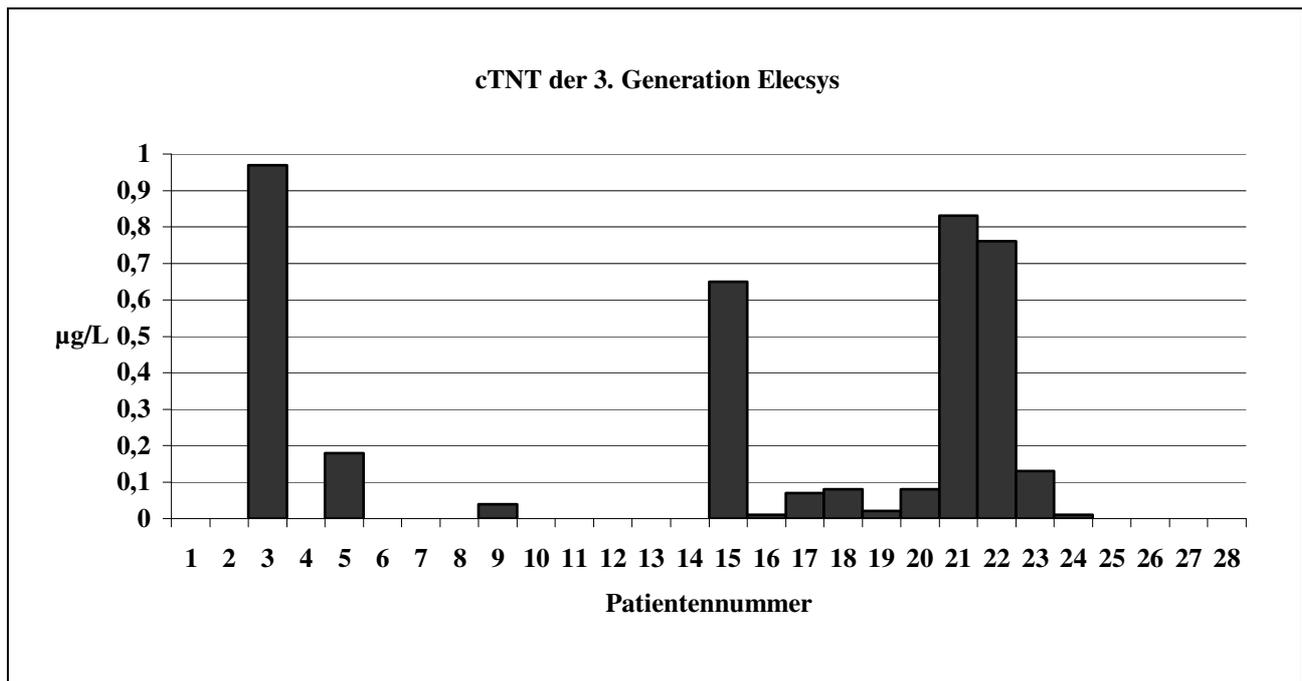


Abbildung. 8 cTnT der 3. Generation Elecsys

In elf von 24 Proben konnte kein cTnT nachgewiesen werden.

5.3. kardiales Troponin I

cTnI wurde mit einem fluorometrischen Enzym-Immunoassay auf einem Stratus II Analyser (Dade, Miami, Florida) gemessen.

In 16 von 28 Proben konnte war cTnI unter der Nachweisgrenze gemessen worden. Nur in 4 Proben war das cTnI im Bereich von 0,6 bis 1,1 µg/L erhöht nachzuweisen. Von diesen wiesen drei eine kardialer Beteiligung (Patient 1, 15, 21) auf. Sechs Proben mit nachweisbaren cTnI (0,1 bis 0,3µg/L) lagen unter der oberen Referenzbereichsgrenze von 0,45 µg/L für Patienten ohne akuten Myokardinfarkt. Darunter waren 3 Patienten mit Muskeldystrophie, und 3 Patienten mit verschiedenen Muskelerkrankungen.

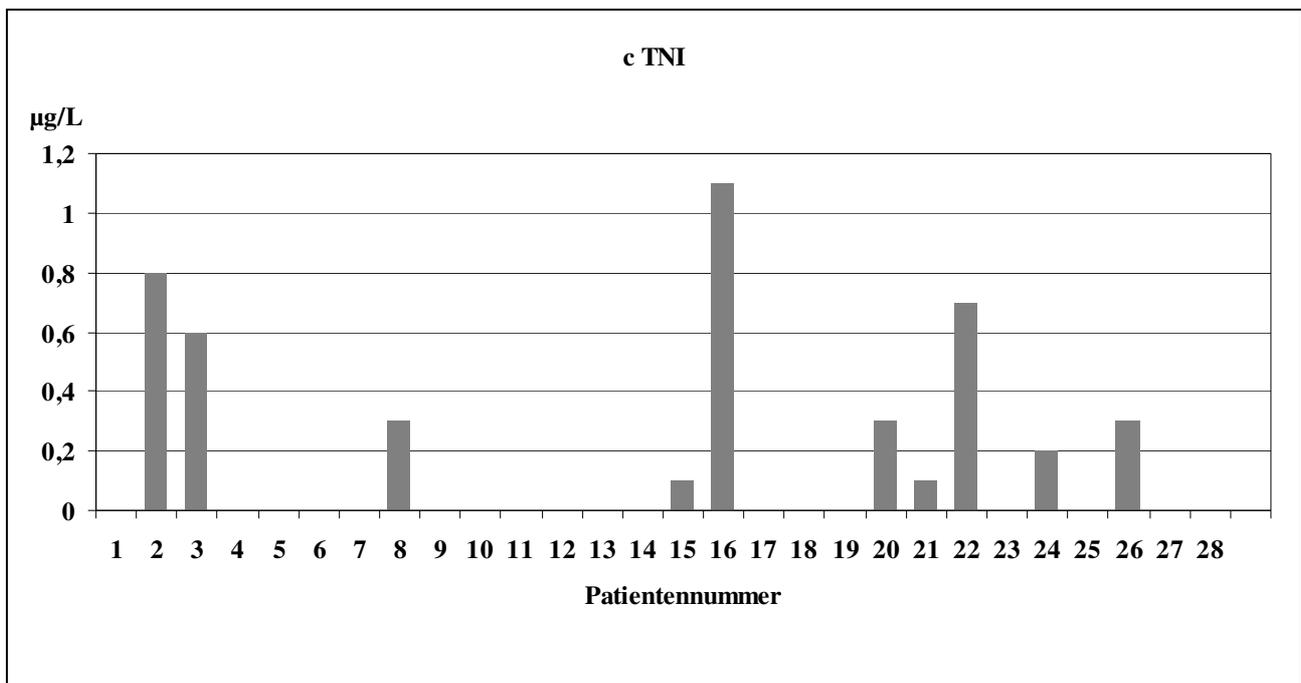


Abbildung. 9 cTnI

5.4. Vergleich der Ergebnisse:

In der untersuchten Patientengruppe hatten sieben Patienten klinische Zeichen einer kardialen Beteiligung (Patientennummer: 1, 15, 18, 21, 22, 25, 26). Bei zwei Patientenproben (Nr. 15 und 21) lagen alle gemessenen Ergebnisse mit verschiedenen Assays über der Referenzbereichsgrenze. Bei Patient 15 zeigte sich eine 2,4 fache Erhöhung des cTnI verglichen mit einem 6-fachen Anstieg des cTnI gemessen mit dem Testassay der ersten Generation auf dem ES 33, und einen 4-fachen Anstieg gemessen mit dem Elecsys®. Ebenso war die relative CK-MB Aktivität mit 15 % der Gesamt-CK-Aktivität von 352 U/L erhöht, was eigentlich typisch für einen Myokardinfarkt ist. Das Verhältnis der CK-MB-2/MB1 repräsentiert mit einem Wert von 2,33 eine hohe Aktivität der Gewebsform, was auf eine kürzlich zurückliegende

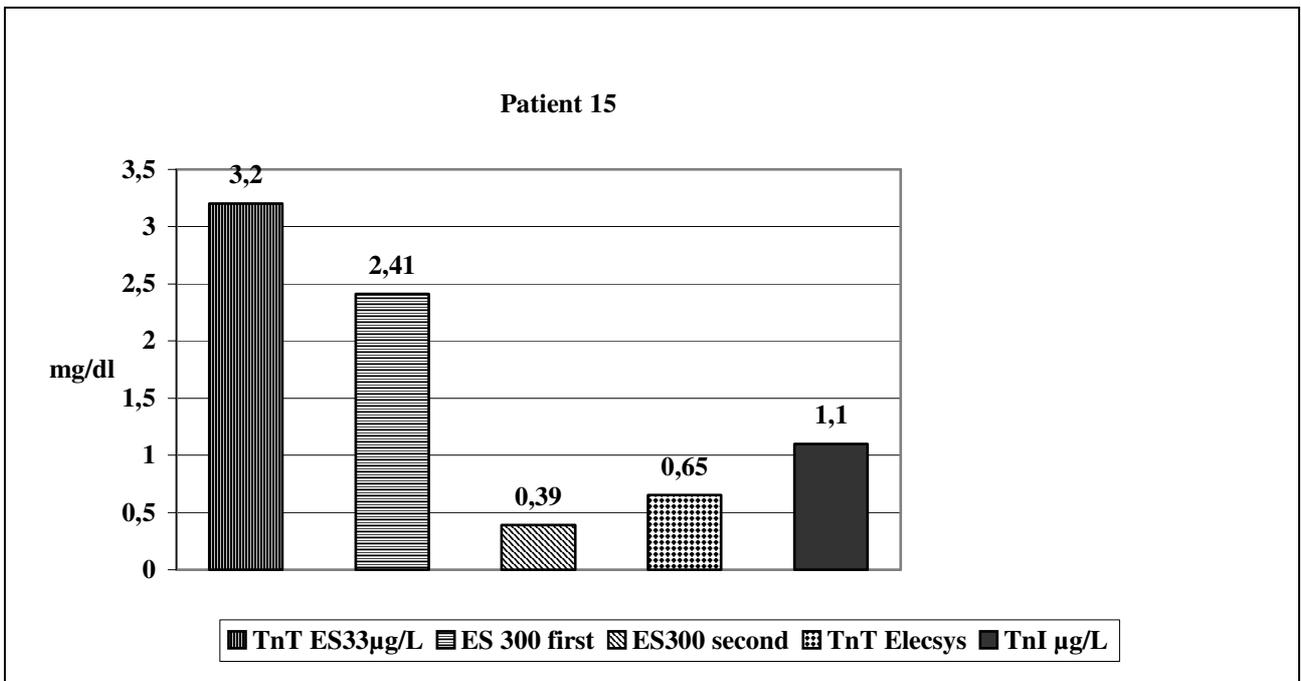


Abbildung 10, Patient 15 Gesamt CK 352 U/l; CK-MB 53 U/l

Freisetzung der Enzyme hinweist

Bei Patienten Nr. 21 mit arteriellem Hypertonus, Herzrhythmusstörungen Lown 4b und Polymyositis zeigten sich am ES 33 stark erhöhte Werte für cTnT (17,29). Am Elecsys® und bei der cTnI Messung zeigten sich nur mäßig erhöhte Werte (0,83 µg/L bzw. 0,7µg/L). Die CK-Aktivität, das Verhältnis der CK-MB-Isoform zur Gesamt-Aktivität war mit 5,4% noch normal.

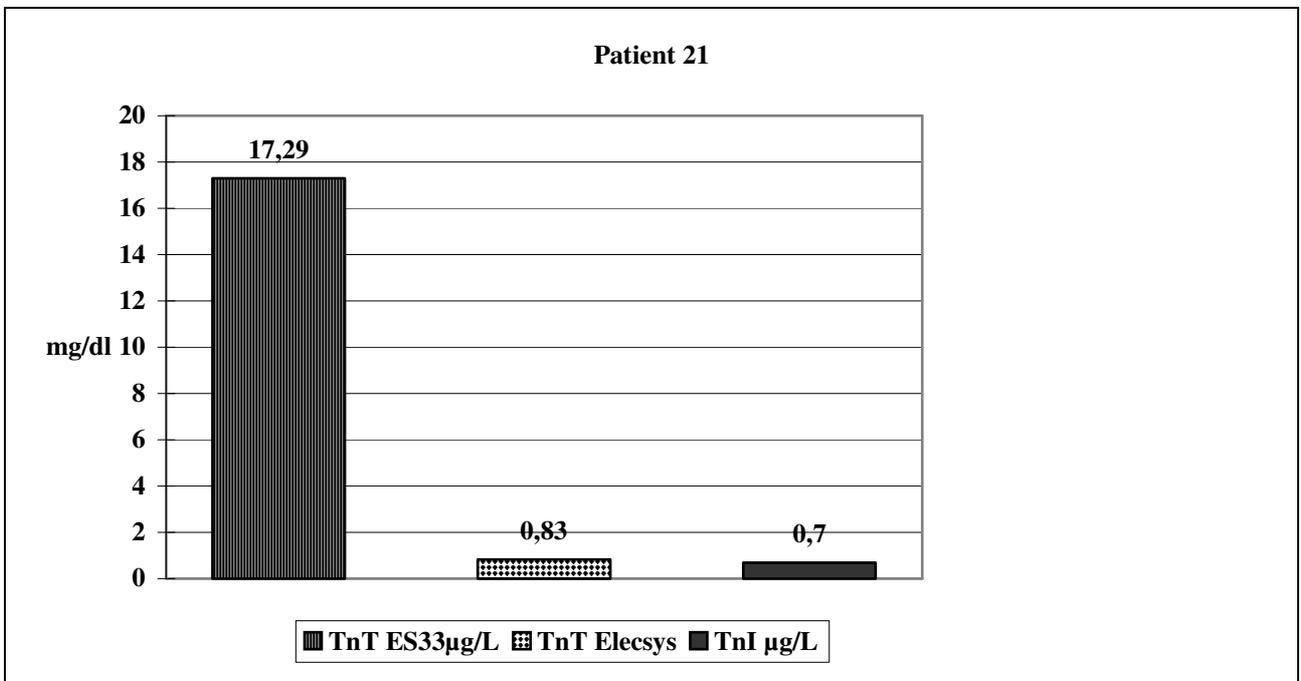


Abbildung.11, Patient 21; Gesamt CK 762 U/l; CK-MB 40U/l

Ein zweiter Patient (Nr. 22) zeigt ein CK-MB-Isoform-Verhältnis von ähnlichem Ausmaß. Bei diesem Patienten besteht eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz. (NYHA II-III) Hier waren die cTnT-Werte erhöht, jedoch konnte kein cTnI nachgewiesen werden.

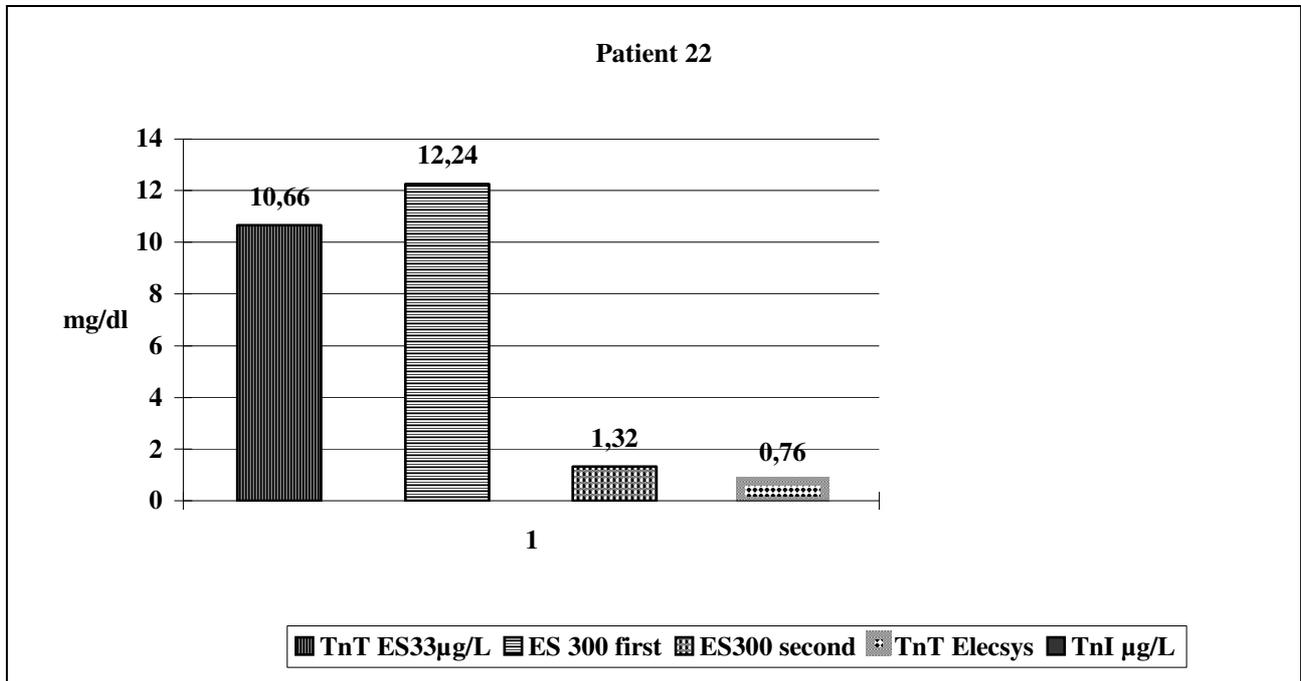


Abbildung. 12 Patient 22; CK 1256 U/l; CK-MB 92 U/l

Bei zwei weiteren Patienten mit kardialer Beteiligung, davon einer mit dilatativer Kardiomyopathie und Muskeldystrophie Typ Becker (Nr. 18), der andere mit

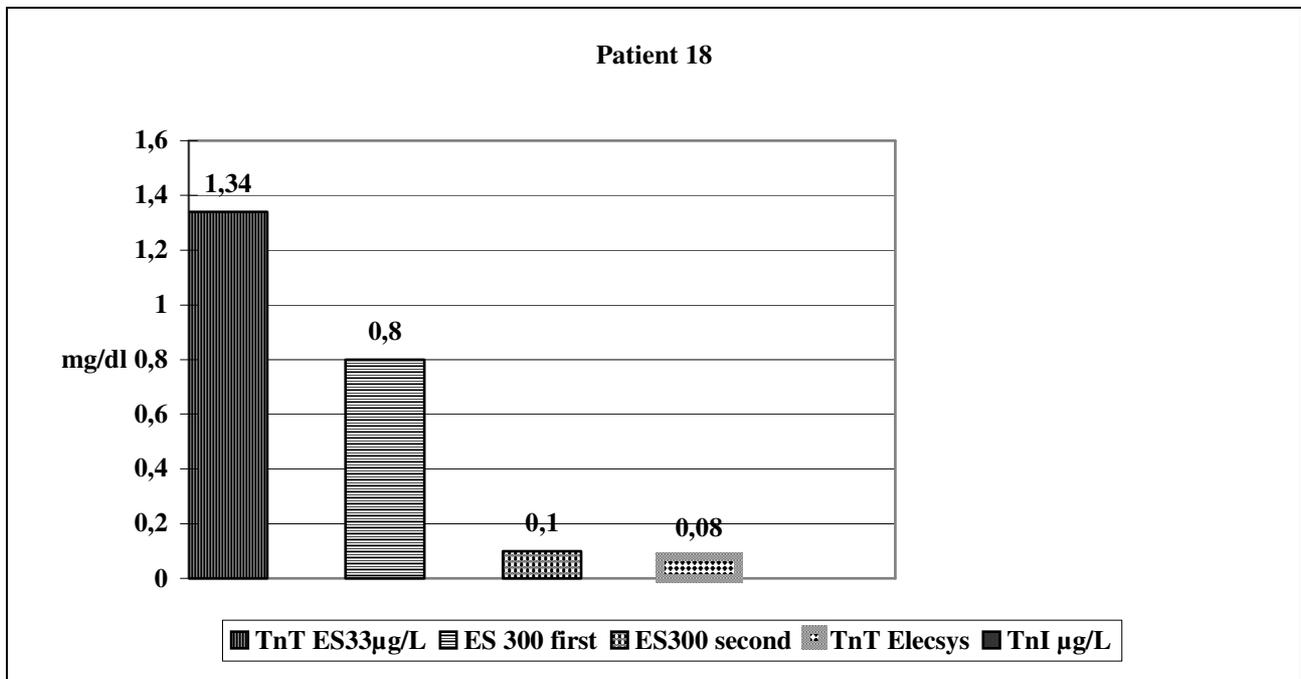


Abbildung.13 Patient 18 Gesamt-CK 813U/l; CK-MB 13U/l

verminderter linksventrikulärer Ejektions-Fraktion und Muskeldystrophie Typ Duchenne (Nr. 25), zeigten sich erhöhte cTnT Werte nur bei dem Test der ersten Generation. Das cTnI war in beiden Fällen nicht erhöht nachzuweisen.

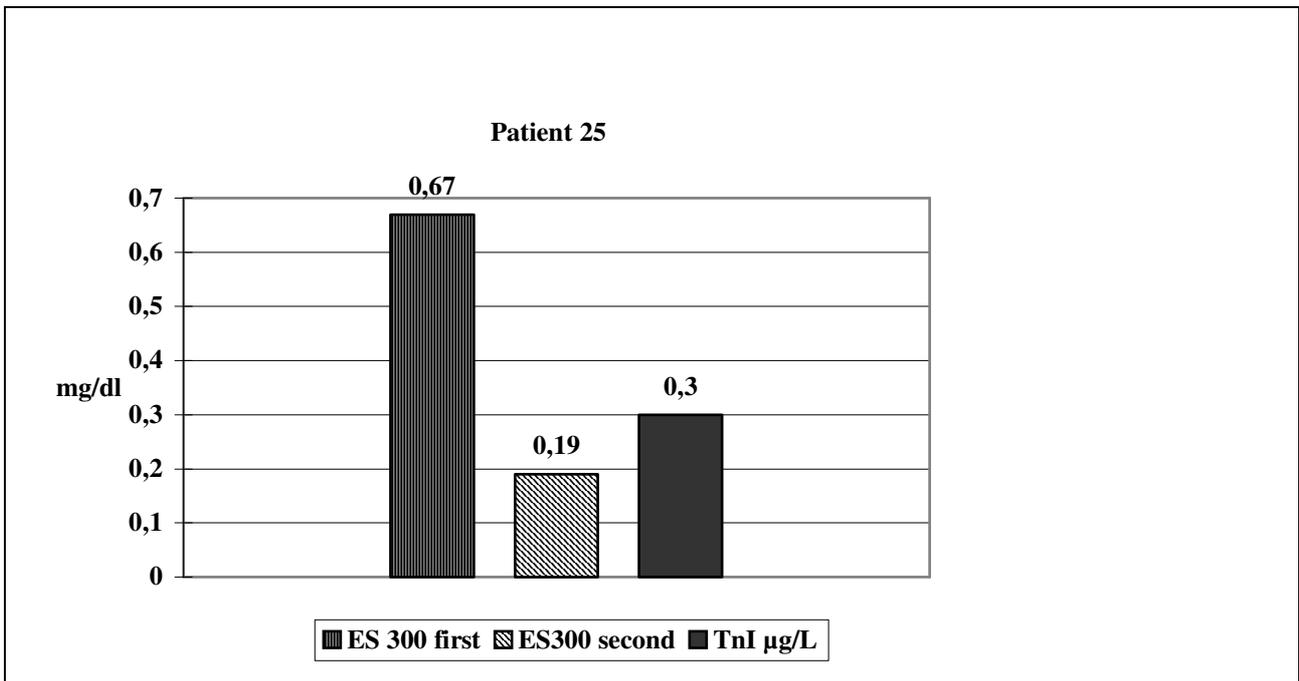


Abbildung. 14 Patient 25 Gesamt-CK 763 U/l; CK-MB

Bei dem Patienten (Nr. 26) mit stabiler Angina pectoris waren weder cTnT noch cTnI erhöht, der CK-MB-Anteil lag in der Norm.

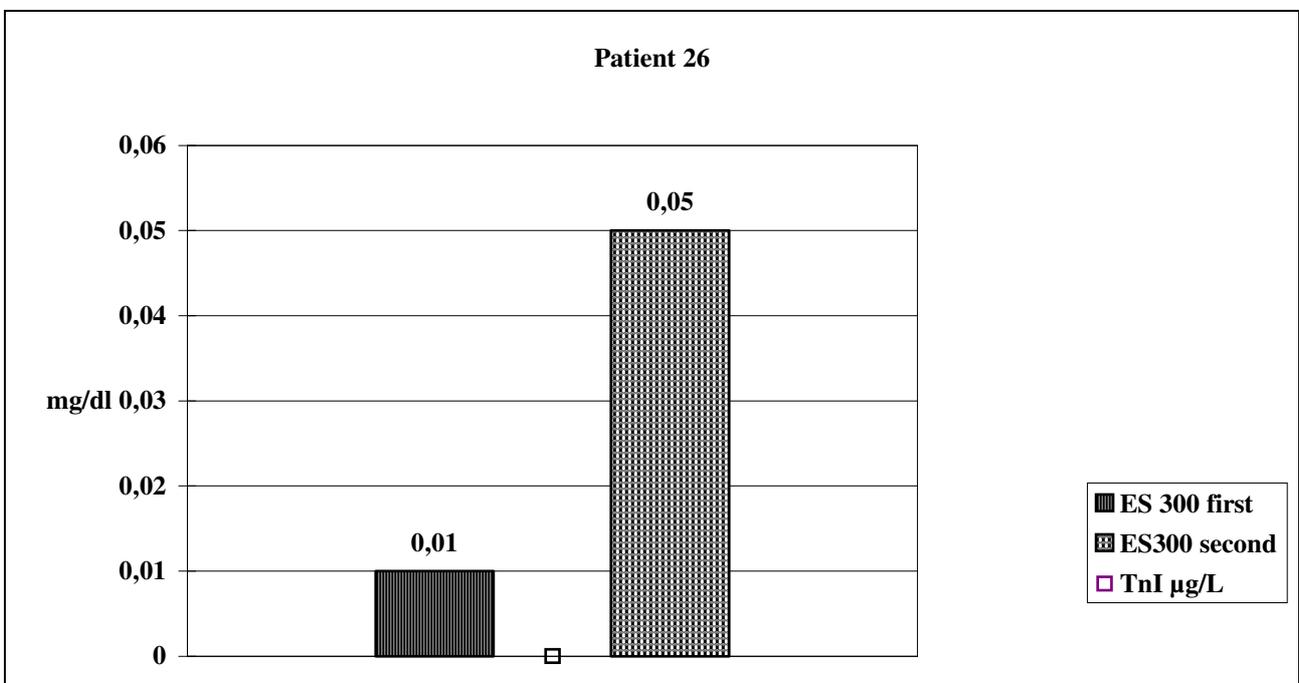


Abbildung. 15 Patient 26; Gesamt-CK 1024 U/l; CK-MB 9U/l

Der Patient (Nr.2) mit bekannter KHK und arteriellem Hypertonus sowie Polymyositis zeigten sich nur auf dem ES 33 mit 0,24 $\mu\text{g/L}$ geringgradig erhöhte Werte für cTnT.

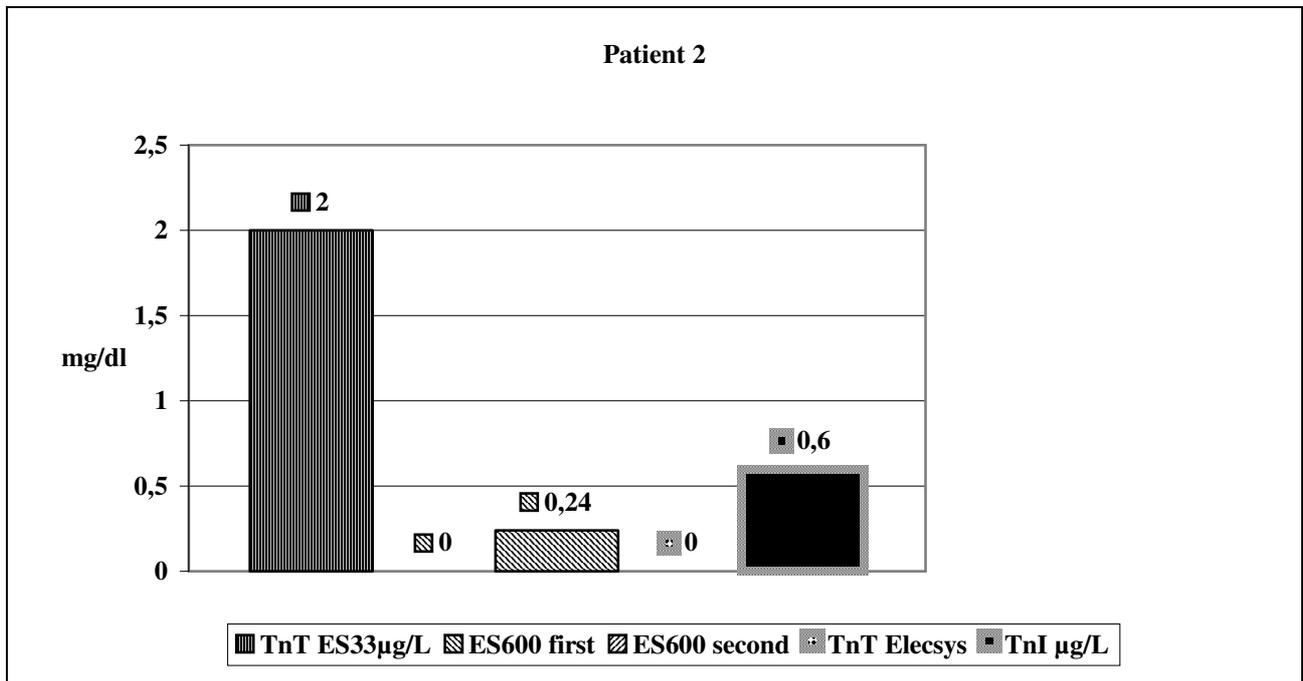


Abbildung.16 Patient 2 Gesamt-CK 255; CK-MB 12 U/l

Die anderen Assays, vor allem das cTnI waren alle negativ. Auch die Kontrollproben bei einem späteren stationären Aufenthaltes waren bei allen Messungen unauffällig.

6. Diskussion der Ergebnisse:

Patienten mit chronischen Skelettmuskelerkrankungen sind eine Herausforderung bei der Diagnose einer kardialen Schädigung. Die Zerstörung der Muskelzelle und die regenerierenden Prozesse bei chronischen Skelettmuskelerkrankungen sind in der Regel mit erhöhten Enzymaktivitäten der CK verbunden (siehe Abbildung 3, Seite 32). Aufgrund der mangelnden kardialen Spezifität der CK wurde die Bestimmung der kardiospezifischen Troponine zur Diagnose eines kardialen Schadens vorgeschlagen.

Unsere Daten zeigen, dass die erhaltenen cTnT Daten vorsichtig interpretiert werden sollten. Gerade bei dem Testassay der ersten Generation (ELISA®, Boehringer Mannheim) gemessen am ES 33 erhielten wir bei 19 von 24 Patienten (79%) über dem Referenzbereich liegende Werte.

Der prozentuelle Anteil der über die Norm erhöhten Werte lag weit über den 27% erhöhten Werten, welche von Kobayashi gemessen wurden [(41) S.726]. Jedoch sind in dieser Arbeit keine Angaben zum Testassay oder dem Meßgerät gemacht.

Werden die gleichen Proben an moderneren Geräten, wie dem ES 300 oder dem ES 600 gemessen, sind nur noch knapp 42% der Werte pathologisch erhöht. Dies entspricht ungefähr den Ergebnissen von Kobayashi [(41) S.726]. Diese Reduzierung der falschpositiven Rate ist wohl auf die verbesserte Technik zurückzuführen. Bei dem ES 300 und ES 600 werden die Teströhrchen effektiver gewaschen. Dieses führt zu einer verringerten Bindung der cTnT-spezifischen, aber nicht für die kardiale Isoform spezifischen Antikörper an der Oberfläche der Teströhrchen. So wird das messbare Signal durch die Bindung des nichtspezifischen zweiten Antikörper reduziert.

Der neue cTnT Immunoassay benützt nun zwei kardial spezifische cTnT monoklonale Antikörper anstelle von einem wie in der ersten Generation. Die Kreuzreaktivität mit dem TnT aus dem Skelettmuskel konnte auf 0,5 % verringert werden. Nach der erneuten Testung unserer Proben mit dem neuen Immunoassay am ES 300 und ES 600 fanden wir nur noch bei sechs von 26 Proben erhöhte Werte (23%).

Wurden die Proben mit einem weiterentwickelten Assay mit Elektro-Chemi-Lumineszenz (ECL) am ELECSYS®Analyser, gemessen, konnte eine weitere Verringerung unklar erhöhter cTnT-Ergebnisse erreicht werden. Es waren nur noch vier von 24 Proben über dem Referenzbereich (17 %). Darunter waren Proben von 3 Patienten mit kardialer Beteiligung.

Messungen mit dem cTnI Immunoassay am Stratus II ergaben ebenfalls in vier Fällen erhöhte Konzentrationen. Davon stammten allerdings nur zwei Proben von Patienten, die auch mit dem ELECSYS® erhöhte Werte ergaben.

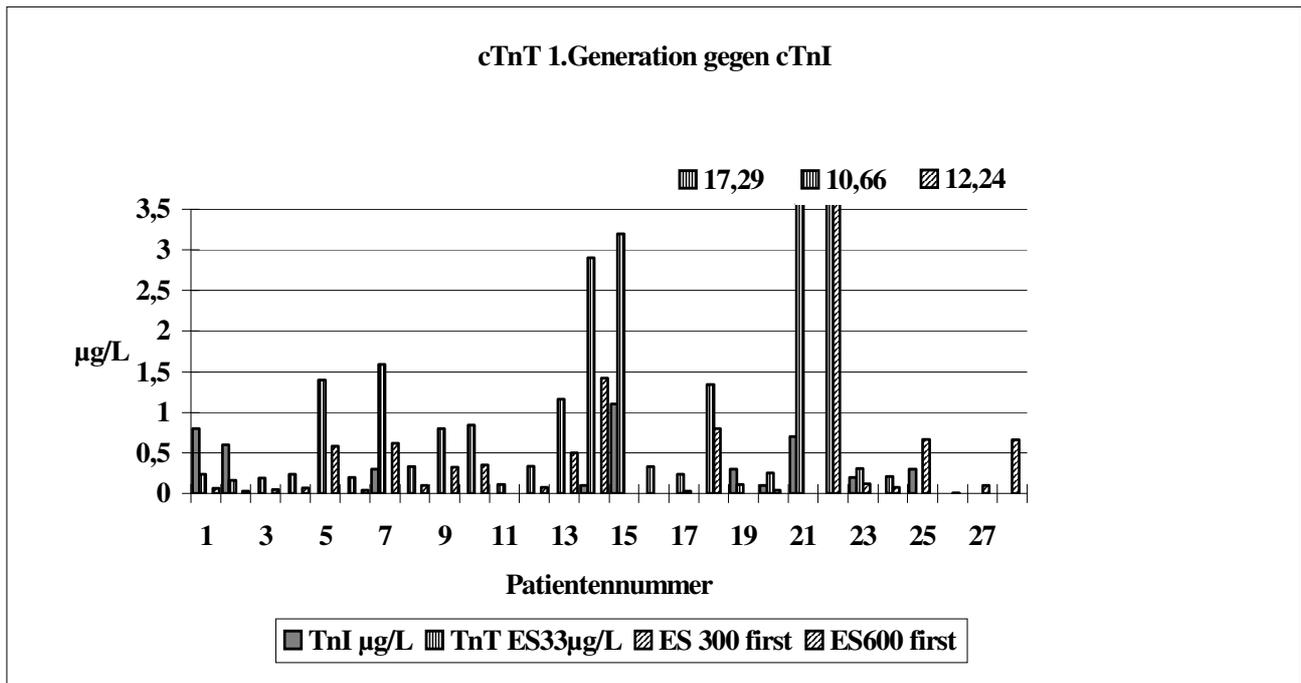


Abbildung. 17 cTnT 1.Generation gegen cTnI

Bei Patient 15 fanden sich trotz unterschiedlicher Messungen und verschiedener Assays sowohl bei der CK/CK-MB als auch bei der Bestimmung der Isoformen erhöhte Werte. Im EKG fanden sich Zeichen der kardialen Hypertrophie (positiver Sokolow-Index), und eine leichtgradige Herzinsuffizienz.

Bei Patient 21 waren mit Ausnahme der CK-Isoformen alle anderen Ergebnisse ebenfalls erhöht. Bei diesem Patienten ist ein arterieller Hypertonus mit einer im UKG sichtbaren linksventrikulären Hypertrophie (LVH) bekannt. Es zeigt sich insgesamt um eine 37% verbesserte Spezifität mit dem weiterentwickelten Assay für cTnT.

Es bleiben immer noch einzelne Fälle mit ungeklärt erhöhten Messwerten. Die Proben der Patienten eins und zwei zeigten reproduzierbar erhöhte cTnI-Werte (0,8 und 0,6 µg/L). Die cTnT Werte bei diesen Proben lagen mit dem Elecsys® im Referenzbereich. Bei Probe drei lag nur der gemessene cTnT am Elecsys über der Referenzbereichsgrenze. Möglicherweise liegt hier ein beim Prototypensystem noch nicht eliminiertes Störfaktor zugrunde.

Eine Reexpression des cTnT kann bei Patienten mit chronischen Skelettmuskelerkrankungen nicht eindeutig ausgeschlossen werden. Bisher wurde dieser Nachweis nur im Tierversuch gebracht.

Unter diesen Umständen müssen die gemessenen cTnT Werte gerade bei Patienten mit chronischen Skelettmuskelerkrankungen vorsichtig interpretiert werden. Da cTnI in der fetalen Phase nicht in der Skelettmuskulatur nachzuweisen ist, kann man davon ausgehen, dass eine Reexpression in der adulten Skelettmuskulatur nicht erfolgt[(64), S.553].

Die erhöhten Ergebnisse mit dem Testassay der ersten Generation (ELISA®) sind offensichtlich auf ein Problem der nichtspezifischen Bindung von skeletalem TnT an der Oberfläche der Teströhrchen zurückzuführen. Die Korrelation, wenn auch schwach (0,334), zwischen der CK-Aktivität und der cTnT Bestimmung am ES 33 bestätigt unser Ergebnis. Die Abhängigkeit der cTnT Konzentration vom Gerätetyp bestätigt die Verbesserung durch einen verbesserten Waschvorgang.

Mit dem Testassay der zweiten Generation (ENZYMUN®) und dem ELECSYS®Analyser fanden wir allerdings immer noch mehr erhöhte cTnT Werte als cTnI Werte (6 vs. 4). Die Kreuzreaktivität des ELECSYS®-TnT-Assay mit skeletalem TnT ist niedriger als 0,1% und somit vernachlässigbar. Ob nun der Unterschied zwischen den Ergebnissen bei cTnI und cTnT auf eine höhere Sensitivität des cTnT Assay, oder auf eine Reexpression von cTnT zurückzuführen ist, kann im Moment nicht beantwortet werden.

7. Zusammenfassung:

Myokardiale Beteiligung bei Patienten mit chronischen, nekrotisierenden Myopathien der Skelettmuskulatur sind eine hohe diagnostische Herausforderung bei der Diagnose einer Myokardschädigung. Im Regelfall ist die Gesamtaktivität der CK bei diesem pathologischen Geschehen erhöht. Auch eine Differenzierung der CK-Isoformen ist keine zusätzliche diagnostische Hilfe.

Zu Beginn dieser Arbeit (1992) gab es nur eine einzige Publikationen als Abstract über herzspezifische Serumenzymmarker wie cTnT und cTnI bei Patienten mit chronischen Skelettmuskelerkrankungen[(41) S.726].

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Herzspezifität der neuen Marker kardiales cTnT und kardiales cTnI bei Patienten mit chronischer Skelettmuskelerkrankung zu überprüfen.

Mit dem ELISA® cTnT Assay der ersten Generation zeigte sich eine unspezifische Erhöhung bei Patienten mit chronischen Skelettmuskelerkrankungen ohne myokardiale Beteiligung. Im Verlauf der Arbeit wurden von Seiten des Herstellers bereits Verbesserungen durchgeführt. Durch Änderung der verwendeten Antikörper konnte die Kreuzreaktivität mit skeletalem cTnT auf unter 0,5 % reduziert werden. Des weiteren wurden die Geräte weiterentwickelt. Es zeigten sich trotzdem mehr unklar erhöhte Konzentrationen mit cTnT als bei cTnI. In der Literatur wurde cTnT als weniger herzmuskelspezifisch im Vergleich zu cTnI beschrieben. Eine Reexpression des cTnT in der Skelettmuskulatur bei chronischen Zerstörungs- und Regenerations-Prozessen konnte zwar bisher nur bei der Ratte eindeutig nachgewiesen werden[(64), S.553] kann jedoch beim Menschen nicht ausgeschlossen werden. Bei Troponin I ist keine Reexpression von cTnI in der Skelettmuskulatur bekannt.

Die Troponine stellen insgesamt einen Fortschritt bei der Diagnosesicherung eines myokardialen Schadens. Jedoch sollten erhöhte cTnT Werte bei Patienten mit chronischen Skelettmuskelerkrankungen kritisch überprüft werden.

cTnI ist wegen der fehlenden Reexpression fetaler Formen, vor allem bei diesen Patientengruppen Marker der Wahl für eine Myokardschädigung.

8. Literaturverzeichnis:

1. Ackermann J.J., Grove T.H., Wong G.G., Gardian D.G., Radda G. K.: "Mapping of metabolites in whole animals by ^{31}P NMR using surface coils." *Nature* 283(1980): 167-70
2. Adams J. E. III, Schechtman K. B., Landt Y., Ladenson J. H., Jaffe A. S.: "Comparable Detection of Acute Myocardial Infarction by Creatine Kinase MB Isoenzyme and Cardiac cTnI" *Clin. Chem.*; 40; (1994) 1291-1295
3. Adams J. E. III, Bodor G.S: Dávilla-Román V. G., Delmez J. A. Apple F.S., Ladenson J. H., Jaffe A. S.: "Cardiac cTnI. A Marker With High Specificity for Cardiac Injury" *Circulation*; 88;(1993) 101-106
4. Adams J. E. III, Sigard G. A., Allen B. T: Bridwell K. H., Lenke L. G., Dávila-Roman V. G., Bodor G.S., Ladenson J. H., Jaffe A. S.: "Diagnosis of perioperative Myocardial Infarction with Measurement of Cardiac cTnI" *N. Engl. J.*; 330 (1994) 670-674
5. Adams J. E. III; Abendschein DR.; Jaffe AS: "Biochemical Markers of Myocardial Injury. Is MB Creatine Kinase the Choice for the 1990s?" *Circulation* 88 (1993) 750-763
6. Anderson Page A.W., Nadia N. Malouf, Anette E. Oakeley, Edward D. Pagani, Paul D. Allen: "Troponin Isoform Expression in Humans; A Comparison Among Normal and Failing Adult Heart, Fetal Heart, and Adult and Fetal Skeletal Muscle" *Circulation Research* 69, (1991) 1226-1232
7. Annesley TM, Strongwater SL, Schnitzer TJ: „MM subisoenzymes of creatine kinase as an index of disease activity in polymyositis." *Clin. Chem.* 31 (1985) 402-406
8. Antman E. M.; Tanasijevic M. J., Thompson B., Schactman M., McCabe C. H., Cannon C. P., Fischer G. A., Fung Y. A., Thompson C., Wybenga D., Braunwald E.: "Cardiac-Specific cTnI Levels to predict the risk of Mortality in Patients with Acute Coronary Syndroms *N. Engl. J.* 335 (1996) 1342-1349
9. Antman Elliott M., M.D., Christopher P. Cannon, M.D., F.A.C.C. Serum Markers in Acute Coronary Syndrome", <http://www.acc.org/education/online/lectures/serum/1.htm>
10. Apple F.S., PH.D: Acute Myocardial Infarction and Coronary Reperfusion Serum Cardiac Markers for the 1990s *Am-J-Clin-Pathol.* 97(1992) 217-226
11. Apple F.S.; Rogers MA; Sherman WM; Costill DL; Hagerman FC; Ivy JL Profile of creatine kinase isoenzymes in skeletal muscles of marathon runners. *Clin. Chem.* 30 (1984) 413-416
12. Banning A., Musumeci F., Penny W., Tovey J. A.: Reference intervals for cardiac troponin T, creatine kinase and creatine kinase-MB isoenzyme following coronary bypass graft surgery (*Ann. Clin. Biochem.* 33 (1996) 561-562
13. Bhayana V, Henderson AR: Biochemical markers of myocardial damage. *Clin. Biochem.* 28 (1995) 1-29

14. Bhayana V., Gouglias T., Cohoe S., Henderson A. R.: Discordance Between results for Serum cTnT and cTnI in renal Disease Clin. Chem. 41 (1995) 312-317
15. Birdi I., Angelini GD., Bryan AJ: Biochemical Markers of Myocardial Injury During Cardiac Operations Ann Thorac Surg 63 (1997) 879-884
16. Bittl J. A., Ingwall J.S. Reaction rates of Creatine kinase and ATP synthesis in the isolated rat heart. A ³¹P NMR magnetization transfer study; J. Biol.Chem 260 (1985) 3512-3517
17. Bohan A., Peter J.B., Bowman R.L., Pearson C.M. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. Medicine Baltimore 56 (1977) 255-286
18. Brdiczka D.: Function of the mitochondrial compartment in regulation of energy metabolism Biochem Biophys. 253 (1987) 122-132
19. Campbell, N.A.: Biologie; Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg 1997
20. Cannon Christopher P., M.D., William S. Weintraub, M.D., Laura A. Demopoulos, M.D., Ralph Vicari, M.D., Martin J. Frey, M.D., Nasser Lakkis, M.D., Franz-Josef Neumann, M.D., Debbie H. Robertson, R. D., M. S., Paul T. De Lucca, Ph.D., Peter M. DiBattiste, M.D., C. Michael Gibson, M.D., Eugene Braunwald, M.D. for the TACTICS–Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 344 (2001) 1879-1887
21. Carvatti M., Perriard J.C., Currin R.T., Tanaka Y., Thurman R.G., Lemasters J.J.: Reperfusion injury to endothelial cells following cold ischemic storage of rat livers. Hepatology 10 (1989) 292-299
22. Chance B., Leigh J.S., Jr., Kent J., McCully K., Nioka S., Clark B.J., Maris J.M., Graham T.: Multiple controls of oxidative metabolism in living tissues as studied by phosphorus magnetic resonance Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. 83 (1986) 9458-9462
23. Christenson R.; Show Hong Duh; Apple F; Bodor G.; Bunk D.; Dalluge J.; Panteghini M.; Potter J.; Welch M.; WU A.; Kahn S.: Standardization of cardiac Troponin I Assays: Round Robin of Ten Candidate Reference Materials; Clin. Chem. 47; 2001 S.431-437
24. Cohen I. F., Mohabeer A. J., Keffer J. H., Jialal I.: CTnI in Hypothyroidism Clin. Chem. 42 (1996) 1494-1495
25. Collinson P.O., Stubbs PJ. : The Prognostic Value of Serum cTnT in Unstable Angina N. Engl. J. 327(1992) 24
26. Dagnone Eugene, * Christine Collier, † William Pickett, ‡Naheed Ali, § Mardelle Miller, * Debbie Tod, § Ross Morton: “Chest pain with nondiagnostic electrocardiogram in the emergency department: a randomized controlled trial of two cardiac marker regimens CMAJ 162 (2000) 1561-1566
27. Ellis A.K.. : Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation. 83 (1991) 1107-1109

28. Etievent J-P, Chocron S., Toubin G., Taberlet C., Alwan K., Clement F., Cordier A., Schipmann N., Kantelip J-P: Use of Cardiac cTnI as a Marker of Perioperative Myocardial Ischemia *Ann. Thorac.* 59 (1995) 1192-1194
29. Finke W., Fürst O., Meyer H.D.: Evaluation for Elecsys® 1010 Immunoassay Analyzer using Electrochemiluminescence Detection *Clin. Lab.* 42 (1996) 171-173
30. Fitzgerald RL, Frankel WL, Herold DA: Comparison of cTnT With Other Cardiac Markers in a VA Hospital *Am. J. Clin. Pathol.* 106 (1996) 396-401
31. Gebrauchsanleitung Stratus II
32. Guiteras P., Pelletier L. C., Hernandez M. G., Jais J. M., Chaitman B. R., Dupras G., Solymoss B. C.: Diagnostic criteria and prognosis of perioperative myocardial infarction following coronary bypass *J. Thor. Card. Surg.* 86 (1983) 878-886
33. Haas R., T. Wittig: *Physiologie*; 11. Auflage Jungjohann Verlagsgesellschaft; Neckarsulm, Stuttgart. S. 282-300
34. Hafner G., Kromer B. T., Schaub J., Kupferwasser I., Ehrental W., Cummins P., Prellwitz W., Michel G.: Cardiac Troponins in Serum in Chronic Renal Failure *Clin. Chem.* 40 (1994) 1790-1791
35. Jockers-Wretu E., Giebel W., Pflleiderer G., Immunohistochemical localization of Creatinkinase isoenzymes in human tissue. *Histochemistry* 54 (1977) 83-95
36. Karmen A., Wróblewski F., Ladue J.: Transaminase activity in human blood. *J. Clin. Invest.* 34 (1954) 126-133
37. Katus H., Rempis A., Scheffold T., Diederich K. W., Kuebler W.: Intracellular Compartmentation of Cardiac cTnT and Its Release Kinetics in Patients with Reperfused and Nonreperfused Myocardial Infarction *Am J Cardiol* 67 (1991) 1360-1367
38. Katus H., Looser S., Hallermayer K., Rempis A., Scheffold T., Borgya A.: Development and In Vitro Characterization of a New Immunoassay of Cardiac cTnT *Clin. Chem.*, 38 (1992) 386-393
39. Katus H., Rempis A., Neumann F. J., Scheffold T., Diederich K. W., Vinar G., Noe A., Matern G., Kuebler W.: Diagnostic efficiency of troponin t in diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 83 (1991) 902-912
40. Keller Herbert: *Klinische-chemische Labordiagnostik, Analysen, Befund, Interpretation für die Praxis*, 2. Auflage, Georg Thiemeverlag Stuttgart New York 1991 S.333
41. Kobayashi S. Tanaka M., Tamura N., Hashimoto H., Hirose S.I.: Serum cardiac troponin T in polymyositis/dermatomyositis. *Lancet* 340 (1992) 726
42. Lehninger A.L., Nelson D. L., Cox M. M., "Principles of Biochemistry" Worth Publishers Inc, new York 1993 2nd Edition 1-12
43. Li D., Jialal I., Keffer J.: Greater Frequency of Increased Cardiac cTnT than Increased cTnI in Patients with chronic Renal Failure (Letter). *Clin. Chemistry* 42 (1996) 114-115

- 44.Li D., Keffer J., Corry K., Vazquez M., Jialal I.: Non specific Elevation of cTnT Levels in Patients with Chronic Renal Failure Clin. Biochem. 28 (1995) 474-477
- 45.Löfberg M., Tähtelä R., Härkönen M., Somer H.: Cardiac troponins in Severe Rhabdomyolysis Clin. Chem. 42 (1996) 1120-1121
- 46.Mair J, Wohlfarter T, Koller A, Mayr M, Artner-Dworzack E, Puschendorf B. Serum cardiac troponin T after extraordinary endurance exercise. Lancet. 340 (1992) 1048
- 47.Mair J., Artner-Dworzack E., Lechleitner P., Smidt J., Wagner I., Dienstl F., Puschendorf B.: Cardiac cTnT in Diagnosis of Acute Myocardial Infarction Clin. Chem. 37 (1991) 845-852
- 48.Mair J., Larue C., Mair P., Balogh D., Calzolari C., Puschendorf B.: Use of Cardiac cTnI to Diagnose Perioperative Myocardial Infarction in Coronary Artery Bypass Grafting Clin. Chem. 40 (1994) 2066-2070
- 49.Mair J., Morandell D., Genser N., Lechleitner P., Dienstl F., Puschendorf B.: Equivalent Early Sensitivities of Myoglobin, Creatine Kinase MB Mass, Creatine Kinase Isoform Ratios, and Cardiac Troponins I and T for Acute Myocardial Infarction Clin.Chem. 41 (1995) 1266-1275
- 50.Mair J., Puschendorf B.: Neue Laborparameter zur Diagnose und Überwachung akuter Myokardschäden. Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie, Mitteilungen 25 (1994) 1-16.
- 51.Mair J.: Cardiac troponin I and troponin t: Are enzymes still relevant as cardiac markers? Clinica Chimica Acta 257 (1997) 99-115
- 52.Mair J.: Progress in Myocardial Damage Detection: New Biochemical Markers for Clinicians Crit. Rev. in Clin. Lab. Sciences 34 (1997) 1-66
- 53.Mair J., Dienstl F.; Puschendorf B: cTnT in the Diagnosis of Myocardial Injury Crit. rev. in Clin. Lab. Sciences, 29 (1992) 31-57
- 54.Mair P., Mair J., Seibt I., Wieser C., Furtwaengler W., Waldenberger F., Puschendorf B., Balogh D.: Cardiac cTnT: A New Marker of Myocardial Tissue Damage in Bypass Surgery J.Card.Vasc.Anaesthesia. 7(1993) 674-678
- 55.Meyer H.D., Braun S.L.: Mechanisierung von heterogenen Enzymunoassays mit einem modular aufgebauten Batch-Analyzer Ärztl. Lab; 31 (1985) 308-312
- 56.MSD Manual, 6.deutsche Ausgabe (2000); Urban&Fischer München, Jena, S.531-534 und 1815-1817
- 57.Neumeier D. in Creatine Kinase Isoenzymes: Pathophysiology and Clinical Application Lang H. ed., Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, NewYork 1981, S. 85-115
- 58.Neumeier D. in Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathochemie (Greiling H, Gressner AM eds). 3.Auflage Schattauer, Stuttgart, New York, 1995 S.76-803
- 59.Ogunro E.A., Hearse D.J., Subcellular compartmentation of Creatine kinase isoenzymes in guinea pig heart Cardiovas. Res. 11 (1977) 250-259
- 60.Periard J.C., Caravatti M., Perriard E.R., Eppenberger H.M.: Quantification of Creatine kinase isoenzyme transition in differentiating chicken embryonic breast

- muscle and myogenic cell cultures by immunoadsorption; Arch Biochem Biophys. 191 (1978) 90-100
61. Pierce GF, Jaffe AS. Increased creatine kinase MB in the absence of acute myocardial infarction. Clin Chem. 32 (1986) 2044-2051.
 62. Pongratz E.: Dermatomyositis und Polymyositis in Harrison Innere Medizin 2; 13. Auflage Deutsche Ausgabe Mc Graw Hill Libri italia srl/ Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin-Wien-Oxford Dieter S. 2779-2784
 63. Rabitzsch G., Mair J., Lechleitner P., Noll F., Hofmann U., Krause E.-G., Dienstl F., Puschendorf B.: Immunoenzymometric Assay of Human Glycogen Phosphorylase Isonzyme BB in Diagnosis of Ischemic Myocardial Injury Clin. Chem. 41 (1995) 966-978
 64. Saggin L., Gorza L., Ausoni S., Schiaffino S.: Cardiac cTnT in developing, regenerating, and denervated rat skeletal muscle. Development 110 (1990) 547-554
 65. Sasse S., Brand N. J., Kyprianou P., Dhoot G. K., Wade R., Arai M., Periasamy M., Yacoub M. H., Barton P. J. R.: cTnI Gene Expression During Human Cardiac Development and in End-Stage Heart Failure Circ. Res.; 72 (1993) 932-938
 66. Schmidt Robert F., Gerhard Thews: Physiologie des Menschen; 24. Auflage; Springer-Verlag New York, Berlin, Heidelberg S.66-86 und S461-504
 67. Silbernagel S. / A. Despopoulos: (Taschenatlas der Physiologie; 3. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, New York; S.32-45)
 68. Thomas L. Labor und Diagnose Indikationen und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik; 5.Auflage; TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main 1998 S.74
 69. Thomas Prof. Dr. L.: Kardiale Troponin Views + Reviews Dade Behring 2 (2000)
 70. Trask R.V., Strauss A.W., Billadello J.J. Development regulation and tissue-specific expression of the human muscle Creatine gene J.Biol.Chem.263 (1988) 17142-17249
 71. Trinquier S., Flécheux O., Bullenger M., Castex F.: Highly Specific Immunoassay for Cardiac cTnI Assessed in Noninfarct-Patients with Chronic Renal Failure or Sever Polytrauma Clin. Chem. 41 (1995) 1675-1676
 72. Voet D., Voet J.G., Biochemistry. 1.Auflage John Willey & Sons inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore 1994, 428-32
 73. Vorderwinkler K-P, Mair J., Puschendorf B., Hempel A., Schlüter K-D, Piper H.M.: Cardiac troponin I increases in parallel to cardiac troponin T, creatine kinase and lactatdehydrogenase in effluents from isolated perfused rat hearts after hypoxia-reoxygenation-induced myocardial injury Clin. Chem. Acta. 251 (1996) 113-117
 74. Vuori J., Syrjälä H., Väänänen H.K.: Myoglobin/Carbonic Anhydrase III Ratio: Highly Specific and Sensitive early Indicator for Myocardial Damage in Acute Myocardial Infarction Clin. Chem. 42 (1996) 107-109

75. Wallimann T, Eppenberger H.M., Localization and Function of M-line-bound Creatine Kinase. M-band Model and Creatine Phosphate Shuttle; Cell and Muscle Motility Shay J.W.ed. Plenum Publishing Corp. New York 6 (1985) 239-85
76. Wallimann T., Waltzhony D., Wegmann G. Moser H., Eppenberger H.M., Barantes F.J.: Subcellular localization of Creatine kinase in Torpedo electrolytes: association with acetylcholine receptor-rich membranes. J.Cell.Biol.100 (1985) 1063-1072
77. Wu A.H., Perrryman M.B., Clinical application of muscle enzymes and proteins. Current Opinion in rheumatology 4 (1992) 815-820
78. Wu A.H., Feng Y.J.: Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes European Heart Journal 19 (1998) Supplement N, N25-N29
79. Zabel M, Hohnloser SH, Köster W, Prinz M, Kasper W, Just H. 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 (1993) 1542-1550.
80. Zimmerman Janice, MD; Robert Fromm, MD, MPH; Denise Meyer, MT (ASCP); Ann Boudreaux, MD Chuan-Chuan C. Wun, PhD; Richard Smalling, MD, PhD; Barry Davis, MD, PhD; Gabriel Habib, MD; Robert Roberts, MD: Diagnostic Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction Circulation 6 (1999) 1671-1677
81. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee (2000) Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 21(2000) 1502–1513

9. Abkürzungsverzeichnis

- ACVB koronare Bypassoperation
- AHA American Heart Association
- AP Angina pectoris
- ATP Adenosin-Tri-Phosphat
- CA-III Carbon -Anhydrase-III
- CK Creatine kinase
- CK-MB Isoenzym MB von creatine kinase
- CKMM1, CKMM2, CK-MB1, CK-MB2 Isoforme von CK-Isoenzymen
- DHZ Deutsches-Herzzentrum-München
- EKG Elektro-Kardio-Gramm
- ESC European Society of Cardiology
- KHK koronare Herzerkrankung
- LA Linker Vorhof
- LE Lupus Erythematodes
- LV linker Ventrikel
- LZ-EKG Langzeit-EKG (24 h-Messung)
- MD Muskeldystrophie
- MI Myocard-Infarkt
- MHC Myosinschwerketten
- MLC Myosinleichtketten
- NSTEMI Nicht ST-Hebungsinfarkt
- RA rechter Vorhof
- RV rechte Ventrikel
- STEMI ST-Hebungsinfarkt
- TnI Troponin I
- TnT Troponin T

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Verteilung der CK-Isoenzyme im Organismus [(40) S.333]	S.09
Tabelle 2	Unterteilung der Dermatomyositis / Polymyositis [(62) S.2780]	S.20
Tabelle 3	Einteilung der hereditären Myopathien [(62), S. 2785]	S.23
Tabelle 4	Unterteilung der Patienten	S.27

11. Abbildungsverzeichnis:

Abbildung	1	Aufbau eines Sarkomer [(19) S.1143]	S.03
Abbildung	2	Verteilung der CK-Isoformen [(68) S.74]	S.10
Abbildung	3	CK/CK-MB	S.33
Abbildung	4	CK-Isoformen	S.34
Abbildung	5	TnT 1. Generation ELISA	S.35
Abbildung	6	cTnT 2.Generation	S.36
Abbildung	7	cTnT erste gegen cTnT zweite Generation	S.36
Abbildung	8	cTnT der 3. Generation Elecsys	S.37
Abbildung	9	cTnI	S.38
Abbildung	10	Patient 15 Gesamt-CK 352 U/l; CK-MB 53 U/l	S.39
Abbildung	11	Patient 21 Gesamt-CK 762 U/l; CK-MB 40U/l	S.39
Abbildung	12	Patient 22 Gesamt-CK 1256 U/l; CK-MB 92 U/l	S.40
Abbildung	13	Patient 18 Gesamt-CK 813U/l; CK-MB 13U/l	S.40
Abbildung	14	Patient 25 Gesamt-CK 763 U/l; CK-MB	S.41
Abbildung	15	Patient 26 Gesamt-CK 1024 U/l; CK-MB 9U/l	S.41
Abbildung	16	Patient 2 Gesamt-CK 255; CK-MB 12 U/l	S.42
Abbildung	17	cTnT 1.Generation gegen cTnI	S.44

Danksagung

Was lange währt, wird endlich gut.

Ich danke Katrin und Paul, die mich gerettet haben und michunschlos glücklich machen.

Ich danke meinen Eltern, die mir vieles ermöglicht haben.

Zu allerletzt danke ich Dr. Braun und Professor Dr. Vogt für die Hilfe und ihre unendliche Geduld.

Lebenslauf

Name: Karim Sven Liem
Geburtsdatum: 05. November 1969,
Geburtsort: Zweibrücken
Familienstand: verheiratet, ein Kind
Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Giok Pin Liem geborene Khoe
Dr. med. I. T. F. Liem, Kardiologe München

Schulabschluss: Abitur 1989
Wilhelm-Hausenstein-Gymnasium
München

Studium: 1989-1992 Justus-Liebig-Universität Giessen
1992- 1996 TU München

Arzt im Praktikum: 07/96 bis 12/97
1. Medizinische Abteilung
Kreiskrankenhaus München-Pasing
Prof. Dr. med Martin Luther

Assistenzarzt: 07/98 bis 02/03
1. Medizinische Abteilung
Rotkreuzkrankenhaus München
Prof. Dr. med. Thomas Graf von Arnim

03/03 bis 04/04
Stiftsklinik Augustinum München
Prof. Dr. med. Michael Block

Niederlassung
als Kardiologe Seit 04/04 in eigener Praxis
Kardiologie am Rotkreuzplatz
Rotkreuzplatz 8
80634 München

Facharztprüfung: 02/2003
Facharzt für Innere Medizin
03/2004
Facharzt für Kardiologie