

Erstellt am: 02.05.2000
Zuletzt geändert: 15.10.2005

Freie Universität Berlin
Fachbereich Humanmedizin
Institut für Biochemie
Seminar Biochemie, Gruppe 46
Sommersemester 2000
Dozent: Prof. Bauer

Matrikelnummer: V3435595
Email: beng@gmx.net

Abstract Enzymdiagnostik ist aus dem klinischen Medizinalltag nicht mehr wegzudenken. Die Aktivitätsbestimmung bestimmter Plasma- und Serumenzyme, seit kurzer Zeit aber auch die Massenbestimmung mittels Enzymimmunoassaytechnik und die Bestimmung des Verhältnisses der Isoformen sind Standardverfahren zur Diagnose von z.B. Leber-, Herz- und Knochen-

krankungen. Insbesondere die Enzymdiagnostik beim Akuten Myokardinfarkt (AMI) hat sich weiterentwickelt.

Key words Enzymdiagnostik · Plasmaenzyme · Serumenzyme · Aktivitätsmessung · optischer Test · Massenbestimmung · Isoformen · Akuter Myokardinfarkt

Einführung und Historie

In der klinischen Medizin ist die Enzymdiagnostik seit knapp 50 Jahren zu einem unverzichtbaren diagnostischen Hilfsmittel geworden. OTTO WARBURG zeigte in den vierziger Jahren unseres Jahrhunderts, dass zelluläre Enzyme im Blutserum nachweisbar sind. Dies widerspricht natürlich der Kompartimentierung durch die *lipid bilayer* und muss folglich Ausdruck gewisser Veränderungen sein.

Die **Enzymaktivitätsmessung** ist seit langer Zeit eine wertvolle und häufig angewendete Technik. In jüngster Zeit hat aber auch die **Massenbestimmung** mittels Enzymimmunoassaytechnik und die Bestimmung des Verhältnisses der **Isoformen** bestimmter Enzyme eine große Bedeutung erlangt. Dies ist auf die größere diagnostische Spezifität bestimmter Parameter zurückzuführen.

Einteilung und Verteilung von Enzymen

Die klinisch relevanten Enzyme lassen sich nach dem Ort ihrer ursprünglichen Bestimmung in zwei Gruppen einteilen: Sekretenzyme und Zellenzyme. Sekretenzyme sind entweder im Blutplasma oder den Sekreten des Gastrointestinaltraktes (GIT) lokalisiert:

- | | | |
|-----------------|---|--------------------------------------------|
| 1) Sekretenzyme | — | 1a) Plasmaenzyme (Gerinnungsfaktoren u.a.) |
| 2) Zellenzyme | — | 1b) Verdauungsenzyme |

Zellenzyme sollten somit im Serum unter physiologischen Bedingungen nicht nachweisbar sein. Je nachdem, wie spezifisch ein Enzym für eine klinische Diagnose ist, lassen sich eine oder mehrere pathologische Veränderungen ableiten.

Plasma

Mehrere hundert Proteine kommen im menschlichen Blutplasma vor, von denen über 100 charakterisiert wurden. Trotzdem wurde ist nur bei wenigen die physiologische und pathobiochemische Bedeutung aufgeklärt. Sie stellen einen Anteil von 4% des Gesamtkörperproteins; der tägliche *turnover* beträgt 25 g/d vs. 150 g/d Gewebeprotein. Zu ihnen zählen außer den Plasmaenzymen (die sich durch ihre katalytische Aktivität auszeichnen) Transportproteine, Immunglobuline, Proteohormone (z.B. Insulin) und Antienzyme (Proteinaseinhibitoren).

Zu den Plasmaenzymen zählen bestimmte Gerinnungsfaktoren wie Prothrombin, das fibrinolytische Plasminogen, die Komplementfaktoren C1 bis C9, die Pseudocholinesterase, Lipoproteinlipase und Coeruloplasmin. Bei den Sekretenzymen des GIT sind u.a. Pankreas- bzw. Parotis- α -Amylase oder Pankreaslipase zu nennen.

Veränderungen bei den Parametern der Plasmaenzyme müssen als sehr unspezifisch hingenommen werden.

Die Funktion des Coeruloplasmin ist vermutlich seine oxidative Eigenschaft; es wird auch eine Histaminase-Funktion postuliert. Hier beispielsweise reicht das Spektrum möglicher Grunderkrankungen von Proteinverlustsyndromen über Lebererkrankungen, akute oder chronische Entzündungen, Gewebsnekrosen bis zu Tumoren; Veränderungen sind aber auch auf Kontrazeptiva oder eine Schwangerschaft zurückzuführen.

Verdauungsenzyme

Diese Untergruppe der sezernierten Enzyme, zu denen z.B. Amylase, Lipase, Trypsin, Chemotrypsin

oder Prostataphosphatase gehören, gelangen bei Schädigung einer exokrinen Drüse in das Serum.

Organspezifität

Manche Enzyme zeigen bezüglich ihres Vorkommens eine bestimmte Organverteilung. Sind sie im Serum nachweisbar, lassen sich Rückschlüsse auf eine Schädigung eines bestimmten Organs ziehen. Denn erst bei einer Schädigung auf der Ebene eines Organs treten die betreffenden Enzyme aus dem Zellinneren in nachweisbaren Mengen in die Blutbahn über. Weiterhin lassen sich verschiedene Einzelwerte zu Enzymmustern zusammenfassen, was mehr diagnostische Sicherheit verspricht.

Enzym		Organe
Alkalische Phosphatase	AP	Osteoblasten, Leber und Gallenwegsepithelien, Plazenta
Amylase		Pankreas, Speicheldrüsen
Creatinkinase mit Isoformen	CK	Herz- und Skelettmuskel
Glutamat-Deshydrogenase	GLDH	Leber (Mitochondrien)
γ -Glutamyl-Transpeptidase	γ -GT	Leber und Gallenwegsepithelien
Lactatdehydrogenase	LDH-1/2	Herz, Erythrozyt
Lipase		Pankreas
Saure Phosphatase (tartrathemmbar)		Prostata

Tabelle 1: Ausgewählte Enzyme mit Bildungsorganen [4]

Enzymeinheiten

1 Enzymeinheit (U) ist diejenige Enzymmenge, welche bei 25°C 1 μ mol Substrat pro Minute unter Standardbedingungen umsetzt.

1 Enzymeinheit (Katal, Symbol kat) ist die katalytische Aktivität, die die Umwandlung von 1 Mol Substrat pro Sekunde unter Standardbedingungen katalysiert.

Konzentrationsbestimmung

Die Enzyme als Proteine werden in ihrer Konzentration überwiegend immunchemisch bestimmt. Das Enzymprotein stellt in der Antigen-Antikörper-Reaktion zum Immunkomplex das Antigen dar; Antikörper stellen synthetisch erzeugte sog. *monoklonale Antikörper* dar, die sich monospezifisch gegen das Enzymprotein richten. Diese gewinnt man mittels Fusion einer Plasmazelle mit einer entarteten Zelle. Das Produkt, ein sogenanntes *Hybridom* teilt sich unablässig und die entstehenden Zellen produzieren den gewünschten Antikörper.

In Abhängigkeit vom Konzentrationsverhältnis der Reaktionspartner bilden sich Immunkomplexe unterschiedlicher Größe aus. Große Immunkomplexe präzipitieren; die Ausbildung eines **Präzipitates** ist der sichtbare Nachweis für das Vorliegen des zu bestimmenden Enzyms. Kleine Immunkomplexe verbleiben in Lösung und sind nur durch Absorptionsmessung

(Photometrie) oder Streulichtmessung (Nephelometrie) messbar. Voraussetzung zur quantitativen Bestimmung ist eine definierte Antikörpermenge. Die sich in Abhängigkeit von der Enzymproteinkonzentration ausbildende immunchemische Reaktion ist die HEIDELBERGER-KENDALL-Kurve. Es wird je nach Methode meist in Gel – meist Agarose –, in freier Lösung oder mit teilweise immobilisierten markierten Antikörpern gearbeitet: Radio-, Enzym-, Lumineszenz- und Fluoreszenzimmunoassay. Es wurden verschiedene Methoden der Immundiffusion, Immunelektrophorese und Immunpräzipitation in freier Lösung beschrieben. [3]

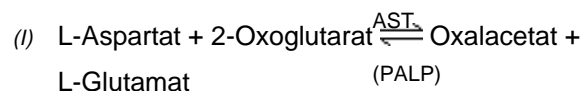
Klinisch wichtige Enzyme

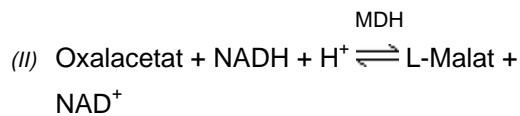
Aspartat-aminotransferase (AST, ASAT)

(Glutamat-oxalacetat-transaminase, GOT)

Referenzbereich 25°C ♂: 5-17 U/l, ♀: 5-15 U/l; 37°C ♂: 10-50 U/l, ♀: 10-35 U/l

Untersucht wird venöses Serum oder Plasma. Es handelt sich um eine Transaminase, welche unter Einfluss des Coenzym Pyridoxalphosphat (PALP) die Umwandlung von Aminosäuren zu entsprechenden α -Ketosäuren und umgekehrt katalysieren:





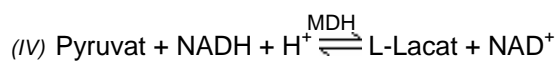
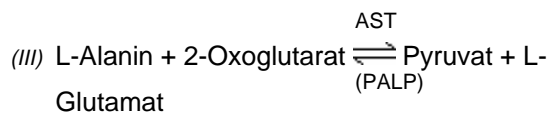
Die in der Zeiteinheit gemessene Abnahme der Absorption bei 334, 340 oder 366 nm (Oxidation von NADH zu NAD⁺) entspricht der Bildungsgeschwindigkeit des Oxalacetats und somit der AST-Aktivität. II ist die Kopplungsreaktion. Es handelt sich um einen *zusammengesetzten optischen Test*.

Entsprechend ihrer universellen Funktion im Intermediärstoffwechsel ist AST in Geweben des Körpers weit verbreitet, doch findet sie sich in relativ hohen Konzentrationen in der Leber. Da es sich um kein leberspezifisches Enzym handelt und vergleichsweise hohe Aktivitäten in Myokard und Skelettmuskel vorkommen, sind Aktivitätserhöhungen im Serum außer bei akuten Lebererkrankungen und bei akuten Schüben chronischer Lebererkrankungen vor allem bei Nekrosen der Herz- und Skelettmuskulatur u.a. zu beobachten. Die subzelluläre Verteilung der AST in ein mitochondriales (AST-m) und cytoplasmatisches (AST-c) Isoenzym mit einem Aktivitätsverhältnis von 4:1 ist bisher nur vereinzelt differentialdiagnostisch genutzt worden. Eine Fehlerquelle bei der AST-Aktivitätsbestimmung liegt bei Patienten mit erniedrigtem Serum-Pyridoxalphosphat vor, was bei 50% der Alkoholiker, bei Urämie und >70% der Kranken mit alkoholischer Leberzirrhose der Fall ist; dies kommt jedoch auch bei Normalpersonen vor.

Alanin-aminotransferase (ALT, ALAT)

(Glutamat-pyruvat-transaminase)

Referenzbereich 25°C ♂: 5-23 U/l, ♀: 5-19 U/l; 37°C ♂: 10-50 U/l, ♀: 10-35 U/l



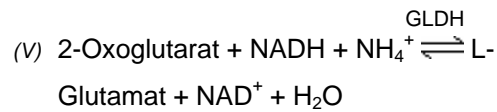
Da die Aktivität der ALT in der Leber am höchsten ist, sind Aktivitätssteigerungen dieses Enzyms im Serum ein weitgehend spezifisches Kennzeichen der Leberzellläsion. Ihre Aktivitätsbestimmung wird deshalb ausschließlich zur Diagnostik der Lebererkrankungen durch geführt, meist in Kombination mit der AST über den DE RITIS-Quotient:

$$\frac{\text{AST}}{\text{ALT}}$$

Aufgrund der vorwiegenden Lokalisation im Zytoplasma kommt es schon bei relativ geringen Membranpermeabilitätserhöhungen zum Austritt des Enzyms ins Blut.

Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

Referenzbereich 25°C ♂: ≤8 U/l, ♀: ≤3 U/l; 37°C ♂: ≤7 U/l, ♀: ≤5 U/l



Die Aktivitätsbestimmung erfolgt im *einfachen optischen Test*. Das Enzym ist leberspezifisch und dient der Ammoniakelimination durch Übertragung des NH₃ auf 2-Oxoglutarat unter Bildung von Glutamat. Die Aktivitätsbestimmung der GLDH findet wiederum in der Diagnostik der Lebererkrankungen Anwendung, vorwiegend zur Abschätzung des Schweregrades, wobei auch wieder Quotienten gebildet werden können. Z.B. kommt es bei einer fulminanten Hepatitis oder schwerer Knollenblätterpilzvergiftung zu einem (GOT+GPT) / GLDH -Quotienten von >50.

Alkalische Phosphatase (AP)

Referenzbereich 25°C: 40-190 U/l; 37°C ♂: 44-155 U/l, ♀: 37-145 U/l

Sie ist das Leitenzym bei Knochenerkrankungen, insbesondere bei *Morbus Paget*¹ und Osteosarkom. Auch Knochenmetastase und Rachitis führen zur Erhöhung der Serumaktivität. Die AP-Aktivität steigt ebenfalls bei Cholestasen² und in der Schwangerschaft an.

Zur Aktivitätsmessung von Phosphatasen werden Phosphorsäureester als Substrate verwendet (p-Nitrophenylphosphat):

Die nach einer bestimmten Zeit freigesetzte p-Nitrophenolmenge ist proportional der Phosphatasenaktivität und kann nach Zugabe von Natronlauge aufgrund ihrer gelben Farbe bei λ_{max}=405 nm bestimmt werden. Es sollte nur Serum analysiert werden, das von nüchternen Probanden gewonnen wurde. Hämolyse und EDTA stören.

¹ Osteodystrophia deformans: v.a. bei ♂ ab dem 5. Ljz. Vorkommende, ätiologisch unklare chronisch-progrediente, oft schmerzhafte Dystrophie einzelner oder mehrerer Knochen mit Verdickungen und Verkrümmungen; später häufig Spontan-#; neurologische Symptome; nicht selten sarkomatöse Entartung

² „Gallenstauung“; entweder als extrahepatische Cholestase mit den großen extrahepatischen (portalen) Gallenwegen infolge Abflussminderung oder aber als intrahepatische Cholestase, i.e. als Stauung in den intralobulären Gallekanälchen

γ -Glutamyl-transferase (γ GT)

Referenzbereich 25°C ♂: 6-28 U/l, ♀: 4-18 U/l; 37°C ♂: 9-40 U/l, ♀: 9-35 U/l

Die γ GT ist in Niere, Leber und Pankreas nachzuweisen. Sie dient zur Differenzierung zwischen Knochen- und Gallenerkrankungen und kommt an Zellstrukturen gebunden und als freie Form vor. Besonders hohe Aktivitäten des Enzyms sind in den Epithelien der intrahepatischen Gallenwege enthalten. Erhöhte Werte finden sich demzufolge auch bei Cholestase (höhere Selektivität als AP). Fazit: ein hochempfindlicher Indikator für hepatolobuläre Erkrankungen.

Testprinzip: Die γ GT überträgt den Glutamylrest von einem Akzeptorpeptid oder eine Akzeptoramino-säure. Zur Aktivitätsbestimmung dient folgende Reaktion:

Gesamt- α -Amylase in Serum und Harn

Referenzbereich von der Methode abhängig

Diese wird zur DD unklarer Oberbauchbeschwerden bzw. v.a. akute oder akut-rezitivierende Pankreatitis und Erkrankungen der Parotis zu Hilfe genommen. Innerhalb weniger Stunden nach Einsetzen der Schmerzen steigt die Serum-Amylase stark an und erreicht ihr Maximum nach 20-30 Stunden. Nach 1 bis 4 Tagen liegen diese wieder im Referenzbereich. Zeitlich um 6-10 h versetzt steigt die Urinamylase an. Ihr wird größere Treffsicherheit bei der Pankreatitisdiagnostik zugeschrieben als der Serumamylase.

Erkrankungen der Speicheldrüsen (Mumps u.a. Entzündungen, Ops), Extrauterin gravidität mit Tubenruptur und manche nichtpankreatischen Tumoren führen ebenfalls zu einer Amylaseerhöhung.

Die α -Amylase (ca. 50kDa) spaltet 1,4- α -glykosidische Bindungen in Kohlenhydraten bis zur Maltose. Es existieren ein P- (pankreatisch) und ein S- (salivär) Isoenzym. Diese unterscheiden sich durch einen unterschiedlichen isoelektrischen Punkt (I.P.) und ihrer spezifischen Aktivität. Es gibt zwei gängige Verfahren

Beim **chromogenen Verfahren** wird p-Nitrophenol photometrisch bei 405 nm im kinetischen Test gemessen.

(VI) P-Nitrophenylmaltoheptaosid \rightleftharpoons p-

Nitrophenylmaltose + p-

Nitrophenylmaltotriose + p-

Nitrophenylmaltotetraose + freie

Oligosaccharide \rightleftharpoons p-Nitrophenol +

Glucose + p-Nitrophenylmaltotriose

Lactat-Dehydrogenase (LDH)

Referenzbereich 25°C ♂: ≤ 8 U/l, ♀: ≤ 3 U/l; 37°C ♂: ≤ 7 U/l, ♀: ≤ 5 U/l

Indikationen für die LDH-Bestimmung sind die Spät-diagnostik und Verlaufskontrolle des akuten Myokardinfarktes (veraltet), maligne Erkrankungen und besonders Leukämien, megaloblastäre Anämien und intravaskuläre Hämolyse.

Das Tetramer, das aus zwei durch getrennte Gen-Loci kontrollierten Monomeren H und M entsteht, kommt in Herz, Erythrocyt und Niere (HHHH und HHHM =LDH-1 und -2), in Granulocyten und der Lunge (HHMM=LDH-3) sowie in Leber, Skelettmuskel, Milz und Lunge (HMMM und MMMM =LDH-4 und -5). Die Bestimmung verläuft wiederum nach dem einfachen optischen Test mittels Extinktionsmessung von NADH, das bei folgender Reaktion verbraucht wird:

(VII) Pyruvat + NADH + H⁺ \rightleftharpoons L-Lactat + NAD⁺

Pseudocholinesterase (PCHE)

Referenzbereich abhängig vom Substrat

Es handelt sich um eine substratspezifische Cholinesterase. Die „echte“ oder „wahre“, substratspezifische Acetylcholinesterase befindet sich vorwiegend in Nerv- und Muskel sowie Erythro- und Thrombozyten. Die PCHE liegt in >18 genetisch bedingten Varianten vor, die außer der Spaltung von Acetylcholin auch Butyryl(thio)-, Propion-, Benzoylcholin, Succinylcholin, aber auch Ester niederer und höherer Fettsäuren (z.B. Naphtylacetat) als Substrate akzeptiert. Ein Mangel scheint nicht von vitaler Bedeutung zu sein. Wichtig ist die PCHE-Aktivität beim Abbau des depolarisierenden Muskelrelaxans Succinylcholin, welches sich auch in der Notfallmedizin großer Beliebtheit erfreut. Bei PCHE-Mangel oder Vorliegen von atypischen PCHE kommt es zum schweren Narkosezwischenfällen der malignen Hyperthermie. Diese beruht auf einer angeborenen Membranstörung der Myofibrillen der Skelettmuskulatur und des Herzmuskels. Wird nicht innerhalb kurzer Zeit das Präparat Dantolen[®] verabreicht, steigt die Körpertemperatur auf 42°C und der Patient verstirbt. Erklärt wird dies mit einem erhöhten Stoffwechsel im Muskelgewebe durch exzessiven Ca²⁺-Einstrom. Diagnostisch ist die PCHE-Aktivität ein empfindlicher Marker der Proteinbiosynthese in der Leber, da sie proportional zur Leberparenchymmenge ist.

Creatinkinase (CK)

Referenzbereich 25°C ♂: ≤ 8 U/l, ♀: ≤ 3 U/l; 37°C ♂: ≤ 7 U/l, ♀: ≤ 5 U/l

Die Aktivitätsbestimmung der Creatinkinase sowie wurde früher zur Diagnostik des Akuten Myokardinfarktes und anderer akuter koronarer Erkrankungen herangezogen. Mittlerweile sind neue, spezifischere und somit besser geeignete Verfahren (s.u.) bekannt,

so dass die CK-Aktivitätskontrolle bestenfalls eine kostengünstigere Alternative z.B. in der Verlaufskontrolle darstellt.

Weiterhin wirken sich auch Skelettmuskelerkrankungen auf den CK-Wert aus. Die höchsten Werte liegen bei *DUCHENNE'scher Muskeldystrophie* vor.

Auch bei der schon erwähnten *malignen Hyperthermie* findet sich eine erhöhte CK.

Neuerungen bei der Diagnostik des Akuten Myokardinfarktes (AMI)

Die Labordiagnostik des AMI beruhte bisher auf Nachweis erhöhter Enzymaktivitäten der GOT, ASAT, CK, LDH und deren Isoenzyme. Die Aktivitätsbestimmungen dieser Enzyme sind weder sehr sensitiv noch herzmuskelspezifisch, so dass v.a. bei kleineren transmuralen Myokardinfarkten, stabiler Angina Pectoris, Myokarditis oder toxischen Myokardschäden sowie bei Nierenversagen, Multiorganversagen oder zusätzlichen Skelettmuskelläsionen (z.B. nach Reanimation) Probleme für eine genaue Diagnose auftreten, so dass es von Vorteil ist, wenn ein Marker ausschließlich nach Myokardnekrosen im Blut ansteigt. Diese Kriterien erfüllen ASAT und LDH nicht, weshalb ihre routinemäßige Bestimmung weggefallen ist.

Besonders das Myoglobin oder die CK-MB-Masse sollte bei Verdacht auf akute Koronarsyndrome (AMI mit oder ohne Thrombolyseetherapie, subakuter Infarkt, instabile A.P.) engmaschig, mindestens alle zwei Stunden, kontrolliert werden. Das Troponin I oder T sollte unmittelbar nach Klinikaufnahme und nach weiteren acht Stunden kontrolliert werden. Dies dient vor allem der schnellen Bestätigung bzw. Ausschluss der Diagnose AMI. Zusätzliche Markerbestimmungen können zur Ermittlung der Anstiegskinetik (*slope*, relative Anstiegsrate) vor und 90 min nach Beginn der Thrombolyseetherapie notwendig sein, falls diese eingeleitet wurde, und der Therapieerfolg mittels Markerverlauf überwacht werden soll.

Die neuen Marker sind den konventionellen Diagnosemöglichkeiten erheblich überlegen, jedoch noch nicht standardisiert. Ist die Diagnose eines AMI erst einmal bestätigt, kann zur Verlaufskontrolle auch die kostengünstigere CK-Aktivität herangezogen werden.

Parameter	t nach Schmerzbeginn			
	[h]	0-2	3-4	5-6
CK-Aktivität	0,15	0,35	0,70	
CK-MB-Aktivität	0,10	0,25	0,55	
CK-MB-Masse	0,30	0,70	0,90	
CK-MM-Isoformenratio	0,25	0,60	0,85	
CK-MB-Isoformenratio	0,25	0,60	0,90	
Myoglobin	0,35	0,80	0,95	
Kardiales TnI	0,25	0,60	0,80	
Kardiales TnT	0,25	0,55	0,80	

Tabelle 2: Sensitivität neuer Marker des AMI [4]

CK-MB-Proteinkonzentration (CK-MB-Masse)

Die Einführung der CK-MB-Massenbestimmung mittels Enzymimmunoassaytechnik verbessert die diagnostische Sensitivität der CK-MB sowohl in der Frühphase des AMI als auch für kleine Myokardnekrosen, die damit fast an die des Myoglobins heranreicht. A priori müsste diese sogar darüber liegen. Weiterhin ist bereits 90 min nach Thrombolysebeginn eine Aussage über eine erfolgreiche Reperfusion des Infarktgefäßes möglich.

CK-Isoformen

Die drei Isoenzyme der Creatinkinase, CK-MM, CK-BB und CK-MB, lassen sich weiter in die sog. CK-Isoformen auftrennen. Diese entstehen im Serum durch Wirkung der Carboxypeptidase N. Dieses Enzym spaltet den C-terminalen Lysinrest der M-Untereinheit ab. Es sind mindestens zwei CK-MB (CK-MB₁ und MB₂) und drei CK-MM (MM₁, MM₂ und MM₃) beschrieben. Die im Myokard auftretenden Isoformen sind MB₂ und MM₃. Im Serum findet sich bei Normalpersonen ein MB₂/MB₁-Ratio von etwa 1, bei den MM-Isoformen dominiert MM₁. Bei einer Myokardschädigung verschieben sich diese Verhältnisse zugunsten der Gewebsisoformen, noch bevor die Gesamtaktivitäten der CK und CK-MB den Referenzbereich verlassen haben. Dies erklärt die größere Sensitivität.

Allerdings besteht bei beiden Ratia ein schmales diagnostisches Fenster; 12-24h nach AMI kehren sie wieder in den Referenzbereich zurück. Auch ein Therapieerfolg ist bei diesem Verfahren beurteilbar.

Myoglobin

Das cytoplasmatische Hämprotein mit einem MG von 18 kDa, das in der quergestreiften Muskulatur (Skelett- und Herzmuskel) vorkommt und der kurzfristigen Sauerstoffversorgung dient, weist immer auf eine Schädigung dieser Muskulatur hin. Das niedrige MG führt zu einer schnellen Freisetzung nach Muskelnekrosen also z.B. AMI oder Trauma, aber auch nach außergewöhnlichen körperlichen Belastungen. Es erreicht früher als die Muskelenzymaktivitäten pathologische Werte, kehrt aber auch deutlich früher in den Referenzbereich zurück. Besondere Anwendung findet diese Methode in der Koronarchirurgie zur Feststellung des Zeitpunktes einer perioperativen Myokardinfarktes (PMI). Die Eliminierung erfolgt renal, so dass auch eine Niereninsuffizienz oder -versagen zu pathologischen Werten führt.

All diese Phänomene rühren aus der außerordentlich kurzen biologischen Halbwertszeit von ca. 10-20 min. her ($t_{1/2}$ für CK: 15 h und für CK-MB: 12 h). Auch werden Mikroperusionsphänomene bei konservativer Therapie nur mit gringer Verzögerung in den Serumwerten des Myoglobins sichtbar.

Allerdings ist ein Ausschluß eines AMI wesentlich sicherer als deren Nachweis (pV_{neg} : 98% vs. pV_{pos} : 64%). Trotzdem gehört Myoglobin mit der CK-

Masse und den -Isoformen zu den sensitivsten Markern des AMI.

Fettbindendes Protein des Herzens („heart-fatty acid binding protein“, H-FABP)

Zur Steigerung der Spezifität von Myoglobin kann das fettsäurebindende Protein des Herzens (H-FABP) im Serum bestimmt werden. Dieses Protein ist an der Aufnahme und dem intrazellulären Transport der langkettigen Fettsäuren im Kardiomyocyten beteiligt. Nach AMI kann H-FABP im Serum und Urin nachgewiesen werden. Der Verlauf ähnelt dem des Myoglobins; jedoch ist mehr H-FABP im Herzen als im Skelettmuskel vorhanden. Das führte zu der Einführung des Quotienten Myoglobin/H-FABP zur Differenzierung zwischen Herz- und Skelettmuskel. Er beträgt >20 im Skelettmuskel und ca. 5 im Herzen, was sich so auch im Serum wiederfindet. Liegt der Quotient <10, spricht dies für einen AMI oder Myokardschädigung.

Troponin T (TnT)

TnT gehört zu den myofibrillären Proteinen des quergestreiften Muskels und bildet mit Troponin I und C den Troponinkomplex. TnI hemmt, abhängig von einer Ca^{2+} -Besetzung des TnC die Aktomyosin-ATPase. Der Troponinkomplex moduliert die Troponomyosin die kontraktile Funktion. Das Molekulargewicht von kardialem TnT beträgt 37 kDa, zu 5% liegt ein freier, cytosolisch gelöster Pool vor, der als Vorstufe dient. Wird er bei Schädigung des Myokards freigesetzt, so lässt sich 3-4 h nach Schmerzbeginn mit 50% Sicherheit eine Diagnose stellen; zwischen 10 h und 5 Tagen liegt diese bei nahezu 100%. Da die TnT-Konzentration ca. 100fach erhöht ist, lassen sich auch instabile A.P., Herzkontusionen nach OP und die Infarktgröße bestimmen.

Troponin I (TnI)

Kardiales TnI ist der einzige TnI-Isotyp, der im menschlichen Muskelgewebe vorkommt. Seine Aminosäuresequenz hat lediglich 60% Übereinstimmung zu äquivalenten Isoformen aus dem Skelettmuskel. Am N-Terminus befinden sich 30 zusätzliche AS. Dies macht TnI zu einem 100% herzspezifischen Marker. Falsch-positive Werte durch Freisetzung aus dem Skelettmuskel sind ausgeschlossen. Bei Nierenerkrankungen ist – außer bei kardialer Beteiligung – keine Erhöhung möglich. Daher ist TnI schon nach 3-4 h bei renalen Erkrankungen Myopathie-Marker erster Wahl.

Glykogenphosphorylaseisoenzym BB (GPBB)

Als Schlüsselenzym der Glykogenolyse spielt das 188kDa schwere GPBB-Dimer eine entscheidende Rolle im ischämischen Herzen. Da sich dann der cAMP-Spiegel erhöht und die Glykogenphosphoryla-

se aktiviert wird, wobei die nichtaktivierte b- in die aktive a-Form übergeht, kommt es zu einer extremen Steigerung der Glykogenolyse.

Das GKBB wird bei ischämischen Zuständen nach nur 10 min direkt aus dem sarkoplasmatischen Retikulum über die Tubuli in die kardiale Lymphe und somit nach extrazellulär freigesetzt. Gleichzeitig steigt die Permeabilität an der ischämischen Zellmembran.

Auch zur Messung eines *minimal myocardial damage* eignet sich das GPBB. In den ersten 3 h nach Schmerzbeginn ist dieser Marker anscheinend besser geeignet als Myoglobin- und CK-Werte. Insbesondere bei perioperativer Myokardischämien während aortokoronarer Bypassoperativen ist die Bestimmung dieses Enzym beliebt.

References

1. CALBREATH, D.F.: Clinical Chemistry. A Fundamental Textbook. Philadelphia 1992
2. DÖRNER, K.: Klinische Chemie. Stuttgart 1989.
3. GREILING, H., GRESSNER, A.M.: Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Auflage. Stuttgart 1995
4. LINNEMANN, M., KÜHL, M.: Biochemie für Mediziner, 4. Auflage. Braunschweig Wiesbaden 1995
5. LÖFFLER, G., WEISS, L.: Bioenergetik und Enzymologie. In: LÖFFLER, G., PETRIDES, P.: Biochemie und Pathobiochemie, 6. Auflage. Berlin Heidelberg New York 1998
6. PINDUR, G., PINDUR, U.: Klinische Chemie und serologische Laboratoriumsdiagnostik für Pharmazeuten und Mediziner. Stuttgart 1991.
7. PUSCHENDORF, P.: Wertigkeit von Laborparametern für Diagnostik und Therapiekontrolle kardialer Erkrankungen. In: UNGER, F. (hrsg.): Herzerkrankungen und Interventionsmöglichkeiten. Berlin Heidelberg New York 1998
8. Roche-Lexikon Medizin, 3. Auflage. München Wien Baltimore 1993