

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 15, 1977, pp. 349–352.

Isoenzyme der Creatinkinase in der Perinatalperiode

Von P. M. Bayer, F. Gabl, Th. Gergely, J. Zazgornik

Abteilung für medizinische und chemische Laboratoriumsdiagnostik (Leiter: Prof. Dr. F. Gabl) der I. Medizinischen Universitätsklinik (Vorstand: Prof. Dr. E. Deutsch) Wien

K. Widhalm

Kinderklinik (Vorstand: Prof. Dr. H. Asperger) der Universität Wien und

O. Skalak

Ignaz Semmelweis-Frauenklinik (Vorstand: Doz. Dr. A. Rockenschaub) der Stadt Wien

(Eingegangen am 20. September 1976/14. Februar 1977)

Herrn Professor Dr. E. Deutsch zum 60. Geburtstag gewidmet

Zusammenfassung: Neugeborene haben in den ersten Lebenstagen eine höhere katalytische Konzentration der Creatinkinase im Serum als Erwachsene. Diese Werte erreichen um den 10. Lebenstag die für Erwachsene geltenden Normwerte. Im Serum von Schwangeren nach Beginn der Preßwehen, im Nabelschnurserum und im Serum von Neugeborenen konnten neben MM- sowohl MB- als auch BB-Isoenzyme der Creatinkinase nachgewiesen werden. Dies ist bei der Wahl der analytischen Methode für die Bestimmung der Isoenzyme der Creatinkinase zu berücksichtigen.

Isoenzymes of creatine kinase in the perinatal period

Summary: The serum of new-born children shows a higher catalytic concentration of creatine kinase than adult serum. These values reach normal adult levels within the first 10 days of life. In addition to the MM-, the MB- and BB-isoenzymes of creatine kinase are also found in the serum of women in labour, in cord-serum, and in the serum of new-born children. These findings should be taken into consideration in the analysis of creatine kinase isoenzymes.

Einführung

Neugeborene haben eine erhöhte katalytische Konzentration der Creatinkinase im Serum (1, 2, 3, 4). Diese fällt bis zum 10. Lebenstag auf die für Erwachsene geltenden Normwerte ab (2).

Wir untersuchten die Isoenzymverteilung von Creatinkinase im Serum von gebärenden Frauen und von Neugeborenen, um festzustellen, ob unter diesen Bedingungen besondere Isoenzymmuster auftreten.

Material und Methoden

Von 37 Schwangeren wurde nach Einsetzen der Preßwehen Blut abgenommen und das daraus gewonnene Serum analysiert.

Von den entsprechenden 37 Neugeborenen wurde Nabelschnurblut unmittelbar post partum gewonnen und das daraus gewonnene Serum analysiert. In je 12 Sera davon wurden Isoenzyme der Creatinkinase elektrophoretisch aufgetrennt.

Von 20 dieser Neugeborenen konnte vom 1. bis 6. Tag post partum Serum zur Bestimmung der katalytischen Konzentration der Gesamt-Creatinkinase gewonnen werden; bei 10 davon erfolgte eine elektrophoretische Auftrennung der Isoenzyme.

Alle Geburten verliefen komplikationslos, die Analysen wurden innerhalb vier Stunden nach Blutabnahme durchgeführt.

Die Bestimmung der katalytischen Konzentration der Gesamt-Creatinkinase erfolgte nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (5) am Rotationsanalysator Centrifichem (Union Carbide, Roche) unter Verwendung von Reagenzien der Firma Merck, Darmstadt. Die Präzision und Richtigkeit der Methode wurde mit Kontrollseren (Hyland, Europakontrolle I) geprüft: Der VK war in der Serie (n = 10) 3,8% und von Tag zu Tag 4,9% bei einem Mittelwert von 46 U/l.

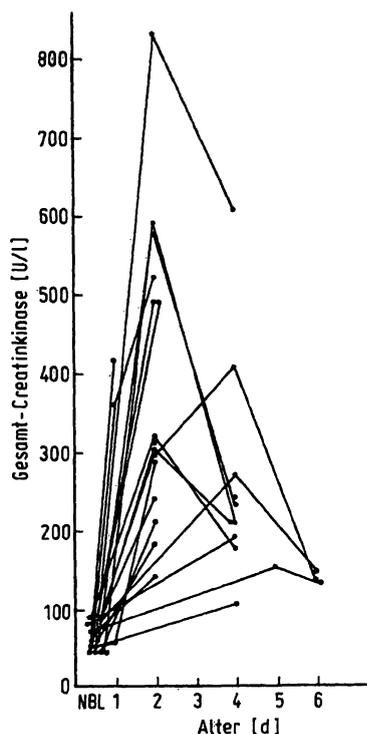


Abb. 2. Gesamt-Creatinkinase im Serum von Neugeborenen (n = 20) von der Geburt bis zum 6. Tag post partum. NBL = Nabelschnurblut.

BB-Isoenzyme ist durch die Isoenzymverteilung in Placenta und Uterus verständlich (Uterus enthält 2% MM-, 1% MB- und 97% BB-Isoenzym, Placenta enthält 15% MM-, 22% MB- und 63% BB-Isoenzym (7)). Der relativ geringe Creatinkinase-BB-Anteil im Serum ist durch die verschiedene Stabilität der Creatinkinase-Isoenzyme erklärbar. Für Creatinkinase-MM wird eine Halbwertszeit von $13,5 \pm 2$ Stunden und für Creatinkinase-MB eine von nur $6,5 \pm 2$ Stunden angegeben (8). Die Halbwertszeit von Creatinkinase-BB ist noch kürzer; da es jedoch keine Erkrankung gibt, die einen plötzlichen hohen Anstieg der Creatinkinase-BB erzeugt, könnte bisher noch keine Messung der Eliminationskinetik durchgeführt werden.

Creatinkinase im Nabelschnurserum

In unserem Kollektiv lagen 29 Werte (78,4%) über der für Erwachsene geltenden Normgrenze von 50 U/l. Die hohen Werte der Gesamt-Creatinkinase sowie die erhöhten Anteile von Creatinkinase-MB und Creatinkinase-BB-Isoenzymen sind erklärbar durch die „Traumatisierung“ der Placenta und des kindlichen Gewebes während des Geburtsvorganges. Die Placenta enthält überwiegend Creatinkinase-BB-Isoenzym (siehe oben), andererseits hat das fetale Muskelgewebe einen wesentlich höheren Gehalt an Creatinkinase-MB und Creatinkinase-BB. Moss & Butterworth (9) zeigen, daß Creatinkinase-BB die primitivste Isoenzymform ist und zuerst im fetalen Muskel nachgewiesen werden kann; erst im Zuge der fetalen Reifung des Individuums kommt es zur Fähigkeit der Synthese von M-Ketten der Creatin-

Tab. 1. Gegenüberstellung der Gesamt-Creatinkinase, des Creatinkinase-MB-Isoenzyms (bestimmt mit dem immunologischen Hemmtest) und der elektrophoretisch getrennten Creatinkinase-Isoenzyme im mütterlichen Serum, im Nabelschnurserum und im Serum der Neugeborenen.

Enzym-Bestimmung	Gesamt-Creatinkinase $\bar{x} (\pm s)$ [U/l]	Isoenzym-MB $\bar{x} (\pm s)$ [U/l]	
Mütterliches Serum (n = 37)	35,7 (30,8)	10,7 (12,1)	
Nabelschnurserum (n = 37)	65,8 (19,1)	34,3 (31,2)	
Elektrophoretische Trennung (Fraktion der Gesamtaktivität)	MM $\bar{x} (\pm s)$	MB $\bar{x} (\pm s)$	BB $\bar{x} (\pm s)$
Mütterliches Serum (n = 12)	0,895 (0,148)	0,069 (0,128)	0,036 (0,068)
Nabelschnurserum (n = 12)	0,722 (0,117)	0,106 (0,080)	0,172 (0,078)
Serum der Neugeborenen (n = 10) (2. bis 6. Tag)	0,923 (0,048)	0,045 (0,033)	0,032 (0,020)

kinase und zum Auftreten von MB- und MM-Isoenzymen. Kloosterboer (10) konnte die Veränderung des Creatinkinase-BB- und Creatinkinase-MM-Gehaltes im Muskelgewebe der Ratte während der fetalen Reifungsphase nachweisen.

Creatinkinase im Serum von Neugeborenen nach der Geburt

Der hohe Anstieg der Creatinkinase in den ersten 2 bis 3 Tagen post partum wird von Blum et al. (1) durch das mechanische Trauma beim Hindurchtreten durch den Geburtskanal erklärt. Diese Begründung erscheint uns nicht ausreichend, da die Halbwertszeit der Creatinkinase-Isoenzyme zu kurz ist (siehe oben), um einen derart langandauernden Effekt auf ein einmaliges Ereignis zurückzuführen. Sitzmann (3, 4) diskutiert neben dem Geburtsstreß auch eine erhöhte Zellpermeabilität. Ein weiterer Faktor könnte die Adaptation an das Milieu der Außenwelt – insbesondere an die völlig geänderten Temperaturverhältnisse – sein. Prellwitz (11) beschreibt eine Erhöhung der Creatinkinase im Serum nach Unterkühlung der Muskulatur.

In der letzten Zeit mehren sich die Hinweise auf Krankheitsbilder bei Kindern und Erwachsenen, bei denen hohe Creatinkinase-Werte zumindest teilweise durch BB-Isoenzym verursacht werden; wir zitieren eine Auswahl: neuromuskuläre Erkrankungen (12), postoperativ nach Eingriffen am Zentralnervensystem (13), nach Nierentransplantation (14), bei chronisch haemodialysierten Patienten (15), bei Magenkarzinom (16), bei maligner

Hyperthermie (17). Im Gegensatz dazu konnten *Prellwitz et al.* (18) bei Fällen mit Hirntumoren, subduralen Haematomen, Magenkarzinomen, Intoxikationen, etc. kein Creatinkinase-BB-Isoenzym und nur geringe katalytische Konzentrationen des Creatinkinase-MB-Isoenzyms feststellen.

Wir konnten nachweisen, daß auch bei gebärenden Frauen und neugeborenen Kindern Creatinkinase-BB im Serum nachgewiesen werden kann. Die immunologische Bestimmung der Creatinkinase-MB mit dem Creatinkinase-MB-Test (Merck) ergibt falsch hohe Werte, wenn man eventuell vorhandenes Creatinkinase-BB-Isoenzym nicht berücksichtigt, da wegen der dimeren Enzymstruktur die gemessene Absorption mit 2 multipliziert werden muß.

Eine ungeklärt hohe katalytische Konzentration der mit dem Creatinkinase-MB-Test (Merck) bestimmten Creatinkinase-MB sollte daher durch Auftrennung der Creatinkinase-Isoenzyme mittels Anionenaustauscher-Chromatographie (19), mittels Elektrophorese und nachfolgender Fluoreszenzauswertung oder durch Immunopräzipitation mit spezifischen Antikörpern (20) kontrolliert werden.

Danksagung

Diese Arbeit wurde aus Mitteln der Eisner-Stiftung an die Medizinische Fakultät der Universität Wien unterstützt.

Literatur

1. Blum, D. & Brauman, J. (1975), *Biol. Neonate* 26, 53–57.
2. Cao, A., Trabalza, N., De Virgili, S., Furbetta, M. & Coppa, G. (1971), *Biol. Neonate* 17, 126–134.
3. Sitzmann, F. C. (1966), *Z. Kinderheilkunde* 96, 343–348.
4. Sitzmann, F. C. & Djayaputra, M. (1972), *Klin. Pädiat.* 184, 59–63.
5. Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie (1970 bzw. 1972), *diese Z.* 8, 658 bzw. 10, 182.
6. Roe, Ch. R., Limbird, L. E., Wagner, G. S. & Nerenberg, S. T. (1972), *J. Lab. Clin. Med.* 80, 577–590.
7. Tsung, S. H. (1976), *Clin. Chem.* 22, 173–175.
8. Trautschold, I. (1975), In *Anwendung immunologischer Methoden*. Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie, Merck-Symposium 1975. (Lang, H., Rick, W. & Roka, L. ed.) Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, p. 226.
9. Moss, D. W. & Butterworth, P. J. (1974), *The distribution of isoenzymes*. In *Enzymology and Medicine*, Pitman Medical Publishing Company Ltd. London, p. 137.
10. Kloosterboer, H. J., Stoker-De Vries, S. A. & Hommes, F. A. (1976), *Enzyme* 21, 448–458.
11. Prellwitz, W. (1975), In *Anwendung immunologischer Methoden*. Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie, Merck-Symposium 1975. (Lang, H., Rick, W., Roka, L. ed.) Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, p. 241.
12. Jockers-Wretou, E., Grabert, K., Müller, E. & Pfeleiderer, G. (1976), *Clin. Chim. Acta* 73, 183–186.
13. Nealon, D. A. & Henderson, A. R. (1975), *Clin. Chem.* 21, 1663–1666.
14. Coolen, R. B., Pragay, D. A. & Chilcote, M. E. (1975), *Clin. Chem.* 21, 976.
15. Galen, R. S. (1976), *Clin. Chem.* 22, 120.
16. Lederer, W. H. & Gerstbrein, H. L. (1976), *Clin. Chem.* 22, 1748–1749.
17. Zsigmond, E. K. & Starkweather, W. H. (1973), *Anaesthesist* 22, 16–22.
18. Prellwitz, W., Neumeier, D., Knedel, M., Lang, H., Würzburg, U., Schönborn, H. & Schuster, H. P. (1976), *Dtsch. Med. Wochenschr.* 101, 983–988.
19. Mercer, D. W. (1975), *Clin. Chem.* 21, 1102–1106.
20. Neumeier, D., Knedel, M., Würzburg, U., Hennrich, N. & Lang, H. (1975), *Klin. Wochenschr.* 53, 329.

Prof. Dr. F. Gabl
Spitalgasse 23
A-1097 Wien