

Serumaktivitäten der LDH, CPK, GOT, GPT, und LAP bei asphyktischen Neugeborenen

Von

K. MENZEL und W. BRAUN

Kinderklinik der Medizinischen Akademie und Kinderklinik
der Karl-Marx-Universität Erfurt

(Eingegangen am 2. April, 1974)

Untersuchungen der Serumaktivitäten der Laktatdehydrogenase (LDH), Creatinphosphokinase (CPK), Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Leuzinaminopeptidase (LAP) bei 76 asphyktischen und 65 vorwiegend peripher cyanotischen Neugeborenen in den ersten Lebenstagen erbrachten im Vergleich mit gleichaltrigen gesunden Probanden eine signifikante Erhöhung der im Serum nachweisbaren Aktivitäten o.g. Enzyme in Abhängigkeit vom Schweregrad der klinischen Symptomatik. Dabei waren bei den verstorbenen Kindern und den asphyktischen Neugeborenen mit Zeichen der perinatalen Hirnschädigung die signifikant höchsten Serumenzym Spiegel nachweisbar, während bei nur leicht erkrankten Neugeborenen mit cardiorespiratorischen Anpassungsstörungen und noch in Einzelfällen geringgradige Erhöhungen der Serumenzyme vorlagen. Bei den Neugeborenen, die die perinatale Asphyxie überlebten, war in Korrelation zur Rückbildung der klinischen Symptomatik eine rasche Normalisierung der zumeist zwischen 1. und 2. Lebenstag hochpathologischen Enzymaktivitäten zu beobachten.

Untersuchungen von Serumenzymaktivitäten nehmen seit Jahrzehnten einen festen Platz in der klinischen Diagnostik ein. Die unter physiologischen Bedingungen im Blutplasma nachweisbaren Aktivitäten intrazellulär lokalisierter Enzyme sind Folge der Zellmauserung und des Zellstoffwechsels [33]. Sie erfüllen nach unseren bisherigen Kenntnissen keine Funktion. Ihr vermehrtes Auftreten im Plasma weist auf eine zelluläre Alteration hin. Ursache des pathologischen Enzymverlustes ist dabei nicht nur die Zellnekrose [1, 23, 31, 15], sondern die unter Umständen bereits reversible Permeabilitätsstörung der Zellmembranen [32, 47, 2, 21]. Da die Integrität der Zellstrukturen eine

Funktion des energetischen Potentials der Zelle ist, kann der Enzymaustritt als Folge eines Mißverhältnisses zwischen Energieaufkommen einerseits und Leistung der Zelle andererseits betrachtet werden 8, [21, 22]. Alle Vorgänge, die den Energiestoffwechsel beeinträchtigen, können somit zu einem Übertritt von Zellfermenten in die Blutbahn führen. Dabei stellen Hypoxie und Ischämie die wichtigsten Ursachen des gestörten zellulären Energiehaushaltes dar. Beide führen — tierexperimentell bewiesen — über eine Verarmung des Gewebes an energetisch hochwertigen Substanzen (insbesondere ATP) zu einer raschen Veränderung der Zellpermeabilität und der intrazellulären Strukturen

mit nachfolgendem Enzymaustritt [9, 19, 29, 42, 44, 45]. Die Höhe der Enzymaktivitäten im Serum stellt da bei ein biologisches Symptom dar, welches nur im Rahmen des klinischen Gesamtbildes beurteilt werden darf [36].

Bei der Beurteilung von Serumenzymaktivitäten im Neugeborenenalter sind ausgehend von den biologischen Besonderheiten dieser Altersstufe eine Reihe Abweichungen vom späteren Lebensalter zu berücksichtigen:

1. Die Permeabilität von Membranen und Zellgrenzflächen ist noch unreif [7, 4, 51]. Wegen der unzureichenden Schrankenfunktion der Zellwände können vermehrt Gewebsenzyme ins Serum übertreten [38, 39, 17].

2. Neben mechanischen und stressbedingten Einflüssen durch die Geburt [40, 16] können sich insbesondere leichtere, postpartal klinisch nicht manifestierende hypoxämische Phasen während des Geburtsvorganges in einer Permeabilitätsstörung der labilen Neugeborenenmembranen ausdrücken [37, 17].

3. Der Enzymgehalt der Zellen ist bei Neugeborenen im Vergleich zu älteren Individuen teilweise deutlich erhöht [41, 12, 35]. Unter der perinatalen Asphyxie kann es zu einem weiteren Anstieg der intrazellulären Enzymaktivitäten kommen [40, 50, 43, 5].

4. Die vermehrte Abbaurate der Erythrozyten in diesem Lebensalter [10, 20] spielt bei der Bewertung von Serumenzymaktivitäten ebenso eine Rolle wie die infolge der Organunreife möglicherweise beeinträchtigte Enzymelimination aus dem Serum.

MATERIAL UND METHODE

Mittels der vom Arzneimittelwerk Dresden im Handel befindlichen Fermognost^R-Enzymtestbestecke wurden bei 76 asphyktischen (Apgar post partum 1—7 Punkte) und bei 65 vorwiegend peripher und perioral cyanotischen Neugeborenen (Apgar 8—9 Punkte) im Laufe der ersten Lebenswoche die Serumaktivitäten der Laktatdehydrogenase (LDH), Creatinphosphokinase (CPK), Glutamat—Oxalat-Transaminase (GOT), Glutamat—Pyruvat-Transaminase (GPT) und der Leuzinaminopeptidase (LAP) bestimmt.

Von den 76 asphyktischen Neugeborenen, die klinische Symptome aufwiesen, die erfahrungsgemäß mit einem stärkeren Sauerstoffmangel verbunden sind, verstarben 12 während der ersten 4 Lebenstage. Bei 28 Patienten waren klinisch eindeutige Hinweise auf eine perinatale Hirnschädigung nachweisbar, die übrigen 36 Kinder dieser Gruppe mußten wegen des Asphyxie-syndroms unterschiedlich lange stationär behandelt werden. Bei 42 der 76 asphyktischen Neugeborenen war wegen drohender intrauteriner Asphyxie die operative Beendigung der Geburt erforderlich. 14 Patienten mußten post partum reanimiert werden, da Herzaktion und/oder Spontanatmung nicht ausreichend in Gang kamen.

Die Ursache der vorwiegend peripheren und perioralen Cyanose bei den 65 Patienten der zweiten Gruppe war in erster Linie in cardiorespiratorischen Anpassungsstörungen und pulmonalen Belüftungsstörungen leichter Grades zu suchen.

Die Höhe der Serumenzym Spiegel und die Dynamik ihres Verlaufes wurden mit den bei gesunden Probanden ermittelten Normalbereichen [27] verglichen (Tab. I). Wesentlich war bei der Auswertung des Krankengutes, daß auch bei operativ beendeten Geburten bzw. nach Gestose der Mutter die Serumenzym Spiegel gesunder Neugeborener nicht von denen der Probanden nach unkompliziertem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf abwichen [28, 30].

TABELLE I

Normalbereiche der Serumenzymaktivitäten der LDH, CPK, GOT, GPT und LAP bei Neugeborenen im Laufe der ersten Lebenswoche

Lebensalter	LDH (EE/l)	CPK (E/l)	GOT (IE/l)	GPT (IE/l)	LAP (E/l)
Nabelschnurblut	80–230	6–120	0–15	0,5–6,5	0–16
1./4. Tag	90–350	8–200	0–15	0,5–6,5	1–9
5./8. Tag	90–280	4–120	0–15	0,5–7,5	0–13
1./3. Monat	75–220	2–75	0,5–15	0,5–12,5	0–14

ERGEBNISSE

1. Serumenzymaktivitäten bei asphyktischen Neugeborenen

Bei der unterschiedlichen Dauer und Intensität der Hypoxie weisen erwartungsgemäß die ermittelten Serumenzymspiegel auch innerhalb der nach klinischen Gesichtspunkten unterteilten Patientengruppen eine sehr große Streubreite auf. Eine Normalverteilung der ermittelten Einzelakti-

vitäten liegt nicht vor. Als Basis für den statistischen Vergleich innerhalb der Patientengruppen und die Gegenüberstellung mit den »Normalwerten« gesunder Probanden wird deshalb das Überschreiten der oberen Grenze des Normalbereiches (= 1y) bzw. des Vielfachen der oberen Normgrenze (2y, 3y usw.) gewählt (Tab. II). Die Signifikanzberechnung erfolgt nach dem χ^2 -Test [46].

In Abbildung 1 sind schematisch

TABELLE II

Grenzbereiche der Serumenzymaktivitäten in Abhängigkeit vom Lebensalter als Grundlage für die Auswertung der bei asphyktischen Neugeborenen ermittelten Einzelaktivitäten. Die erhöhten Serumaktivitäten werden in Bereiche eingeteilt, die durch das Vielfache der oberen Normgrenze (= y) begrenzt werden

	1./4. Lebenstag					5./8. Lebenstag				
	LDH (EE/l)	CPK (E/l)	GOT (IE/l)	GPT (IE/l)	LAP (E/l)	LDH (EE/l)	CPK (E/l)	GOT (IE/l)	GPT (IE/l)	LAP (E/l)
Obere Grenze des Normalbereiches (= y)	350	200	15	6,5	9	280	120	15	7,5	13
2y	700	400	30	13,0	18	560	240	30	15,0	26
3y	1050	600	45	19,5	27	840	360	45	22,5	39
4y	1400	800	60	26,0	36	1120	480	60	30,0	52
5y	1750	1000	75	32,5	45	1400	600	75	37,5	65

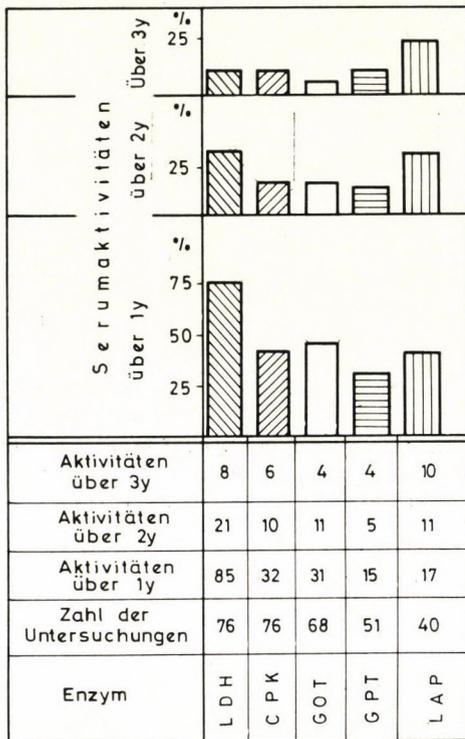


ABB. 1. Maximale Serumenzymaktivitäten der untersuchten asphyktischen Neugeborenen

die bei asphyktischen Neugeborenen ermittelten maximalen Serumaktivitäten an Hand des Überschreitens der gewählten Grenzbereiche dargestellt. Es fällt auf, daß die Serum-LDH am empfindlichsten die unter der Hypoxie auftretende Alteration zellulärer Funktionen anzeigt. 76% der untersuchten Patienten weisen pathologische Werte auf. Oberhalb des bei gesunden Probanden ermittelten Normalbereiches liegende CNK-Spiegel sind bei 42%, pathologische GOT-Werte bei 46% und erhöhte LAP-Aktivitäten bei 43% der Unter-

suchten nachweisbar. Demgegenüber weisen nur 30% aller untersuchten Patienten pathologische GPT-Werte auf.

Die höchsten ermittelten Einzelaktivitäten liegen mit 2689 EE/1 LDH, 1684 E/1 CPK, 100 IE/1 GOT, 39 IE/1 GPT bzw. 62 E/1 LAP sechs- bis achtfach über dem Normalbereich Gesunder.

Vergleicht man die Höhe der nachgewiesenen Serumenzymaktivitäten und die Anzahl der Patienten mit pathologischen Serumspiegeln (Abb. 2, 3, 4) mit der Schwere des Krankheitsbildes, fällt bei Gegenüberstellung der in Abb. 5 unterteilten 3 Gruppen (verstorbene Neugeborene = Gruppe 1; Neugeborene mit perinataler Hirnschädigung = Gruppe 2; asphyktische Neugeborene ohne pathologische Symptomatik = Gruppe 3) eine enge Korrelation zwischen dem Schweregrad der klinischen Symptomatik und den ermittelten Serumenzymaktivitäten auf.

Mit Ausnahme der CPK-Werte sind die signifikant höchsten ($p < 0,01$) bei den verstorbenen Neugeborenen nachweisbar. Mit abnehmendem Schweregrad des klinischen Krankheitsbildes weisen die untersuchten Patienten signifikant ($p < 0,01$) geringere Serumenzym erhöhungen sowohl hinsichtlich Höhe der Enzymaktivitäten als auch hinsichtlich Anzahl der Neugeborenen mit erhöhten Serumspiegeln auf (s. auch Abb. 2, 3, 4).

Die höchsten CPK-Aktivitäten und die größte Anzahl pathologischer Serumwerte ist im Gegensatz zu den

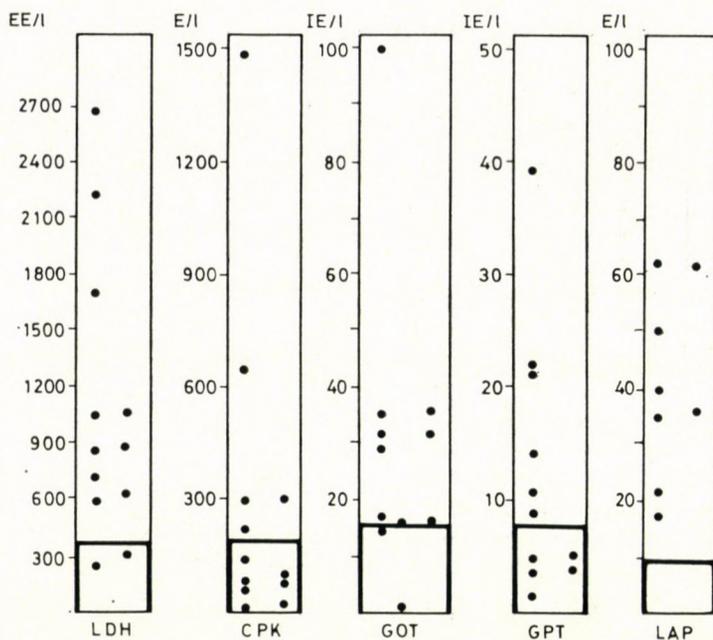


ABB. 2. Maximale Enzymaktivitäten im Serum verstorbener Neugeborener

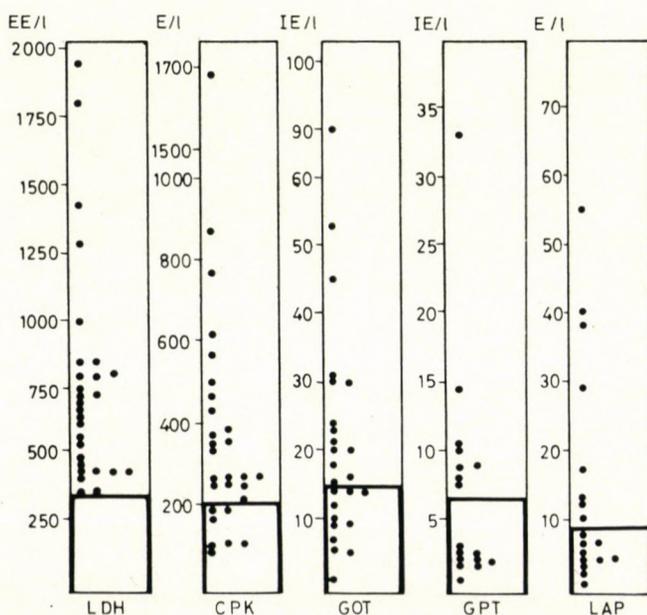


ABB. 3. Maximale Enzymaktivitäten im Serum asphyktischer Neugeborener mit klinischen Zeichen der perinatalen Hirnschädigung

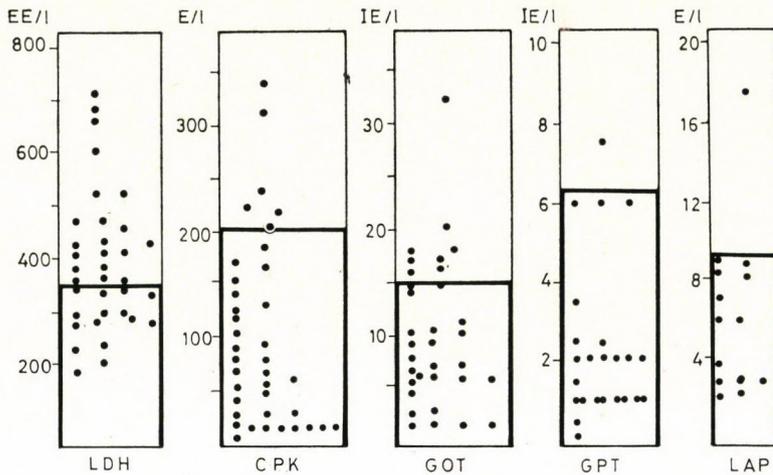


ABB. 4. Maximale Enzymaktivitäten im Serum asphyktischer Neugeborener ohne pathologisch-neurologische Symptomatik

anderen Enzymen bei den in der Gruppe 2 zusammengefaßten asphyktischen Neugeborenen mit perinataler Hirnschädigung nachweisbar.

In Korrelation mit der klinischen Symptomatik nimmt mit zunehmender Krankheitsdauer bei den verstorbenen Neugeborenen der Grad der Serumenzymaktivitätserhöhung zu (Abb. 6). Nur bei insgesamt 6 Kindern war jedoch die Dynamik der Serumenzyme zu verfolgen, da die übrigen Patienten bereits am 1. Lebenstag ad exitum kamen.

Demgegenüber sinken bei den überlebenden asphyktischen Neugeborenen zum Teil bereits nach dem 2., spätestens jedoch nach dem 4. Lebenstag mit Rückbildung der klinischen Symptome des Sauerstoffmangels die Serumenzymspiegel rasch signifikant ($p < 0,01$) ab und liegen am Ende der ersten Lebenswoche, bei den schwerst erkrankten Kindern im Laufe der

2. Woche nicht mehr oder nur noch gering über den Werten gesunder Probanden (Abb. 7 und 8).

2. Neugeborene mit vorwiegend peripherer Cyanose bei cardiorespiratorischem Anpassungssyndrom bzw. pulmonalen Belüftungsstörungen leichteren Grades

In Korrelation zu der geringen klinischen Symptomatik weichen die ermittelten Serumaktivitäten der untersuchten Enzyme nur wenig von denen gesunder Probanden ab. Auch die Verteilungsmuster der Einzelaktivitäten unterscheiden sich nicht voneinander (LDH, GOT und LAP = arithmetisch normalverteilt; CPK und GOT = logarithmisch normalverteilt).

Zahl der untersuchten Neugeborenen und Mittelwerte der maximal bestimmten Serumenzymaktivitäten so-

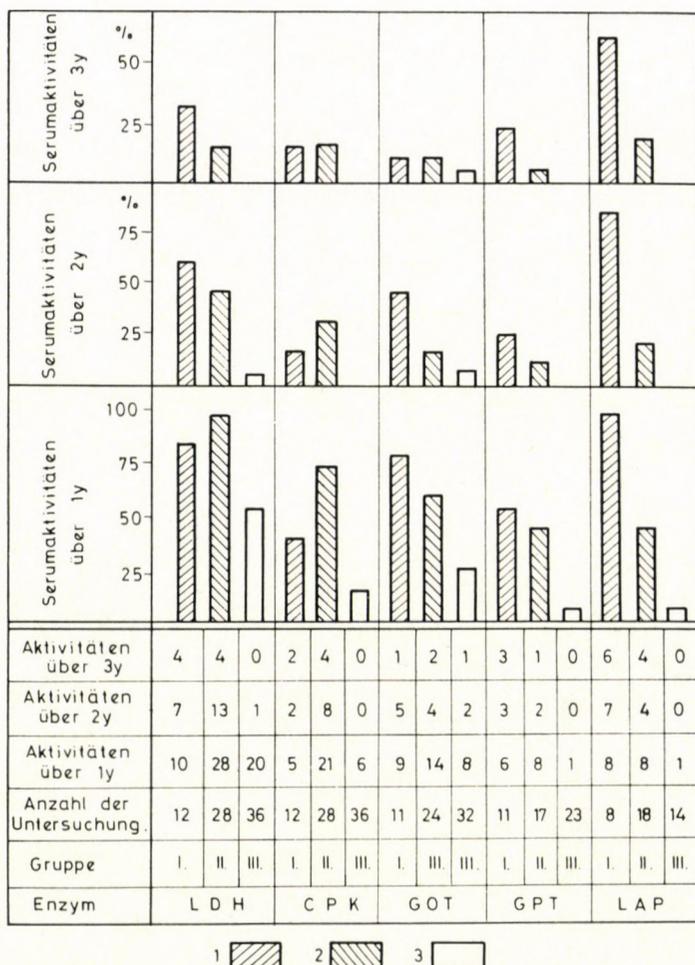


ABB. 5. Schematische Gegenüberstellung der maximalen Serumenzymaktivitäten der untersuchten Neugeborenen in Abhängigkeit vom Schweregrad der klinischen Symptomatik (Gruppe 1 = verstorbene Patienten; Gruppe 2 = asphyktische Neugeborene mit Symptomen der perinatalen Hirnschädigung; Gruppe 3 = asphyktische Neugeborene ohne pathologische neurologische Symptomatik)

wie Anzahl der Patienten mit Aktivitäten oberhalb des bei gesunden Probanden zwischen 1. und 4. Lebensstag ermittelten Normalbereiches sind in Tabelle III zusammengestellt.

Dabei überschreitet nur das arithmetische (\bar{x}) bzw. geometrische (G) Mittel der LDH ($p < 0,01$) und der

GPT ($p < 0,05$) signifikant (t-Test) die entsprechenden Werte gesunder Probanden (LDH: $220,4 \pm 58,3$ EE/1; CPK: geometrisches Mittel = $60,5$ E/1, arithmetisches Mittel der Logarithmen der Einzelwerte ($\lg \bar{x} = 1\ 6069 \pm 0\ 3470$). Bezogen auf die Anzahl der Aktivitäten oberhalb

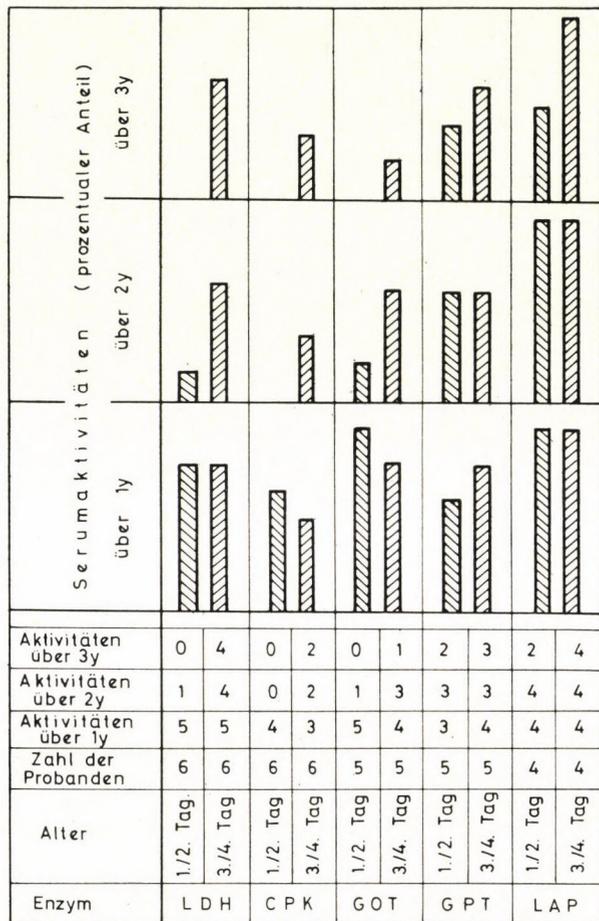


ABB. 6. Dynamik der Enzymaktivitäten im Serum verstorbener Neugeborener in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer

des Normalbereiches ergeben sich zwischen gesunden und cyanotischen Neugeborenen dieser Gruppe nur hinsichtlich der LDH ($p < 0,01$) sowie GOT ($p < 0,05$) signifikante (χ^2 -Test) Differenzen.

In Korrelation zur raschen Rückbildung der klinischen Symptomatik

ist ein signifikanter Abfall der aus den Einzelaktivitäten errechneten arithmetischen bzw. geometrischen Mittelwerte ($p < 0,01$) mit zunehmendem Lebensalter zu verzeichnen und am Beispiel der LDH-, CPK- und GOT-Werte in Tabelle IV dargestellt.

TABELLE III

Maximale Serumenzymaktivitäten bei peripher cyanotischen Neugeborenen mit cardiorespiratorischen Anpassungsstörungen bzw. pulmonalen Belüftungsstörungen leichteren Grades

	n	\bar{x}	s	S_m	Vertrauensbereich des Mittelwertes	Höchster Wert	Anzahl der Aktivitäten oberhalb der Normgrenze	
LDH	65	265,5 EE/1	60,38	7,43	241,7—(265,5)—271,4	386,4 EE/1	5	
GOT	52	8,1 IE/1	5,15	0,72	6,7—(8,1)—9,5	23,5 IE/1	5	
LAP	22	4,8 E/1	2,24	0,48	3,8—(4,8)—5,8	9,5 E/1	1	
		G	$\lg \bar{x}$	$s(\lg x)$	$S_m(\lg x)$			
CPK	65	42,4 E/1	1,6273	0,3981	0,0493	33,8—(42,4)—53,2	195,3 E/1	0
GPT	48	2,1 IE/1	0,3151	0,3211	0,0463	1,7—(2,1)—2,6	12,0 IE/1	3

TABELLE IV

Serumenzymaktivitäten (LDH, GOT, CPK) in Korrelation zur Rückbildung der klinischen Symptomatik bei peripher cyanotischen Neugeborenen

		n	\bar{x}	s	S_m	Vertrauensbereich des Mittelwertes	
LDH	1./2. Tag	48	269,3 EE/1	63,63	9,18	250,8—(269,3)—287,8	
	3./4. Tag	48	230,7 EE/1	49,32	7,11	216,3—(230,7)—245,1	
	5./8. Tag	22	199,6 EE/1	56,36	12,01	174,6—(199,6)—224,6	
GOT	1./2. Tag	30	10,4 IE/1	5,25	0,95	8,5—(10,4)—12,3	
	3./4. Tag	30	5,2 IE/1	3,02	0,55	4,1—(5,2)—6,3	
	5./8. Tag	21	5,7 IE/1	2,30	0,59	4,5—(5,7)—6,9	
		n	G	$\lg \bar{x}$	$s(\lg x)$	$S_m(\lg x)$	
CPK	1./2. Tag	44	47,5 E/1	1,6765	0,3897	0,0587	36,1—(47,5)—62,4
	3./4. Tag	44	27,0 E/1	1,4306	0,3940	0,0595	20,4—(27,0)—35,6
	5./8. Tag	21	25,1 E/1	1,4003	0,2999	0,0654	18,4—(25,1)—34,4

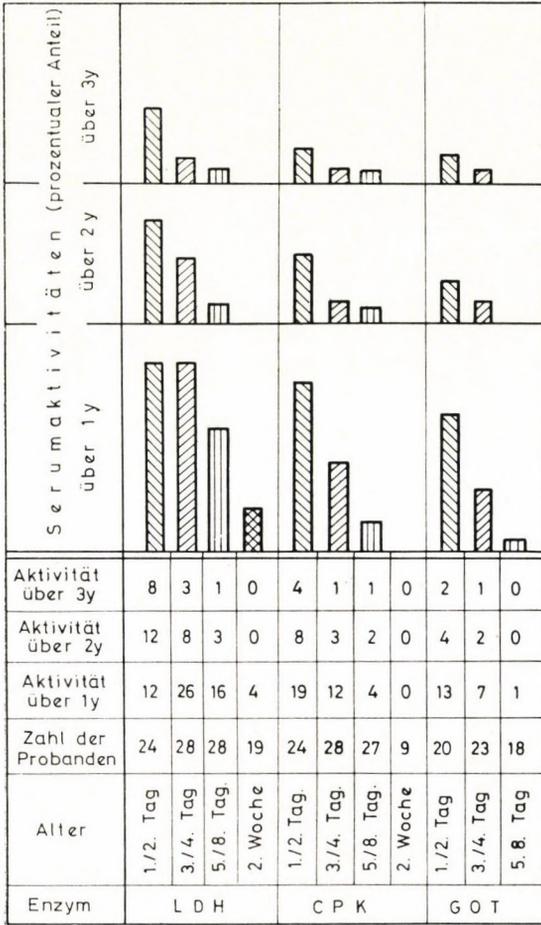


ABB. 7. Dynamik der Serumenzymaktivitäten (LDH, CPK, GOT) bei asphyktischen Neugeborenen mit perinataler Hirnschädigung in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer

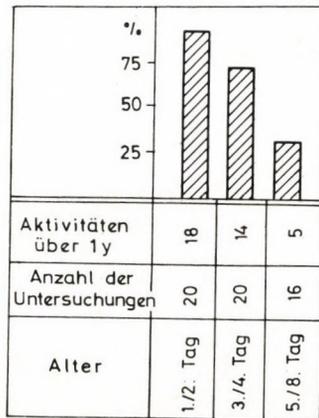


ABB. 8. Dynamik der Serum-LDH bei asphyktischen Neugeborenen ohne pathologische neurologische Symptomatik

DISKUSSION

Im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen waren unter verschiedenen Versuchsbedingungen eindeutige Korrelationen zwischen der Höhe der im Serum ermittelten Enzymaktivitäten und dem Grad sowie der Dauer der Hypoxie nachweis- und reproduzierbar [6, 18, 25, 38].

Auf eine Erhöhung der GOT- und LDH im Liquor und Serum hypoxischer Neugeborener wiesen erstmals LENDING und Mitarb. hin [24]. Die vorliegenden eigenen Untersuchungsergebnisse lassen in Übereinstimmung mit entsprechenden Publikationen im Schrifttum der letzten Jahre [38, 40, 34, 10, 48, 49, 50, 14] folgende Schlußfolgerungen über das Verhalten der Serumenzymaktivitäten bei asphyktischen Neugeborenen zu:

1. Infolge eines perinatalen Insultes kommt es unabhängig von der initial wirkenden Noxe zu einer Störung elementarer zellulärer Funktionen mit pathologischen klinischen und neurologischen Symptomen einerseits und erhöhten Serumenzymaktivitäten andererseits.

2. Die Höhe der Serumenzymspiegel bei asphyktischen Neugeborenen korreliert hochsignifikant mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik (gemessen mittels Apgarschema) sowie dem Auftreten klinisch neurologischer Symptome.

3. Im Rahmen der perinatalen Hypoxie wird der gesamte Neugeborenenorganismus alteriert. Erwartungsgemäß sind deshalb organspezifische Enzymmuster im Serum nicht

nachweisbar. Das Serumenzymspektrum stellt ein Gemisch der aus verschiedenen Organen ausgeschwemmten Fermente dar. Am stärksten fallen dabei die Gewebe ins Gewicht, die aufgrund ihrer Stoffwechselfunktion besonders enzymreich sind und deren Volumen bezogen auf die Gesamtmasse des Organismus relativ groß ist.

4. Als prognostisch ungünstiges Zeichen ist ein im Krankheitsverlauf zu verzeichnender deutlicher Anstieg der Serumenzymspiegel zu werten. Abgesehen von einigen geringgradigen Aktivitätserhöhungen bei überlebenden Neugeborenen vom 1./2. bis 3./4. Lebenstag waren signifikante Zunahmen der Serumaktivitäten nur bei den später verstorbenen Patienten nachweisbar.

5. Die rasche Normalisierungstendenz der anfangs pathologischen Enzymspiegel bei den überlebenden Neugeborenen noch während der ersten Lebenswoche stellt zwar quoad vitam ein günstiges Zeichen dar. Quoad restitutionem sind jedoch daraus keine Schlußfolgerungen möglich: in der akuten klinischen Phase bereits auftretende und auch nach Rückbildung derselben und nach Normalisierung der Enzymaktivitäten fortdauernde neurologische Reiz- bzw. Ausfallserscheinungen weisen auf die bereits eingetretene cerebrale Alteration und die damit bestehende Gefahr cerebraler Spätschäden hin.

6. Verlauf der Serumenzymaktivitäten und Höhe der Aktivitätsgipfel können im Einzelfall bessere Indikatoren für den Grad der perinatalen

Gewebläsion sein als die klinische Symptomatik. Bei nur relativ diskreten klinischen Symptomen, die bei einer flüchtigen Untersuchung Neugeborener evtl. sogar übersehen werden könnten, wiesen bei mehreren der asphyktischen Patienten nach einer relativ kurzzeitigen postpartalen Asphyxie eindeutig pathologische Serumenzymaktivitäten auf prä- bzw. intranatal wirkende Noxen hin, die zu einer deutlichen Alteration zellulärer Funktionen führte. Im Alter von 3 bis 6 Monaten wiesen die bei den genannten Kindern festgestellten neurologischen Residualschäden auf die Bedeutung der Enzymdiagnostik in der Perinatalperiode hin.

7. Die Trennung von CPK und LDH in mehrere Isoenzymfraktionen [27, 28] zeigt in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen [11, 13, 48, 49, 50], daß die im Serum nachweisbaren Erhöhungen der Gesamtaktivitäten nicht Ausdruck der Enzymschwemmung aus dem Gehirn sein kann. Mittels Bestimmung des hier aufgeführten Enzymspektrums sind somit keine direkten Aussagen über die Alteration des ZNS möglich.

Berücksichtigt man jedoch, daß das Gehirn zu den sauerstoffbedürftigsten Geweben zählt, bieten die Serumenzymbestimmungen eine Möglichkeit, den Grad der reversiblen bzw. irreversiblen Zell-Läsion des Gesamtorganismus und damit auch die potentielle Gefährdung des ZNS abzuschätzen. Dies wird eindeutig durch eine Korrelation zwischen klinischem Befund, deutlich erhöhten Serumenzymaktivitäten und sowohl

in der akuten als auch in der Reparationsphase auftretenden neurologischen Symptome bei 28 der untersuchten asphyktischen Neugeborenen unterstrichen.

LITERATUR

1. AGRESS, C. M., JACOBS, H. I., GLASSNER, H. F., LEDERER, M. A., CLARK, W. G., WROBLEWSKI, F., KARMEN, A., LA DUE, J. S.: Serum transaminase levels in experimental myocardial infarction. *Circulation* **11**, 711 (1955).
2. AMELUNG, D.: Fermentdiagnostik interner Erkrankungen. Thieme-Verlag, Stuttgart 1964.
3. APGAR, V.: A proposal for a new method of evaluation of newborn infant. *Anaesth. and Analg.* **32**, 260 (1953).
4. ВАКАУ, Л.: Studies on blood-brain barrier with radioactive phosphorus. III. Embryonic development of the barrier. *Arch. Neurol. Psychiat.* **70**, 30 (1953).
5. БАРСЕГЯН, Р. Г.: Активность некоторых ферментов крови у детей, перенесших асфиксию при рождении. *Вопр. охр. мат. и дет.* **2**, 78 (1971).
6. BARTEL, J., DIECKHOFF, J., IWANOFF, S., KOCH, R.: Die Enzymaktivitäten (ALD, GOT, GPT, LDH, MDH) nach experimenteller Hypoxie und im Schock durch Hämorrhagie und Endotoxin-Intoxikation. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **20**, 2297 (1965).
7. BEHNSEN, G.: Farbstoffversuche mit Trypanblau an der Schranke zwischen Blut und Zentralnervensystem der wachsenden Maus. *Münch. med. Wschr.* **73**, 1143 (1926).
8. BERGMAYER, H. U.: Methoden der enzymatischen Analyse. Akademie-Verlag, Berlin 1970.
9. BRUNS, H. F.: Zum Stand und zur weiteren Entwicklung unserer Kenntnisse über die Serumenzyme. *Europ. Symp. Medizinische Enzymologie*, Milano 1960, Karger, Basel—New York 1961, Ss. 71—82.
10. BUTENANDT, O.: Das Verhalten leberspezifischer Fermente im Serum gesunder und kranker Neugeborener. In: G. Joppich, H. Wulf (Herausg.): *Stoffwechsel des Neugeborenen*, Springer, Heidelberg—Berlin—New York 1971, Ss. 344—359.
11. CAO, A., DEVIRGILIS, S., LIPPI, C., TRABALZE, N.: Creatine kinase iso-

- enzymes in serum of children with neurological disorders. *Clin. chim. Acta* **23**, 475 (1969).
12. DIECKHOFF, J., IWANOFF, S., KOCH, R.: Prä- und postnatale Enzymaktivitäten (GPT, GOT, LDH, MDH, Aldolase) in Herz, Leber und Niere im Tierversuch. *Z. Kinderheilk.* **90**, 191 (1964).
 13. DUBO, H., PARK, D. C., PENNINGTON, R. J. Z., KALBAG, R. M., WALTON, J. N.: Serum-creatine-kinase in cases of stroke, head injury, and meningitis. *Lancet* **2**, 743 (1967).
 14. ELIZAROVA, I. P.: Specifics of metabolism in the normal state and in cases of hypoxia. *Trans. VII. World Congr. Obstetrics and Gynecology Moskau, VIII.* 1973.
 15. GAHL, K., HARTMANN, F.: Untersuchungen zum Enzymaustritt aus Zellkulturen. *Z. ges. exp. Med.* **144**, 73 (1967).
 16. HAMMERL, H., PICHLER, O.: Serum-Glutaminsäure-Oxaloesigsäure-Transaminase im Stress. *Europ. Symp. Medizinische Enzymol. Milano 1960.* Karger, Basel—New York 1961. Ss. 337—341.
 17. HAUG, H., KLUGE, A.: Die Plasma/Serum-Enzymaktivitäten der LDH, MDH, GOT, GPT bei Neugeborenen und Erwachsenen. *Klin. Wschr.* **43**, 680 (1965).
 18. HAUSS, H. W., GERLACH, U., SCHÜRMEYER, E.: Über die Pathogenese und die klinische Bedeutung der Hyperfermentämie. *Dtsch. med. Wschr.* **33**, 1310 (1958).
 19. JENNINGS, R. B., KALTENBACH, J. P., SMETTERS, G. W.: Enzymatic changes in acute myocardial ischemic injury. *Arch. Path.* **64**, 10 (1957).
 20. KOWALEWSKI, S.: Die Isoenzyme der Laktat-Dehydrogenase im Serum von reifen Neugeborenen und Frühgeborenen. *Mtschr. Kinderheilk.* **119**, 273 (1971).
 21. KRÖNER, H., STAIB, W.: Energiestoffwechsel und Serumenzyme. *Z. klin. Chem.* **5**, 89 (1967).
 22. KRÖNER, H., SEFFEN, J., STAIB, W.: Elektrolytverschiebung und Serumenzyme. Untersuchungen am Beispiel der experimentellen Tetrachlorkohlenstoffschädigung. *Z. klin. Chem.* **9**, 39 (1971).
 23. LADUE, J. S., NYDICK, I., WROBLEWSKI, F.: Variations in serum glutamic oxalacetic transaminase activity following experimental and clinical coronary insufficiency. *Circulation* **12**, 736 (1955).
 24. LENDING, M., SLOBODY, L. B., STONE, M. L., HOSBACK, R. E., MESTERN, J.: Activity of glutamic oxalacetic transaminase and lactic dehydrogenase in cerebrospinal fluid and plasma of normal and abnormal newborn infants. *Pediatrics* **24**, 378 (1959).
 25. LENDING, M., SLOBODY, L. B., STONE, M. L., HOSBACK, R. E., MESTERN, J.: Effect of prolonged hypoxia on cerebrospinal fluid and plasma activity of GOT and LDH. *Neurology* **11**, 520 (1961).
 26. LENDING, M., SLOBODY, L. B., STONE, M. L., HOSBACK, R. E., MESTERN, J.: Effect of hyperoxia, hypercapnia, and hypoxia on blood-cerebrospinal fluid barrier. *Amer. J. Physiol.* **200**, 959 (1961).
 27. MENZEL, K., KOSLOWSKI, H.: Besonderheiten von Serumenzymaktivitäten im Neugeborenenalter: Normalwerte der LDH, CPK, GOT, GPT und LAP im Serum gesunder Neugeborener. *Kongr. Ges. Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der DDR, Mai 1973, Erfurt.*
 28. MENZEL, K., NIEDNER, W.: Serumenzymuntersuchungen bei klinisch gesunden Neugeborenen nach operativer Geburtsbeendigung. *Zbl. Gynäk. (im Druck).*
 29. MÖLLERT, E.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Leberparenchym bei akuter Hypoxie. *Klin. Wschr.* **34**, 928 (1956).
 30. NIEDNER, W., MENZEL, K.: Serumenzymuntersuchungen bei Neugeborenen nach Praeeklampsie der Mutter. *Herbsttagung der Gynäkologischen Gesellschaft der Bezirke Leipzig und Karl-Marx-Stadt, Leipzig, November 1973.*
 31. NYDICK, I., WROBLEWSKI, F., LADUE, J. S.: Evidence for increased serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) activity following graded myocardial infarcts in dogs. *Circulation* **12**, 261 (1955).
 32. RAPOPORT, S., WAGENKNECHT, C.: Die Umwandlung von mitochondrialer DPNH-Cytochrom-c-Reduktase in Diaphorase. *Acta biol. med. germ.* **3**, 292 (1959).
 33. RICHTERICH, R.: Enzymdiagnostik bei Leberkrankheiten. *Päd. Fortbildungskurse, Vol. 15, Ss. 17—30, Karger, Basel—New York 1965.*
 34. САДОВСКА, А. Г.: Альдолаза, трансаминазы и белки крови у детей периода новорожденности. *Педиат. акуш. и гинекол.* **31**, 606 (1973)
 35. SCHMIDT, R., SITZMANN, F. C.: Intraerythrozytäre Enzymaktivitäten bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen verschiedenen Körpergewichts. *Med. u. Ernähr.* **10**, 48 (1969).
 36. SITZMANN, F. C.: Die praktische Bedeutung der Serumenzymdiagnostik bei

- kranken Kindern. Therapiewoche **17**, 1054 (1967).
37. SLOBODY, B. L., YANG, D. C., LENDING, M., BORELLI, F., TYREE, M.: Effect of severe hypoxia on blood-cerebrospinal fluid barrier. *Amer. J. Physiol.* **190**, 365 (1957).
 38. STAVE, U.: Transaminasen und glykolytische Fermente im Serum von Neugeborenen, Säuglingen und Kindern. *Z. Kinderheilk.* **81**, 471 (1958).
 39. STAVE, U.: Transaminasen und glykolytische Fermente im Serum Frühgeborener. *Z. Kinderheilk.* **81**, 675 (1958).
 40. STAVE, U.: Über den perinatalen Sauerstoffmangel. In: Linneweh, F. (Herausg.): *Die physiologische Entwicklung des Kindes. Vorlesungen über funktionelle Pädologie*, Ss. 18—23, Springer-Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1959.
 41. STEWART, A. G., BIRKBECK, J. A.: The activities of lactate dehydrogenase, transaminase and glucose-6-phosphate dehydrogenase in the erythrocytes and plasma of newborn infants. *J. Pediat.* **61**, 395 (1962).
 42. TAPPAN, D. V., REYNEFARJE, B., VAN POTTER, R., HURTADO, A.: Alterations in enzymes and metabolites resulting from adaptation to low oxygen tensions. *Amer. J. Physiol.* **190**, 93 (1957).
 43. Тройцкая, Н. А.: Активность гексокиназы в эритроцитах новорожденных детей, здоровых и родившихся в асфиксии. Дисс. канд., Москва 1969.
 44. WARBURG, C., HIEPLER, N.: Versuche mit Ascites-Tumorzellen. *Z. Naturforsch.* **7/b**, 193 (1952).
 45. WARBURG, C., GAWAHN, K., LANGE, G.: Über das Verhalten von Ascites-Krebszellen zu Zymohexase. *Z. Naturforsch.* **9/b**, 109 (1954).
 46. WEBER, K.: *Grundzüge der biologischen Statistik*. Fischer-Verlag, Jena 1972.
 47. WU, R.: Leakage of enzymes from ascites tumor cells. *Cancer. Res.* **19**, 576—581 (1959).
 48. Юрков, Ю. А.: Клиническое значение определения изоферментов лактатдегидрогеназы у детей. Дисс. орокт., Москва 1968.
 49. Юрков, Ю. А., Дещекина, М. Ф., Алатырцев, В. В., Жуковская, О. Н.: Изоферменты лактатдегидрогеназы сыворотки крови в норме и при гипоксических состояниях у новорожденных. В книге: *Симп. по вопр. клинич. биохимии*, Москва 1965.
 50. Юрков, Ю. А., Зябина, Т. М., Россинская, И. М.: Влияние асфиксии на активность фосфогекоизомеразы и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови новорожденных. *Вопр. охр. мат. и дет.* **27** (1966).
 51. ZETTERSTRÖM, R.: The blood-brain barrier system. In: F. Linneweh (Herausg.): *Die physiologische Entwicklung des Kindes. Vorlesungen über funktionelle Pädologie*, Ss. 73—79, Springer-Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1959.

Dr. med. K. MENZEL

Kinderklinik der Medizinischen Akademie

Am Schwemmbach 32a

50 Erfurt, DDR