

MONATSKURSE FÜR DIE ÄRZTLICHE FORTBILDUNG

Herausgeber: Professor Dr. A. Schretzenmayr, 89 Augsburg, Schaezlerstraße 19, Tel. 08 21 / 2 27 77 · Schriftleiter: Dr. G. Weiß und Professor Dr. A. Schretzenmayr, 89 Augsburg, Schaezlerstraße 19, Tel. 08 21 / 2 27 77 — Verlag: J. F. Lehmann, 8 München 15, Paul-Heyse-Straße 28, Tel. 08 11 / 53 00 79 · Alleinige Anzeigen-Aufnahme: Karl Demeter, Anzeigen-Verwaltung, 8032 Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 08 11 / 85 23 33 · Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Vervielfältigung, Übersetzung und Verbreitung der veröffentlichten Beiträge vor

15. Jahrgang

Nr. 10 Oktober 1965 S. 508 — 513

Aus dem Max-Planck-Institut für Ernährungsphysiologie, Dortmund
(Direktor: Prof. Dr. B. Hess)

K. Brand

Enzymmuster als diagnostisch verwertbares Prinzip

Seit etwa 15 Jahren sind Enzymaktivitätsmessungen ein wichtiger Bestandteil der klinischen Diagnostik. Während früher diese Methoden mehr den Laboratorien großer Kliniken vorbehalten waren, finden heute Enzymaktivitätsmessungen zu diagnostischen Zwecken mehr und mehr auch Eingang in das Labor des Internisten und des praktischen Arztes. Eine folgerichtige Weiterentwicklung der Enzymdiagnostik ist die Messung von nicht nur einem oder wenigen Enzymen, sondern von ganzen Enzymmustern, wodurch eine weit größere diagnostische Differenzierung möglich wird. Unter Enzymmuster oder Enzymverteilungsmuster versteht man dabei die Aktivitätsverhältnisse einer Gruppe funktionell zusammengehöriger Enzyme verschiedener Substratspezifität. Beispiel für eine funktionell zusammengehörige Enzymgruppe sind die glykolytischen Enzyme, deren Funktion es ist, die Glukose in der Zelle abzubauen unter anaeroben Bedingungen bis zur Milchsäure, unter aeroben Bedingungen bis zu Kohlendioxyd und Wasser. Die Abb. 1 zeigt Beispiele von Enzymverteilungsmustern des normalen menschlichen Serums und menschlicher Gewebe. Die Messung von Enzymmustern im Serum gibt Aufschluß über die Organherkunft bei pathologisch erhöhten Enzymaktivitäten, erlaubt also

einen diagnostischen Rückschluß auf das erkrankte Organ. Die Messung von Enzymmustern in verschiedenen Geweben gibt Aufschluß über die Art der Gewebsschädigung und ermöglicht damit eine Differenzierung zwischen Krankheiten verschiedener Ätiologie. Besonders geeignet ist diese Methode natürlich zur Erkennung von Enzymdefektkrankheiten, wobei in diesen Fällen auch eine Aussage über die Pathogenese der Krankheit möglich wird. Im folgenden soll kurz an Hand von praktischen Beispielen der diagnostische Wert der Enzymmustermessung sowohl im Serum als auch im Gewebe besprochen werden.

I. Enzymverteilungsmuster im normalen und pathologischen Serum

Nach dem Wirkungsort im Organismus unterscheidet man zwei große Gruppen von Enzymen:

1. Die im extrazellulären Raum wirkenden Exkretenzyme und
2. die in den Zellen wirkenden zelleigenen Enzyme.

Vertreter beider Gruppen werden für diagnostische Zwecke herangezogen. Je nach der Art und dem Grad der Zellschädigung kommt es zur reversiblen oder irreversiblen Membrandurchlässigkeit für En-

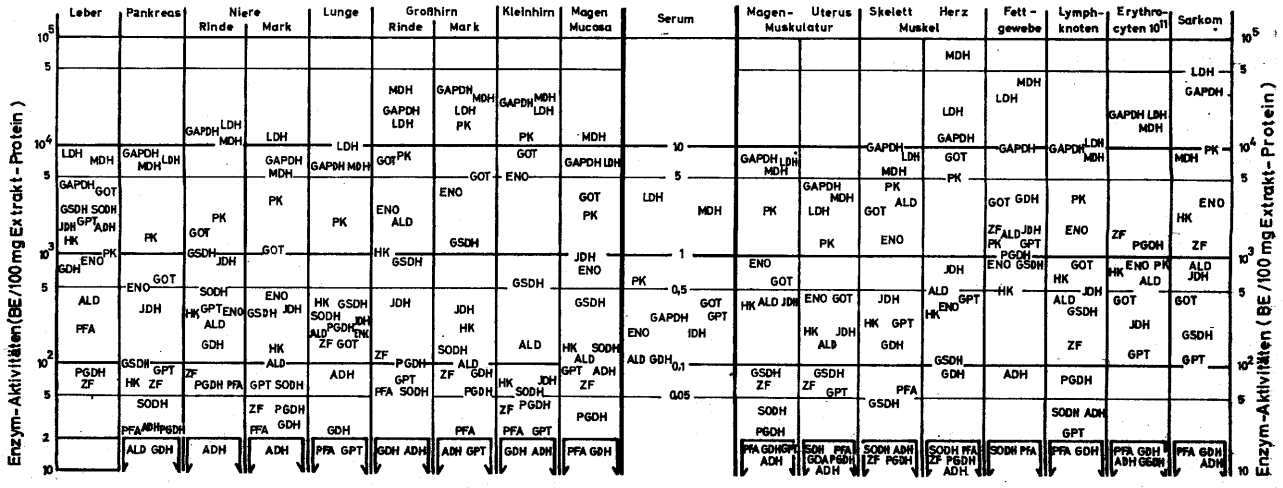


Abb. 1: Enzymverteilungsmuster von normalem menschlichem Serum und menschlichen Geweben. Ordinate Enzymaktivitäten in Bücher-Einheiten pro 100 mg Extrakt-Protein bzw. für den mittleren Teil Größenordnung für die Gewebe und Serum um einen Faktor von 1000 versetzt ist, so daß die angenäherten Konzentrationsgradienten direkt abgelesen werden können (Von Th. Bücher, E. Schmidt und F. W. Schmidt 1959).

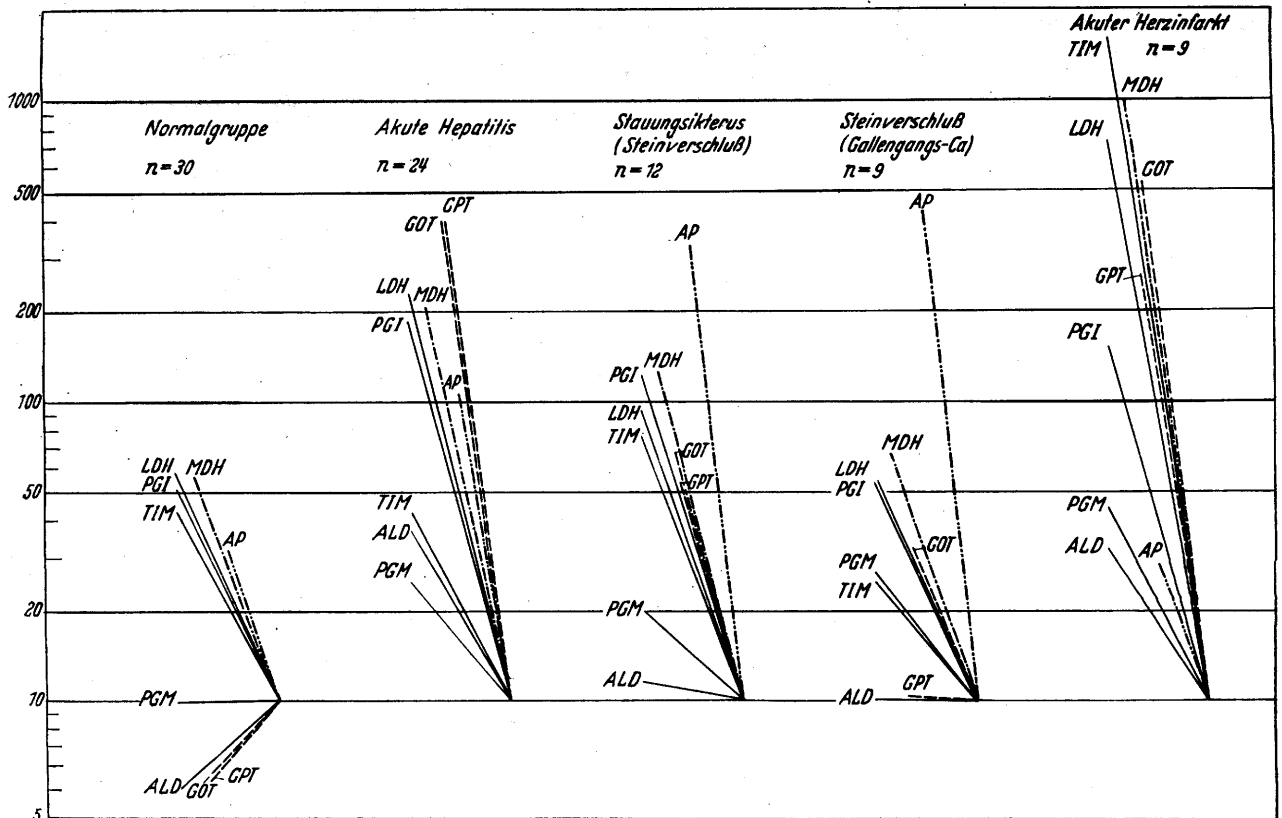


Abb. 2: Enzymverteilungsmuster bei Patienten mit manifesten Organerkrankungen (Hepatitis, Zirrhose, Stauungsikterus, Herzinfarkt, Substratumsatz in $\mu\text{Mol/min/L}$) (Von R. Merten und H. G. Solbach 1961)

zyme und damit zum Ausfließen der zelleigenen Enzyme, die dann in erhöhter Aktivität im extrazellulären Raum, z. B. im Serum nachgewiesen werden können. Eine im Serum gemessene erhöhte Enzymaktivität erlaubt zunächst ganz allgemein nur den Rückschluß auf eine im Organismus vorhandene Zellschädigung, ohne damit das geschädigte Organ identifizieren zu können, da die üblicherweise gemessenen Enzyme ubiquitäre Enzyme sind, d. h. in allen Zellen vorkommen. Für eine rationelle Diagnostik wäre es am einfachsten, wenn man durch Messung von organspezifischen Enzymen im Serum auf eine Organerkrankung schließen könnte. In der Praxis gibt es aber nur sehr wenige diagnostisch brauchbare, d. h. hinreichend exakt meßbare, organspezifische Enzyme, wie z. B. die Amylase der Parotis und des Pankreas oder die muskelspezifische Kreatinphosphokinase. Eine Reihe organspezifischer Enzyme sind in ihrer Aktivität bereits in der Zelle so gering, daß sie nach Ausstrom in das Blut, was zu einer erheblichen Verdünnung führt, dort mit den heutigen Methoden nicht mehr nachweisbar sind. Für die praktische Enzymdiagnostik stehen daher meist nur ubiquitär vorkommende, zelleigene Enzyme zur Verfügung. Um eine spezifische Organdiagnostik durch Messung dieser Enzyme durchführen zu können, ist es daher oft notwendig, nicht nur ein Enzym im Serum zu bestimmen, sondern **ganze Enzymverteilungsmuster**. Jedes Organ hat sein eigenes Enzymmuster, das sich in der einen oder anderen Enzymaktivität von dem eines anderen Organs unterscheidet. Kommt es zu einer Zellschädigung, dann fließen die Enzyme in der Regel in

denselben Proportionen in den extrazellulären Raum aus, in denen sie in der Zelle vorliegen. Auf dieser Tatsache beruht das diagnostische Prinzip der Messung von Enzymverteilungsmustern im Serum. Durch Vergleich der im Patientenserum gemessenen Enzymmuster mit bekannten Mustern von Organen und Geweben ist eine Identifizierung der Organherkunft möglich. Die Änderung der Enzymmuster im Serum bei verschiedenen Krankheiten soll an einigen Beispielen gezeigt und dadurch der diagnostische Wert dieser Methode belegt werden.

Im Enzymverteilungsmuster des menschlichen Serums fehlen gegenüber dem der Gewebe vor allem die strukturgebundenen Enzyme Bernsteinsäuredehydrogenase, Zytochromoxydase und Glutaminsäuredehydrogenase (GSDH), aber auch Hexokinase (HK), Alkoholdehydrogenase (ADH) und β -Oxybuttersäuredehydrogenase (s. Abb. 1). Auf Abb. 2 sind Enzymverteilungsmuster des menschlichen Serums bei verschiedenen Krankheiten zusammengestellt. Man erkennt, daß bei der akuten Virushepatitis ein Anstieg vor allem der Glutamatsäuredehydrogenase (GPT) und Glutamatoxalacetattransaminase (GOT) auftritt, der z. B. bei der Leberzirrhose weit geringer ist. Beim Herzinfarkt nimmt im Serum die Aktivität der Laktatdehydrogenase (LDH) und der Malatdehydrogenase (MDH) gegenüber den anderen Enzymen relativ stärker zu. Eine ätiologische Unterscheidung des Verschlusses ist auf Grund der Enzymmuster, wie Abb. 2 zeigt, nicht möglich. Vergleicht man auf Abb. 3 das Enzymverteilungsmuster des normalen Serums mit dem nach akutem Herzinfarkt, so erkennt man deutlich, daß die einzelnen Enzyme in ihrer Aktivität

nach dem Infarkt ereignis nicht nur relativ zunehmen, sondern daß es auch zu einer Verzerrung des Enzymmusters kommt. Einen relativ höheren Anstieg zeigen dabei die Transaminasen (GOT und GPT) und vor allem auch die Dehydrogenasen (LDH und MDH) im Vergleich zur Phosphoglukoisomerase (PGI). Auf Abb. 4 wird das Enzymmuster des menschlichen Herzmuskels dem des Serums nach Herzinfarkt gegenübergestellt. Man sieht, daß der Enzymausfluß aus den Herzmuskelzellen in der gleichen Proportion erfolgt, wie die Enzymaktivitäten in der Herzmuskelzelle vorliegen. Aus den bisherigen Beispielen geht hervor, daß die Messung

von ganzen Enzymmustern eine wesentlich **feinere Differenzierung der Organherkunft**, aber auch der **Art der Organkrankheit** erlaubt als die Messung von einem oder wenigen Enzymen. Die Grenzen der diagnostischen Aussagekraft der Enzymmuster sollen in Abb. 5 dargestellt werden. Hier werden die Enzymmuster im Serum bei Patienten mit

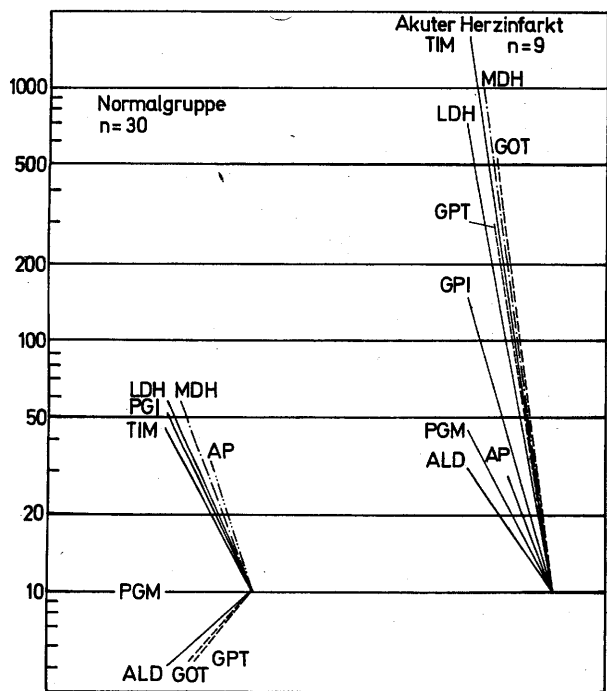


Abb. 3: Enzymverteilungsmuster von normalem Serum (30 Normalpersonen) sowie akutem Herzinfarkt (Durchschnittswerte von 9 Personen). Aktivitätseinheiten in Mikromol Substratumsatz pro Minute und Liter (Von R. Merten und H. G. Solbach 1961)

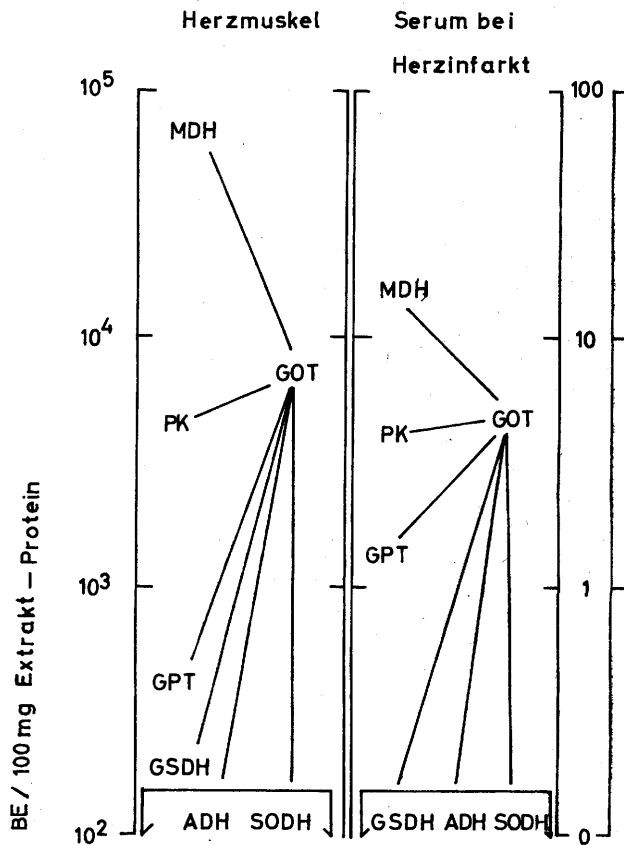


Abb. 4: Enzymverteilungsmuster im menschlichen Herzmuskel und Serum bei Herzinfarkt. Ordinate Enzymaktivität in Bücher-Einheiten pro 100 mg Extrakt bzw. pro ml Serum (Von E. Schmidt und F. W. Schmidt 1960)

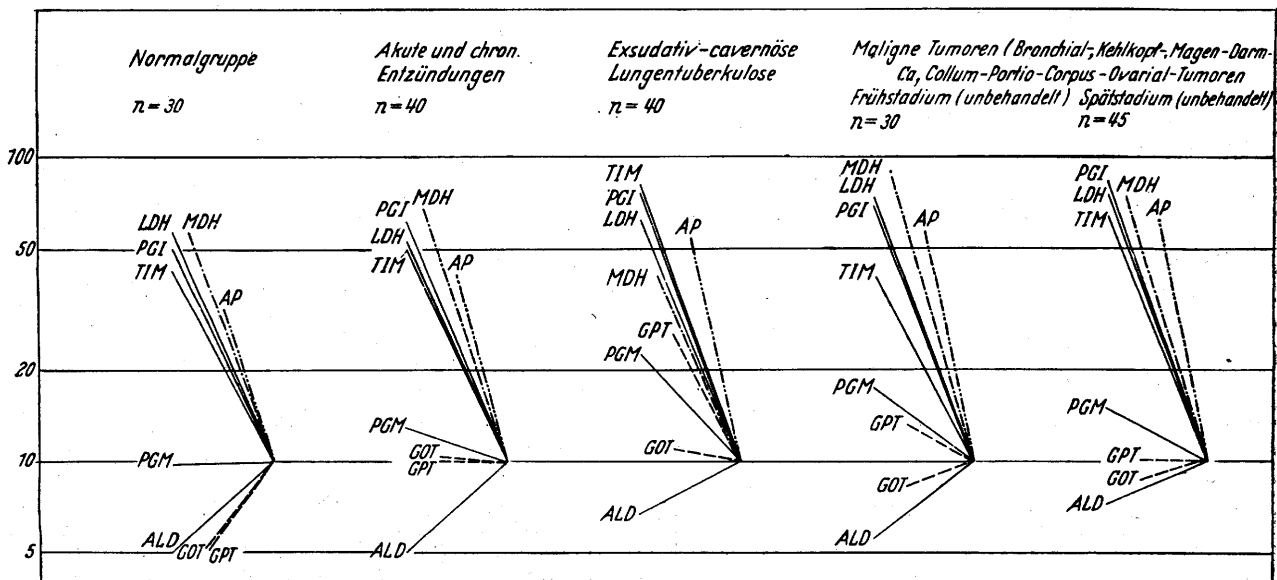


Abb. 5: Enzymverteilungsmuster bei Gesunden sowie bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen oder malignen Tumoren. Substratumsatz in Mikromol pro Minute und Liter (Von R. Merten und H. G. Solbach 1961)

akuten und chronischen Entzündungen, mit exsudativ-kavernöser Lungentuberkulose und mit malignen Tumoren mit denen einer Normalgruppe verglichen. Es kommt bei der gewählten Darstellung deutlich zum Ausdruck, daß beispielsweise eine diagnostische Unterscheidung zwischen entzündlichen Erkrankungen und Tumorkrankheiten auf Grund der gemessenen Enzymmuster im Serum nicht möglich ist.

Die Messung ganzer Enzymmuster ist für die tägliche Praxis zu aufwendig und umständlich und daher nur in besonders unklaren Fällen indiziert. Im allgemeinen genügt es, einige besonders charakteristische Enzyme aus dem Muster zu messen und die relativen Aktivitäten dieser Enzyme miteinander zu vergleichen. Man erhält auf diese Weise sogenannte **Enzymkonstellationen**, die für eine ganze Reihe von Krankheiten charakteristisch sind und daher diagnostisch verwertet werden können. Die Abb. 6 zeigt derartige Enzymkonstellationen, bestehend aus den Enzymen Laktatdehydrogenase (LDH), Glutamatoxalazetattransaminase (GOT) und Glutamatpyruvattransaminase (GPT) bei verschiedenen Krankheiten. Man sieht, daß mit diesen

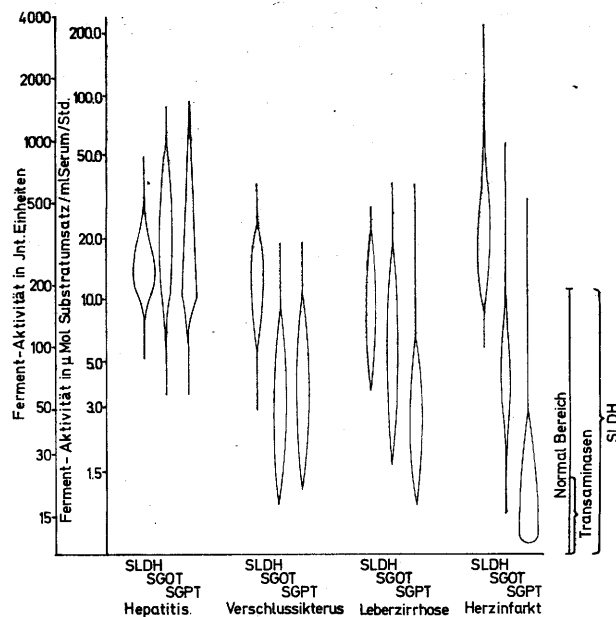


Abb. 6 Enzymkonstellationen bei verschiedenen Krankheiten (Von D. Amelung 1964)

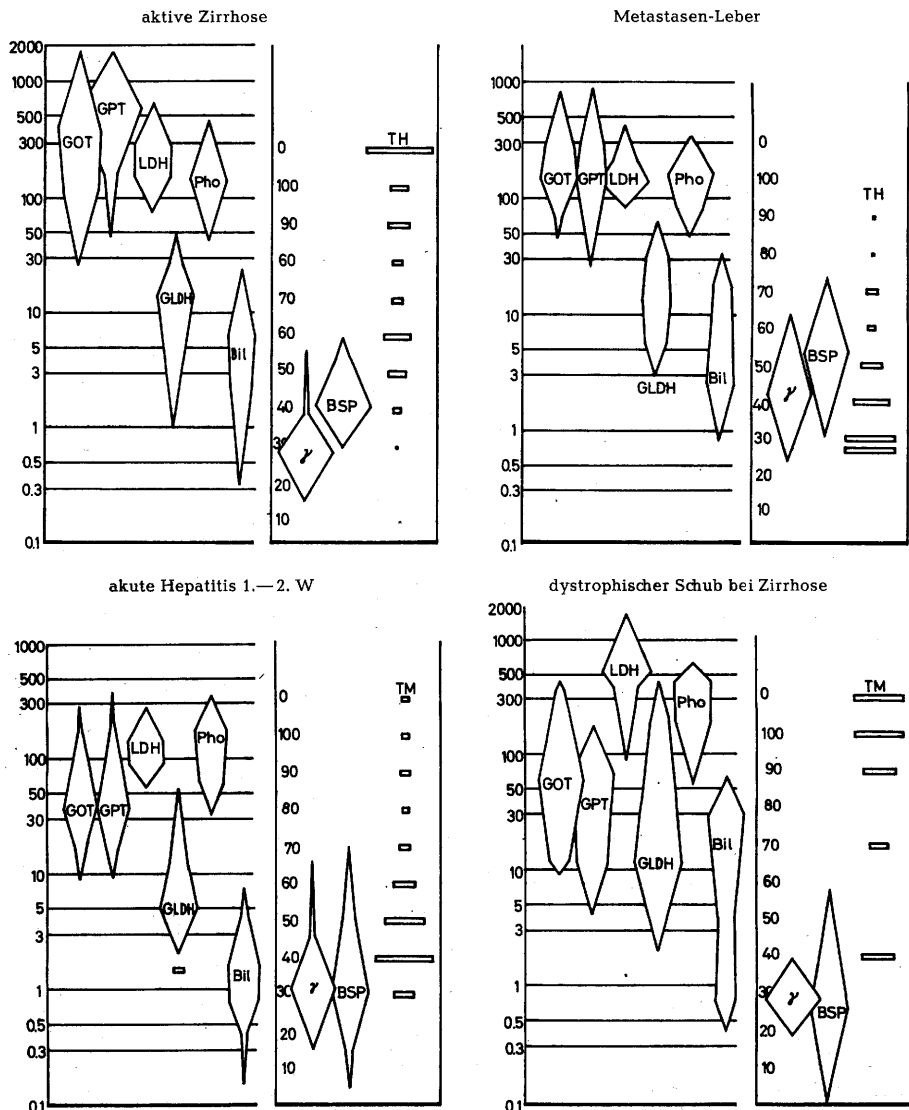


Abb. 7 Enzymkonstellationen bei verschiedenen Leberkrankheiten (Von E. Schmidt und F. W. Schmidt 1963)

Enzymkonstellationen z. B. deutlich zwischen einer Hepatitis und einer Leberzirrhose unterschieden werden kann. (Die Breite der Säule entspricht annähernd der prozentualen Verteilung der Serumwerte auf die verschiedenen Aktivitätsbereiche.) Schwieriger wird die Differenzierung z. B. zwischen einem Verschlußikterus und einer Leberzirrhose. Hier empfiehlt es sich, außer den drei genannten Enzymen noch die alkalische Phosphatase und die Glutaminsäuredehydrogenase (GSDH) mitzubestimmen, wodurch die diagnostische Trennschärfe zwischen den beiden Krankheiten noch wesentlich erhöht wird. Dies verdeutlicht die Abb. 7. Hier sind die von dem Ehepaar Schmidt gemessenen Enzymkonstellationen in ihrem Streubereich bei verschiedenen Leberkrankheiten, wie aktive Leberzirrhose, Metastasenleber, akute Hepatitis und dystrophischer Schub bei Zirrhose, wiedergegeben. Bei der Metastasenleber haben wir eine relative Erhöhung der LDH gegenüber allen anderen Leberkrankheiten. Die Enzymkonstellationen bei akuter Hepatitis und bei einem dystrophischen Schub bei Leberzirrhose sind annähernd gleich. Der Verschlußikterus unterscheidet sich in der Enzymkonstellation von der Zirrhose insbesondere durch einen stark erhöhten alkalischen Phosphatasewert, während die übliche Enzymkonstellation ungefähr gleich der bei einer Zirrhose ist. Mit den heutigen Methoden der Enzymdiagnostik ist es allerdings noch nicht möglich, exakt zwischen einem intra- und einem extrahepatischen Verschluß zu unterscheiden, was klinisch oftmals notwendig ist. Die Abb. 8 zeigt zusammenfassend die zu erwartenden

- Myokardinfarkt: LDH > GOT > GPT
- Akute Virushepatitis: GPT > GOT > LDH
- Chronische Hepatitis und Leberzirrhose: LDH > GOT > GPT
- Verschlußikterus: LDH > GPT > GOT
- Hämolytische Anämie: LDH >> GOT > GPT

Abb. 8: Enzymkonstellationen im Serum bei verschiedenen Krankheiten

Enzymkonstellationen bei verschiedenen Krankheiten, die sich als Domäne der Enzymdiagnostik erwiesen haben.

II. Enzymverteilungsmuster im normalen und pathologischen Gewebe

Während man in der Praxis im Serum diagnostisch meist mit der Messung von Enzymkonstellationen auskommt, hat die Messung von Enzymmustern im Gewebe große Bedeutung zur Erkennung von Enzymdefektkrankheiten sowie zur genaueren Differenzierung der Organschädigung. In Abb. 1 sind, wie eingangs erwähnt, die Enzymmuster von verschiedenen gesunden menschlichen Organen dargestellt. Auf der Ordinate sind die Enzymaktivitäten aufgetragen, ausgedrückt in der Bezugsgröße Bücher-Einheiten pro 100 mg Extraktprotein. Um solche Enzymmuster miteinander vergleichen zu können, was für diagnostische Zwecke erforderlich ist, muß eine stets konstante Bezugsgröße gegeben sein. Man kann die gemessenen Enzymaktivitäten beispielsweise auf den Proteingehalt des Homogenates wie in diesem Fall be-

ziehen oder auf Gramm Frischgewicht. Je nach der Wahl des Bezugssystems erhält man andere Enzymverteilungsmuster, da beispielsweise der Proteingehalt ebenso wie auch der Wassergehalt in den Zellen von Gewebe zu Gewebe stark differiert. Es gibt bis heute kein befriedigendes Bezugssystem für die gemessenen Enzymaktivitäten im Gewebe. Man kann auf dieser Abbildung deutliche Unterschiede der Enzymaktivitäten in den einzelnen Gewebsarten erkennen. Auffällig ist z. B. der niedrige Enzymspiegel der Glutaminsäuredehydrogenase (GSDH) in den Erythrozyten gegenüber anderen Geweben. Das Gehirn hat andererseits eine höhere Aktivität an Pyruvatkinase (PK) als andere Organe, und der Skelettmuskel zeigt z. B. eine besonders hohe Aktivität an Malatdehydrogenase (MDH). Die Abbildung soll nur das eingangs Gesagte demonstrieren, daß jedes Organ sein spezifisches Enzymmuster hat. In der Abb. 9 werden die Enzymvertei-

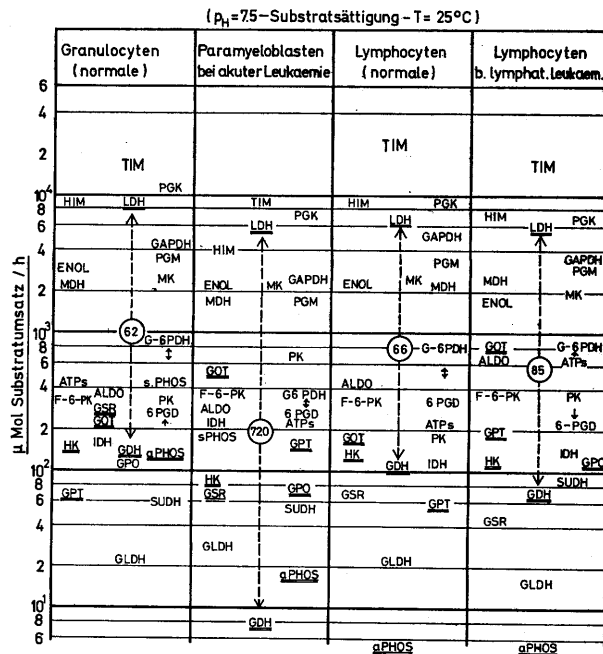


Abb. 9: Enzymverteilungsmuster menschlicher normaler und pathologischer Leukozyten. Ordinate Einheiten in Mikromol Substratumsatz pro Stunde pro g Frischgewicht (Von G. W. Löhr 1959)

lungsmuster normaler und pathologischer Zellen der gleichen Gewebsart miteinander verglichen. Es zeigen sich dabei unterschiedliche Aktivitäten bei einigen Enzymen in den kranken Zellen, z. B. den Paramyeloblasten gegenüber den gesunden Granulozyten. Auffällig ist dabei vor allem die niedrige Aktivität der Glycerin-1-phosphat-dehydrogenase (GDH) in den Paramyeloblasten ebenso wie die höhere Aktivität der Transaminasen (GOT und GPT). Auf weitere Einzelheiten sollte hier nicht näher eingegangen werden, da in dieser Arbeit nur die Brauchbarkeit der Messung von Enzymmustern für diagnostische Zwecke belegt werden soll. In der Abb. 10 werden die Ergebnisse der Untersuchungen von Reinwein und Enghardt über Enzymmuster in Strumen von euthyreoten und hyperthyreoten Patienten dargelegt. Man erkennt, daß die Enzymaktivitäten im Schilddrüsengewebe bei Hyperthyreose signifikant erhöht sind. An diesem Bei-

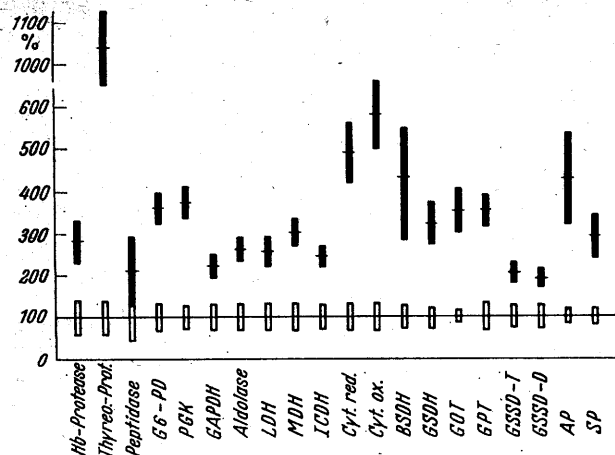


Abb. 10: Enzymaktivitäten in euthyreoten und hyperthyreoten Strumen. Mittelwerte und Streuungen auf blande Strumamittelwerte = 100 bezogen. Leere Säulen: blande Strumen. Gestrichelte Säulen: hyperthyreote Strumen (Von D. Reinwein und A. Englhardt 1964)

spiel zeigt sich besonders eindrucksvoll die diagnostische Bedeutung der Messung von Enzymmustern im Gewebe zur Erkennung von pathologischen Veränderungen morphologischer oder funktioneller Art. In Analogie zur Organspezifität kann man auch von einer Krankheitsspezifität der Enzymmuster sprechen.

Die Messung von Enzymverteilungsmustern im erkrankten Gewebe brachte in den letzten Jahren als besonders interessante Ergebnisse die Erkennung von Enzymdefektkrankheiten erblicher oder erworbener Art. Über den Rahmen der Diagnose

hinaus gibt diese Methode hier auch Auskunft über die Pathogenese bestimmter Krankheiten. Als bekanntestes Beispiel sind hier die Arbeiten von *Löhr* und *Waller* angeführt, die Enzymmustermessungen an Blutzellen bei verschiedenen Anämien, Leukämien und Thrombopathien durchführten. Diese Untersuchungen führten zur Aufdeckung mehrerer enzymopenischer Erythro- und Thrombopathien. Bei den enzymopenischen hämolytischen Anämien unterscheidet *Löhr* zwei Gruppen: Bei der einen Gruppe kommt es zum Auftreten von Heinzschen Innenkörpern, während es sich bei der anderen Gruppe um nichtsphärozytäre, hereditäre, enzymopenische hämolytische Anämien handelt. Bei der ersten Gruppe wurde z. B. ein Mangel an Glukose-6-phosphatdehydrogenase oder an Glutathionreduktase gefunden. Bei der zweiten Gruppe konnte ein Mangel an bestimmten glykolytischen Enzymen nachgewiesen werden, z. B. an Diphosphoglyzeromutase oder an Pyruvatkinase. Auch für einen bestimmten Typ von Thrombasthenien finden *Löhr*, *Waller* und *Gross* einen Mangel der glykolytischen Enzyme Glycerinaldehyd-3-phosphatdehydrogenase (GAPDH) und Pyruvatkinase (PK). Die Aufdeckung von Enzymopathien durch Messung von Enzymmustern in kranken Geweben ist heute Gegenstand intensivster Forschung und eng mit der interessanten Frage der zellulären Regulation der Enzymkonzentration durch Beeinflussung der Enzymsynthese und des Enzymabbaus verknüpft.

Schrifttum beim Verfasser.

Anschr. d. Verf.: Dr. K. Brand, 46 Dortmund, Rheinlanddamm 201.