Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 16 (1960)

Artikel: Enzymverteilungsmuster im Plasma Krebskranker

Autor: Merten, R.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307461

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K.: 616.006.46-078:612:015.1

Aus dem Zentrallaboratorium der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten, Düsseldorf

Enzymverteilungsmuster im Plasma Krebskranker

Von R. Merten

Im Blut tumortragender Tiere sind schon von *v. Warburg* 1943 eine Reihe glykolytischer Enzyme vermehrt nachgewiesen worden. Ihre Herkunft aus dem Tumorgewebe ist daraus abgeleitet worden, daß in dem aus dem Tumor abfließenden venösen Blut höhere Aktivitäten als im zufließenden arteriellen Blut festzustellen sind. Außerdem sind Korrelationen zwischen Tumorgröße und Enzymaktivität im Plasma angegeben worden. Hinzu kommen Befunde, nach denen die Enzymerhöhungen nach operativer Entfernung des Tumors wieder zurückgehen. Allerdings sind diese anderseits auch noch Monate nach der Resektion in beträchtlichem Umfang gefunden worden.

Steigerungen der Enzymkonzentrationen im Plasma, wie sie bei Tumortieren gesehen werden, sind bei an Krebs erkrankten Menschen vor allem für die Lactatdehydrogenase beschrieben worden. Die Lactatdehydrogenase, der infolgedessen von manchen Autoren Bedeutung für eine allgemeine Tumordiagnostik zugesprochen wird, ist jedoch auch bei bestimmten nicht-neoplastischen Organerkrankungen, und hier zum Teil in einem wesentlich höheren Maße als bei Tumorträgern, vermehrt.

Nach der augenblicklichen Kenntnis der Vorgänge, die zu einem Austritt der Enzyme aus der Zelle führen, ist es schwierig, aus der Erhöhung eines Plasmaenzyms auf einen bestimmten Ursprungsort, insbesondere auf das Bestehen eines Tumors, rückzuschließen, solange es sich nicht um ein Enzym handelt, das nur aus Tumorzellen kommt oder das sich in bestimmten Eigenschaften von dem gleichen Enzym aus andern Organzellen unterscheidet.

Im Tumorgewebe selbst sind zahlreiche Stoffwechselprodukte, Cofaktoren und Enzyme gegenüber der Mehrzahl der normalen Gewebe erniedrigt.

Enzyme wie die *Glukose-6-phosphatase*, die *Fructose-1,6-di-phosphatase*, *Glycerophosphat-dehydrogenase*, *Xanthinoxydase* und *Uricase* fehlen so-

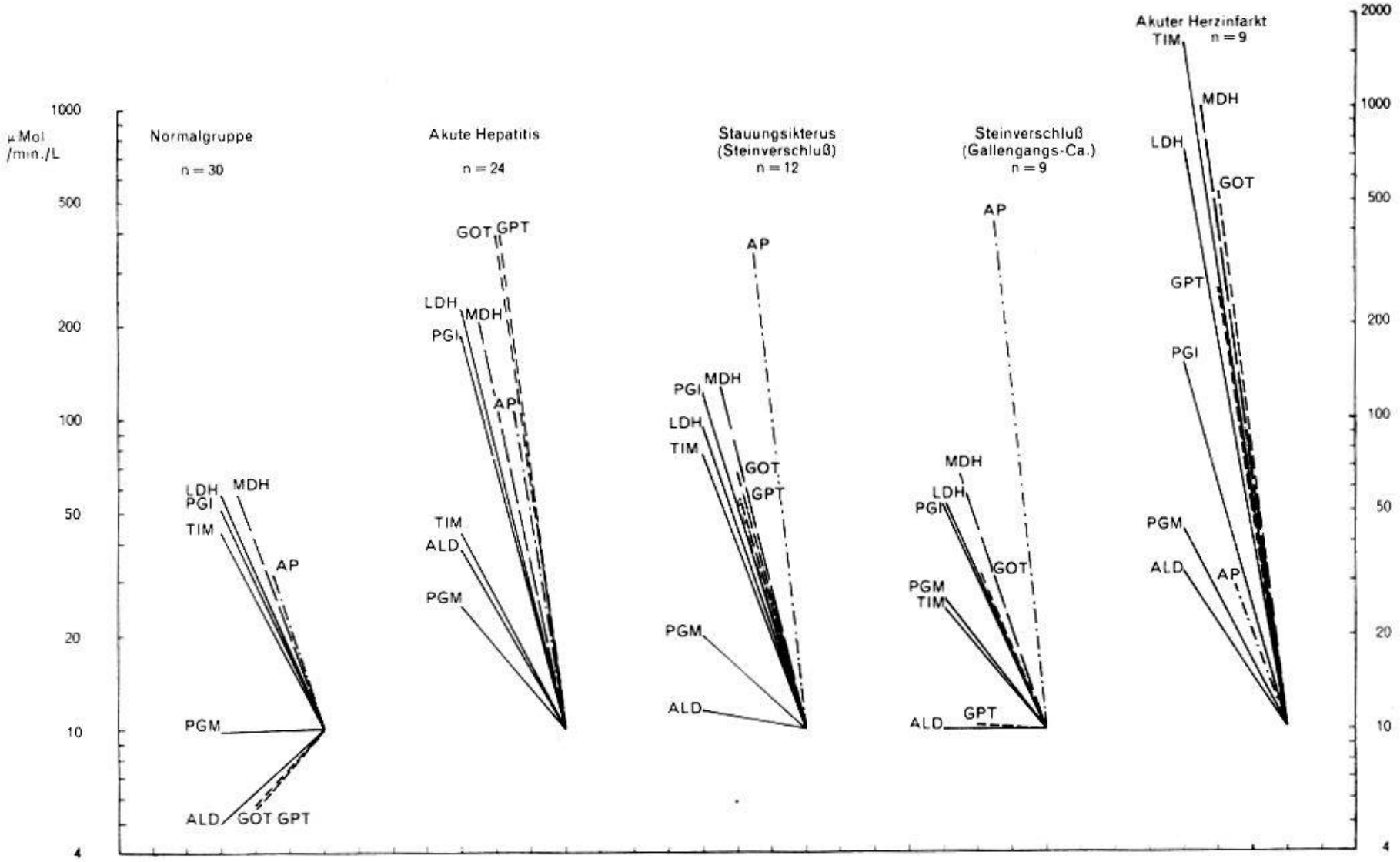

Abb. 1. Enzymverteilungsmuster bei Patienten mit manifesten Organerkrankungen (Hepatitis, Cirrhose, Stauungsikterus, Herzinfarkt. Substratumsatz in µMol/min/L).

wohl im tierischen wie im menschlichen Tumor vollkommen, während sie in regenerierenden embryonalen und neonatalen Geweben zum Teil sogar erhöht nachzuweisen sind.

Die von *Greenstein* 1948 in seiner Monographie und auch in späteren Abhandlungen vertretene Auffassung, daß das Tumorgewebe in seiner enzymatischen Ausrüstung ein einheitliches Verhalten zeigt, findet durch diese Befunde weitere Unterstützung.

Im Plasma läßt eine pathologische Erniedrigung oder sogar ein Fehlen von Enzymaktivitäten nur dann eine exakte Auswertung für die Tumordiagnostik zu, wenn diese Enzyme beim Gesunden in einer deutlich meßbaren Aktivität vorhanden sind und nicht durch andere Krankheitsprozesse verändert werden.

Nach diesen Ausführungen könnte jedes Bemühen um den Nachweis von Veränderungen enzymatischer Aktivitäten im Plasma Krebskranker seinen Sinn verlieren, wenn nicht in neuester Zeit typische Verteilungsmuster, also ein *charakteristisches Verhalten mehrerer Enzyme* zueinander, angetroffen worden wäre. Zweifellos sind hierdurch bessere differentialdiagnostische Aussagen als durch die isolierte Betrachtung eines Enzyms möglich geworden.

Als Beispiel für solche Verteilungsmuster sei Abb. 1 wiedergegeben. Es ist daraus ersichtlich, daß z. B. bei Erkrankungen der Leber einzelne Enzyme zwar gleichartig, andere dagegen ganz unterschiedlich im Plasma auftreten, so daß bei der Darstellung der Enzymverteilungsmuster nicht nur «verzerrte» Bilder gegenüber der Norm entstehen, sondern auch deutliche Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Organerkrankungen, wie Herzinfarkt und Leberparenchymschaden, auch zwischen andersartigen Krankheitsprozessen des gleichen Organs, wie Hepatitis und Verschlußikterus, erkennbar sind.

Im Hinblick auf die oben diskutierte biochemische Uniformierung des Krebsgewebes könnte sich auch im Plasma Krebskranker ein charakteristisches Verteilungsmuster entwickeln. Es sind von uns deshalb systematisch die Enzyme des Glukoseabbaues, des Citronensäurezyklus und andere damit in Zusammenhang stehende Enzyme untersucht worden, und zwar *sämtliche* Enzyme des *Embden-Meyerhof-Zyklus*, aus dem *Pentosezyklus* die *Glukose-6-phosphat-dehydrogenase* und die *Glukonat-6-phosphat-dehydrogenase*, ferner die *Hexokinase* und die *Glycerophosphat-dehydrogenase*, 8 Enzyme aus dem *Krebs-Zyklus*, die beiden im Blut nachweisbaren Transaminasen und die alkalische Phosphatase. Stellung und Funktion der erwähnten Organe sind aus Abb. 2 ersichtlich.

Das Krankengut, darunter 250 Patienten mit malignen Tumoren, stammt aus Kliniken der Universitäten Köln, Münster und Düsseldorf

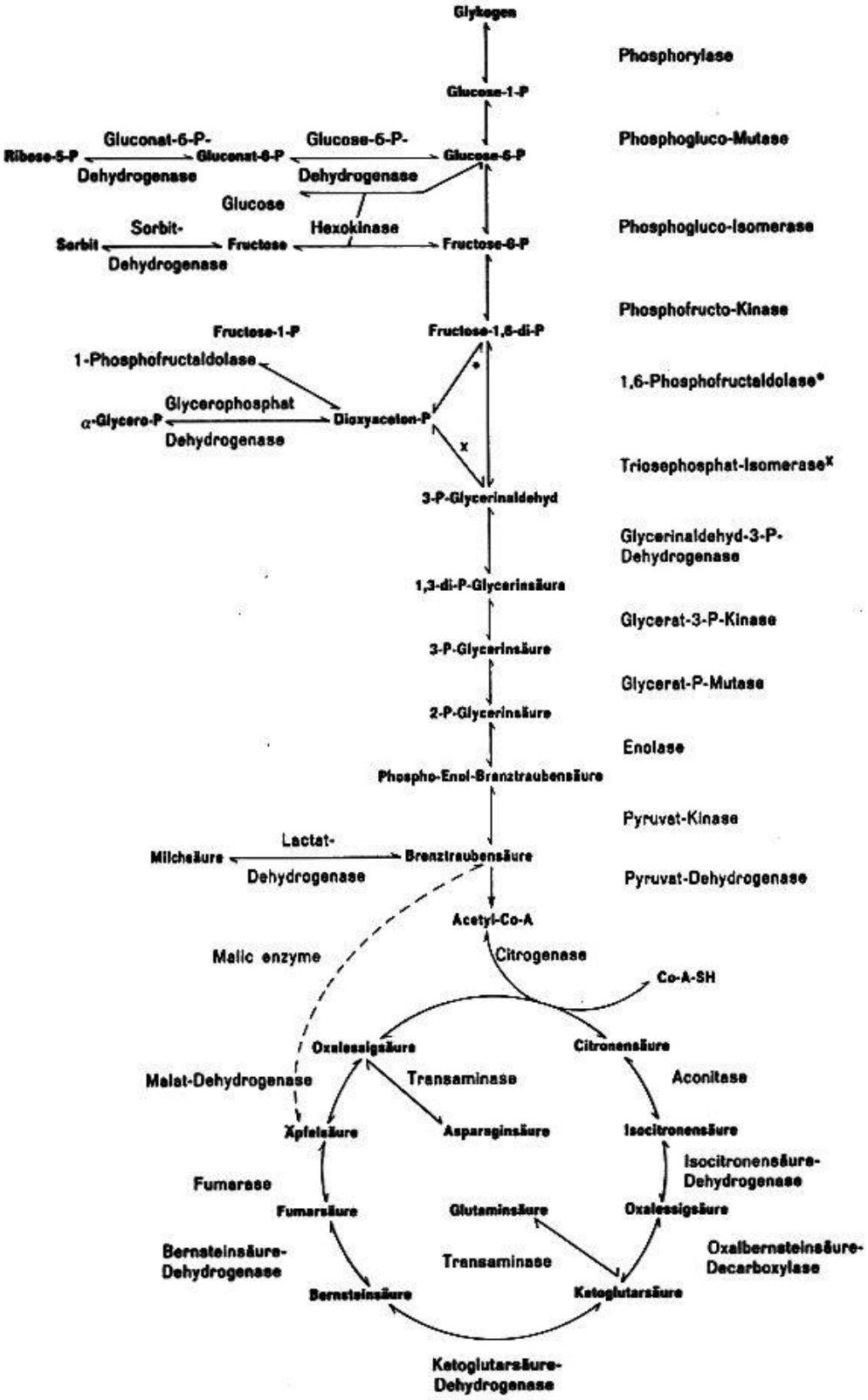

Abb. 2. Enzymschema des Glucoseabbaus und Zitronensäurezyklus.

sowie einigen Allgemeinkrankenhäusern Nordrhein-Westfalens. Früh- und Spätstadien sind getrennt ausgewertet und einem Normalkollektiv, außerdem einer Gruppe unspezifischer und spezifischer Entzündungen gegenübergestellt worden. Das Ergebnis ist folgendes:

Von den *glykolytischen Enzymen* sind *Phosphorylase* und *Glycerophosphomutase* weder beim Gesunden noch beim Tumorkranken im Plasma nachzuweisen. In mäßigen Konzentrationen sind ohne Unterschied zwischen Gesunden und Krebskranken *Aldolase, Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase, Phosphofructo-kinase, Enolase und Pyruvat-kinase* vorhanden. Statistisch gesicherte Steigerungen gegenüber der Norm bestehen in der Gruppe der Bronchial- und Lungenkarzinome im Frühstadium für die *Phosphogluco-isomerase* und die *Lactat-dehydrogenase;* im Spätstadium findet sich hier zusätzlich eine Erhöhung der *Phosphoglucomutase* und der *Triosephosphat-isomerase.* In der Gruppe der Magen-, Mamma- und gynäkologischen Karzinome, bei letzteren erst im Spätstadium, ist nur Lactat-dehydrogenase signifikant erhöht.

Im *Pentosezyklus* zeigen sich keine Unterschiede bei der *Glukose-6-phosphat-dehydrogenase* und der *Glukonat-6-phosphat-dehydrogenase.* Es fehlen auch Veränderungen bei der *Hexokinase* und der *Glycerophosphatdehydrogenase.* Im *Citronensäurezyklus* sind *Aconitase* und *Ketoglutarsäure-dehydrogenase* im Plasma nicht nachweisbar. Nur geringe, nicht exakt faßbare Konzentrationen zeigen *Fumarase* und *Malic-enzyme.* Gut meßbare Aktivitäten sind für die *Isozitronensäure-* und *Bernsteinsäure-dehydrogenase* sowie in einer der *Lactat-dehydrogenase* vergleichbaren Konzentration für die *Malat-dehydrogenase* nachweisbar. Unterschiede zwischen Normal- und Karzinomgruppen sind hier, ausgenommen für die *Malat-dehydrogenase,* die bei gynäkologischen Karzinomen und auch in der Gesamtgruppe signifikant gegenüber der Norm vermehrt ist, nicht zu sichern.

Diese Ergebnisse sind für die *Gesamtgruppe der Karzinome* in einem Verteilungsmuster in Abb. 3 graphisch wiedergegeben. Es sei hierzu herausgestellt, daß statistisch gesicherte Unterschiede der Gesamtgruppe der Karzinome gegenüber der Normalgruppe unter den glykolytischen Enzymen nur für die *Phosphogluco-isomerase* und die *Lactat-dehydrogenase,* unter den Enzymen des Zitronensäurezyklus nur für die *Malat-dehydrogenase,* unter den Transaminasen für die *Glutamat-Pyruvat-Transaminase* und unter den *Phosphatasen* für die *alkalische Phosphatase* bestehen.

Schon rein optisch zeigt sich, daß die Gruppierung der Enzyme etwa die gleiche wie bei den Gesunden ist, daß also im Gegensatz zu der Verzerrung, die in den Verteilungsmustern bestimmter Organerkrankungen erkennbar ist, nur *rein quantitative Unterschiede* vorliegen.

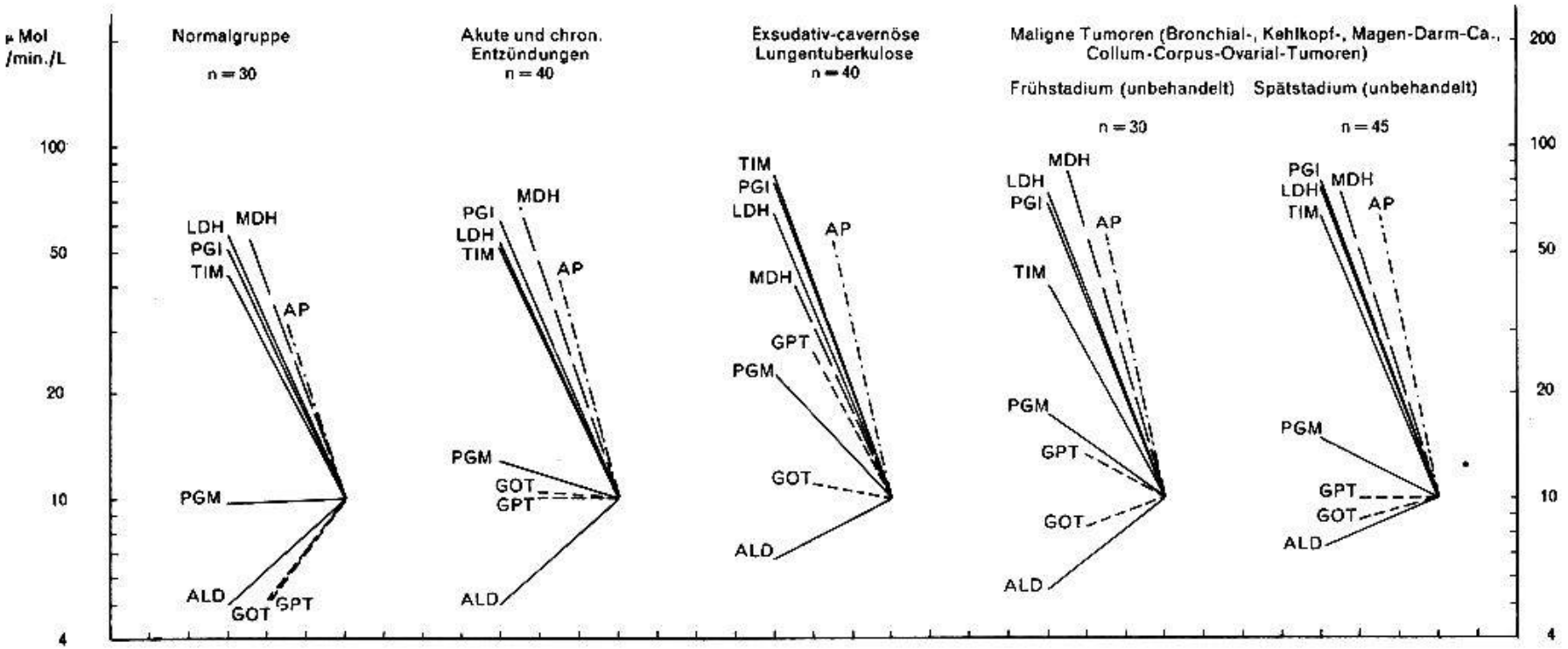

Abb. 3. Enzymverteilungsmuster bei Gesunden sowie Patienten mit entzündlichen Erkrankungen oder malignen Tumoren (Substratumsatz in μMol/min/L).

Ganz ähnlich verhalten sich die Enzymspektren bei unspezifischen und spezifischen Entzündungen, die an zweiter und dritter Stelle in Abb. 3 zu finden sind. Dabei bestehen zwar für bestimmte Enzyme zwischen der Normal- und Karzinomgruppe statistisch gesicherte Unterschiede; sie sind jedoch nicht zwischen der Gruppe der unspezifischen und spezifischen sowie der Karzinomgruppe – abgesehen von den Transaminasen – vorhanden. Man hat also den Eindruck, daß *das Enzymverteilungsmuster im Plasma Krebskranker ein Entzündungsspektrum ist.*

Zusammenfassend läßt sich aus diesen Untersuchungen an insgesamt 26 Enzymen des intermediären Stoffwechsels aussagen, daß deren Enzymverteilungsmuster im Plasma Krebskranker nicht eine für bestimmte Organerkrankungen charakteristische Verzerrung, sondern lediglich bei einigen Enzymen, so der *Phosphogluco-isomerase*, der *Lactat-dehydrogenase* und der *Malat-dehydrogenase*, quantitative Unterschiede gegenüber der Norm aufweisen. Diese sind jedoch größenordnungsmäßig nicht so ausgeprägt, daß eine Abgrenzung auch gegenüber der Entzündungsgruppe möglich ist. In den letzten Jahren sind für einzelne Enzyme im Gewebe wie im Plasma chemische, immunologische und elektrophoretische Unterschiede nachgewiesen worden. Zum Beispiel wird die Lactat-dehydrogenase im normalen Plasma in 5 elektrophoretisch trennbaren Fraktionen in einer bestimmten Größenordnung gefunden. Diese auch Isozyme genannten Aktivitäten verändern sich nun größenmäßig sehr charakteristisch bei bestimmten Organerkrankungen wie des Herzens und der Leber. Es wird besonders interessant sein, danach zu suchen, ob sich die Herkunft der aus dem Tumorgewebe in das Blut übertretenden Enzyme in einer solchen oder anderen Form näher charakterisieren läßt.

Résumé

L'on peut dire en résumé que sur la base des recherches faites avec 26 enzymes du métabolisme intermédiaire, la répartition de ces enzymes dans le plasma de malades cancéreux ne présente aucune modification caractéristique de certaines affections organiques. On peut affirmer seulement que pour quelques-unes de ces enzymes, comme la phosphoglucoisomérase, la déhydrogénase lactique et la déhydrogénase malique, il y a des différences quantitatives par rapport à la normale. Ces différences ne sont toutefois pas aussi caractéristiques qu'il soit possible de les distinguer nettement de celles dues à des phénomènes inflammatoires. Au cours des dernières années, l'on a pu mettre en évidence pour quelques enzymes des modifications aussi bien tissulaires que plasmatiques, de na-

ture chimique, immunologique et électrophorétique. Il est possible, par exemple, de trouver pour la déhydrogénase lactique dans le plasma normal 5 fractions électrophorétiquement distinctes, d'un ordre de grandeur bien déterminé. Ces fractions dénommées aussi «isozymes» présentent des modifications très caractéristiques lors de certaines affections organiques, par exemple cardiaques ou hépatiques. Il sera particulièrement intéressant de chercher si les enzymes qui passent du tissu tumoral dans le sang pourront être mises en évidence d'une manière ou d'une autre.

Riassunto

Sulla base di queste indagini portanti complessivamente su 26 enzimi del metabolismo intermedio è possibile affermare che il loro modo di ripartizione nel plasma di cancerosi non presenta modificazioni caratteristiche per determinate affezioni d'organo, bensì mostra differenze quantitative rispetto alla norma solo per alcuni enzimi, quali la *fosfoglucoisomerasi*, la *latticodeidrogenasi* e la *malicodeidrogenasi*. Queste differenze non sono tuttavia quantitativamente tanto grandi da poter permettere una delimitazione anche rispetto al gruppo delle infiammazioni. Negli ultimi anni sono state dimostrate differenze chimiche, immunologiche ed elettroforetiche in singoli enzimi tanto nel plasma quanto nei tessuti. Per esempio la latticodeidrogenasi si trova nel plasma in 5 frazioni elettroforeticamente separabili in un determinato ordine di grandezza. Queste attività chiamate anche Isozyme presentano caratteristiche variazioni quantitative in determinate malattie d'organo, come per esempio del cuore e del fegato. Sarà particolarmente interessante indagare se sia possibile caratterizzare più da vicino in una simile forma od in un'altra la provenienza degli enzimi che passano dal tessuto tumorale nel sangue.

Summary

Investigations on a total of 26 enzymes of intermediary metabolism have shown that their distribution in the plasma of cancer cases does not follow a characteristic twist for certain organs being involved, but only in the case of a few enzymes, such as *phosphogluco-isomerase*, *lactic-dehydrogenase* and *malic-dehydrogenase*, quantitative differences from the norm were found. These differences are not however of such an order that a differentiation from the inflammation group would be possible.

In recent years, chemical, immunological and electrophoretic differences have been shown for individual enzymes in the tissues and in

plasma. For instance, lactic-dehydrogenase is found in normal plasma in 5 electrophoretically divisible fractions in a certain order of size. These activities, which are also called isozymes, change very characteristically in certain affections of organs such as the heart and liver. It would be especially interesting to investigate whether the origin of the enzymes, passing from the tissue of the tumor into the blood in some such form or other, can be more closely characterised.