

Enzymaktivitätsbestimmungen im Kindesalter

I. Liquoruntersuchungen bei Meningitiskranken

Von

G. SZÁSZ

Laboratorium des »Heim Pál« Kinderkrankenhauses (Direktor: Dr. J. SÁRKÁNY),
Budapest

(Eingegangen am 11. Oktober 1961)

Bei der Aktivitätsbestimmung zahlreicher Serumenzyme sind in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte erzielt worden, deren Verwertung in der klinischen Praxis, Diagnostik und zu wissenschaftlichen Zwecken ständig größere Bedeutung zukommt. Die einschlägige Fachliteratur läßt sich kaum mehr überblicken. Gleichzeitig wurden zahlreiche Versuche unternommen, die in der Liquorenzymaktivität eintretenden Veränderungen auch auf dem Gebiet der Neurologie auszuwerten. Die getrennte Untersuchung der erwähnten beiden Körperflüssigkeiten ist deshalb möglich, ja angezeigt, weil sich der Enzymspiegel im Serum und Liquor nach zahlreichen Beobachtungen [7, 12, 13, 15, 16, 31] unabhängig voneinander ändert. Aus diesem Grunde vertritt die Mehrzahl der Autoren die Meinung, in neurologischen Fällen sei die Bestimmung der Enzymaktivität im Liquor nützlicher.

Bei Meningitis kann in der akuten Phase die Aktivität zahlreicher Enzyme gesteigert sein, z. B. die der Lipase, Peptidase, Phosphatase, Ribonuklease, Milchsäure-, Apfelsäure- und Isozitroneisensäuredehydrogenase, Phos-

phohexoseisomerase, Aldolase, Cholinesterase. Italienische Autoren [17, 18] beobachteten gesteigerte GOT-Aktivität im Serum und Liquor bei der Mehrzahl der an meningo- bzw. pneumokokkenbedingter Meningitis erkrankten Kinder. Demgegenüber fand SHIMA [20] keine GOT-Aktivitätserhöhung im Serum oder Liquor von Kindern mit tuberkulöser Meningitis.

In vorliegender Mitteilung berichten wir über die Ergebnisse der Glutaminsäure-Oxalacetat-Transaminase- (LGOT-) und Leucin-Aminopeptidase- (LLAP-) Bestimmungen [29] im Liquor von Säuglingen und Kindern, die an infektiösen Erkrankungen des Nervensystems litten.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND METHODEN

Es wurden 21 Kinder mit bakterieller und 11 mit abakterieller Meningitis untersucht. Bei 13 der 21 Fälle von bakterieller Meningitis konnte der Krankheitserreger identifiziert werden; Viruszüchtung wurde nicht vorgenommen. 9 der 21 Fälle von bakterieller Meningitis gingen letal aus. Bei den verstorbenen 9 Kranken handelte es sich um Säuglinge unter 1 Jahr, die an einer kongenitalen Ent-

wicklungsstörung (Spina bifida, Hydrocephalus) litten. Alles in allem wurden 107 LGOT- und 65 LLAP-Aktivitätsbestimmungen ausgeführt, und zwar — insofern es möglich war — mehrmals im Verlauf der Erkrankung.

GOT wurde nach REITMAN und FRANKEL [19] bestimmt. Die Ergebnisse wurden in KARMEN-Einheiten [9] angegeben. Bei der LAP-Aktivitätsbestimmung verwendeten wir L-Leucyl- β -naphthylamid-hydrochlorid als Substrat.* Das unter der hydrolysierenden Wirkung des Enzyms freigesetzte β -Naphthylamin wurde nach der Methode von BRATTON und MARSHALL [2] diazotiert, das entstandene Diazoniumsalz mit N-/1-Naphthyl-äthylendiamindihydrochlorid versetzt und die Färbung

von 1 ml Liquor bzw. Serum, von der in 1 Stunde bei 37° C und gegebener Substratkonzentration 2,0 γ β -Naphthylamin erzeugt wird.

ERGEBNISSE

Die vom Gesichtspunkt der Enzymaktivität als normal zu betrachtende Kontrollgruppe wurde unter Berücksichtigung der in einer früheren Mitteilung [24] angegebenen Richtlinien aus ungefähr 2000 GOT- und 1000 LAP-Aktivitätsbestimmungen ausgewählt, die bei Säuglingen und Kindern vorgenommen worden waren.

TABELLE I

Mittelwerte der Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase (GOT)- und der Leucin-Aminopeptidase-(LAP)-Aktivität und Grenzwerte der physiologischen Aktivität im Liquor und Serum. (Die Aktivität wurde auf E/ml Körperflüssigkeit und E/mg Eiwweißkörper bezogen)

	Anzahl der Fälle	Mediane	10%ige Grenze	5%ige Grenze
LGOT E/ml	100	9,3	5—18	4—21
LGOT E/mg	40	64,8	25—169	19—224
SGOT E/ml	244	26,9	19—38	17—43
SGOT E/mg	244	0,38	0,27—0,54	0,24—0,61
LLAP E/ml	32	1,1	0,5—2,2	0,4—2,7
LLAP E/mg	30	17,8		1,6—55
SLAP E/ml	117	135	107—170	100—180
SLAP E/mg	117	1,9	1,5—2,4	1,4—2,6

Die Serumwerte beziehen sich auf Kinder über 1 Jahr.

des zustande gekommenen »Azofarbstoffs« (p-Amino-Azoverbindung) kolorimetrisch bestimmt. Die Methode haben wir an anderer Stelle [29] ausführlich beschrieben. Als 1 E betrachten wir diejenige Aktivität

* Das Substrat wurde uns lebenswürdigerweise von der Firma DAJAC Laboratories, The Borden Chemical Co., Philadelphia, zur Verfügung gestellt.

An Hand einer statistischen Analyse der Kontrollgruppe stellten wir die Zahlenwerte des Normbereiches fest, die in Tabelle I zusammengestellt sind. Die Durchschnittswerte haben wir in Medianen angegeben und außerdem die oberen und unteren 10- bzw. 5%igen Grenzen gesondert für E/ml

TABELLE II

LGOT- und LLAP-Aktivität bei 21 Kranken mit bakterieller (purulenter) Meningitis

Nr.	Name	Alter	Pathogen	Liquorbefunde			LGOT-Aktivität		LLAP-Aktivität	
				Zellzahl mm ³	Gesamt- Eiweiß mg%	Zucker mg%	Einh/ml	Einh/mg	Einh/ml	Einh/mg
1	G. M. +	3 M.	Meningococcus	201.600/3	900	39	41	4,6	33	3,7
2	H. I.	4 J.	„	51.200/3	296	45	19	6		
3	T. Cs.	1 M.	„	30.720/3	150	30	29	20	10	7
4	B. A.	5 J.	„	43.840/3	350	78	10	3	6	1,8
5	L. J.	9 M.	„	5.800/3	110	37	19	17	5	4,5
6	P. K.	6 M.	„	2.400/3	330	45	50	15		
7	K. P.	8 J.	Pneumococcus	1.160/3	400	35	40	10		
8	P. Gy.	3 J.	„	650/3	148	70	34	23		
9	D. I.	6 M.	„	9.444/3	1200	30	70	6	86	7
10	B. P. +	1 J.	Staphylococcus aureus	2.800/3	850	54	55	7		
11	V. I.	13 J.	„	6.400/3	2200	40	52	2	11	0,5
12	H. I. +	5 J.	„	6.400/3	103	40	20	20	11	11
13	M. S. +	1 M.	Pseudomonas aeruginosa	eitrig	3210	40	90	3		
14	Sz. L. +	3 W.	—	240/3	206	60	29	14		
15	N. I. +	3 W.	—	640/3	795	70	60	8		
16	D. Gy.	2 J.	—	222.000/3	220	110	20	9		
17	T. B.	6 M.	—	25.600/3	412	30	30	7	15	3,8
18	K. S.	3 J.	—	25.600/3	198	30	23	12	3,5	1,8
19	D. Sz. +	3 M.	—	560/3	1288	35	40	3		
20	K. J. +	5 W.	—	2.960/3	616	90	37	6		
21	T. M. +	1 J.	—	3.200/3	368	35	35	10		

Liquor bzw. Serum und E/mg Liquor bzw. Serumeiweiß angeführt. Bei der in E/mg Eiweiß angegebenen Enzymaktivität handelt es sich naturgemäß nicht um eine unabhängige Menge, da ihr Wert eindeutig von der Aktivität in E/ml und von der Eiweißkonzentration abhängt und sie als Formel dem Quotienten der beiden entspricht. Auf E/ml Körperflüssigkeit gerechnet, macht die SGOT-Aktivität nur etwa das Dreifache

der Liquoraktivität aus, während bei der LAP-Aktivität eine Differenz von mehr als zwei Größenordnungen zugunsten des Serums in Erscheinung tritt. Auf E/mg Eiweiß bezogen, zeigt dieses Verhältnis eine bedeutende Veränderung. Bei der GOT-Aktivität liegt eine Differenz von mehr als zwei, bei der LAP-Aktivität von nahezu einer Größenordnung zugunsten des Liquors vor. Aus alledem folgt, daß das Liqueiweiß im Verhältnis zum

Serumeiweiß zu einem viel größeren Teil über Enzymaktivität verfügt. Um ein reales Bild zu gewinnen, sei daran erinnert, daß nur ein geringer Teil der Serumproteine, lediglich 10^{-6} bis 10^{-5} , aus Enzyemeiweiß besteht [14].

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte die Liquorenzymaktivität in den Meningitisfällen wesentliche Abweichungen. Die ersten Bestimmungen bei den einzelnen Fällen werden zusammen mit den anderen Liquoruntersuchungen tabellarisch dargestellt (Tabelle II). Die höchste LGOT-Aktivität, nämlich 90 E (Fall Nr. 13), wurde in der Gruppe der Kranken mit bakterieller Meningitis festgestellt. Auch die übrigen Fälle wiesen erhöhte Aktivität auf; bei 16 der 21 Fälle lag die Aktivität über der 5%igen oberen Grenze, in 4 Fällen zwischen der 10- und 5%igen Grenze, und lediglich in 1 Fall (Nr. 4) wurde

ein normaler Wert ermittelt. Aber auch in diesem Fall wurde im Verlauf der Erkrankung später gesteigerte Aktivität wahrgenommen.

Bei abakterieller Meningitis (Tabelle III) lag die Aktivität in 7 der 11 Fälle über der 5%igen Grenze und in 1 Fall zwischen den beiden Grenzen. Von den 3 Fällen normaler Aktivität konnte bei 2 rasch heilenden Fällen mit mildem Verlauf überhaupt keine gesteigerte Aktivität beobachtet werden, und beim dritten Fall (Nr. 26) ergab sich bereits nach 2 Tagen ein über der 5%igen oberen Grenze liegender Wert.

Obwohl die Aktivität bei 10 Fällen der bakteriellen Gruppe die bei den abakteriellen Fällen beobachtete höchste Aktivität (36 E) überstieg, kann keine signifikante Abweichung zwischen der LGOT-Aktivität der beiden Gruppen angenommen werden.

TABELLE III

LGOT- und LLAP-Aktivität bei 11 Kranken mit abakterieller Meningitis

Nr.	Name	Alter	Liquorbefunde			LGOT-Aktivität		LLAP-Aktivität	
			Zellzahl mm ³	Gesamt- Eiweiß mg%	Zucker mg%	Einheit/ml	Einheit/mg	Einheit/ml	Einheit/mg
22	P. I.	1 M.	2.100/3	74	75	35	47	5	6,8
23	B. F.	7 J.	1.400/3	180	50	28	15	3,5	1,9
24	R. B.	2 J.	960/3	132	100	22	17		
25	K. I.	1 J.	13.600/3	191	60	24	13		
26	F. M.	9 J.	400/3	44	80	13	29	2	4,5
27	K. J.	11 J.	7.300/3	95	55	35	36	2	2
28	B. I.	9 J.	160/3	29	90	35	21		
29	Sz. J.	1 M.	500/3	350	34	19	5	3,5	1
30	K. T.	2 M.	46/3	110	100	36	33	5	4,5
31	B. Zs.	6 J.	1.500/3	52	50	11	21	4	7,7
32	S. Zs.	6 J.	64/3	75	85	11	14	2,5	3,3

Bei Meningitis purulenta lag die LLAP-Aktivität sämtlicher 9 Fälle erheblich über der 5%igen Grenze. Erwähnenswert scheint, daß beim Fall Nr. 4 die LLAP-Aktivität bei normaler LGOT-Aktivität das Sechsfache des Durchschnittswertes der Kontrollgruppe betrug. Bei abakterieller Meningitis war die Steigerung der LLAP-Aktivität wesentlich geringer, nur in 5 Fällen ergab sich ein über der 5%igen Grenze liegender Wert.

Wird die LLAP-Aktivität der beiden Gruppen miteinander verglichen, so finden wir bei der bakteriellen Gruppe eine signifikant höhere Aktivität ($t = 3,71$, $p < 0,01$).

Wurde die Liquorenzymaktivität auf E/mg Liquoreiweiß bezogen, so traten ganz andere Ergebnisse zutage: Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Aktivität bedeutend niedriger, besonders in der Gruppe der bakteriellen Meningitis. Bei 18 Fällen fiel die LGOT-Aktivität unter die 5%ige untere Grenze, und in den verbleibenden 3 Fällen lag sie zwischen den beiden unteren Grenzen. Dieser Umstand läßt den Schluß zu, daß sich die Enzymaktivität keineswegs proportional zum Liquoreiweißgehalt verändert. Im allgemeinen ist die in E/mg Eiweiß berechnete Enzymaktivität um so niedriger, je höher der Eiweißgehalt des Liquors.

In 12 Fällen von bakterieller und in 5 Fällen von abakterieller Meningitis hatten wir Gelegenheit, den Krankheitsverlauf zu verfolgen. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß die Normalisierung der LGOT- und besonders der LLAP-Aktivität in E/ml bei in der

Mehrzahl der Fälle noch positiven übrigen Laboratoriums-Liquorbefunden dem klinischen Bild entsprechend erfolgte. Nach unseren Beobachtungen konnte eine Heilung in der bakteriellen Gruppe bei gesteigerter LLAP-Aktivität in keinem Fall angenommen werden. Die LLAP-Aktivität erwies sich auch als ein empfindlicher Indikator der Rezidive.

Die Veränderungen der Enzymaktivität im Verlauf der Meningitis bei einigen Kranken haben wir auch graphisch dargestellt.

Abb. 1 veranschaulicht die Resultate bei 3 Fällen von Meningokokkenmeningitis mit mildem Verlauf. Bei Fall Nr. 3 sank die Aktivität beider Enzyme binnen 6 Tagen unter die obere Grenze, doch kam es erst nach einer neuerlichen vorübergehenden Erhöhung zur endgültigen Normalisierung der LGOT-Aktivität. Eine derartige Veränderung konnte weder bei den üblichen Laboratoriumsbefunden noch bei der LLAP-Aktivität registriert werden.

Bei Fall Nr. 4 und 5 wies die Aktivität beider Enzyme im akuten Stadium eine ausgesprochen steigende Tendenz auf, und zwar neben stürmischer Senkung des Liquoreiweißwertes und ganz besonders der Liquorzellzahl. Bei Fall Nr. 4 kam es erst nach einem neuerlichen Maximum — das mit einer geringeren Zunahme der Zellzahl einherging — zur Normalisierung der LGOT-Aktivität. Erwähnt sei, daß die Meningitis bei diesem Fall in einem sehr frühen Stadium diagnostiziert werden konnte und sich das klinische Bild unter Wirkung der

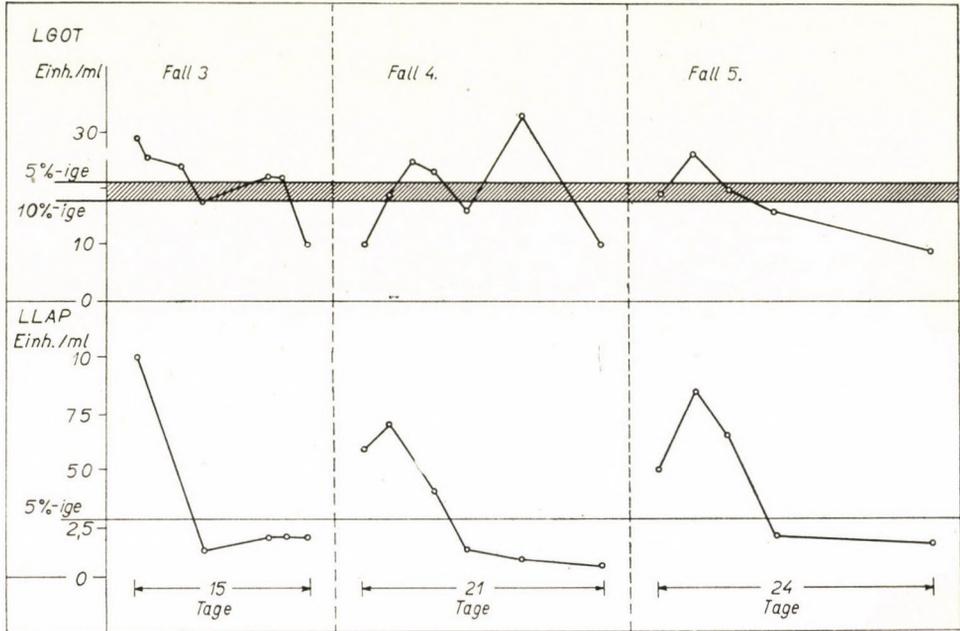


ABB. 1

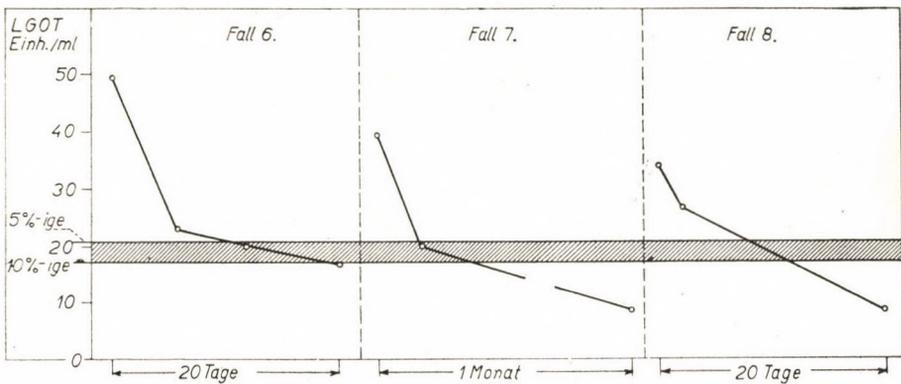


ABB. 2

energischen antibiotischen Therapie sehr rasch besserte (Abb. 1).

Bei den in Abb. 2 demonstrierten 3 sehr schweren, unter Wirkung der energischen Behandlung geheilten Fällen hat sich auch die LGOT-Aktivität normalisiert.

Im Fall Nr. 9 mit Pneumokokkenmeningitis folgte der anfänglich extrem hohen Aktivität ein jäher Abfall, und auch die übrigen Laboratoriumsergebnisse wiesen eine wesentliche Besserung auf. 5 Wochen nach der ersten Untersuchung trat ein Rückfall ein,

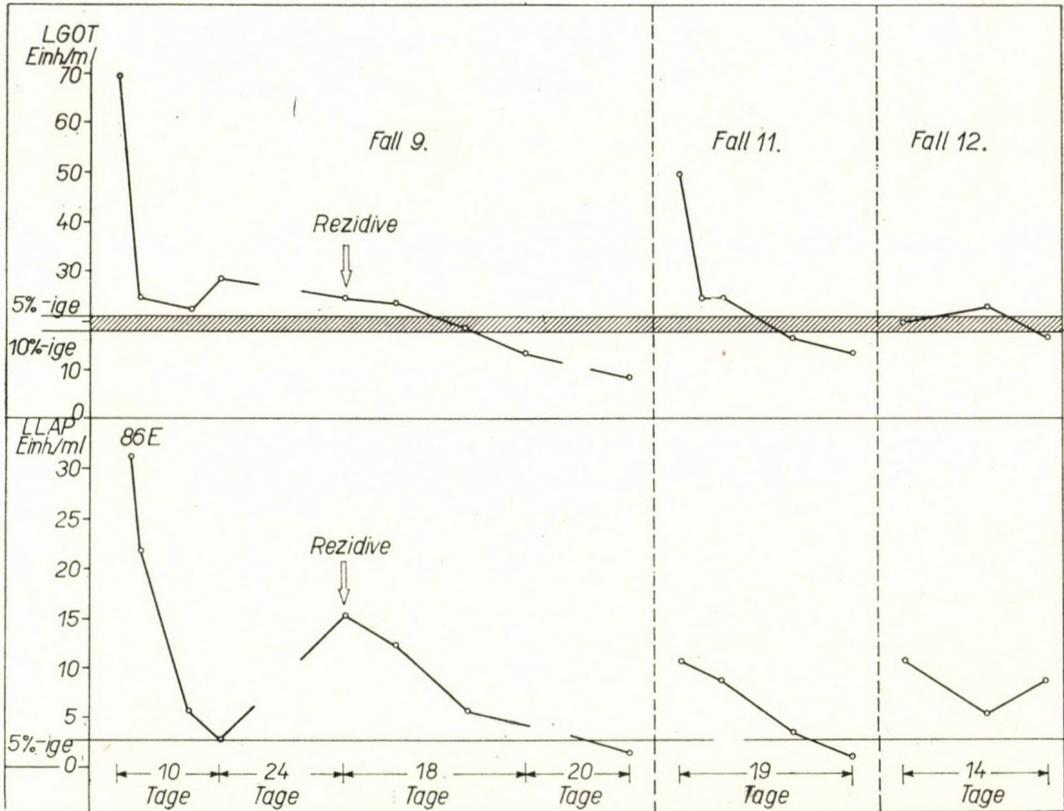


ABB. 3

die Gram-positiven Diplokokken erschienen wiederum im Liquorsediment, und auch die Zellzahl, sowie die Eiweißwerte nahmen erheblich zu. Das Rezidiv wurde auch von der LLAP-Aktivität deutlich angezeigt, wogegen keine wesentliche Änderung in der LGOT-Aktivität wahrzunehmen war. Die Heilung erfolgte erst nach vielen Wochen. Die letzte Bestimmung ergab normale Aktivität für beide Enzyme, und zwar bei pathologischer Zellzahl und pathologischem Liquoreiweißbefund (Abb. 3).

Bei Fall Nr. 11 trat die Normalisierung der LLAP-Aktivität später ein,

als diejenige der LGOT-Aktivität. Bei Fall Nr. 12 mit letalem Ausgang war die LLAP-Aktivität bis zum Exitus gesteigert. Dieser Fall erwies sich gegenüber der antibiotischen Behandlung als resistent (Abb. 3).

Bei Fall Nr. 17 mit schwerem protrahiertem Verlauf blieb die LLAP-Aktivität ständig erhöht. Nach anfänglicher Zunahme erfolgte allmählich die Normalisierung der LGOT-Aktivität. Die letzte Bestimmung ergab noch immer eine erhöhte Zellzahl und einen erhöhten Liquoreiweißgehalt (Abb. 4).

Bei Fall Nr. 18 war die LGOT-Aktivität während des ganzen Spitalauf-

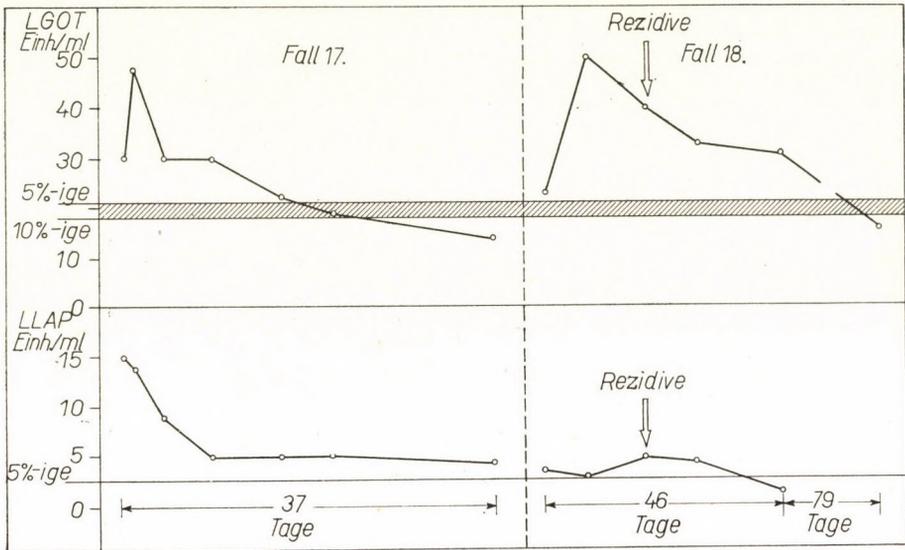


ABB. 4

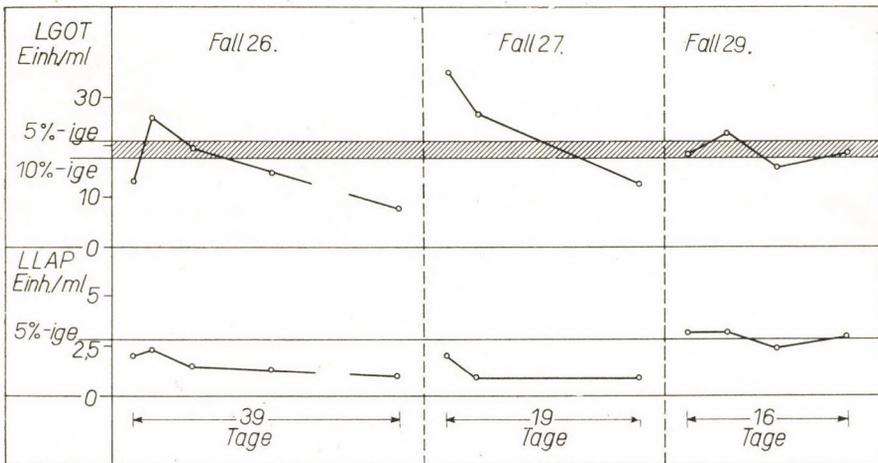


ABB. 5

enthaltenes gesteigert, ihre Normalisierung konnte erst bei der ambulato-
rischen Kontrolluntersuchung nachgewiesen werden; die Normalisierung
der LLAP-Aktivität trat bereits früher ein. Das Rezidiv wurde nur von der
LLAP-Aktivität und von der hohen

Zahl der polymorphonukleären Leukozyten angezeigt (Abb. 4).

In Abb. 5 sind 3 abakterielle Fälle demonstriert. Bei allen drei Fällen
weisen die Aktivitätskurven der beiden Enzyme parallele Veränderungen
auf. Die Normalisierung der LGOT-

Aktivität erfolgte bei Fall Nr. 26 nach einer anfänglichen Erhöhung, und bei Fall Nr. 27 allmählich. Beide Fälle erwiesen sich als benigne Erkrankungen, bei keinem von ihnen überstieg die LLAP-Aktivität die obere Grenze.

Bei Fall Nr. 29 wurde die erste Bestimmung 10 Tage nach dem Krankheitsbeginn, bereits während der Besserung vorgenommen, und bei der letzten Bestimmung konnte der Patient noch nicht als geheilt betrachtet werden. Die Aktivität beider Enzyme lag bis zum Schluß in der Nähe der Grenzwerte (Abb. 5).

BESPRECHUNG

Es ergibt sich die Frage, welche praktische Hilfe die Liquorenzymuntersuchungen dem Kliniker bieten. Die Mehrzahl der Autoren beantwortet diese Frage entweder überhaupt nicht, oder stellt sich auf einen ablehnenden Standpunkt. Um sich mit dem Problem eingehend beschäftigen zu können, muß man den Pathomechanismus der Liquorferment-Hyperaktivität näher untersuchen.

Bei akuter Meningitis ist der Plexus chorioideus lädiert und die Permeabilität der Blut-Liquorschranke somit gesteigert. Die aus dem Blut in die Kammern sickernden Eiweißstoffe, vor allem die Globulinfraktion, können auch die darin enthaltenen Enzymproteine mit sich reißen [32]. Laut ENGELHARDT-GÖLKE und Mitarb. [5] müßte dieser Mechanismus zu einer noch stärkeren Enzymaktivität

führen. Diese Auffassung ist jedoch nicht schablonmäßig für sämtliche Enzyme gültig.

Die normale SGOT- bzw. SLAP-Aktivität entspricht 0,38 bzw. 1,9 E/mg Serumeiweiß (Tabelle I). Wenn demnach eine Serumeiweißmenge in den Liquor strömt, die einen Eiweißüberschuß von 1000 mg% herbeiführt, so wird die LGOT- bzw. LLAP-Aktivität dadurch um 3,8 bzw. 19 E/ml erhöht. Hierbei handelt es sich selbstverständlich um eine sehr approximative Berechnung, bei der zahlreiche Faktoren nicht berücksichtigt werden. Dennoch zeigt sie, daß sich die Permeabilitätssteigerung der Blut-Liquorschranke auf die Aktivität der einzelnen Enzyme des Liquors nicht gleichmäßig auswirkt: Sie kann nicht einmal als eine hinreichende Voraussetzung für die Erhöhung der LGOT-Aktivität angesehen werden, wogegen sie enorme Veränderungen in der LLAP-Aktivität herbeizuführen vermag.

Nicht einmal bei Meningitis kann eine Korrelation zwischen dem Liquoreiweiß und der LLAP-Aktivität angenommen werden. Dieser Umstand weist darauf hin, daß die selektive Permeabilität der Blut-Liquorschranke sogar im entzündlichen Zustand bis zu einem gewissen Grade erhalten bleibt.

Mehrere Autoren fanden Zusammenhänge zwischen Zellzahl und Liquorenzymaktivität [6, 22]. Aber auch in dieser Frage gehen die Meinungen auseinander. Manche halten die Lymphozyten [3], andere die polymorphonukleären Leukozyten [11] für

die reichere Enzymquelle. Ohne Zweifel weisen die Zellelemente hohen Enzymgehalt auf, aber angesichts der Tatsache, daß die Untersuchungen im allgemeinen mit zentrifugiertem, zellfreiem Liquor durchgeführt werden, tragen nur die noch nicht entleerten Abbauprodukte zur Enzymaktivität des Liquors bei. Die Rolle der Formelemente wird also vom Tempo des Zellabbaus und der Resorption bzw. Inaktivierung der eine Enzymaktivität aufweisenden Abbauprodukte bestimmt. In unserem Fall Nr. 4 (Abb. 1) stieg die LGOT-Aktivität in 4 Tagen von 10 E/ml auf 25 E/ml, während die Zellzahl unterdessen um mehr als zwei Größenordnungen abnahm. In diesem Fall beruhte die Steigerung der Enzymaktivität offenbar auf den aus dem Liquor noch nicht resorbierten Abbauprodukten der Zellelemente.

Bei Meningitis und hauptsächlich bei der als Komplikation auftretenden Plexitis entwickelt sich regelmäßig ein akuter hypersekretorischer Hydrocephalus. Der mit Hyperliquorrhoe einhergehende Hydrocephalus führt zu gesteigerter LGOT-Aktivität [1, 11, 23, 25, 26]: Unter der Wirkung des erhöhten Intrakranialdrucks kann eine nennenswerte Enzymmenge aus dem Hirngewebe in den Liquor treten. In früheren Mitteilungen [25, 26] haben wir auch auf den bei Hydrocephalus entstehenden Sauerstoffmangel im Hirngewebe hingewiesen. Die Gewebshypoxie verursacht bekanntermaßen Permeabilitätssteigerung in der Zellwand [8, 14, 33], gleichzeitig wirkt sich aber die Hyp-

oxie auch auf die Blut-Liquorschranke aus, indem sie ihre Permeabilität steigert [21].

Unserer Meinung nach wird die Liquorenzymaktivität bei Meningitis gemeinsam von den erwähnten drei Faktoren, also der Permeabilitätssteigerung der Blut-Liquorschranke, den aus den Zellelementen freigesetzten Enzymmengen und der Erhöhung des Intrakranialdrucks, ausschlaggebend beeinflusst. Im Ausmaß des Effektes der einzelnen Komponenten treten Verschiebungen zutage. Mit einer Veränderung der Barriere ist vermutlich vor allem dann zu rechnen, wenn der Liquor gleichzeitig hohen Eiweißgehalt aufweist. Es kann angenommen werden, daß die bei den bakteriellen Fällen beobachtete signifikant höhere LLAP-Aktivität ebenfalls mit der gesteigerten Permeabilität der Barriere zusammenhängt. Hingegen tritt bei abakterieller Meningitis wahrscheinlich die Rolle der Zellelemente in den Vordergrund.

Es können natürlich noch weitere Faktoren an der Gestaltung des Liquorenzymspiegels beteiligt sein. Kovács [10] nimmt z. B. an, ein Teil der Aktivität stamme von den Krankheitserregern. Zahlreiche Beweise für die mit dem erhöhten Zellmetabolismus einhergehenden gesteigerten Enzymausströmung sind auch bekannt.

Aus unseren Ergebnissen geht unzweifelhaft hervor, daß die Bestimmung der Liquorenzymaktivität zur Feststellung der Meningitis oder zu einer Differenzierung der verschiedenen Meningitiden allein nicht ausreicht. Obwohl wir bei bakterieller

Meningitis im allgemeinen höhere LGOT-Werte als bei abakterieller Meningitis feststellten, war die Überdeckung so groß, daß sich die Differenz nicht signifikant gestaltete. Hingegen kann uns die signifikante Abweichung der LLAP-Aktivität zwischen den beiden Gruppen eine gewisse Hilfe in der Differentialdiagnostik bedeuten: Infolge des bereits besprochenen Pathomechanismus spricht die hohe Aktivität für bakterielle Meningitis.

In unseren früheren Mitteilungen [27, 28] brachten wir die hohe LGOT-Aktivität in der Initialphase der Meningitis mit der Schwere des Prozesses in Zusammenhang und betrachteten die im Verlauf der Erkrankung steil abfallende LGOT-Kurve als prognostisch günstig. Von einer Korrelation zwischen Liquorenzymaktivität und Krankheitszustand kann jedoch nicht die Rede sein. Die erhöhte Enzymaktivität zeigt einen pathologischen Prozeß an; je länger demnach die Erkrankung mit erhöhter Aktivität einhergeht, mit um so größerer Wahrscheinlichkeit ist mit einer bleibenden Schädigung der Gehirns substanz zu rechnen. Hierbei handelt es sich selbstverständlich um einen völlig qualitativen Zusammenhang. Es bleibt unter anderen unberücksichtigt, daß die Fermentaktivität des Liquors durch zahlreiche Faktoren gesteigert wird und die Auswirkung der einzelnen Faktoren auf die Prognose recht verschieden ist. Die Aussichten der Heilung ohne Residualsymptome werden z. B. zweifellos von der infolge der anhaltenden Bar-

riereläsion andauernd erhöhten Liquorfermentaktivität stärker verringert, als von einer durch die Formelemente herbeigeführten, gesteigerten Enzymaktivität, die als die Folge eines mechanischen Prozesses zu betrachten ist.

Infolge ihrer bereits erwähnten Rolle in der Differentialdiagnostik erblicken wir die große Wichtigkeit der LLAP-Bestimmung eben darin, daß ihre stark erhöhte Aktivität auf einen konkreten Pathomechanismus hinweist. Ein ähnliches Verhalten wäre prinzipiell natürlich bei jedem Enzym zu erwarten, bei dem — ähnlich der LAP — eine Abweichung zwischen Serum- und Liquoraktivität besteht.

Unsere Erörterungen beruhen auf zahlreichen hypothetischen Elementen, die nur durch Untersuchungen an einem größeren Krankenmaterial geklärt werden könnten, wobei auch die katamnestiche Untersuchung erforderlich wäre.

*

Wir danken der Laborassistentin Frl. T. DOBROVOLNI für die technische Durchführung der Untersuchungen.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Glutaminsäure-Oxaloesigsäure-Transaminase-Aktivitätsbestimmungen im Liquor vor 32 Patienten mit Meningitis durchgeführt. Bei bakterieller Meningitis konnte in der akuten Phase eine erheblich gesteigerte

gerte Enzymaktivität sozusagen ausnahmslos nachgewiesen werden. Ähnliche Resultate ergab auch die im Liquor bei 17 von den obigen Fällen vorgenommene Leucin-Amino-peptidasebestimmung.

Wurde die Liquorenzymaktivität auf E/mg Liquoreiweiß bezogen, so war festzustellen, daß sich der Enzymgehalt im entzündlichen Liquor verhältnismäßig stark verminderte.

Im Verlauf der Entzündung wies die Enzymaktivität des Liquors eine Paralleltät mit dem klinischen Bild auf, ihre Normalisierung trat früher ein als diejenige der Zellzahl und der Eiweißkörper.

Die die gesteigerte Fermentaktivität herbeiführenden Faktoren sowie die praktische Bedeutung der Liquorenzymaktivitätsbestimmungen wurden besprochen.

SCHRIFTTUM

1. ARONSON, S. M., SAIFER, A., PERLE, G., VOLK, B. W.: Cerebrospinal Fluid Enzymes in Central Nervous System Lipidoses. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **97**, 331 (1958).
2. BRATTON, A. C., MARSHALL, E. K.: A new Coupling Component for Sulfanilamide Determination. J. biol. Chem. **128**, 537 (1939).
3. COLLING, K. G., ROSSITER, R. I.: Alkaline and Acid Phosphatase in Cerebrospinal Fluid. Canad. J. Res. (E), **28**, 56 (1950).
4. ENGELHARDT-GÖLKE, A., LÖBEL, R., SEITZ, W., WOLLER, I.: Über das Verhalten und die Herkunft glykolytischer Serumenzyme beim Menschen und ihre diagnostische Bedeutung. Klin. Wschr. **36**, 462 (1958).
5. ENGELHARDT-GÖLKE, A., FRICK, E., SCHRADER, A., STUHLFAUTH, K.: Untersuchungen über Vorkommen und Eigenschaften von Enzymen und Coenzymen des KH-Stoffwechsels im Liquor cerebrospinalis. Klin. Wschr. **36**, 580 (1958).
6. GREEN, J. B., OLDEWURTEL, H., O'DOHERTY, D. S., FORSTER, F. M., SANCHEZ-LONGO, L. P.: Cerebrospinal Fluid Glutamic Oxalacetic Transaminase Activity in Neurologic Disease. Neurology (Minneapolis) **7**, 313 (1957).
7. GREEN, J. B., OLDEWURTEL, H. A., O'DOHERTY, D. S., FORSTER, F. M.: Cerebrospinal Fluid Transaminase and Lactic Dehydrogenase Activities in Neurologic Diseases. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **80**, 148 (1958).
8. HAUSS, W. H., GERLACH, U., SCHÜRMEYER, E.: Über die Pathogenese und die klinische Bedeutung der Hyperfermentämie. Dtsch. med. Wschr. **83**, 1310 (1958).
9. KARMEN, A., WROBLEWSKI, F., LA DUE, J. S.: Transaminase Activity in Human Blood. J. clin. Invest. **34**, 126 (1955).
10. KOVACS, E.: Nucleases in Cerebrospinal Fluid. II. Desoxyribonuclease in Health and Disease. J. Pediat. **45**, 569 (1954).
11. LARON, Z., KOWADLO, A.: Activity of Acid Phosphatase in the Cerebrospinal Fluid of Children. J. Pediat. **59**, 56 (1961).
12. LIEBERMAN, J., DAIBER, O., DULKIN, S. I., LOBSTEIN, O. E., KAPLAN, M.: Glutamic Oxalacetic Transaminase in Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients with Cerebrovascular Accidents. New Engl. J. Med. **257**, 1201 (1957).
13. MIYAZAKI, M.: Glutamic Oxalacetic Transaminase in Cerebrospinal Fluid. J. nerv. ment. Dis. **126**, 169 (1958).
14. MÖLBERT, E.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Leberparenchym bei akuter Hypoxie. Klin. Wschr. **34**, 928 (1956).
15. MYERSON, R. M., HURWITZ, J. K., SALL, TH.: Serum and Cerebrospinal Fluid Transaminase Concentrations in Various Neurologic Diseases. New Engl. J. Med. **257**, 273 (1957).
16. NYDICK, I., TANG, J., STOLLERMAN, H., WROBLEWSKI, F., LA DUE, J. S.: The Influence of Rheumatic Fever on Serum Concentrations of the Enzyme, Glutamic Oxalacetic Transaminase. Circulation (N.Y.), **12**, 795 (1955).
17. Poddine, G., Ciaccheri, G., Castellano, G.: Comportamento delle transaminasi glutammico-ossalaceticae

- glutammico-piruvica nella meningite purulenta dell'infanzia. *Aggiorn. pediat.* **11**, 311 (1960).
18. Poddine, G., Ciaccheri, G.: Comportamento delle transaminasi e della latticodeidrogenasi nel sangue e nei liquori di bambini affetti da malattie del sistema nervoso. *Aggiorn. pediat.* **11**, 409 (1960).
 19. Reitman, S., Frankel, S.: A Colorimetric Method for Determination of Serum Glutamic Oxalacetic and Glutamic Pyruvic Transaminase. *Amer. J. clin. Path.* **28**, 56 (1957).
 20. Shima, N.: Transaminaseaktivität im Säuglings- und Kindesalter. *Paediat. Univ. Tokyo*, 1960, Nr. 4, 25.
 21. Slobody, B. L., Yang, D. C., Lending, M., Borrelli, F., Tyree, M.: Effect of Severe Hypoxia on Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier. *Amer. J. Physiol.* **190**, 365 (1957).
 22. Stern, K., Cullen, A. M., Barber, V. T., Richer, R.: Peptidases in the Cerebrospinal Fluid. *Canad. med. Ass. J.* **63**, 473 (1950).
 23. Szabó, L., Szabados, T., Eck, H. E.: Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase-Bestimmungen im Säuglings- und Kindesalter. I. Untersuchungen im Zusammenhang mit Hydrocephalus. *Acta paediat. hung.* **1**, 199 (1960).
 24. Szász, G.: Glutaminsav-oxálecetsav transaminase meghatározások újszülött-, csecsemő- és gyermekkorban serumban és liquorban. *Gyermekgyógy. (Budapest)* **12**, 65 (1961).
 25. Szász, G.: Die Bedeutung der Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminasebestimmungen im Säuglings- und Kindesalter bei zu Degeneration führenden Erkrankungen des Nervensystems. 2nd int. Congr. ment. Retard., Wien 1961; *Excerpta med., Int. Congr. Series Nr.* 43., No. 23.
 26. Szász, G.: Glutaminsav-oxálecetsav transaminase meghatározások csecsemő és gyermekkori ideggyógyászati megbetegedésekben. I. Meghatározások sacér, chorea rheumatica és hydrocephalus esetén. *Ideggyógy. Szle. (Budapest)*, **14**, 274 (1961).
 27. Szász, G.: The importance of Glutamic-Oxalacetic Transaminase Determinations in Infancy and Childhood in the Prognosis of Some Diseases of the Central Nervous System. 7th int. Congr. Neurol., Rome, 1961. *Excerpta med., Int. Congr. Ser. No. 38., No. 100.*
 28. Szász, G.: Glutaminsav-oxálecetsav transaminase meghatározások csecsemő és gyermekkori ideggyógyászati megbetegedésekben. II. A liquor enzymaktivitásának alakulása meningitis lefolyása alatt. *Ideggyógy. Szle. (Budapest)* **14**, 304 (1961).
 29. Szász, G.: A leucin-aminopeptidase és meghatározásának jelentősége a klinikai diagnosztikában. *Orv. Hetil. (Budapest)* **103**, 969 (1962).
 30. Szász, G., Kozák, É.: Photometriás ultramikro-eljárás a serum leucin-aminopeptidase aktivitásának meghatározására. A fiziológias aktivitás értéktartománya. *Orv. Hetilap (Budapest)*. **103**, 971 (1962).
 31. Wakim, K. G., Fleisher, G. A.: The Effect of Experimental Cerebral Infarction on Transaminase Activity in Serum, Cerebrospinal Fluid and Infarcted Tissue. *Proc. Mayo Clin.* **31**, 391 (1956).
 32. Wroblewski, F.: The Mechanism of Alteration in Lactic Dehydrogenase Activity of Body Fluids. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **75**, 322 (1958).
 33. Zierler, K. R.: Movement of Aldolase from Excised Rat Diaphragm. *Amer. J. Physiol.* **185**, 1 (1956).

G. Szász,

Üllői-út 86

Budapest VIII., Ungarn