Enzymaktivitätsbestimmungen im Kindesalter

IV. β-Glucuronidase im Serum und Harn beim nephrotischen Syndrom

Von

G. Szász, Zsuzsa Czirbesz und P. Csáki

Universitätskinderklinik Frankfurt a. M., Heim Pál-Kinderkrankenhaus, Budapest, und Biometrische Abteilung des Mathematischen Forschungsinstituts der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest

(Eingegangen am 17. Januar 1964)

Unlängst referierten wir auf Grund mehrjähriger Beobachtungen über die Serum-Transaminase- und Leucin-Aminopeptidase-Aktivität bei nephrotischen Kindern. Die bei einem beträchtlichen Teil unserer Patienten beobachtete erhöhte Enzymaktivität war nicht für die aktive Phase des Nephrose-Syndroms charakteristisch: in der Mehrzahl der Fälle stellten wir anläßlich der bei Erkrankungsbeginn bzw. nach Auftreten von Rezidiven vorgenommenen Untersuchungen normale oder nur wenig erhöhte Enzymaktivität fest [13, 15, 16, 17]. Angesichts unserer Ergebnisse setzten wir voraus, daß im Zustandekommen und in der Aufrechterhaltung der pathologischen Enzymaktivität nicht der Niere, sondern der Leber die ausschlaggebende Rolle zufällt.

Bei den längere Zeit krankhafte Enzymaktivität aufweisenden Patienten traten die charakteristischen Symptome des Nephrose-Syndroms früher oder später in den Hintergrund oder verschwanden auch ganz, während zugleich die Enzymaktivität im allgemeinen unverändert gesteigert blieb. Nach dem heutigen Stand der klinischen Enzymologie muß angenommen werden, daß bei diesen Patienten ein Leberprozeß vorhanden ist, und zwar auch dann, wenn klinisch eine Leberschädigung nur bei wenigen nachgewiesen werden kann.

Zur näheren Umgrenzung der tatsächlich zum Ablauf kommenden Prozesse schien es zweckmäßig, unsere Untersuchungen durch weitere Enzymbestimmungen zu ergänzen. Am geeignetsten erachteten wir zu diesem Zweck die β-Glucuronidasebestimmung.

Die Bedeutung der β-Glucuronidase in der Diagnostik der internistischen Erkrankungen ist erst vor einigen Jahren erkannt und in ihren Einzelheiten bisher nicht völlig geklärt worden. Als sehr wahrscheinlich darf angenommen werden, daß der Enzymüberschuß im Serum bei der überwiegenden Mehrzahl der gesteigerte β-Glucuronidase-Aktivität verursachenden Erkrankungen aus der Leber stammt [4, 10, 12]. Auf eine enge Beziehung zwischen der β-Glucuronidase-Aktivität im Serum und den in der Leber vor sich gehenden Stoffwechselprozessen deutet der Umstand, daß die β-Glucuronidase-Akti-

vität im Serum bei dekompensiertem Diabetes mellitus stark erhöht ist [1]. Ebenso gelang es neuerdings, einen Zusammenhang zwischen dem Fettstoffwechsel und der β-Glucuronidase-Aktivität zu ermitteln [7].

In vorliegender Mitteilung wollen wir die Ergebnisse unserer β-Glucuronidaseuntersuchungen im Serum und Harn von nephrotischen Kindern bekanntgeben. Wir verfolgten zwei Absichten: 1. festzustellen, wie sich die Nephrose auf die β-Glucuronidase-Aktivität auswirkt; 2. klarstellen, wie sich die β-Glucuronidase in denjenigen Fällen verhält, in denen die anderen Enzyme pathologische Aktivität zeigen.

Unteruchungsmaterial und Methoden

Die Untersuchungen wurden an 33 nephrotischen Kindern vorgenommen, bei denen wir im Verlauf von 12 Monaten die β-G-Aktivität im Serum insgesamt in 203 Fällen und bei 15 Kindern im Harn in insgesamt 37 Fällen bestimmten. Zugleich mit der β-G wurde praktisch in sämtlichen Fällen auch die GOT-, GPT-, LAP- und APh-Aktivität bestimmt.*

Die therapeutischen Richtlinien sowie die außer den Enzymuntersuchungen durchgeführten sonstigen Laboruntersuchungen haben wir in einer früheren Mitteilung erörtert [16].

Bei der β-G-Aktivitätsbestimmung benutzten wir Phenolphthaleinglucuronid als Substrat; als β-G-Einheit betrachteten wir diejenige Aktivität von 1000 ml Untersuchungsmaterial, die innerhalb von 60 min bei 50°C 1 μM Phenolphthalein erzeugt. Die Methodik [19] ebenso wie die bei LAP angewendete [14] beschrieben wir schon an anderer Stelle. Die Transaminasen wurden nach Reitman und Frankel [11], die APh nach King und Armstrong [8] bestimmt und die beobachtete Aktivität in den von den Autoren benutzten Einheiten angegeben.

Die Vorbehandlung des Harns für die Enzymbestimmungen haben wir früher ausführlich beschrieben [20.] Bei der Errechnung der Tagesausscheidung der einzelnen Enzyme und dem Nachweis der im Plasmavolumen enthaltenen Gesamtmenge wurde berücksichtigt, auf wieviele ml Untersuchungsmaterial sich die Einheit bezieht. Das Plasmavolumen nahmen wir einheitlich als 5% des Körpergewichtes an [4].

Zur Feststellung des Effektes der Enzymurie auf die Serumaktivität führten wir die sog. korrigierte Serumaktivität ein, die auf Grund folgender Formel bestimmt wurde:

$$A_k = \frac{(a+b) - \frac{q}{100}(a+b)}{c}, \text{ wo}$$

A_k = die korrigierte Serumaktivität,
A = die gemessene Serumaktivität,
$a\ (= A \cdot c)$ = die im Gesamtserum enthaltene Enzymmenge,
b = die Enzymausscheidung in 24 Stunden,
c = die Gesamtserummenge (5% des Körpergewichtes) und
q = die durchschnittliche tägliche normale Enzymausscheidung im Prozentsatz der im Gesamtserum enthaltenen Menge bedeutet.

Zu der im Gesamtserum enthaltenen Enzymmenge geben wir somit die vorherige 24stündige Enzymausscheidung hinzu. Von der auf diese Weise gewonnenen Zahl ziehen wir soviel % ab, als unter physiologischen Bedingungen die tägliche durchschnittliche Enzymausscheidung im Prozentsatz der im Gesamtserum enthaltenen

* Abkürzungen: β-G = β-Glucuronidase; LAP = Leucin-Aminopeptidase; GOT = Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase; GPT = Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase; APh = alkalische Phosphatase.

Tabelle I

			Anzahl der Fälle	Mittelwert	5%ige Grenze
Serum	β-G	E/1000 ml	51	67	37—120
	LAP	E/ml	117	135	100—180
	GOT	E/ml	244	26	17— 40
	GPT	E/ml			— 35
	APh	E/100 ml			— 25
Harn	β-G	E/1000 ml	19	20	5— 76
		E/die	17	14	4— 50

Menge ausmacht (was bei β-G 18,7% ergab [20]), und dieses Ergebnis dividieren wir durch die Serummenge. Eine korrigierte Serumaktivität wäre hiernach dann zu beobachten, wenn das Enzym in den vorangegangenen 24 Stunden nur in physiologischer Menge mit dem Harn ausgeschieden wäre. Im Text und in den Abbildungen zeigen die Pfeile von der beobachteten Aktivität in Richtung der korrigierten Aktivität.

Ergebnisse

Die physiologische Aktivität der einzelnen Enzyme zeigen die in Tabelle I zusammengefaßten charakteristischen Zahlenangaben. Die statistische Auswertung der normalen β-G-Aktivität haben wir in Ermanglung von entsprechendem Untersuchungsmaterial bislang nicht vorgenommen; die in Tabelle I angeführten Angaben beziehen sich auf erwachsene Männer. Die Identifizierung hielten wir für zulässig, weil zwischen den Normalwerten von erwachsenen Männern und Kindern nach unseren bisherigen Beobachtungen kein wesentlicher Unterschied besteht und im übrigen auch die physiologische LAP-Aktivität bei Männern und Kindern übereinstimmt [18]. Die obere Grenze der normalen GPT- und APh-Aktivität wurde auf empirischer Grundlage bestimmt.

Beim Harn gaben wir außer der auf die Einheit des Untersuchungsmaterials bezogenen Aktivität auch die 24stündige normale β-G-Ausscheidung an. Wir hielten es nicht für nötig, uns mit der normalen Harnaktivität der anderen Enzyme zu beschäftigen, da wir uns mit diesen an anderer Stelle bereits ausführlich befaßt haben [20].

Nach unseren Beobachtungen wird die Enzymausscheidung im eiweißfreien Harn, ja selbst bei schwacher Proteinurie von der extrem hohen Serumaktivität nicht beeinflußt. Bei einem 2 Jahre alten Knaben (Dg.: Leberzirrhose unbekannter Ätiologie) stellten wir bei einer Serum-β-G-Aktivität von 1200 E eine Tagesausscheidung von 10 E fest, was lediglich

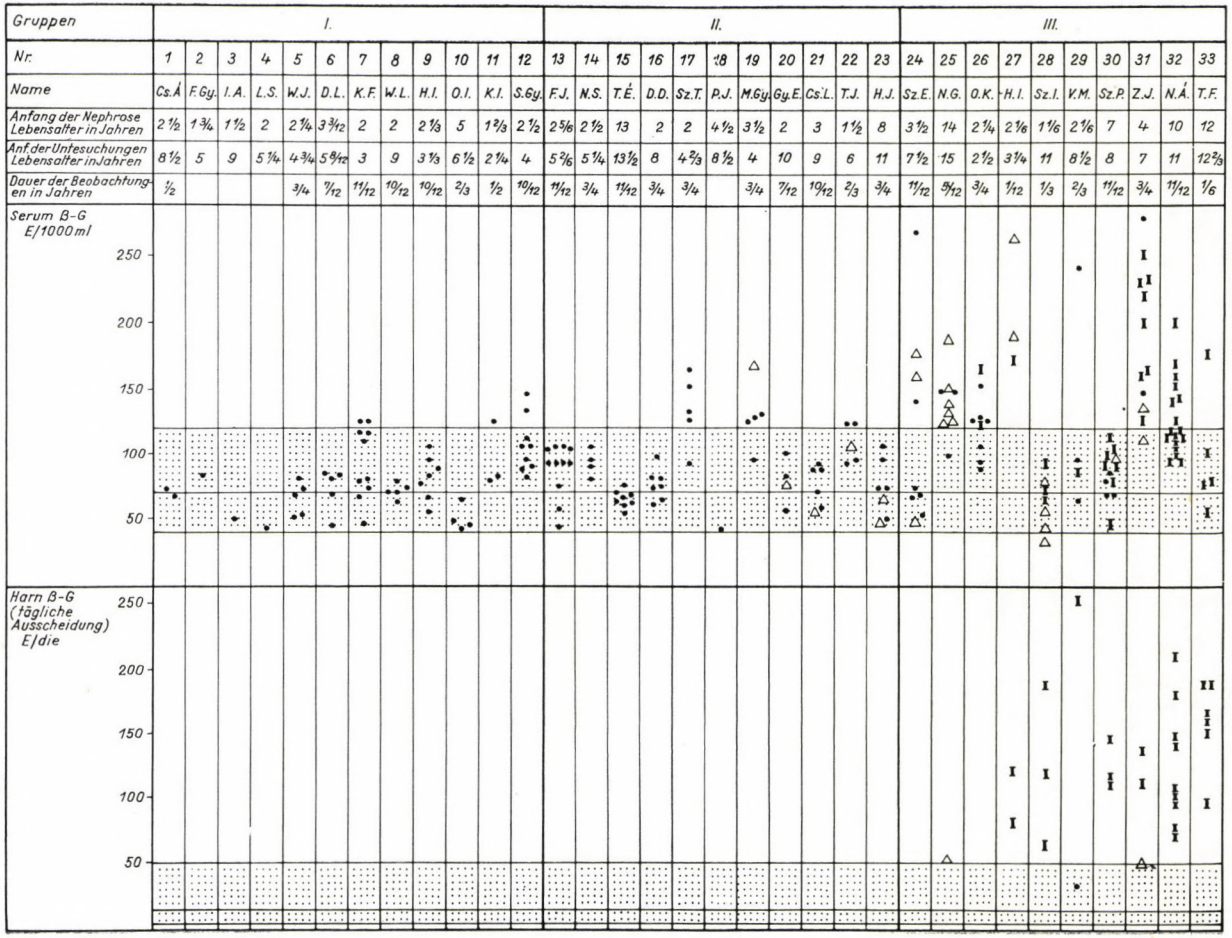
Gruppen
I.
II.
III.
Nr.
Name
Anfang der Nephrose Lebensalter in Jahren
Anf. der Untesuchungen Lebensalter in Jahren
Dauer der Beobachtungen in Jahren
Serum β-G E/1000 ml
Harn β-G (tägliche Ausscheidung) E/die
250
200
150
100
50

Abb. 1

1,5% der im Gesamtserum enthaltenen Enzymmenge ausmacht.

Sämtliche bei nephrotischen Kindern durchgeführten β-G-Bestimmungen sind in Abb. 1 zusammengefaßt. Im oberen Teil der Abbildung ist die Serumaktivität angegeben, darunter die tägliche β-G-Ausscheidung. Die Linie, die in der den physiologischen Wertbereich anzeigenden dunklen Zone verläuft, entspricht dem Mittelwert der Kontrollgruppe.

Das Untersuchungsmaterial schlüsselten wir in 3 Gruppen auf. Bei den 12 Kindern der I. Gruppe war der Harn während der Untersuchungsdauer stets eiweißfrei, in der II. Gruppe kam minimale bis zu mäßig gesteigerte Proteinurie vor, bei den Kindern der III. Gruppe sahen wir ausnahmslos ein ausgeprägtes Rezidiv, zum Teil auch mehrmals. Ganz allgemein progredieren die Fälle in der Richtung 1 → 33; bei der Beurteilung berücksichtigten wir in erster Linie die Eiweißausscheidung. Die leeren Ringe zeigen die bei eiweißfreiem Harn bzw. bei mäßiger Proteinurie, die durchstrichenen Ringe die bei stärkerer Proteinurie durchgeführten Untersuchungen an. Die ausgeprägten Rezidive bezeichneten wir mit schwarzen Punkten; in diesen Fällen betrug die tägliche Eiweißausscheidung 1—18 g.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Aktivitäten der Serum-β-G und den anderen bisher untersuchten Enzymen bei nephrotischen Kindern tritt bereits in Abb. 1 deutlich in Erscheinung. Die Transaminase und LAP-Aktivitäten waren in der großen Mehrzahl der Fälle nicht im aktiven Stadium der Nephrose gesteigert. Demgegenüber sahen wir erhöhte β-G-Werte vor allem gerade bei denjenigen Kindern, bei welchen die charakteristischen Symptome der Nephrose im Vordergrund standen. Innerhalb der I. Gruppe beobachteten wir lediglich bei 3 Kindern insgesamt 5mal, d. h. bei nicht ganz 10% der Bestimmungen schwach gesteigerte β-G-Aktivität. In der II. Gruppe erhielten wir ähnlicherweise bei 3 Kindern insgesamt 10mal [16%] pathologische Werte, wobei die Maxima schon etwas höher lagen. In der III. Gruppe kam bei 8 von 10 Kindern pathologische β-G-Aktivität im Serum vor, d. h. bei nahezu 50% sämtlicher Bestimmungen.

Innerhalb der III. Gruppe sind die Zusammenhänge indessen nicht mehr so einfach. Die schwere Proteinurie und die maximale β-G-Aktivität im Serum traten bei den einzelnen Fällen keineswegs gleichzeitig zutage. Weiterhin stellten wir die höchste Aktivität nicht bei den schwersten Fällen (Nr. 32 und 33) fest. Endlich vermochten wir bei 2 verhältnismäßig schweren Fällen (Nr. 28 und 30) überhaupt keine erhöhte Aktivität im Serum nachzuweisen.

Im Harn war der Zusammenhang eindeutiger: bei einer Eiweißausscheidung unter 1 g stimmte die β-G-urie praktisch mit den Werten der nicht nephrotischen Kontrollgruppe überein, während sie sich über 1 g stark signifikant von diesen unterschied ($t = 6{,}45$, $p < 0{,}001$) [20]. Dementsprechend stellten wir pathologische β-G-Ausscheidung nur

in der III. Gruppe und auch hier nur bei stärkerer Proteinurie fest. Die Korrelation zwischen der β-G-Ausscheidung und der Proteinurie ist bedeutend ($n = 28$, $r = 0{,}66$, $p < 0{,}001$), indessen bei weitem nicht funktionell (Abb. 2). Fernerhin unter-

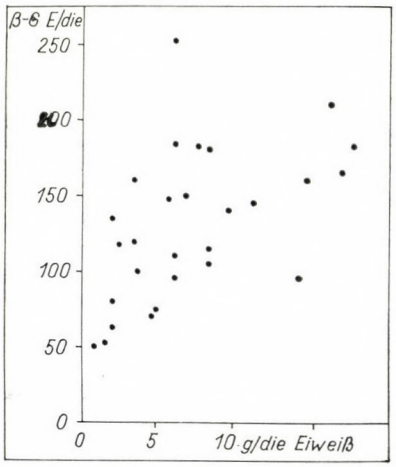

Abb. 2

suchten wir die Beziehungen zwischen der Serumaktivität von β-G und der anderen Enzyme. Die β-G- und die zugehörigen LAP-, GOT-, GPT- bzw. APh-Werte zeigen die Abb. 3, 4, 5 und 6, während die Korrelationskoeffizienten (r) in Tabelle II angegeben sind. Der Zusammenhang erwies sich als überraschend locker, ja die β-G- und APh-Aktivität ist praktisch ganz unabhängig voneinander; am höchsten ist der Korrelationskoeffizient zwischen β-G und LAP.

Auf Grund der niedrigen Korrelation ist anzunehmen, daß die in den verschiedenen Krankheitsphasen anwesenden, eventuell verschieden gerichteten Zusammenhänge einander kompensieren und die festgestellten Korrelationskoeffizienten deshalb so niedrig waren. Schon aus diesem Grunde schien es lohnend, bei den einzelnen Fällen neben der β-G-Aktivität auch die anderen Enzyme zu verfolgen.

Bei den *Fällen Nr. 1—4* ist die Nephrose klinisch als geheilt zu betrachten, seit mehr als 2 Jahren sind diese Patienten auch ohne Hormontherapie symptomfrei. Interessant am Fall Nr. 4 ist, daß die β-G-Aktivität trotz der ausgeprägten Leberzirrhose normale Werte ergibt, ja sogar eher gesunken ist (43 E); ebenso normal ist auch die Aktivität der anderen Enzyme, allein die GOT zeigt pathologische Werte (85 E), während der Serumgesamteiweißwert zugleich nur 4,7 g% und hiervon der Gammaglobulinwert 2,3 g% beträgt. Zwei Monate nach unseren Untersuchungen starb das Kind. Das makroskopische und histologische Bild der Niere entsprach beruhigter Lipoidnephrose. Die Leber war verkleinert und von massi-

Tabelle II

	β-G—LAP	β-G—GOT	β-G—GPT	β-G—APh
n	200	200	196	184
r	0,23	0,16	0,18	−0,01
p	<0,01	<0,05	<0,05	>0,5

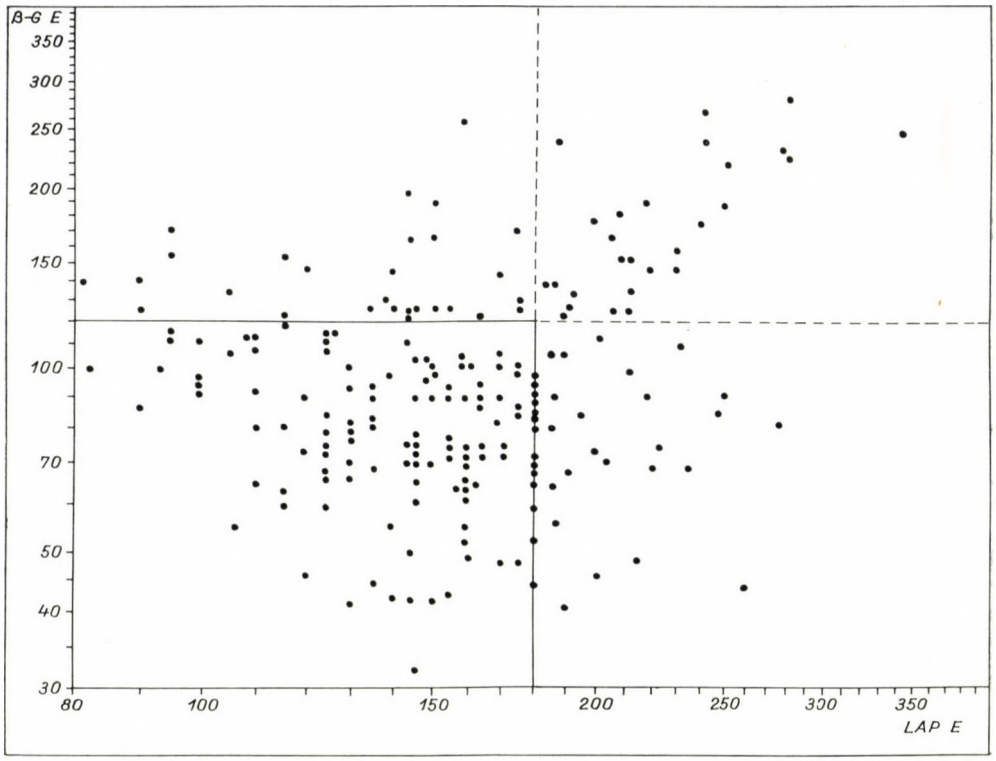

Abb. 3

ver Konsistenz, sie schien auch makroskopisch einen hohen Fettgehalt aufzuweisen. Das histologische Bild zeigte neben schwerer subakuter Zirrhose allgemeine großtropfige fettige Degeneration.*

Im *Fall Nr. 5* war die LAP-Aktivität im Verlauf der in den letzten 30 Monaten vorgenommenen 17 Bestimmungen permanent pathologisch (175—235 E, Durchschnitt 200 E). Die APh-Aktivität lag zwischen 23 und 29 E, also zwischen der oberen Grenze des Normalen und dem leicht Krankhaften; gleichzeitig erwiesen sich die Werte der Transaminasen und der β-G-Aktivität als völlig normal; ebensowenig beobachteten wir Bromsulphaleinretention, und der Harn ist seit 2 Jahren eiweißfrei.

* Für die freundliche Überlassung der histologischen Untersuchungsergebnisse danken wir Herrn Dr. L. Király.

Beim *Fall Nr. 6* ist der Harn seit 3 Jahren eiweißfrei, vor 1 1/2 Jahren ist wegen portaler Zirrhose die Splenektomie ausgeführt worden. Die extrem hohen Transaminasewerte (über 1000 E) sanken rasch nach der Operation, seither entspricht die Enzymaktivität der ausgebildeten jedoch keine wesentliche Progression zeigenden Zirrhose (GOT 36—50 E, GPT 35—50 E, LAP 195—280 E, APh 24—39 E). Die β-G-Aktivität ist dagegen völlig normal.

Fall Nr. 7 ist seit mehr als 12 Monaten symptomfrei und bekommt in den letzten 3 Monaten Prednisolon nur noch zweiwöchentlich. Die Transaminase-Aktivität war bei 10 von 12 Bestimmungen pathologisch (GOT 30—300 E, durchschnittlich 87 E; GPT 11—450, durchschnittlich 114 E). Die β-G-Aktivität war nur in 2 Fällen schwach erhöht, das erste Mal mit

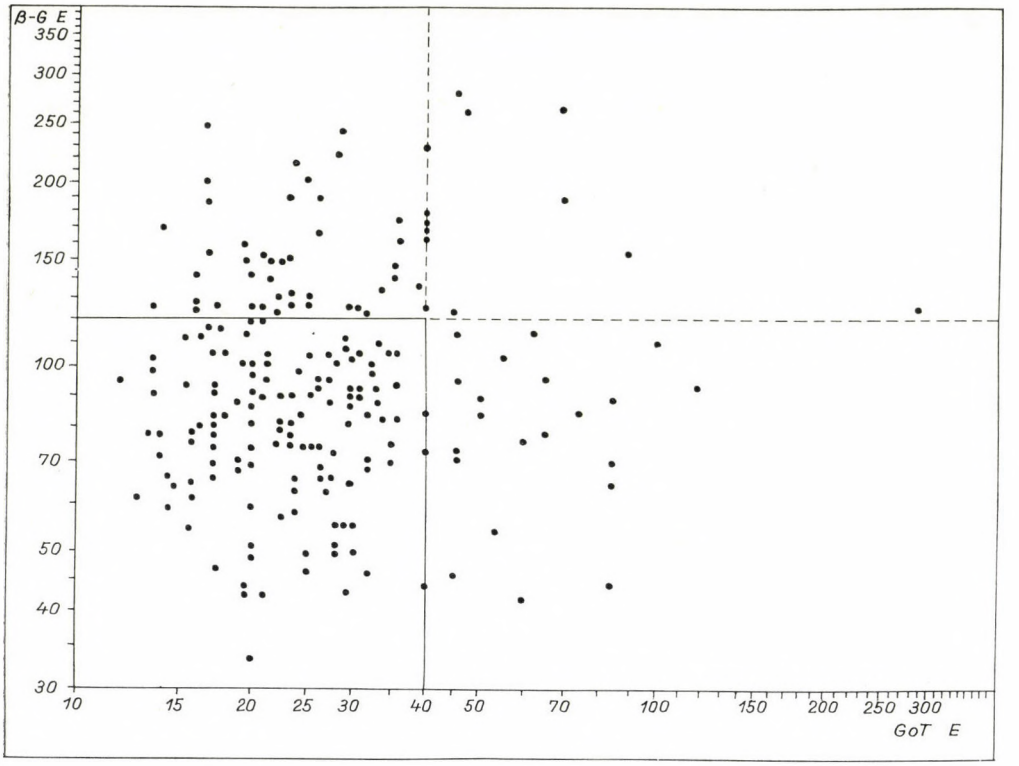

Abb. 4

normaler, das zweite Mal mit stark erhöhter Transaminase-Aktivität; zu diesem Zeitpunkt ermittelten wir den einzigen pathologischen LAP-Wert (205 E). Eine Leberveränderung war nicht nachweisbar; Bromsulphaleinretention trat nicht zutage.

Beim *Fall Nr. 8* ist der Harn seit 18, beim *Fall Nr. 9* seit 12 und beim *Fall Nr. 10* seit 15 Monaten eiweißfrei; sämtliche Enzymaktivitäten sind normal, mit Ausnahme der beim Fall Nr. 9 anläßlich der letzten Untersuchung festgestellten pathologischen Transaminasewerte (GOT 55 E, GPT 75 E).

Im *Fall Nr. 11* war der Harn seit 6 Monaten, im *Fall Nr. 12* seit 2 Monaten eiweißfrei, als wir die erste mäßig erhöhte β-G-Aktivität beobachteten. Späterhin fanden wir nur beim Fall Nr. 12 noch einmal leicht erhöhte β-G-Aktivität, während zugleich die Aktivität der anderen Enzyme in beiden Fällen bis zuletzt innerhalb der Grenzen des Normalen blieb.

Bei 5 der 12 Fälle der I. Gruppe wurde der β-G-Wert je einmal auch im Harn bestimmt. Die Fälle Nr. 3, 5, 6 und 10 schieden sämtliche Enzyme in normaler Menge aus. Beim Fall Nr. 8 war die β-G-Tagesausscheidung nahe der oberen Grenze des Normalwertes. Die korrigierte Serumaktivität blieb indessen auch so ganz normal (43 → 62 E).

Bei den *Fällen Nr. 13* und *14* konnte lediglich jeweils einmal, bei den *Fällen Nr. 15* und *16* dagegen mehrmals Eiweiß in Spuren im Harn nachgewiesen werden; klinisch sind sie in verhältnismäßig gutem Zustand. Die Aktivität der β-G- und ebenso der anderen Enzyme ist normal, nur beim Fall Nr. 14 beobachteten wir schwach erhöhte LAP-Werte (180—190 E).

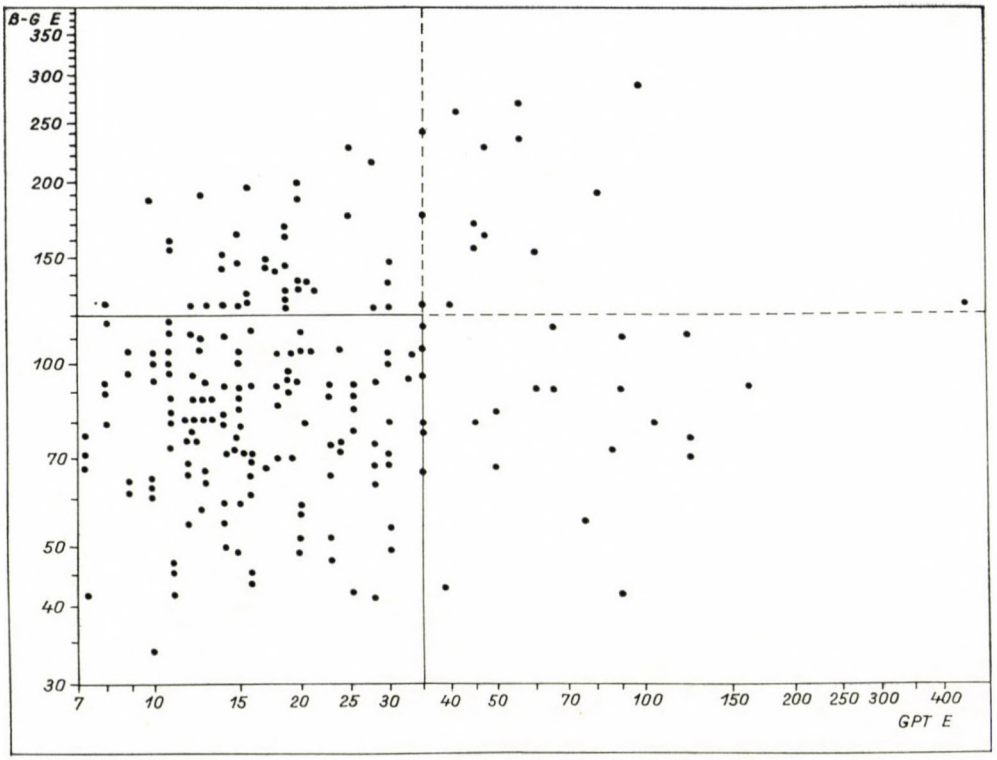

Abb. 5

Beim *Fall Nr. 17* fanden wir nur anläßlich der ersten beiden Bestimmungen eine minimale Eiweißmenge in Harn. 4 der 5 β-G-Werte waren pathologisch. Die β-G-Aktivität zeigt einen gewissen Zusammenhang mit der der anderen Enzyme: zugleich mit dem einzigen physiologischen β-G-Wert war auch die Aktivität der übrigen Enzyme normal, während bei den anderen Bestimmungen auch die Transaminasen und die LAP pathologisch waren. β-G-Ausscheidung und Bromsulphaleinausscheidung ergaben normale Werte.

Beim *Fall Nr. 18.* stellten wir in den letzten 3 Jahren bei jeder Gelegenheit — insgesamt 11mal — pathologische Transaminasewerte fest (GOT 60—440 E, durchschnittlich 188 E; GPT 90—240 E, durchschnittlich 170 E), dagegen war die LAP- und APh-Aktivität stets normal. Bei der einzigen β-G-Bestimmung ermittelten wir einen normalen, ja eher herabgesetzten Wert, und zwar bei schwacher Proteinurie und normaler Bromsulphaleinausscheidung. Gleichzeitig: GOT 60 E, GPT 90 E, LAP 150 E, APh 14 E.

Fall Nr. 19 entleerte bei der ersten Untersuchung täglich 0,3 g Eiweiß; die β-G-Aktivität ergab 168 E. Später war Eiweiß im Harn nicht nachzuweisen, die β-G-Werte waren schwach erhöht bzw. zuletzt schon normal. Die anderen Enzyme zeigten normale Aktivität, den beim erstenmal wahrgenommenen GOT-Wert (40 E) ausgenommen. Die β-G im Harn war gleichfalls normal.

Bei *Fällen Nr. 20* und *21* wechselte leichte bzw. mäßige Proteinurie mit eiweißfreiem Harn; β-G und die anderen Enzyme zeigten normale Aktivität, nur beim Fall Nr. 21 stellten wir einige schwach erhöhte LAP-Werte (175—185 E) fest.

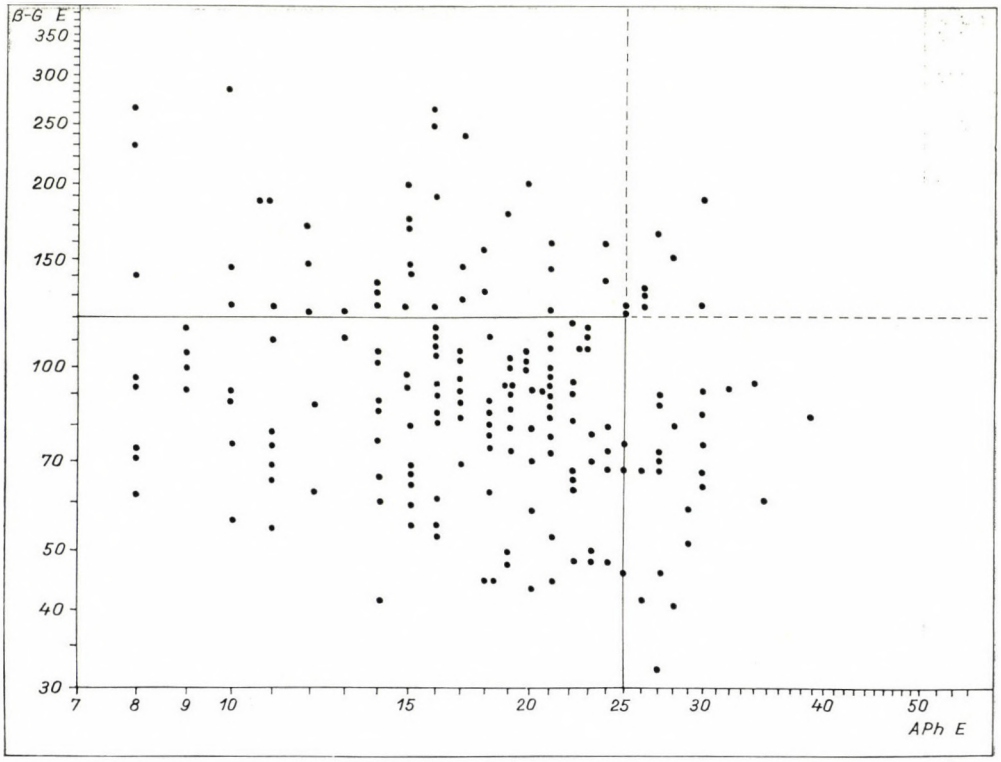

Abb. 6

Im *Fall Nr. 22* konnte bei 1 von 5 Untersuchungen Eiweiß nachgewiesen werden, und die β-G-Aktivität ging 2mal etwas über die obere Grenze des physiologischen Wertbereichs hinaus, beide Male bei proteinfreiem Harn. Die Aktivität der anderen Enzyme war stets normal.

Im *Fall Nr. 23* weschselte die Jahre hindurch stark pathologische Enzymaktivität (Transaminase 100—400 E, LAP 220—350 E) seit Beginn der β-G-Untersuchungen zwischen normalen und schwach pathologischen Werten, während die β-G-Aktivität durchwegs normal war. Das Kind wurde in dieser Periode in ein Erziehungsheim gebracht, wo es ein regelmäßigeres Leben führt und eiwißreichere Nahrung bekommt, weiterhin angeblich ständig Prednisolon — wenn auch in geringerer Menge (15 mg/die) — nimmt. Der Harn enthält permanent minimale bis mäßige Menge von Eiweiß. Eine Leberschädigung läßt sich klinisch nicht nachweisen, keine Bromsulphaleinretention.

Im *Fall Nr. 24* begann die Erkrankung vor 5 Jahren mit Hämaturie, die später ganz verschwand. Bei der jetzigen Untersuchung stellten wir eine infolge Sinusitis zur Entwicklung gekommene regelrechte Nephritis in Begleitung von Mikrohämaturie und bedeutender Proteinurie fest (Abb. 7). Die anfänglich normale β-G-Aktivität ist allmählich gestiegen und erreichte ebenso wie die klinischen Symptome später den Höhepunkt (267 E), worauf sie nach und nach wieder sank und bei Entlassung des Patienten sowie seither wieder normal war. Die anderen Enzyme zeigten nur teilweise Parallelität mit der β-G-Aktivität, indem sie während der aktiven Phase gleichfalls eine steigende Tendenz aufwiesen. Im Gegensatz zur β-G fanden wir

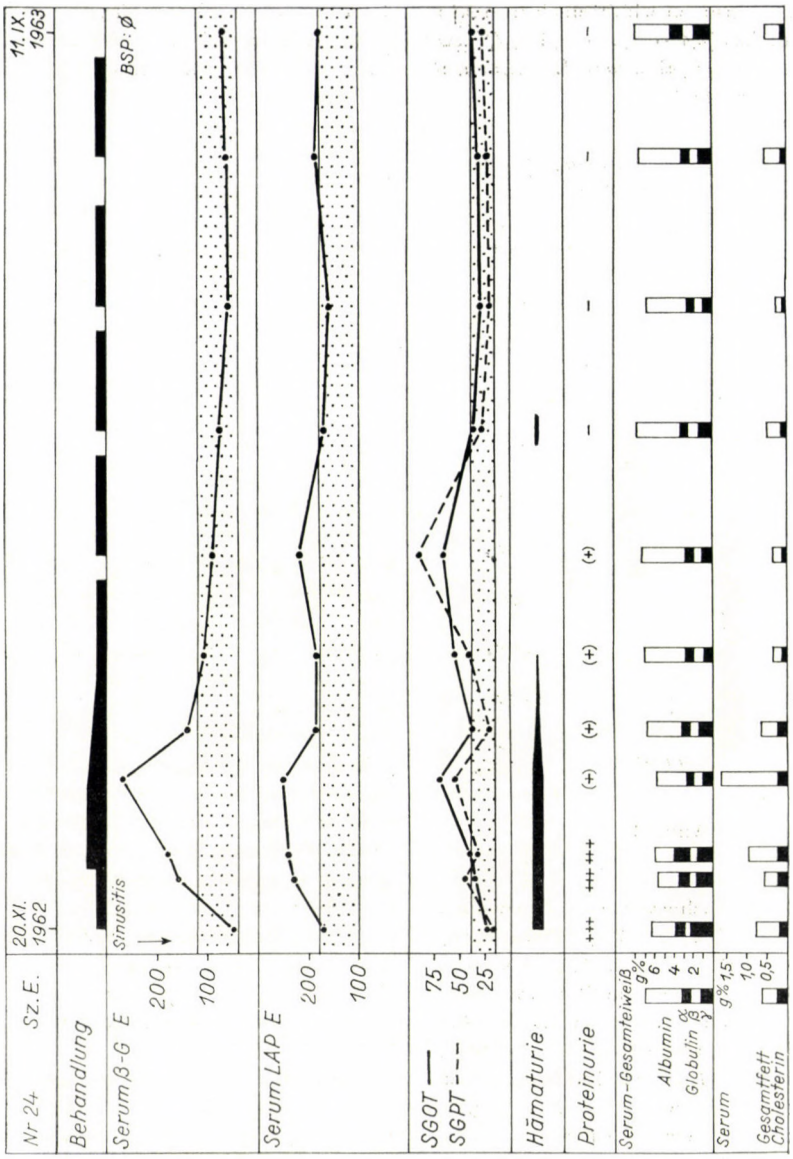
Nr. 24 Sz.E.
20.XI. 1962
11.IX. 1963
Behandlung
Serum β-G E
Sinusitis
BSP: ∅
200
100
Serum LAP E
200
100
SGOT
SGPT
75
50
25
Hämaturie
Proteinurie
+++ +++ (+) (+) (+) – – – –
Serum-Gesamteiweiß g%
6
4
2
Albumin
Globulin α
β
γ
Serum g% 1,5
1,0
Gesamtfett
Cholesterin 0,5

ABB. 7

auch späterhin pathologische LAP- und Transaminasewerte. Interessanterweise stellten wir zu Beginn und am Ende der Untersuchungen einen erhöhten Gammaglobulinspiegel fest (2,4 → 1,9 → 1,6 g% bzw. 1,8 g%), gleichzeitig aber war die Aktivität der Enzyme normal.

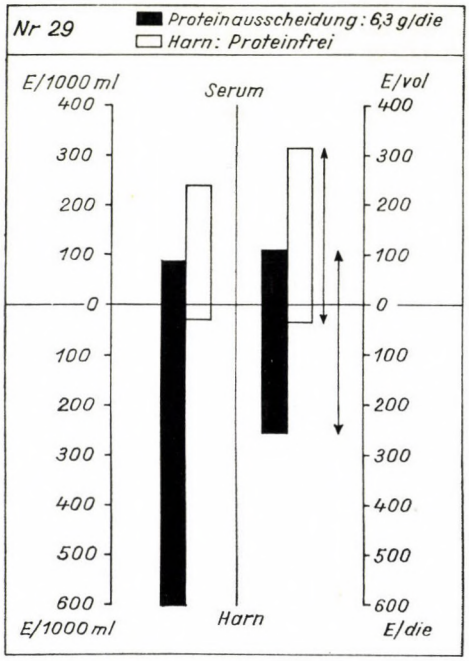

ABB. 8

Im *Fall Nr. 25* schwankte die Eiweißausscheidung zwischen 1—2 g. Die einzige normale β-G-Aktivität ermittelten wir bei minimaler Proteinurie. Die Transaminasewerte waren stets normal, der LAP-Wert in 5 von 9 Fällen mäßig erhöht (185—220 E). Die 24stündige β-G-Ausscheidung überstieg bei einer Proteinurie von 1,6 g/die kaum die obere Grenze des Normalwertes.

Beim *Fall Nr. 26* beobachteten wir 2 Rezidive, zu denen sich jeweils 3 pathologische β-G-Werte gesellten. Die maximale Aktivität trat indessen nur einmal gleichzeitig mit dem Höhepunkt der klinischen Symptome in Erscheinung. Die anderen Enzyme zeigten stets normale Aktivität.

Im *Fall Nr. 27* ermittelten wir während 30 Tagen im Serum 3 und im Harn 2 pathologische β-G-Werte. In sämtlichen 3 Fällen war auch die Transaminase-Aktivität pathologisch, zugleich aber die LAP- und APh-Aktivität ständig normal. Die verhältnismäßig niedrigste β-G-Aktivität im Serum stellten wir bei der stärksten Proteinurie (3,4 g/die) fest. Die korrigierte Aktivität (172 → 260 E) fiel dagegen praktisch mit der maximalen Serumaktivität (263 E) zusammen.

Fall Nr. 28. Im Serum trat stets normale, im Harn hingegen nur pathologische β-G-Aktivität zutage. Korrigierte Aktivität: 71 → 130 E, 65 → 80 E bzw. 93 → 130 E bei einer Eiweißausscheidung von 6,2, 2,1 bzw. 2,5 g/die. Die Serum-Transaminase-Aktivität war außerordentlich niedrig, der LAP-Wert normal oder leicht erhöht (bis 190 E).

Beim *Fall Nr. 29* beobachteten wir ein auf Scharlach beruhendes Rezidiv. Erste Bestimmung: Proteinurie 6,3 g/die, normale β-G-Aktivität im Serum (85 E), zugleich ein extrem hoher Wert im Harn (600 E). 20 Tage später war der Harn bereits eiweißfrei, die Aktivität im Serum stark pathologisch (240 E), im Harn jedoch schon normal (35 E). Gleichzeitig war die Summe der im Gesamtserum enthaltenen und der in 24 Stunden ausgeschiedenen Enzymmenge, d. h. annähernd die aus dem intrazellulären Raum in das Serum strömende Enzymmenge beide Male praktisch identisch. Abb. 8 veranschaulicht das Gesagte. Bemerkt sei, daß die Serumaktivität der anderen Enzyme in dieser Zeit im wesentlichen unverändert geblieben ist.

Beim *Fall Nr. 30* war die β-G-Aktivität im Serum ständig normal, die Enzymausscheidung dagegen pathologisch. Die korrigierte Aktivität betrug 46 → 100 E bzw. 102 → 140 E, d. h. sie war in beiden Fällen wesentlich erhöht, ging aber nur im zweiten Fall über die obere Grenze der normalen Aktivität hinaus.

Die Entwicklung der Enzymaktivität beim *Fall Nr. 31* können wir in Abb. 9

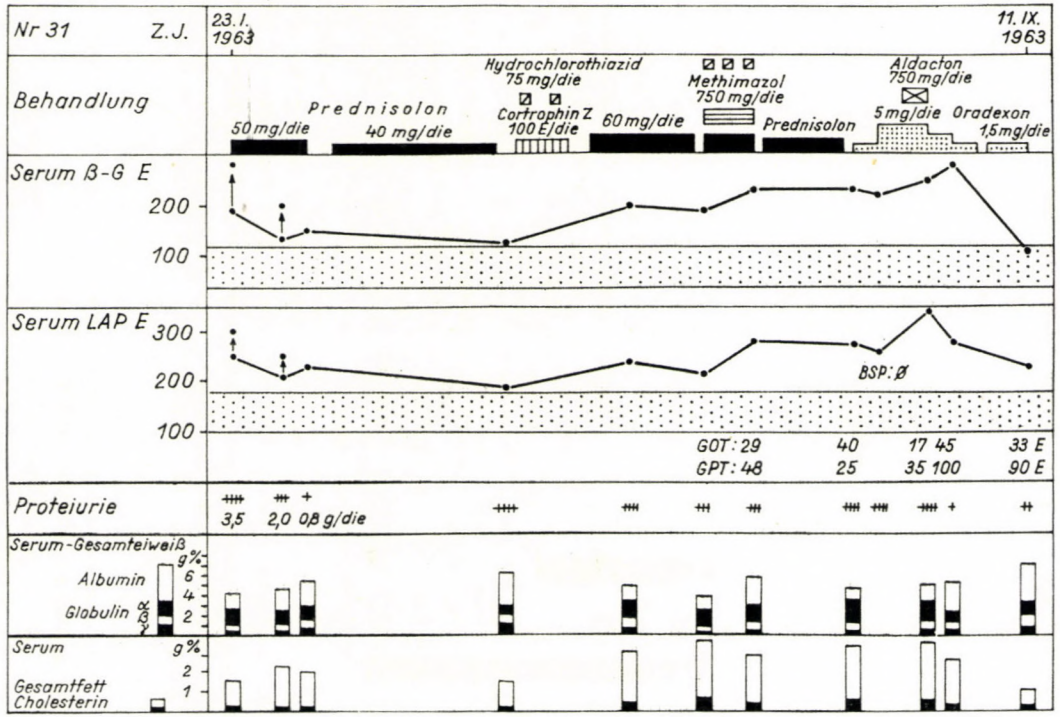
Nr 31
Z.J.
23.I.
1963
11.IX.
1963
Behandlung
Hydrochlorothiazid
75 mg/die
Methimazol
750 mg/die
Aldacton
750 mg/die
Prednisolon
50 mg/die
40 mg/die
Cortrophin Z
100 E/die
60 mg/die
Prednisolon
5 mg/die
Oradexon
1,5 mg/die
Serum ß-G E
200
100
Serum LAP E
300
200
100
BSP: ø
GOT: 29
GPT: 48
40
25
17 45
35 100
33 E
90 E
Proteiurie
3,5
2,0
0,8 g/die
Serum-Gesamteiweiß
g%
Albumin
Globulin
α
β
γ
6
4
2
Serum
g%
Gesamtfett
Cholesterin
2
1

Abb. 9

verfolgen. β-G- und LAP-Aktivität zeigen hochgradige Parallelität; die letzte β-G-Bestimmung nicht gerechnet, waren beide dauernd pathologisch. Die Pfeile zeigen in Richtung der korrigierten Akivität. Von den Transaminase-Aktivitäten sind nur diejenigen angegeben, von denen sich mindestens eine als pathologisch erwies.

Im *Fall Nr. 32* schwankte die Proteinurie zwischen 4—16 g/die, die β-G-Aktivität im Serum zwischen 90—200 E. Die β-G im Harn wechselte gleichfalls innerhalb ziemlich weiter Grenzen, indessen stets im ausgesprochen pathologischen Bereich. Korrigierte Aktivitäten: 200 → 220 E (Proteinurie 16,0 g/die), 93 → 103 E (6,2 g/die), 110 → 118 (8,6 g/die), 118 → 140 E (5,9 g/die). Die Aktivität der anderen Enzyme war innerhalb der Normalwerte eher niedrig.

Beim *Fall Nr. 33* schwankte die Proteinurie zwischen 7,0 und 18,0 g/die. Die β-G- und LAP-Aktivität im Serum waren nur anläßlich der letzten Bestimmung, einige Tage vor dem Tode erhöht; zu diesem Zeitpunkt stellten wir auch den relativ niedrigsten β-G Wert im Harn fest. Die Transaminase-Aktivität war normal.

Besprechung

Die Ergebnisse der β-G-Bestimmungen stützen unsere ursprünglichen Vorstellungen nur teilweise, weil gerade in den Fällen mit pathologischen Transaminase bzw. LAP-Werten im allgemeinen eine normale β-G-Aktivität in Erscheinung trat. Bei verhältnismäßig beruhigter Nephrose sahen wir pathologische β-G- und Transaminase- bzw. LAP-Aktivität lediglich in den Fällen Nr. 7 und 17. Beim Fall Nr. 7 fanden wir jedoch unter den beiden schwach erhöhten β-G-Aktivitäten nur einmal einen pathologischen Transaminasespiegel, während die β-G-Aktivität 9mal auch bei pathologischen Transaminasewerten normal blieb. Im Fall Nr. 17 ist der Zusammenhang zwischen der β-G- und den anderen Enzymaktivitäten ausgeprägter: in 4 von 5 Fällen erwies sich die β-G-Aktivität und die Aktivität der anderen Enzyme gleichzeitig pathologisch.

Ausschließlich normale β-G-Aktivität beobachteten wir in den Fällen Nr. 5, 18 und 23 bei häufig oder permanent gesteigerten Transaminase- bzw. LAP-Werten, ja in den Fällen Nr. 4 und 6 auch neben histologisch bestätigter Leberschädigung.

Es ist somit nicht gelungen, den vorausgesetzten Leberprozeß bei den permanente Hyperfermentämie aufweisenden Fällen mit Hilfe der β-G-Bestimmung zu bestätigen; ebensowenig konnte aber der Prozeß ausgeschlossen werden. Im Sinne unserer bisherigen Beobachtungen zeigt nämlich die β-G nur bei einem heute noch nicht näher definierbaren Teil der Leberschädigungen bzw. Leberprozesse pathologische Aktivität. Die erwähnten Fälle Nr. 4 und 6 ausgenommen, konnte bei zahlreichen anderen, größtenteils auch histologisch verifizierten chronischen Leberprozessen auch keine erhöhte β-G-Aktivität beobachtet werden, oder wenn doch, war die Erhöhung nur mäßig.

Normal blieb die β-G-Aktivität in der größeren Hälfte unserer Fälle auch im Initialstadium der akuten Hepatitis. Lediglich 60 E war die β-G-Aktivität bei einem 13jährigen Knaben im schweren Lebercoma (GOT 5000 E, GPT 7000 E), doch besserte sie sich schon nach 11 Tagen (GOT

30 E, GPT 300 E) auf 130 E, d. h. sie war nur schwach pathologisch.

Krankhafte β-G-Aktivität sahen wir zugleich bei zahlreichen verhältnismäßig leichten Leberprozessen, nämlich einen die durchschnittliche normale Aktivität um das 10-, ja sogar 20fache übersteigenden Wert.

Nach alledem können wir die Hypothese [7], daß gesteigerte β-G-Aktivität die Anwesenheit intakter Leberzellen zur Voraussetzung hat, nur bestätigen. In den intakten Leberzellen steigert sich wahrscheinlich unter dem Effekt der auf sie einwirkenden Noxe der Stoffwechsel und infolgedessen auch die β-G-Synthese. Ein Teil der von den Leberzellen erzeugten β-G-Überproduktion erscheint im Serum.

Eindeutig verhält sich die β-G in den aktiven Phasen des Nephrose-Syndroms. Bei 8 von 10 Kindern ermittelten wir bei nahezu 50% sämtlicher Bestimmungen gesteigerte β-G-Aktivität bis zum 4fachen Wert der normalen Durchschnittsaktivität.

Auf Grund unserer Ergebnisse ist die erhöhte β-G-Produktion der Leber beim Nephrose-Syndrom wahrscheinlich eine allgemeine Erscheinung; es fragt sich nur, ob die gesteigerte Enzymausscheidung einen pathologischen Wert zustande bringt, da die Serumaktivität gerade infolge der hohen β-G-Ausscheidung mit dem Harn häufig normal ist.

Am anschaulichsten beweist dies unser Fall Nr. 29 (Abb. 8): die im Gesamtserum enthaltene β-G-Menge und die 24stündige Enzymausscheidung, d. h. die aus den Zellen in das Serum strömende annähernde Enzymmenge stimmten anläßlich der innerhalb von 10 Tagen vorgenommenen beiden Bestimmungen praktisch überein. Zugleich stellten wir anläßlich der ersten Bestimmung — bei einer Proteinurie von 6,3 g/die — nur im Harn, bei der zweiten — der Harn war unterdessen eiweißfrei geworden — nur im Serum eine wesentlich gesteigerte Aktivität fest. Ebenso beobachteten wir bei relativ geringerer Proteinurie maximale β-G-Aktivität im Serum bei den Fällen Nr. 24 und 31.

Die bei den schwersten Fällen (Nr. 31 und 32) wahrgenommene relativ niedrigere Serum-β-G-Aktivität beruhte wahrscheinlich zum Teil auf der bei der ständig schweren Proteinurie abströmenden mächtigen Enzymmenge oder gegebenenfalls auf der längeren Belastung der Leberzellen, die zu ihrer Erschöpfung führte. Jedenfalls verfügen die Leberzellen auch ante finem noch über eine gewisse Reservekapazität, worauf zumindest die Tatsache deutet, daß wir beim Fall Nr. 33 einige Tage vor dem Tode zuerst erhöhte β-G-Aktivität im Serum beobachteten.

Von den unsererseits untersuchten Enzymen hat demnach die β-G am intensivsten auf die Nephrose reagiert. Die gesteigerte β-G-Produktion in den Leberzellen setzt wahrscheinlich zugleich mit den Auftreten der klinischen Symptome ein, indessen reicht die Überproduktion im allgemeinen auch in die Regenerationsperiode hinein. Je nach dem Ausmaß der Enzymausscheidung erscheint der En-

zymüberschuß nur zum Teil oder überhaupt nicht in Serum. Die renale Ausscheidung der β-G nimmt gewöhnlich parallel zur Eiweißausscheidung zu, hängt aber doch nicht direkt vom Maß der Nierenläsion ab. Zumindest geht dies daraus hervor, daß keine direkte Korrelation zwischen dem reichen immunelektrophoretischen Bild der Harneiweißstoffe und dem Ausmaß der renalen β-G-Ausscheidung festgestellt werden konnte [20].

Es würde zu weit führen, wenn wir eine direkte Beziehung zwischen der gesteigerten β-G-Produktion und den beim Nephrose-Syndrom vorkommenden pathologischen Stoffwechselprozessen suchen wollten. Neben der Teilnahme an den Detoxikationsprozessen wird der β-G neuerdings eine besonders wichtige Rolle beim Wachstum und der Zellvermehrung, d. h. bei den anabolischen Prozessen zugeschrieben [9]. Hierfür spricht auch der hohe β-G-Gehalt der malignen Geweben [2, 3, 6]. Die Beziehungen zwischen dem Zucker- bzw. Fettstoffwechsel und der β-G erwähnten wir schon einleitend; nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen spielt die β-G zweifellos eine Rolle bei den Stoffwechselprozessen des Nephrose-Syndroms, doch bildet sie wahrscheinlich nur einen Teil des komplexen Prozesses, so daß ihr Verhalten allein noch schwer gedeutet werden kann.

*

Bel der Durchführung der Untersuchungen haben Frl. T. Dobrovolni und Frau E. Simon wertvolle Hilfe geleistet.

Zusammenfassung

Innerhalb eines Jahres wurde bei 33 nephrotischen Kindern insgesamt 203mal die β-Glucuronidase-Aktivität im Serum sowie bei 15 dieser Patienten insgesamt 37mal auch im Harn bestimmt.

Erheblich gesteigerte Aktivität trat sozusagen ausschließlich in der aktiven Krankheitsphase zutage. Zwischen der renalen β-Glucuronidase — und der Eiweißausscheidung war eine ziemlich enge Korrelation vorhanden, gleichzeitig wurde im Serum infolge der gesteigerten Ausscheidung entweder überhaupt keine oder nur zugleich mit dem Nachlassen der Proteinurie eine erhöhte Enzymaktivität beobachtet.

Bei denjenigen Fällen bei denen auf Grund der seit Jahren pathologischen Transaminase- bzw. Leucin-Aminopeptidasewerte Verdacht auf einen pathologischen Leberprozeß vorlag, war die β-Glucuronidase-Aktivität nicht erhöht.

An Hand der Ergebnisse wird angenommen, daß es sich bei der gesteigerten β-Glucuronidaseproduktion der Leber im Nephrose-Syndrom wahrscheinlich um eine ständige Erschein unghandelt. Ein Teil des Enzymüberschusses erscheint in einer von der Enzymurie abhängigen Menge im Serum.

Literatur

1. Dohrmann, R.: Die β-Glucuronidase-Aktivität des Serums beim Diabetes mellitus. VIIth International Congress

of Internal Medicine. Thieme, Stuttgart 1963, S. 652.
2. Fishman, W. H., Anylan, A. J.: β-Glucuronidase activity in human tissue. Some correlations with processes of malignant growth and with the physiology of reproduction. Cancer Res. **7**, 808 (1947).
3. Fishman, W. H., Anylan, A. J.: Comparison of the β-glucuronidase activity in normal, tumor, and lymph node tissues of surgical patients. Science **106**, 66 (1947).
4. Goldbarg, J. A., Pineda, E. P., Banks, B. M., Rutenburg, A. M.: A method for the colorimetric determination of β-glucuronidase in urine, serum and tissue; assay of enzymatic activity in health and disease. Gastroenterology **36**, 193 (1959).
5. Hungerland, H.: in J. Brock: Biologische Daten für den Kinderarzt. Springer, Berlin, 1954, Bd. II, S. 494.
6. Kasdon, S. C., Fishman, W. H., Homburger, F.: β-Glucuronidase studies in women. II. Cancer of cervix uteri. J. Amer. med. Ass. **144**, 892 (1950).
7. Kayahan, S.: Atherosclerosis and β-glucuronidase. Lancet **1**, 667 (1960).
8. King, E. J., Armstrong, A. R.: A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. Canad. med. Ass. J. **31**, 376 (1934).
9. Müting, D.: Der Eiweißstoffwechsel bei Leberkrankheiten. Enke, Stuttgart, 1963, S. 11.
10. Pineda, E. P., Goldbarg, J. A., Rutenburg, A. M.: Serum enzymes in the diagnosis of pancreatic patients. Surg. Forum, **10**, 249 (1960).
11. Reitman, S., Frankel, S.: Colorimetric Method for Determination of Serum Glutamic Oxalacetic and Glutamic Pyruvic Transaminase. Amer. J. clin. Path. **28**, 56 (1957).
12. Schön, H., Leipold, H.: Bestimmung der β-Glucuronidase-Aktivität im menschlichen Serum. Klin. Wschr. **40**, 292 (1962).
13. Szász, G.: Enzym-Aktivitäts-Bestimmungen im Serum bei Kindern mit nephrotischem Syndrom. Klin. Wschr. **40**, 321 (1962).
14. Szász, G., Kozák, E.: Photometriás ultramikroeljárás a serum leucinaminopeptidase-aktivitás meghatározására. A physiologiás aktivitás értéktartománya. Orv. Hetil. **103**, 971 (1962).
15. Szász, G.: Die Enzym-Aktivität im Serum von Kindern mit nephrotischem Syndrom. VIIth International Congress of Internal Medicine. Thieme, Stuttgart 1963, S. 208.
16. Szász, G., Czirbesz, Zs.: Enzymaktivitätsbestimmungen im Kindesalter. II. Serum-Transaminasen beim nephrotischen Syndrom. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **3**, 367 (1962).
17. Szász, G.: Enzymaktivitätsbestimmungen im Kindesalter. III. Serum Leucin-Aminopeptidase beim nephrotischen Syndrom. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **4**, 55 (1963).
18. Szász, G.: Über die physiologische Leucin-Aminopeptidase-Aktivität im Serum und Liquor. Klin. Wschr. **40**, 1256 (1962).
19. Szász, G.: Kolorimetriás eljárás a β-glucuronidase-aktivitás meghatározására serumban és vizeletben. Orv. Hetil. **104**, 1843 (1963).
20. Szász, G., Baranyai, P., Czirbesz, Zs., Csáki, P.: Ausmaß der Enzymurie im nephrotischen Syndrom. Klin. Wschr. (Erscheint demnächst)

Dr. G. Szász
Üllői-út 86
Budapest VIII., Ungarn