



Title	Ergebnisse der strahlenklinischen Enzymologie
Author(s)	加藤, 敏; Kärcher, K. H.
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1964, 24(4), p. 404-417
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19858
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

ERGEBNISSE DER STRAHLENKLINISCHEN ENZYMOLOGIE

Von

H.T. KATŌ und K.H. KÄRCHER

Aus der Strahlenklinik der Universität (Czevny-Krankenhaus) Heidelberg (W-DEUTSCHLAND)

(Direktor: Prof. Dr. J. Becker)

(Received for Publication, April, 18 1964)

臨床放射線における酵素学についての成果

ハイデルベルク大学, Czerny 病院, 放射線治療学教室 (主任 J. Becker 教授)

加 藤 敏 K.H. Kärcher

(昭和39年4月18日受付)

悪性腫瘍の患者 207人について, 放射線治療前並びに放射線治療中に, 酵素 Malat-Dehydrogenase, Fruktose-Diphosphat-Aldolase及び Phospho-glukose-Isomerase を繰り返し検査した成果とその意義が述べられている。すなわち, 得られた数多くの例証から,

1) Malat-Dehydrogenase は個々の腫瘍細胞の種類による線感受性に関係があるが, 一方 Al-

dolase と Phospho-glukose-Isomerase は腫瘍による疾患の状態と経過により多くの情報を与える。

2) 放射線治療中におけるくえん酸サイクルと Glykolyse の多くの酵素の検査の意味が示され, 臨床放射線でこの検査を行うと利益のあることを主張している。

Durch die grundlegenden Arbeiten von BODANSKY, WROBLEWSKI und Mitarbeiter u.a. erlangte die Fermentuntersuchung zur Diagnostik entzündlicher oder degenerativer Erkrankungen in der inneren Medizin eine große Bedeutung. Die Anwendung der Fermentuntersuchung hat heute in der Strahlentherapie von Tumoren auch ihre Berechtigung erlangt (KÄRCHER)

Bedeutung der Fermente in der Tumordiagnostik

In der Medizin ist man weiterhin auf der Suche nach einfachen und zuverlässigen diagnostischen Untersuchungsmethoden. Dies gilt auch für Tumorkrankheiten, bei denen eine Frühdiagnose besonders dringend erforderlich ist. Bei der Tumordiagnose besteht kaum ein Zweifel, daß sie mit wenigen Ausnahmen zu spät gestellt wird.

Im Röntgenbild ist meist erst spät eine Veränderung des betreffenden Organs zu sehen. Die Methoden der klinischen Pathologie (Probeexcision, Cytologie) sind zuverlässiger, aber auch sie genügen oft nicht zu einer frühen Diagnose.

WARBURG und CHRISTIAN (1934) nehmen an, daß bei Tumorkranken die gesteigerte Glykolyse ein weitgehend spezifisches Merkmal der Tumorzellen ist.

Wenn auch heute diese Theorie von WARBURG von vielen Autoren in ihrer Gültigkeit bestritten wird, so ist doch keine eindeutig gültige Kenntnis über den Tumorstoffwechsel vorhanden. Es findet sich vielmehr bei schnellwachsendem Gewebe nicht-maligner Art im Organismus ein ganz ähnliches Verhalten der Energiegewinnung durch die Glykolyse. Eher ist es so, daß das Tumorgewebe einem dem Normalgewebe entsprechendes Enzymmuster mit quantitativen Verschiebungen und funktionellen Abwegigkeiten hat. Wir möchten hier lediglich feststellen, daß die anaerobe und aerobe Glykolyse, die Gärung, ein Weg zur Energiegewinnung des Tumors ist, den er in vielen Fällen beschreitet, aber nicht beschneiden muß. Es ist daher verständlich, daß die Enzymdiagnostik oder der Nachweis zahlreicher einzelner Fermente aus der Glykolyse nicht eine spezifische Tumordiagnose zulassen. Auf der anderen Seite ist es auch einleuchtend, daß die Milchsäuredehydrogenase (LDH) in häufigen Fällen bei Tumorwachstum vermehrt ist, so daß der Nachweis der LDH einen Baustein in der Tumordiagnose darstellt, jedoch nicht beweisend für das Vorliegen von Karzinomgewebe im Organismus ist. Man kann heute zu diesem Thema lediglich ausführen, daß einzelne Fermente im Stoffwechsel der Tumoren im Gegensatz zum Normalgewebe vermehrt gebildet werden und daß bei diesen besonderen Tumoren eine gewisse Spezifität bei der Bestimmung besonderer Fermente vorliegt. Es sei hier nur auf das Prostata-Karzinom bezüglich der sauren Phosphatase hingewiesen. Diese Fälle sind jedoch außerordentlich selten, so daß die Fermentbestimmung nicht als Diagnostikum bei Tumorkrankheiten bezeichnet werden kann. Wir haben unsere Fermentuntersuchungen daher auch von einem ganz anderen Gesichtspunkt aus durchgeführt. Hierauf wird in einem späteren Abschnitt eingegangen werden.

Zur Funktionsdiagnostik kann man die quantitative Messung der Fermente eines Organes vornehmen. So z. B. an der Leber, der Niere, am Magen u.s.w. Diese Messung erlaubt auch eine objektive Beurteilung der Funktion, da sie eine quantitative Erfassung einer Schädigung ermöglicht. Alle Abweichungen im Enzymprofil der Körperflüssigkeit, die als Folge einer malignen Entartung von Körperzellen auftreten, können zur Enzymdiagnostik verwendet werden. Diese von den Tumorzellen in abnormer Menge gebildeten Enzyme strömen in das Blut und ermöglichen dadurch eine Frühdiagnose.

Aufgaben und Ziel der Fermentuntersuchung während der Strahlentherapie

Die Frage bei der Fermentuntersuchung während der Strahlentherapie ging primär dahin zu klären, ob durch den Strahleninsult die getroffenen Tumorzellen die ihnen eigenen Fermente rascher in das Umgebungsgewebe oder in das Plasma abgeben als das Normalgewebe, und ob es damit gelingt, Hinweise auf die Strahlensensibilität des Tumorgewebes zu erhalten.

Durch strahlenbiologische Untersuchungen ist bekannt, daß es sowohl durch direkte als auch indirekte Strahlenwirkungen zu einer Schädigung der Zellorganellen und der Zellmembran kommt. Neben den Störungen der DNS- und RNS- Synthese im Zellkern muß also eine Veränderung des Flüssigkeitsgehaltes, des Elektrolytbestandes und auch der Fermentgehalte der Zelle zustande kommen. Wenn sich der Flüssigkeits- und der Elektrolyt-

austausch der Zelle sowie der Fermentverlust nach der Bestrahlung dem Blut mitteilt, muß diese Fermentbewegung im Serum quantitativ erfaßbar sein. Dies wäre eine Parallele zu dem tatsächlichen Vorgang bei einer entzündlichen Schädigung, z. B. von Leberzellen oder einer degenerativen Schädigung und dem Untergang von Herzmuskelzellen beim Herzinfarkt. In ähnlicher Weise muß man sich auch die Vorgänge an den Tumorzellen nach Strahlenwirkung vorstellen. Es war daher unser Ziel, diese Strahleneinwirkungen durch Bestimmung verschiedener Fermentaktivitäten des Zellstoffwechsels nachzuweisen.

Problemstellung : Bedeutung der Aldolase und PGI im Rahmen dieser Untersuchung

Zwei Fermente, die wir bisher noch nicht untersucht hatten, nämlich die FDP-Aldolase (ALD) und die nur in wenigen Fällen verfolgte Phospho-Glukose-Isomerase (PGI) sollten in Vergleich zu den bisherigen Ergebnissen mit der MDH gesetzt werden. Es sollte

Diagnose :	Fälle	MDH Zahl	vor	3h	Ende	ALD Zahl	vor	3h	Ende	PGI Zahl	vor.	3h	Ende
Hirntumor	4	17	138	132	62	5	1.5	2.0	4.3	5	7.5	7.7	8.2-
Akromegalie	1	5	43	96	75	5	3.2	4.4	2.5	—	—	—	— ±
Hörgang-Ca	1	6	86	86	70	6	4.4	4.6	6.2	—	—	—	—
Kiefer-Ca	1	8	107	124	75	6	8.1	7.1	4.3	—	—	—	— +
Zungen-Ca	2	7	91	96	75	6	13.3	—	8.3	3	6.1	12.5	6.3-
Larynx-Ca	5	24	95	122	73	14	6.9	7.7	5.2	24	13.1	7.2	7.5+
Struma maligna	13	36	82	103	97	30	5.4	5.1	4.7	5	6.7	8.9	— +
Toxische Adenome	2	9	96	104	51	4	3.1	4.9	3.2	5	7.3	8.7	— +
Ösophagus-Ca	3	11	112	132	70	11	4.7	13.0	3.3	—	—	—	— +
Bronchial-Ca	36	136	117	118	98	90	4.8	5.4	7.2	49	11.1	10.6	9.4-
Pl-Endotheliom	1	3	80	48	96	3	1.6	4.5	5.4	—	—	—	—
Mamma-Ca	34	115	102	117	79	91	5.8	6.4	6.9	12	8.9	7.9	8.3±
Mediastinal-Ca	3	14	75	153	91	6	5.8	6.2	5.4	4	9.4	13.6	7.2++
Lymphogranulom- atose	2	10	100	118	80	9	5.2	7.2	4.2	—	—	—	— +
Lymph-Sa	3	7	99	80	80	—	—	—	—	4	14.9	11.8	11.0-
Plasmocytom	1	10	86	102	64	9	4.5	4.7	3.6	—	—	—	— +
Reticulo-Sa	9	36	110	114	105	30	6.6	8.3	7.4	5	9.7	12.9	12.5-
Polycythämia vera	3	7	158	167	120	6	11.0	5.2	7.2	5	13.9	12.5	8.9±
Melanom	13	40	95	113	95	30	3.8	4.9	4.4	8	10.3	8.8	10.6+
Pancreas-Ca	2	9	117	194	64	9	15.4	25.5	5.4	—	—	—	— +
Leber-Ca	2	3	134	—	—	1	24.0	—	—	—	—	—	—
Colon-Ca	8	19	86	128	67	6	4.1	8.2	4.2	11	15.7	12.9	7.9+
Hypernephrom	2	10	62	62	108	5	2.9	5.5	6.5	5	7.3	8.9	13.5-
Blasen-Ca	18	87	68	79	77	43	5.0	5.9	4.5	37	7.1	9.1	7.2-
Uterus-Ca	12	34	91	103	88	21	5.1	6.5	5.1	10	10.9	6.5	13.1+
Vaginal-Ca	4	17	88	106	86	13	5.8	4.9	5.0	4	8.3	8.7	7.4+
Ovarial-Ca	3	11	132	230	112	9	13.5	5.6	10.5	1	10.4	—	— +
Seminom	7	44	113	123	91	35	7.6	14.8	7.3	29	9.9	11.1	10.2+
Osteochondro-Sa	1	4	59	118	53	—	—	—	—	4	5.8	6.2	7.4+
Andere Tumoren	11	21	187	96	56	16	8.6	6.4	4.5	—	—	—	— +
Summe	207	760				519				230			

Bemerkung der Strahlensensibilität : — gering, ± mässig, + gut

geklärt werden, ob diese beiden Fermente, denen eine ebenfalls relativ große Tumorspezifität, vor allem von BODANSKY und KING sowie WROBLEWSKI und anderen Autoren zugemessen wird, sich nachweisen lassen.

In der folgenden Tabelle werden die zahlreichen einzelnen Tumorformen, die während der Bestrahlung untersucht wurden, aufgeführt und die Fermentwerte der MDH, Aldolase und PGI vor, nach der ersten Bestrahlung und am Ende der Bestrahlung verfolgt. Es zeigt sich -wie in den Bemerkungen durch Symbole angedeutet wird- daß die MDH, Aldolase und PGI bei rasch proliferierenden und Tumoren des blutbildenden Systems die höchsten Fermentwerte vor der Bestrahlung gefunden werden und daß die Anstiege nach der ersten Bestrahlung auch hier am intensivsten nachweisbar sind.

Eine Spezifität einer bestimmten Tumorform für die Aldolase oder die PGI konnten wir bei unseren Untersuchungen an insgesamt 207 Patienten und 760- MDH-Bestimmungen, 519 Aldolase-Bestimmungen und 230 PGI-Bestimmungen nicht nachweisen. Der Wert der Bestimmung der anderen Fermente der SGOT, SGPT, LAP, der Phosphatasen und β -Glukuronidase liegt auf einem anderen Sektor, so z. B. bei der Früherfassung von Lebermetastasen und soll hier nicht näher diskutiert werden. Unsere bisherigen Ergebnisse stimmen somit mit denen von MERTEN und Mitarbeitern erhobenen Befunden weitgehend überein. Wir kommen auf die Besprechung und den Wert der Bestimmung der MDH, LDH, Aldolase und PGI nach Demonstration unserer Patientenfälle zurück, um die Ergebnisse zu resümieren und die entsprechenden Folgerungen für die radiologische Enzymologie daraus zu ziehen.

Über die Stellung der von uns bestimmten Enzyme in der Zelle, ihre Aufgaben im Stoffwechsel und die Nachweismethoden haben wir an anderer Stelle ausführlich berichtet (siehe: BERGMAYER, H.-U.: Methoden der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1962).

Zur Durchführung der Versuche verwendeten wir Patientenserum. Etwa 10 ccm Blut wurden von jedem Patienten vor der Bestrahlung, 3 Stunden, 3 Tage, 8 Tage nach- und am Ende der Bestrahlung mit einer nicht zu feinen Kanüle abtropfen gelassen, um eine Hämolyse zu vermeiden, die das Ergebnis verfälschen würde. Anschließend liessen wir das Blut 10 Min. im Eisschrank gerinnen. Dann wurde es bei 3000 u/Min. zentrifugiert.

Jede Bestimmung wurde möglichst rasch nach der Blutentnahme durchgeführt, da die Haltbarkeit der Aktivität begrenzt ist wie SÜDHOF und WÖLTZEL berichten.

Wir untersuchten bei jedem Serum MDH-, ALD- und PGI-Aktivität. Die Bestimmung wurde mit Hilfe des optischen Testes nach WARBURG durchgeführt. Zur Messung benutzten wir das Photometer "Eppendorf" der Firma Netheler und Hinz, Hamburg, das im Ultraviolett-Bereich anzeigt.

Die Extinktion wird für MDH bei einer Wellenlänge von 340 $m\mu$ oder 366 $m\mu$, für ALD 546 $m\mu$ und für PGI 334 $m\mu$ gemessen.

Die zur Fermentbestimmung benötigten Substanzen bezogen wir von der Firma Boehringer & Soehne, Mannheim.

Als Richtlinie zur Ausführung galt die von der biologischen Abteilung der Firma

Boehringer gegebene Vorschrift.

Für die Ausführung benutzten wir Glasküvetten von 10 mm lichter Weite (für MDH und ALD) und 40 mm lichter Weite (für PGI) und mit einem Fassungsvermögen von 3 ml.

Während der Messung wurde die Temperatur durch einen Thermostaten konstant auf 25°C gehalten.

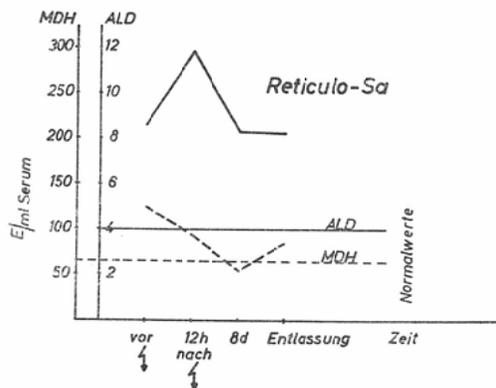
Um brauchbare Ergebnisse zu erzielen, müssen die Pipetten und Küvetten sauber gereinigt sein und im Trockenschrank getrocknet werden.

Ergebnisse der Strahlentherapie und Fermentuntersuchung

Durch Gegenüberstellung der Fermentwerte vor der Bestrahlung, nach der ersten Bestrahlung sowie bei der Verlaufskontrolle wollten wir bei den Tumorpatienten feststellen, ob die Fermentaktivitätsbestimmung als diagnostisches Hilfsmittel geeignet ist. Weiterhin, ob sie die Progredienz eines Prozesses erkennen läßt und prognostische Aussagen vermittelt. Aus diesem Grund verfolgten wir den Krankheitsverlauf mit der Fermentaktivitätsbestimmung der MDH, ALD, PGI im Serum unserer bestrahlten Patienten.

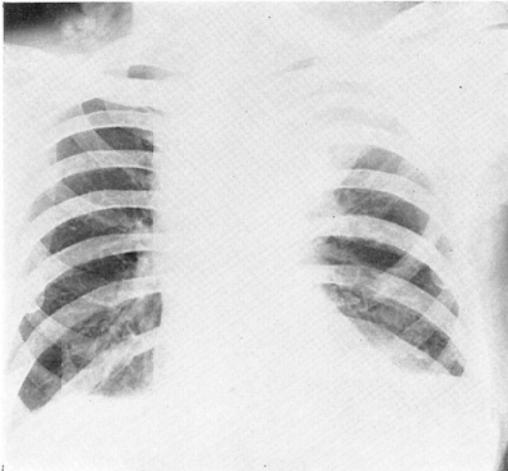
Einzelne typische Beispiele von Fällen illustrieren am eindruckvollsten die Ergebnisse. Fall 1.

A.D. 66 jährige Patientin, die seit Juni 1963 einen Knoten am li. Schlüsselbein bemerkte. Histologisch bestätigtes Retikulo-Sarkom mit Metastasen im li. Hilusbereich und Atelektase des li. Oberlappens. Ebenso massive Verbreiterung des re. Mediastinum. Es erfolgte eine Strahlentherapie mit Gammatron und Applikation einer Herddosis von 5052 R am Hilus und 6000 R supraclavicular li. Mit Elektronen wurden re. supraclavicular 2400 R eingestrahlt (31.7-3.9.1963). Sowohl die Röntgenaufnahmen als auch das Fermentdiagramm zeigen das gute Ansprechen des Tumors an. Die MDH ist beim Abschluß der Behandlung wieder angestiegen und die Aldolase weiterhin pathologisch erhöht. Das Verhalten der Fermente, vor allem der MDH spricht eindeutig für eine gute Strahlensensibilität des Tumors wie auch der Rückgang der Veränderung im Röntgenbild zeigt. Aber ein Retikulo-Sarkom ist eine System-Erkrankung und das Verhalten der Fermente mit einem Anstieg am Ende der Bestrahlung spricht bereits für eine Metastasierung anderenorts und für eine Progredienz des Leidens mit infauster Prognose.

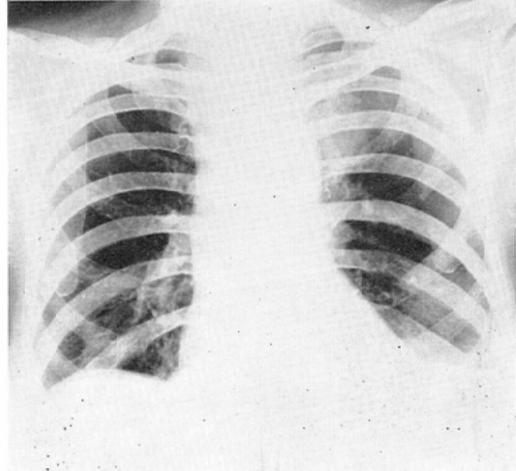


Fermentdiagramm zu Fall 1

Gute Strahlensensibilität des Tumors, Aldolase bei Abschluß der Bestrahlung noch pathologisch.



Zustand vor Bestrahlung.

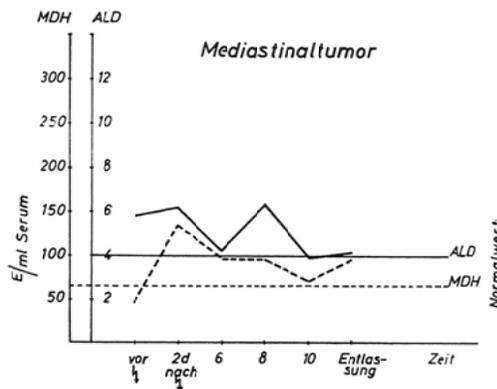


Zustand nach 6000 R Telekobaltbestrahlung.
Noch nicht völlig rückgebildete Atelektase.

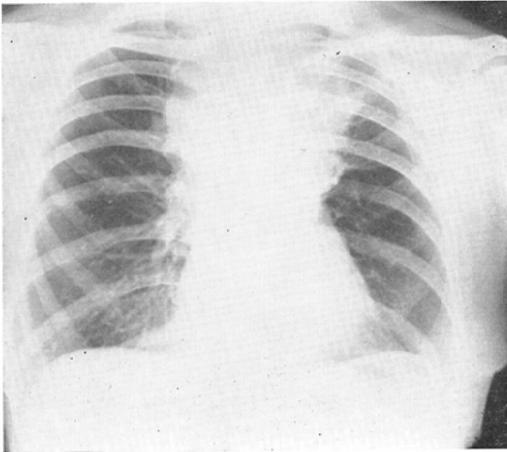
Fall 2.

S.H. 59 jährige Patientin, die wegen einer Struma colloidosa retrosternalis operiert wurde (Januar 1963). Bei der Operation wurde ein von der Struma abgrenzbarer derber Mediastinaltumor festgestellt, der zu einer erheblichen Einflußstauung geführt hatte.

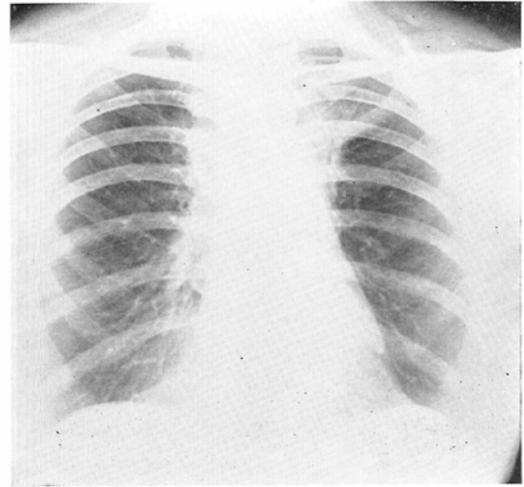
Die Serumfermente zeigten vor der Bestrahlung eine pathologische Aldolase und normale MDH. Es wurde eine Gammatronbestrahlung von 12.6.-30.7. 1963 mit einer Herddosis von 5248 R durchgeführt. Hierbei kam es 2 Stunden nach der ersten Bestrahlung zu einem starken Anstieg der MDH. Die Aldolase reagierte nur geringgradig. Im weiteren Verlauf normalisierten sich die Fermente mit der Rückbildung des Tumorprozesses sowohl im Röntgenbild als auch klinisch.



Fall 2. Fermentdiagramm zeigt gutes Ansprechen des Tumors und weitgehende Normalisierung der Fermente.



Zustand vor der Bestrahlung

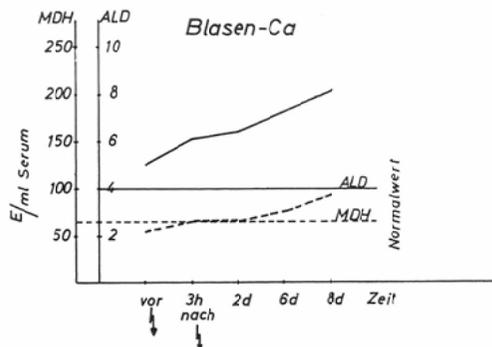


Zustand nach 5248 R Herddosis bei Telekobaltbestrahlung. Weitgehende Rückbildung des Tumors.

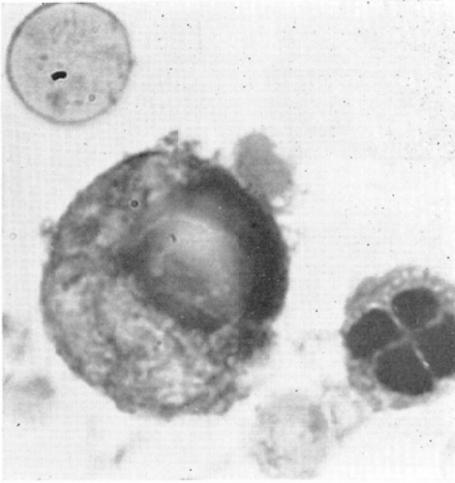
Fall 3.

H.Z. 63 jähriger Patient mit ausgedehntem raumbeschränkenden Prozeß am Blasenboden. Haematurie seit 1960. Histologisch malignes Blasenpapillom. Kein Anhalt für Metastasen. Beiderseits Entleerungsverzögerung und verminderte Durchblutung der Niere. Therapie: Gammatron-Sieb Bestrahlung mit 10000 R auf die Blase.

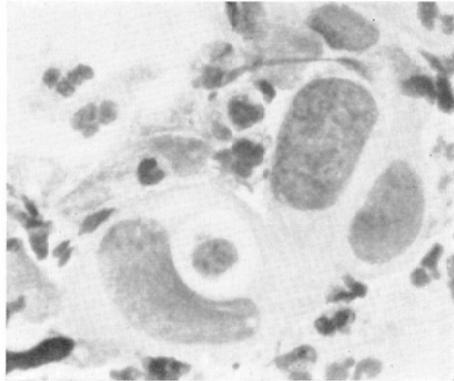
Verlauf: Bei der zytologischen und enzymatischen Verlaufskontrolle ergab sich eine fortlaufende Erhöhung der Fermentwerte und geringgradige Zellveränderungen. Dieser Befund spricht für Strahlenresistenz des Tumors und eine schlechte Prognose der Krankheit.



Fall 3. Fermentdiagramm bei malignem Blasenpapillom. Progredienz. Schlechte Strahlensensibilität. Geringe Ausprägung der zellulären Schädigungszeichen. Endoplasmatische Vakuolenbildung.



1. Tumorzellen vor der Bestrahlung



2. Tumorzellen nach 3000 R Telekobalt
bestrahlung Papanicolaou-Färbung



1. Cystogramm vor der Bestrahlung



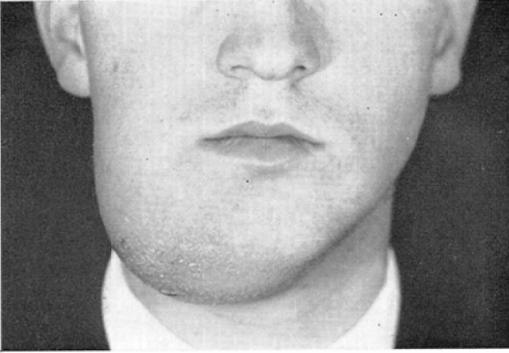
2. Zustand nach Telekobalttherapie. Keine
wesentliche Befundsänderung

Fall 4.

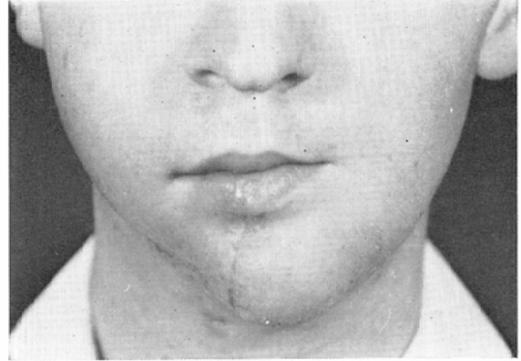
R.S. 18 jähriger Mann mit großem Tumor im Bereich des rechten Unterkiefers. Es wird eine Radikaloperation mit Resektion des rechten Unterkiefers durchgeführt. Histologisch handelt es sich um ein polymorphzelliges Karzinom. Bereits nach der Operation fielen die vorher stark pathologischen Fermentwerte ab. Bei Einsetzen der Bestrahlung kam es zu einer weitgehenden Normalisierung der MDH und Aldolase.

Die Bestrahlung erfolgte mit dem Gammatron. Es wurde eine Gesamtdosis von 4000 R bzw. 2000 R auf 2 Felder verabreicht. Bei der Nachuntersuchung drei Monate nach der

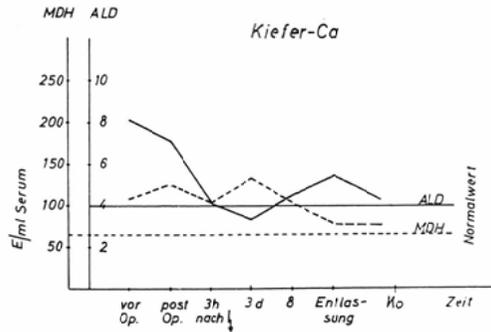
Bestrahlung ist der Patient klinisch erscheinungsfrei, die Fermente sind normal.



1. Entdiff. Ca des re. Unterkiefers



2. Zustand nach Kieferresektion und Telekoltbaltnachbestrahlung (4000R).



3. Fermentdiagramm zeigt gute Normalisierung der postoperativ erhöhten Fermentwerte. Bei der Nachkontrolle normale Werte.

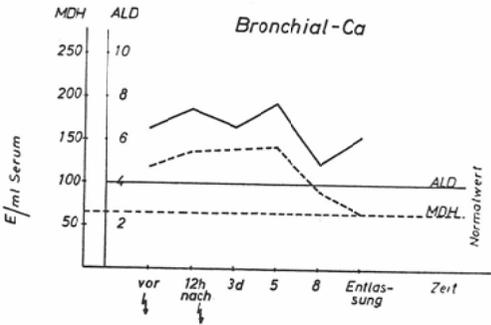
Diskussion

Unsere vorliegenden Untersuchungen sollten in Ergänzung zu unseren früheren Ergebnissen, die mit anderen Fermenten gewonnen wurden im Verlauf der Bestrahlung von Tumorkranken zeigen, ob die Aldolase und die Phospho-glukose-Isomerase andere Aussagen und Hinweise auf das Verhalten der bestrahlten Tumoren geben als dies die MDH tut.

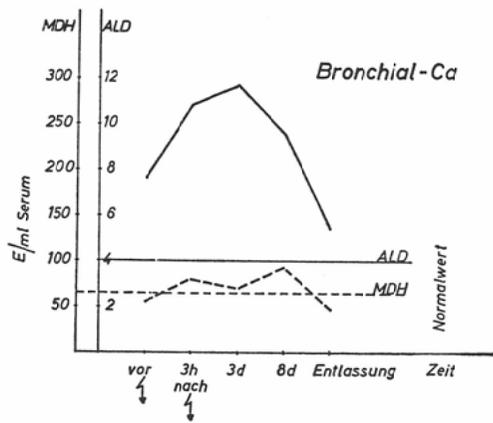
Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist das Verhalten der Aldolase und der PGI im großen und ganzen gleichsinnig dem der MDH. Man findet bei zahlreichen Patienten, vor allem mit schnell proliferierenden Tumoren oder bei Erkrankungen des Blutbildungssystems vor der Bestrahlung eine hohe pathologische Ausgangsaktivität der Aldolase und der MDH, seltener bei der PGI. Es kommt dann in den meisten Fällen nach der ersten Bestrahlung im Verlaufe der ersten drei Stunden zu einem Anstieg der Aldolase, der MDH und der PGI, in den meisten Fällen in kongruenter Form, d.h. bei strahlensensiblen Tumoren steigen die Fermente deutlich an, um nach 3 Tagen oder 8 Tagen die Tendenz zur Normalisierung zu zeigen, wenn eine Tumorrückbildung stattfindet. Bisher war auf-

grund unserer Untersuchungen aufgefallen, daß die MDH wesentlich intensivere Anstiege nach der ersten Bestrahlung beobachten läßt, als dies bei der LDH oder anderen Fermenten der Fall war. Wir haben daher die MDH als einen strahlensensibleren Indikator für Zellschädigung bezeichnet, während die LDH mehr den Verlauf der Tumorkrankheit widerspiegelt. Die Untersuchungen dieser Beobachtungsreihe sprechen dafür, daß die Aldolase und die Phospho-glukose-Isomerase ebenfalls mehr dem Krankheitsverlauf entsprechen, d.h. prinzipiell das Vorliegen von Tumorgewebe anzeigen, jedoch auch im Sinne der MDH nach der Bestrahlung Initialanstiege aufweisen. Allerdings kommt es in den meisten Fällen rascher zu einer Normalisierung der MDH-Werte, während Aldolase und PGI-Werte noch deutlich pathologisch bleiben bis zum Ende der Bestrahlungsbehandlung. Auch bei dieser Untersuchungsreihe läßt sich deutlich die Strahlensensibilität der verschiedenen Tumorgewebe an den Bewegungen der MDH, Aldolase und der PGI verfolgen. Praktisch strahlenresistente Tumoren, vor allem das Hypernephrom, Hirntumoren oder maligne Blasenpapillome zeigen entweder keine Fermentbewegung oder sogar während der Bestrahlung ein langsam stetiges Ansteigen der Fermentaktivitäten als Ausdruck der Progredienz des Tumorleidens. Hierfür scheinen die Aldolase und die PGI wesentlich spezifischer zu sein als die MDH. Wie an einigen Beispielen gezeigt werden konnte, machte zwar die Aldolase und die PGI den Anstieg nach der initialen Bestrahlung mit der MDH mit, fiel jedoch nach der Bestrahlung oder einer anschließenden Operation nicht zur Norm ab und zeigte damit an, daß noch Tumorgewebe vorhanden sein dürfte. Ein gutes Beispiel für die unterschiedliche Strahlensensibilität und für die eben genannte Situation zeigen die Fermentdiagramme zweier verschiedener Bronchial-Karzinome, wobei in einem Fall die MDH und Aldolase vor der Bestrahlung stark pathologisch erhöht waren, keine wesentlichen Anstiege bei der ersten Bestrahlung nachweisen ließen, aber die MDH bei Ende der Bestrahlung normalisiert war. Hingegen verhielt sich die Aldolase weiterhin pathologisch.

In einem zweiten Falle eines Bronchial-Karzinoms war die MDH normal, die Aldolase



Fermentdiagramm zeigt geringe Strahlensensibilität. Auch klinisch progredienter Verlauf.

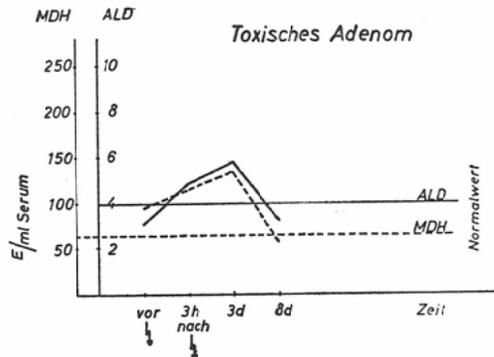


Gute Rückbildung des Tumors während der Bestrahlung. Fermentdiagramm übereinstimmend mit klin. Befund.

hingegen stark pathologisch erhöht. Es kam zu einem deutlichen Anstieg der Aldolase nach der Bestrahlung mit einem wesentlichen Abfall gegen Ende der Behandlung. Die MDH war normalisiert, während die Aldolase noch pathologisch blieb.

Dieses Verhalten der beiden Fermente zeigt, daß es mit der Untersuchung von Fermentaktivitäten gelingt, eine Aussage zu machen über das Ansprechen des Tumorgewebes auf die durchgeführte Bestrahlungsbehandlung und weiterhin auf das noch bestehende maligne Gewebe bei Abschluß der Behandlung.

Sicher zeigen auch diese beiden Fälle, daß die Aldolase in gewisser Hinsicht für die Untersuchung am Tumorpatienten von größerem Aussagewert ist als die MDH. Auch bei benignen Erkrankungen funktioneller Art, wie z. B. der Hyperthyreose oder dem sogenannten toxischen Adenom der Schilddrüse, kann die Wirkung der durchgeführten Therapie am Verhalten der MDH und Aldolase abgelesen werden. Wie das folgende Fermentdiagramm sehr schön zeigt, ist die MDH vor der Behandlung mit radioaktivem Jod¹³¹ deutlich pathologisch erhöht.



Dies ist bei Überfunktion der Schilddrüse die Regel, da ja durch den angefachten Stoffwechsel eine stärkere Aktivität im Zitronensäurezyklus und damit auch der daran beteiligten Fermente zu erwarten ist. Hingegen ist die Aldolase in diesem Falle normal. Aber beide Fermente zeigen nun 3 Stunden nach Behandlung mit radioaktivem Jod einen deutlichen Aktivitätsanstieg bis zu 3 Tagen nach der Gabe des Isotopes. 8 Tage nach der Behandlung zeigen beide Fermente normale Aktivitäten. Dieses Fermentdiagramm spricht also dafür, daß die funktionelle Störung im Bereich der Schilddrüse zur Erhöhung einer bestimmten Fermentaktivität führte und daß die Gabe des radioaktiven Jodes ein strahlensensibles Schilddrüsengewebe traf. Durch die Strahlenwirkung kam es rasch zu einer Ausschwemmung dieser Fermente und nach 8 Tagen zur Normalisierung. Diese Normalisierung deutet auf eine Strahlenwirkung im Sinne einer Stoffwechselblockierung der Schilddrüse hin, wodurch dann letzten Endes der therapeutische Effekt erzielt wird.

Überblickt man die von uns untersuchten 207 Tumorpatienten, so können wir feststellen, daß bei der Verlaufskontrolle während der Strahlentherapie die MDH und die Aldolase sowie aus früheren Untersuchungen die LDH von einem besonderen Wert sind, während die PGI keinen wesentlich neuen Gesichtspunkt ergibt. Die PGI spiegelt jedoch mehr den

Krankheitsverlauf wider und zeigt weniger die Strahlensensibilität an als die MDH. Diese Befunde stimmen völlig mit denen von UHSE überein. Aufgrund unserer Untersuchungen sind wir der Auffassung, daß die Bestimmung der MDH zur Ermittlung der Strahlensensibilität eines Gewebes, insbesondere des Tumorgewebes am besten geeignet ist, schon aufgrund ihrer Lokalisation in der Zelle und ihrer Funktion. Die LDH, Aldolase und PGI hingegen zeigen aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften und Lokalisation in der Zelle und in deren Stoffwechsel mehr das Vorliegen von Tumorgewebe an. Sie sind ein Gradmesser für das Ausmaß des Tumors, bzw. seiner Masse und weiterhin geben sie ein besseres Bild des Verlaufs der Krankheit im Rahmen der Behandlung als dies die MDH tut.

Unsere Untersuchung über die Verwertbarkeit der Aldolase und PGI in Zusammenhang mit der Untersuchung der MDH ergab im Vergleich zu unseren früheren Beobachtungen im großen und ganzen keine anderen Gesichtspunkte wie bei der LDH. Allerdings reagierte die Aldolase intensiver auf die Bestrahlung als die LDH, spiegelte aber im großen und ganzen genau wie dieses Ferment mehr den Krankheitsverlauf als das Ansprechen auf die Bestrahlung. Durch diese Beobachtungsreihe sind wir heute in die Lage versetzt zu sagen, daß die Bestimmung der MDH, der LDH und der Aldolase während des Verlaufs der Strahlenbehandlung oder zusätzlicher zytostatischer und Hormon-Behandlung völlig ausreichend ist, um Hinweise zu geben auf das Ansprechen des Tumors, den Verlauf der Krankheit während der Therapie und das Auftreten von Rezidiven. In vielen Fällen konnte das Fermentdiagramm wesentlich rascher und besser Hinweise geben auf den wirklichen Verlauf der Erkrankung als das Röntgenbild, das in diesen Fällen hinter dem klinischen Befund zeitlich zurückblieb.

Weiterhin konnten die Fermentuntersuchungen oft zeigen, daß im Gegensatz zum Röntgenbild eine Reaktion am Tumor durch die Bestrahlung entstanden sein muß, da der klinische Verlauf sich günstig gestaltete, während das Röntgenbild unverändert blieb. Die sinngemäße Anwendung von Fermentuntersuchungen im Rahmen der Strahlentherapie maligner Tumoren liefert somit zahlreiche aufschlußreiche Hinweise für das Verhalten des Tumors unter der Therapie und weiterhin für die Prognose des Leidens.

Wir glauben somit, daß es uns durch die vorliegenden Untersuchungen gelungen ist zu zeigen, daß die strahlenklinische Enzymologie zunehmend an Bedeutung gewinnt und bereits heute schon einen wichtigen Beitrag für die richtige Beurteilung der Strahlenwirkung an Tumorkrankheiten zu liefern imstande ist.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchungsreihe wurden die Fermente Malat-Dehydrogenase, Fruktose-Diphosphat-Aldolase und Phospho-glukose-Isomerase bei 207 Patienten mit malignen Tumoren vor und im Verlaufe der Strahlentherapie wiederholt untersucht. An Hand zahlreicher Beispiele konnte gezeigt werden, daß die Malat-Dehydrogenase besondere Aufschlüsse über die Strahlensensibilität der einzelnen Tumorformen liefert, während die Aldolase und die PGI mehr Information über den Stand und den Verlauf der Tumorkrankheit geben.

Es wird auf die Bedeutung der Untersuchung verschiedener Fermente des Zitronensäurezyklus und der Glykolyse während der Bestrahlungsbehandlung hingewiesen und der Vorteil dieses Untersuchungsverfahrens für den Strahlenkliniker besonders herausgestellt.

Literaturverzeichnis

- 1) Abraham, S., Hill, R. und Chaikoff, I.L.: *Cancer Res.* 15 (1955), 177. —2) Acs, G., Ostrowski, W. und Straub, F.B.: *Acta Physiol. Acad. Sci Hung.* 6 (1954), 261. —3) Acs, G., Garzo, T., Grosz, G., Molnar, J., Stephaneck, O. und Straub, F.B.: *Acta Physiol. Acad. Sci Hung.* 8 (1955), 269. —4) Aulisa, B., Petronio, L. und Caraccia, G.C.: *Arch. De Vecchi Anat. Pat.* 39 (1960), 21. —5) Bacq, Z.M. und Alexander, P.: *Grundlagen der Strahlenbiologie.* Georg Thieme Stuttgart 1958. —6) Baker, R. und Govan, D.: *Cancer Res.* 13 (1953), 141. —7) Baker, R., Govan, D., Huffer, J. und Cason, J.: *J. clin. Endocrin.* 13 (1953), 393. —8) Baroncelli, G. und Bendiscioli, G.: *Tumori* 47 (1961), 52. —9) Baroncelli, G.: *Riv. Radiol.* 2 (1962), 774. —10) Barrows, C.H., Jr. und Roeder, L.M.: *J. Geront.* 18 (1963), 135. —11) Becker, J., Ebner, H. und Kärcher, K.H.: *Strahlentherapie* 109 (1959), 357. —12) Becker, J. und Kärcher, K.H.: *Strahlentherapie* 118, 1 (1962). —13) Beisenherz, G., Boltze, H.J., Bücher, Th., Czok, R., Garbade, K.M., Meyer-Arendt, E. und Pfeiderer, G.: *Z. Naturforschg.* 8 b (1953), 555. —14) Bernstein, R.E.: *J. Clin. Invest.* 38 (1959), 1572. —15) Bing, R.J., Castellanos, A. und Siegel, A.: *J. Amer. med. Ass.* 164 (1957), 647. —16) Blinick, G., Antopol, W., Albaum, H. und Rabakow, B.: *Obstet. Gynec.* 19 (1962) 332. —17) Blum, K.-U.: *Blut, Z. Blutforsch.* 8 (1962), 239. —18) Bodansky, O.: *Cancer* 7 (1954), 1191. —19) Bodansky, O.: *Cancer* 7 (1954), 1200. —20) Bodansky, O.: *Cancer* 9 (1956), 1087. —21) Bodansky, O. und Scholler, J.: *Cancer Res.* 16 (1956), 894. —22) Bodansky, O.: *Adv. Cancer Res.* 6 (1961). Academic Press. —23) Brauer, M.J., West, M. und Zimmerman, H.J.: *Cancer.* 16 (1963), 533. —24) Bruns, F.: *Biochem. Z.* 325 (1954), 156. —25) Bruns, F. und Jakob, W.: *Klin. Wschr.* 32 (1954), 1041. —26) Bubani, V.: *Ann. Ostet. Ginec.* 81 (1959), 890. —27) Bücher, Th. und Klingenberg, M.: *Angew. Chemie.* 70 (1958), 552. —28) Capelli, L.: *Riv. Radiol.* 1 (1961), 748. —29) Churyz, Pojer, J., Sevela, M. und Továrek, J.: *Fol. Haematol.* 77, 4 (1960), 474. —30) Cooper, J., Srere, P.A., Tabachnick, M. und Racker, E.: *Biophys.* 74 (1958), 306. —31) Dalos, B.: *Nature (Lond)*, 190 (1961), 817. —32) Delbrück, A.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 75 (1958), 292. —33) Delbrück, A., Schinassek, H., Bartsch, K. und Bücher, Th.: *Biochem. Z.* 331 (1959), 297. —34) Dreyfus, J.-C., Schapira, G. und Schapira, F.: *J. clin. Invest.* 33 (1954), 794. —35) Bismann, J.: *Dtsch. med. J.* 7 (1956), 204. —36) Elliott, K.A.C., und Schroeder, E.F.: *Biochem. J.* 28 (1934), 1920. —37) Elliott, K.A.C., Grieg, M.E. und Benoy, M.P.: *Biochem. J.* 31 (1937), 1003. —38) Elliott, K.A.C. und Grieg M.E.: *Biochem. J.* 31 (1937), 1021. —39) Elliott, K.A.C., Benoy, M.P. und Baker, Z.: *Biochem. J.* 29 (1953), 1937. —40) Engel, M.S. und Adler, H.I.: *Radiat. Res.* 15 (1961), 269. —41) Gerlach, U.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 207 (1961), 510. —42) Grennstein, J.P.: *Biochem. of Cancer.* 2nd. Ed. Academic Press, N.Y. 1954. —43) Griffith, M.M. and Beck, J.C.: *Cancer* 16, 8 (1963), 1032. —44) Hauss, W.H. und Leppelmann, H.J.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 75 (1958), 250. —45) Hess, B. und Gehm, E.: *Klin. Wschr.* 31 (1955), 91. —46) Hess, B. und Raftopoulos, R.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 204 (1957), 97. —47) Hess, B.: *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 63. Kongr. Wiesbaden v. 28. 4. 2. 5. 1957. Verlag Bergmann München. (1957), 541. —48) Hess, B.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 75 (1958), 292. —49) Hess, B.: *Serumfermente als Indikator zellulärer Funktionen, Struktur und Stoffwechsel des Herzmuskels.* Herausgeber HAUSS und LOSSE, Georg Thieme Stuttgart (1959), 128. —50) Hess, B.: *Dtsch. med. Wschr.* 88.13 (1963), 668. —51) Hill, B. und Levi, C.: *Cancer Res.* 14 (1954), 513. —52) Israels, L.G. und Delury, G.E.: *Brit. J. Cancer.* 10 (1956), 318. —53) Kabakow, B., Antopol, W., Albaum, H.G., Blinick, G., Ginzburg, L. und Young, R.: *Arch. intern. Med.* 110 (1962), 331. —54) Kaplan, N.S.: *Bull. N.Y. Acad. Med.* 36 (1960), 649. —55) Karson, P.: *Biochemie für Mediziner u. Naturwissenschaftler.* Georg Thieme Stuttgart 1962. —56) Kärcher, K.H.: *Ärztl. Forschung* 16, 1 (1962), 38. —57) Kärcher, K.H.: *Ärztl. Forschung* 16, I (1962), 205. —58) Kärcher, K.H.: *Die klinisch-biologische Untersuchung ionisierender Strahlen.* Med. Habilitationen, Heidelberg. 1962. —59) Kärcher, K.H.: *Strahlentherapie.* 118, 2 (1962). —60) Kärcher, K.H.: *Strahlentherapie.* 119, 1 (1962). —61) Kikuehi, H.: *Medizinische* 187 (1957). —62) King, E.J. and Armstrong, A.R.: *Can. Med. Assoc. J.* 31 (1934), 376. —63) Klaus, D.: *Ärztl. Mitt.* 8 (1961), 445. —64) Klotzsch, H. und Bergmeyer, H.U.: *Z. Angew. Chem.* 72 (1960), 920. —65) Koide, H. und Oda, T.: *Clin. Chim. Acta.* 4 (1961), 554. —66) Korkes, S., Delcampilla, A. und Ochoa, S.: *J.*

- Biol. Chem. 193 (1951), 721. —67) Kröger, H.: Z. naturwiss.-med. Grundlagen Forsch. 1, 2 (1963), 126. —68) Krusanowa, N.J. und Krasovskaya, A.I.: Vopros. Onkologii 9 (1963), 9. (Moskau). —69) La Due, J., Wroblewski, F. und Karman, A.: Science. 120 (1954), 497. —70) Lohmann, K.: Biochem. Z. 262 (1933), 137. —71) Lührs, W.: Mksurse ärztl. Fortbild. 11 (1961), 156. —72) Marks, P.A. und Gross, R.T.: Clin. Invest. 38 (1959), 2253. —73) Matzke, J.R., Kirk, J.E. und Wang, I.: J. Geront. 12 (1957), 279. —74) Merten, R.: Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 16 (1960), 466. —75) Merten, R., Solbach, H.-G., Gerlich, N., Meyer-Rudolph, F.W., Ritter, S., Schröer, K.W., Toussaint, R. und Wennemann, J.: Klin. Wschr. 39 (1961), 222. —76) Nakahara, W. und Fukuoka, F.: Adv. Cancer Res. 5 (1958), 157. —77) Noltmann, E. und Bruns, F.H.: Biochem. Z. 331 (1959), 436. —78) Osten, W.: Therap. Gegenw. 101, 5 (1962), 221. —79) Osten, W.: Therap. Gegenw. 101, 6 (1962), 276. —80) Ordell, R.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. 10 Suppl. 31 (1957), 296 (Votr. Intern. Cong. Clin. Chem. Stockholm 1957). —81) Petronio, L., Aulisa, B., Palamara, F. und Giraldi, A.: Arch. De Vecchi Anat. Pat. 39 (1960), 1. —82) Petronio, L., Aulisa, B., Giraldi, A. und Sartori, S.: Arch. De Vecchi Anat. Pat. 39 (1960), 29. —83) Pfeiderer, G. und Hoholtz, E.: Biochem. Z. 331 (1959), 2450. —84) Potter, van R.: Med. Prisma 13 (1963), 1. (Boehringer & Soehne). —85) Richterich, R.: Enzymopathologie. Springer Berlin 1958. —86) Samuel, S. und Lorenzoni, L.: Tumori 46 (1960), 499. —87) Sampson, I.J.: Progr. Cardiovasc. Dis. I (1958), 187. —88) Santoni, G.: Ann. Ostet. Ginec. 80 (1958), 595. —89) Schade, A.L.: Biochim. Biophys. Acta 12 (1953), 163. —90) Schapira, G., Dreyfus, J.C. und Schapira, F.: Sem. Hôp. 29 (1953), 1917. —91) Schapira, G., Dreyfus, J.C., Schapira, F. und Kruh, J.: Amer. J. Physic. Med. 34 (1955), 313. —92) Schapira, H.A.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 75 (1958), 189. —93) Schmidt, F.W.: Medicin et Hygiene 16 (1958), 438. —94) Schmidt, E., Schmidt, F.W. und Wildhirt, E.: Klin. Wschr. 36 (1959), 280. —95) Schmidt, C.G.: Z. Krebsforsch. 64 (1961), 156. —96) Schwartz, M.A., West, M., Walsh, W.S. und Zimmermann, H.J.: Cancer (Philad), 15 (1962), 346. —97) Sibley, J.A. und Lehninger, A.L.: J. Biol. Chem. 177 (1949), 859. —98) Sibley, J.A. und Lehninger, A.L.: J. nat. Cancer Inst. 9 (1949), 303. —99) Sibley, J.A. und Fleicher, G.A.: Proc. Mayo Clin. 29 (1954), 591. —100) Sibley, J.A., Fleischer, G.A. und Higgins, G.M.: Cancer Res. 15 (1955), 306. —101) Sibley, J.A.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 75 (1958), 339. —102) Siegel, A. und Bing, R.J.: Roc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 9 (1956), 604. —103) Sigmund, R.: Untersuchung verschiedener Substanzen auf ihre Strahlenschutzwirkung im Tierexperiment. Diss. Heidelberg 1963. —104) Stave, U. und Oehme, J.: Enzymol. biol. clin. (Basel) 1 (1962), 75. —105) Torjescu, V., Pirvu, D., Paraschiv, D.u.a.: Viata med. (Bucaresti) 4 (1957), 83. —106) Uhse, H.G.: Das Verhalten der Phosphohexoseisomerase im Serum von Patienten mit fortgeschrittenen malignen Tumoren vor und während der Therapie mit energiereichen Strahlen. Dissertation Heidelberg 1960. —107) Vesell, E.S. und Bearn, A.G.: J. clin. Invest. 37 (1958), 672. —108) Vesell, E.S. und Bearn, A.G.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 75 (1958), 286. —109) Vetter, K., Griesche, H. und Moch, K.: Z. ges. Med. 16 (1961), 359. —110) Volk, B.W., Losner, S. und Aronson, St. M.: Amer. J. med. Sci. 232 (1956), 38. —111) Wacker, W.E.C., Ulmer, D.O. und Vallee, B.I.: New. Engl. J. Med. 225 (1956), 449. —112) Walter, U.: Das Verhalten der Milchsäuredehydrogenase und Äpfelsäuredehydrogenase im Serum Tumorkranker während der Strahlentherapie-Dissertation Heidelberg 1962. —113) Warburg, O. und Christian, W.: Biochem. Z. 314 (1943), 339. —114) Warburg, O. und Hiepler, E.: Z. Naturforsch. 7 b (1952), 193. —115) Warburg, O.: Über den Stoffwechsel der Tumoren. Springer Berlin 1962. —116) Weber, G. und Theisen, H.: Arch. klin. Exp. Dermatol. 208 (1959), 459. —117) Werth, G.: Fortsch. Med. 81. 24 (1963), 943. —118) West, A. und Zimmermann, H.J.: Med. Clin. North Amer. 43 (1959), 371. —119) White, L.J.: J. nat. Cancer Inst. 21 (1958), 671. —120) White, L.P.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 75 (1958), 349. —121) Wolff, J. und Wolff E.C.: Biochem. Biophys. Acta 26 (1957), 387. —122) Wu, R.: Cancer Res. 19 (1959), 1217.