blockierte Esterasen noch mit ihren homologen Antiseren reagieren können. Demnach müssen für die Reaktion mit Antikörpern andere, nicht am aktiven Zentrum beteiligte Bezirke des Enzymproteins verantwortlich sein.

Es wäre von großem Interesse, Näheres über die Art der Bindungen und der für die Antigen-Antikörper-Reaktion maßgeblichen Gruppen des Enzyms zu wissen, doch existieren hierüber auch bei anderen Immunsystemen noch kaum Angaben. Weitere quantitative

Untersuchungen zur Bestimmung der spezifischen Aktivität von Carboxylesterasen im Antigen-Antikörper-Komplex und zur Stöchiometrie der Antigen-Antikörper-Reaktion sind geplant.

Frau Dr. GRÖSCHEL-STEWART, Würzburg, sowie den Behring-Werken, Marburg/Lahn, sind wir für ihre freundliche Unterstützung bei der Einarbeitung in die immunologische Methodik zu Dank verpflichtet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die großzügige Unterstützung unserer Arbeiten durch Sachbeihilfen.

Literatur

1. KRISCH, K., Biochem. Z. 337, 531 (1963). — 2. FRANZ, W. und K. KRISCH, Biochem. biophys. Res. Commun. 23, 816 (1966). — 3. FRANZ, W. und K. KRISCH, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. (im Druck). — 4. BENÖHR, H. C. und K. KRISCH, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 348, 1102, 1115 (1967). — 5. GUNDLACH, G., Habilitationsschrift, Med. Fakultät Würzburg (1964). — 6. DEAN, H. R. und R. A. WEBB, J. Path. Bact. 31, 89 (1928). — 7. KABAT, E. A. und M. M. MAYER, „Experimental Immunochimistry“, Charles C. Thomas Springfield/Ill. (1961). — 8. OUCHTERLONY, Ö., Ark. Kem., Mineralog. Geol., Ser. B 26, 1 (1948). — 9. SCHWICK, G. und K. STÖRIKO, „Laboratoriumsblätter für die med. Diagnostik“, Mai 1964, Behringwerke AG, Marburg/Lahn. — 10. SCHEIDT, J., Internat. Arch. Allergy 7, 103 (1955). — 11. URIEL, J., Ann. Inst. Pasteur, Paris 101, 104 (1961). — 12. BACKHAUSZ, R., „Immunodiffusion und Immunoelktrophorese, Gustav Fischer, Jena (1967). — 13. SCHULZE H. E. und G. SCHWICK, Clin. chim. Acta (Amsterdam) 4, 15 (1959). — 14. KRISCH, K., Biochem. biophys. Acta (Amsterdam) 122, 265 (1966). — 15. BOGUTH, W., K. KRISCH und H. NIEMANN, Biochem. Z. 341, 149 (1965). — 16. „Biochem. Taschenbuch“, Hrsg. H. M. Rauen, 1. Aufl. S. 236 Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956). — 17. HEYMANN E. und K. KRISCH, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 348, 609 (1967). — 18. KRISCH K. und E. PAHLICH, unveröffentlichte Versuche.

Prof. Dr. K. Krisch
63 Gießen
Friedrichstr. 24

Leberenzyme bei akuter Tetrachlorkohlenstoffvergiftung

Ein Beitrag zum Mechanismus der Serumenzymveränderungen

Von H. KRÖNER und W. STAIB

Aus dem Institut für Physiologische Chemie der Universität Düsseldorf

(Eingegangen am 20. April 1968)

Herrn Professor Dr. Dr. Ernst Schütte zum 60. Geburtstag gewidmet

Es wurde die Aktivität verschiedener Leberenzyme von Ratten kurzfristig nach i. p. Injektion von CCl_4 gemessen, und zwar einmal die Gesamtaktivität im Gewebe und ferner die Aktivität im 100000 g Überstand. Das Fehlen nennenswerter Aktivitätsänderungen der lysosomalen Enzyme spricht gegen eine primäre Beteiligung der Lysosomen bei der CCl_4 -Vergiftung. Ein akuter Abfall der Glucose-6-Phosphatase-Aktivität weist auf die Bedeutung der Mikrosomen hin. Die Aktivitätszunahme jener Leberenzyme, die nach Gabe von CCl_4 im Serum stark erhöht gefunden werden, konnte in einer zweiten Versuchsserie bestätigt werden. Dieser gleichzeitige Aktivitätsanstieg in Leber und Serum spricht gegen einen Membraneffekt und zusammen mit einer Zunahme des löslichen Protein in der Leber für Veränderungen der Enzymproteine als Ursache für den Serumenzymanstieg bei der akuten Tetrachlorkohlenstoffvergiftung.

The activities of various rat liver enzymes (total activity in the tissues and the activity in the 100,000 g supernatant) were measured a short time after the i. p. injection of CCl_4 . Since there was no significant change in the activity of the lysosomal enzymes, the lysosomes cannot be primarily concerned in the CCl_4 poisoning. A marked decrease in the activity of glucose-6-phosphatase indicates that the microsomes are involved. It was confirmed in a second series of experiments that those enzymes, which show a marked increase in the serum, after CCl_4 , are also increased in the liver. This concomitant increase in the liver and serum, and the increase in the soluble protein of the liver, suggest that this is not a membrane effect, but the increase in serum enzymes in acute carbon tetrachloride poisoning is caused by changes in the enzyme proteins.

In früheren Untersuchungen konnten wir mit intraperitonealer Injektion von 2,4-Dinitrophenol (1), Monojodacetat (1) bzw. Äthionin (2) zwar einen zum Teil erheblichen Abfall der energiereichen Phosphate in der Leber erzielen, wir beobachteten aber im Gegensatz zu BRUNS und Mitarbeitern (3) nur einen geringfügigen Anstieg einzelner Serumenzyme. Nur bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung fanden auch wir eine erhebliche Zunahme der Serumenzymaktivitäten (2). Die energie-

reichen Phosphate der Leber fielen jedoch nach Gabe von Tetrachlorkohlenstoff erst ab, nachdem die Serumenzyme bereits signifikant erhöht waren. Damit müßte man die Abnahme des Energiepotentials aus einem allgemeingültigen Schema für den Mechanismus der Enzymausschüttung ausklammern (4).

Es stellt sich dann die Frage nach Membranveränderungen (eventuellen Porenöffnungen) beim Mechanismus der Enzymfreisetzung (5, 6). Von besonderem

Interesse schienen uns dabei die intrazellulären Membranen zu sein, und zwar aus zwei Gründen. Lösliche Enzyme der Zellorganellen müßten ja zunächst zum Beispiel die Mitochondrienmembran passieren, um über das Cytoplasma an die Zellmembran und durch diese in den extrazellulären Raum zu gelangen. Es wäre ferner denkbar, daß die Schädigung der Zellmembran durch Enzyme der Lysosomen erfolgt, in diesem Falle müßte primär eine zumindest teilweise Zerstörung der Lysosomen erfolgen. Ähnliche Überlegungen haben früher schon DE DUVE und Mitarbeiter (7) angestellt.

Als Modellversuch bot sich uns die CCl_4 -Vergiftung der Leber an, da es dabei zu einem eindeutigen Anstieg der Serumenzyme kommt, bevor die Zellschädigung irreversibel geworden ist. In einer ersten Versuchsserie haben wir die Aktivität vorwiegend solcher Enzyme in der Leber untersucht, die bestimmten Zellorganellen zuzuordnen sind (8). Erfast wurde dabei die Gesamtaktivität im Gewebe und ferner die Aktivität des 100000 g Überstandes, welche etwa der Aktivität im Cytoplasma entspricht. In einer zweiten Versuchsserie wurden kurzfristig nach Tetrachlorkohlenstoffgabe im wäßrigen Leberhomogenat die Aktivitäten der Enzyme gemessen, die im Serum bei der CCl_4 -Vergiftung typisch ansteigen.

Methodik

Versuchstiere waren männliche Wistar-Ratten, 250–350 g schwer. Sie erhielten bis zu Versuchsbeginn Wasser und Standardfutter ad libitum. Tetrachlorkohlenstoff injizierten wir 1 ml/kg in der vierfachen Menge Olivenöl gelöst intraperitoneal. Zu verschiedenen Zeiten nach der CCl_4 -Injektion wurden die Tiere in Äthernarkose entblutet und ein Stück Leber entnommen.

In der *ersten Versuchsserie* wurde die Leber in die 9fache Menge 0,25M eiskalte Saccharoselösung gegeben und im Potter-Elvehjem-Homogenisator mit Teflonstempel 2 Min. unter Eiskühlung homogenisiert (Homogenat I). Ein Teil dieses Homogenats wurde gleich anschließend unter Eiskühlung 2 Min. mit dem Ultra-Turrax homogenisiert (Homogenat II). Beide Homogenate wurden in der Ultrazentrifuge Modell Beckman L-2, Rotor Ti-50, 1 Std. bei 40000 U./Min., entsprechend 104000 g bei 0° zentrifugiert. In den Überständen I und II wurden folgende Enzyme bestimmt: β -Glucuronidase (EC 3.2.1.31) nach FISHMAN (9), Saure Phosphatase (EC 3.1.3.2) mit β -Glycerophosphat bei pH 5,0 (10), Alkalische Phosphatase (EC 3.1.3.1) mit β -Glycerophosphat

bei pH 9,0 (11), Glutamatdehydrogenase (EC 1.4.1.2), Aspartattransaminase (EC 2.6.1.1) und Lactatdehydrogenase (EC 1.1.1.27) jeweils nach den Vorschriften der Fa. Boehringer. Für die Bestimmung der Glucose-6-Phosphatase (EC 3.1.3.9) (12) wurde ein Teil der Homogenate I und II vor dem Zentrifugieren entnommen, da im 100000 g Überstand keine Aktivität mehr nachweisbar war. Die Phosphatbestimmung erfolgte nach MARTIN und DORR (13).

Bei der *zweiten Versuchsserie* wurde Leber zu verschiedenen Zeiten nach CCl_4 -Gabe entnommen, mit der 4fachen Menge bidest. Wasser 2 Min. unter Eiskühlung im MSE-Homogenisator zerkleinert und 30 Min. bei 40000 g, 0°, zentrifugiert (Sorvall RC-2). Im Überstand wurden die Aktivitäten der Lactatdehydrogenase, Aspartattransaminase, Glutamatdehydrogenase, Alanintransaminase (EC 2.6.1.2), Sorbitdehydrogenase (α -Iditdehydrogenase, EC 1.1.1.14) und der Malatdehydrogenase (EC 1.1.1.37) jeweils nach den Vorschriften der Fa. Boehringer gemessen. Die Proteinbestimmung im Überstand erfolgte mit der Biuret-Methode, Eichsubstanz: Serumalbumin vom Rind, Behringwerke AG.

Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der *ersten Versuchsserie* sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Dabei soll der durch Homogenisieren mit dem Potter-Elvehjem-Homogenisator hergestellte Extrakt I im wesentlichen die im Cytoplasma frei gelösten Enzymaktivitäten enthalten, während der durch Nachbehandlung mit dem Ultra-Turrax-Homogenisator hergestellte Extrakt II zusätzlich die in den Zellorganellen eingeschlossenen Enzymaktivitäten enthalten soll. Ein Vergleich der beiden Kontrollwerte für die β -Glucuronidase und die Glutamatdehydrogenase zeigt eine typische Verteilung. Das ausschließlich an die Mikrosomenfraktion gebundene Enzym Glucose-6-Phosphatase war auch durch Behandlung mit dem Ultra-Turrax nicht von der Struktur zu lösen, es war im 100000 g-Überstand im Gegensatz zu den anderen Enzymen nicht nachweisbar. Auf eine saubere Isolierung der einzelnen Zellfraktionen verzichteten wir bewußt, um Verluste aus der Partikelfraktion bei der Aufarbeitung möglichst gering zu halten.

Der Einfluß von Tetrachlorkohlenstoff auf die Enzymaktivitäten im cytoplasmatischen Raum ist sehr gering. Für die lysosomalen Enzyme stimmen darin unsere Ergebnisse mit denen von DE DUVE und Mitarbeitern (7) überein, die selbst nach tagelanger Tetrachlorkohlenstoff-Applikation nur einen „mäßigen Anstieg der nicht

Tab. 1

Leberenzyme nach Gabe von Tetrachlorkohlenstoff, 1 ml/kg i. p.
Enzymaktivitäten gemessen in IE = $\mu\text{Mol Substratumsatz/Min./g Leber Frischgewicht}$, β -Glucuronidase: in Einheiten nach FISHMAN.
Extrakt I: enthält Aktivität des cytoplasmatischen Raumes

Extrakt II: enthält zusätzlich Aktivität der Zellorganellen (s. Methodik). Mittelwert $\pm$ Standardabweichung von jeweils 5 Bestimmungen

	β -Glucuronidase	Alkal. Phosphatase	Saure Phosphatase	Glutamat-Dehydrogenase	Lactat-Dehydrogenase	Aspartat-transaminase
Extrakt I						
Kontrollen	2317 $\pm$ 594	0,66 $\pm$ 0,19	0,32 $\pm$ 0,10	0,50 $\pm$ 0,20	157,4 $\pm$ 53,0	19,4 $\pm$ 4,0
1 Std. nach CCl_4	2960 $\pm$ 1040	0,80 $\pm$ 0,13	0,34 $\pm$ 0,06	0,45 $\pm$ 0,25	187,1 $\pm$ 40,8	17,2 $\pm$ 3,8
2 Std. nach CCl_4	2708 $\pm$ 1030	0,69 $\pm$ 0,19	0,38 $\pm$ 0,08	0,52 $\pm$ 0,13	195,8* $\pm$ 52,4	23,4 $\pm$ 5,7
4 Std. nach CCl_4	3650 $\pm$ 967	0,99 $\pm$ 0,16	0,61 $\pm$ 0,47	0,68 $\pm$ 0,25	154,9 $\pm$ 42,0	18,9 $\pm$ 2,1
Extrakt II						
Kontrollen	24288 $\pm$ 10500	0,80 $\pm$ 0,27	1,38 $\pm$ 0,04	4,20 $\pm$ 3,73	148,8 $\pm$ 63,6	35,6 $\pm$ 14,1
1 Std. nach CCl_4	22770 $\pm$ 4070	0,80 $\pm$ 0,08	1,52 $\pm$ 0,47	3,61 $\pm$ 2,08	185,7 $\pm$ 28,4	27,7 $\pm$ 4,0
2 Std. nach CCl_4	23090 $\pm$ 10300	0,86 $\pm$ 0,18	1,52 $\pm$ 0,26	6,09 $\pm$ 2,02	194,4 $\pm$ 42,8	50,8 $\pm$ 26,0
4 Std. nach CCl_4	27090 $\pm$ 7900	1,03 $\pm$ 0,18	1,81** $\pm$ 0,45	3,36 $\pm$ 1,93	174,5 $\pm$ 37,2	28,5 $\pm$ 2,7

* p < 0,01

** p < 0,05

sedimentierenden Fraktion“ (β -Glucuronidase, saure Phosphatase und Kathepsin) fanden. Das ist um so erstaunlicher, als in ihrem Falle, entsprechend elektronenmikroskopischen Untersuchungen anderer Autoren (14), mit Sicherheit Nekrosen vorgelegen haben dürften. Wir fanden in unseren kurzfristigen Versuchen nur eine geringe, nicht signifikante Aktivitätszunahme der nichtsedimentierenden Fraktion der lysosomalen Enzyme, gleichzeitig aber auch einen Anstieg der partikelgebundenen Fraktion. Letztere war im Falle der Sauren Phosphatase 4 Stdn. nach Tetrachlorkohlenstoff sogar signifikant mit $p < 0,05$. Das Verhältnis der freien Aktivität zur Gesamtaktivität ist daher nicht nennenswert verändert.

Auch die von DE DUVE und Mitarbeitern (7) in Langzeit-Versuchen beschriebene Abnahme der Glucose-6-Phosphatase-Aktivität konnten wir bestätigen (s. Tab. 2).

Tab. 2

Glucose-6-Phosphatase der Leber nach Gabe von Tetrachlorkohlenstoff, 1 ml/kg i. p. Enzymaktivitäten gemessen in IE = μ Mol Substratumsatz/Min./g Leber Frischgewicht. Homogenat I hergestellt mit Potter-Elvehjem-Homogenisator, Homogenat II hergestellt mit Ultra-Turrax. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung von jeweils 5 Bestimmungen

	Homogenat I	Homogenat II
Kontrollen	14,8 $\pm$ 0,8	14,3 $\pm$ 1,7
1 Std. nach CCl ₄	10,8 $\pm$ 2,1***	8,4 $\pm$ 2,2**
2 Stdn. nach CCl ₄	9,1 $\pm$ 1,8*	7,8 $\pm$ 1,2*
4 Stdn. nach CCl ₄	9,7 $\pm$ 3,1***	8,8 $\pm$ 2,2**

* $p < 0,001$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,02$

Auffallend ist der sehr schnelle, signifikante Abfall um 27% schon nach 1 Std. Wir möchten das als weiteren Hinweis auf die auch von anderen Autoren (15, 16) betonte primäre Bedeutung der Mikrosomenfraktion bei der Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung werten. Die Verteilung der in Gegenwart von Mg^{++} bestimmten Alkalischen Phosphatase entspricht der in der Literatur beschriebenen (8). Wäre das Enzym nicht teilweise an Strukturen gebunden, sollte ähnlich wie z. B. bei der Lactatdehydrogenase die Aktivität im Extrakt II durch Inaktivierung bei der zusätzlichen Aufarbeitung geringer sein. Einen Einfluß von Tetrachlorkohlenstoff auf die alkalische Phosphatase stellten wir nicht fest.

Für die Glutamatdehydrogenase kommt es zwischen der 2. und 4. Std. nach CCl₄-Gabe zu einem Anstieg der freien Aktivität bei einem Abfall der Gesamtaktivität. Dadurch steigt der Anteil der nicht sedimentierenden Aktivität von 8,5% nach 2 Stdn. auf 20% nach 4 Stdn. Das spricht für eine zunehmende Durchlässigkeit der Mitochondrienmembran für Enzymprotein.

Wesentlicher für den Mechanismus der Serumenzymausschüttung erscheint uns die erhöhte Gesamtaktivität der Glutamatdehydrogenase 2 Stdn. nach CCl₄. Auch die nur teilweise mitochondriale Aspartattransaminase und die cytoplasmatische Lactatdehydrogenase zeigen zu diesem Zeitpunkt eine erhöhte Aktivität, die für die letztere mit $p < 0,001$ signifikant ist. Von BRUNS und NEUHAUS (17) ist früher speziell für die CCl₄-Vergiftung eine Abnahme der Leberenzymaktivitäten beschrieben worden. Diese Bestimmungen sind

Abb. 1

Enzymaktivitäten und Proteingehalt im wäßrigen Leberhomogenat nach Gabe von Tetrachlorkohlenstoff, 1 ml/kg i. p., Angaben in Prozent der Kontrollwerte, Mittelwerte von jeweils 6 Bestimmungen. □—□ Lactatdehydrogenase, ●—● Aspartattransaminase, ○—○ Glutamatdehydrogenase, △—△ Protein

Abb. 2

Enzymaktivitäten und Proteingehalt im wäßrigen Leberhomogenat nach Gabe von Tetrachlorkohlenstoff, 1 ml/kg i. p., Angaben in Prozent der Kontrollwerte, Mittelwerte von jeweils 6 Bestimmungen. ●—● Malatdehydrogenase, □—□ Alanintransaminase, ○—○ Sorbitdehydrogenase, △—△ Protein

jedoch frühestens 20 Stdn. nach der Tetrachlorkohlenstoffgabe durchgeführt worden. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits irreversible Zellschädigungen in Form von Nekrosen eingetreten (14), die den Enzymverlust in der Leber und den Aktivitätsanstieg im Serum erklären können. Der von uns beobachtete Anstieg verschiedener Enzymaktivitäten in der Leber während der frühen Phase der CCl₄-Vergiftung läßt uns vermuten, daß dem Enzymausstrom während der noch reversiblen Zellschädigung ein anderer Mechanismus zugrunde liegt. Neben den zitierten morphologischen Befunden anderer Autoren spricht das Verhalten der

früher von uns bestimmten Adennucleotide in der Leber dafür, daß es bis zur 4. Std. nach CCl_4 noch nicht zu einer irreversiblen Schädigung gekommen ist (2).

Wir haben daher in einer zweiten Versuchsserie die Gesamtaktivität vor allem jener Enzyme in der Leber gemessen, deren Aktivität im Serum bei einer Leberschädigung speziell durch CCl_4 typischerweise ansteigt. Die in den Abbildungen 1 und 2 dargestellten Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe. Abgesehen von einer zeitlichen Verschiebung des Maximums, die durch das Tiermaterial bedingt sein mag, kommt es auch hier zu einer Aktivitätszunahme aller untersuchten Enzyme in der Leber, die Zunahme bis zur 4. Std. ist für Lactatdehydrogenase, Alanintransaminase und Malatdehydrogenase gegenüber den Kontrollen statistisch signifikant. Nach der 4. Std. fallen die Enzymaktivitäten dann deutlich und steil wieder ab.

Wir haben uns daraufhin die Frage nach der Ursache des Aktivitätsanstieges gestellt. Abgesehen davon, daß es unwahrscheinlich ist, daß so unterschiedliche En-

zyme gleichzeitig durch eine Substanz oder einen Mechanismus aktiviert werden, spricht die signifikante Zunahme des löslichen Protein in der Leber 4 Stdn. nach CCl_4 gegen eine Aktivierung und für eine Zunahme des Enzymproteins im wäßrigen Extrakt. Eine endgültige Entscheidung ist auf Grund unserer bisherigen Befunde nicht möglich. Jedoch allein ein Enzymaktivitätsanstieg in der Leberzelle zu einem Zeitpunkt, da die gleichen Enzymaktivitäten im Serum bereits deutlich und signifikant erhöht sind, läßt sich unseres Erachtens nicht mit einer erhöhten Membrandurchlässigkeit erklären (5, 6). Es dürfte daher neben dem Enzymverlust auf Grund einer Schädigung der Zellmembran, wie er sicher für Zellnekrosen zutrifft, ein weiterer Mechanismus für den Anstieg der Serumenzyme existieren. Es ist die Frage, ob dieser Mechanismus, der unseres Erachtens auf Veränderungen der Enzyme im weitesten Sinne beruhen muß, spezifisch für die akute Tetrachlorkohlenstoffvergiftung ist oder auch z. B. bei der Virushepatitis wirksam wird.

Wir danken Fräulein URSULA GNEIST für fleißige und gewissenhafte Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.

Literatur

1. KRÖNER, H. und W. STAIB, diese Z. 5, 89 (1967). — 2. KRÖNER H. und W. STAIB, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 348, 575 (1967). — 3. BRUNS, F. H., E. BROSWITZ, H. DENNEMANN, H. D. HORN und E. NOLTMANN, Klin. Wschr. 39, 342 (1961). — 4. HESS, B., Enzyme im Blutplasma, G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1962). — 5. ZIERLER, K. L., Amer. J. Physiol. 185, 1 (1956). — 6. ZIERLER, K. L., Ann. N. Y. Acad. Sc. 75, 227 (1958). — 7. BEAUFAY, H., E. v. CAMPENHOUT und C. DE DUVE, Biochem. J. 73, 617 (1959). — 8. DE DUVE, C., R. WATTIAUX und P. BAUDHUIN, Adv. Enzymol. 24, 291 (1962). — 9. FISHMAN, W. H., in: Methoden der enzymatischen Analyse, Hrsg. H. U. Bergmeyer, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße (1962). — 10. BERTHET, J. und C. DE DUVE, Biochem. J. 50, 174 (1951). —

11. HÖVELS, O. Ztschr. für Kinderhk. 66, 237 (1949). — 12. HARPER, A. E., in: Methoden der enzymatischen Analyse, Hrsg. H. U. Bergmeyer, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße (1962). — 13. MARTIN, J. B. und D. M. DOTY, zit. nach H. Weil-Malherbe. In Hoppe-Seyler-Thierfelder Handbuch Physiol. Pathol. Chem. Analyse III, 1, Hrsg. K. Lang und E. Lehnartz, Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1955). — 14. STEINER, J. W., M. J. PHILIPS und K. MIYAI, Internat. Rev. exp. Pathol. 3, 65 (1964). — 15. McLEAN, A. E. M. und E. K. McLEAN, Biochem. J. 100, 564 (1966). — 16. SLATER, T. F. Nature London 209, 36 (1966). — 17. BRUNS, F. H. und J. NEUHAUS, Biochem. Z. 326, 242 (1955).

Prof. Dr. W. Staib
4 Düsseldorf 1
Witzelstr. 111

Die klinische Bedeutung der Porphyrinen¹⁾

Von J. BRUGSCH

Herrn Prof. Dr. Dr. Ernst Schütte zum 60. Geburtstag gewidmet

(Eingegangen am 23. März 1968)

Es wird auf die Bedeutung und die Differenzierung verschiedener Porphyrinen für den Menschen und ihre praktische Bedeutung hingewiesen.

The differentiation of various types of human porphyria, and their importance and practical significance are discussed.

Als wir 1933 bei HUGO KÄMMERER in München und bei HANS FISCHER Untersuchungen des Porphyrinstoffwechsels beim Menschen begannen, hatte bereits HANS GÜNTHER 1911 die *Porphyria cutanea congenita* (1) und 1920 die akute Porphyrie beschrieben (2).

Während HUGO KÄMMERER (3) noch 1933 die Anschauung vertreten hatte, daß Porphyrine sowohl im Häminaufbau als auch -abbau entstehen könnten, ist es heute klar, daß die bei Porphyrinen auftretenden Uroporphyrine I und III als Störungen der Hämsynthese aufzufassen sind. Wir wissen durch die Aufklärung der zellulären Hämsynthese einigermaßen über diese aus Succinat und Glykokoll erfolgende

¹⁾ Vortrag gehalten im Juni 1967 auf dem V. Internationalen Symposium für Hepatologie in Terme di Chianciano/Italien.