

<b>Zeitschrift:</b>	Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires
<b>Herausgeber:</b>	Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte
<b>Band:</b>	128 (1986)
<b>Artikel:</b>	Enzymaktivitäten in Organen, Zellfraktionen und Körperflüssigkeiten des Hundes unter spezieller Berücksichtigung klinisch-diagnostischer Aspekte : 1. Teil : Biologisch-physiologische Grundlagen
<b>Autor:</b>	Keller, P.
<b>DOI:</b>	<a href="https://doi.org/10.5169/seals-588505">https://doi.org/10.5169/seals-588505</a>

### Nutzungsbedingungen

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

### Conditions d'utilisation

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

### Terms of use

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

**Download PDF:** 10.02.2026

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

Schweiz. Arch. Tierheilk. 128, 1–25, 1986

Aus der Klinik für kleine Haustiere der Universität Bern (Direktor: Prof. Dr. U. Freudiger)

## **Enzymaktivitäten in Organen, Zellfraktionen und Körperflüssigkeiten des Hundes unter spezieller Berücksichtigung klinisch-diagnostischer Aspekte**

### **I. Teil: Biologisch-physiologische Grundlagen<sup>2</sup>**

P. Keller<sup>1</sup>

#### **1. Einleitung**

Die Diagnose einer Erkrankung und speziell die Differenzierung von Organerkrankungen ist von entscheidender Bedeutung, denn nur eine kausale Therapie wird auf die Dauer von Erfolg gekrönt sein. Zu diesem Zweck ist insbesondere die Veterinärmedizin neben den klassischen Untersuchungsarten auch auf Laboratoriumsuntersuchungen als Hilfsmittel zur Ermöglichung der Diagnosestellung und zur Objektivierung der klinischen Befunde angewiesen.

Unter den im Laboratorium durchgeführten Untersuchungen werden Enzymaktivitätsbestimmungen im Plasma oder in anderen Körperflüssigkeiten immer häufiger zur Erfassung von organspezifischen Läsionen herangezogen und lassen sich auch erfolgreich für die Verlaufskontrolle von Krankheiten sowie für die Therapieüberwachung einsetzen.

Allerdings bereitet die Enzymdiagnostik bei Tieren oft Schwierigkeiten, zumal die aus der Humanmedizin gewonnenen Erkenntnisse nicht ohne Vorbehalt auf irgendeine Tierart übertragen werden können. Daher erfordert eine erfolgversprechende, optimale Auswertung und Interpretation der im Laboratorium anfallenden Untersuchungsergebnisse Vertrautheit mit der Physiologie, Pathologie und Biochemie jedes einzelnen Enzyms bei der entsprechenden Spezies.

In den folgenden Ausführungen soll nun versucht werden, die Kenntnisse über die Grundlagen der Enzymdiagnostik beim Hund zu erweitern und zu vertiefen, um den Kleintierpraktiker mit dem physiologischen und pathophysiologischen Verhalten einer Reihe von Enzymen bei dieser Spezies besser vertraut zu machen.

#### **2. Material und Methoden**

Auf das im 1. Teil verwendete Tiermaterial und die für die Probengewinnung, -aufbereitung und -analyse sowie die Histochemie angewandte Methodik wurde bereits in früheren Publikationen eingegangen [28–32].

#### **3. Intrazelluläre Lokalisation von Enzymen beim Hund**

Die Zellenzyme des Hundes lassen sich – analog wie beim Menschen und anderen Spezies [28, 40] – intrazellulären Strukturen zuordnen. Zu dieser Erkenntnis gelangt

<sup>1</sup> Anschrift: PD Dr. med. vet. P. Keller-Rupp, Biologisch-Pharmazeutische Forschungsabteilung, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Grenzacherstrasse 124, CH-4002 Basel.

<sup>2</sup> Teipublikation aus der Habilitationsschrift, eingereicht an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Bern, 1984. In einem 2. Teil soll über eigene Untersuchungen an einem grösseren Patientengut aus der Klinik für kleine Haustiere der Universität Bern und über Erfahrungen an experimentellen und klinischen Modellen berichtet werden.

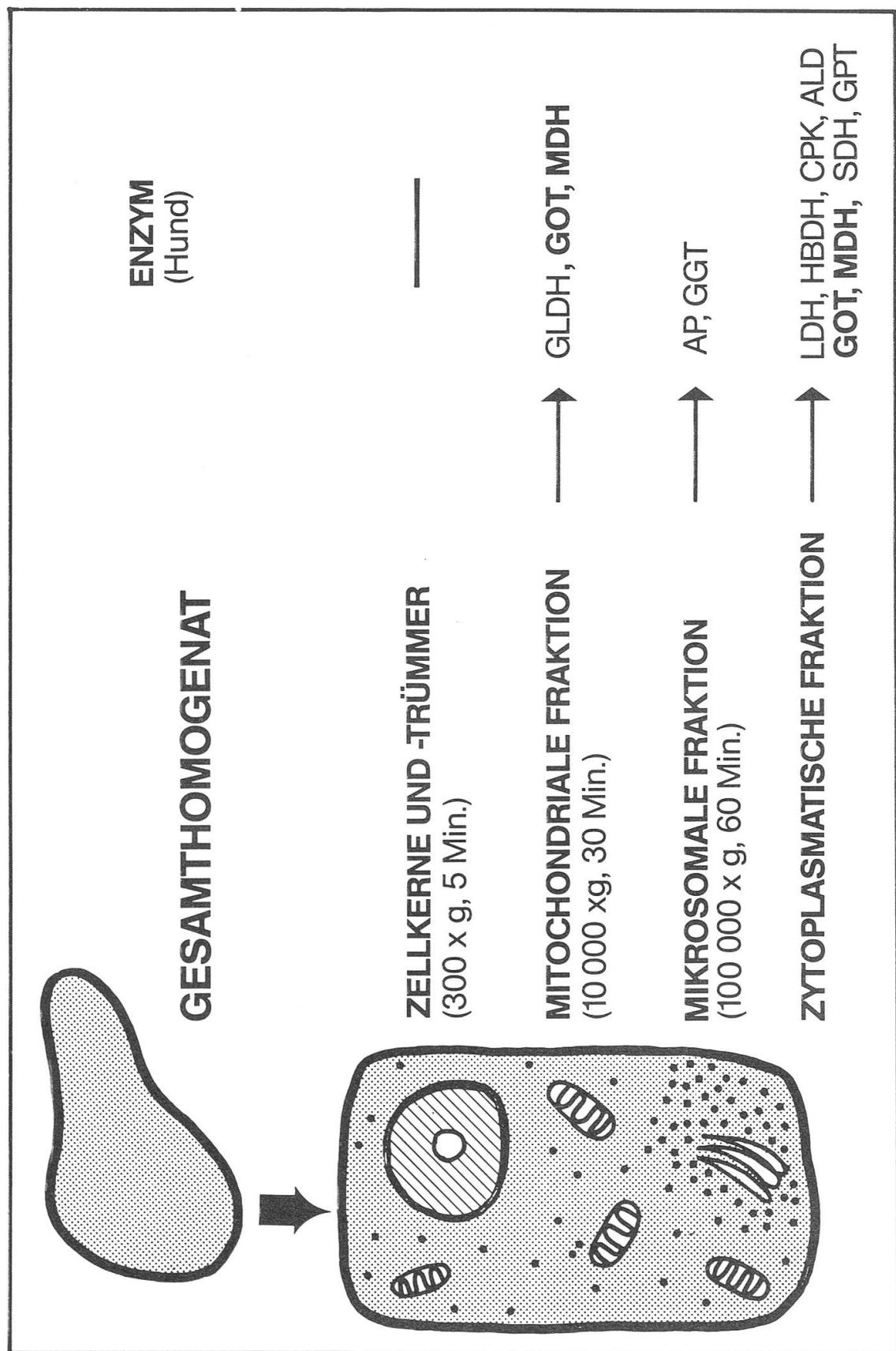


Abb. 1 Intrazelluläre Lokalisation von Enzymen beim Hund: Zellfraktionen und darin enthaltene «Leitenzyme». Fettgedruckte Enzyme = bilokuläre Enzyme; GOT = ASAT; GPT = ALAT.

man, indem man aus einem Gesamthomogenat sukzessive jede Fraktion sedimentiert, reinigt, die Zellorganellen aufbricht und der Enzymanalyse zuführt (Abb. 1).

Solche in Leber- und Nierenhomogenaten des Hundes durchgeführte Untersuchungen zeigen, dass zwischen 80 und 100% der im Gesamthomogenat gemessenen ALAT- (GPT-), SDH-, ALD-, CPK-, HBDH- und LDH-Aktivität in der zytoplasmatischen (löslichen) Fraktion enthalten ist, während über 80% der GLDH-Aktivität in den isolierten, gereinigten Mitochondrien wiedergefunden wird [29]. ASAT (GOT) und MDH sind bilokuläre Enzyme mit erheblichen Aktivitäten im Zytoplasma und in den Mitochondrien, wobei es sich um zytoplasmatische, bzw. mitochondriale Isonenzyme (Enzyme, welche dieselbe Reaktion katalysieren, aber genetisch determinierte, unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften haben) der ASAT und MDH handelt [3, 39, 40, 50]. Demgegenüber ist die AP und die GGT hauptsächlich in der mikrosomalen Fraktion vertreten [29, 34, 41].

Diese Erkenntnisse lassen sich diagnostisch insofern ausnützen, als zytoplasmatische Enzyme schon bei einer erhöhten Durchlässigkeit der Zellmembran oder leichten Zellmembranschädigungen in den extrazellulären Raum übertragen, während die in den von einer Doppelmembran umgebenen Mitochondrien enthaltene GLDH und das mitochondriale Isoenzym der ASAT und MDH erst bei schwergradigen Zellschäden nach Zerstörung der Mitochondrienmembranen freigesetzt werden [50].

Ausser Rückschlüssen auf den Schweregrad einer Zelläsion ergeben sich aus der intrazellulären Lokisation vermutlich gewisse Hinweise zur Deutung des Verhaltens bestimmter Enzyme, wie beispielsweise der Induzierbarkeit der in der mikrosomalen Fraktion vertretenen AP und GGT. Bekannt ist beispielsweise die Induzierbarkeit verschiedener mikrosomaler Enzyme und Hämoproteine (NADP-Cytochrom c-Oxidoreduktase, Cytochrom P<sub>450</sub>, AP, GGT) in der Leber von Ratten und Hunden nach Verabreichung von Phenobarbital [8, 36, 49].

#### 4. Organverteilung von Enzymen beim Hund

Entsprechend ihren Funktionen sind die Organe mit unterschiedlichen Quantitäten der verschiedenen Enzyme ausgestattet (Tab. 1–3). Die absolute Höhe der Enzymaktivität variiert von Organ zu Organ, und das quantitative Verhältnis der einzelnen Enzyme untereinander ergibt für jedes Organ ein charakteristisches Enzymmuster.

Nach vermehrter oder verminderter Freisetzung der Enzyme aus den Organen in die Blutbahn werden die Plasmaenzymaktivitäten verändert, und das Organenzymmuster widerspiegelt sich nun mit unterschiedlicher Deutlichkeit im Plasmaenzymmuster. Die Diagnostik macht sich dieses Prinzip zunutze und versucht, anhand der Relationen der einzelnen Enzyme zueinander Rückschlüsse auf die geschädigten Organe zu ziehen. Dieses Vorgehen erscheint zwar einfach und plausibel, wird aber in der Praxis dadurch kompliziert, dass bei gleichzeitiger Erkrankung mehrerer Organe sich die Enzymmuster überlagern, dass es im Plasma aufgrund verschiedener Halbwertszeiten der Enzyme zu einer Verzerrung des Enzymmusters kommt und dass es kaum Enzyme gibt, die sowohl organ- oder gar krankheitsspezifisch sind als auch hinreichend empfindlich reagieren.

Tabelle 1: Organgewichte, Eiweissgehalt und Aktivitäten der alpha-Amylase (AMY), Lipase (LIP) und Cholinesterase (CHE) in Organen des Hundes

Parameter [Literatur]	Organ- gewichte <sup>1</sup> [22, 30]	Lösliches Eiweiss [29, 51, 56]	AMY EC.3.2.1.1 <sup>2</sup> [29, 51, 56]	LIP EC.3.1.1.3 [56]	CHE EC.3.1.1.8 [29]
Leber <sup>3</sup>	389 g VK = 16%	117 mg/g VK = 6%	5,68 nkat/g VK = 12%	195 U/g <sup>4</sup> VK = 22%	321 nkat/g VK = 14%
Niere (Rinde)	0,180	0,63	0,85	1,43	0,13
Milz	0,180	0,95	0,68	1,13	n.d.
Pankreas	0,070	0,75	3661,00	797,00	n.d.
Duodenum	n.d.	n.d.	12,40	n.d.	n.d.
Hoden	0,070	n.d.	1,13	n.d.	n.d.
Nebenhoden	n.d.	n.d.	2,50	n.d.	n.d.
Prostata	0,020	n.d.	1,37	n.d.	n.d.
Skelettmuskel	18,400	0,42	0,56	n.d.	0,10
Herzmuskel	0,250	0,48	0,39	0,06	0,11
Hirn	0,220	0,33	0,15	n.d.	0,07
Erythrozyten	2,080	2,74	n.d.	n.d.	n.d.

<sup>1</sup> N = 28 (Feuchtgewicht; paarige Organe zusammen gewogen). Hundegewicht = 16,6 kg (8,8–22,2 kg). Die Muskelmasse wurde als 43% des Körpergewichtes angenommen [11], das Erythrozytenvolumen mit 44,6 ml/kg [48] und das spezifische Gewicht der Erythrozyten mit 1,09 [11]. Die Organgewichte von Leber, Nieren, Milz, Herz, Hirn, Hoden und Prostata sind positiv korreliert mit dem Körpergewicht (beim Hirn ergibt sich ein Plateau nach Erreichen der Geschlechtsreife).

<sup>2</sup> EC = Enzyme Commission-Number (Identifikationsnummer der entsprechenden Enzyme).

<sup>3</sup> Leber = Absolutwert; andere Organe = Vielfaches oder Bruchteil des Leberwertes (Leber = 1); alle Einheiten bezogen auf 1 g Feuchtgewicht.

<sup>4</sup> Titrimetrische Bestimmung.

n.d. = nicht bestimmt.

Obwohl die Enzymverteilung in den Organen unerlässliche Anhaltspunkte liefert, steht sie nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der diagnostisch verwertbaren Information, zumal im Gefolge von Krankheiten auch eine Neusynthese (Induktion) von Enzymen in gewissen Organen stattfinden kann oder unter gewissen Bedingungen Körperzellen (beispielsweise Osteoblasten) vermehrt Enzyme abgeben, die ebenfalls zu einem Aktivitätsanstieg im Plasma führen. Andererseits können Organerkrankungen auch eine verminderte Syntheseleistung zur Folge haben, so dass die Plasmaenzymaktivität abnimmt.

In den Tabellen 1–3 sind die Enzymaktivitäten, der Eiweissgehalt und die Gewichte von verschiedenen Organen des Hundes zusammengefasst. Für die Leber sind die Absolutwerte angegeben, für alle anderen Organe der Relativwert als Vielfaches des Leberwertes (Lebewert = 1). Falls vorhanden und brauchbar, wurden neben den eigenen Ergebnissen auch die Resultate anderer Autoren berücksichtigt und das Ergebnis als Mittelwert wiedergegeben. Sowohl zu Vergleichszwecken als auch zur Beurteilung der Aussagekraft eines Organwertes lässt sich diese Zusammenstellung gut gebrauchen und kann beliebig erweitert werden. Die Organspezifität eines bestimmten Enzyms lässt sich aus den vorhandenen Daten mühelos abschätzen, der Absolutwert kann für jedes Organ schnell ermittelt werden und die Organgewichte und Eiweisskonzentrationen ermöglichen die Berechnung der Gesamtaktivität pro Organ sowie die spezifische Aktivität eines Enzyms. Allgemein sind die relativen

Tabelle 2: Aktivitäten von zytoplasmatischen und partikelgebundenen Enzymen des Hundes, welche vorwiegend in der Leberdiagnostik Anwendung finden.

Enzym <sup>1</sup>	ALAT (GPT) EC.2.6.1.2	SDH EC.1.1.1.14	GLDH EC.1.4.1.3	AP EC.3.1.3.1	GGT EC.2.3.2.2
[Literatur]	[9, 29, 58]	[29, 58]	[29, 58]	[29, 41, 42]	[16, 29]
Leber <sup>2</sup>	1336 nkat/g VK = 48%	202 nkat/g VK = 44%	933 nkat/g VK = 40%	225 nkat/g VK = 44%	3,34 nkat/g VK = 60%
Niere (Rinde)	0,15	0,46	0,59	15,70	550,00
Milz	0,02	0,04	0,05	0,66	0,40
Pankreas	0,08	0,02	0,07	16,30	252,00
Duodenum	0,02	0,05	0,37	220,00	20,00
Hoden	0,01	0,01	0,02	6,88	6,70
Nebenhoden	0,00	0,01	0,04	218,00	12,20
Prostata	0,00	0,02	0,02	4,12	3,20
Skelettmuskel	0,07	0,04	0,05	0,40	1,40
Herzmuskel	0,25	0,12	0,21	0,90	2,80
Hirn	0,04	0,02	0,10	0,80	0,10
Erythrozyten	0,00	0,01	0,01	2,92	0,80

<sup>1</sup> ALAT (GPT) = Alanin-Aminotransferase (früher: Glutamat-Pyruvat-Transaminase); SDH = Sorbit-Dehydrogenase; GLDH = Glutamat-Dehydrogenase; AP = Alkalische Phosphatase; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; EC = Enzyme Commission-Number (Identifikationsnummer der entsprechenden Enzyme).

<sup>2</sup> Leber = Absolutwert; andere Organe = Vielfaches oder Bruchteil des Leberwertes (Leber = 1); alle Einheiten bezogen auf 1 g Feuchtgewicht.

Tabelle 3: Aktivitäten von zytoplasmatischen und bilokulären Enzymen muskulären und ubiquitären Ursprungs des Hundes.

Enzym <sup>1</sup>	CPK EC.2.7.2.3	ALD EC.4.1.2.13	ASAT (GOT) EC.2.6.1.1	MDH EC.1.1.1.37	HBDH (LDH <sub>1</sub> -Isoenzym)	LDH EC.1.1.1.27
[Literatur]	[29]	[29, 30]	[9, 29, 41, 58]	[29, 30]	[29, 30, 58]	[29, 30, 41, 58]
Leber <sup>2</sup>	207 nkat/g VK = 31%	35,0 nkat/g VK = 14%	1503 nkat/g VK = 42%	7000 nkat/g VK = 8%	429 nkat/g VK = 29%	2405 nkat/g VK = 22%
Niere (Rinde)	0,47	0,66	0,55	1,17	3,74	1,32
Milz	4,35	0,62	0,14	0,19	0,94	0,45
Pankreas	1,09	0,24	0,19	0,28	1,02	0,29
Duodenum	3,08	0,43	0,11	0,54	0,80	0,54
Hoden	0,04	0,48	0,20	0,34	0,99	0,22
Nebenhoden	2,19	0,68	0,20	0,28	1,29	0,38
Prostata	7,00	1,55	0,30	0,29	0,51	0,25
Skelettmuskel	132,00	11,80	0,88	0,93	1,91	1,36
Herzmuskel	66,20	5,76	1,40	1,88	7,90	1,57
Hirn	12,30	2,33	0,45	0,41	1,50	0,38
Erythrozyten	0,13	0,17	0,00	0,05	0,35	0,09

<sup>1</sup> CPK (CK) = Kreatin-Kinase; ALD = Fruktose-1,6-Diphosphat-Aldolase; ASAT (GOT) = Aspartat-Aminotransferase (früher: Glutamat-Oxalazetat-Transaminase); MDH = Malat-Dehydrogenase; HBDH = Hydroxybutyrat-Dehydrogenase; LDH = Laktat-Dehydrogenase; EC = Enzyme Commission-Number (Identifikationsnummer der entsprechenden Enzyme).

<sup>2</sup> Leber = Absolutwert; andere Organe = Vielfaches oder Bruchteil des Leberwertes (Leber = 1); alle Einheiten bezogen auf 1 g Feuchtgewicht.

Tabelle 4: Relative Enzymaktivitäten in verschiedenen Körperflüssigkeiten des Hundes (obere Grenze des Referenzbereiches der Plasmaktivität von adulten Hunden = 1)

Körperflüssigkeit	AMY	LIP <sup>1</sup>	ALAT	SDH	GLDH	AP	GGT	CPK	ALD	ASAT	HBDH	LDH	MDH
			(GPT)							(GOT)			
Plasma	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Liquor	n.d.	0,10	0,20	0,50	0,01	0,20	0,04	0,20	0,20	0,30	0,09	0,20	0,20
Speichel	0,06	n.d.	0,30	0,20	1,00	0,70	0,40	0,02	0,20	0,70	0,50	0,40	0,60
Urin	0,02	0,14	0,10	0,50	1,40	0,20	5,00	0,10	0,40	0,30	0,60	0,50	0,30
Blasengalle	0,04	n.d.	0,30	2,00	0,90	5,00	23,0	0,20	1,20	0,80	0,80	0,80	0,50
Ejakulat	0,03	n.d.	0,20	0,80	0,80	20,0	18,0	0,20	1,40	1,20	0,40	0,60	2,00

<sup>1</sup> Angaben aus der Klinik für kleine Haustiere der Universität Bern.  
n.d. = nicht durchgeführt.

Organwerte der verschiedenen Publikationen gut miteinander vergleichbar, während die absoluten Messwerte in der Leber aufgrund der Verwendung von unterschiedlichsten Messmethoden oft beträchtlich voneinander abweichen. Dies führt auch zu den teilweise grossen Variationskoeffizienten. Die absoluten Leberwerte wurden als Basisdaten verwendet, weil die Leber in vielen Fällen das am besten untersuchte Organ ist [33].

## 5. Enzymaktivitäten in verschiedenen Körperflüssigkeiten des klinisch gesunden Hundes

### 5.1. Enzymaktivitäten im Urin, Liquor, Speichel, Ejakulat und in der Blasengalle des Hundes

Auf unterschiedlichsten Wegen und durch vielfältige Mechanismen gelangen Enzyme auch bei gesunden Tieren aus den Zellen in alle Körperflüssigkeiten und lassen sich dort nachweisen [32]. In Tab. 4 sind die relativen Aktivitäten von 12 Enzymen in verschiedenen Körperflüssigkeiten angegeben, wobei die obere Grenze des Referenzbereiches der Plasmaaktivität adulter Hunde [31] als 1 angenommen wurde.

Die Enzymaktivitäten der untersuchten Körperflüssigkeiten des Hundes entstammen entweder den Nierentubulusepithelien (Urin), den Zellen ableitender Wege und angrenzender Parenchyme (Urin, Galle), den in den betreffenden Körperflüssigkeiten enthaltenen zellulären Bestandteilen (Liquor, Ejakulat, Urin, Galle) oder den eigentlichen Drüsensekreten (Speichel, Ejakulat). Die Urin-AMY und -LIP dagegen, scheinen aus extrarenaler Quelle zu stammen. Bei der AMY dürfte es sich dabei um das kleinmolekulare Pankreasisoenzym handeln, welches in Spuren auch im Plasma vorkommt und die intakte glomeruläre Schranke offenbar ungehindert passieren kann [32].

Die Frage nach der spezifischen Funktion gewisser Enzyme in den Körperflüssigkeiten lässt sich nicht abschliessend beurteilen. Kaum eine Bedeutung in dieser Hinsicht dürfte den Urin- und den Liquorenzymen zukommen. Eine spezifische bzw. sogar speziespezifische Funktion darf aber möglicherweise der im Vergleich zum Menschen Speichel rund 30mal höheren AP-Aktivität im Speichel des Hundes zugeschrieben werden. Auch den extrem hohen AP-Aktivitäten im Ejakulat und im Nebenhoden des Hundes obliegt vermutlich eine besondere Aufgabe. Ferner scheint die Speichel-AMY, welche beim Menschen in grossen Quantitäten vorhanden ist, beim Hund nicht dieselbe wichtige Rolle zu spielen, und es bestehen erhebliche Unterschiede zwischen Hund und Mensch im Hinblick auf die Zusammensetzung der Plasma-AMY und die Ausscheidung der AMY in den Urin.

Für klinisch-diagnostische Zwecke scheinen nur die Bestimmungen von gewissen Enzymaktivitäten im Urin und evtl. im Liquor bei spezifischer Problemstellung in Frage zu kommen.

### 5.2. Enzymaktivitäten im Plasma des Hundes

Auch die Enzyme, welche bei gesunden Tieren zu den «Normalaktivitäten» (Referenzbereichen) im Plasma oder Serum führen, entstammen ursprünglich den Körperzellen. Neben der physiologischen Zellmauserung tragen eine Reihe von weiteren Faktoren (physiologische Zellpermeabilitätsänderungen infolge von hormonellen Einflüssen, zirkulatorischen Effekten, Stoffwechselvorgängen sowie körperlicher Aktivität; nur relative Undurchlässigkeit von Membranen) zum Zustandekommen des normalen Plasmaenzymmusters bei [37, 49, 55, 57].

Tabelle 5: Plasmaenzymaktivitäten beim klinisch gesunden Hund (geschlechtsreife Rüden und Hündinnen)

Enzym	Wellenlänge (nm)	Eigene Werte: Beagle-Hunde (7–23 Monate)		Werte aus der Klinik für kleine Haustiere der Universität Bern	
		25 °C: µkat/l <sup>1</sup>			
		Referenzbereich (N)	37 °C: µkat/l <sup>2</sup>		
AMY	340	2,75– 5,70 ( 69)	5,17–10,0 ( 56)	n.d.	
ALAT (GPT)	340	0,18– 0,57 (155)	0,40– 1,02 (56)	bis 0,67	
ALD	340	0,02– 0,12 (119)	0,35– 0,75 (56)	n.d.	
AP	405	0,60– 2,20 (100)	0,55– 2,62 (56)	0,67–2,00	
ASAT (GOT)	340	0,17– 0,35 (155)	0,37– 0,75 (56)	bis 0,42	
CHE	405	32,0 –64,0 ( 96)	n.d.	n.d.	
CK-NAC <sup>3</sup>	340	0,20– 1,90 ( 20)	1,90– 4,90 (56)	n.d.	
CPK <sup>3</sup>	340	0,07– 0,70 (131)	n.d.	bis 0,33	
GGT	405	0 – 0,07 (138)	0,02– 0,08 (56)	bis 0,08	
GLDH	340	0,02– 0,10 (156)	0,04– 0,16 (56)	bis 0,17	
HBDH	340	0,03– 0,33 (119)	0,14– 0,53 (56)	bis 0,33	
LDH	340	0,28– 0,90 (119)	0,90– 2,40 (56)	bis 1,00	
LIP	340	0,50– 4,80 ( 46)	n.d.	0,50–2,45	
MDH	340	0,60– 1,54 ( 46)	n.d.	n.d.	
SDH	340	0 – 0,10 ( 66)	0,03– 0,12 (56)	n.d.	

Umrechnen der SI-Einheiten: µkat/l × 60 = IU/l (= µmol/min/1).

n.d. = nicht bestimmt.

<sup>1</sup> Eigene Methodik: Zentrifugalanalysator, kinetisch; optimiert = ALAT, ASAT, CK-NAC, GLDH, HBDH, LDH; CPK = GSH-aktiviert; GGT = glyzyglyzin-aktiviert; AMY: Substrat = Maltotetraose; CHE: Substrat = Butyrylthiocholin; LIP: Substrat = Triolein (Triibungs-test).

<sup>2</sup> Eigene Methodik: Zentrifugalanalysator, kinetisch; ALAT, AP, ASAT, CK-NAC, GGT und LDH nach den Empfehlungen der Schweiz. Ges. Klin. Chem.; optimiert = GLDH, HBDH; AMY: Substrat = Maltotetraose.

<sup>3</sup> CPK und CK-NAC = alte und neue Bestimmungsmethode der Kreatin-Kinase.

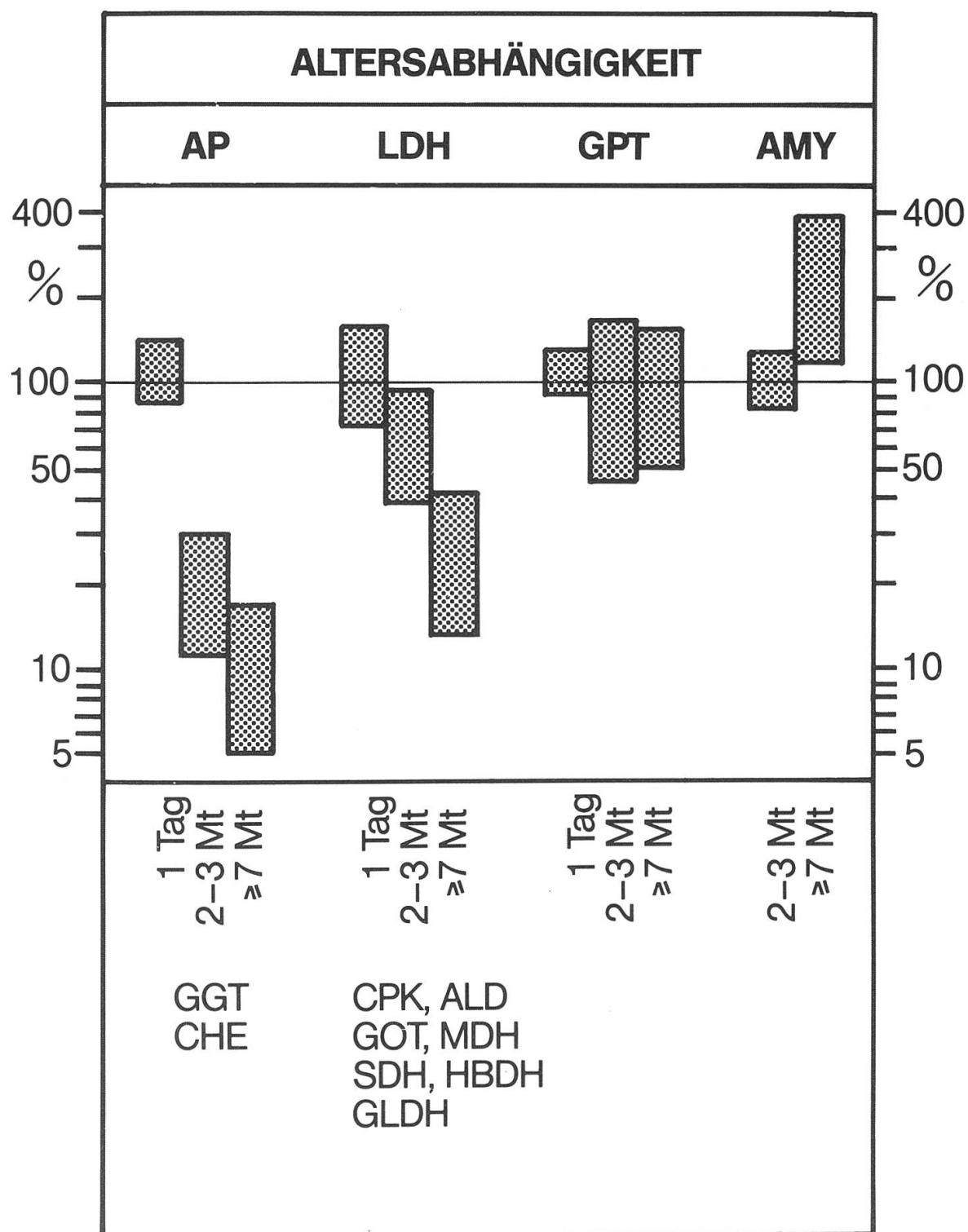


Abb. 2 Altersabhängigkeit von Plasmaenzymen des Hundes. Medianwert von 1 Tag alten Welpen = 100%. Säulen = Referenzbereiche in %, angegeben für die AP, LDH, GPT (ALAT) und AMY bei den Altersklassen 1 Tag (AMY nicht bestimmt), 2–3 Monate und > Monate (7–23 Monate). Plasmaenzyme, die sich ähnlich wie die angeführten Beispiele verhalten, sind am Fusse der Graphik angegeben. GOT = ASAT.

Da die »Normalwerte» (Referenzbereiche) eng mit der verwendeten Methodik verknüpft sind, gehört ihre Ermittlung in den Aufgabenbereich eines jeden Labors. Ein Vergleich von Referenzbereichen ist nur bei Verwendung gleicher Testansätze, Messbedingungen und gleicher Messtemperatur möglich. Tab. 5 gibt einen Überblick über die Referenzbereiche verschiedener Plasmaenzyme beim Hund, bestimmt in konventionellen Testansätzen bei 25 °C und, soweit empfohlen, nach den Methoden der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie, bzw., bei 37 °C [54].

Während Geschlechtsunterschiede in bezug auf die hier interessierenden Plasmaenzyme klinisch nicht von Bedeutung sind, muss der Altersabhängigkeit gewisser Enzyme Beachtung geschenkt werden, weil sich andernfalls bei Junghunden Fehlinterpretationen ergeben können. Das Zellwachstum und die Umstellung, Anpassung und Ausdifferenzierung des Stoffwechsels und der Organe bis zur Geschlechtsreife gehören zu den wesentlichen Ursachen, die zur Veränderung des Plasmaenzymmusters während der Entwicklung der Jungtiere beitragen [31]. Abb. 2 gibt eine summarische Übersicht über die wichtigsten Verschiebungen des Plasmaenzymmusters in Abhängigkeit vom Alter. Die Plasma-AP-, GGT- und -CHE-Aktivität fällt vor allem in den ersten Lebenstagen und bis zum Ende des Welpenalters stark ab, während die ubiquitären und muskulären sowie einige Leberenzyme eher eine lineare Aktivitätsabnahme verzeichnen,

Tabelle 6: Richtwerte für Plasmaenzymaktivitäten bei Junghunden

Enzym	Alter in Wochen	N	Referenzbereich (Richtwerte): $\mu\text{kat}/1$ (25 °C)
ALD	6–12	30	0,17– 0,30
	18–27	25	0,05– 0,18
ALAT (GPT)	6–12	30	0,17– 0,62
	18–27	50	0,18– 0,42
AP	6–12	30	2,40– 5,80
	18–27	46	1,20– 3,60
ASAT (GOT)	6–12	30	0,20– 0,42
	18–27	49	0,17– 0,35
CHE	6–12	10	51,0 –103
	18–27	46	33,0 –60,0
CK-NAC	6–12	30	0,74– 3,20
	18–27	25	0,74– 3,70
GGT	6–12	30	0 – 0,02
	18–27	40	0 – 0,06
GLDH	6–12	30	0,03– 0,23
	18–27	51	0,03– 0,12
HBDH	6–12	30	0,25– 0,75
	18–27	24	0,12– 0,58
LDH	6–12	30	0,82– 2,07
	18–27	24	0,37– 1,40
MDH	6–12	30	1,42– 2,40
	18–27	20	0,97– 2,05
SDH	6–12	30	0,10– 0,25
	18–27	33	0 – 0,12

Umrechnen der SI-Einheiten:  $\mu\text{kat}/1 \times 60 = \text{IU}/1 (\mu\text{mol}/\text{min}/1)$ . (Es wurden keine LIP- und AMY-Bestimmungen für Junghunde bei 25 °C durchgeführt.)

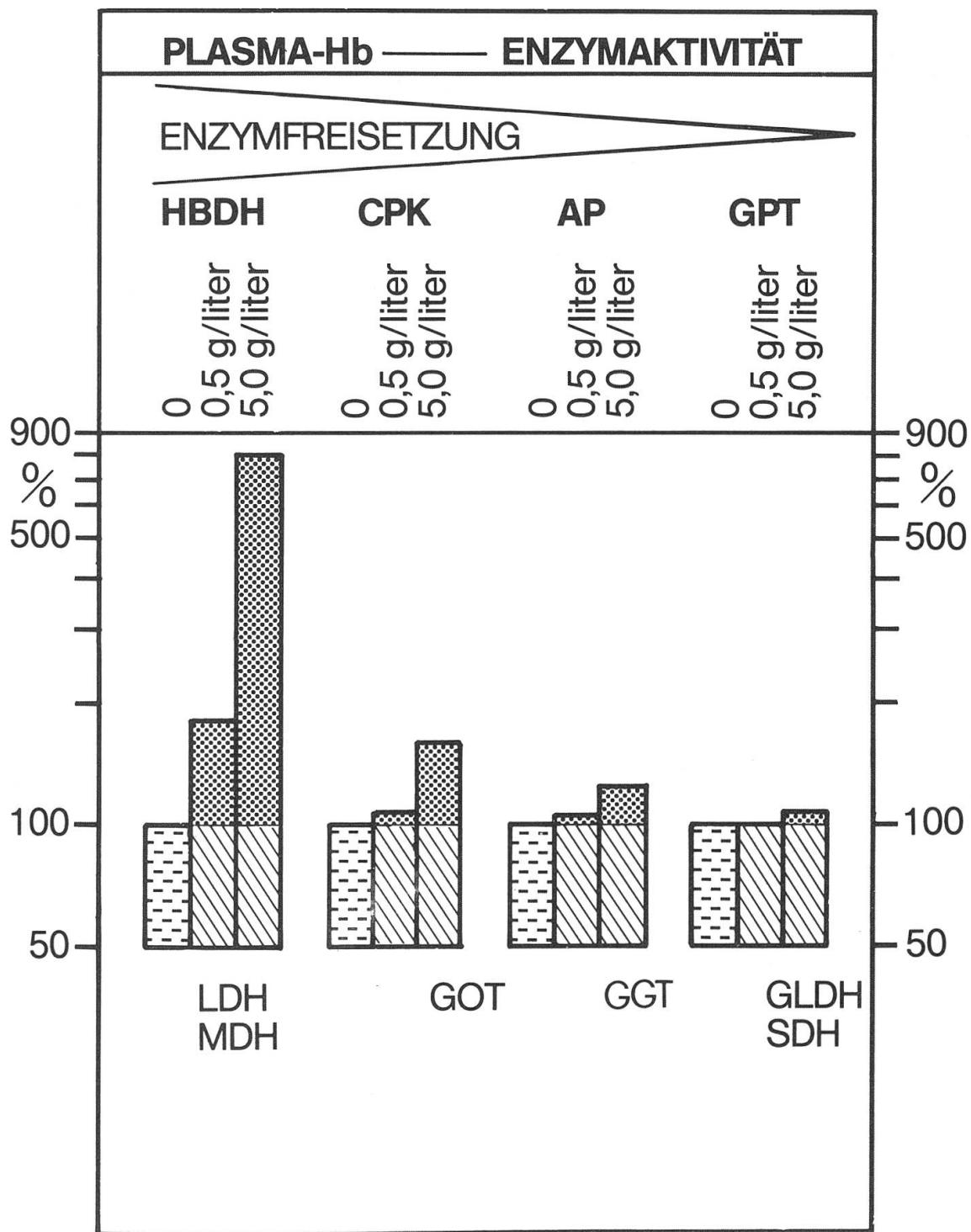


Abb. 3 Freisetzung von Enzymaktivitäten durch Hämolyse beim Hund. Obere Grenze des Referenzbereiches von Enzymaktivitäten in hämolysefreiem Plasma = 100% (gestrichelte Säule oder schraffierter Teil). Die durch Hämolyse (0,5 g oder 5,0 Hb/1) zusätzlich freigesetzte Enzymaktivität wurde in % als punktierte Säule für die HBDH, CPK, AP und GPT (ALAT) eingezeichnet. Enzyme, welche durch Hämolyse in ähnlichen Quantitäten freigesetzt werden wie die angeführten Beispiele, sind am Fuss der Graphik angegeben. GOT = ASAT.

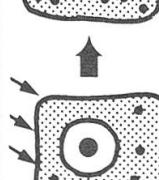
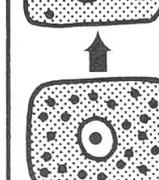
MECHANISMUS	ENZYM	PLASMA-AKTIVITÄT
	LDH; CPK; HBDH; CHE SDH; ALD; MDH; AMY GGT (?); AP; GOT; GPT	ZUNAHME
	GLDH GOT MDH	ZUNAHME
	AP GGT	ZUNAHME
	ABGABE DURCH GESTEIGERTE OSTEOBLASTENAKTIVITÄT	ZUNAHME
	VERMINDERTE ENZYMSYNTHESE IN DER LEBER	ABNAHME

Abb. 4 Hauptsächlichste Mechanismen vermehrter oder verminderter Enzymabgabe an das Plasma bzw. den extrazellulären Raum. GOT = ASAT; GPT = ALAT.

welche hauptsächlich bis zur Geschlechtsreife andauert. Für die ALAT (GPT) ergibt sich ein annähernd gleichbleibender Plasmaspiegel, wobei die Streuung mit dem Alter zunimmt, und die AMY steigt bis zum Erreichen der Geschlechtsreife an. Richtwerte für Plasmaenzymaktivitäten bei Junghunden sind in Tab. 6 wiedergegeben.

Die Beeinflussung der Plasmaaktivitäten durch den Fütterungszustand und im Gefolge von normaler körperlicher Aktivität fällt beim Hund in der Regel bei zweckmässiger Haltung und Fütterung zahlenmäßig gering aus und beeinträchtigt die Diagnostik kaum, obwohl sie unter spezifisch konzipierten, experimentellen Bedingungen nachgewiesen werden kann [28, 29]. Der Einfluss körperlicher Anstrengung dürfte vor allem dort zum Tragen kommen, wo Hunde nach einem langen Unterbruch wieder für das Training, für Hunderennen oder für die Jagd eingesetzt werden. Zumindest bei wenig trainierten oder nur sporadisch körperlicher Aktivität ausgesetzten Hunden scheint dabei eine positive Korrelation zwischen der Intensität der Anstrengung und dem Anstieg gewisser Plasmaenzyme wie LDH, ASAT (GOT) und CPK zu bestehen [5, 17, 21, 37].

In bezug auf iatrogene (durch den Tierarzt bedingte) Einflüsse muss vor allem auf die Induktion der AP in der Leber nach längerer Kortikosteroidbehandlung hingewiesen werden, welche deutlich erhöhte Plasma-AP-Aktivitäten hervorruft [24, 46]. ACTH-Injektionen führen überdies zu erhöhten Plasma- und Urin-AMY-Werten [7].

Abschliessend sei noch kurz auf die Freisetzung von Enzymaktivitäten durch Hämolyse hingewiesen (Abb. 3).

## 6. Mechanismen des Enzymübertritts oder verminderter Enzymfreisetzung aus dem Gewebe in die Blutbahn und den extrazellulären Raum

Das diagnostische Prinzip vom Enzymaktivitätsbestimmungen im Plasma (Serum) basiert darauf, dass Enzyme aus den geschädigten Zellen und Zellorganellen austreten, unter gewissen Bedingungen von bestimmten Zellen oder Parenchymen vermehrt an die Blutbahn abgegeben oder auch infolge von Krankheit in reduziertem Ausmaße von einem Organ synthetisiert werden und dabei entsprechende Veränderungen des Plasmaenzymspiegels bewirken (Abb. 4).

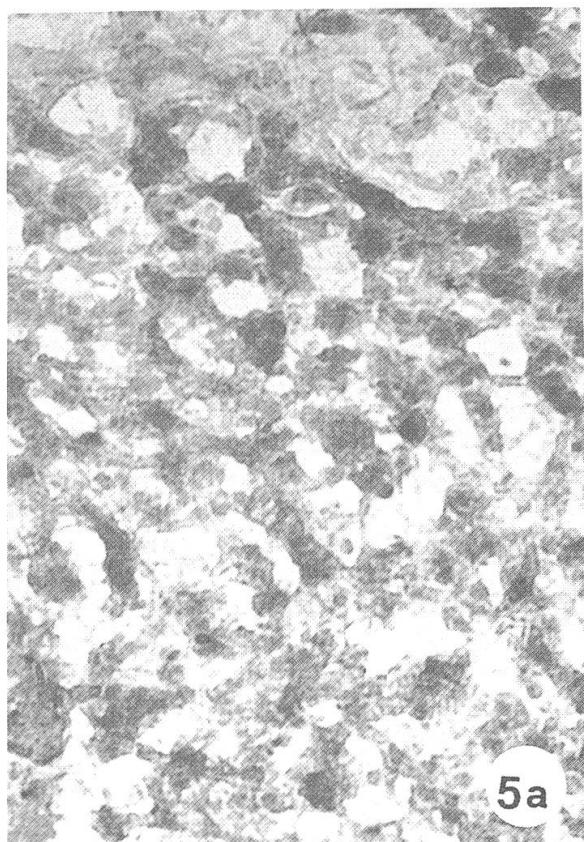
Die Schnelligkeit und das Ausmass des Enzymaustrettes aus dem geschädigten Gewebe hängt einerseits vom zeitlichen Verlauf, dem Schweregrad und dem Ausmass der Zellschädigung ab [1, 47], andererseits aber von all denjenigen physikalisch-chemischen Faktoren, welche die Diffusionsgeschwindigkeit der Enzymproteine durch die erhöht permeabel gewordene Zellgrenze beeinflussen, wie das Konzentrationsgefälle zwischen intra- und extrazellulärem Raum, das Molekulargewicht und die intrazelluläre Lokalisation eines Enzyms und schliesslich auch von dessen Syntheserate [6, 44, 49, 50]. Akute umfangreiche Zelläsionen begünstigen den Enzymaustritt, und zytoplasmatische (nicht gebundene) Enzyme mit hoher intrazellulärer Konzentration, rascher Syntheserate und kleinem Molekulargewicht treten schnell und in grossen Quantitäten in den extrazellulären Raum über, während beispielsweise ein hohes Molekulargewicht und eine Lokalisation innerhalb von Zellorganellen sich verzögernd auf den Austritt eines Enzyms (z. B. mitochondriale Enzyme) auswirken. In Tab. 7 sind die Molekulargewichte einiger für die Diagnostik bedeutender Enzyme zusammengefasst. Es handelt sich dabei um die Oligomere, welche zumeist aus 2–4 dissoziierbaren Monomeren (Untereinheiten, Promotoren) zusammengesetzt sind.

Tabelle 7: Molekulargewichte einiger interessierender Enzyme

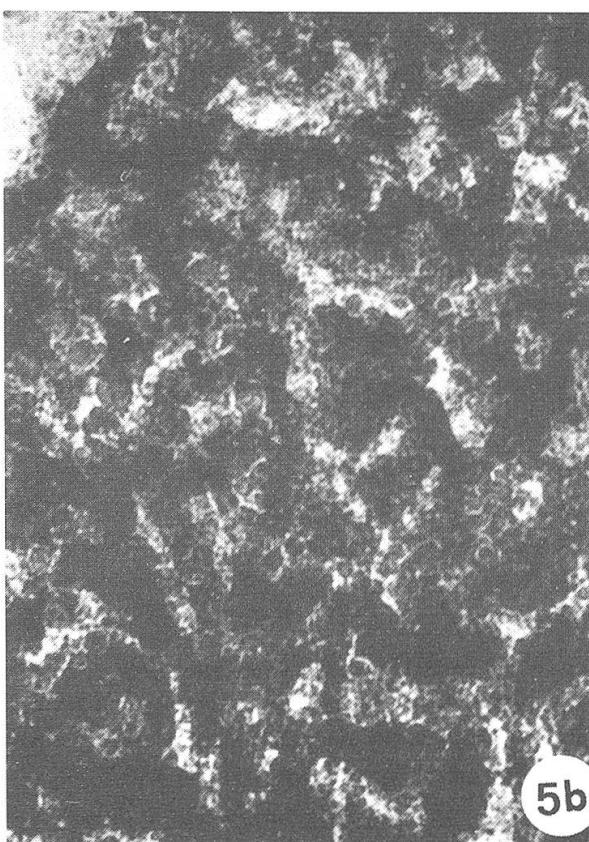
Enzym	EC-Nummer	Herkunft	Molekulargewicht (Oligomer) $\times 10^3$	Literatur
Saure Phosphatase	3.1.3.2	Prostata, Mensch	23	12
LIP	3.1.1.3	Pankreas, Schwein	42	6
		Pankreas Mensch	46–48	10, 38
AMY	3.2.1.1	Pankreas, Schwein	50	12
MDH	1.1.1.37	Rattenleber (Mit.)	66	12
		Schweineherz (Mit.)	70	12
		Schweineherz (Zyt.)	73	12
CPK	2.7.3.2	Muskel, Kaninchen	80	12
GGT	2.3.2.2	Mensch (Zyt.)	80–90	34
GOT (ASAT)	2.6.1.1	Rinderleber (Mit.)	90	6
		Rinderleber (Zyt.)	110	6
		Schweineherz	100	12
GPT (ALAT)	2.6.1.2	Rattenleber	114	12
		Schweineherz (Zyt.)	115	6
SDH	1.1.1.14	Schafsleber (Zyt.)	115	6
LDH	1.1.1.27	Schweineherz	135	12
		Rinderherz	136	12
		Hoden, Maus	140	12
AP	3.1.3.1	Rinderleber	190	12
		Kuhmilch	190	12
GLDH	1.4.1.3	Rinderleber (Mit.)	320	12, 6

Eine wesentliche Rolle in bezug auf das diagnostische Prinzip kommt ausser den erwähnten Faktoren auch der Tatsache zu, ob ein Organ in unmittelbarem Kontakt mit der Blutbahn steht (Blutzellen, Gefässendothelen, Leber, Milz), denn nur in diesem Falle können die Enzyme sofort in das Blut übertreten. Bei anderen Geweben muss der Weg über die interstitielle Flüssigkeit via Lymphe und Ductus thoracicus beschritten werden (Muskulatur, Niere, Lunge), oder aber die Enzyme gelangen direkt in die ableitenden Wege (Darmlumen, Nierentubuli, Gallenkapillaren, Alveolarräume) und entziehen sich somit einem Nachweis im Plasma [4]. Einmal von den Hepatozyten freigesetzte Enzyme können sowohl in die Blutbahn als auch in Gallenkapillaren (ohne besondere Wandauskleidung, lediglich von Plasmalemm der Leberzellen begrenzt) gelangen, und bei Leberschädigungen steigen die Enzymaktivitäten nicht nur im Plasma an, sondern auch in der Galle. Nach Induktion der Leber-AP bei Hunden fanden wir beispielsweise 2,1–10,3fache Anstiege der Plasma-AP und eine 1,1–8,4fache Zunahme der AP-Aktivität in der Blasengalle. Bei einer akuten Schädigung des Nierengewebes, dessen Zellen vorwiegend von interstitieller Flüssigkeit umgeben sind oder an die ableitenden Harnwege angrenzen, gelangt nur ein minimaler Anteil der freigesetzten Enzyme in die Blutbahn, während der grösste Teil in den Urin entweicht [32].

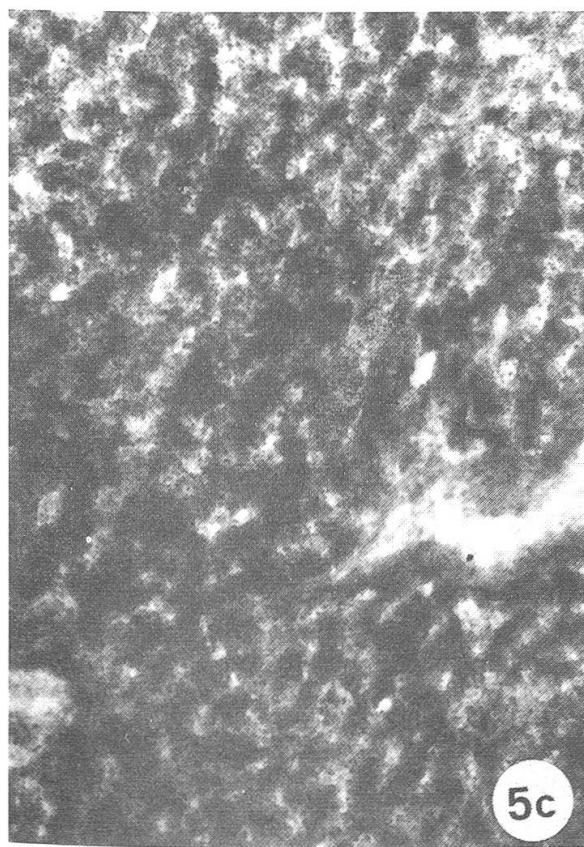
Über die Mechanismen der Enzymentweichung aus Organen nach induzierter Enzymsynthese ist wenig bekannt. *Kaplan und Righetti* [27] induzierten die AP in der Rattenleber mit Hilfe von Gallengangsligaturen und konnten danach AP-Anstiege im Serum feststellen. Die GPT (ALAT) war im Serum ebenfalls mässig erhöht, ihre Konzentration in der Leber dagegen vermindert. Durch Verabreichung von Proteinsynthesehemmern konnten der Induktionseffekt auf die AP in der Leber sowie der AP-Anstieg



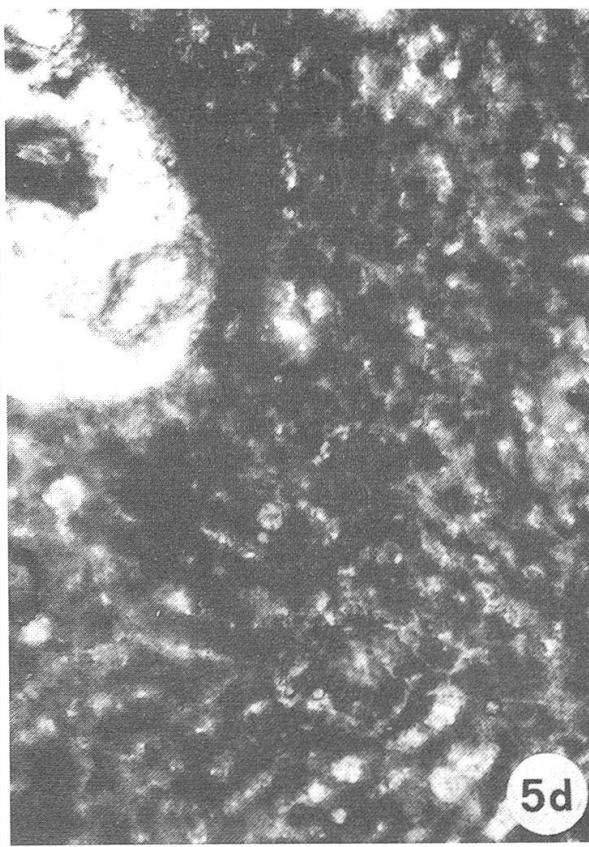
5a



5b



5c



5d

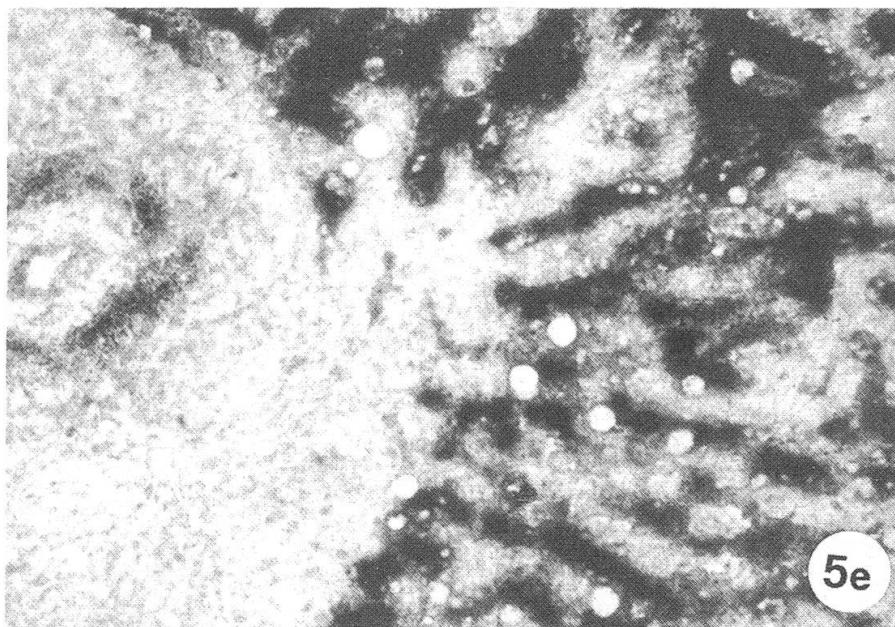


Abb. 5 Histochemische Darstellung der AP in der Leber des Hundes (2).

- 5a) Normale Hundeleber; AP kaum feststellbar ( $\times 160$ ).
- 5b) Induzierte AP, Herbizidverabreichung ( $\times 160$ ).
- 5c) Induzierte AP, Diabetes mellitus mit sekundären Leberveränderungen ( $\times 160$ ).
- 5d) Induzierte AP, Lymphosarkom mit Einbezug der Leber (Fall 1,  $\times 100$ ).
- 5e) Induzierte AP, Lymphosarkom mit Einbezug der Leber (Fall 2,  $\times 125$ ).

im Serum gehemmt werden, während die Reaktion der GPT (ALAT) unbeeinträchtigt blieb. Diese Versuchsergebnisse lassen vermuten, dass der Übertritt der AP in das Serum nach deren Induktion in der Leber ebenfalls durch Permeabilitätsänderungen in der Zellmembran ermöglicht wurde, wobei gleichzeitig auch ein Entweichen der GPT (ALAT) aus der Leber stattfand. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen gelangten *Litchfield und Conning* [35, 36] anlässlich von Untersuchungen an Hunden nach Induktion der Leber-AP mittels Phenobarbital.

Tabelle 8: Induktion der Leber-AP durch verschiedene Stimuli beim Hund: quantitative Untersuchungen

Stimulierendes Agens	Leber-AP-Aktivität (nkat/g FG)	Anstieg der Plasma-AP-Aktivität $\left(\frac{x}{m}\right)^1$
Herbizid: Hund 357	3991	10,3
Hund 926	2054	6,4
Hund 942	486	8,4
Lymphosarkom (Fall 1)	648	12,0
Lymphosarkom (Fall 2)	n.d. <sup>3</sup>	40,0
Diabetes mellitus	401	3,6
Klin. gesunde Kontrollhunde <sup>2</sup>	16,7–195	0,61–1,51

<sup>1</sup>  $\frac{x}{m}$  = Vielfaches des Ausgangswertes (Herbizidverabreichung), bzw. Vielfaches der oberen Grenze des Referenzbereiches (Patientengut).

<sup>2</sup> Beagle-Hunde (6 Rüden und 6 Hündinnen).

<sup>3</sup> n.d. = nicht gemessen (nur histochemisch untersucht).

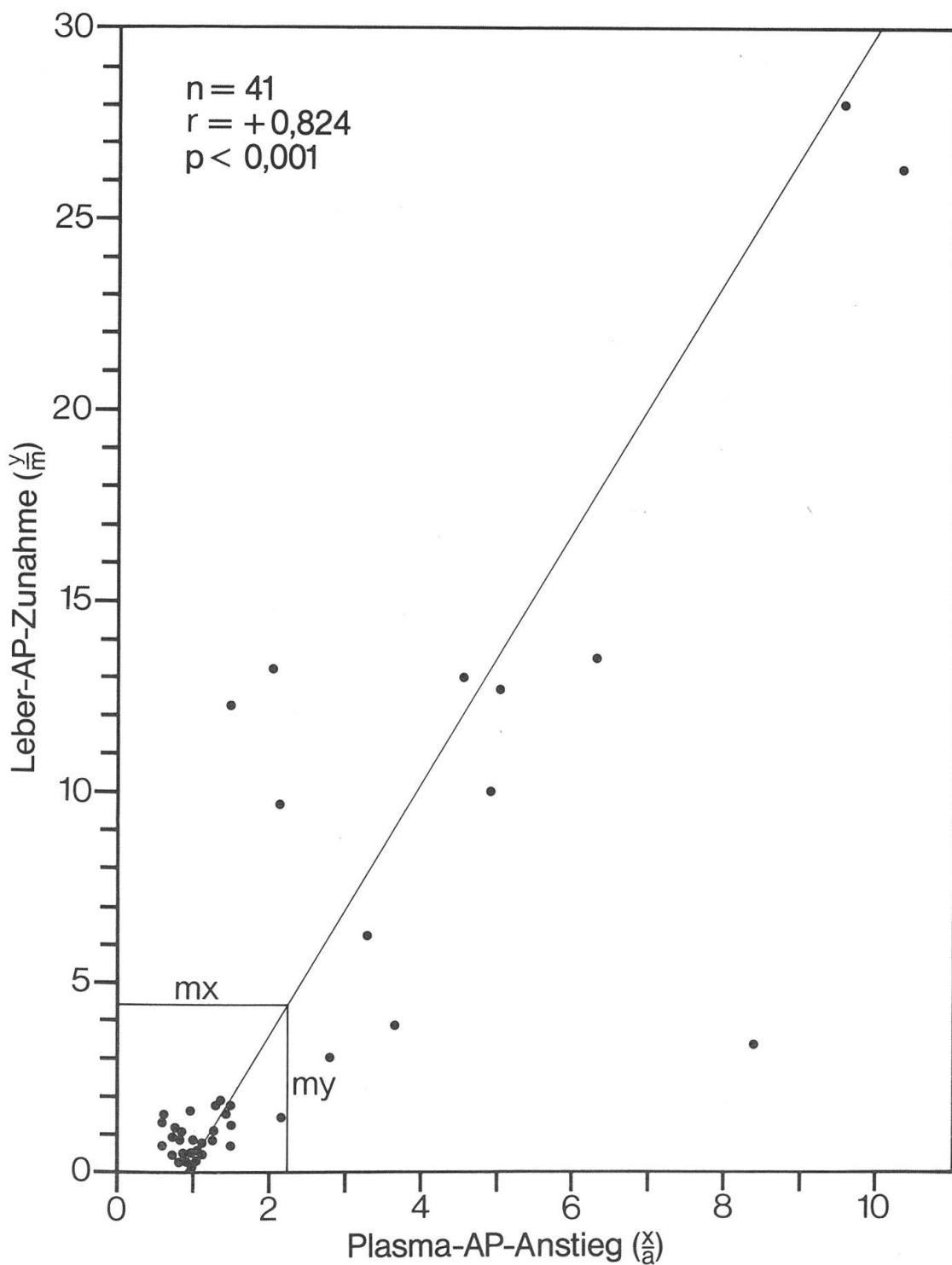


Abb. 6 Beziehung zwischen der Induktion der Leber-AP und dem Anstieg der Plasma-AP-Aktivitäten beim Hund.

$y/m$  = Leber-AP-Aktivität ( $y$ ), ausgedrückt als Vielfaches des mittleren Leber-AP-Gehaltes der un behandelten Kontrollen ( $m$ ); es wurden 12 Kontrolltiere verwendet.

$x/a$  = Plasma-AP-Aktivität nach Behandlung ( $x$ ), ausgedrückt als Vielfaches des Ausgangswertes ( $a$  = vor der Behandlung).

Eigene histochemische und quantitative Untersuchungen am Hund haben gezeigt, dass die AP unter verschiedenen pathologischen Bedingungen (Verabreichung chemischer Substanzen, endokrine und Stoffwechselstörungen, Neoplasien) in der Leber induziert wird und zwar in den noch funktionstüchtigen Hepatozyten (Abb. 5 b–e, Tab. 8). Ferner wurden anlässlich eines Verträglichkeitsversuches mit einem AP-induzierenden Herbizid am Hund die Plasma-AP-Aktivitätsanstiege unmittelbar vor der Euthanasie bestimmt und mit den nach der Euthanasie in der Leber gemessenen AP-Aktivitätszunahmen verglichen. Die dabei resultierende hochsignifikante, positive Korrelation lässt den Schluss zu, dass die beobachteten AP-Aktivitätsanstiege im Plasma tatsächlich durch die Induktion des Enzyms in der Leber und seine anschließende Abgabe an die Blutbahn verursacht worden sind (Abb. 6). Die Induktion der Leber-AP konnte histochemisch eindeutig bestätigt werden (Abb. 5 b), und andere mögliche AP-Quellen (gesteigerte Osteoblastenaktivität, Pankreas-, Uterus-, Dünndarmveränderungen) liessen sich durch die histopathologische Untersuchung ausschliessen.

Entsprechende pathogenetische Mechanismen scheinen auch für die Anstiege der Plasma-AP-Aktivität bei spontanen Lebererkrankungen des Hundes verantwortlich zu sein (Abb. 5 c–e; [25, 46]). Offenbar bewirkt das stimulierende Agens eine «Reizung» und Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums und induziert damit die Enzymsynthese [36].

## 7. Elimination von Enzymen aus der Blutbahn

Nach dem Austritt von Enzymen aus den Zellen kommt es zuerst zu einem Konzentrationsausgleich im gesamten Plasmaraum bzw. der extrazellulären Flüssigkeit, und danach werden die Enzyme rasch, aber mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten wieder aus dem Plasma eliminiert. Daraus resultiert meist eine zweiphasige Verlaufskurve der Aktivitätsabnahme, wobei der initiale, rasche Aktivitätsabfall durch die Verteilung und den Konzentrationsausgleich bedingt ist, die langsamere, nachfolgende Aktivitätsabnahme dagegen durch den eigentlichen Eliminationsprozess [4, 44]. Unklar bleibt vorderhand, auf welche Art, wo und zu welchem Zeitpunkt sich die eigentliche Inaktivierung und Degradation der Enzymmoleküle vollzieht. Bär *et al.* [4] haben jedoch am Hund und an der Ratte gezeigt, dass sich die Radioaktivität von markierten, in die Blutbahn injizierten Enzymen offenbar nach deren Elimination aus dem Plasma in zahlreichen Organen (Leber, Muskel, Lunge, Niere, Herz, Pankreas usw.) nachweisen lässt und demnach viele Gewebe zur Aufnahme und zum anschliessenden Abbau dieser Proteine befähigt sind. Im Urin und in der Galle der untersuchten Hunde konnten dieselben Autoren zwar Radioaktivität nachweisen, fanden aber keine entsprechende biologische Enzymaktivität. Sie schrieben die noch vorhandene Radioaktivität nicht-dialysierbaren Eiweißbruchstücken zu, die offenbar als Degradationsprodukte der ursprünglichen Enzymproteine in diese Körperfliessigkeiten ausgeschieden worden waren.

Die Ausscheidung aktiver Enzyme über den Urin, die Galle, den Speichel, den Schweiß oder den Darminhalt in einem biologisch bedeutenden Ausmass, bzw. als Regulations- und Kontrollmechanismus wird heute allgemein verneint [4, 6, 14, 15, 44, 53]; so auch die frühere Retentionshypothese von Gutmann [18], die besagte, dass die Plasma-AP vornehmlich von den Osteoblasten gebildet und via Galle ausgeschieden wird und demzufolge erhöhte Plasma-Aktivitäten bei Hepatopathien auf einer Verminderung der AP-Ausscheidung in die Galle beruhen.

Allgemein haben nur wenige Enzyme ein so kleines Molekulargewicht, dass sie in aktiver Form durch die Niere in den Urin ausgeschieden werden. Enzyme mit einem Molekulargewicht von > 70 000 können die unbeschädigten Glomerula nicht passieren [20]. Die Untersuchungen an Hunden mit akuten Pankreaserkrankungen deuten beispielsweise darauf hin, dass die durch die Zellschädigung ins Plasma freigesetzte Pankreasisoamylase und -lipase (Molekulargewicht: 42 000–50 000) die intakte glomeruläre Schranke passiert und im Urin ausgeschieden wird (Abb. 7; [32]). Diese Befunde werden durch die Ergebnisse von *Hudson und Strombeck* [26] bestätigt, die an Hunden zeigen konnten, dass die Elimination der in Form eines Pankreasextraktes intravenös applizierten Pankreasisoamylase und -lipase durch Ligatur der Nierengefäße erheblich verzögert wird. Die unzweckmässige Lagerung der Urinproben in tiefgefrorenem Zustand und die dadurch verursachte Zerstörung der Urinenzymaktivitäten [32]

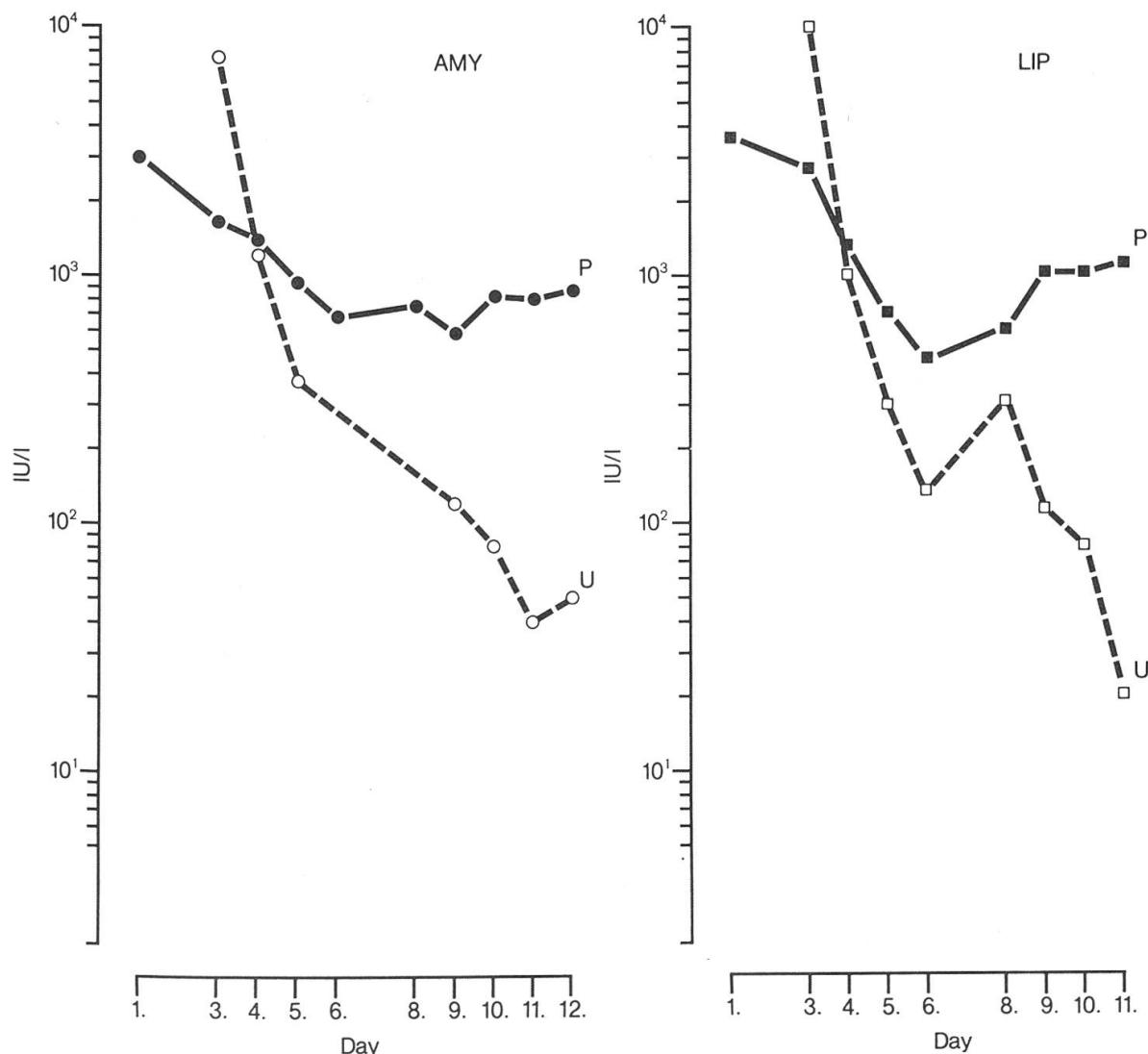


Abb. 7 AMY- und LIP-Aktivitäten im Urin (U) und im Plasma (P) eines Hundes mit akuter Pankreatitis.

verleitete allerdings *Hudson und Strombeck* [26] zum Trugschluss, die fehlende Aktivität sei von den Nierentubulusepithelien aufgenommen und abgebaut worden.

Bei klinisch gesunden Hunden dagegen ist der Hauptanteil der Plasma-AMY-Aktivität (96–100%) auf eine intestinale Isoamylase zurückzuführen, während die Pankreasisoamylase nur in Spuren (0–4%) im Plasma nachzuweisen ist [23, 51]. Da eigene Untersuchungen ergeben haben, dass bei klinisch gesunden Hunden durchschnittlich nur 3% (0–5,7%) der Plasma-AMY-Aktivität in den Urin ausgeschieden werden, was dem von *Stickle et al.* [51] gefundenen Anteil der Pankreasisoamylase an der Plasma-AMY-Aktivität entspricht, darf angenommen werden, dass unter nichtpathologischen Bedingungen beim Hund nur die Pankreasisoamylase über die Niere ausgeschieden wird [32]. Auch bei der LIP sind die im Urin klinisch gesunder Hunde gemessenen Aktivitäten sehr viel niedriger als die Plasma-Referenzwerte (Tab. 4), was eine glomeruläre Filtration der gesamten Plasma-LIP ebenfalls ausschliessen dürfte. Ob unter nichtpathologischen Bedingungen die Plasma-LIP des Hundes, ähnlich der Plasma-AMY, aus Isoenzymen verschiedenen Ursprungs zusammengesetzt ist oder sich durch Bindung an Trägerproteine der vollständigen glomerulären Filtration entzieht, ist vorderhand noch unklar.

Tabelle 9: Halbwertszeiten einiger Plasmaenzyme beim Hund, angegeben in Stunden

	Gereinigte Enzympräparate		Injektion von wenig gereinigten Überständen von Organhomogenaten (homolog)
	Injektion von heterologen Präparaten	Injektion von homologen Präparaten <sup>1</sup>	
GOT (ASAT), zytoplasmatisch	12 [4]	4 und 12 [53]	3 [4]
GOT (ASAT), mitochondrial	10 [4]	0,9 [15]	6 [4]
GOT (ASAT), Gesamtaktivität	n.d.	12 [13]	4,5 [12]
GPT (ALAT)	37 [4]	17 und 61 [14] 45 [13]	2,5 [12]
GLDH	18 [4]	n.d.	8 [12]
LDH <sub>1</sub> (Herz)	2 [4]	3 [4]	n.d.
HBDH (LDH <sub>1</sub> )	n.d.	n.d.	2 [12]
LDH <sub>5</sub> (Muskel)	1 [4]	0,8 [4]	n.d.
LDH, Gesamtaktivität	n.d.	n.d.	2 [12]
CPK, (Hirn, BB)	n.d.	0,9 [45]	n.d.
CPK <sub>2</sub> (MB)	n.d.	2 [45]	n.d.
CPK <sub>3</sub> (Muskel, MM)	n.d.	3 [45]	n.d.
CPK, Gesamtaktivität	n.d.	n.d.	3,5 [12]
SDH	n.d.	n.d.	4 [12]
AP (Leber)	n.d.	66–74 [25]	n.d.
AP (intestinal)	n.d.	0,1 [25]	n.d.
AP (Plazenta)	n.d.	0,09 [25]	n.d.
AP (Niere)	n.d.	0,06 [25]	n.d.
AMY (Pankreas)	n.d.	0,8 und 5 [26]	n.d.
LIP (Pankreas)	n.d.	0,4 und 2 [26]	n.d.

<sup>1</sup> Angabe von 2 Halbwertszeiten: erste = Verteilungsphase; zweite = Eliminationsphase. Literatur in Klammern. n.d. = nicht bestimmt.

Als Mass für die Elimination der Enzyme aus dem Plasma bzw. Serum dienen die Halbwertszeiten. In Tab. 9 sind die Plasma-Halbwertszeiten einiger diagnostisch gebräuchlicher Enzyme beim Hund unter Angabe der Herkunft und der Beschaffenheit der jeweils injizierten Präparate angegeben.

### **8. Möglicher Informationsgehalt von Plasmaenzymaktivitätsbestimmungen und ihre Beziehung zu histologischen Befunden**

Wie aus den Enzymstaten klinisch manifester Organerkrankungen verschiedenster Pathogenesen und histologischer Befunde zu entnehmen ist, vermitteln die Plasmaenzymspiegel stets ein hochaktuelles Bild (s. auch Halbwertszeiten) vom Momentanzustand der strukturellen Integrität der Zellen und Zellorganellen sowie über gewisse funktionelle Abläufe innerhalb der Zelle, die mittels der routinemässig angewandten lichtmikroskopischen Untersuchungen nicht beurteilbar sind. Nur wenn es sich um fortgeschrittene Stadien einschneidender akuter Prozesse (Nekrosen, Ödeme, Diapedesen und Hämorrhagien) handelt, ergibt sich eine gewisse Kongruenz zwischen dem Plasmaenzymmuster und den histopathologischen Befunden. Demgegenüber führen insbesondere histologisch leicht erkennbare produktive Entzündungsformen (Zellinfiltrationen, Bindegewebsneubildung, Granulationsgewebe usw.) kaum zu Reaktionen der Plasmaenzyme, mit Ausnahme vielleicht von akuten Schüben, die gelegentlich Läsionen der Zellstruktur zur Folge haben. Niedrige Enzymaktivitäten bei erheblicher Mesenchymreaktion oder schwere Parenchymzellschäden mit hohen Enzymaktivitäten ohne auffällige entzündliche Reaktionen kommen also durchaus vor und deuten u. a. darauf hin, dass Organschädigungen und entzündliche Aktivität nicht unbedingt parallel zu gehen brauchen (Tab. 10, 11). Auch in bezug auf die Pathogenese geben die Plasmaenzymspiegel in der Regel kaum Auskunft, denn bei strukturellen Schäden gleichen Ausmasses und Schweregrades kann nicht unterschieden werden, ob es sich um Prozesse infektiösen, metabolischen, zirkulationsbedingten oder neoplastischen Charakters handelt. Ausnahmen bilden akut-toxische, schwerstgradige Leberschäden sowie gelegentlich terminale Stadien von Tumoren.

Das Verhalten der einzelnen Enzyme scheint aber auch bei klinischen Fällen weitgehend den aus der intrazellulären Verteilung, den Organhomogenaten, den physikalisch-chemischen Enzymcharakteristika und den experimentellen Modellen abgeleiteten Vorstellungen zu entsprechen.

So erweist sich die beim Hund vor allem im löslichen Überstand der Leberzellen vorhandene GPT (ALAT) als gut leberspezifisch und reagiert rasch und empfindlich auf jede strukturelle Beeinträchtigung des zytoplasmatischen Kompartimentes. Ähnlich verhalten sich die anderen zytoplasmatischen Enzyme, wie beispielsweise die muskelspezifische CPK, die Pankreas-AMY und -LIP, die leberspezifische SDH und die

Tabelle 10: Informationsgehalt von Plasmaenzymbestimmungen

---

Plasmaenzymaktivität → «Momentanaufnahme»  
(Resultat aus Enzymfreisetzung und Enzymelimination)

---

Information über aktuelle Prozesse

- Veränderung der Zellgrenzflächen (Ursache: hormonell, O<sub>2</sub>-Versorgung, Zellaktivität)
  - Zellschädigung (Schweregrad: Zytoplasma/Mitochondrien)
  - Funktionelle Abläufe (Induktion, Verminderung der Synthese, gesteigerte Osteoblastenaktivität)
- 

Keine Information über die eigentliche Pathogenese

Kein obligates Korrelat zum lichtmikroskopischen Befund

---

Tabelle 11: Plasmaenzymaktivitätsanstieg und mögliches histologisches Korrelat

Enzymfreisetzung	Histologisches Korrelat
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhte Durchlässigkeit von Zellgrenzflächen</li> <li>- Zerstörung der Zellmembranen und Zellorganellen</li> </ul>	Keines/evtl. Ödem Exsudat, Diapedesen, Hämorrhagien, Nekrosen
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Induktion (Neusynthese von Enzym)</li> <li>- Vermehrte Osteoblastentätigkeit</li> </ul>	keines (nur histochemisch) lokale Osteoblastenvermehrung
Keine Enzymfreisetzung	Zellinfiltration, produktive Entzündungsformen (Bindegewebsneubildung, Granulationsgewebe usw.)

ubiquitäre LDH sowie HBDH, obwohl in bezug auf die Empfindlichkeit der Reaktion Unterschiede zwischen den einzelnen Enzymen zu verzeichnen sind.

Die GOT (ASAT) dagegen wird viel weniger schnell und in weitaus geringerem Ausmaße freigesetzt, da sie nur zum Teil als zytoplasmatisches (gelöstes) Isoenzym vorliegt, rund  $\frac{1}{3}$  ihrer Organaktivität aber in den Mitochondrien lokalisiert ist. Das Verhalten der GLDH entspricht den Vorstellungen über die Reaktion eines mitochondrialen Enzyms mit grossem Molekulargewicht recht gut. Auch die Leberspezifität des Enzyms wird in der Praxis allgemein bestätigt. Eine Ausnahme bilden experimentelle, schwerstgradige Nierenschäden, die ebenfalls markante GLDH-Anstiege zur Folge haben, in der Praxis aber kaum vorkommen dürften.

Entgegen den Resultaten aus den Organanalysen zeigt die AP beim Hund eine primär leberspezifische Reaktion, obschon die gesunde Hundeleber nur marginale AP-Quantitäten enthält, welche histochemisch kaum dargestellt werden können. Diese Tatsache sowie die von anderen Autoren bestätigte chemische Induzierbarkeit der Leber-AP beim Hund gaben Anlass zur Formulierung einer Hypothese, wonach erhöhte Plasma-AP-Aktivitäten bei Leberkrankheiten durch eine Induktion und De-novo-Synthese des Enzyms in den Hepatozyten verursacht werden. Die Ergebnisse einiger eigener histochemischer und quantitativer Untersuchungen, welche bei Lebererkrankungen hormoneller, neoplastischer und experimentell-toxischer Genese mit erhöhtem Plasma-AP-Spiegel das Vorliegen erheblicher AP-Aktivitäten in den Hepatozyten demonstrierten, untermauern die Anwendbarkeit der Hypothese auch in bezug auf nicht-experimentell hervorgerufene Leberkrankheiten. Die wichtigsten Anforderungen an ein induzierbares Enzym, nämlich dass es in minimen Quantitäten in den entsprechenden Zellen vorliegt, ist ebenfalls erfüllt [19], aber der Mechanismus, über welchen das induzierende Agens (Bakterien, Viren, Toxine, Metabolite) anlässlich der Erkrankung in die Zelle eindringt und die Induktion auslöst, ist noch unklar. Die bei den klinischen Fällen zu beobachtenden Plasma-AP-Anstiege sprechen grundsätzlich nicht gegen diese Hypothese. Die nur minim erhöhten Plasma-AP-Aktivitäten nach schwerstgradiger Tetrachlorkohlenstoff-Intoxikation [43, 52] lassen sich dahin interpretieren, dass die Leberzellen frühzeitig absterben und daher die Induktion und De-novo-Synthese von AP unterbrochen wird, bevor sie voll im Gange ist. Gelangt das induzierende Agens ferner nicht in das entsprechende Zellkompartiment, so kann keine Induktion erfolgen und der Plasma-AP-Anstieg unterbleibt.

### 9. Zusammenfassung

Anhand von eigenen Untersuchungsergebnissen und unter Bezug der einschlägigen Literatur wurde angestrebt, die Kenntnisse über die biologisch-physiologischen Grundlagen der Enzymdiagnostik beim Hund zu erweitern und zu vertiefen. Die diagnostische Bedeutung der Zellkompartimentierung und Organverteilung verschiedener Enzyme wurde erläutert und auf die Aktivitäten dieser Enzyme in Körperflüssigkeiten und im Plasma des Hundes eingegangen. Für die Plasmaenzymaktivitätsbestimmung beim Hund nach den empfohlenen Methoden der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie bei 37 °C wurden vorläufige Referenzwerte ermittelt.

Ferner wurden auch die hauptsächlichsten Mechanismen der vermehrten oder verminderten Enzymfreisetzung aus den Körperzellen in die Blutbahn und den Extrazellulärraum und der Einfluss der intrazellulären Lokalisation und physikalisch-chemischen Enzymcharakteristika auf diesen Prozess sowie die Elimination der Enzyme aus dem Plasma besprochen. Besonderes Interesse galt dabei der Induktion der Leber-AP anlässlich von Lebererkrankungen des Hundes und der renalen Ausscheidung der Pankreasisoamylase und -lipase nach akuten Pankreaserkrankungen.

### Résumé

Au vu des résultats obtenus dans le cadre de ses propres expériences et des données de la littérature, l'auteur essaie d'élargir et d'approfondir les connaissances biologiques et physiologiques fondamentales du diagnostic enzymologique chez le chien. Ce travail commente l'importance diagnostique de la distribution intracellulaire et du profil tissulaire de plusieurs enzymes et récapitule les taux plasmatiques de ces mêmes enzymes ainsi que leurs activités dans différentes humeurs corporelles du chien. Des valeurs de référence provisoires ont été établies par rapport aux taux plasmatiques des enzymes du chien, déterminés à 37 °C selon les méthodes recommandées par la Société Suisse de Chimie Clinique.

En outre, les mécanismes principaux de la libération augmentée ou diminuée des enzymes des cellules corporelles dans le sang et l'espace extracellulaire sont présentés de façon résumée. L'influence de la localisation intracellulaire et des caractéristiques physiques des enzymes sur ce processus et, finalement, l'élimination des enzymes du plasma ont été discutés. Un intérêt particulier a été attribué à l'induction de la phosphatase alcaline hépatique lors de maladies du foie chez le chien et à l'excrétion rénale de l'isoamylase et de la lipase pancréatiques à la suite de lésions pancréatiques aiguës.

### Riassunto

Sulla scorta di risultati di ricerche proprie e con il ricorso ad una letteratura specifica si cercò di allargare ed approfondire le conoscenze sulle basi biologico-fisiologiche della diagnostica enzimatica nel cane. L'importanza diagnostica della compartimentazione delle cellule e della ripartizione degli organi di diversi enzimi venne illustrata. Vennero pure discusse le attività di detti enzimi nei liquidi corporei e nel plasma del cane. Per la determinazione dell'attività degli enzimi nel plasma nel cane secondo i metodi raccomandati dalla Associazione Svizzera di Chimica Clinica a 37 °C vennero dati valori referenziali provvisori.

Inoltre vennero discussi i principali meccanismi della messa in libertà nel circolo sanguigno e nello spazio extracellulare di enzimi dalle cellule corporee. Furono pure esaminati l'influsso della localizzazione intracellulare e le caratteristiche fisico-chimiche di questo processo, nonché la eliminazione degli enzimi dal plasma.

Speciale interesse assunse l'induzione del fegato-AP in occasione di malattie epatiche nel cane, nonchè la eliminazione renale della isoamilasi e lipasi pancreatiche nelle pancreatiti acute.

### Summary

The author makes use of his own experience and results as well as of references in the current literature to expand the basic biological and physiological knowledge on clinical enzymology in the dog. The diagnostic importance of the subcellular distribution and tissue patterns of various enzymes is

demonstrated and the activities of these enzymes in plasma and other body fluids of the dog are commented upon. Preliminary reference values have been established for canine plasma enzyme determinations carried out at 37 °C according to the recommended methods of the Swiss Society of Clinical Chemistry.

Furthermore, the principal mechanisms of increased or decreased enzyme liberation from body cells into the blood stream and the extracellular space are reviewed. The influence of the intracellular localization and the physical characteristics of the enzymes on this process as well as the elimination of these enzymes from plasma is discussed. Particular interest has been given to the induction of liver alkaline phosphatase following liver diseases and to the renal excretion of pancreatic isoamylase and lipase following acute illness of the canine pancreas.

### Literaturverzeichnis

- [1] Agress C. M., et al.: Serum transaminase levels in experimental myocardial infarction. *Circulation*, **11**, 711–713 (1955). – [2] Arnold M.: *Histochemie*. Berlin: Springer-Verlag, pp. 88–92, 146–148 (1968). – [3] Banaszak L. J. und Bradshaw R. A.: Malate dehydrogenase. In: Boyer P. D.: *The enzymes*, 3rd ed. (Bd. 11). New York: Academic Press, pp. 369–396 (1975). – [4] Bär U., et al.: Studies on enzyme elimination. III. Distribution, transport, and elimination of cell enzymes in the extracellular space. *Enzyme*, **14**, 133–156 (1972/73). – [5] Bolter C. P. und Critz J. B.: Changes in plasma enzyme activity elicited by running exercise in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **145**, 1359–1362 (1974). – [6] Boyd J. W.: The mechanisms relating to increases in plasma enzymes and isoenzymes in diseases of animals. *Vet. Clin. Path.*, **12**, 9–24 (1983). – [7] Challis T. W., et al.: Study of some factors which influence the level of serum amylase in dogs and humans. *Gastroenterology*, **33**, 818–882 (1957). – [8] Colombo J. P.: Gamma-glutamyltranspeptidase; *Pathologie und Diagnostik*. Schweiz Ges. Klin. Chem., Heft 2, 7–10 (1974). – [9] Cornelius C. E., et al.: Serum and tissue transaminase activities in domestic animals. *Cornell Vet.*, **49**, 116–126 (1959). – [10] De Caro A. C., et al.: Human pancreatic lipase – a glycoprotein. *Biochim. Biophys. Acta*, **490**, 411–419 (1977). – [11] Diem K. und Lentner C.: (eds.) *Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen*, 7. Ausgabe. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag, p. 514 (1975). – [12] Dixon M. und Webb E. C.: (eds.) *Enzymes*, 3rd ed. London: Longman Group Ltd., pp. 550–567 (1979). – [13] Fleisher G. A. und Wakim K. G.: Transaminase in canine serum and cerebrospinal fluid after carbon tetrachloride poisoning and injection of transaminase concentrates. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, **31**, 640–648 (1956). – [14] Fleisher G. A. und Wakim K. G.: The fate of enzymes in body fluids – an experimental study. I. Disappearance rates of glutamic-pyruvic transaminase under various conditions, *J. Lab. Clin. Med.*, **61**, 76–85 (1963). – [15] Fleisher G. A. und Wakim K. G.: The fate of enzymes in body fluids – an experimental study. III. Disappearance rates of glutamic-oxalacetic transaminase II under various conditions. *J. Lab. Clin. Med.*, **61**, 98–106 (1963). – [16] Goldberg J. A., et al.: The colorimetric determination of gamma-glutamyltranspeptidase with a synthetic substrate. *Arch. Biochem. Biophys.*, **91**, 61–70 (1960). – [17] Grandjean D., et al.: Contrôles alimentaires physiologiques, biochimiques, et hématologiques chez le Greyhound de course en situation, *Rec. Méd. Vét.*, **159**, 735–746 (1983). – [18] Gutmann A. B.: Serum alkaline phosphatase activity in diseases of skeletal and hepatobilious systems. *Amer. J. Med.*, **27**, 875–884 (1959). – [19] Harper H. A., et al.: *Review of physiological chemistry*, 16th ed. Los Altos: Lange Medical Publications. pp. 80–81 (1977). – [20] Hautmann R.: Diagnoses of renal disorders; comparison of urinary enzyme patterns with corresponding tissue patterns. In: Dubach U. C. und Schmidt U.: *Diagnostic Significance of Enzymes and Proteins in Urine*. Berne, Stuttgart, Vienna: Hans Huber Publishers. pp. 58–70 (1979). – [21] Heffron J. J. A., et al.: Observations on plasma creatine phosphokinase activity in dogs. *Vet. Rec.*, **98**, 338–340 (1976). – [22] Hess J. W., et al.: Serum creatine phosphokinase (CPK) activity in disorders of heart and skeletal muscle. *Ann. Int. Med.*, **61**, 1015–1028 (1964). – [23] Hiatt N.: Investigation of the role of the small intestine in the maintenance of the serum amylase level of the dog. *Ann. Surg.*, **154**, 864–873 (1961). – [24] Hoffmann W. E.: Diagnostic value of canine serum alkaline phosphatase and alkaline phosphatase isoenzymes. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **13**, 237–241 (1977). – [25] Hoffmann W. W. und Dorner J. L.: Disappearance rates of intravenously injected canine alkaline phosphatase isoenzymes. *Am. J. Vet. Res.*, **38**, 1553–1556 (1977). – [26] Hudson E. B. und Strombeck D. R.: Effects of functional

nephrectomy on the disappearance rates of canine serum amylase and lipase. Am. J. Vet. Res., 39, 1316–1321 (1978). – [27] Kaplan M. M. und Righetti A.: Induction of liver alkaline phosphatase by bile duct ligation. Biochim. Biophys. Acta, 184, 667–669 (1969). – [28] Keller P.: Enzymaktivitäten bei kleinen Haus- und Laboratoriumstieren: Organanalysen. Plasmaspiegel und intrazelluläre Verteilung. Kleintier-Prax., 24, 51–68 (1979). – [29] Keller P.: Enzyme activities in the dog: tissue analyses, plasma levels and intracellular distribution. Am. J. Vet. Res., 42, 575–582 (1981). – [30] Keller P.: Das glykolytische Enzymmuster von Psoas, Zwerchfell, Herzmuskel, glatter Muskulatur, Hirn, Leber, Niere und Erythrozyten des Hundes. Zbl. Vet. Med. A, 28, 35–46 (1981). – [31] Keller P. und Wall M.: Plasmaenzymaktivitäten beim Hund: Einfluss von Alter und Geschlecht. Schweiz. Arch. Tierheilk., 124, 83–95 (1982). – [32] Keller P. und Freudiger U.: Enzymaktivitäten im Urin, im Liquor cerebrospinalis, in der Blasengalle, im Speichel und im Ejakulat des Hundes. Kleintier-Prax., 29, 15–34 (1984). – [33] Knox W. E.: Enzyme patterns in fetal, adult and neoplastic rat tissues, 2nd ed. Basel, München, Paris, London, New York, Sydney: S. Karger, pp. 58–83 (1976). – [34] Kokott F. und Sledzinski Z.: Die Gamma-Glutamyltransferase. Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem., 12, 374–384 (1974). – [35] Litchfield M. H. und Conning D. M.: Drug-induced alkaline phosphatase activity in the liver of the Beagle dog. Toxicol. Appl. Pharmacol., 22, 329 (1972). – [36] Litchfield M. H. und Conning D. M.: Effect of phenobarbitone on plasma and hepatic alkaline phosphatase activity in the dog. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 272, 358–362 (1972). – [37] Loegering D. J. und Critz J. B.: Effect of hypoxia and muscular activity on plasma enzyme levels in dogs. Am. J. Physiol., 22, 100–104 (1971). – [38] Lorentz K. und Weiss T.: Pankreas-Lipase. Eine Übersicht. Das Medizinische Laboratorium, 34, 272–276 (1981). – [39] Masters C. J. und Holmes R. S.: Isoenzymes and ontogeny. Biol. Rev., 47, 309–361 (1972). – [40] Möhr J. R., et al.: Enzymology of experimental liver disease in marmoset monkeys. I. Patterns of enzyme activity in liver, other organs and serum of marmosets, compared to man and other mammals. Enzyme, 12, 99–116 (1971). – [41] Nagode L. A., et al.: Enzyme activities of canine tissues. Am. J. Vet. Res., 27, 1385–1393 (1966). – [42] Nagode L. A., et al.: Organ-identifying properties of alkaline phosphatase from canine tissues. Clin. Chim. Acta, 26, 45–54 (1969). – [43] Noonan N. E. und Meyer D. J.: Use of plasma arginase and gamma-glutamyltranspeptidase as specific indicators of hepatocellular or hepatobiliary disease in the dog. Am. J. Vet. Res., 40, 942–947 (1979). – [44] Posen S.: Turnover of circulating enzymes. Clin. Chem., 16, 71–84 (1970). – [45] Rapaport E.: The fractional disappearance rate of the separate isoenzymes of creatine phosphokinase in the dog. Cardiovasc. Res., 9, 473–477 (1975). – [46] Rogers W. A. und Rübner B. H.: A retrospective study of probable glucocorticoid-induced hepatopathy in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc., 170, 603–606 (1977). – [47] Rüegsegger P. I., et al.: Serum activity patterns of glutamic oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase, and lactic dehydrogenase following graded myocardial infarction in dogs. Circulation Res., 7, 4–10 (1959). – [48] Schalm O. W., et al.: Veterinary hematology, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger. p. 4 (1975). – [49] Schimke R. T.: Control of enzyme levels in mammalian tissues. Adv. Enzymol., 37, 135–187 (1973). – [50] Schmidt E., et al.: Studien zum Austritt von Zell-Enzymen am Modell der isolierten, perfundierten Ratten-Leber. Enzymol. Biol. Clin., 7, 185–202 (1966). – [51] Stickle J. E., et al.: Isoamylases in clinically normal dogs. Am. J. Vet. Res., 41, 506–509 (1980). – [52] Van Vleet J. F. und Alberts J. O.: Evaluation of liver function tests and liver biopsy in experimental carbon tetrachlorid intoxication and extrahepatic bile duct obstruction in the dog. Am. J. Vet. Res., 29, 2119–2131 (1968). – [53] Wakim K. G. und Fleisher G. A.: The fate of enzymes in body fluids – an experimental study. II. Disappearance rates of glutamic-oxalacetic transaminase I under various conditions. J. Lab. Clin. Med., 61, 86–97 (1963). – [54] Zehnder R. und Lutz R. A.: Empfohlene Methoden zur Bestimmung von 6 Enzymen im Blutplasma: GOT, GPT, LDH, AP, CPK, und GGT. Bull. Schweiz. Ges. Klin. Chem., No. 1, 15–24 (1978). – [55] Zierler K. L.: Muscle membrane as a dynamic structure and its permeability to aldolase. Ann. N.Y. Acad. Sci., 75, 227–234 (1958). – [56] Zieve L. W., et al.: Species difference in pancreatic lipolytic and amyloytic enzymes. J. Appl. Physiol., 18, 77–82 (1963). – [57] Zimmermann H. J., et al.: Comparative serum enzymology. J. Lab. Clin. Med., 66, 961–972 (1964). – [58] Zinkel J. G., et al.: Comparative studies on plasma and tissue sorbitol, glutamic, lactic and hydroxybutyric dehydrogenase and transaminase activities in the dog. Res. Vet. Sci., 12, 211–214 (1971).