

138. Koozoo Kaziro, Goroo Kikuchi, Heizoo Nakamura und Masaru Yoshiya: Die Frage nach der physiologischen Funktion der Katalase im menschlichen Organismus; Notiz über die Entdeckung einer Konstitutionsanomalie „Anenzymia catalasea“^(*)

[Aus dem Physiologisch-chemischen Laboratorium der medizinischen Schule „Nippon“, Hongo-Sendagicho, Tokio, und aus der Oral-chirurgischen Abteilung der „Tokyo“ Ika-Shika-Universität, Ochanomizu, Tokio]

(Eingegangen am 20. März 1952)

Ein neuer, durch das Fehlen des Ferments Katalase im Blut gekennzeichneten Typus einer Konstitutionsanomalie des Menschen wurde zuerst von Takahara und alsdann von Yoshiya aufgefunden. Unsere Untersuchungen ergaben, daß bei dieser Anomalie, für die wir die Bezeichnung „Anenzymia catalasea“ vorschlagen, die Katalase nicht nur im Blut, sondern auch in den Geweben fehlt. Die Anomalie steht in engem Zusammenhang mit einer Erkrankung des Stützgewebes der Zähne, die vorläufig als „Takaharasche Krankheit“ bezeichnet werden soll. Die mit der Anomalie behafteten Personen sind aber im übrigen gesund und leiden an keiner Stoffwechselstörung, was physiologisch und fermentchemisch von großem Interesse ist. Angesichts der Tatsache, daß die Katalase im normalen Stoffwechsel des menschlichen Organismus offenbar entbehrlich ist, wird das alte Problem der physiologischen Funktion der Katalase erneut diskutiert. Es wird ferner versucht, eine Erklärung für die Pathogenese der Takaharaschen Krankheit zu finden.

Vor kurzem haben wir über unsere Entdeckung eines neuen Typus einer Konstitutionsanomalie des Menschen berichtet¹⁾, die durch das völlige Fehlen des Ferments Katalase gekennzeichnet ist. Die Wichtigkeit der Katalase im tierischen Organismus wurde bis jetzt kaum bezweifelt, obwohl ihre physiologische Rolle noch nicht geklärt ist. Angesichts der Existenz dieser Konstitutionsanomalie müßte das alte Problem der physiologischen Bedeutung dieses Ferments erneut von den Physiologen aufgenommen werden. Wir halten es daher für notwendig, über unsere Entdeckung außerhalb Japans zu berichten.

I.) Anenzymia catalasea

Die neue Konstitutionsanomalie wurde zuerst von S. Takahara²⁾ in der Universitätsklinik von Okuyama gegen Ende des Jahres 1946 beobachtet. Anlaß zu der Entdeckung gab ein eigenartiges Krankheitsbild, ein malignös verlaufendes, progressives Gangrän an dem Stützgewebe der Zähne. Es konnte gezeigt werden, daß dem Patienten die Blutkatalase fehlte, und so wurde die neue Anomalie von Takahara als „Acatalsæmia“ bezeichnet. Neun Fälle dieser Anomalie sind bis jetzt von ihm entdeckt worden, und zwar in drei Familien. Der eine von uns³⁾ konnte noch weitere vier Fälle dieser Anomalie

^(*) Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Professor Dr. Dr. h.c. Heinrich Wieland zum 75. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet. K. Kaziro.

¹⁾ H. Nakamura, M. Yoshiya, K. Kaziro u. G. Kikuchi, Proc. Japan Academy 28, 59 [1952].

²⁾ Bull. Jap. Oto-rhino-laryngol.Ass. 21, Nr. 2 [1949]; Okayama Igakukai Zasshi 63, Nr. 1 [1951]; Proc. Japan Academy 27, 295 [1951].

³⁾ M. Yoshiya, J. Ochanomizu Medico-dental Soc. 3, 63 [1951].

in zwei Familien auffinden, womit bis heute in Japan insgesamt 13 Personen erfaßt sind, die diese Anomalie zeigen. Die Anomalie dürfte also höchstwahrscheinlich eine Familienkrankheit sein.

Wir haben es daraufhin für wichtig erachtet, auch die anderen Organe, außer dem Blut, auf ihre Katalase-Aktivität zu prüfen. Die Untersuchungen wurden angestellt mit Leber, Muskelgewebe und Knochenmark einer Patientin. Zur Zeit der Untersuchung hatte diese schon längst das akute Stadium der Zahnerkrankung überwunden und zeigte außer stark narbigen Verwachsungen in der Mundhöhle keine krankhaften Symptome. Ihr Blut besitzt, wie schon erwähnt, keine Katalase-Aktivität. Genaue Untersuchungen haben nun ergeben, daß auch dem Leber-, Muskel- und Knochengewebe die Katalasewirksamkeit abgeht. Wenn auch diese Untersuchungen nicht erschöpfend sind, so kann doch demnach als wahrscheinlich angenommen werden, daß das Ferment Katalase im Organismus der Patientin völlig fehlt. Es ist weiterhin sehr wahrscheinlich, daß dasselbe für die anderen Patienten zutrifft. Es handelt sich also um eine neue Form der Konstitutionsanomalie des Menschen, die bis jetzt nirgends beschrieben ist und die nicht nur eine „Acatalasaemia“, sondern eine „Acatalasia“ schlechthin darstellt. Als neue Bezeichnung für diese Anomalie wird von uns „Anenzymia catalasea“ vorgeschlagen.

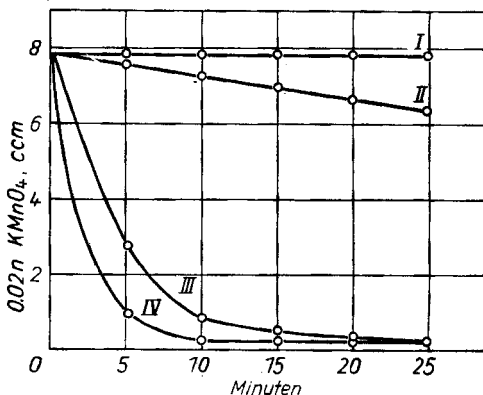
Untersuchungsmethode

Die Bestimmung der Katalasewirksamkeit wurde nach der Methode von H. Euler und K. Josephson⁴⁾ durchgeführt, und zwar mit den homogenisierten Geweben.

Gewebsproben: Ein kleines Stückchen Leber wurde durch Leberpunktion abgenommen. Muskelgewebe wurde bei einer chirurgischen Operation aus gesunden Gewebsteilen, das Knochenmark ebenfalls durch Markpunktion entnommen. Zur Kontrolle wurden auch die Gewebe gleicher Organe gesunder Menschen untersucht. Die Kontrollgewebe wurden vor der Homogenisierung wiederholt mit physiologischer Kochsalz-Lösung ausgewaschen, um die mögliche Beimengung von Blutkatalase zu vermeiden.

Abbild. 1. Katalase-Aktivität.
I = Erythrozyten, Leber, Muskel und Knochenmark der Patientin, II = Muskel eines Gesunden, III = Leber eines Gesunden, IV = Erythrozyten eines Gesunden.

Reaktionsanordnung: 40 ccm 0.02 n H_2O_2 , 10 ccm $m/30$ Phosphatpuffer (pH 7.0) und 1.0 ccm von Ferment-Lösung in einer Verdünnung wie folgt; $t = 0^\circ$.



Verdünnung der Ferment-Lösungen

	Gesunde	Patientin
1. Blut	1: 100	1: 100
2. Leber	1: 100	1: 12.5
3. Knochenmark	—	1: 20
4. Muskel	1: 100	1: 40

⁴⁾ A. 452, 158 [1927].

Ergebnis: Wie aus der Abbild. 1 ersichtlich ist, zeigen die Gewebe von Leber, Muskel und Knochenmark der Patientin keine Katalasewirkung. Es darf daraus der Schluß gezogen werden, daß die Katalase im Organismus der Patientin überhaupt fehlt.

II.) Anenzymia catalasea und Takaharasche Krankheit

Von den bis jetzt erfaßten 13 Personen waren 2 völlig gesund ohne besondere Krankheitsanamnese. 11 Personen aber litten an einer charakteristischen Erkrankung der Mundhöhle. Anfänglich zeigte das Krankheitsbild eine große Ähnlichkeit mit der Alveolarpyorrhoe der Zähne. Die Krankheit verläuft aber viel malignöser. Sie ist progressiv entzündlich und schreitet gangränös bis in die Tiefe des Knochens fort. Das progressive Gangrän kommt erst zum Stillstand, wenn die erkrankten Zähne entfernt werden. Diese eigenartige Erkrankung steht mit großer Wahrscheinlichkeit mit dem erwähnten Fermentfehler in unmittelbarem Zusammenhang; sie soll vorläufig als „Takaharasche Krankheit“ bezeichnet werden.

Wie aber kommt die Krankheit zustande, und in welchem Zusammenhang steht sie mit dem Fehlen der Katalase im Organismus?

Die Zahnalveolen können von den verschiedensten Bakterien infiziert werden, u. a. sehr häufig von *Pneumococcus*, *Streptococcus hemolyticus*, *Tetragena* u. a. Wie bekannt, produzieren diese Mikroorganismen Wasserstoffperoxyd, besitzen aber keine Katalase. Werden diese Organismen auf Blutagar kultiviert, der mit dem Blut eines Kranken bereitet ist, so werden nach Takahara um die wachsenden Bakterienkolonien durchsichtige und farblose Ringe gebildet, die eine Umsetzung des Hämoglobins anzeigen. Ähnliche durchsichtige Ringe werden auch auf normalem Blutagar gebildet, sie sind jedoch hier nicht farblos. Yoshiya bemerkte zuweilen um die farblosen Ringe feine grünliche Linien, die anzeigen, daß sich die Umsetzung über grüne, vielleicht mit Choleglobin oder Biliverdin verwandte Farbstoffe vollzieht. Der farblose Anteil des Kulturagars wurde zunächst mit Vorsicht extrahiert und dann mit der Pentdyopent-Reaktion geprüft: sie fiel positiv aus. Läßt man H_2O_2 unmittelbar auf eine katalasefreie Hämoglobin-Lösung einwirken, so verläuft die Umsetzung des Hämoglobins anscheinend in gleicher Weise, und zwar über Methämoglobin als Zwischenstufe. Die Pentdyopent-Reaktion in dieser Reaktionslösung fiel ebenfalls positiv aus. Das Hämoglobin in einer katalasefreien Lösung scheint durch H_2O_2 ziemlich rasch und tiefgreifend umgesetzt zu werden⁵⁾.

Das Gangrän könnte wohl als Folge einer partiellen Unterernährung der betreffenden Gewebsteile aufgefaßt werden, und Takahara ist der Ansicht, daß die Empfindlichkeit des Hämoglobins gegenüber H_2O_2 für die Pathogenese der diskutierten Erkrankung unmittelbar verantwortlich sei; H_2O_2 könnte

⁵⁾ G. Kikuchi, Journ. Biochem. (Japan) im Druck.

nämlich durch die fortdauernde Produktion von Bakterien in den infizierten Gewebsteilen angereichert werden. Vor kurzem hat Takahara auch berichtet⁶⁾, daß es ihm durch wiederholte subcutane Gaben einer verd. H_2O_2 -Lösung gelungen sei, eine experimentelle Geschwürbildung am Entengaumen hervorzurufen.

Eine Vermehrung des Methämoglobins in dem zirkulierenden Blut des kranken Organismus muß aber als fraglich angesehen werden, wobei allerdings zu beachten ist, daß unsere Untersuchung nicht im akuten Stadium der Krankheit angestellt worden ist. Die Pentdyopent-Reaktion fiel sowohl im Blut als auch im Harn negativ aus. Nichts deutete auf eine Anämie hin, und der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes der Patientin war normal.

Obwohl die Möglichkeit einer vermehrten Umsetzung des Hämoglobins im kranken Organismus durch von Bakterien produziertem H_2O_2 nicht völlig ausgeschlossen werden kann, sind wir doch der Ansicht, daß die partielle Unterernährung des Gewebes durch noch tiefgreifendere Schädigungen hervorgerufen wird. Es ist wohl möglich, daß die Schädigung als eine Folge des Abbaues von respiratorischen Fermentsystemen, wie z.B. Gewebshämoproteinen oder Flavinnucleotiden, auftritt.

Es sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, daß die Hämoproteine alle eine besonders große Affinität zu H_2O_2 besitzen und gerade dadurch der Spaltbarkeit durch H_2O_2 leicht zugänglich sind. Die Flavinfermente sind ebenfalls unbeständig gegen H_2O_2 . Das Myoglobin, ein Muskelhämoglobin, das die Rolle eines O_2 -Lagers spielt, ist auch äußerst empfindlich gegen H_2O_2 . Wenn diese respiratorischen Farbstoffe durch H_2O_2 abgebaut werden sollten, was in den katalasefreien Geweben sehr leicht der Fall sein kann, würde die Respiration in den betreffenden Geweben mehr oder weniger gestört und der angegriffene Teil des Gewebes demzufolge nekrotisch verändert werden. Die Nekrotisierung fördert ihrerseits das Wachstum der infizierten Bakterien; es folgt dann eine vermehrte Bildung von H_2O_2 usw.

Damit sei unsere Ansicht über die Pathogenese der Takaharaschen Krankheit kurz umrissen, eine Ansicht, die noch durchaus hypothetisch ist und lediglich einen möglichen Weg zum Verständnis aufzeigen soll.

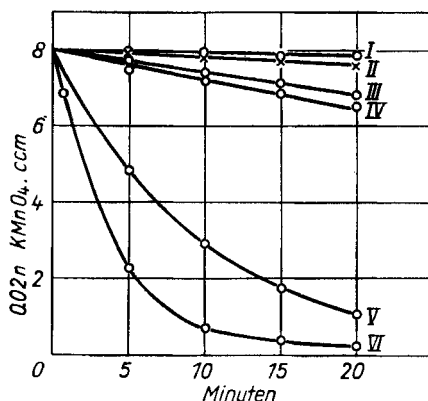
III.) Die Frage nach der physiologischen Funktion der Katalase im tierischen Organismus

Katalase findet sich überall in den aeroben Zellen; sie fehlt lediglich in den anaeroben und in wenigen fakultativ anaeroben Zellen. Im allgemeinen besitzen diejenigen Organismen, die ein Cytochrom-System enthalten, gleichzeitig Katalase. Im tierischen Organismus ist die Katalase in der Leber und besonders im Blut in höheren Konzentrationen enthalten als in den sonstigen Organen. Das Blut und die Gewebe unserer Patientin zeigen aber gar keine Katalase-Aktivität, und trotzdem befindet sich die Patientin bei guter Gesundheit ohne ein Zeichen irgendeiner Stoffwechselstörung. Eine Anomalie von dieser Art ist bis jetzt nirgends in der tierischen Welt beobachtet worden.

Es ist bekannt, daß das Blut von Enten keine Katalase enthält; nach unseren Untersuchungen enthalten aber ihre Gewebe Katalase. Ihre Leber

⁶⁾ S. Takahara, Privatmitteilung.

zeigt eine gleich starke Katalase-Aktivität wie die Menschenleber, die Muskeln und das Knochenmark eine viel schwächere. Im Blut ist die Katalase gerade noch spurenweise nachweisbar (Abbild. 2).



Abbild. 2. Katalase-Aktivität (Versuch mit Ente)

	I	II	III	IV	V	VI
Gewebe von Ente	Blut	Blut	Muskel	Knochenmark	Leber
Verdünnung	1:100	1:40	1:40	1:40	1:100
Die Reaktionsanordnung war die gleiche wie in den Versuchen der Abbild. 1.						

Unsere Entdeckung hat erstmalig den Beweis erbracht, daß die Katalase im menschlichen Organismus für die normale Körperleistung entbehrlich sein kann, ohne daß irgendeine Stoffwechselstörung auftritt. Die frühere Ansicht, daß die Katalase im Organismus unentbehrlich sei, muß auf Grund unserer Entdeckung aufgegeben werden. Welches ist aber dann die physiologische Funktion der Katalase? Diese Frage ist schon seit vielen Jahren Gegenstand der Diskussion.

Wirkt die Katalase wirklich als H_2O_2 -Zerstörer? Wird H_2O_2 im lebenden Organismus im physiologischen Stoffwechselprozeß tatsächlich gebildet? Bis vor kurzem war allgemein angenommen worden, daß 1.) H_2O_2 als ein Endprodukt der normalen Stoffwechselprozesse im tierischen Organismus auftritt, und 2.) die Katalase die Zellen vor dem chemischen Angriff von H_2O_2 schützt. Es ist kaum zu bezweifeln, daß H_2O_2 wirklich in den isolierten Fermentsystemen *in vitro* gebildet wird, wie z.B. von bestimmten Oxydasen (Aminosäureoxydasen, Aminoxydasen, Polyphenoloxidasen, Glucoseoxydasen, Xanthin- und Aldehydoxydasen), von aerober Dehydrogenase (Uricase) und auch von bestimmten autoxydierbaren biologischen Substanzen (Flavoproteinen, SH-Verbindungen und Ascorbinsäure).

Bis jetzt ist allerdings kaum der Nachweis erbracht, daß in Zellen oder Geweben H_2O_2 wirklich gebildet wird. Grundsätzlich sind zwei Erklärungen möglich: 1.) Die lebende Zelle besitzt irgendeine Art von Katalysatoren, die befähigt sind, H_2O_2 zu zersetzen – Katalase ist allgemein als ein solcher angesehen worden; 2.) H_2O_2 wird im lebenden System überhaupt nicht gebildet. Vieles, nicht zuletzt die oben erwähnten Versuche *in vitro*, spricht gegen die

zweite Annahme, obwohl bis heute ein unmittelbarer Beweis der Bildung von H_2O_2 im lebenden System nicht gelungen ist.

Vor kurzem wurde festgestellt, daß die Katalase auch peroxydatisch wirken kann⁷⁾. Die klassische Bedeutung der Katalase als des Ferments, das in altbekannter Wirkungsweise H_2O_2 unter Bildung von molekularem Sauerstoff und Wasser zersetzt, ist inzwischen von verschiedenen Seiten mehrfach in Frage gestellt worden. Manche Autoren⁸⁾ sind nun der Ansicht, daß Katalase im physiologischen Geschehen weit mehr peroxydatisch wirkt, und schreiben demgegenüber der Katalasewirkung im Sinne einer O_2 -Produktion durch Zerstörung von H_2O_2 nur noch geringe Bedeutung zu.

Alle diese Theorien fußen aber immer noch auf der alten Konzeption, daß H_2O_2 im Verlauf der normalen Stoffwechselprozesse gebildet wird, obwohl seine Entstehung bis heute noch niemals unmittelbar hat bewiesen werden können.

Angeregt durch die neuere Konzeption Dixons⁹⁾ der Multienzym-Systeme sind wir zu der Ansicht gelangt, daß H_2O_2 , wenn es wirklich gebildet werden sollte, in der interfermentativen Reaktionskette kontinuierlich abgebaut werden kann, wobei die Katalase entbehrlich ist. Das schließt nicht die Möglichkeit aus, daß die Katalase in einer unbekannten Weise als oxydativer Katalysator in vivo zu wirken vermag.

Die Theorie wenigstens, daß sich im lebenden System H_2O_2 anreichern kann, darf als überwunden gelten. Wenn sich H_2O_2 aus einer exogenen Quelle irgendwo im Gewebe einmal anhäuft, z.B. wenn es von eingedrungenen Bakterien produziert wird, so wird wahrscheinlich die Katalase in einer Notreaktion das angehäuften H_2O_2 zerstören. Das H_2O_2 aber, das im Verlauf einer großen Anzahl normaler Stoffwechselprozesse gebildet wird, wird offenbar auf eine andere Weise weiter umgesetzt, bei der die Katalase entbehrlich ist. Die Frage, welcher Art diese Umsetzung ist, bleibt zunächst noch völlig offen, ebenso die andere Frage, welches nun wirklich die physiologisch wesentliche Funktion der Katalase ist, die doch unter normalen Umständen in so hoher Konzentration in Leber und Blut zugegen ist. Wir hoffen, daß unsere Entdeckung das Interesse der Biologen findet und Anregungen gibt zu weiteren Untersuchungen.

Es ist uns abschließend eine angenehme Pflicht, Hrn. Prof. Takahara für sein freundliches Einverständnis zu dieser Veröffentlichung zu danken.

⁷⁾ M. Dixon, *Biochem. Journ.* **19**, 507 [1925]; M. Dixon u. D. Keilin, *Proc. Roy. Soc. (London)*, **B. 119**, 159 [1936].

⁸⁾ D. Keilin u. E. F. Hartree, *Biochem. Journ.* **39**, 289, 293 [1945]; B. Chance, *Journ. biol. Chem.* **182**, 643, 649 [1950]; K. Anan, *Journ. Biochem. (Japan)* **38**, 19 [1951]; H. Theorell, *Advances in Enzymology* **7**, 265 [1945].

⁹⁾ M. Dixon, *Multienzyme Systems* (special lectures given to Univ. Coll., London, in May 1948), Cambridge Univ. Press, London (1949).