

Deutsche Gesellschaft für innere Medizin

25. bis 28. April 1960 in Wiesbaden

Aus den Vorträgen:

H. E. SCHULTZE, Marburg/L.: *Plasmaprotein-Forschung im Zeichen der Eiweiß-Strukturprobleme.*

Vortr. gab einen Überblick über 100 Jahre Plasmaprotein-Forschung. Er ging dabei u. a. auf krankhafte Veränderungen des Eiweißes, vererbbare Unterschiede, rassisch bedingte Globulin-Varianten und immunochemische Fragen ein. Neuere Trennverfahren und die Röntgenstrukturanalyse haben in den letzten Jahren wichtige Erkenntnisse auch auf dem Protein-Gebiet ermöglicht.

F. LOHNS, Weingarten: *Über qualitativ abnorme Plasma- und Urinproteine.*

Als erstes abnormes Protein wurde 1848 von Bence-Jones der nach ihm benannte Urin-Eiweißkörper durch sein eigenartiges Verhalten bei der Erhitzung erkannt, doch war es damals unmöglich, diesen Befund einem definierten Krankheitsbild zuzuordnen. 1940 hat Apitz mit dem Begriff "Paraproteinaemie" die Existenz abnormer Proteine im Serum Myelomkranke postuliert. In den folgenden Jahren wurden wesentliche neue Erkenntnisse erzielt.

Bei der Elektrophorese der meist hyperprotein-aemischen Seren Myelomkranke findet man in etwa 80 % der Fälle Veränderungen infolge erhöhter, schmalbasiger Globulin-Gradienten im α_2 bis γ_2 -Wanderungsbereich. Die Beweglichkeit im elektrischen Feld scheint vom Kohlenhydrat-Anteil abhängig zu sein; qualitativ entsprechen die Zuckerbausteine als Hexose, Hexosamin, Fucose und Sialinsäure denen des normalen γ -Globulins. Diese pathologischen Globuline haben Sedimentationskonstanten von $s_{20} = 7$ S wie die normale γ -Globulin-Hauptkomponente, daneben aber auch Werte wie 9,5, 11, sogar 12–24 S, so daß in manchen Fällen eine physikochemische Abgrenzung vom Krankheitsbild der Makroglobulinaemie schwierig oder unmöglich ist. Auch bei Bestimmungen der N-ständigen Aminosäuren-Reste fand man bei manchen Myelom-globulinen Abweichungen vom normalen γ -Globulin, welches Glutaminsäure und Asparaginsäure besitzt. Nach immunologischen Untersuchungen besitzen alle Myelom-globuline trotz unterschiedlicher Wanderungsgeschwindigkeit eine Antigenverwandtschaft zum normalen γ -Globulin; der Grad der Abartigkeit kann mit der quantitativen Praezipitin-Reaktion ermittelt werden.

Auch die oftmals in massiver Protein-Urie ausgeschiedenen Bence-Jones-Proteine, besitzen elektrophoretisch eine Wanderungsgeschwindigkeit vom α_2 - bis γ_2 -Globulin-Bereich. Die Sedimentationskonstanten schwanken zwischen 2 und 5,5 S mit einem deutlichen Maximum zwischen 3 und 3,5 S, die N-ständige Aminosäure-Gruppierung ist unterschiedlich. Immunbiologisch handelt es sich ebenfalls um Proteine, welche die eine oder andere γ -Globulin-Determinante besitzen. Diese pathologischen Proteine werden erheblich rascher als γ -Globuline gebildet und nach kurzer Zeit durch die Niere ausgeschieden. Offenbar sind die pathologisch entarteten protein-bildenden Zellen oftmals nicht in der Lage, ein komplettes Molekül vom γ -Globulin-Typ zu bilden.

Vom Krankheitsbild des Myeloms (Plasmozytoms) wird seit 1948 die Makroglobulinaemie (Waldenström) abgegrenzt. Mit immunologischen Geldiffusionsversuchen lassen sich von der hauptsächlichen (kohlenhydrat-ärmeren) γ -Globulin-7S-Komponente durch eine zusätzliche eigene Spezifität weitere Typen differenzieren: Ein kohlenhydrat-reicheres 7 S-Globulin, als β_{2A} -bezeichnet, ein β_{2B} -Globulin und das kohlenhydrat-reiche β_{2M} -Globulin (nach Kunkel γ_{1M}). Zu letzterem ($s_{20} = 19$ S, Mol.-Gew. ca. 1 Mill.), im Normalserum zu einem geringen Prozentsatz vorkommend, bestehen bei der Makroglobulinaemie (Waldenström) enge Beziehungen, da diese Fraktion auf 60 % und mehr erhöht sein kann. Eine reversible Desaggregation der physiologischen und pathologischen β_{2M} -Makroglobulin-Fraktion ist durch Mercaptane möglich. Bei der differenzialdiagnostisch wertvollen Immunoelektrophorese mit Makroglobulinaemie-Seren zeigt sich die β_{2M} -Praezipitationsbande besonders kräftig.

Trotz zahlreicher physikochemischer Unterschiede gehören alle bisher sicher als atypisch identifizierte Proteine zur γ -Globulin-Gruppe. Wahrscheinlich ist hierher auch noch ein Teil der Kryoglobuline zu zählen, sowie ein kürzlich von Schultze beschriebenes γ -x-Globulin. Immunologisch wurde bei Myelomglobulinen, Bence-Jones-Proteinen und Makroglobulinen neben γ -Globulin-Determinanten atypische, nicht krankheits-, sondern individualspezifische antigene Gruppierungen beschrieben, deren chemisches Äquivalent noch nicht in allen Fällen bekannt ist. Solche

atypischen Proteine kommen bei Entgleisungen des retikulo-histiozytären Systems vor. Die Entgleisung kann so weit gehen, daß neben den vermehrten und pathologischen anderen γ -Globulin-Typen gar nicht mehr gebildet werden und sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Zeichen des Antikörpermangels auftreten.

W. MAURER, Köln: *Serumeiweiß und Zelleiweiß.*

Im I. Teil des Referates wurde über absolute Messungen der Methionin-Umsatzrate des Eiweißes der verschiedenen Organe bei Kaninchen und Ratte berichtet. Etwa $3/4$ des freien Methionins, welches in der Zeiteinheit in Körpereiweiß eingebaut wird, entfällt auf den Magen-Darm-Trakt, Leber und Muskulatur. Die mittlere Verweilzeit des Methionins in eiweiß gebundenem Zustand schwankt zwischen einigen Tagen (Pankreas) und mehreren Monaten (Muskulatur). Der Umsatz des Körpereiweißes bezogen auf den Methionin-Umsatz ist erheblich größer als der Umsatz des Plasmeiweißes.

Im II. Teil des Referates wurde über eine autoradiographische Untersuchung des Eiweiß-Stoffwechsels der verschiedenen Gewebe und Zellarten bei Maus, Ratte und Kaninchen mit 3H -, ^{35}S - und ^{14}C -markierten Aminosäuren berichtet. Die verschiedenen markierten Aminosäuren ergaben Autoradiogramme mit gleicher Schwärzungsverteilung, was zu erwarten ist, wenn der Aminosäure-Inkorporation eine Eiweiß-Neubildung zugrunde liegt. Die Autoradiogramme geben einen Überblick über die Größe des Eiweiß-Stoffwechsels der einzelnen Gewebe und Zellarten des Organismus. Den größten Eiweiß-Stoffwechsel zeigen die Ganglienzellen gleich welcher Lokalisation, die Pankreasepithelien, die Hauptzellen des Magens u. a. m. Einen ca. 50-mal kleineren Umsatz haben Muskulatur-, Binde- und Stützgewebe, dann Glia und Mark des Zentralnervensystems.

Eine Kombination der absoluten Ergebnisse von Teil I mit den relativen von Teil II liefert absolute Aussagen für den Umsatz einzelner Gewebe und Zellarten.

F. A. PEZOLD, Berlin-Charlottenburg: *Die Lipoproteide des Blutserums und ihre klinische Bedeutung.*

Etwa 10 % der Plasmaproteine sind Lipoproteide, 4 % α - und 5–6 % β -Lipoproteide. Wie die einfachen Proteine des Blutplasmas sind sie löslich in Wasser und bestimmten Salzlösungen, unterscheiden sich aber durch ihr spezifisches Gewicht, ihre Hydratation und dadurch, daß sie auf Wasserentzug oder Gefriertrocknung denaturieren. Der Durchmesser der α -Lipoproteide reicht von 50–100 Å (unter der Annahme einer Kugelform), der der β -Lipoproteide höherer Dichte von ca. 185–200 Å, der β -Lipoproteide niedriger Dichte bis zu den Chylomikronen von 0,2–1 μ . Je größer die Partikel, um so größer ist ihr Lipid-Gehalt. Umgekehrt verhält sich der Peptid-Anteil. Die α -Lipoproteide enthalten etwa 65 % Proteine und 35 % Lipide, die β -Lipoproteide bis zu 25 % Proteine und 75 % Lipide. In den β -Lipoproteiden nimmt mit abnehmender Größe der Neutralfettgehalt ab, der Cholesterin-Gehalt zu. 75 % des Plasma-cholesterins findet sich in dieser Gruppe, dagegen nur 40 % der Plasma-phosphatide. Das Verhältnis von Sphingomyelin zu Leithin ist in den β -Lipoproteiden größer als in den α -Lipoproteiden. Die Flotationsklassen 20–400 der β -Lipoproteide enthalten fast keine mehrfach ungesättigten Fettsäuren, dagegen etwa 20 % Palmitin- und Ölsäure. Die Lipoproteide mit $S_f = 0$ bis 20 weisen 4 % Tetraensäuren und 18 % Linolsäure, jedoch fast keine Palmitin- und Ölsäure auf. Die α -Lipoproteide unterscheiden sich weiter von den β -Lipoproteiden in ihrer Aminosäure-Zusammensetzung, ihrem immunochemischen Verhalten und der Umsatzgeschwindigkeit ihres Peptid-Anteiles.

Wahrscheinlich ist der Transport nahezu des gesamten Fett- und Lipoidmaterials im Blutplasma besonders ausgestatteten Proteinen zu verdanken. Die Höhe des Lipoproteid-Spiegels ist einerseits abhängig von dem Verhältnis der ins Blut einströmenden zu der abströmenden Lipid-Menge, andererseits von der Synthese und Transportkapazität der Protein-Vehikel und schließlich von der Klärungsaktivität des Blutplasmas. Es existiert ein zentral, vegetativ und hormonal gesteuertes Reglersystem, das von rassischen, hereditären und konstitutionellen Faktoren beeinflußt wird. Einer individuellen Konstanz des Lipoproteid-Spiegels steht eine große physiologische Streubreite des Kollektivs gegenüber.

Charakteristisch für Hyperlipidämie-Syndrom ist eine weitgehende Transposition des zu transportierenden Lipid-Materials in die β -Lipoproteid-Gruppe hinein, die meist auch mit einer absoluten Konzentrationssteigerung dieser Gruppe einhergeht.

H. G. KNAUFF, München: Über das Verhalten der freien Plasma-Aminosäuren bei der experimentellen Leberschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff.

Bei gesunden Versuchspersonen wurden 21 Plasma-Aminosäuren quantitativ bestimmt und daraus der freie Gesamt-Aminostickstoff berechnet. Für die Einzelaminosäuren fand sich eine wesentlich größere Streuung als für den Gesamt-Aminostickstoff. Dieser scheint also einer strengeren Regulation zu unterliegen. Um das Verhalten unter pathologischen Bedingungen, insbes. bei experimenteller Schädigung der Leber, die im Aminosäure-Stoffwechsel von zentraler Bedeutung ist, zu prüfen, wurden Ratten mit CCl_4 vergiftet. Nach 24 h, 48 h, 14 Tagen und kurz vor dem Tod nach 23 Tagen wurden im Blutplasma 21 freie Aminosäuren quantitativ bestimmt. Es zeigten sich schwere und für die Vergiftungsstadien charakteristische Veränderungen. Zu Beginn stieg die Konzentration der Aminosäuren außer Glutaminsäure und Arginin steil an. Der Gesamt-Aminostickstoff betrug 200 % der Norm. Später verschoben sich die Konzentrationen in einer von Substanz zu Substanz verschiedenen Weise. Es resultierten erhebliche Imbalanzen im Aminosäurespektrum. Der Gesamt-Aminostickstoff nahm dabei ab und war bereits nach 48 h nicht mehr signifikant erhöht. Er erwies sich auch bei schwerer Leberschädigung als die am besten regulierte Größe.

F. KRÜCK und R. HILD, Heidelberg: Die pharmakologische Beeinflussung der Natrium- und Flüssigkeitsretention durch die aldosteron-antagonistischen Spirolactone.

Die excessive Retention von Natrium und Flüssigkeit bei hydroischen Zuständen (Wasserretention im Gewebe) verschiedenster Genese wird weitgehend durch eine gesteigerte Produktion des mineralaktiven Aldosterons vermittelt, für die die Natrium/Kalium-Relation im Urin als Maß gelten kann. Diuretika können diesen Zustand symptomatisch beeinflussen, jedoch kommt es dabei häufig zu unerwünschten Kalium-Verlusten, die sich besonders bei Leberparenchym-Schädigungen klinisch ungünstig auswirken. Außerdem führen sie zu einem weiteren Aldosteron-Anstieg.

Auf Grund von Beobachtungen, daß die gesteigerte Mineralocortoid-Aktivität durch andere Steroide zum Teil antagonistisch beeinflußt werden kann, wurden die Spirolactone als synthetische Steroide entwickelt, die nach den bisherigen Erfahrungen Aldosteron am Erfolgsorgan kompetitiv verdrängen. Die pharmakologischen und klinischen Wirkungen prothäripter Spirolacton-Gaben (3 Wochen bis 2 Monate) auf den Elektrolythaushalt wurden an 10 Patienten mit Ascites, bei dem die Aldosteron-Ausscheidung Maximalwerte erreichen kann und die Natrium/Kalium-Relation im Urin die stärkste Verschiebung aufweist, und zwei Patienten mit nephrotischem Syndrom untersucht. In jedem Fall kommt es zu einem Anstieg der renalen Ausscheidung von Natrium und Chlorid und zur Angleichung der Natrium/Kalium-Relation an die Norm. Der Kalium-Haushalt des Urins ändert sich nicht, dagegen fällt die renale Säure-Elimination besonders dann ab, wenn der Anstieg der Natriuresis sehr rasch einsetzt. Die damit verbundene Mehrausscheidung von Bicarbonat verursacht jedoch keine Störung der Wasserstoff-Ionenbilanz des Extrazellulär-Raums. Im Serum bleibt die Natrium-Konzentration unbeeinflußt, während Kalium etwas ansteigt.

B. HESS und S. I. WALTER, Heidelberg: Chromatographische Serumweißfraktionierung und ihre klinische Anwendung.

Die chromatographische Fraktionierung von Serumweiß an *Deae*-Cellulose ergibt bei diskontinuierlicher Elution (steigende Ionenstärke und Wasserstoffionenkonzentration, Phosphatpuffer und Kochsalz) neun Hauptfraktionen. Im Plasmocytom-Serum konnten drei pathologische γ -Globulin-Fraktionen identifiziert werden. Pernisiosa-Serum enthält pathologische Fraktionen von Lactat-Dehydrogenase, deren chromatographische Eigenschaften mit Lactat-Dehydrogenase aus menschlichen Erythrozyten übereinstimmen.

H. SIERING, Jena: Neuere phosphororganische Verbindungen in der Therapie der Leukämien.

Derivate tert. aliphatischer Phosphine zeigen im Tierversuch eine Giftwirkung auf den Ruhekern. Das Wachstum des Ehrlichen Mäuse-Ascites-Carcinoms wird durch sie gehemmt. Bei Patienten mit chronischen myeloischen (Knochenmark-) Leukämien konnten gelegentlich eine Senkung der Leukozytenzahl und eine zunehmende Ausreifung im Differentialblutbild erreicht werden. Ein finaler Myeloblastenschub (Myeloblasten = Vorstufen der Markzellen) ließ sich nicht beeinflussen. Bessere Ergebnisse waren bei chronischen lymphatischen Leukämien zu erzielen. Hier bildeten sich vergrößerte Lymphknoten und Milzen oft eindrucksvoll zurück, die Zahl der weißen Blutkörperchen verminderte sich. Toxische Nebenwirkungen dieser Substanzen wurden nicht beobachtet.

[VB 336]

GDCh-Fachgruppe Lebensmittelchemie und gerichtliche Chemie

Arbeitskreis Südwestdeutschland

19. und 20. Mai 1960 in Weinheim/Bergstraße

Aus den Vorträgen:

HERBERT SCHMIDT, Karlsruhe: Über eine empfindliche kolorimetrische Sorbinsäure-Bestimmung.

Wird Sorbinsäure durch Wasserdampfdestillation quantitativ vom Lebensmittel getrennt und mit schwefelsaurer Kaliumbichromat-Lösung teilweise zu Malondialdehyd oxydiert, dann entsteht bei weiterem Erhitzen aus diesem Aldehyd mit Thiobarbitursäure ein sehr stabiler roter Trimethin-Farbstoff, dessen Absorptionsmaximum in saurer Lösung bei 532 m μ liegt. Bei dem hohen Extinktionskoeffizienten des Farbstoffes ($\epsilon = 1,56 \cdot 10^6$) ist die Empfindlichkeit der Reaktion so groß, daß z. B. 1 mg Sorbinsäure/ml Lösung mit Hilfe des Elko II, Filter S 53 E, quantitativ bestimmt werden kann. Das Verfahren arbeitet rasch und der qualitative Nachweis gelingt zwischen 10 und 100 mg% Sorbinsäure im Lebensmittel (kräftige Rotfärbung). Der Alkohol alkoholischer Getränke geht bei der Wasserdampfdestillation mit über und stört die Oxydation und somit auch den Nachweis der Sorbinsäure.

Aus der Aussprache: Vortr.: Die Rotfärbung hält sich bei Zimmertemperatur viele Stunden; die in ranzigem Fett vorhandenen kleinen Mengen an Malondialdehyd können gegenüber denen aus Sorbinsäure durch Oxydation entstandenen Mengen vernachlässigt werden.

H. DILLER, Nürnberg: Über die Haltbarkeit von Nitritpökel-salz.

Nitritpökel-salz wird lt. Nitritgesetz durch Mischen von Natriumchlorid mit Natriumnitrit in genau vorgeschriebenen Mengen hergestellt. Nach einer Mitteilung sollte ein übermäßiger Gehalt an Natriumnitrit in Fleischerzeugnissen auf einer Entmischung des Salzes beim Lagern durch Feuchtwenden und Wandern des Natriumnitrits im Behälter nach unten zurückgehen. Untersuchungen des Vortr. und anderer haben dies nicht bestätigen können; weitere Untersuchungen sind erwünscht, da Gerichte u. U. Verfahren auf Grund obiger Ergebnisse einstellen, während die Ursache des so hohen Gehaltes an dem giftigen Natriumnitrit anderweitig zu suchen ist.

Aus der Aussprache: *A. BÄUERLE, Karlsruhe: Nach $\frac{3}{4}$ Jahren konnte eine Entmischung von in Papiersäcken abgefülltem Nitritpökel-salz der Saline Rappnau nicht festgestellt werden.* — *K. MÖHLER, München: Gemahlenes Steinsalz wie Siedesalz können wechselnde Mengen an Carbonaten enthalten; in diesen Fällen eignet sich zur Bestimmung des Nitrits die Veresterungsmethode mit Methanol besser als die acidimetrische Methode. Entmischungen, die möglich sind, wenn sehr trockenes Steinsalz mit feinkörnigem trockenem Natriumnitrit gemischt wird, können durch geringe Erhöhung der Feuchtigkeit verhindert werden.*

R. GRAU, Kulmbach: Beiträge zur Analytik von Fleisch und Fleischerzeugnissen.

Bei der Fleischverarbeitung ergeben sich immer wieder interessierende Einzelfälle: Das Ausblühen fleisch-eigener Phosphate bei reifen Rohwürsten ist nicht nur vom Rohmaterial sondern auch vom Zuckerzusatz abhängig und nimmt bei 1 % Zuckerzusatz ab. — Eisenhaltiges Wasser führte zu Fehlherstellungen; z. B. beruhte die graubraune Verfärbung von Dosenwürstchen auf einem erhöhten Eisengehalt der äußeren Wurstteile, der auf einen Eisengehalt von 0,62 mg/l Fe im Wasser zurückzuführen war. Der in der Lake vorhandene Eisengehalt konnte durch Zusatz von Phosphat zur Lake als weißes Eisen(II)-phosphat gefällt werden: die Verfärbung der Wurst unterblieb. Ebenfalls auf eisenhaltiges Wasser ging die Schwarzverfärbung von Schweinsohrlätzchen durch Bildung von FeS zurück; bei dem durch Hitzedenaturierung bewirkten Abbau der Eiweißbestandteile wurden die SH-Gruppen für die Bildung des FeS frei. Eisenhaltiges Wasser führte im Autoklaven zu braunen Belägen auf den Aluminiumdosen, deren Entfernung zwar mit sauren Pflanzensaft gelang, jedoch zu Korrosion (Lochfraß) Anlaß war.

G. HAUCK, Freiburg: Zum papierchromatographischen Nachweis von Xanthinen.

Die Verfahren zum Nachweis von Xanthinen sind meist wenig empfindlich oder umständlich. Xanthine lassen sich jedoch leicht papierchromatographisch nachweisen: Das Chromatogramm wird mit 5 %iger Schwefelsäure, die 1 % Silbernitrat enthält, besprüht, mit Warmluft getrocknet und anschließend dünn mit *Dragendorff*-Reagens besprüht. Wendet man das Schwefelsäure-Silbernitrat-Reagens getrennt an, dann werden mit Silbernitrat Dimethyl-aminophenyl-dimethylpyrazolon und mit Schwefelsäure - Natriumnitrit Phenyl-dimethylpyrazolon nachgewiesen; nach gutem Trocknen werden anschließend die Xanthine mit *Dragendorff*-Reagens sichtbar gemacht.

[VB 339]