Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 17 (1961)

Artikel: Das menschliche Serumalbumin

Autor: Bennhold, H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307473

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: 08.07.2025

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

D. K.: 612.124

Das menschliche Serumalbumin

Von H. Bennhold, Tübingen

Wenn ich heute vor Ihnen über das menschliche Albumin und insbesondere über die Physiologie und Pathophysiologie dieses wichtigen, normalerweise rund 50–60% des Plasmaeiweiß ausmachenden Bluteiweißkörpers berichten darf, so kann ich bei der Kürze der Zeit hier nur einige mir paradigmatisch erscheinende Punkte behandeln.

Vielleicht ist der Weg, wie ich als Kliniker zu Bluteiweißforschungen kam, in manchen Punkten charakteristisch für die Beziehungen der Serumeiweißforschung zur Klinik. 1921, zur Zeit einer umfangreichen Hepatitisepidemie, suchten wir am Allgemeinen Krankenhaus St. Georg in Hamburg nach einer brauchbaren Leberfunktionsprobe. *Walter Griesbach* hatte damals am gleichen Krankenhaus das Kongorot für die Blutmengenbestimmung eingeführt. Da dieser Farbstoff, wie wir im Tierversuch feststellten, durch die Galle ausgeschieden wird, untersuchten wir die Schwundrate des Kongorots in der Zeit von 4–60 Minuten post injectionem. Die Normalwerte lagen zwischen 12 und 29%. Unter den nicht-leberkranken Kontrollpatienten befand sich ein Patient mit Amyloidnephrose; hier betrug nun plötzlich die Schwundrate 100%. Die Autopsie zeigte bei diesem an schwerster Tuberkulose leidenden Kranken eine abundante Vitalfärbung der Amyloidlager mit Kongorot [2]. Gefrierschnitte von amyloidreichen Organen zeigten in vitro prädilektive Färbung der Amyloidsubstanz durch Kongorot [1]. Diese scheinbar so eindeutig klärenden Befunde wurden dann aber wieder komplizierter, als wir eine luische Nephrose *ohne* Amyloid – wo also keinerlei Vitalfärbungsvorgänge und dadurch bedingte Farbstoffverluste zu vermuten waren – untersuchten und bei ihr eine zwar nicht ganz so hochgradige, aber doch unzweifelhafte Beschleunigung des Farbstoffschwundes aus der Blutbahn fanden [2] (vgl. Abb. 1). Als Ursache hiefür ließ sich mit den damaligen primitiven Diffusionsversuchen im Gelatinegel zeigen, daß das Serum des Nephrotikers hochdisperse saure Farbstoffe (z. B. Naphtholgelb) sehr viel weniger stark bindet und an der freien Diffusion verhindert als das Serum des Normalen [3]. Damit schien der beschleunigte Farbstoffschwund aus dem Blut des Nephrotikers zunächst hinreichend erklärt zu sein. – Die daran anschließenden Diffusionsversuche im Gelatinegel mit zahlreichen anderen sauren Farbstoffen verschiedenster Dispersität zeigten nun etwas sehr Merkwürdiges: In einer Reihe von Reagensgläsern, in denen 5%ige Gelatinegele mit *wäßrigen Lösungen* saurer Farbstoffe ganz verschiedener Teilchengröße überschichtet wurden, fanden wir ganz verschiedene Diffusionstiefen innerhalb von 4 Tagen. In einer anderen Reihe wurden die gleichen Farbstoffe in der gleichen Konzentration über das gleiche Gelatinegel geschichtet – nur waren sie *im Serum* gelöst und nicht in Wasser oder Pufferlösung. Das Erstaunliche war nun, daß im Serummilieu die Diffusionsvorgänge bei allen gleich verliefen. Die kolloiden Farbstoffe, welche in wäßriger Lösung überhaupt nicht in das Gel einzudringen vermochten, legten aus dem Serummilieu einen Diffusionsweg von 6–8 mm zurück; die hochdispersen Farbstoffe – trotz ihrem hohen Diffusionsvermögen von 38 mm aus wäßriger Lösung – machten aus dem Serummilieu heraus bei einer

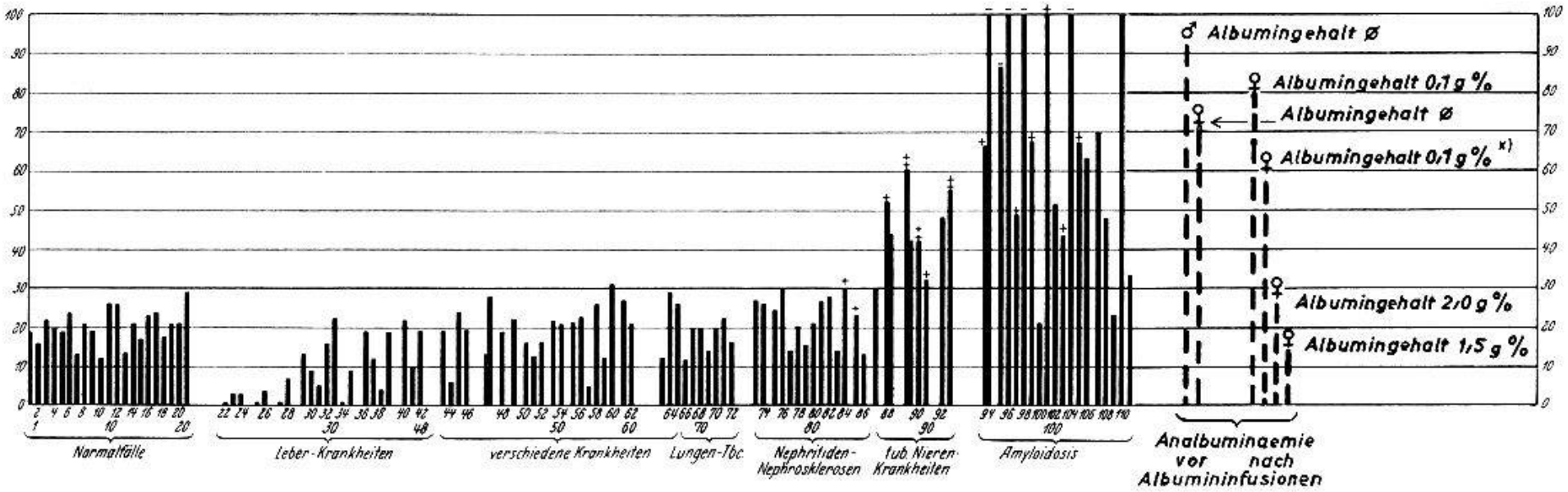


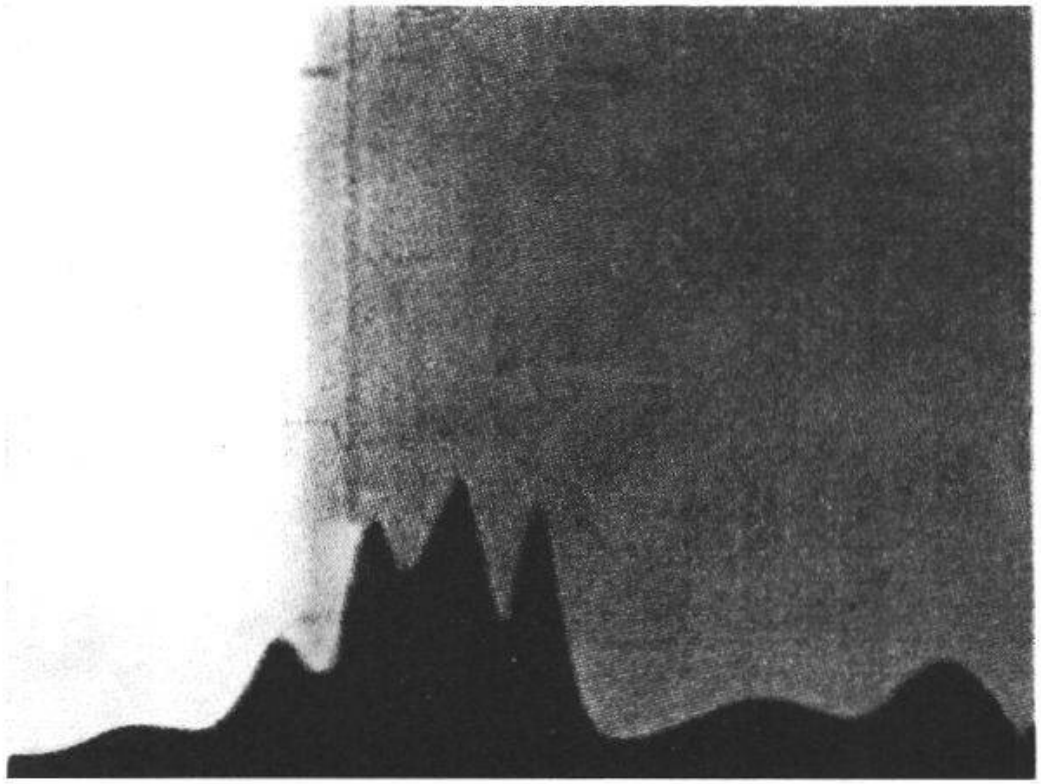
Abb. 1. Kongorotschwund bei verschiedenen Krankheiten und bei Analbuminämie.

Diffusionsstrecke von ebenfalls nur 6–8 mm halt. Bis genau zu dieser Tiefe von 6–8 mm ließ sich dann auch in der Gelatine Serumeiweiß nachweisen [8], d. h. das Serummilieu uniformiert bei diesen Stoffen die sonst so fundamentale physikochemische Eigenschaft der Diffusion, offenbar durch Bindung an Serumeiweiß, welches dann das Diffusionsvermögen bestimmt [5].

Es leuchtete ein, daß dieser Uniformierungsvorgang von biologischer Bedeutung sein konnte [9]. Für den Bindungsnachweis an Serumeiweiß wurde erstmalig die verschiedene Wanderungsgeschwindigkeit bestimmter Stoffe im elektrischen Feld im wäßrigen Milieu benützt. Zunächst gelang im primitiven Apparat von Pauli-Landsteiner der Nachweis der Bindung von Eosin 5 R und von dem im Körper heimischen Bilirubin an Serumeiweiß [6]. Nachdem dann die schnellere kataphoretische Wanderung der Albumine gegenüber den Globulinen gefunden war (*Theorell*, 1930), konnte in dem von *Theorell* modifizierten Michaelisschen Kataphoreseapparat der Nachweis erbracht werden, daß das Cholesterin mit den Globulinen wandert und offenbar auch Bindungen mit ihnen eingeht [7]. Im Tiselius-Apparat ließ sich später noch sehr viel eleganter und differenzierter die Bindung gefärbter Substanzen an die von *Tiselius* abgegrenzten Serumeiweißfraktionen feststellen (z. B. Kongorot an Albumin, Goldsol an α-Globulin [11]); das als Plasmaersatzstoff eingeführte Collidon im Periston zeigte ähnliche Bindungsqualitäten und konnte als Bindungskonkurrent der Serumeiweißkörper z. B. Farbstoffen gegenüber auftreten [15, 16]. Das im Körper heimische Bilirubin ikterischer Patienten haftet – ganz gleich, ob es sich um direkt oder indirekt reagierendes Bilirubin handelt – in kleinen bis mittleren Konzentrationen nur am Albumin; erst bei sehr hohen Konzentrationen (von über ca. 15 mg%) kann man im Tiselius auch Bindungen an α- und β-Globuline nachweisen.

Mit Kongorot ließ sich ein ähnlicher mehrstufiger Bindungsvorgang demonstrieren: Bei einem Verhältnis von 10 Mol Albumin zu 1 Mol Kongorot ist alles Kongorot an Albumin gebunden, ebenso bei einem Verhältnis von 1:1. Bei der fünffachen und der zehnfachen Menge in vitro zugesetzten Kongorots nehmen dann auch das α- und das β-Globulin an der Bindung teil [11].

Das Serum der 1954 von uns zuerst beobachteten Geschwister mit *Analbuminämie* zeigte im Tiselius-Apparat – mangels Albumins – ausschließliche Kongorotbindung an α- und β-Globuline (Abb. 2a); auch hier blieben die γ-Globuline stets farbstoffrei. Setzte man in vitro aber Albumin zu, so übernahm dieses sogleich die anodische Führung des Farbstoffs im elektrischen Feld (Abb. 2b). Das Geschwisterpaar mit dieser rezessiv erblichen, fast kompletten Analbuminämie (der Albumingehalt ihres Serums betrug etwa $^1/_{2000}$ der Norm [26, 21, 28]), stellte uns



a

b

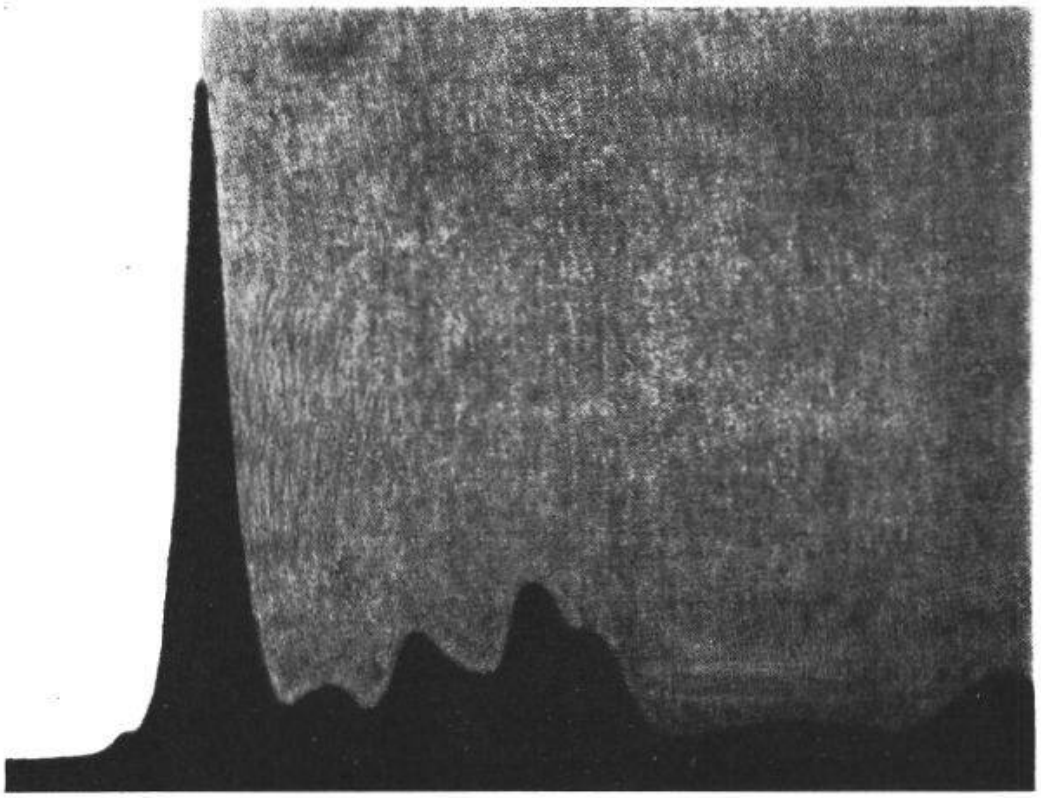


Abb. 2. Tiselius-Elektrophoresediagramme. – a) Von Analbuminämieserum nach In-vitro-Zusatz von Kongorot. – b) Von Analbuminämieserum nach In-vitro-Zusatz von Kongorot und von Albumin. – Die diffuse Schattenbildung entspricht der Wanderungszone des Kongorots mit den entsprechenden Serumeiweißfraktionen.

nun vor folgende Frage: Wenn wirklich – wie oben dargelegt – das Trägereiweiß Albumin die Ausscheidung des Kongorots aus der Blutbahn maßgeblich steuert, dann mußte bei den Analbuminämie-Patienten, die praktisch nur über die offenbar besonders lockere Bindung an α- und β-Globulin verfügen, der Kongorotschwund in vivo stark beschleunigt sein – auch ohne Nephrose und ohne Amyloid! Dies traf nun tatsächlich zu (Abb. 1); ja noch mehr: wenn wir mit der Analbuminämie-Patientin nichts weiter taten, als daß wir ihr 200 g Albumin infundierten, dann sank der Kongorotschwund sogleich auf normale Werte ab [10]. Damit war die Rolle des Albumins als Abgaberegler aus der Blutbahn dem intravenös einverleibten Kongorot gegenüber erwiesen.

Betreffend den Wassertransport war ja seit den berühmten Versuchen von *Starling* aus den Neunzigerjahren des vorigen Jahrhunderts die wichtige Rolle der Plasmaeiweißkörper zur Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes bekannt. Interessant war es nun, bei unserer Analbuminämie-Patientin zu untersuchen, wie sie trotz hochgradiger Erniedrigung ihres onkotischen Druckes auf Werte von nur 14,4 mm Hg [36] ihren Wasserhaushalt balanciert: dies geschieht

1. durch allgemeine Blutdrucksenkung in den Arterien und in den Kapillaren; dadurch wird einer zu starken Abpressung von Wasser aus den Kapillaren in das Interstitium vorgebeugt;

2. durch präglomeruläre Drosselung des Blutstroms in der Niere. Der hydrostatische Druck in den Glomerulumkapillaren wird durch präglomerulär einsetzende Drosselung der Nierendurchblutung gesenkt. Dadurch wird zu starker Abstrom von Wasser aus dem Glomerulum (als Primärharn) verhindert.

3. Außerdem reagierte die Patientin auf eine isotone Volumenzunahme des extracellulären Raumes mit einer verminderten Rückresorption von Natriumchlorid und Wasser seitens der Tubuli [14b, 37].

Seit den Dreißigerjahren dieses Jahrhunderts stieg nun die Zahl der Farbstoffe, ferner der Medikamente sowie der im Körper heimischen Stoffe, welche in vitro – zum Teil auch in vivo – nachweisbare Bindungen an Plasmaeiweiß zeigen, stark an. Ganz besonders gilt dies für die Albumine. Auf Abb. 3 sehen Sie eine keineswegs vollständige Zusammenstellung von zum großen Teil biologisch wichtigen Stoffen, bei denen während ihrer Passage in der Blutbahn Bindungen an Serumeiweißkörper anzunehmen sind. Dies stellt uns vor die Frage: sind diese Bindungsreaktionen rein zufällige Nebenbefunde, welche bei der Kompliziertheit des Eiweißmoleküls mit einer gewissen statistischen Wahrscheinlichkeit allen möglichen Stoffen gegenüber zu erwarten sind? Oder liegt ein biologischer Sinn bzw. ein biologisch sich auswirkender

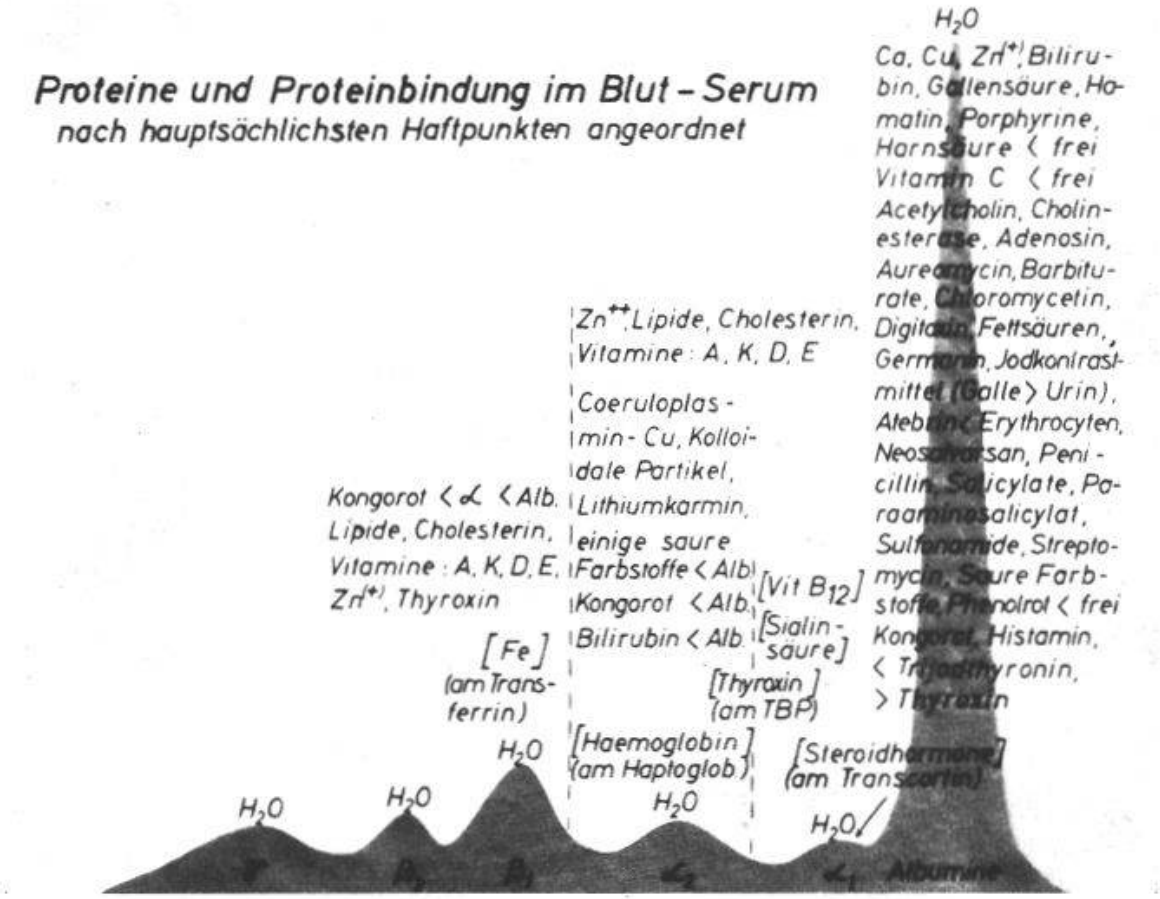


Abb. 3.

Effekt darin? – Das demonstrierte Elektrophoresediagramm zeigt schon auf den ersten Blick eine auffallende Bindungsmannigfaltigkeit. Manche Stoffe binden sich auch in hohen Konzentrationen *nur* an Albumin, so z. B. *Bromphenolblau* und *Azorubin*, ebenso die für den gesamten Energiestoffwechsel jetzt so wichtig gewordenen *Fettsäuren;* auf Abb. 4 ist dies nach einem Papierelektrophoreseversuch mit C^{14}-markierten Fettsäuren von meinem Mitarbeiter, Dozent Dr. *Ott*, dargestellt. Andere Stoffe haften mit besonderer Avidität an mehreren elektrophoretisch abtrennbaren Fraktionen, so Kongorot und Bilirubin am Albumin, jedoch bei höheren Konzentrationen auch am α- und am β-Globulin, ebenso das Thyroxin am Inter-α-Globulin und auch am Albumin [18, 31, 30, 24, 41, 20, 39], eventuell auch an einem Anteil der β-Globuline [33, 17, 27]. *Hämoglobin* haftet an Haptoglobin; außerdem bleiben kleinste Mengen frei im Plasma. Manche *hochdisperse Farbstoffe* und *Vitamine* sind nur zu einem kleinen Teil albumingebunden. Die Hauptmenge ist frei. Das Eisen haftet ausschließlich an einer Gruppe der β_1-Globuline, und zwar an dem von *Laurell* «Transferrin» genannten Anteil. Manche *Steroide* haften an einer mit den α_1-Globulinen wandernden Eiweißfraktion, welche von *Slaunwhite* [38a] Transcortin genannt wurde. Wie klein der Sektor einer

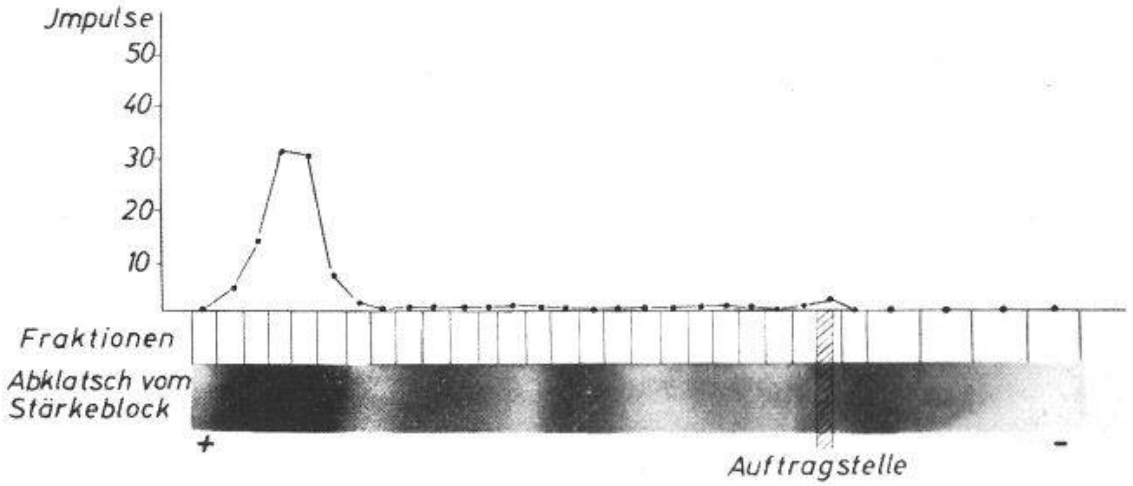


Abb. 4. Normalserum mit C^{14}-Palmitat-Zusatz. Elektrophorese in Stärke. Bestimmung der Radioaktivität in den Fraktionen. Albuminbindung von Palmitat in Serum.

Globulinfraktion sein kann, welcher von einer ebenfalls lebenswichtigen Substanz spezifisch belegt wird, sehen wir beim Vitamin B_{12}; es wird an ein spezifisches Glykoproteid gebunden, welches aber größenordnungsmäßig nur etwa 0,003 % der α_1-Globulin-Fraktion ausmacht [32].

Wenn wir dieses vielgliedrige und komplizierte System von verschiedenartigen Bindungen an verschiedene Serumeiweißkörper betrachten, dann drängt sich dem Biologen und erst recht dem Kliniker die Frage nach dem Sinn dieser Vorgänge im menschlichen Körper auf. Gibt es in unseren Vorstellungen eine funktionale Lücke ausreichender Dignität, wo diese Apparatur eine ihrem Umfang und ihrer Kompliziertheit entsprechende, wichtige Rolle spielen kann?

Vergegenwärtigen wir uns einmal, vor welch schwierigen Transportproblemen der lebende Organismus steht: Durch die hämodynamisch so klärende Konzeption des Blutkreislaufs von *Harvey* ist auf der anderen Seite jede andere Vorstellung verbaut, daß in dem Einbahnsystem der Blutgefäße ein direkter Säftestrom zu Orten dringenden Bedarfs das notwendig Gebrauchte herantragen könnte. Ferner ist durch die Aufteilung der Organe in Myriaden von Zellen, deren jede ein eigenes Areal und einen eigenen Stoffwechsel hat, dem Gesamtorganismus eine ungeheure Menge differenzierter Transportvorgänge erwachsen. Im Gebiet des großen Kreislaufs z. B. steht dem histologisch hochdifferenzierten und strukturierten Gewebe immer nur der wenig modifizierbare Inhalt des linken Ventrikels als Versorgungsflüssigkeit gegenüber. Sollte diese Versorgungsflüssigkeit nicht ebenfalls bis zu einem gewissen Grade strukturiert sein? Von den Erythrocyten wissen wir, daß sie differenzierte Vehikel für den Sauerstofftransport (gewissermaßen als schwimmende Speicher) darstellen. Gilt etwas Analoges auch für das Plasma? Stellt

es ebenfalls ein differenziertes «Transportmilieu» dar? *Drei Komponenten* bestimmen den *intravasculären Transportvorgang:*

1. Das *Herz*, welches als mit vielen Regulationsmechanismen ausgestattetes Pumpwerk die Motorik liefert.

2. Das *Vasomotorensystem*, welches – ebenfalls mit vielen Regulationsmechanismen ausgestattet – die Verteilung des Minutenvolumens im Gesamtorganismus den lokalen Bedürfnissen der einzelnen Gefäßgebiete anpaßt.

3. Die Komponente aber, welche als *Vehikelsystem* den Austritt der transportierten Substanzen aus dem Gefäßsystem an den Orten des Bedarfs der Speicherung oder der Ausscheidung regelt, erscheint trotz den interessanten Arbeiten über aktive Transporte durch Zellmembranen hindurch [40] als erklärender Faktor unerläßlich. Dem von den alten Ärzten so gefürchteten «Error loci» scheint ohne ein solches «Transportmilieu» [14a] nicht genügend vorgebeugt zu sein. Durch die Einfügung der Plasmaeiweißkörper mit ihrer so verschiedenartigen Bindungsfähigkeit im strömenden Blute könnten gewisse Schwellenwerte der Stoffabgabe herbeigeführt werden, welche nur unter bestimmten Bedingungen und an bestimmten Stellen ein Verlassen der Blutbahn erlauben.

Für diese Arbeitshypothese können zunächst die spezifischen Ablagepunkte von künstlichen Vitalfarbstoffen angeführt werden, welche in der Blutbahn ausgesprochene Bindungen an Plasmaeiweiß, insbesondere an Albumin, eingehen und dann nur an bestimmte Organe und Zellen abgegeben werden [38]. In ihrer *physiologischen* und darüber hinaus in ihrer *klinischen Bedeutung* können diese Transportverhältnisse am *Bilirubin* besonders gut demonstriert werden. Dieser körpereigene Farbstoff fällt hauptsächlich aus dem Abbau des Hämoglobins ständig an. Bei dem pH 7,4 können maximal 2 Mol Bilirubin von 1 Mol Albumin gebunden werden, d. h. auf 1 g Albumin können 15 mg Bilirubin kommen [29]. Das Massenwirkungsgesetz ist auf diese Beziehung anwendbar, da die Bindung reversibel ist; das erste Mol haftet jeweils fester als das zweite. Durch die Bindung an Albumin werden alle sonstigen Bindungsaffinitäten an das Gewebe ausgeschaltet und der Gallenfarbstoff ohne größere Verluste zur Leber geleitet; dort erfolgt in den Leberzellen Konjugierung an Glukuronsäure und Ausscheidung mit der Galle. Bei starkem Blutzerfall, z. B. bei hämolytischer Anämie, können die Albuminvehikel, deren Bindungsfähigkeit konzentrationsabhängig ist, überlastet sein, so daß ein Bindungsgefälle zu den fixen Orten relativ hoher Affinität entsteht, nämlich an das Elastin der Haut und an die Skleren; eine Ausscheidung durch die Niere findet jedoch nicht statt. Bei reichlichem Anfall insbesondere mit Glukuronsäure konjugierten Bilirubins werden

auch diese Ablagerungsgrenzen überschritten: der Icterus wird intensiver, universeller; Bilirubin geht in den Harn über. Eine gewisse Rolle spielt hier allerdings auch der Umstand, daß das konjugierte Bilirubin wasserlöslich ist, im Gegensatz zu dem nur die indirekte Diazoreaktion gebenden, nicht-konjugierten, lipoidlöslichen Bilirubin. Beide gehen jedoch Bindungen mit Albumin ein. So bestimmt die reversible und konzentrationsabhängige Bindungsfestigkeit des Bilirubins am Albumin (und eventuell auch am α- und am β-Globulin) die Lokalisation der Abgabe dieses Farbstoffes im Gewebe. Mit Absinken des Bilirubinspiegels im Plasma geht der gleiche Prozeß rückläufig vor sich; die Bindungsintensität der Albumine gewinnt wieder das Übergewicht; das Bindungsgleichgewicht verschiebt sich in Richtung Elastin → Albumin. Der Icterus geht wieder zurück.

Der *Kernicterus der Frühgeborenen* ist ein Beispiel für die schweren Folgen eines Error loci auch seitens eines im Körper heimischen Stoffes. Eine Reihe von Faktoren wirkt dort – auch ohne Erythroblastose – transportgefährdend zusammen:

1. Die noch nicht fertig entwickelte Fermentapparatur für die *Glukuronsäurekonjugierung* erschwert die Nierenpassage des Bilirubins.

2. Der Organismus des Frühgeborenen wird mit Bilirubin aus dem *Abbau des fötalen Hämoglobins* überschwemmt.

3. Die *Hypalbuminämie* des Frühgeborenen führt dazu, daß das Verhältnis Bilirubin zum Vehikel zusätzlich ungünstiger wird.

4. Es scheint hinzuzukommen, daß die *Blut-Hirn-Schranke* beim Frühgeborenen noch durchlässiger ist und daß möglicherweise das Gehirn in diesem Stadium noch lädierbarer ist.

Unzweifelhaft ist jedoch, daß die Überlastung des Albuminvehikels zu dieser fehlerhaften und verhängnisvollen Ablagerung von Bilirubin im Zentralnervensystem, speziell im Gebiet des Corpus striatum, des Thalamus und des Hippocampus, entscheidend beiträgt. Diese Thesauropathie nach *Letterer* [25] wird interessanterweise noch verstärkt, wenn man frühgeborenen Kindern *verschiedene Medikamente* gibt, welche ihrerseits ebenfalls Bindungen mit Albumin eingehen, wie z. B. manche *Sulfonamide (Gantrisin)*, *Salicylsäure und Coffein*, und welche dadurch weiteres Bilirubin vom Albuminvehikel verdrängen oder wenigstens seine Bindung abschwächen; nach einer Statistik von *Odell* [34] erkranken Frühgeborene, welche mit diesen albumingebundenen Medikamenten behandelt wurden, etwa sechsmal so häufig an Kernicterus als nicht damit behandelte. Hier führt also ein echter «Competition»-Vorgang zu einer erhöhten Insuffizienz des Transportmilieus und zu schwersten lokalen Vergiftungserscheinungen durch Bilirubin. Durch das Fehlen

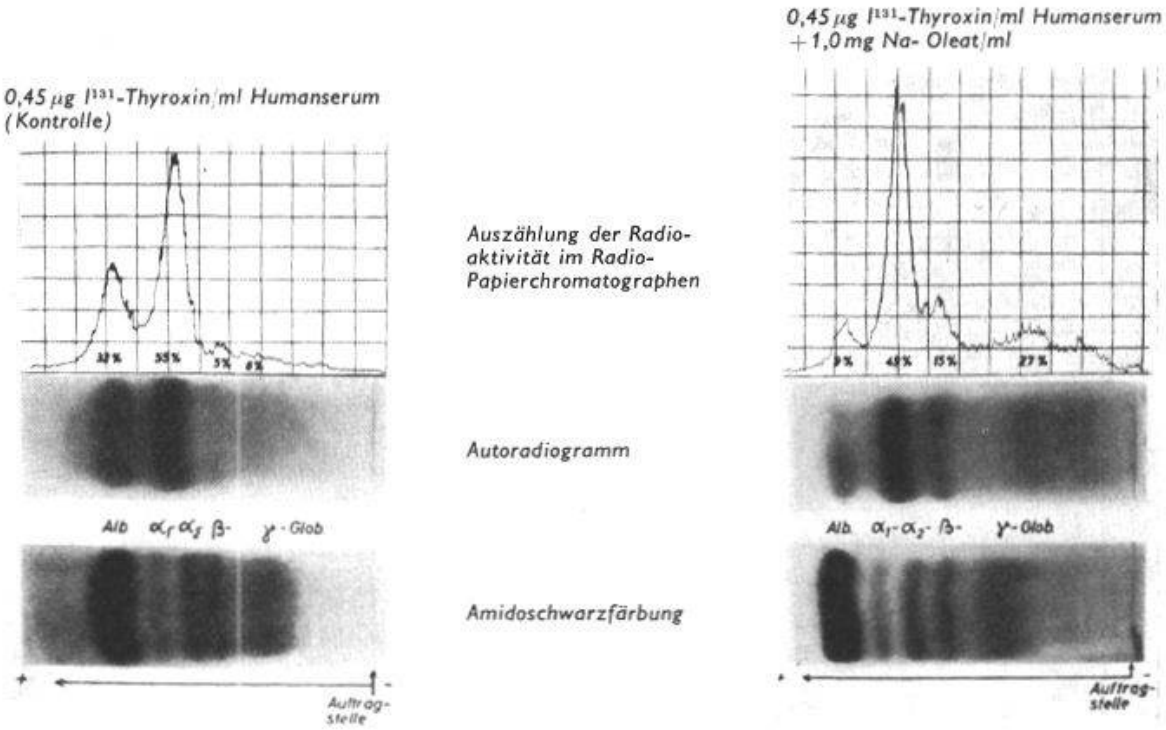


Abb. 5. Verdrängung von I^{131}-Thyroxin aus der Albuminbindung durch Ölsäure (Veronalpuffer pH 8,6).

oder ungenügende Vorhandensein der Albuminbindung gelangen plötzlich zweitrangige Bindungsaffinitäten im Zentralnervensystem zur Auswirkung, die bei normaler Funktion des Trägerproteins (für Bilirubin) latent geblieben wären. Der therapeutische Effekt von Blut- oder auch von Seruminfusionen spricht ebenfalls für die wichtige Rolle der Albuminvehikel. – Auch sonst müssen wir bei der Vehikelfunktion der Albumine mit Vorgängen der Competition und mit Verdrängungseffekten rechnen. So wird z. B. durch Zusatz von Oleaten die Bindung des Thyroxins an Albumin vermindert zugunsten einer vermehrten Bindung am Inter-α-globulin [22] (vgl. Abb. 5).

Zum Schluß sei noch kurz auf ein schweres Krankheitsbild eingegangen, welches meines Erachtens ähnlich dem Kernicterus als Thesauropathie durch Transportinsuffizienz der Albumine aufzufassen ist; ich meine den *Morbus Wilson*. Bei dieser Krankheit liegt zunächst offenbar eine genetisch bedingte Unfähigkeit der Leber zur Bildung von Coeruloplasmin vor, welches ja den hauptsächlichen Anteil des Serumkupfers als Fermentkomplex enthält (Lit. bei *Lange* [23]). Die Folge ist eine Erhöhung des locker an Albumin gebundenen Transportkupfers im Plasma. Man hat außerdem eine vermehrte (vielleicht regulativ von der Leber her ausgelöste?) Kupferresorption aus dem Darm beobachtet. Betrachten wir nun das Vollbild des Morbus Wilson, dann finden wir

fast überall Kupferablagerungen an *den* Stellen, von denen die so ganz verschiedenartigen Krankheitssymptome ausgehen. In erster Linie ist die Leber betroffen: Im Pfortadergebiet muß sich bei pathologisch vermehrter Kupferresorption die Transportinsuffizienz der Albumine besonders stark geltend machen, weil hier das resorbierte Kupfer noch nicht mit den Albuminen des Gesamtplasmas in Kontakt gekommen ist und deshalb die Transportbelastung besonders groß sein muß. Die aus den Kupferablagerungen in der Leber sich entwickelnde Cirrhose führt nach Art eines Circulus vitiosus zu einer Verminderung der Albumine und damit zu einer weiteren Überlastung der Albuminvehikel. Nur durch diese zentrale Insuffizienz des Vehikelapparates ist es zu erklären, daß so ganz verschiedene Gewebe, wie Cornea (Kayser-Fleischerscher Ring), Leber, Pankreas, Hoden und Stammganglien, deren zweitrangige Affinität zum Kupfer sonst latent bleibt, plötzlich Kupfer speichern; rein von der Gewebeseite her ist diese plötzliche multiloculäre Kupferspeicherung ganz verschiedener Gewebe kaum zu erklären.

Eine analoge multiloculäre Thesauropathie scheint bei der Hämochromatose vorzuliegen; die fehlende Regulierung der Eisenresorption vom Darm her führt zur Hypersiderinämie; dazu kommt ungenügende Bindungskapazität des Transferrins. Auch hier multiple Metallablagerungen in den verschiedensten Organen mit entsprechenden klinischen Symptomen, welche in vielen Punkten denen der Wilsonschen Krankheit ähnlich sind [14a].

Vielleicht habe ich ein etwas einseitiges Bild von der Physiologie und Pathophysiologie der Albumine gegeben. Es kam mir darauf an, die Bedeutung der Albumine für Transportvorgänge beim Gesunden, beim Analbuminämiker und bei bestimmten Krankheiten zu demonstrieren und an diesen Beispielen den notwendigen Einbau der Serumeiweißkörper in die dreistufige Transportapparatur des Organismus darzulegen.

Zusammenfassung

In den letzten drei Jahrzehnten hat sich gezeigt, daß eine große Anzahl von körpereigenen, aber auch von körperfremden Stoffen Bindungen mit Serumeiweiß eingehen. Besonders mannigfaltig sind die Stoffe, welche von den Serumalbuminen gebunden werden (Wasser, Hormone, einige Metalle, Elektrolyte und Stoffwechselprodukte z. B. Fettsäuren). An körperfremden Stoffen besitzen nur Farbstoffe und Medikamente ein biologisches Interesse. Diese Befunde stellen uns vor die Frage: Sind diese Bindungsreaktionen rein zufällige Nebenbefunde, welche bei der Kompliziertheit des Eiweißmoleküls mit einer gewissen statistischen Wahrscheinlichkeit allen möglichen Stoffen gegenüber zu erwarten sind? Oder liegt ein biologischer Sinn bzw. ein biologisch sich

auswirkender Effekt darin? Sehr vieles spricht dafür, daß das Serumeiweiß als hochdifferenziertes Transportmilieu zu gelten hat und damit – neben dem Herzen als motorischer Komponente und den Vasomotoren als grobem Verteilungssystem – als dritte Stufe der Transportapparatur des lebenden Organismus anzusehen ist.

Résumé

Au cours des trois dernières décennies, l'on s'est rendu compte qu'un grand nombre de substances propres à l'organisme, mais aussi de celles étrangères à l'organisme se combinent avec l'albumine sérique. Les substances qui se lient à l'albumine du sérum sont particulièrement nombreuses (eau, hormones, quelques métaux, des électrolytes, ainsi que des substances du métabolisme intermédiaire, par exemple des acides gras). Parmi les substances étrangères à l'organisme, il n'y a que les colorants et les médicaments qui présentent un intérêt au point de vue biologique. Ces observations nous permettent de nous poser les questions suivantes: ces combinaisons sont-elles des trouvailles dues au hasard, qui, vu l'extrême complexité de la molécule d'albumine, sont possibles, selon une certaine loi de probabilités, avec toutes espèces de substances? Ou bien répondent-elles à un certain but biologique, c'est-à-dire faut-il en attendre une certaine action biologique? Bien des choses parlent pour le fait que l'albumine sérique joue le rôle d'un élément de transport fortement différencié – à côté du cœur en tant qu'élément moteur et des vasomoteurs en tant que système grossier de distribution – et que c'est le troisième moyen de l'appareil de transport dans l'organisme vivant.

Riassunto

E stato dimostrato negli ultimi tre decenni che un gran numero di sostanze proprie all'organismo, ed anche sostanze ad esso estranee presentano legami con l'albumina sierica. Svariate sostanze vengono fissate dall'albumina sierica (acqua, ormoni, alcuni metalli, elettroliti e prodotti del metabolismo, per esempio acidi grassi). Fra le sostanze estranee all'organismo solo i coloranti ed i medicamenti hanno interesse biologico. Questi risultati ci pongono il problema: sono forse queste reazioni di fissazione reperti secondari casuali che, data la complessità della molecola proteica, potrebbero verificarsi, con una certa probabilità statistica, con ogni sorta di sostanza? Oppure si deve ricercare in esse un senso biologico, rispettivamente un effetto esplicantesi in azione biologica? Molti elementi parlano in favore dell'ipotesi che l'albumina sierica costi-

tuisca un mezzo di trasporto altamente differenziato, e debba quindi essere considerata – accanto al cuore quale componente motrice ed ai vasomotori quale grossolano sistema di distribuzione – come terza sezione dell'apparato di trasporto dell'organismo vivente.

Summary

In the course of the last 3 decades it was made evident that a large number of substances—belonging to the body or foreign to it—are bound to the serum proteins. Particularly numerous are the substances which are bound to the serum albumin (water, hormones, some metals, electrolytes and products of metabolism such as fatty acids). These findings raise the question, whether these binding reactions are purely accidental phenomena which—owing to the complexity of the protein molecule—may be expected with a certain degree of statistical probability in all sorts of substances, or whether they have a biological purport, which means a biologically important effect. Much is in favour of the fact that the serum proteins may be regarded as a highly differentiated mean of transport, so that together with the heart as the motoric component and the vasomotors as the general distributing system it should be regarded as the third factor in the transport apparatus of the living organism.

1. *Bennhold H.:* Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot. Münch. med. Wschr. **1922,** 1537.
2. *Bennhold H.:* Über die Ausscheidung intravenös einverleibten Kongorotes bei den verschiedensten Erkrankungen, insbesondere bei Amyloidose. Dtsch. Arch. klin. Med. **142,** 32 (1923).
3. *Bennhold H.:* Über die Adsorptionsfähigkeit der Serumkolloide tubulär Nierenkranker gegenüber Farbstoffen. Z. exp. Med. **49,** 71 (1925).
4. *Bennhold H.:* Über den Einfluß der Serumeiweißkörper auf die Diffusion saurer Farbstoffe in Gelatinegel. Kolloid-Z. **43,** 328 (1927).
5. *Bennhold H.:* Über den Einfluß von Serumeiweiß auf Diffusionsvorgänge. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **40,** 455 (1928).
6. *Bennhold H.:* Über die Anpassung der Serumeiweißkörper an die Transportnotwendigkeiten im kranken Organismus. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **42,** 353 (1930).
7. *Bennhold H.:* Über die Bindung des Cholesterins an die Globuline; zugleich ein weiterer Beitrag zur Frage der Funktion der Serumeiweißkörper. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **43,** 211 (1931).
8. *Bennhold H.:* Über die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **42,** 273 (1932).
9. *Bennhold H.:* Über Transportprobleme im tierischen Organismus. Klin. Wschr. **11,** 2057 (1932).
10. *Bennhold H.:* Über zwei Fälle von Analbuminämie. Proceedings of the fifth Colloquium, Bruges 1957. Protides of the biological fluids.

11. *Bennhold H.*, *Ott H.* und *Wiech M.*: Über den Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen an die Serumeiweißkörper. Dtsch. med. Wschr. **75**, 11 (1950).
12. *Bennhold H.*, *Peters H.* und *Roth E.*: Über einen Fall von kompletter Analbuminämie ohne wesentliche klinische Krankheitszeichen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **60**, 630 (1954).
13. *Bennhold H.*, *Kylin E.* und *Rusznyak St.*: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Verlag Th. Steinkopff, Dresden/Leipzig 1938.
14. *Bennhold H.*: Störungen von Transportvorgängen als Ursachen von Krankheiten und von Krankheitssymptomen (dargestellt am Beispiel des Ikterus, der Hämochromatose und der Wilsonschen Krankheit sowie der Eisenmangelanämie). Klin. Wschr. **8**, 345 (1960).
14a. *Bennhold H.* und *Ott H.*: Der Stofftransport. Handbuch d. allg. Path. Bd. V/1 Springer-Verlag 1961.
14b. *Bennhold H.* und *Scheurlen P.G.*: Analbuminämie und deren Auswirkung auf die Nierenfunktion. Pathogenese und Therapie der Ödeme. 6. Internat. Kongr. inn. Med., Basel 1960.
15. *Bennhold H.* und *Schubert R.*: Über die Plasmaähnlichkeit des Periston. Klin. Wschr. **30** (1944).
16. *Bennhold H.* und *Schubert R.*: Untersuchungen über die Möglichkeit einer Vehikelfunktion des Periston. Z. ges. exp. Med. **113**, 722 (1944).
17. *Clausen J.*: Immuno-electrophoresis and autoradiography. In: Protides of the biological fluids, Vol. 8. Verlag Elsevier, Amsterdam 1960.
18. *Gordon A. H.*, *Gross J.*, *O'Connor D.* and *Pitt-Rivers R.*: Nature of the circulating thyroid hormone-plasma protein complex. Nature (Lond.) **168**, 19 (1952).
19. *Griesbach W.*: Eine klinisch brauchbare Methode der Blutmengenbestimmung. Dtsch. med. Wschr. **47**, 1289 (1921).
20. *Horst W.* und *Rösler H.*: Der Transport des Hormonjods im menschlichen Serum, untersucht mit Papierelektrophorese und Radiojod. (Zugleich ein Beitrag zur Frage der Existenz von sogenannten Zwischenfraktionen.) Klin. Wschr. **31**, 1 (1953).
21. *Humphrey J. H.*: Serum albumin concentration in analbuminaemia and immunological significance. Nature (Lond.) **187**, 304 (1960).
22. *Kallee E.*: Diskussionsbemerkung zu N. Lang in: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd. 4, S. 378. Verlag Urban & Schwarzenberg, München 1960.
23. *Lange J.*: Eisen, Kupfer und Eiweiß am Beispiel der Leberkrankheiten. Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1958.
24. *Larson F.*, *Deiss W. P.* and *Albright E. C.*: Localization of protein-bound radioactive iodine by filter paper electrophoresis. Science **115**, 626 (1952).
25. *Letterer E.*: Allgemeine Pathologie. Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1959.
26. *Lohss F.* und *Kallee E.*: Spurennachweis von Albumin durch Analyse von Antigen-Antikörperpräzipitaten. Clin. chim. Acta **4**, 127 (1959).
27. *Lohss F.* and *Kallee E.*: Immunological detection of the binding of Fe^{59} ascorbinate, J^{131}-thyroxine and J^{131}-insulin to the serum proteins. In: Protides of the biological fluids, Vol. 8. Verlag Elsevier, Amsterdam 1960.
28. *Lohss F.* und *Ott H.*: Immunbiologische Untersuchungen zum Nachweis von Albuminspuren in Analbuminämieserum. Dtsch. Arch. klin. Med. **206**, 426 (1960).
29. *Martin N. H.*: Preparation and properties of serum and plasma proteins (interaction with bilirubin). J. Amer. chem. Soc. **71**, 1230 (1949).
30. *Maurer W.* und *Müller E. R.*: Zur Frage der Transportfunktion einzelner Serum-Eiweiß-Fraktionen für die organischen Jodverbindungen des Serums. Biochem. Z. **324**, 325 (1953).
31. *Maurer W.* und *Reichenbach L.*: Über die Bindung des organischen Jods im Serum an einzelne Serumeiweißfraktionen. Naturwissenschaften **39**, 261 (1952).

32. *Mendelsohn R., Watkin D. M., Horbett A. P.* and *Fahey L.:* Identification of the vitamin B_{12}-binding protein in the serum of normals and patients with chronic myelotic leucemia. Blood **13,** 740 (1958).
33. *Munkner T.:* Diskussionsbemerkung zu N. Lang und K. H. Gillich in: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd. 4. Verlag Urban & Schwarzenberg, München 1960.
34. *Odell G. B.:* Society for Pediatric Research. A.M.A. J. Dis. Child. **96,** 419 (1958).
35. *Odell G. B.:* Studies in kernicterus. I: The protein binding of bilirubin. J. clin. Invest. **38,** 823 (1959).
36. *Ott H.:* Das Blutserum bei Analbuminämie. Weitere Untersuchungen über die Serumfraktionen, das Farbstoffbindungsvermögen und den kolloid-osmotischen Druck. Z. ges. exp. Med. **128,** 340 (1957).
37. *Scheurlen P. G.* und *Klaus D.:* Flüssigkeitshaushalt und Volumenregulation bei extremem Serumalbuminmangel (Analbuminämie). I: Hämodynamische Regulation. Klin. Wschr. **3,** 123 (1960). II: Renale Wasser- und Elektrolytausscheidung. Klin. Wschr. **21,** 1075 (1960).
38. *Seybold G.:* Die Bedeutung der Plasmaproteine und Mitochondrien für die Vitalspeicherung: Modellversuch für Transport und Stoffaustausch. Die Medizinische **33/34,** 1232 (1958).
38a. *Slaunwhite W. R. jr.* and *Sandberg A. A.:* Transcortin: A corticosteroid-binding protein of plasma. J. clin. Invest. **2,** 384 (1959).
39. *Vannotti A., Béraud Th.* et *Cruchaud J.:* Influence du support protéique spécifique de la thyroxine sur la pénétration dans la cellule. Schweiz. med. Wschr. **88,** 105 (1958).
40. *Wilbrandt W.:* Tabulae Biolog. XIX (1942).
41. *Winzler R. J.* and *Notrica S. R.:* Association of thyroxine with plasma proteins. Fed. Proc. **11,** 312 (1952).

Prof. Dr. H. Bennhold, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen.