

**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:** 21 (1965)

**Artikel:** Möglichkeiten und Grenzen von Isotopenmethoden bei der Erforschung des Serum eiweißstoffwechsels des Menschen

**Autor:** Koblet, H.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307615>

#### **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:** 30.01.2026

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

# Arbeitsbericht

D.K.: 612.124:621.039,85

Institut für klinische Eiweißforschung der Universität, Schweizerische Zentrale für klinische Tumorforschung und Medizinisch-chemisches Institut der Universität, Bern

## **Möglichkeiten und Grenzen von Isotopenmethoden bei der Erforschung des Serum eiweißstoffwechsels des Menschen<sup>1</sup>**

*Von H. Koblet, Bern*

### *1. Einleitung und Begriffsbestimmung*

Der Stoffwechsel der Plasmeiweiße ist ein Musterbeispiel für das Geschehen in jedem Lebewesen, das als dynamischer Zustand der Körperbestandteile bezeichnet wird [1]. Mit der Wendung «dynamischer Zustand» umschreiben wir die Tatsache, daß die einen Organismus aufbauenden Moleküle und Zellen eine viel kürzere Lebensdauer aufweisen als der Organismus selbst und deshalb dauernd ersetzt werden müssen. Während aber die Lebensdauer aller *Zellen* einer gewissen Zellart normalerweise nur in recht engen Grenzen schwankt, muß man annehmen, daß *Moleküle* (extracellulärer Proteine wie der Plasmaproteine) einem rein *statistischen Gesetz* unterworfen sind. Ein eben synthetisiertes Molekül hat offenbar genau die gleiche Chance, abgebaut zu werden, wie ein vor längerer Zeit aufgebautes Molekül. In anderen Worten: eine zwar unbewiesene, aber grundlegende Annahme lautet, daß ein Organismus keine Möglichkeiten besitzt, «alte» von «jungen» Molekülen zu unterscheiden [2]. Lebenszeitbestimmungen bei (Plasma-)Eiweißen können somit nur mittlere Werte ergeben. Normalerweise werden in einer Zeiteinheit gleich viele Moleküle einer Species synthetisiert wie abgebaut. Diese Gleichheit der Auf- und Abbaugeschwindigkeit – abgesehen vom Vorzeichen – wird als «*steady state*» bezeichnet. Sie bedingt, daß normalerweise sowohl *Konzentration* wie auch Gesamtmenge, d. h. der gesamte *Pool*, einer Substanz in einem adulten Organismus konstant bleiben [3].

Die Erkenntnis, daß alle Moleküle der lebenden Substanz einem dauernden, für eine Molekülart normalerweise konstanten *Umsatz* («*turn-over*») unterworfen sind, wobei *Synthese- und Abbaugeschwindigkeiten*

<sup>1</sup> Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Ciba AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

gleich groß und die Konzentrationen konstant sind, verdanken wir der Einführung markierter Verbindungen in Biochemie und Medizin.

Wir gelangen somit zu folgenden Begriffen [4–7]: die *absolute Umsatzgeschwindigkeit* oder *absolute Turnover-Rate* zeigt an, wieviele mg oder g einer bestimmten Substanz pro Zeiteinheit im «steady state» zugleich auf- und abgebaut («umgesetzt») werden. Die *relative Umsatzgeschwindigkeit* oder *relative Turnover-Rate* bezeichnet den Anteil in % eines Pools, der pro Zeiteinheit umgesetzt wird. Die *Halbwertzeit* gibt an, wie lange es dauert, bis die Radioaktivität einer in einem Organismus gleichverteilten Verbindung auf die Hälfte abgesunken ist. Die *Umsatzzeit* definiert die Zeit, die verstreicht, bis ein Substanzbetrag auf- und abgebaut wurde, der dem (konstanten) Pool entspricht. Sie ist somit ein Maß für die mittlere biologische Lebensdauer eines Moleküls.

<i>Beispiel:</i>	Pool	250 (g)
	Halbwertzeit	17,4 (Tage)
	Umsatzzeit	25 (Tage)
	absolute Turnover-Rate	$\frac{250 \text{ (g)}}{25 \text{ (Tage)}} = 10 \text{ (g/Tag)}$
	relative Turnover-Rate	$\frac{1}{25} \text{ (Tag}^{-1}) = 0,04 \text{ (Tag}^{-1}) = 4\% \text{ (Tag}^{-1})$

Die Größe der Halbwertzeit wird auch heute noch häufig *allein* als Maß für den dynamischen Zustand verwendet. Aus mathematischen Gründen ist das unzulässig. Als einzig brauchbares *Vergleichsmaß* anerkennen wir die absolute *Umsatzrate in Masse pro Zeiteinheit pro kg Körpergewicht*. Diese kann unter Umständen zu klinischen Aussagen verwendet werden.

## 2. Synthese der Plasmaproteine

### A. Allgemeines

Die Synthese der Plasmaproteine gehorcht den allgemeinen Gesetzen der Proteinsynthese, wie sie in den letzten Jahren beschrieben worden sind (Übersicht [8]). Demnach werden die einzelnen *Aminosäuren* durch zugehörige Enzyme (*pH-5-Enzyme*) unter Verbrauch von *Adenosin-5'-triphosphat* (ATP) zu *Aminosäureadenylaten* (*Aminosäure-AMP*) aktiviert und auf spezifische *Überträger-Ribonucleinsäuren* (lösliche RNA, s-RNA, Transfer-RNA) übertragen. Diese Schritte laufen im *zellulären Cytoplasma* ab.

Anderseits werden die *Ribosomen* des *endoplasmatischen Reticulums* mit der *Messenger-Ribonucleinsäure* (m-RNA), die im *Kern* an der *Desoxyribonucleinsäure* gebildet wird, beladen. Die m-RNA enthält, in der Folge ihrer Purin- und Pyrimidinbasen, die von der Desoxyribonucleinsäure gespeicherte genetische Information, in anderen Worten die An-

gaben betreffend die Aminosäurensequenzen des entsprechenden Proteins. Auf Grund komplementärer Basensequenzen tritt die s-RNA mit gebundener Aminosäure in die m-RNA über, so daß der Ort einer Aminosäure in dem zu bildenden Eiweiß eindeutig bestimmt ist.

Zwei *Hauptmechanismen* sind demnach wesentlich: 1. Die *Aktivierung* der Aminosäuren zu energiereichen Adenylaten, so daß die Protein-synthese als energieverbrauchender Prozeß im thermodynamischen Sinn «spontan» ablaufen kann («exergonische Synthese»). 2. Die *Identifizierung* der Orte der Aminosäuren in den zu bildenden Aminosäurenketten, die ja stets rigid gleich bleiben müssen (Hämoglobin!), durch die s-RNA auf der m-RNA.

Wir werden uns in der Folge nur mit den beiden Masseproteinen des Serums, Albumin und  $\gamma$ -Globulin, befassen.

### *B. Albumin [9]*

*Plasmaalbumin* wird in *Leberzellen* gebildet. Radioaktive Aminosäuren treten sehr rasch nach Verabreichung der Aminosäure in das an Ribosomen der Leberzelle gebundene Albumin ein. Bei der Ratte z. B. ist ribosomengebundenes Albumin schon 1,5 min nach intravenöser Injektion einer radioaktiven Aminosäure markiert. Hingegen erfolgt die Abgabe des Albumins von den Sitzen der Synthese, d. h. den Ribosomen, in den Kreislauf relativ langsam. Das neugebildete Albumin bleibt während 15–30 min fixiert, um dann in den Lebersinusoiden zu erscheinen. In der Leberzelle kann es in gelöster Form kaum nachgewiesen werden. Erst etwa 20 min nach intravenöser Injektion einer radioaktiven Aminosäure erscheint markiertes Albumin beim Menschen im Kreislauf. Die Bedeutung dieser *Ablösungsphase* ist unklar.

### *C. $\gamma$ -Globulin [10–12]*

$\gamma$ -Globuline werden in Zellen des *lymphoplasmareticulären Systems* gebildet. Es ist gesichert, daß die  $\gamma$ -Globulinsynthese ebenfalls den oben kurz zusammengefaßten allgemeinen Regeln gehorcht. Folgendes wesentliches Problem im Zusammenhang mit der Biosynthese harrt indessen einer Lösung:  $\gamma$ -Globuline bestehen aus einer komplexen Mischung nahe verwandter Moleküle. Alle sogenannten Immunglobuline weisen Antikörpereigenschaften auf, was nicht heißen will, daß jedes Molekül mit einer elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit, die derjenigen der Immunoglobuline (sogenanntes « $\gamma$ -Globulin-Komponenten-System») entspricht, selbst Antikörpereigenschaften aufweist. Es bestehen sogar berechtigte Zweifel daran, ob jedem Molekül dieser Gruppe Antikörper-

eigenschaften zuzuerkennen sind, obwohl einschränkend hinzugefügt werden muß, daß ein negativer Ausfall von Spezifitätsuntersuchungen angesichts der großen Zahl der möglichen Antigene ohne Aussagekraft ist.

Die eben aufgeworfene Frage ist indessen von einiger Bedeutung im Hinblick auf die *Synthese*. Moleküle mit der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit von Komponenten des Immunoglobulinsystems *ohne* spezifische Eigenschaften können gebildet werden ohne Prägung des cellulären Syntheseapparates durch ein Antigen. Immunologisch spezifische Moleküle sind hingegen Ausdruck einer *neuen, erworbenen* Eigenschaft, die sich durch Kontakt des Synthesemechanismus mit einem *Antigen* herausgebildet hat.

### 3. Abbau der Plasmaproteine

#### A. Prinzip

Nach den oben beschriebenen Auffassungen ist das *Prinzip* der Eiweißsynthese (Aktivierung der Aminosäuren, Übertragung der Aminosäuren auf die lösliche RNA, Eintritt der löslichen RNA in die m-RNA der Ribosomen) *allgemein gültig* und gilt vermutlich für jedes (größere) Polypeptid der ganzen Phylogenie.

Doch besteht für jedes Eiweiß mit seiner *spezifischen Aminosäuresequenz* ein zugehöriger *spezifischer m-RNA-Typus*, d. h. eine *spezifische Matrize*, die einem *spezifischen Ort* des genetischen Apparates, d. h. einem *Gen*, entstammt. Insofern ist die *Proteinsynthese* ein *hochspezifischer Vorgang*, und der kleinste Fehler in der Aufreihung der Aminosäuren kann sich als fatal erweisen.

Im Gegensatz dazu muß der *Proteinabbau* in der Regel ein *unspezifischer Vorgang* sein, da die proteolytischen Enzyme auf bestimmte Peptidbindungen und nicht auf bestimmte Eiweiße eingestellt sind. Tabelle 1 unterstreicht das [13].

Es ist infolgedessen anzunehmen, daß die meisten Plasmaproteine gemeinsames Substrat eines Satzes von proteolytischen Enzymen sind [14, 34]. Jedenfalls ist aus *energetischen* Gründen a priori zu fordern, daß die *Abbaureaktion nicht einfache Umkehr* der *Synthesereaktion* sein kann [8].

#### B. Orte des Abbaus

Es ist gesichert, daß der Abbau der Plasmaproteine zum Teil im Darm vor sich geht, doch besteht bis heute keine Einigkeit darüber, welcher Anteil des täglichen Gesamtumsatzes im Darm stattfindet. Vorsichtige

Tabelle 1  
Proteasen

a) *Proteinasen* (Endopeptidasen)

Pepsin (Magensaft) spaltet die	Peptidbindung der Aminogruppe von Tyrosin oder Phenylalanin
Trypsin (Pancreasssaft) spaltet die	Peptidbindung der Carboxylgruppe von Arginin oder Lysin
Chymotrypsin (Pancreasssaft) spaltet die	Peptidbindung der Carboxylgruppe von Tyrosin oder Phenylalanin
Kathepsin (Gewebe) A, B, C	

b) *Peptidasen* (Exopeptidasen)

Carboxypeptidase (Pancreasssaft)	Enden mit freien Carboxylgruppen
Aminopeptidase (Darmsaft)	Enden mit freien Aminogruppen
Leucylpeptidase (Darmsaft)	Leucin als terminale Aminosäure
Prolinase (Pancreasssaft)	Prolin als terminale Aminosäure

Schätzungen ergeben rund 50%; der Ort des Abbaus der übrigen 50% ist unbekannt [15-19].

Aus isotopkinetischen Untersuchungen mit iodierten Proteinen hat sich wenigstens ein Hinweis darauf ergeben, daß der gesamte Abbau in einem Kompartiment erfolgt, das *funktionell dem intravasculären Kompartiment* nahesteht. Damit ist über die anatomische Begrenzung dieses Raumes allerdings nichts gesagt. Da mit Jod markierte Proteine bei Inkubation mit Plasma oder Blut *in vitro* bei 37° C kaum abgebaut werden, müssen die Plasmaproteine *in vivo* in Kontakt mit proteolytischen Enzymen kommen, die in einem Raum zu suchen sind, der für Plasmaproteine leicht zugänglich ist, aber selber keinen bedeutenden Plasmaproteinpool enthält. In diesem Sinn braucht sich der «intravasculäre Raum» nicht nur auf den innerhalb der Gefäßbahn gelegenen Raum zu beziehen, sondern kann Leberzellen, reticuloendotheliale Zellen der Milz oder eben auch das Darmlumen mit beinhalten [20].

**4. Bestimmung des Umsatzes mit Hilfe der Abbaugeschwindigkeit**

**A. Material**

Da das Prinzip der Methodik darin besteht, den Schwund der Radioaktivität eines markierten Proteins mit der Zeit im Blut zu verfolgen,

müssen *markierte Proteine* zur intravenösen Injektion zur Verfügung stehen. Die Eiweiße können entweder *in vitro* nach ihrer Isolierung oder *in vivo* biosynthetisch *vor ihrer Isolierung* markiert werden.

Die Markierung *in vitro* mit Jodisotopen oder unter Umständen mit Cr oder Niob hat sich für die Bestimmung der Abbaugeschwindigkeit als geeignet erwiesen. Jede biosynthetische Markierung, z. B. mit markierten Aminosäuren, hat schwerwiegende Nachteile. Wir besprechen kurz die beiden Methoden.

### a) Biosynthetische Markierung

Es drängt sich natürlich auf, zum Zweck der biosynthetischen Markierung von Eiweißen Aminosäuren zu verwenden, die ihrerseits mit C<sup>14</sup>, N<sup>15</sup>, S<sup>35</sup> oder H<sup>3</sup> markiert sind. Da alle Aminosäuren mehr oder weniger ausgedehnt in verschiedene Stoffwechselwege einströmen, müssen große Mengen markierter Aminosäuren verabreicht werden, damit ein bestimmtes, zu isolierendes Eiweiß eine brauchbare Aktivität enthält. Das Verfahren ist deshalb *teuer* und beim Menschen vor allem im Fall von C<sup>14</sup> wegen der *Strahlengefährdung* kaum anzuwenden. Beim Abbau des markierten Eiweißes wird die freigewordene markierte Aminosäure zum Teil wieder bei der Eiweißsynthese verwendet («recycling»). Abbau- und Aufbauvorgänge mit Beteiligung markierter Moleküle laufen somit parallel und verfälschen jede Bestimmung der Abbaurate in kaum übersehbarem Ausmaß. Das gilt selbstverständlich unabhängig davon, ob die biosynthetische Markierung und die anschließende Messung des Radioaktivitätschwundes im selben Organismus erfolgt, oder ob das biosynthetisch markierte Protein isoliert und auf einen Empfängerorganismus übertragen wird.

### b) Markierung *in vitro*

Bei der Markierung *in vitro* wird in der Regel ein Jodisotop (I<sup>131</sup>) verwendet [21]. Bei schonender Isolierung und Jodierung scheint der Großteil der Plasmaciweiße die biologischen Eigenschaften beizubehalten [22]. Optimal ist eine Jodierung, bei der ein Eiweißmolekül nicht mehr als 1 Jodatom enthält. Offenbar wird das eingebaute Jod erst beim Abbau des iodierten Proteins wieder frei. Ist die Schilddrüse durch Gabe von Lugolscher Lösung «blockiert», und ist die Nierenfunktion normal [23], so verlässt das Isotop praktisch quantitativ den Organismus zum überwiegenden Teil im Urin und normalerweise zu einem verschwindenden Teil im Stuhl.

Für Spezialzwecke kann auch Cäroloplasmin-Cu<sup>67</sup> verwendet werden [24].

### *B. Methodische Hinweise [22, 25, 26]*

Da Plasmaproteine recht leicht zugänglich sind, scheint die Umsatzuntersuchung praktisch und theoretisch einfach zu sein. In Tat und Wahrheit ergeben sich aber beträchtliche Schwierigkeiten durch die Existenz eines *extravasculären Plasmaeiweißpools*, der größtenteils dem intravasculären Pool entspricht.

Die Existenz eines solchen extravasculären Pools mit eigenen Plasmaeiweißen ist sofort aus der Art und Weise ersichtlich, mit der die Radioaktivität in den ersten Tagen nach der intravenösen Injektion des markierten Eiweißes aus dem intravasculären Raum verschwindet. Trägt man nämlich die Plasmaradioaktivitäten mindestens täglich einmal auf semilogarithmischem Papier gegen die Zeit (bis 4 Wochen) auf, so resultieren mehrere zeitlich aufeinanderfolgende Geraden mit abnehmender Neigung. Dabei zeigt sich, daß entsprechend der frühesten, steilsten Geraden die Radioaktivität rasch während der ersten 36–72 Std. verschwindet (um 10 % pro Stunde), ohne daß ein korrespondierender Isotopbetrag in den Excreta erscheint. Das läßt sich nur so erklären, daß die Radioaktivität in extravasculäre Räume abwandert; so ist denn auch die Neigung dieser frühesten Geraden ein angenähertes Maß für die *transkapilläre Wanderungsgeschwindigkeit*. Die Schwundrate sinkt hierauf auf etwa  $1/10$  des ursprünglichen Wertes und bleibt dann konstant. Die Neigung der letzten, am wenigsten steilen Geraden ist somit Maß für die *Abbaugeschwindigkeit*; alle allfällig auftretenden, zusätzlichen Geraden zwischen den beiden Extremen sind Ausdruck gleichzeitiger Abbau- und Abwanderungsvorgänge. Da Jod rasch aus dem Organismus ausgeschieden wird, wenn die oben erwähnten Bedingungen zutreffen, gibt die Menge des Jodisotops, die täglich im Urin erscheint, einen direkten Hinweis für die Geschwindigkeit, mit der ein jodmarkiertes Eiweiß im Organismus abgebaut wird. In anderen Worten: nach Einstellung des Fließgleichgewichts verläßt täglich eine *konstante Fraktion* des im Organismus retinierten eiweißgebundenen Isotops den Organismus im *Urin*.

Im Verein mit den Resultaten anderer Bestimmungen ergeben die Plasma- und Urin-Radioaktivitätswerte in Abhängigkeit von der Zeit folgende Angaben:

1. Die Extrapolation der erwähnten ersten, steilsten Geraden auf die Ordinate des semilogarithmischen Rasters (Zeit = 0) führt zur Berechnung des *Plasmavolumens*.

2. Aus Plasmavolumen und Konzentration des in Frage stehenden Eiweißes im Serum (Gesamteiweiß und Elektrophorese) ergibt sich der *intravasculäre Eiweißpool*.

3. Hat sich nach einigen Tagen die letzte, am wenigsten steile Gerade eingestellt, so ist das ein Hinweis dafür, daß die Abwanderung der markierten Eiweiße in den extravasculären Raum mit gleicher Geschwindigkeit erfolgt wie die Rückwanderung aus dem extra- in den extravasculären Raum (vgl. damit den Abschnitt 4 C, S. 306, Kritik der Methodik). Damit hat sich die Radioaktivität im ganzen zur Verfügung stehenden Raum ausgebreitet. Wird die Menge der Radioaktivität, die insgesamt bis frühestens zum Auftreten der letzten Geraden im Urin erschienen ist, von der injizierten Menge abgezogen, so erhält man die retinierte Menge, die nach dem eben Gesagten im ganzen Eiweißverteilungsraum vorhanden sein muß. Nimmt man an, daß diese retinierte Menge im ganzen ihr zugänglichen Verteilungsraum die gleiche Tracerkonzentration aufweist wie im Plasma, so läßt sich der *gesamte Verteilungsraum* des untersuchten markierten Eiweißes unschwer berechnen. Nimmt man weiterhin an, die Konzentration des Eiweißes in g% sei ebenfalls im ganzen Verteilungsraum gleich, so ergibt sich sofort der *Gesamtkörperpool*.

4. Zieht man vom Gesamtkörperpool den extravasculären Pool ab, so ergibt sich der *extravasculäre Pool*.

5. Da das Plasmavolumen bekannt ist, so ist auch die im ganzen intravasculären Kompartiment vorhandene Radioaktivität während der ganzen Dauer des Experiments bekannt («intravasculäre» Kurve). Da ferner die im Organismus retinierte Menge zu jeder Zeit mit Hilfe der kumulierten Urinradioaktivität berechnet werden kann, läßt sich auch die Kurve der im extravasculären Raum retinierten Radioaktivität in Abhängigkeit von der Zeit konstruieren. Hie und da verlaufen die «*intravasculäre*» und die «*extravasculäre*» Kurve *nicht parallel*, was unter Umständen weitere Informationen ergibt.

6. Schließlich ergeben sich aus Gesamtkörperpool oder extravasculärem Pool und «turnover time» die entsprechenden *Abbauraten* in g/Tag. Ein Beispiel wurde oben in Abschnitt 1 («Einleitung und Begriffsbestimmung», S. 299) angeführt.

7. Ist ein Organismus im «steady state» von Auf- und Abbau, so muß die katabole Rate gleich der *Syntheserate* in g/Tag sein. Ein «steady state» wird immer dann angenommen, wenn Gewicht und Zustand des Patienten unverändert bleiben und wenn die Konzentration des untersuchten Eiweißes im Plasma konstant bleibt.

### C. Kritik der Methodik [22, 26]

Obwohl an einer Kammerung der Eiweißverteilungsräume nicht gezwifelt werden kann, wobei mindestens ein 2-Kompartiment-System angenommen werden muß, so ist doch anzunehmen, daß keineswegs gleiche Konzentrationen eines Eiweißes in den verschiedenen Kompartimenten vorliegen. Damit ist auch mit einer Gleichverteilung der Radioaktivität im Verteilungsraum nicht zu rechnen.

Die auf Grund dieser Annahmen berechneten Resultate ergeben deshalb mehr oder weniger grobe Fiktionen, die als Vergleichsgrößen verwendbar sein mögen, aber nicht als absolut angenommen werden dürfen.

Ferner bestehen, wie oben erwähnt, überzeugende Gründe für einen «intravasculären» *Plasmaeiweißabbau* [20]. Das hat zur Folge, daß nach Einstellung des Fließgleichgewichts ein Radioaktivitätsgradient vom extravasculären zum intravasculären Kompartiment auftritt. Diese Nachlieferung ins intravasculäre Kompartiment beeinflußt die Schwundrate im Plasma so, daß zu lange Halbwertzeiten bestimmt werden.

Schließlich ist der Rückschluß von der katabolen Rate auf die Syntheserate sicher in vielen Fällen falsch, da er auf der stets unbewiesenen Annahme eines «steady state» beruht [27].

### D. Resultate und klinisch-diagnostische Möglichkeiten

Wir geben die Resultate der Bestimmung der katabolen Rate beim gesunden Menschen in Tabelle 2 wieder [26, 28–34].

Die mit  $\gamma$ -Globulin- $I^{131}$  gewonnenen Daten sind unseres Erachtens noch zu wenig gesichert, da  $\gamma$ -Globulin bei der Isolierung leicht denaturiert und auch normalerweise nicht als homogene Fraktion angesprochen werden kann.

Tabelle 2  
Katabole Raten beim gesunden Menschen

Autor	Albumin g/kg Körpergew./Tag	$\gamma$ -Globulin g/kg Körpergew./Tag
Sterling (1951) [28] .....	0,233	
Bauman u. Mitarb. (1955) [29] ...	0,215	
Steinfeld (1960) [30] .....	♂ 0,236   ♀ 0,180	
Jarnum und Schwartz (1960) [31]	0,206	
Koblet und Diggelmann (1964) [33]	0,2	
Diggelmann und Mitarb. (1964) [34]		0,04–0,08
Cohen und Freeman (1960) [32] ..		0,03

Immerhin hat sich gezeigt, daß die Bestimmung der Turnover-Rate von Albumin oder  $\gamma$ -Globulin von *diagnostischer Bedeutung* sein kann. Tabelle 3 zeigt die in der Regel aufzufindenden *Tendenzen* bei verschiedenen Krankheiten [14].

Wir versuchen im folgenden, diese Tendenzen zu interpretieren.

Wie wir weiter oben dargelegt haben, sind die Plasmaproteine wohl zum großen Teil gemeinsames Substrat der bindungsspezifischen proteolytischen Enzyme. Seit den Untersuchungen von *Michaelis* und *Menten* [35] ist bekannt, daß die Geschwindigkeit einer enzymkatalysierten Reaktion unter anderem innerhalb gewisser Grenzen abhängt von der Konzentration des angebotenen Substrats. Wenn das Angebot eine gewisse Grenze übersteigt, so daß die katalytische maximale Kapazität des Enzyms überfordert wird, bleibt die Reaktionsgeschwindigkeit maximal und konstant.

Wir nehmen an, daß die Konzentration der Plasmaproteine unterhalb der Sättigungskonzentration der proteolytischen Enzyme liegt. Das bedeutet, daß bei jeder Steigerung der Eiweißkonzentration die Abbaugeschwindigkeit zu-, bei jeder Senkung der Eiweißkonzentration abnimmt. Diese *Selbstregulation* würde die Poolgröße stets konstant halten. Ferner besagt diese Auffassung implizit, daß trotz primären Beschleunigungen oder Verlangsamungen der Syntheserate zwangsläufig ein «*steady state*» erhalten bleibt, daß also *Turnover-Geschwindigkeiten* zu- oder abnehmen können, ohne Veränderung der Poolgrößen. Tabelle 3 gibt einige, wenn auch nur beschränkte Hinweise für die Richtigkeit dieser Auffassung. So ist z. B. die *katabole Rate* immer dann *verlangsamt*, wenn durch verminderte Zufuhr von Aminosäuren oder in der Folge von

Tabelle 3

Veränderungstendenzen der katabolen Rate von Albumin- $I^{131}$  und des Albuminpools bei verschiedenen Krankheiten

Krankheit	katabole Rate	Pool
fortgeschrittene Hungerzustände	verlangsamt	vor allem extravasulär
Sprue	verlangsamt	verkleinert
Lebercirrhose	verlangsamt	verkleinert
Nephrose	beschleunigt	verkleinert
exsudative Enteropathie	beschleunigt	verkleinert
Verbrennungen	beschleunigt	verkleinert
Thyreotoxikose	beschleunigt	normal?
Hypercortisonismus	beschleunigt	verkleinert?

Leberschäden (Hunger, Sprue, Lebercirrhose) eine *Verlangsamung der Syntheserate postuliert* werden muß.

In Abweichung von der Theorie ist bei diesen Störungen allerdings der Albuminpool fast regelmäßig verkleinert. Offenbar hält der Organismus bei Absinken der Syntheserate bis zum Einstellen der neuen Gleichgewichte eine normale katabole Rate aufrecht; das läßt sich so erklären, daß der Abbau *«intravasculär»* vor sich geht, wobei der *«intravasculäre»* Pool auf Kosten des extravasculären Pools so lange als möglich normal gehalten wird.

Bei der *Thyreotoxikose* [36] ist die *katabole Rate beschleunigt*, wobei Hinweise bestehen, daß primär die *Syntheserate gesteigert* wird. Hier scheint unser Konzept zuzutreffen, denn auffallenderweise finden sich trotz der beschleunigten katabolen Rate bei der Hyperthyreose kaum je schwere Hypoproteinämien.

Sehr unsicher ist die Interpretation bei *Hypercortisonismus*. Anscheinend ist hier die Abbaurate, nicht aber die Syntheserate beschleunigt. Ein Deutungsversuch im Rahmen unserer Auffassung macht Mühe und müßte eine *Induktion proteolytischer Enzyme* verlangen [37].

Ganz anders wird die Situation bei *Verlustkrankheiten* (Nephrose, exsudative Enteropathie). Hier tritt ein *primärer* Albuminverlust durch die Niere bzw. ein genereller Eiweißverlust durch den Darm auf [15-19]. Die beschleunigte Schwundrate des Tracers spiegelt somit endogenen enzymatischen Abbau und Verlust durch Niere oder Darm wider. Sekundär wird der Leber eine beschleunigte Syntheserate aufgezwungen. Dabei ist offenbar die *Fähigkeit der Leber zur Mehrsynthese von Albumin gering*, so daß die Syntheserate bestenfalls das Dreifache der Norm erreichen kann. Im Gegensatz dazu ist die *Kapazität des reticulolymphoplasmacellulären Systems* zur *Mehrsynthese von  $\gamma$ -Globulin* sehr ausgesprochen.

In diesem Zusammenhang beobachtet man bei der exsudativen Enteropathie, wenigstens bei Kindern, folgendes interessante Phänomen [33]: Trotz Hypoproteinämie und Eiweißverlust kommt es zur Hyperaminoacidämie und Hyperaminoacidurie. Die Erklärung kann etwa so sein: Die Proteolyse im Darm setzt nicht nur die Aminosäuren der verlorenen Plasmaeiweiße frei. Aminosäuren stehen somit theoretisch allen Bedürfnissen des Organismus gemäß zur Verfügung. Die Hyperaminoacidämie ist deshalb ein Symptom für einen Synthesemechanismus, der nicht genügend anpassungsfähig ist.

Wie dem auch immer sei, ein *neues Gleichgewicht* zwischen Synthese- und Abbaurate stellt sich immer ein, so daß bei jeder an sich konstanten Störung schließlich der Plasmaeiweißspiegel einen konstanten Wert erreicht.

Als einschränkende Schlußbemerkung zu diesem Abschnitt wollen wir einmal mehr festhalten, daß alle Schlußfolgerungen auf Experimenten mit Albumin- $I^{131}$  oder  $\gamma$ -Globulin- $I^{131}$  und damit auf dem fragwürdigen Rückschluß von der Abbaurate auf die Syntheserate unter Annahme eines «steady state» beruhen; die Ansicht vom erzwungenen «steady state» der Plasmaproteine kann nur durch *gleichzeitige Bestimmung von Synthese- und Abbaurate bewiesen werden.*

### 5. Bestimmung des Umsatzes mit Hilfe der Synthesegeschwindigkeit [22, 38, 39]

Methoden, die Synthesegeschwindigkeiten von Eiweißen am unverehrten Organismus *in vivo* experimentell zu bestimmen, sind noch in den Anfängen. Im Prinzip handelt es sich um *biosynthetische Markierungen*, wobei in den *Frühphasen* des Experiments die *Aufnahme* der Radioaktivität in ein Eiweiß verfolgt wird.

Ältere Versuche, absolute Syntheseraten (g/Tag) einzelner Plasma- proteine direkt zu bestimmen, beruhten auf der Verwendung von verschiedenen Aminosäuren, die mit  $N^{15}$  markiert waren. Es zeigte sich aber sehr rasch, daß die Markierung mit *erheblicher Geschwindigkeit* durch Transaminierungen auf große Teile des ganzen Aminosäurenpools überging [40, 41]; die mathematische Auswertung der «spezifischen Aktivitäten» in Funktion der Zeit stößt deshalb auf unüberwindliche Schwierigkeiten, selbst wenn die in Frage stehenden Plasmaeiweiße sorgfältig isoliert würden.

Wir kommen damit sogleich auf Probleme, die schwerwiegende Hindernisse bieten, obschon die Plasmaeiweiße an sich leicht zugänglich sind und gut meßbare Aktivitäten enthalten. Auch mit Aminosäuren, die mit  $C^{14}$  oder  $S^{35}$  markiert sind, ergeben sich nämlich folgende Schwierigkeiten:

1. *Das Problem der spezifischen Aktivitäten der Vorläufer.* Markierte und unmarkierte Substanz verhalten sich biologisch gleich. Somit wird am Ort der Synthese des in Frage stehenden Proteins wahllos sowohl die verabreichte markierte wie die endogen vorhandene nicht-markierte Aminosäure eingelagert. Die im isolierten Protein nachzuweisende Radioaktivität gibt demnach allein keinen Aufschluß über die Gesamt-Aminosäureneinlagerung, sondern bloß über die sogenannte *Inkorporationsgeschwindigkeit*.

Zur Berechnung der *absoluten Synthesegeschwindigkeit* in g pro Zeiteinheit muß aber die *Gesamtmenge* der Aminosäure bekannt sein, die in der Zeiteinheit in das untersuchte Protein eingelagert worden ist. Ist

bekannt, welcher Prozentsatz am Gesamtgewicht des Eiweißes die gewählte Aminosäure ausmacht, so kann die absolute Syntheserate leicht berechnet werden. Offensichtlich muß also die verwendete Aminosäure am Ort der Synthese isoliert und ihr Mischungsverhältnis (spezifische Aktivität) mit dem endogenen «Pendant» in Abhängigkeit von der Zeit verfolgt werden, da ja die verwendete Aminosäure selber einem Turnover unterworfen ist. Das ist eine bis dahin kaum lösbare Aufgabe.

2. *Das Problem des «recycling».* C<sup>14</sup>- oder S<sup>35</sup>-markierte Proteine geben ihre markierte Aminosäure in unüberschaubarer Weise wieder als Bausteine ab.

3. *Das Problem des intermediären Metabolismus.* Eine markierte Aminosäure bleibt nicht als solche erhalten, sondern geht im Verlaufe des intermediären Stoffwechsels in andere Verbindungen über (z. B. Glycin  $\rightleftharpoons$  Serin; Glutaminsäure  $\rightleftharpoons$   $\alpha$ -Ketoglutarsäure), so daß ein fragliches Eiweiß durch mehrere Aminosäuren markiert werden kann. Es genügt demnach nicht, das Problem der spezifischen Aktivität der verabreichten Aminosäure am Ort der Synthese abzuklären; vielmehr muß auch das isolierte Eiweiß hydrolysiert werden, damit die einzelnen Aminosäuren rein dargestellt und einzeln ausgemessen werden können.

Die Probleme stimmen demnach zum Teil mit den Problemen überein, die bei der Besprechung der biosynthetischen Markierung erwähnt worden sind.

Alle diese Probleme werden möglicherweise dann lösbar, wenn ein z. B. im Urin erscheinendes Seitenprodukt der verabreichten Aminosäure spezifische Aktivitäten aufweist, die repräsentativ für die spezifischen Aktivitäten der verabreichten Aminosäure am intracellulären Ort der Synthese sind. Das gilt z. B. für die spezifische Aktivität der Urin-Hippursäure [22], die die spezifische Aktivität des Glycins in der Zelle widerspiegelt; denn Hippursäure ist Endprodukt und verläßt den Organismus rasch, ohne in einen umfangreichen eigenen Pool einzugehen. Das gilt auch für Harnstoff  $\left( \text{C}^{14} \text{C} \right) \text{NH}_2 \text{NH}_2$ , wenn er Abkömmling von Arginin ist, das im Guanidino-C markiert ist [38, 39]. Arginin(-Guanidino-C<sup>14</sup>) könnte somit als Vorläufer-Aminosäure verwendet werden zur Markierung von Plasmaproteinen, die in der Leber gebildet werden; ein Teil des Arginins würde in der Leberzelle in Eiweiße eingebaut, ein Teil würde Harnstoff bilden.

Vorläufige Versuche haben gezeigt, daß die mit Arginin(-Guanidino-C<sup>14</sup>) bestimmten Syntheseraten für Albumin größtenteilsmäßig übereinstimmen mit den Abbauraten, die mit Hilfe von Albumin-I<sup>131</sup> im «steady state» errechnet worden sind [38, 39].

## 6. Grenzen

Die bisherige Diskussion hat eigentlich die Grenzen der Isotopenmethoden in der Erforschung des Plasmaeiweißstoffwechsels bereits gestreift. Wir fassen die Unbekannten und Probleme kurz zusammen:

a) Die Orte des Plasmaeiweißabbaus sind zum Teil unbekannt.

b) Eine korrekte Interpretation der Schwundkurven von Albumin- $I^{131}$  ist nur möglich, wenn die Art der Kammerung des Plasmaalbuminraumes bekannt ist. Ferner wäre wünschbar, den mathematisch erfaßten Kammern ein anatomisch-physiologisches Korrelat zuordnen zu können.

c) Die Problematik des «steady state» und vor allem der «non-steady-state»-Zustände bei der Entwicklung krankhafter Zustände.

Es hat sich unseres Erachtens gezeigt, daß die mathematische Behandlung von Modellvorstellungen unbefriedigende Ergebnisse gezeigt hat. Die Richtigkeit eines Modells hängt weniger von der Mathematik ab als von der Richtigkeit des gedanklichen Konzeptes. Diese Richtigkeit wird nicht bewiesen durch Analogieschlüsse zwischen Experiment und Modell. Auch die Glaubhaftigkeit eines Modells beweist nicht dessen Realität. Das beste Modell bedarf wiederum der fragwürdigen Annahme eines «steady state», wenn Syntheseraten auf Grund von Schwundkurven errechnet werden sollen.

Die wesentliche Schlußfolgerung aus dem Studium der Literatur und aus eigenen Arbeiten scheint mir die zu sein, daß in der Forschung des Plasmaproteinstoffwechsels eine Stockung eingetreten ist. Zwar werden laufend methodische und gedankliche Verbesserungen in Vorschlag gebracht: ein *neues Konzept* jedoch wäre notwendig.

## Zusammenfassung

Ort und Mechanismus der Synthese und des Abbaus der Plasmaproteine werden einleitend beschrieben. Hierauf werden Methoden der Umsatzbestimmung, sei es auf Grund der katabolen Rate, sei es auf Grund der Syntheserate, besprochen und kritisch bewertet. Dabei ergibt sich zusammenfassend, daß Isotopenmethoden bei der Erforschung des Plasmaeiweißstoffwechsels gute Einblicke in die Dynamik des Geschehens vermittelt haben; indessen sind seit einiger Zeit keine neuen Aspekte hinzugegetreten, die die Fragen nach den Orten des Abbaus, nach der Kammerung der Eiweißräume und nach «steady-state»- oder «non-steady-state»-Bedingungen beantwortet haben. Neue Ideen wären dringend nötig.

## Résumé

L'auteur décrit d'abord le lieu possible et le mécanisme de la synthèse et du catabolisme des protéines plasmatiques. Puis il discute de la valeur des méthodes de détermination du métabolisme, basées soit sur le catabolisme, soit au contraire sur la synthèse des protéines. C'est alors que l'on voit que les méthodes à l'aide des isotopes permettent bien d'étudier la dynamique du métabolisme des albumines plasmatiques; par contre, il n'y a eu, ces derniers temps, aucune nouvelle donnée permettant d'expliquer le lieu du catabolisme des protéines plasmatiques, la répartition des compartiments protéiniques, et les conditions de l'équilibre dit steady state ou non steady state. On a un besoin urgent de nouvelles conceptions.

## Riassunto

Inizialmente vengono discussi il luogo ed il meccanismo di sintesi e disintegrazione delle plasmaproteine. Poi l'autore presenta ed analizza i metodi di determinazione del metabolismo, sia sulla base dei valori catabolici che di quelli di sintesi. Ne risulta in conclusione che i metodi con gli isotopi permettono di ben analizzare la dinamica del metabolismo delle plasmaproteine.

Negli ultimi tempi non si sono avuti nuovi elementi che abbiano risolto i problemi concernenti il luogo di disintegrazione dell'albumina, la ripartizione degli spazi proteinici e le condizioni di equilibrio del cosiddetto «steady state» o «non-steady state».

Sarebbe urgente di trovare idee nuove.

## Summary

Possible sites and mechanisms of synthesis and breakdown of plasma proteins are discussed. Some methods of determination of turnover on the basis of the catabolic or the synthetic rate are discussed and critically evaluated. The conclusion is that isotope methods for examination of the plasma protein metabolism give a good insight into the dynamics of the process, but no new aspects have arisen for some time to answer the question as to the site of breakdown, the compartmentalization of the protein distribution volume, and the steady state or non-steady state conditions. New ideas would be urgently needed here.

1. Schoenheimer R. und Rittenberg D.: *Physiol. Rev.* 20, 218 (1940). — 2. Zilversmit D. B.: *Amer. J. Med.* 29, 832 (1960). — 3. Russell J. A.: *Perspect. Biol. Med.* 1958. — 4. Zilversmit D. B.: *Nature* (Lond.) 175, 863 (1955). — 5. Kleiber M.: *Nature* (Lond.) 175, 342

(1955). – 6. *Mawson C. A.*: Nature (Lond.) 176, 317 (1955). – 7. *Luck J. M.*: Amer. J. Med. 20, 317 (1956). – 8. *Chantrenne H.*: The Biosynthesis of Proteins. Pergamon Press, Oxford/London/New York/Paris 1961. – 9. *Campell P. N.*, in: Protein Biosynthesis (R. J. C. Harris, Hgb.), S. 19. Academic Press, London/New York 1961. – 10. *Smith A. I.* und *Koeppe O. J.*: Fed. Proc. 21, 411 (1962). – 11. *Schweet A. S.* und *Owen R. D.*: J. cell. comp. Physiol. 50, Suppl. I, 199 (1957). – 12. *Grabar P.*, in: Mechanisms of Antibody Formation. Proceedings of a Symposium, Czechoslovak Academy of Sciences, Prag 1960. – 13. *West E. S.* und *Todd W. R.*: Textbook of Biochemistry, 2. Aufl. S. 443ff. Macmillan Company, New York 1957. – 14. *Diggelmann H.* und *Koblet H.*, in: Radioisotope Techniques in the Study of Protein Metabolism. Proceedings of a Symposium. International Atomic Energy Agency, Wien 1964, im Druck. – 15. *Barandun S.*, *Aebersold J.*, *Diggelmann H.* und *Koblet H.*, in: Radioisotope Techniques in the Study of Protein Metabolism. Proceedings of a Symposium. International Atomic Energy Agency, Wien 1964, im Druck. – 16. *Barandun S.*, *Nusslé D.*, *Witschi H.-P.* und *Buser F.*: Schweiz. med. Wschr. 92, 316, 353 (1962). – 17. *Barandun S.*, *Koblet H.* und *Aebersold J.*: Schweiz. med. Wschr. 93, 1074 (1963). – 18. *Koblet H.* und *Jeunet F.*: Schweiz. med. Wschr. 92, 1391 (1963). – 19. *Riva G.*, *Barandun S.*, *Koblet H.*, *Nusslé D.* und *Witschi H.-P.*, in: Protides of the Biological Fluids (H. Peeters, Hgb.), Bd. II, S. 168. Elsevier, Amsterdam 1964. – 20. *Andersen S. B.*, in: Physiology and Pathophysiology of Plasma Protein Metabolism. Proceeding of a Symposium, Grindelwald 1964 (H. Koblet, P. Vesin, H. Diggelmann und S. Barandun, Hgb.). Im Druck. – 21. *McFarlane A. S.*: Nature (Lond.) 182, 53 (1958). – 22. *McFarlane A. S.*, in: Mammalian Protein Metabolism (H. N. Munro und J. B. Allison, Hgb.). Bd. I, S. 297. Academic Press, New York/London 1964. – 23. *Rossing N.* und *Andersen S. B.*, in: Physiology and Pathophysiology of Plasma Protein Metabolism. Proceedings of a Symposium, Grindelwald 1964 (H. Koblet, P. Vesin, H. Diggelmann und S. Barandun, Hgb.). Im Druck. – 24. *Sternlieb I.*, *Morell A. G.*, *Wochner R. D.* und *Aisen P.*, in: Physiology and Pathophysiology of Plasma Protein Metabolism. Proceedings of a Symposium, Grindelwald 1964 (H. Koblet, P. Vesin, H. Diggelmann und S. Barandun, Hgb.). Im Druck. – 25. *Koblet H.*: Physikalische Begriffe in der klinischen Biochemie. Georg Thieme, Stuttgart 1964. – 26. *Jarnum S.*: Protein-losing gastroenteropathy. Blackwell, Oxford 1963. – 27. *Matthews C.*, in: Radioisotope Techniques in the Study of Protein Metabolism. Proceedings of a Symposium. International Atomic Energy Agency, Wien 1964, im Druck. – 28. *Sterling K.*: J. clin. Invest. 30, 1228 (1951). – 29. *Bauman A.*, *Rothschild M. A.*, *Yalow R. S.* und *Berson S. A.*: J. clin. Invest. 34, 1959 (1955). – 30. *Steinfeld J. L.*: J. Lab. clin. Med. 55, 904 (1960). – 31. *Jarnum S.* und *Schwartz M.*: Nord. Med. 63, 708 (1960). – 32. *Cohen S.* und *Freeman T.*: Biochem. J. 76, 475 (1960). – 33. *Koblet H.* und *Diggelmann H.*, in: Radioisotope Techniques in the Study of Protein Metabolism. Proceedings of a Symposium. International Atomic Energy Agency, Wien 1964, im Druck. – 34. *Diggelmann H.*, *Koblet H.*, *Gerber H.* und *Barandun S.*: Path. Microbiol. 27, 572 (1964). – 35. *Michaelis L.* und *Menten M. L.*: Biochem. Z. 49, 333 (1913). – 36. *Leucallen C. G.*, *Rall J. E.* und *Berman M.*: J. clin. Invest. 38, 88 (1959). – 37. *Andersen S. B.*: Persönliche Mitteilung. – 38. *McFarlane A. S.*, in: Radioisotope Technique in the Study of Protein Metabolism. Proceedings of a Symposium. International Atomic Energy Agency, Wien 1964, im Druck. – 39. *Reeve E. B.*, in: Radioisotope Techniques in the Study of Protein Metabolism. Proceedings of a Symposium. International Atomic Energy Agency, Wien 1964, im Druck. – 40. *San Pietro A.* und *Rittenberg D.*: J. biol. Chem. 201, 457 (1953). – 41. *Wu H.*, *Sendroy J.* und *Bishop C. W.*: J. appl. Physiol. 14, 11 (1959).