

LEHRBUCH DER KLINISCHEN CHEMIE

VON

PROFESSOR DR. MED. JOACHIM BRUGSCH

BAND I

MIT 51 ABBILDUNGEN

VEB GEORG THIEME · LEIPZIG · 1964

ES 17 F 1

Alle Rechte vorbehalten • Printed in the German Democratic Republic

Copyright 1964 by VEB Georg Thieme, Leipzig, Verlag für Medizin und Naturwissenschaften

Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 211/Gen.-Nr. 490/46/64 des Ministeriums für Kultur
der Deutschen Demokratischen Republik

Satz und Druck: Buchdruckerei Richard Hahn (H. Otto), Leipzig O 5 (III/18/12)

Buchbinderei: E. P. Berger, Großbuchbinderei, Leipzig

Dieses Buch ist meinem Vater

THEODOR BRUGSCH

gewidmet.

Sein Werden und Wirken hat für die Entwicklung der klinischen Chemie grundlegende Bedeutung. Die Widmung des Buches hat er noch erlebt, das Erscheinen des Buches geschieht nun nach seinem am 8. Juli 1963 erfolgten Tode als Ausdruck der Dankbarkeit seines Sohnes

Joachim

Vorwort

Die naturwissenschaftliche Grundlage der praktischen Medizin zwingt Kliniker und Arzt, den Zusammenhang mit den internationalen Erkenntnissen der Entwicklung in Biologie, Chemie und Physik ungebrochen zu bewahren. Dies erfordert, sich mit ihren Fortschritten eng vertraut zu halten. Bei der fast berauschenden Geschwindigkeit dieser Entwicklung als Ausdruck der naturwissenschaftlichen Revolution unserer Tage bedeutet dies eine große, fast unermessliche aber unabdingbare Verpflichtung für jeden tätigen Arzt. Darüber hinaus gibt aber auch der Arzt als Beobachter und Behandler des kranken Menschen den Naturwissenschaften neue, neuartige Aufgaben und vor allem ärztliche Problemstellungen, die prinzipiell im Zusammenhang und als Grundlage im Rahmen der klinischen Chemie gesehen, hier dargestellt und gedeutet werden sollen. Ich bin mir des Subjektiven und Begrenzten dieser Darstellung bewußt, welche aus dem Erlebnis mehr als 15jähriger Vorlesungen über klinische Chemie vor Studenten an der Humboldt-Universität Berlin, entstanden und gebildet worden ist. Andererseits bin ich überzeugt, daß der Standpunkt des kritisch-persönlichen Erlebnisses zur Heranbildung der medizinischen Jugend nicht entbehrt werden kann, übrigens nicht minder zu jeder lehrmäßigen Verdeutlichung eines naturwissenschaftlichen Vorganges. Dies dürfte auch vor dem Kreis von weniger im speziellen Gebiet erfahrenen Ärzten und Klinikern Geltung besitzen. Der Stoff dieser Darstellung wurde möglichst eigenen Erfahrungen in Klinik und Labor entnommen, unter Verwendung und Berücksichtigung historischer Entwicklung sowie der modernen Literatur. Es zeigte sich, daß bei dem derzeitigen Stand unserer Kenntnis der klinischen Chemie VIRCHOWS Konzeption der zellulären Grundlagen des Organismus als Zellterritorien und Organe sowie deren neuro-humorale Regulationen eine tragbare und fruchtbare Grundlage auch der klinisch-chemischen Pathologie bildet, auf der sich unsere Ausführungen aufbauen werden. Damit aber erfüllt sich wiederum RUDOLF VIRCHOWS prophetischer Ausspruch „Die Systeme der Krankheiten gehören in die Vergangenheit, die Systeme der Bedingungen sind die einzig möglichen und die Forderung, eine ätiologische Medizin zu errichten, ist eine vollkommen berechnete“ zur medizinisch-wissenschaftlich begründeten Realität.

Es bleibt übrig, all jenen zu danken, welche durch persönliche Belehrung den Schüler in die Wunderwelt der Wissenschaft einführten. Hier seien nur EMIL ABDERHALDEN, HANS FISCHER, KURT ZEILE und FRITZ KUBOWITZ in Deutschland, ANCEL KEYS und KENDALL in USA als Theoretiker, HUGO KÄMMERER und mein Vater, THEODOR BRUGSCH, als Kliniker genannt. Viele andere haben durch

ihren Zuspruch, Rat und hilfreiche Freundschaft am Gelingen dieses Werkes mitgeholfen und mögen hiermit bedankt sein, nicht zuletzt auch meine Mitarbeiter der Inneren Klinik im Krankenhaus im Friedrichshain zu Berlin, sowie der Diplomchemiker FROMM als Leiter des hiesigen Laboratoriums, der die Korrekturen des Buches vornahm.

Möge dieses Buch dazu anregen, die klinische Chemie als Teilgebiet der Inneren Medizin weithin auszubauen und zum Segen und zum Wohle der Mitmenschen zu verwenden und mit kleinen Mitteln Wesentliches der klinischen Vorgänge zu begreifen und vor allem dem Kranken manche diagnostische nicht ungefährlichen Eingriffe zu ersparen, dann wäre der Sinn und Zweck dieses Buches erfüllt, ist es doch seine Aufgabe, daß es nur Hinweis aber nicht Erfüllung sein kann. Dies aber wäre bereits bester Lohn der aufgewendeten Mühe und Arbeit.

Berlin, 22. 3. 1964

J. B.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Vorwort	VII
I. KAPITEL	1
Die klinische Chemie der Zelle	1
II. KAPITEL	81
Der Aminosäurestoffwechsel	81
III. KAPITEL	239
Der Eiweißhaushalt und seine Störungen	239
IV. KAPITEL	348
Das Hämoglobin	348
V. KAPITEL	464
Der Reststickstoff	464

I. KAPITEL

Die klinische Chemie der Zelle

Der hochentwickelte Organismus des Menschen ist aus einem Gefüge zusammengesetzt, dessen Bauelemente Zellen und Zellprodukte sind. Im Gegensatz zu den Zellen, die etwa bei Protozoen selbständige, quasi autarke Lebewesen sind, zeigen die Zellen in einem so komplizierten Zellstaat, wie ihn der Mensch darstellt, Entwicklungen und Eigenschaften, die es ihnen erst ermöglichen, bestimmte Spezialaufgaben auszuführen und damit als System und Organ einen integrierenden Bestandteil des Organismus zu bilden. Gleichzeitig aber bestehen zwischen den Einzelzellen regulierende und ordnende, übersummativ Beziehungen als eine harmonische neurohumorale Regulation, die aus den Zellterritorien die Organe und aus der Summe der Organe den Organismus repräsentieren, der sich im Rahmen des Gestalteten und Entwickelten reguliert, erhält, Leistungen vollbringt und schließlich fortpflanzt. Viele dieser Zelleistungen sind beobachtbar und meßbar; sie können sich in einer Weise verändern, die wir als krankhaft bezeichnen; sie sollen, soweit sie im Rahmen unserer derzeitigen klinisch-chemischen Methodik erfaßt und erkannt werden können, hier abgehandelt werden. Zu diesem Zweck ist es notwendig, sich mit dem Zellbegriff als Bauelement auseinanderzusetzen und erst einmal festzustellen, daß auch die Zellen des hochentwickelten menschlichen Organismus trotz aller Spezialfunktionen dennoch bestimmte Zelleigenschaften besitzen, die nun einmal allgemeine Kennzeichen jeder Zelle sind.

Während die älteren Arbeiten über Zellen, vor allem in der Hämatologie und Zytologie, die zu untersuchenden Zellen vor den eigentlichen Untersuchungen gewöhnlich „fixierten“, demnach durch Einwirkung von Wärme oder Chemikalien die Zelleiweiße denaturierten, um färberische oder neuerdings elektronenoptische Strukturdarstellungen vorzunehmen, geht heute das Bestreben dahin, die Lebensstruktur der Zelle zu erforschen, um hieraus ihre Funktionen zu verstehen. Allerdings sei darauf hingewiesen, daß in der Zytologie bereits seit langem einige färberische Verfahren Verwendung finden, die sich bestimmter Fermenteigenschaften bedienen, um durch ihre Wirksamkeit Farbeffekte entstehen zu lassen. In dieser Hinsicht sei die historische „Indophenolblausynthese“ als Oxydasereaktion genannt, die Ausdruck der Einwirkung der Zytochromoxydase ist. Diese Zelleigenschaft ist bereits von EHRLICH [1] beobachtet worden; ferner seien die Peroxydase-reaktion etwa an Leukozyten und die reduktive Bildung des Farbstoffs Formazan

durch Sukzinodehydrogenase aus Triphenyltetrazoliumchlorid erwähnt. Auch die „Vitalfärbung“ der Retikulozyten als Darstellung noch nicht vollständig ausge-reifter Erythrozyten gehört hierher. Was früher nur selten möglich war, etwa durch Anwendung von Dunkelfeld und Polarisationsmikroskopbeobachtung, das Verhalten lebender Zellen zu studieren, ist durch Einführung des Phasenkontrastverfahrens sehr vereinfacht worden. Es bedurfte aber zum Studium der nachweisbaren Zusammenhänge bestimmter Zelleigenschaften mit entsprechenden Zellstrukturen besonderer Verfahren, die vor allem von Physiologen entwickelt wurden. Es sind physikalische Eingriffe, die ohne irreversible Denaturierung des Zelleiweißes die Untersuchung der Zellinhalte erlauben sollen. Hierzu dienen Zentrifugierung und Anwendung hoher Drucke.

Das Zentrifugierverfahren erlaubt eine Schichtung verschiedener Zellbestandteile nach ihrem spezifischen Gewicht. Vor allem besonders geeignete Zellen, wie Protisten, Blutzellen, Zellen von Gewebskulturen oder Eizellen, finden Verwendung. Auf diese Art gelingt es, Kerne, Mitochondrien, Mikrosomen, Grundsubstanz usw. verhältnismäßig leicht zu isolieren (HARVEY [2]).

Man erzielt verschiedene Zellfraktionen, deren Untersuchung Einblicke in die Lokalisation bestimmter chemischer Bausteine und Fermente zuläßt und damit auch die Bedeutung dieser Zellbestandteile im Zellstoffwechsel klarstellt. Bei dem für die Gewinnung der Zellbestandteile notwendigen Zentrifugierverfahren erhält man der Schwere nach, außer dem Zellenbau, der zerstört wird, etwa folgende Fraktionen: 1. Zellkerne, 2. Mitochondrien, 3. Mikrosomen, 4. Zellplasma.

Zellkerne

Durch Anwendung der Methode der Zellkerndarstellung von HOGEBOM, SCHNEIDER und PALLADE [3], die 0,88 m Rohruckerlösung verwenden, gelangt man schließlich (LANG [4]) zu sehr reinen Kernpräparaten, die noch ihre Kernmembran besitzen. Seit langem ist bekannt, daß der Kern der Träger der Erbmasse ist und daß diese bei der Zellteilung in gesetzmäßiger Weise weitergegeben wird. Der Ruhekern zeigt vital keine granulierte Struktur; diese tritt erst dann auf, wenn überlebende Kerne in Säuren oder Salzlösungen gebracht oder mit ultraviolettem Licht bestrahlt werden.

Sowohl der Ruhekern als auch die Chromosomen enthalten während der Zellteilung reichlich Desoxyribonukleinsäure. Diese läßt sich recht leicht mit der FEULGEN-Reaktion nachweisen; auch die Färbung mit Methylgrün und UV-Absorption werden als zum Nachweis geeignet angesehen (LEHMANN [5]). Bei der zytogenetisch begründeten Annahme, daß die Chromosomen auch im Ruhekern als Einheiten enthalten sind, ist es bedeutsam, daß anscheinend die Chromosomen der Ruhekernfragmente in der Hauptsache aus Thymonukleohiston bestehen und infolge des Gehalts an Histon ihre Quellbarkeit besitzen. Nach Entfernung dieser Ruhekernfragmente bleiben in NaCl unlösliche Fäden des sogenannten Residualchromosoms zurück, die Ribonukleinsäuren und ein Nicht-Histonprotein enthalten. Es ist anzunehmen, daß der Thymonukleinsäuregehalt für Kerne einer Art

relativ konstant ist, wobei diploide Kerne doppelt so hohe Werte aufweisen wie haploide (Spermien). Dagegen scheint der Nicht-Histonwert zu wechseln. Das für Bildung und Abbau der Desoxyribonukleinsäure notwendige Ferment, die Desoxyribonuklease der Zelle, befindet sich im Zellkern. Dies hängt offenbar mit der Bedeutung des Zellkerns für die Bildung und Umsetzung der Desoxyribonukleotide zusammen. Nach LANG [4] kommt diese Ribonuklease im Zellkern in vollkommen inaktiver Form vor, die erst durch Zusatz von Mg^{++} -Ionen aktiviert wird; diese Aktivierung könnte durch das Ausmaß der Aufnahme von Mg^{++} in den Zellkern gesteuert werden.

Weiterhin ist ein Inhibitor dieser Desoxyribonuklease bekannt. Im Blut von Tumorträgern konnte LANG [4] keinen Inhibitor für Desoxyribonuklease finden. Die Aktivität der Desoxyribonuklease ist in normalen und malignen Geweben von gleicher Größe. Die Bildung der Desoxyribonukleinsäure ist als Vorgang einer Polymerisation von Nukleotiden und Hydrierung anzusehen. Nach Auffassung von LETTRÉ ist hierbei die Milchsäure als H-Donator von Bedeutung, so daß ihre vermehrte Anwesenheit in der Tumorzelle für die gesteigerte Bildung von Desoxyribonukleotiden sehr bedeutungsvoll und eine Voraussetzung der Zellteilung wäre. Jeder Abbau der Desoxyribonukleinsäure bedarf umgekehrt der Desoxyribonuklease für den Vorgang der Depolymerisation. Der Umsatz der Desoxyribonukleinsäure ist daher eine spezifische Funktion des Zellkerns und fällt anscheinend etwa in die Größe der Mitoserate. Dies würde bedeuten, daß bei Zellteilung und gleicher resultierender Kerngröße der Tochter- und der ursprünglichen Mutterzelle vor der Zellteilung die Kernmasse der Mutterzelle auf den doppelten Wert erhöht werden muß. Bei Entstehung kleinerer Zellkerne, etwa mit Kernhalbwerten der Tochterzellen, wäre dies natürlich nicht erforderlich.

Die Bedeutung der eigenartigen Strukturen der Desoxyribonukleinsäuren muß hervorgehoben werden. Der Aufbau der Desoxyribonukleinsäurekette bedarf der 2-Desoxyribose, der Phosphorsäure und einer basischen Gruppe, wobei es sich gewöhnlich um Adenin und Guanin als Purinbasen sowie Thymin und Zytosin als Pyrimidinbasen handelt. Bei den hochpolymerisierten Desoxyribonukleinsäuren werden Einheiten als Bauelemente verwendet, die als Ketten einen spiraligen Bau besitzen, bei dem die vier basischen Gruppen in der Form zusammentreten, daß eine „lange“ Purinbase einer „kurzen“ Pyrimidinbase gegenüberliegt. Hierbei werden anscheinend Adenin mit Thymin und Guanin mit Zytosin gebunden, wobei die einander gegenüberliegenden Ketten durch Ionenbeziehungen zusammengehalten werden. Es handelt sich um Doppelspiralen, die eine deutliche Neigung haben, Wassermoleküle aufzunehmen. Jede Desoxyribonukleinsäure hat stets einen streng spezifischen Aufbau, und man vermutet, daß sie als eine Art „Prägestempel“ die Spezifität des Aminosäureaufbaus im Eiweiß bedingt. Da sich jede spiralige Desoxyribonukleinsäurekette verdoppeln kann, kommt es damit auch zur Bildung gleicher Prägungseigenschaft der Desoxyribonukleinsäuren in den nach Teilung entstandenen Tochterzellen. Hierin liegt sicher eine der wesentlichen Ursachen der einheitlichen genetischen Funktion im Zellorganismus, wobei das einzelne Gen oder gar Chromosom eine Vielzahl von Schlüsselfunktionen besitzt, die als Allele be-

zeichnet werden. Die Anzahl dieser kann in einem Gen sicher sehr groß sein. Tumorzellen zeigen im Gegensatz zu den Normalzellen Genschäden, die bei der Zellteilung weitervererbt werden. Das bedeutet, daß in Tumorzellen oder auch in präkanzerösen Zellen der Gehalt an Desoxyribonukleinsäure, im Gegensatz zur normalen Zelle, unter Umständen sogar von Zelle zu Zelle, sehr verschieden sein kann. Diese Verschiedenheit von der Normalzelle im genetischen Material wird aber bei der Tumorzelle nach Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben, so daß Genschäden unabhängig von der Art ihrer Entstehung (s. S. 55) bei nachfolgenden Zellteilungen weiter reproduziert werden.

Die zweite Fähigkeit des Zellkerns besteht in Eiweißsynthesen. CASPERSSONS [6] Untersuchungen verlegen in das mit dem Nukleolus verknüpfte Chromatin die Fähigkeit, Substanzen von Eiweißcharakter aufzubauen. Diese bilden unter Anhäufung den Hauptbestandteil der Nukleolen. Die Nukleolengröße gilt daher als guter Index für Protein- und eventuell Ribonukleinsäurebildung. Von diesen Nukleolen gelangen die Eiweißsubstanzen durch Diffusion wahrscheinlich zur Zellkernmembran, an deren Außenseite jedenfalls eine intensive Produktion von Ribonukleotiden stattfindet. Zur gleichen Zeit nimmt die Menge des Zytoplasmas zu (CASPERSSON [6]). Auffallend ist ferner der Mangel an allen der biologischen Oxydation dienenden Enzymsystemen im Zellkern. Nach LANG [4] ist „das Fehlen jeder Sauerstoffaufnahme nach Zusatz von Bernsteinsäure für die Zellkerne so charakteristisch, daß man es als Kriterium für die Reinheit der Zellkernpräparationen verwenden kann“. Dagegen enthält der Zellkern reichlich alle zur Synthese seiner Bausteine notwendigen Fermente, wie Peptidasen, Ribonuklease, Phosphatasen, Lipasen und andere Esterasen, ferner Kathepsin und die erwähnte Desoxyribonuklease. Die von LANG [4] im Zellkern festgestellte Arginase scheint dort gebildet zu werden und inaktiv vorzuliegen. Ebenso scheint dies für die Bildung der Verdauungsenzyme des Pankreas zu gelten, da inaktives Trypsin, ebenso Lipase, auch Amylase, in höheren Konzentrationen im Zellkern gefunden werden als im Zytoplasma. Dies paßt gut zu der Beobachtung der „Sekretgranula“ durch HEIDENHAIN. Die zur Eiweißsynthese und Nukleotidsynthese benötigte Energie gewinnt der Zellkern durch Spaltung energiereicher Phosphatbindungen, die von außen in den Zellkern gelangen.

Vor allem durch elektronenoptische Untersuchungen ist festgestellt worden, daß bei experimenteller Hypoxie der Leber in den zentralen Bezirken des Leberparenchyms schwere Zellschäden entstehen. Diese beruhen auf einem Austreten von Nukleoprotein aus dem Zellkern bei akuter Quellung der Mitochondrien mit Desorientierung der Mitochondrienlamellen und ihrem Zerfall in Bruchstücke. Gleichzeitig treten elektronenoptisch leere, offenbar wassergefüllte Vakuolen im Plasma auf. Es wird angenommen, daß die Vakuolenbildung mit einem Mangel an Phosphatid als Ausdruck der verschlechterten Zellenergielage zusammenhängt, wahrscheinlich durch Phosphatidabbau, so daß der Energie erfordernde Wassertransport aus der Zelle herabgesetzt wird (BÜCHNER [8]).

Mitochondrien

Mitochondrien als „große Partikelchen“ der Zelle mit einem Durchmesser von $0,5\text{--}2\mu$ machen etwa 15—25% der Zellmasse aus. Tumorzellen enthalten weniger Mitochondrien als normale Körperzellen. In den Mitochondrien sind vor allem die Fermente der biologischen Oxydation nachweisbar. Dies gilt für das WARBURG-KEILIN-System, die Sukzinodehydrogenase und die Fermente des Zitronensäurezyklus. Die Mitochondrien scheinen demnach vor allem mit der Energielieferung für die Zelle verbunden zu sein. Als ihre Hauptaufgabe wird die Herstellung energiereicher Phosphatbindungen angesehen. Da in den Mitochondrien eine große Anzahl verschiedener Enzyme vorliegt, wird angenommen, daß sich diese Enzyme in gewissen Systemen und Ordnungen zueinander befinden, wodurch der Ablauf bestimmter Kettenreaktionen wesentlich erleichtert und gerichtet wird.

LEUTHARDT [7] konnte zeigen, daß Blockierung der Ribonukleinsäure durch Anfärbung mit basischen Farbstoffen bestimmte Leistungen der Mitochondrien z. B. die Zitrullinsynthese verhindert. Dies weist darauf hin, daß Ribonukleotide an der Ordnung der Enzyme in den Mitochondrien beteiligt sind (LANG [8]). Hierfür sprechen auch elektronenoptische Befunde.

Die einzelnen Enzyme sind in den Mitochondrien ganz verschieden entfernbar und störrisch, sowohl durch physikalische als auch durch chemische Einwirkungen. Ferner haben aus den Mitochondrien herausgelöste Fermente teilweise andere Eigenschaften als im Verband des intakten Systems.

Von großer Bedeutung in den Mitochondrien scheint das „Zyklophorasesystem“ zu sein. Mit seiner Hilfe (GREEN, DOOMIS, AUERBACH [9]) können Fettsäuren, desaminierte Aminosäuren, Brenztraubensäure und andere Substrate zu Wasser und CO_2 oxydiert werden. Das System besteht nach LANG [4] aus gewaschenen Partikeln der Zelle mit einem Zusatz von PO_4 , Mg^{++} , ATP, Zytochromen und einer katalytisch wirkenden kleinen Menge irgendeines Gliedes des Zitronensäurezyklus (Apfelsäure, Fumarsäure, α -Ketoglutarinsäure). Durch Eingriffe, die zur Änderung der Struktur der Mitochondrien führen, wird das Zyklophorasesystem inaktiviert (HARMANN [10]). Neben der Oxydation sind noch weitere Reaktionen in den Mitochondrien nachgewiesen, wie Hippursäuresynthese, Zitrullinbildung aus Ornithin, Bildung von Asparaginsäure aus Glutaminsäure, Glutaminbildung, Aneurinphosphorylierung zur Kokarboxylase u. a.

Eine Mitochondrien-„Membran“ dürfte vorhanden sein; Mitochondrienvermehrung in der Zelle kann anscheinend unabhängig von der Zellteilung zumindest krankhafterweise erfolgen. So wies LEINER darauf hin, daß sich „Mitochondrien unabhängig von der Kernteilung wild vermehren können“. Andererseits weiß man aus Filmaufnahmen, daß bei der Zellteilung jede der beiden Tochterzellen ungefähr die Hälfte der Mitochondrien enthält.

Mikrosomen

Mikrosomen oder submikroskopische Partikelchen sind durch auffallend hohen Lipoidgehalt gekennzeichnet. Sie enthalten etwa 40% der Trockensubstanz an

Lipoiden; davon sind etwa zwei Drittel Phosphatide. Die Verteilung der Fermente in ihnen ist von der in den Mitochondrien verschieden. So sind manche Hydrolasen in den Mikrosomen in großer Menge enthalten. Ferner scheinen sie für die Eiweißsynthesen große Bedeutung zu haben, für die jedoch die notwendige Energie von den Mitochondrien geliefert wird.

Das Zytoplasma

Das partikelfreie Zytoplasma besitzt etwa 40% des gesamten Zelleiweißes und etwa 30% des Zellribonukleotidgehalts. Zellplasma enthält vor allem die für die Glykolyse wichtigen Enzyme. Die Fermentmenge im Plasma an glykolytischen Enzymen beträgt etwa 80—90% der gesamten Glykolysefermente der Zelle (LANG [4]). Es scheint, daß die im Zytoplasma befindlichen Enzyme nicht durch bestimmte Strukturen fixiert sind, sie demnach als Lyoenzyme vorliegen. Im Gegensatz zum Kernverhalten, das durch den Besitz der Desoxyribonukleinsäure im entsprechenden Nukleoproteid gekennzeichnet ist, enthält das Zytoplasma Ribonukleoproteide mit Ribonukleinsäuren; dafür fehlt die Desoxyribonukleinsäure im Plasma. Ribonukleinsäuren können auch im Zellkern vorkommen, anscheinend allerdings nur dann, wenn die Kerne ein Kernkörperchen besitzen und auch nur zu diesem Zeitpunkt (FELIX [11]).

Die Gesamtheit der zytoplasmatischen basophilen Strukturen, das *Ergastoplasma* verschwindet in hungernden Zellen fast vollständig und wird bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung in spezifischer Weise verändert. Die Regeneration vollzieht sich vorwiegend im Kontakt mit den Mitochondrien (BERNHARD [12]).

Das Verhalten von Desoxyribonukleinsäure ist im Vergleich zu anderen Nukleinsäuren durch eine unterschiedliche Färbbarkeit gekennzeichnet. Desoxyribonukleinsäure ergibt 1. die FEULGEN-Reaktion: Fuchsin-schweflige Säure wird nach kurzer Hydrolyse gefärbt. Dieses Verfahren läßt sich an üblichen Ausstrichpräparaten gut demonstrieren; 2. bei Einwirkung eines Gemischs von Methylgrün und Pyronin wird der desoxyribonukleinsäurehaltige Anteil grün gefärbt, der ribonukleinsäurehaltige rot (POLLISTER und RIS [13]). Ferner läßt sich die Spezifität der Nukleasen zum Nukleinsäureabbau verwenden. LAVES [14] konnte im Harn des Menschen Ribonuklease nachweisen, welche die Kerne von neutrophilen Leukozyten, aber nicht die der Lymphozyten, Monozyten, Plasmazellen, Megakaryozyten oder eosinophilen und basophilen Leukozyten angreift.

Die Zellmembran

Es ist nachgewiesen, daß die Zellen eine Zellmembran besitzen. Eine Membranbildung ist aber auch im Zellinneren und in der Kernmembran vorhanden und als Mitochondrienmembran erkennbar. Elektronenoptische Aufnahmen zeigen diese doppelt konturierten Membranbildungen.

Der komplizierte Aufbau dieser Zellmembranen weist bereits darauf hin, daß die für das Zelldasein notwendigen Austauschvorgänge zwischen Innen- und Außenmilieu, denen diese Membranen entgegenstehen, nicht durch einfache physikalische

Vorstellungen erklärt werden können. Dabei stellte man fest, daß diese Membranen von wasser- und lipoidlöslichen Substanzen durchwandert werden können, wobei allerdings die Molekulargröße der Substanzen einen die Durchwanderungsfähigkeit begrenzenden Faktor darstellt. Bei der Glomerulummembran ist das begrenzende Molekulargewicht auf etwa 70000 anzusetzen. Demnach kann Hämoglobin mit 68000 die Membran passieren, weit größere Moleküle, vor allem Globuline, jedoch nicht. Die biologischen Membranen stellen nach unserer Vorstellung demnach semipermeable Membranen dar. Für Nukleoproteide ist daher die Zellmembran offenbar nicht durchlässig (LEIBMANN und HEIDELBERGER [15]).

Schon früher wurde festgestellt, daß im Zellinneren eine andere Elektrolytzusammensetzung nachweisbar ist als in dem die Zellen umgebenden Milieu, wobei vor allem auf das quantitative Vorhandensein des Natriums und Kaliums hinzuweisen ist. Man versuchte dies so zu erklären, daß man die Anwendung des DONNAN-Gleichgewichts für diese Auffassung heranzog. DONNAN-Gleichgewichte bilden sich dann aus, wenn zu beiden Seiten einer semipermeablen Membran Ionen vorhanden sind, von denen ein Teil nicht diffusibel ist. Das Gleichgewicht wird dann erreicht, wenn zu beiden Seiten der Membran elektrische Neutralität vorherrscht. Ist ein nicht diffusibles elektrisch geladenes Protein vorhanden, so wird dies die Verteilung der diffusiblen Ionen in der Weise beeinflussen, daß es entgegengesetzt geladene Ionen zu sich herüberzieht. Das entstehende Gleichgewicht wird zu einer ungleichen Verteilung der Ionen führen. Das entstehende Gleichgewicht der diffusiblen Ionen entspricht der Gleichung

$$\frac{\text{Anionen diff. l}}{\text{Anionen diff. r}} = \frac{\text{Kationen diff. r}}{\text{Kationen diff. l}}$$

Damit ist eine Potentialdifferenz zwischen beiden Seiten geschaffen, die dem Logarithmus dieses Verhältnisses proportional ist. Ist das Verhältnis 1:10, dann beträgt die Potentialdifferenz bei 19°C nach NERNST 58 Millivolt.

Die Anwendung der DONNAN-Gleichgewichte auf die eigenartigen Elektrolytdifferenzen zwischen Zellinnenmilieu und Zellaußenmilieu haben aber keine Erklärung der für die Funktion der Zellen notwendigen Unterschiede ergeben. Man hat deshalb in neuerer Zeit eine Anzahl von Vorstellungen zum Verständnis dieser Vorgänge entwickelt, auf die auf Seite 254 einzugehen ist.

Zellfermente

Von größter Bedeutung für die Zellfunktionen sind Besitz und Verhalten ihrer Enzyme. Ein großer Teil der Stoffwechselvorgänge im menschlichen Organismus geschieht über enzymatische Reaktionen, die teils passiv durch Substratbewegungen erfolgen, teils aber auch über neurohumorale Mechanismen aktiv und regulativ beeinflußt werden können.

Die Ausrüstung der Einzelzellen mit Enzymen ist für Gewebe und Organe je nach ihren spezifischen Zelleistungen verschieden; andererseits aber haben alle Zellen des menschlichen Organismus gewisse Fähigkeiten enzymatischer Natur gemeinsam, die sie als Grundbedingung ihrer Existenz benötigen, wenn sie irgend-

welche Leistungen ausführen sollen, danach zellvitale Fermentfunktionsketten, deren Schädigungen mehr oder minder schwerwiegende Folgen für Funktion der Zellteilung, Zelleistung oder gar für die Existenz der Zelle selbst hervorrufen. Einige dieser Vitalfunktionen, wie Zellatmung, Zitronensäurezyklus, Nukleoproteidsynthese, Bildung energiereicher Bindungen u. a., sind bekannt, die Bedeutung anderer, wie Glykolyse, Lipoidsynthesen u. a., im Ausmaß der Störungsmerkmale nur teilweise. Fermente mit diesen Funktionen werden von den Zellen selbst gebildet, wobei manche Organzellen Bildungsleistungen vollbringen, die ganz erstaunlich sind. Das beweisen z. B. die Bildung und Abgabe der Fermente in den Verdauungsdrüsen. Es wird geschätzt, daß bei jungen stoffwechselaktiven Zellen fast das ganze Zelleiweiß als Enzymeiweiß vorliegen kann (VIRTANEN [16], VIRTANEN und WINKLER [17]), doch dürften diese Werte dadurch zu hoch berechnet sein, daß manche Katalysen nicht proteingebunden sind und weiterhin manche Enzymproteine nicht nur eine, sondern mehrere enzymatische Wirkungen ausüben könnten.

Ferner ist festzustellen, daß der Gehalt an Enzymen in den Zellen, insbesondere derer der biologischen Oxydation, wesentlich größer ist, als es für den Stoffwechsel an sich erforderlich wäre. So ist der Gehalt an Fermenten der Oxydation im Muskel und im Herzen um etwa zwei Zehnerpotenzen höher, als er nach den an Organschnitten in vitro gemessenen Umsätzen zu vermuten wäre. Demnach stellen für die üblichen Stoffwechselreaktionen offenbar die entsprechenden Enzymkonzentrationen kaum den diese begrenzenden Faktor dar, sondern andere Umstände. Ferner ist bekannt, daß der Fermentgehalt der Zellen als Ausdruck der zellulären Anpassung an veränderte Bedingungen ebenfalls verändert werden kann. Hierfür sind neurohumorale Einflüsse wichtig. Aber auch Zellschäden, Regeneration und Reparation können das zelluläre Fermentgefüge tiefgreifend verändern. Substratzuführung, vor allem übermäßige Zufuhr, oder Mangel an Nährstoffen sind zweifellos Faktoren, welche die Fermentkonzentrationen in den Zellen erheblich beeinflussen können. Die Fermentsynthese geschieht ebenso wie ihr Abbau in der Zelle und hat wegen der Proteinnatur der Enzyme enge Beziehungen zum Eiweißstoffwechsel und Abhängigkeiten von diesem. Nährstoffverminderung, Unterernährung und falsche Ernährung können sich demnach zellulär als Enzymverminderungen, gegebenenfalls auch als Fermentschäden auswirken und schließlich so zum klinischen Problem werden, was in Zeiten allgemeiner oder individueller Mangelernährungen immer wieder zu beobachten ist. Die hierbei entstehenden Sofortmängel, z. B. Mangel an Fermenten im Verdauungskanal, und Schäden können aber auch noch zu Spät- und Dauerschäden führen, die als erworbene Fermentschäden, Regulations- und Verhaltensweisen den Organismus entsprechend belasten und verändern. Klinisch kann die Grundumsatzverminderung bei länger andauernder chronischer Unterernährung, wie sie WACHHOLDER [18] beschrieb, nicht nur als günstiges Anpassungszeichen an die verminderten Umsetzungen aufgefaßt werden; denn gerade dem Kliniker sind die Schäden im Magen-Darm-Kanal sowie Leber- und Immunitätsschäden mit den entsprechenden Änderungen der Infektionsabwehr aus den Zeiten der chronischen Dystrophie deutlich vor Augen!

Es ist demnach vom Standpunkt des Klinikers in bezug auf die Fermentanpassung bei chronischer Dystrophie oft schwer zu entscheiden, wo der Nutzen aufhört und wo der Schaden beginnt. Experimentell liegen bereits Untersuchungen vor, die zeigen, daß Mangel an bestimmten Aminosäuren, wie Tryptophan und Methionin, die zelluläre Fermentmenge ungünstig beeinflussen kann. Dies ist aber an der Rattenleber bei Hunger und Eiweißmangel für verschiedene, aber nicht alle Enzyme, wie Xanthinoxidase, d-Aminosäureoxydase, Sukzinatoxydase u. a., bekannt. Es wird vermutet, daß vor allem Methionin und Tryptophan für die Synthese derartiger Fermente erforderlich sind. Antagonisten natürlicher Aminosäuren, z. B. Äthionin als Antagonist des Methionins, ebenso Fluorphenylalanin können statt Tyrosin Fermentsynthesen hemmen. So wird durch Äthionin die Tryptophanperoxydase (LEE und BIOCH [19]) gestört, und Fluorphenylalanin als Antagonist des Phenylalanins und Tyrosins hemmt bei Hefe die Entstehung des Enzymsystems der Galaktosevergärung, das sie sonst auf Galaktose enthaltendem Nährboden bildet (HARVORSEN und SPIEGELMANN [20]).

Auch Vermehrung der Zellfermente sind bekannt, wobei die Geschwindigkeit der Bildung und Zerstörung der einzelnen Fermente wegen ihres Eiweißcharakters verschieden, im allgemeinen aber größer ist als die des „Residualproteins“.

So wird der Zytochromumsatz im Organismus auf 13% geschätzt, während der des Hämoglobins kaum 1% täglich erreicht.

Nach heutiger Auffassung ist der Fermentbesitz des Individuums von den Erbfaktoren, den Genen, abhängig, so daß hier eine der wichtigsten Ursachen der individuellen und artgebundenen zellulären Verschiedenheiten sowie vor allem auch der individuell verschiedenen Reaktionsweisen zu suchen wäre. Es bestehen demnach zwischen Genen und Fermenten Beziehungen, die zu der Behauptung geführt haben, daß jedes Gen für den Wirkungsgrad eines bestimmten Ferments verantwortlich ist (HOFFMANN-OSTENHOFF [21]).

Hierfür kommen nach BUTENANDT drei Möglichkeiten der Wirkung in Frage:

1. das Gen besitzt die Eigenschaften des Ferments und katalysiert die genabhängige Reaktion;
2. das Gen produziert das Ferment direkt oder indirekt;
3. das Gen bildet nicht selbst das Ferment, sondern beeinflußt die Aktivität des Enzyms als Aktivator oder Inhibitor.

Während die heutige Auffassung eher die ist, daß keinesfalls Gene die Eigenschaften des Ferments selbst haben, ist noch nicht entschieden, ob das Gen selbst mit der Bildung des Ferments ursächlich verknüpft ist oder nur dessen Tätigkeit beeinflußt und beispielsweise Stoffwechselreaktionen hemmen kann. Es ist denkbar, daß beide Möglichkeiten bestehen.

Gerade die menschliche Stoffwechselpathologie bietet eine Fülle von Beobachtungen, die auf enge Beziehungen zwischen dem Auftreten von Stoffwechselstörungen und der Vererbung im Sinne der Genschäden hinweisen.

Dies sind bei Störungen im Aminosäurestoffwechsel die Alkaptonurie (s. S. 182) und die Phenylketonurie (s. S. 181) ebenso der Albinismus (s. S. 176) u. a. BUTE-

NANDT hat eine derartige Genwirkkette bei der Pigmentbildung von Insekten geklärt und gezeigt, daß bei der Mehlmotte *Ephestia kühniella* die Pigmentbildungen der Wildform durch Ommochrome (s. S. 194) hervorgerufen werden, die aus Tryptophan entstehen. Der Vorgang erfolgt derart, daß aus Tryptophan Kynurenin, dann 3-Oxykynurenin und schließlich die Ommochrome auftreten.

Es konnte gezeigt werden, daß die Pigmentbildung durch Spontanmutation eines einzigen Gens „a⁺“ in „a“ aufgehoben wird. Hierdurch entsteht z. B. eine pigmentlose homozygote Mehlmottenrasse. Diese pigmentlosen Tiere konnten durch Extrakte aus der Wildform in die Pigmentform mit Ommochrombildung übergeführt werden. Der hierfür erforderliche Stoff war mit Kynurenin identisch. Demnach besteht offenbar hier die Bedeutung des Gens „a⁺“ darin, daß die Anwesenheit des Gens für die Umwandlung des Tryptophans in Kynurenin notwendig ist. Ähnlich konnte auch für die Genwirkung „v⁺“ bei der genetisch so viel verwendeten Taufliege *Drosophila melanogaster* gezeigt werden, daß die dunkelrote Augenfarbe der Wildrasse durch Genmutation von „v⁺“ zu „v“ stark vermindert wird.

Auch bei *Drosophila* wurde die Pigmentbildung durch Kynurenin normalisiert. Es zeigte sich hier aber, daß noch ein weiteres Gen „cn⁺“ existierte, das als Allel „cn“ ebenfalls die Pigmentbildung der Ommochrome verhindert. Diese Störung ließ sich jedoch nicht durch Kynurenin, sondern nur durch 3-Oxykynurenin beheben, so daß hieraus die Bedeutung des Gens „cn⁺“ für die Umbildung des Kynurenins in 3-Oxykynurenin durch das spezifische Ferment hervorging. Ähnlich weiß man von *Neurospora-crassa*-Mutanten, daß bei ihnen verschiedene Stufen in der Bildung von Nikotinsäure aus Tryptophan blockiert sein können. Durch Untersuchungen an Mutanten von *Neurospora crassa*, dem Roten Brotpilz, der die Fähigkeit besitzt, als Wildstamm bei Gabe von anorganischen Salzen und Biotin, einer Kohlenstoffquelle und Zucker, alle anderen ihm notwendigen Substanzen zu bilden, gelang es, in den biologischen Aufbau von Aminosäuren Einblick zu erhalten. Es zeigte sich auch hier die Verknüpfung der Syntheseleistungen mit den Genen, so daß bei bestimmten Mutanten die Aminosäuresynthese auf einer für diese spezielle Mutante spezifischen Stufe stehen blieb.

Gleichzeitig konnte auf diese Art auch der Syntheseweg für Methionin geklärt werden. Es wurde festgestellt, daß bei *Neurospora* Homoserin gemeinsamer Vorläufer von Methionin und Threonin ist, so daß eine Neurosporamutante, die in der Bildung von Methionin und Threonin gestört ist, sowohl Threonin als auch Methionin zusätzlich zum Wachstum benötigt.

Für die individuelle Fermentdifferenzierung in den Zellen kommt neurohumoralen Faktoren große Bedeutung zu; die Art der Beeinflussung ist aber oft noch recht unbekannt. Immerhin sei auf den Entkoppelungsmechanismus des Thyroxins hingewiesen (s. S. 152). Es ist ferner bekannt und für die Ausbildung und Auswirkung der lebenden Zellorganisation von entscheidender Bedeutung, daß der Organismus zellulär-fermentativer Anpassung fähig ist; einer solchen enzymatischen Anpassung sind allerdings durch die genetischen Grundlagen Grenzen gesetzt, die nicht überschritten werden können. Innerhalb dieser ist aber eine bisher nicht