

## Abhandlungen

# Neuere Untersuchungen über die Bluteiweisskörper des Menschen<sup>1)</sup>

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Zürich (Prof. Dr. W. LÖFFLER)

## A. Physikalisch-chemische Grundlagen

Von

CH. WUNDERLY (Zürich)

(Mit 2 Abbildungen im Text)

Wenn wir die Methoden übersehen, mit welchen im klinisch-chemischen Laboratorium das Blut der Patienten untersucht wird, so können wir feststellen, dass zur Bestimmung etwa des Blutzuckers, oder des Serumeisens, oder des Serum-Calciums eine Methode den übrigen vorgezogen wird und zur Ausführung gelangt. Ganz anders beim Bluteiweiss; dort gibt man sich nicht damit zufrieden, nur dessen Gehalt zu bestimmen, sondern man hat noch besondere Methoden entwickelt, welche es gestatten, seine Zusammensetzung, insbesondere seinen Lösungszustand näher zu charakterisieren. Denn noch wichtiger als die Schwankungen im Gehalt, sind für den Arzt die Schwankungen im gegenseitigen Verhältnis der verschiedenen Eiweissfraktionen, aus welchen das Bluteiweiss sich zusammensetzt. Die Eiweissfraktionen haben alle das Gemeinsame, dass ihre Teilchen ein sehr hohes Molekulargewicht besitzen und infolgedessen nicht mehr echt gelöst sind, sondern in der Blutflüssigkeit kolloid gelöst. Das heisst, wir haben ein System vor uns, dessen Oberflächenenergie nicht mehr verschwindend klein ist gegenüber seiner Volumenergie. Um diese Tatsache besser zu veranschaulichen, wollen wir einige biologische Oberflächen des menschlichen Organismus vergleichen. Es besitzen die Glomeruli der Nieren eine Oberfläche von ca. 2 m<sup>2</sup>, die Lungen von ca. 150 m<sup>2</sup>, die roten Blutkörperchen von ca. 3000 m<sup>2</sup>, aber das Bluteiweiss eine solche von 140 000 m<sup>2</sup> (= 14mal die überbaute Oberfläche des Hauptgebäudes der E.T.H.). Wenn wir uns vorstellen, dass diese riesige Oberfläche ständig an allen Stellen des Organismus, wo der Blutkreislauf hingelangt, ihre mannigfaltigen Funktionen ausüben kann, dann wird uns klar, dass erstens der Organismus ein eminentes Interesse besitzt, die Zusammensetzung des Bluteiweisses konstant zu halten und dass ferner irgendwelche Organerkrankungen sich mehr oder weniger stark abbilden müssen in einer entsprechenden Veränderung eben dieser Zusammensetzung. Die zweckentsprechende Charakterisierung der Blutproteine, die

<sup>1)</sup> Vortrag in der Naturforschenden Gesellschaft Zürich vom 18. 2. 46.

in einer Weise zu geschehen hat, dass sie für den Mediziner möglichst aufschlussreich ist, bildet deshalb eine der interessantesten Aufgaben der angewandten Kolloidchemie.

Für das Verständnis der Mechanik dieser Eiweissmethoden ist es notwendig, auf die Zusammensetzung des Bluteiweisses kurz einzugehen. Seine Unterteilung geht auf HAMMARSTEN zurück, der 1873 gezeigt hat, dass je nach der Konzentration des zugesetzten Neutralsalzes, aus der Blutflüssigkeit verschiedene Fraktionen des Eiweisses ausgefällt werden. Auf diese Weise lernte man die beiden Fraktionen Albumin und Globulin kennen, und zwar zeigte es sich, dass Globulin bereits bei einer Halbsättigung mit Ammoniumsulfat gesamthaft ausgefällt wird, während Albumin im Filtrat bestimmt werden kann. Seither sind zu diesen Löslichkeitsunterschieden weitere Messwerte hinzugekommen. So in erster Linie durch die von SVEBERG in Schweden entwickelte Ultrazentrifugation. Die heute gebräuchlichen Schwerefelder sind bis 400 000 mal so gross wie dasjenige der Erde. Die Molekulargewichte von Proteinen werden entweder bestimmt, durch die Kombination der Sedimentationsgeschwindigkeit und der Diffusion oder aus dem Sedimentationsgleichgewicht berechnet wie es sich einstellt nach etwa dreistündiger Zentrifugation. Eine weitere Möglichkeit um das Molekulargewicht zu bestimmen bietet die Messung des kolloid-osmotischen Druckes, nur müssen die Zellen so gebaut sein, dass sie die Messung sehr kleiner Drucke erlauben. Für die Bestimmung der eigentlichen Grössendimensionen der Proteinteilchen sind wichtig geworden: die Messung der Viskosität, der Strömungsdoppelbrechung in der rotierenden Trommel wie sie von Prof. SIGNER in Bern entwickelt wurde, dann der Diffusion durch Membranen von bekannter Porenweite, sowie dem Strömungswiderstand in Kapillaren. Die angeführten Methoden geben zumeist nur relative Werte, und erst die Kombination der Ergebnisse erlaubte zu gut fundierten Angaben zu gelangen. Überhaupt lässt sich sagen, dass die Eiweissforschung jeweils dann entscheidend weiter gekommen ist, wenn es gelang, die auf verschiedensten Wegen gewonnenen Messwerte zueinander ins richtige Verhältnis zu bringen.

Tab. 1

## Vergleich der Molekulargewichte und Abmessungen

	Molekulargewicht	Länge m $\mu$	Teilchen Durchmesser (max.) m $\mu$	Verhältnis
Serum-Albumin	69 000	15	4	1 : 4
Serum-Globulin ( $\gamma$ )	156 000	32	4	1 : 8
Fibrinogen	500 000	90	3	1 : 30
Maul- und Klauenseuche-Virus			8—12	
Tabakmosaikvirus			33	
Rotes Blutkörperchen			8600	

Vom Serum-Albumin sind in der Blutflüssigkeit etwa 5 g/% enthalten, vom Globulin etwa 2—3 g/% und vom Fibrinogen nur etwa 0,1—0,4 g/%. Das letztere ist bedeutsam für die Gerinnungsvorgänge. Es besitzt schon ein recht grosses Molekulargewicht von rund  $\frac{1}{2}$  Million. Da die Fibrinogenteilchen ein Achsenverhältnis haben von 1 : 30, zählt man sie zu den Fadenmolekülen und systematisch in die Gruppe der Gerüsteiweisse. Die Teilchenformen von Albumin und Globulin sind angenähert Rotationsellipsoide,

dementsprechend erhöhen sie die Viskosität der Lösungen viel weniger wie die stark asymmetrischen Fibrinogenteilchen. Daraus erklärt sich, dass eine Blutersatzflüssigkeit, welche dieselbe Viskosität haben soll wie Blut, vom Fibrinogen nur 2 % zu enthalten braucht, oder vom Globulin 15 %, oder vom Albumin 25 %. Von dieser Tatsache ist in grossem Umfang Gebrauch gemacht worden bei der Bereitstellung von Blutersatzflüssigkeiten für den Armeebedarf.

Die Besprechung der einzelnen Methoden zur Charakterisierung der Blutproteine möchte ich mit derjenigen beginnen, welche die weitaus grösste Verbreitung gefunden hat: die Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen. Ihre Wichtigkeit können sie daraus ableiten, dass im Durchschnitt der letzten 5 Jahre vor dem Krieg jeden dritten Tag in der medizinischen Fachliteratur eine Arbeit erschienen ist über die Senkungsreaktion. Zu ihrer grossen Verbreitung hat ihre überaus einfache Technik viel beigetragen. Man gibt in entsprechend graduierte Röhrchen etwas gerinnungshemmende Substanz, mischt dieselbe gut mit einigen cm<sup>3</sup> Patientenblut und wartet nun ab, wie die geformten Blutbestandteile, in erster Linie die roten Blutkörperchen, sich absetzen.

In geeigneten Zeitabständen, etwa alle Halbstunden, liest man die Senkung in mm auf den graduierten Röhrchen ab und gewinnt so ein Bild des Senkungsablaufes. Der Ablauf des normalen menschlichen Blutes gibt eine fast horizontale Kurve. Selbst nach 2 Stunden beträgt die Senkung nur wenige mm. Entsprechend der Isostruktur des normalen Blutes sind die Proteine so im physiologischen Gleichgewicht, dass keine stärkere Agglomeration der roten Blutzellen stattfindet. Sowie aber die Globuline oder gar das Fibrinogen krankheitshalber zugenommen haben, sehen wir den Senkungsablauf sofort entsprechend beschleunigt. Obwohl also diese Fraktionen, das Globulin wie das Fibrinogen, die Gesamtviskosität des Systemes erhöhen und dadurch eigentlich die Sedimentation der Blutkörperchen verlangsamen sollten, überwiegt doch der Einfluss der von ihnen verstärkten Agglomeration.

Denken wir uns diese weiter sehr verstärkt, so gelangt man zu der Erscheinung, welche man Agglutination benannt hat. Sie gehört bereits in den Bereich der serologischen Reaktionen, da für ihren Ausfall das Vorhandensein spezifisch gerichteter Globuline ausschlaggebend ist, während die Senkungsreaktion durchaus unspezifischen Charakter trägt.

Unser Beitrag zu der Mechanik der Senkungsreaktion bestand in Modell-senkungen, welche durch chemisch genau bekannte Polysaccharide und Polynukleinsäuren erzeugt wurden. Die Auslegung der Resultate wurde uns erleichtert durch die neuen Anschauungen über die submikroskopische Struktur der Proteine, wie sie unser verehrter Präsident, Herr Prof. Frey-Wyssling, entwickelt hat.

Nachdem wir die Senkungsreaktion kennengelernt haben, wollen wir uns einer Reaktion zuwenden, welche wir vor fünf Jahren als Nephelo-

gramm-Methode an der Klinik eingeführt haben. Sie basiert auf der Beobachtung von WELTMANN (1931), dass beim Erhitzen von aliquoten Teilen von Serum mit einer Verdünnungsreihe von  $\text{CaCl}_2$ -Lösungen in einem Teil der Röhrrchen die Serumproteine vollständig ausgeflockt werden. In den restlichen Röhrrchen dagegen treten nur mehr oder weniger starke Trübungen auf. Wir haben diese Trübungen filtriert, dann im Stufenphotometer von Zeiss mit Einrichtung für Trübungsmessung absolut bestimmt und erhalten dabei mit Normalserum die folgende Kurve (s. Abb. 2 der nachfolgenden Arbeit WUHRMANN's):

Auf der Abszisse sind die Konzentrationen der  $\text{CaCl}_2$ -Verdünnungen eingetragen und auf der Ordinate die relativen Trübwerte, also die Ergebnisse der Trübungsmessung im Stufenphotometer. Die Kurven zeigen ihnen, dass der Schwellenwert der Flockung des Normalserums bei den Röhrrchen 5 und 6 liegt. In der Folge der physiologischen Schwankungsbreite muss man auch dem Normalserum einen gewissen Spielraum einräumen. Ist das Patientenserum pathophysiologisch verändert, so wandert der Schwellenwert zumeist nach links oder rechts, ebenso verläuft die Kurve in solchen Fällen im allgemeinen weniger hoch. Wir sind somit imstande, durch die exakte Auswertung einer Flockungsreaktion die Variation eines Kurvenpunktes nach vier Seiten hin zu beobachten, dadurch wird das Nephelogramm besonders aufschlussreich. Eine Laborantin kann bis zu einem Dutzend Nephelogramme im Tag bearbeiten, aber die Methode ist doch in erster Linie geeignet, um zentral im Laboratorium einer Klinik ausgeführt zu werden.

Für den praktischen Arzt ist sie bereits zu zeitraubend und setzt eine kostspielige optische Einrichtung voraus. Da für die Ausführung eines Nephelogrammes nur etwa  $1\text{ cm}^3$  Serum gebraucht wird, eignet es sich gut zur mehrfachen Wiederholung in geeigneten Zeitabständen. Wie im nachfolgenden Referat gezeigt wird, vermittelt die so entstehende Kurvenschar eine getreue Darstellung des Krankheitsablaufes, insoweit sich dieser im Blutserum spiegelt.

Als unspezifische Flockungsreaktion gibt uns das Nephelogramm nicht weiter Auskunft über die quantitative Zusammensetzung des Bluteiweisses. Diese Einsicht gewinnen wir auf Grund der Löslichkeitskurve. Einer Anregung EDWIN COHN's folgend haben die englischen Forscher BUTLER und MONTGOMERY 1932 das Fällungsvermögen verschieden konzentrierter Kaliumphosphatlösungen am Bluteiweiss geprüft. Nun weiss man, dass die kolloiden Zustandsänderungen der Eiweißstoffe bei solchen Fällungen kein einfach definierter Vorgang ist. Dadurch war es notwendig, nicht nur die Konzentrationen von Blutplasma und Kaliumphosphat genau konstant zu halten, sondern ebenso das pH, die Temperatur und die Zeit. Erst nachdem alle diese Faktoren genau festgelegt waren, konnte man damit rechnen, reproduzierbare Kurven zu erhalten. 1938 haben WUHRMANN und LEUTHARDT die Methode an der Zürcher Klinik eingeführt.

Die Abb. 5 der nachfolgenden Arbeit WUHRMANN's zeigt die Löslichkeitskurve eines normalen Blutplasma. Auf der Abszisse sind die Phosphatkonzentrationen  $0,4$ — $3,0\text{ Mol/L H}_3\text{PO}_4$  vermerkt, welche von links nach rechts zunehmen. Sie sind so abgestuft, dass 32 verschiedene Konzentrationen vorrätig gehalten werden. Mit diesen Lösungen von pH  $6,5$  fällt man in Fläschchen 32 aliquote Proben von Blutplasma. Dazu werden die Fläschchen wäh-

rend 16 Stunden im Thermostat bei 25° C langsam bewegt. Die entstehenden Eiweissniederschläge werden auf harten Papierfiltern abgetrennt und im Filtrat nach Kjeldahl der Stickstoff bestimmt. Man misst also die Eiweissmenge, welche bei der betreffenden Kaliumphosphatkonzentration noch löslich geblieben ist, und nennt deshalb die Kurve: Löslichkeitskurve. Als Ordinaten sind die mg/% Stickstoff eingetragen, wie sie sich aus diesen Kjeldahl-Bestimmungen ergeben.

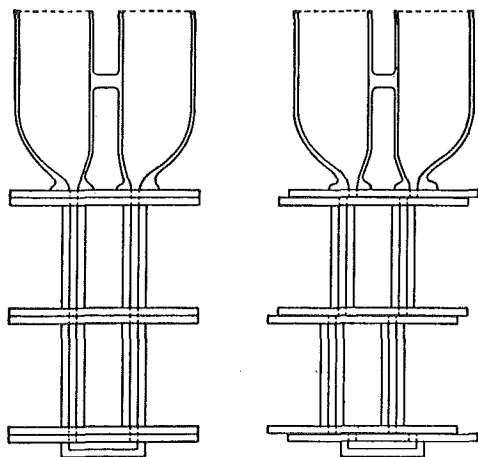
Da stets 32 verschiedene Fällungen vorgenommen werden, ist die Kurve durch ebenso viele Punkte gestützt. Obwohl dies viel Arbeit erfordert, ist es notwendig, um die charakteristischen Unstetigkeiten der Gesamtkurve hinlänglich genau festzulegen. Aus der Kurve lässt sich ersehen, wie die kleinsten Phosphatkonzentrationen die Eiweissfraktion ausfällen, welche man als Fibrinogen bezeichnet. Die Löslichkeitskurve wird ja im Blutplasma ausgeführt, das sich vom Blutserum dadurch unterscheidet, dass es noch das Fibrinogen enthält. So ist auch die Blutsenkung eine Reaktion im Blutplasma, dagegen das Nephelogramm eine solche im Blutserum. Durch eine einfache Umrechnung gelangt man von den Stickstoffwerten der Ordinaten zu den Eiweissproduzenten. Wir finden so als Mittelwerte für das Normalplasma 4,1 g/% Albumin, 2,4 g/% Globulin und 0,1—0,4 g/% Fibrinogen. Im Laufe der Untersuchungen hat sich ferner gezeigt, dass im Gebiete der Fällungsgrenze von Fibrinogen und Globulin besonders labile Proteine enthalten sind. Treten diese krankheitshalber vermehrt auf, so wird nach WUHRMANN und LEUTHARDT die Takata-Reaktion, welche eine Flockungsreaktion ist, stets positiv gefunden. Ähnliche Resultate ergab auch die von WUNDERLY und WUHRMANN 1945 eingeführte Cadmium-Reaktion im Blutserum. Für ihre Ausführung werden zu 0,4 cm<sup>3</sup> des Patientenserums 4 Tropfen einer 0,4prozentigen Cadmiumsulfatlösung zugesetzt und nach 5 Minuten beobachtet, ob eine Trübung aufgetreten ist. Die überaus einfache Technik dieser Labilitätsprobe dürfte sie in der Praxis, etwa neben der Blutsenkungsreaktion, rasch einführen. Wenn wir auf der Löslichkeitskurve die Eiweissfraktionen so sauber getrennt sehen, dann darf uns das nicht zu der Vorstellung verleiten, dass in vivo nun einfach diese drei Fraktionen nebeneinander vorhanden sind. Wie die Forschung allmählich zeigen konnte, bestehen fließende Übergänge, und ferner weiss man, dass zwischen Albumin und Globulin auch noch Wechselwirkungen stattfinden. So ergab die Ultrazentrifugation, dass im nativen Blutplasma die Albumine eine gewisse Desaggregation der Globuline zur Folge haben. Es sei deshalb ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die mit Fällungsmethoden isolierten Fraktionen «experimentelle» Substanzen darstellen.

Wenn wir die Fraktionen und Unterfraktionen des Bluteiweisses mit serologischen Methoden bestimmen, dann gelangen wir zu etwas anderen Zahlen, und ebenso, wenn wir ihre Trennung dadurch vornehmen, indem wir sie in einem elektrischen Feld wandern lassen. Diese letztere Art der Isolierung einzelner Eiweissfraktionen schont die Proteine am meisten, weil sie keinerlei Denaturierung zur Folge hat. Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass auch diese Methode der Charakterisierung des Bluteiweisses im klinisch-chemischen Laboratorium Eingang gefunden hat. TISELIUS in Schwe-

den hat anno 1937 die methodischen Grundlagen geschaffen, welche es erlauben, die im elektrischen Feld verschieden rasch wandernden Proteinfraktionen optisch sichtbar zu machen. Auf Grund ihrer Beweglichkeiten konnte er neben Albumin und Fibrinogen noch drei Globulin-Unterfraktionen charakterisieren, die er mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Globulin bezeichnete. Die Elektrophorese-Methode braucht nur 4–5 cm<sup>3</sup> Blutplasma oder Blutserum und gibt über die genannten Fraktionen eine quantitative Auskunft mit einer Genauigkeit von 2–3 % vom Gesamtwert. Damit ist sie in einer Weise aufschlussreich, wie es die übrigen Laboratoriumsmethoden nicht sein können. Die notwendige Einrichtung ist freilich kostspielig und erlaubt pro Tag nur die Aufarbeitung einer Blutprobe. Seit Neujahr ist die Zürcher Klinik im glücklichen Besitz einer solchen Apparatur, welche übrigens die erste ist, die ganz in der Schweiz gebaut wurde. Bei Bau und Aufstellung derselben hatten wir die wertvolle Mithilfe von Dr. E. WIEDEMANN in Basel.

Das Kernstück der Apparatur bildet die von Tiselius angegebene U-förmige Glaszelle (s. Abb. 1). Für den Versuch wird sie mit dialysiertem Blutplasma beschickt, das mit einem Puffer von pH 7,9 verdünnt ist. Bei dieser Wasserstoffionenkonzentration wandern alle Proteine anodisch, da sie negativ geladen sind. Durch das Verdünnen mit Pufferlösung wird ferner erreicht, dass die spezifische Leitfähigkeit des Protein-Puffer-Soles annähernd dieselbe ist, wie jene der überschichteten Pufferlösung. Bei gleicher Ionenkonzentration hat die Zusammensetzung des angewendeten Puffersystemes, ob Phosphatmischungen nach Soerensen oder Veronal-Acetat-Puffer nach Michaelis keinen Einfluss weder auf die Wanderungsrichtung, noch auf den isoelektrischen Punkt der einzelnen Proteinunterfraktionen.

Abb. 1  
U-Rohr nach TISELIUS,  
mit gegenseitig verschiebbaren  
Unterteilungen.



Die bisher veröffentlichten Elektrophorese-Untersuchungen haben in keinem Falle kathodisch wandernde Proteine ergeben bei einer Pufferung auf pH 7,9. Bei konstanter Stromstärke ist die Beweglichkeit der Plasmaproteine verschieden gross, da sie abhängt vom Grad der Ionisation und ferner von der Teilchengrösse, der Hydratation

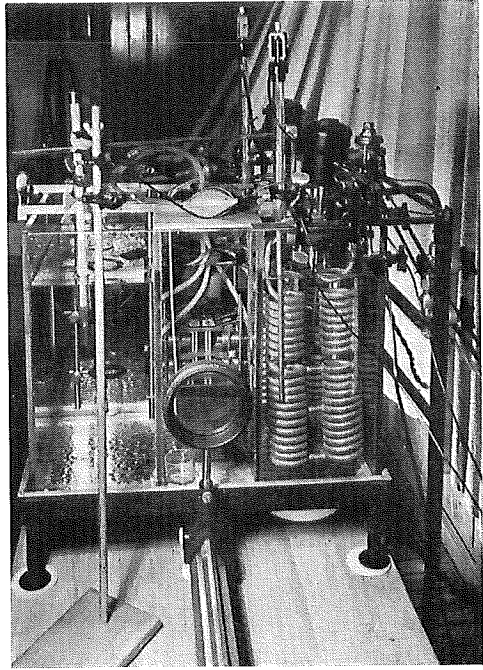


Abb. 2  
Gesamtansicht des an der  
Zürcher Klinik aufgestellten  
Elektrophorese-Troges.

und der Ladungsverteilung im Eiweissmolekül. Die einzelnen Teile der Zelle sind mit Hilfe kleiner Luftpumpen gegeneinander verschiebbar. Dies gibt in beschränktem Umfange die Möglichkeit der Abtrennung gewünschter Fraktionen (Abb. 2). Nach einer gewissen Zeit des Stromdurchganges hat die am raschesten wandernde Proteinfraktion, das Albumin, sich vom langsamer wandernden Eiweiss, den Globulinen und dem Fibrinogen, abgetrennt und hat sich im U-Rohr der Anode genähert. Damit die Konzentrationsgradienten sich scharf abbilden, muss die Apparatur erschütterungsfrei aufgestellt werden und der Wasserthermostat die Temperatur genau auf  $4^{\circ}\text{C}$  halten. Um die einzelnen Gradienten sichtbar zu machen, benutzen wir die Methode der direkten Diagrammaufzeichnung nach PHILPOT-SVENSON. Durch das Licht einer Niedervolt-Bandlampe wird Spalt 1 voll ausgeleuchtet, das Lichtbündel passiert die erste Schlierenkopflinse und darauf die U-förmige Zelle. Wäre dieselbe nur mit Pufferlösung gefüllt, so würde sich das Bild des ersten Spaltes einfach auf dem zweiten Spalte abbilden. Statt dessen sind in der Zelle gestaffelt so viele Grenzflächen von Protein und Puffer vorhanden, als sich Fraktionen mit charakteristischer Beweglichkeit getrennt haben. Trifft nun ein Lichtstrahl eine solche Puffer/Protein-Grenzfläche, so wird er entsprechend dem Brechungsgesetz von SNELLIUS, wenn er in ein optisch dichteres Medium verläuft zum Einfallslot hingebrochen. Dadurch passiert ein solcher Lichtstrahl den zweiten Spalt an einer nach unten versetzten Stelle, somit verschieden von einem solchen, der das

System ungebrochen durchläuft. Auf diese rein optische Weise gelingt die Abbildung von Konzentrationsgradienten in Form heller Kurven auf dunklem Grunde.

Die Abbildungen 6 und 7 (s. Arbeit Wuhrmann) zeigen das Diagramm, wie es entsteht mit normalem menschlichem Blutserum. Der grosse Albumingipfel ist am raschesten gewandert und hat dementsprechend sich am weitesten von der Ausgangslage entfernt.

Es folgen die Globulin in der Reihenfolge  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ . Beim Plasma wird zwischen  $\beta$ - und  $\gamma$ -Gipfeln das Fibrinogen  $\varphi$  sichtbar. Da die Flächen der einzelnen Gipfel proportional sind zur betreffenden relativen Proteinkonzentration, so gelangt man über die planimetrische Auswertung der Diagramme zur Angabe in g%. Die Elektrophorese hat uns bereits ganz neue Einblicke gewährt in den Zusammenhang von Krankheits- und Kurvenverlauf beim Nephelogramm sowie dem Ausfall der Cd.-Reaktion. Auf diese Weise gab uns die komplizierte wissenschaftliche Methode den Schlüssel zu der Mechanik der einfacheren Trübungsreaktionen.

## B. Medizinisch-klinische Fragen

Von

F. WUHRMANN

(Mit 7 Abbildungen im Text)

Die Bedeutung der Bluteiweisskörper für die klinische Medizin liegt einerseits in ihrer Eigenschaft als eigentliche Nährstoffe des Organismus und der einzelnen Körperzellen, anderseits in ihren verschiedenen lebenswichtigen Reaktionsmöglichkeiten als Schutzkolloide und Puffersubstanzen. Damit kommen ihnen wichtige Vehikel- oder Transportfunktionen (BENNHOLD) für viele Stoffe zu, und zwar sowohl für körpereigene, z. B. Gallenfarbstoffe, wie für körperfremde, beispielsweise Medikamente (vgl. ROTHLIN). Weiterhin sind sie grundlegend beteiligt am gesamten Wasser- und Mineralhaushalt, bei der Blutgerinnung, sowie auf dem grossen Gebiete der serologischen Reaktionen und Immunitätsvorgänge überhaupt.

Bei der Betrachtung der Bluteiweisskörper, d. h. also jener hydrophilen Kolloide in einer Körperflüssigkeit, die überdies noch reichlich Formelemente (rote und weisse Blutkörperchen, Blutplättchen) enthält, dürfen wir also nicht das Bild des isolierten Inhaltes in einem geschlossenen Gefäss vor uns haben, sondern wir müssen uns der engen Beziehungen der Plasma-proteine zu den intra- und extrazellulären Flüssigkeiten klar bewusst sein. Die löslichen Eiweissstoffe des Blutes, die beim Erwachsenen etwas über 200 g ausmachen, sind der Untersuchung besser zugänglich als die gewebs- und organgebundenen Körpereiwisse. Dabei ist die Erforschung im strukturechemischen Aufbau der Eiweissstoffe noch ganz in den Anfängen drin, und eine Reihe von sehr wirksamen und hochdifferenzierten Eiweissstoffen kommen in so geringen Mengen vor, dass sie den üblichen Untersuchungsmethoden entgehen.