

## Von neuen Methoden der klinischen Chemie

VON CH. WUNDERLY

Medizinische Universitätsklinik, Zürich

Mit der stetigen Vertiefung biologisch-chemischer Erkenntnis und insbesondere den biochemischen Meßmethoden hat auch die klinische Chemie an Bedeutung gewonnen. Da ihre Meßobjekte, wie etwa die Körperflüssigkeiten, überaus komplexe Mischungen der verschiedensten Stoffarten darstellen, die zudem teils echt gelöst, teils kolloid gelöst vorkommen, waren viele der Untersuchungsmethoden lange Zeit inadäquat und ihre Ergebnisse mit großen Fehlerspannen behaftet. Nur allmählich konnten die modernen, quantitativen Meßmethoden sich einführen, denn sie setzen einen Aufwand an Apparatur und geschultem Personal voraus, wie ihn kleinere und oft auch mittlere Kliniken nicht leisten können. Als Beispiel diene die Präzipitinmethode, welche durch HEIDELBERGER und KENDALL schon 1929 durch die Stickstoffbestimmung nach KJELDAHL auf eine quantitative Basis gestellt wurde; allein es haben seither nur wenige Forschungsinstitute diese Bestimmungsart aufgenommen, während alle übrigen die Näherungsmethoden der serologischen Verdünnungsreihen beibehalten. So ist man heute zu einer Unterteilung der Untersuchungen gelangt, in welcher die eine Gruppe eigentliche Routinemethoden umfaßt, welche von Laborantinnen oder ausgebildeten Krankenschwestern leicht und in nützlicher Frist ausgeführt werden können; eine weitere Gruppe wird durch jene Verfahren gebildet, die zumeist der biochemischen Forschung entstammen und den kli-

nisch-chemischen Problemen angepaßt werden. Die letztere Gruppe hat die Mitarbeit von Physiko-Chemikern, Kolloid-Chemikern oder physiologischen Chemikern zur Voraussetzung und bleibt deshalb den großen Kliniken vorbehalten. Mit dem Zurückdrängen der früher geübten empirischen Tests hat das Vertrauen der Ärzteschaft in die Ergebnisse des klinisch-chemischen Laboratoriums wesentlich zugenommen. Dies ist von entscheidender Wichtigkeit, weil es der aktiven Mitarbeit des Klinikers bedarf, um die Ergebnisse des Laboratoriums richtig zu beurteilen; denn die dort ermittelten Werte erhalten erst dann ihre volle Bedeutung, wenn sie im Zusammenhang mit allen übrigen klinischen Daten gesehen und ausgewertet werden. So schreibt E. UNDRITZ: «Es ist unter Umständen eine Leukocytose von 12000 Zellen pro mm<sup>3</sup> schon Ausdruck von infektiösen Prozessen, die einen sofortigen Eingriff erfordern; in anderen Fällen kann eine noch ausgesprochenere Leukocytose, selbst eine solche von 20 000, durch bloßes Nüchternbleiben im Laufe des Vormittags bei gesunden, vielleicht vegetativ labilen Individuen, hervorgerufen werden.» Hiermit ist gezeigt, wie die Auszählungen einer Zellart erst dann wertvoll werden, wenn der Kliniker sie in einen weiteren Rahmen stellt. Ähnliches gilt auch für die eigentlich chemischen Analysenresultate, und damit ist schon angedeutet, daß es einer besonders intensiven Zusammenarbeit von Chemiker und Kliniker bedarf.

Dazu ist erforderlich, daß der Chemiker bestrebt ist, eine möglichst klare Vorstellung zu gewinnen von biologischen Zusammenhängen, und andererseits der Kliniker gewillt ist, die Grenzen anzuerkennen, wie sie nun einmal jeder Meßart gesetzt sind. Da die Probleme oft die Möglichkeiten der rein chemischen Methoden übersteigen, muß der klinische Chemiker jederzeit bereit sein, sich die Mitarbeit von Enzymologen, Serologen, Physiologen oder Physikern zu sichern, denn die zweckentsprechende Koordination dieser Disziplinen bildet heute den kürzesten Weg zur erfolgreichen medizinischen Grundlagenforschung.

Nach diesen allgemeinen Ausführungen zum Aufgabenkreis des an der Klinik tätigen Chemikers sei nun übergegangen zu einigen Methoden, die wir in Zusammenarbeit mit F. WUHRMANN im Laufe der letzten Jahre entwickelt haben.

#### Die Messung des zellulären Faktors bei der Blutsenkungsreaktion

Wohl jeder hat in der Sprechstunde des Arztes schon die Glasröhrchen gesehen, in welchen die dünne Säule der dunkelgefärbten Blutzellen mehr oder weniger langsam zu Boden sinkt. Es ist dies die Blutsenkungsreaktion, welche dem Arzte wertvollen Einblick gestattet in krankheitsbedingte Änderungen der Blutzusammensetzung. Dank ihrer einfachen Technik wurde sie die meistverwendete Reaktion, genügt es doch, das frisch entnommene Blut des Patienten mit einigen Kristallen von Na-oxalat ungerinnbar zu machen und dann am graduierten Röhrchen die Werte abzulesen, bis zu welchem sich die Blutzellen nach einer und nach zwei Stunden gesenkt haben. Ausschlaggebend ist die Geschwindigkeit dieser Senkung. Seit FAHRAEUS 1917 die Blutsenkungsreaktion in die Klinik einfuhrte, sind Tausende von Untersuchungen ausgeführt worden, um die Faktoren kennenzulernen, welche zu dieser Senkung beitragen. So wurde erkannt, daß sie in erster Linie durch die Zusammensetzung der Blutproteine bedingt ist; dabei verhalten sich die Wirksamkeiten von Fibrinogen zu Euglobulin zu Pseudoglobulin zu Albumin wie 100:20:2:1,5. Mithin hat das als Fadenkolloid gelöste Fibrinogen (Teilchenlänge etwa 90 m $\mu$ ) die weitaus größte Wirksamkeit. Für die Heterodispersität des Blutplasmas ist die Wechselwirkung von fibrillären und globulären Proteinen überaus charakteristisch. Jedwede krankheitsbedingte Verschiebung verändert die Kolloidstabilität, auf deren Messung wir im Abschnitt über die Cadmiumreaktion zu sprechen kommen.

Nun war bekanntgeworden, daß bei gewissen Blutkrankheiten die roten Blutzellen ihre Ballungstendenz, d. h. ihr gegenseitiges Verkleben zu größeren Aggregaten, steigern und auf diese Weise die Senkung ihrerseits beschleunigen. Um diesen Bei-

trag, den man als zellulären Faktor bezeichnet, messen zu können, haben wir den Pektinstandard entwickelt. Vergleichsmessungen hatten uns gezeigt, daß die roten Blutzellen in physiologisch äquilibrierter Lösung von hochgereinigtem Apfelschalenepektin (Fadenkolloid) analog wie in Fibrinogensol senken. Das Pektinstandardsol enthält deshalb die bluteigenen anorganischen Ionen, ist auf den Blut-pH-Wert von 7,34 gepuffert und mit normalem Blutplasma isoviskös. Zur Untersuchung eines Patientenblutes werden dessen rote Blutzellen erst mit RINGER-Lösung dreifach auf der Zentrifuge gewaschen und darauf in genau reproduzierbarer Weise dem Pektinstandardsol zugemischt. Die Senkung wird stets parallel angestellt zu derjenigen im Oxalatplasma des betreffenden Patienten. Abb. 1 zeigt den Senkungsablauf mit halbstündigen Notierungen, wobei die oberen Menisken zum Vergleich das Verhalten von normalem Blut angeben. Es wurde darauf geachtet, die Normalsenkungswerte im Pektinstandard so zu wählen, daß auch eine verminderte Ballungstendenz der roten Blutzellen gemessen werden kann.

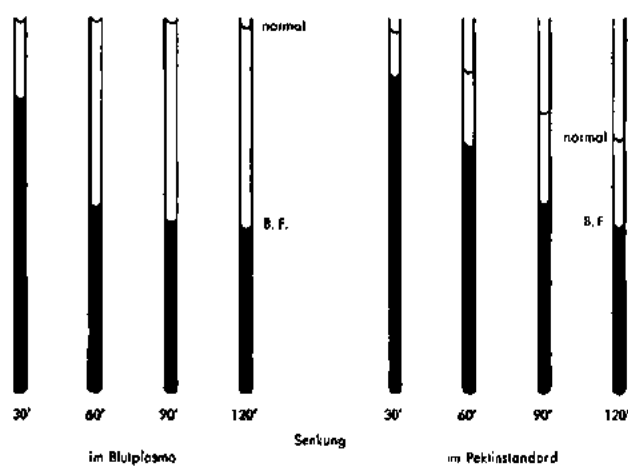


Abb. 1

Beispiel eines Patienten mit hämolytischem Icterus

Aus dem Senkungsverlauf im Pektinstandard erweist sich die erhöhte Ballungstendenz der roten Blutzellen in einem Fall von hämolytischem Icterus (Patient B. F.). Es ist Aufgabe des Klinikers, dieses Ergebnis folgerichtig einzureihen neben die morphologischen Befunde des hämatologischen Labors.

#### Die Prüfung der Wirkungsweise des Cadmiumreagens

Als einfache Methode zur Prüfung der Serumlabilität haben wir 1945 die Cadmiumreaktion herausgebracht. Sie ist in erster Linie für den Praktiker geschaffen, dem sie nach wenigen Minuten bereits das Ergebnis anzeigt. Da weder eine optische Apparatur noch Erwärmen notwendig sind, kann sie leicht am Krankenbett ausgeführt werden. Die Tech-

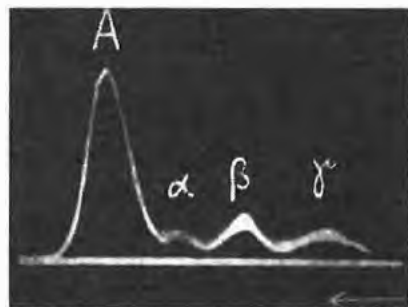
nik besteht im Zutropfen einer 0,4prozentigen Lösung von  $\text{CdSO}_4 \cdot \frac{8}{3} \text{H}_2\text{O}$  zu 0,4 cm<sup>3</sup> des klaren Patientenserums. Ist das letztere krankheitshalber verändert, so ergeben 4 Tropfen des Cadmiumreagens schon nach 5 Minuten eine gut sichtbare Trübung. Dieselbe ist der Ausdruck einer erhöhten Kolloidlabilität, wie sie zustande kommt, wenn der Gehalt an feindispersen Albuminen unternormal geworden ist und dafür die grobdispersen und vermindert ionisierten Globuline zugenommen haben. Die Wirksamkeit des Cadmiumsulfates beruht hauptsächlich auf dem dehydrierenden Effekt des zweiwertigen Anions. Nun läßt eine einfache Trübung noch keine genauere Aussage zu, welche der Globulinuntergruppen besonders erhöht ist. Da eine solche Detailkenntnis die Interpretation der Cadmiumtrübung für die klinischen Belange sehr viel interessanter gestaltet, haben wir uns der Elektrophorese bedient, um hier Einblick zu gewinnen. Wir fügten zu einigen Patientensera mit stark erhöhter Labilitätsabgestufte Mergen von Cadmiumreagens, warteten, bis die Trübung sich zur Flockung verdichtet, zentrifugierten diese ab und analysierten den sorgfältig dialysierten Serumrest mittels Elektrophorese. Der Vergleich der so gewonnenen Elektrophoresediagramme mit demjenigen des unvorbehandelten Serums erweist die am leichtesten ausfällbaren Proteine. Das Resultat einer solchen Untersuchungsreihe ist auf Abb. 2 abgebildet. Die Diagramme zeigen die absteigenden Proteingradienten mit der Wanderungsrichtung von rechts nach links.

Das Patientenserum (Diagramm b) zeigt die typische Zusammensetzung eines Myelom-Kranken (Geschwülste, die vom Knochenmark ausgehen).

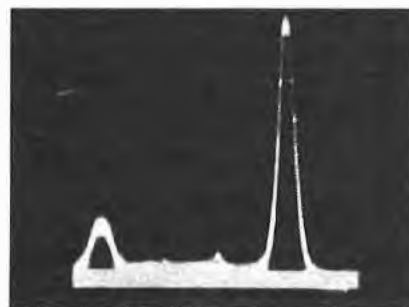
der einzelnen Globulin-Unterfraktionen  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , sowie der Albuminzacke A. Der Vergleich der Diagramme b und c zeigt die starke Abnahme des  $\gamma$ -Globulins. Im  $\gamma$ -Globulin spiegeln sich bekanntlich die Immunisationsprozesse des Organismus wider; so wurden darin nachgewiesen die Antikörper gegen Diphtherietoxin, Streptokokkentoxin, Typhus-H-Antigen, Influenzavirus, Masern und Mumps. Über die Größe dieses Antikörpergehaltes gehen physikalisch-chemische Methoden allerdings keine Auskunft, sondern nur die immunserologische Technik der Präzipitation. Da aus technischen Gründen der Proteingehalt für die Elektrophorese konstant gehalten werden muß, könnte man (s. Abb. 2) eine Zunahme der Albumine herauslesen; die genaue Berechnung ergibt hingegen auch hier eine leichte Abnahme. Diese und ähnliche Studien lehrten uns den Zusammenhang kennen zwischen Ausfall der Cadmiumreaktion und der Zusammensetzung der Serumproteine. Die so gewonnene Kenntnis war besonders wichtig für Kliniker, die nicht über eine Elektrophorese-Apparatur verfügen, sowie die praktizierenden Ärzte. Natürlich kann es sich nicht darum handeln, daß die einmalig ausgeführte Cadmiumreaktion gleich Auskunft gibt über den Charakter der Erkrankung. Dagegen bietet die wiederholt angestellte Probe, trotz ihres unspezifischen Charakters, dem Kliniker eine Aussage über den Krankheitsablauf sowie zur Prognose.

#### Die Messung der eluierenden Fähigkeit von Blutserum

Für die Zwecke der Adsorptionsanalyse sind Elutionsmittel geschaffen worden, deren Zusammensetzung die Ablösung des adsorbierten Stoffes be-



Serum, normal, Mensch



Patientenserum vor und nach Cadmiumreaktion

Abb. 2. Elektrophoresediagramme

Gegenüber dem normalen Serum (Diagramm a) sind die  $\gamma$ -Globuline stark vermehrt und die Albumine ebenso sehr vermindert. An den hohen  $\gamma$ -Globulinspitzen imponiert die Ähnlichkeit mit der idealen Gausschen Verteilungskurve, wie sie durch Diffusion zu erzielen ist. Die Planimetrierung der Diagramme gibt die Basis für die Gehaltsbewertung

günstigt. Auch im tierischen Organismus werden ständig aus den Geweben Abbauprodukte, Toxine und Pigmente eluiert. Hier bilden insbesondere die Serumproteine des Blutes ein wirksames Elutionsmittel und führen die abgelösten Substanzen über den Blutkreislauf dem Ausscheidungsorgan zu. Dabei zeichnen sich die Serumproteine insofern aus,

als sie neben wasserlöslichen auch fettlösliche Substanzen zu eluieren vermögen. Wie zu erwarten ist, schwankt die Fähigkeit stark je nach Zusammensetzung der Proteine. Diese können krankheitshalber so verändert sein, daß ihre hydrophilen Eigenschaften abnehmen und die lipophilen zunehmen, oder auch umgekehrt. Dieses unterschiedliche Verhalten spielt auch in der Therapie eine wichtige Rolle, man braucht nur an wasserlösliche und fettlösliche Vitamine zu denken. Um für diese Austauschvorgänge, wie sie sich im Organismus ständig zwischen Geweben und Blutstrom abspielen, eine streng vergleichbare Meßart zu schaffen, haben wir aus Membranen von Hautfasern tierischer Abkunft (nicht Cellophan), Scheiben von 9 cm Durchmesser, gestanzt und diese in PETRI-Schalen allseitig mit wasserlöslichen Farbstoffen (Evans-Blue, Trypanblau, Benzoblau, Trypanrot, Victoriablau, Kongorot) sowie den fettlöslichen Farbstoffen Sudanrot, Sudanschwarz und Blau B.Z.L. (Ciba) gefärbt. Der kolorimetrisch bestimmte Farbstoffschwund zeigt, wie viel Farbstoff auf die Hautfasermembran gegangen ist. Nun werden die gefärbten Membranen kräftig mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült, wobei kein Farbstoff herausgelöst wird. Die so präparierten Membranen werden alsbald mit dem verdünnten Serum allseitig überspült und nach geeigneten Zeitabständen darin im Stufenphotometer (Zeiß) der eluierte Farbstoff bestimmt. Da von den Serumproteinen das Albumin die stärkste eluierende Wirkung zeigt, haben wir dieselbe vergleichend durchgemessen (Abb. 3). Die Zahlen geben an, wie viel  $\gamma$ -Farbstoff pro mg Albumin nach 48 Stunden bei 20°C eluiert wurde.

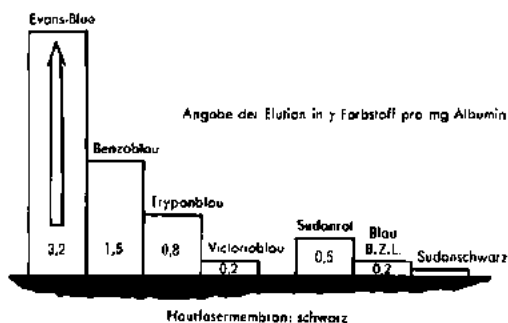


Abb. 3. Elution von vier hydrophilen und drei lipophilen Azofarbstoffen durch Albumin

Somit werden die fettlöslichen Farbstoffe schwächer eluiert, jedoch bestehen auch bei den wasserlöslichen Farbstoffen starke Unterschiede. Die stärkste Elution zeigt Evans-Blue, ein saurer Tolidinfarbstoff vom Molekulargewicht 948, der in angelsächsischen Ländern oft dazu benutzt wird, um das Plasmavolumen der Patienten zu messen. Wie Abb. 4 a zeigt, eluieren verdünnte Serumlösungen relativ mehr davon. Der Grund dafür dürfte in der

bedeutenden Assoziation von Proteinteilchen zu größeren Aggregaten zu suchen sein, wie sie *in vivo* stets vorliegt. In Abb. 4 b sind Versuche dargestellt, mit welchen das Bindevermögen des Serumproteins (normal) für Evans-Blue geprüft wurde. Dazu werden gleiche Farbstoffmengen zusammen mit abgestuften Serumverdünnungen über der Hautfasermembran stehengelassen.

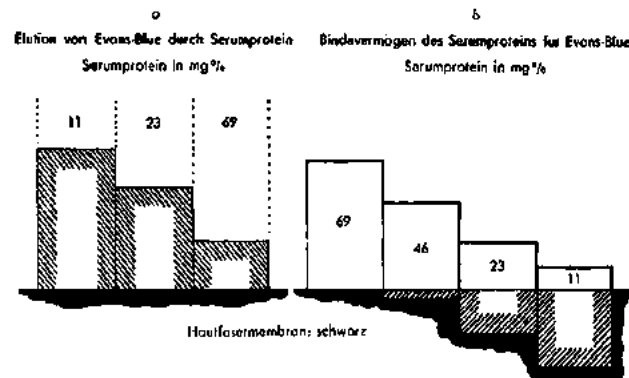


Abb. 4

Ein Serumproteingehalt von 69 mg % bindet allen Farbstoff, so daß davon nichts auf die Faser zieht, während 46 mg % Proteingehalt für die vollständige Bindung bereits nicht mehr genügen. Bei 23 mg % und 11 mg % Gehalt wird dies noch stärker sichtbar. Hier entsprechen die Bindeverhältnisse etwa solchen Patientensera, wo die lipoidtragenden  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globuline krankheitshalber stark vermehrt sind. Auf Grund der gezeigten Standardelution ist es möglich, Austauschvorgänge zu messen, die auch pharmakologisches Interesse bieten; so können als Indikatorsubstanzen Stoffe gewählt werden, die im Ultraviolett selektiv absorbieren oder Fluoreszenz zeigen.

#### Anwendungen der Spektralphotometrie

Für die zahlreichen optischen Bestimmungen des klinisch-chemischen Laboratoriums hat sich das BECKMAN-Spektralphotometer rasch eingeführt. Durch die Meßmöglichkeit im Ultraviolett wird es dem ZEISSschen Stufenphotometer entscheidend überlegen. So konnte insbesondere die klinische Eiweißforschung daraus großen Nutzen ziehen; denn es hatte sich gezeigt, daß bedeutsame Unterschiede in den biologischen Eigenschaften der Blutproteine sich mittels Elektrophorese oder Ultrazentrifugation nicht in eindeutiger Weise charakterisieren lassen. So können völlig veränderte Gerinnungseigenschaften eines Blutplasmas vorliegen, ohne daß es im Elektrophoresediagramm sichtbar wird; ebenso sagt ein Anstieg im Gehalt der  $\gamma$ -Globuline noch nichts aus über den Antikörpertiter des betreffenden Serums. In letzterem Falle führen erst immunchemische Methoden, wie die Präzipitation oder Agglutination, zum Erfolg.

Nun werden bei gewissen Erkrankungen der Blut-eiweißbildungsstätten Proteine von atypischer Baustruktur gebildet. Da sie im elektrischen Feld dieselbe Wanderungsgeschwindigkeit besitzen wie physiologisch vorkommende Proteine, bilden sie im Elektrophoresediagramm keinen eigenen Gradienten. Die physikalisch-chemischen Methoden müssen hier ergänzt werden durch biologische der Immunchemie; denn es zeigte sich, daß die atypischen Paraproteine sich in ihrer antigenen Reizwirkung unterscheiden von den normal gebildeten Proteinen. Dadurch bilden sie nach intravenöser Injektion im Tierkörper (Kaninchen) spezifische Antikörper. Im Elektrophoresediagramm *e* der Abb. 5 wird die Zusammensetzung eines Kaninchenserums veranschaulicht. Auf diese Weise gelang uns in Zusammenarbeit mit A. HÄSSIG, F. WUHRMANN und F. HUGENTOBLE vielmals der Nachweis von Paraproteinen im Patientenblut. Abb. 5 zeigt das Diagramm *d* eines

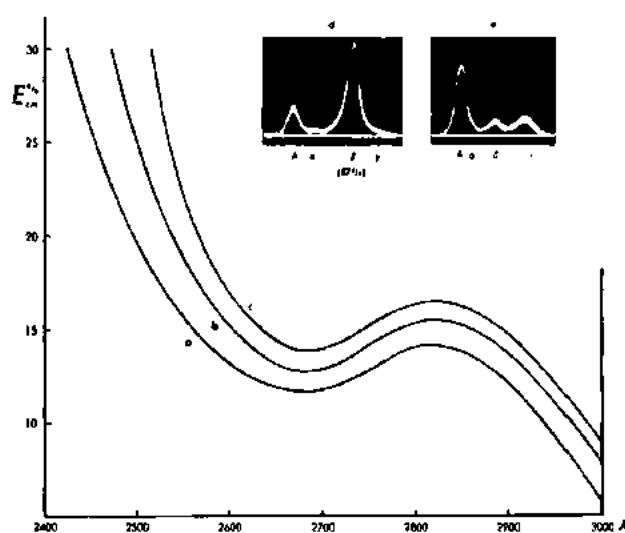


Abb. 5. Ultraviolettabsorption isolierter Proteinfraktionen bei pH 10

- a)  $\beta$ -Globulin
- b)  $\gamma$ -Globulin, normal
- c)  $\gamma$ -Globulin des Patienten von Abb. 2b
- d) Diagramm eines Patienten mit extrem viel  $\beta$ -Globulin-gehalt ( $\beta$ -Myelom-Typus)
- e) Diagramm eines Kaninchenserums

Patientenserums, wo in den 87 %  $\beta$ -Globulin (normalerweise nur 9–13 %) Paraproteine enthalten sind. Wir haben diese Fraktion durch Fällung mit Methanol/Wasser-Gemisch in der Kälte isoliert und ihre Absorption im Ultraviolett bestimmt (Kurve *a* in Abb. 5). Auf der Ordinate sind die Extinktionskoeffizienten eingetragen. Dadurch, daß im  $\beta$ -Globulin auch Lipide enthalten sind mit einer kleineren spezifischen Absorption, liegt die Kurve etwas niedriger als *b*, welches die Absorption von normalem  $\gamma$ -Globulin darstellt, das mittels der COHNschen Methode der Äthanol-Fraktionierung gewonnen wurde. Auch das  $\gamma$ -Globulin des Patientenserums von *b* auf

Abb. 2 wurde so isoliert und seine Absorption als Kurve *c* in Abb. 5 wiedergegeben.

Diese Kurve liegt deutlich höher als jene des normalen  $\gamma$ -Globulins (Kurve *b*, Abb. 5), auch wenn man die physiologische Schwankungsbreite berücksichtigt. Man darf daraus schließen, daß die chromophoren Aminosäurebausteine dieses  $\gamma$ -Globulins, wie Tryptophan und Tyrosin, im Patientenserum vermehrt vorhanden sind. Auf diese Weise lassen sich Fehlleistungen der Proteingenese des kranken Organismus charakterisieren. Eine eigentliche quantitative Bausteinanalyse, wie sie mit den modernen mikrobiologischen Bestimmungsmethoden schon ausgeführt wurde (CHIBNALL, BRAND, KASSEL, SNELL), übersteigt die Möglichkeiten des klinischen Laboratoriums. Es ist ferner zu beachten, daß die klinische Beurteilung sich zumeist nicht nach absoluten Werten richtet, sondern auf solche, die relativ sind in bezug auf die physiologische Schwankungsbreite. Es ist gegeben, daß diese Betrachtungsweise dem analytischen Chemiker fremd ist und deshalb nicht mit dem Odium der Ungenauigkeit behaftet werden sollte. Für den klinischen Chemiker sind die analytischen Methoden bereits angewandte Chemie, angewandt auf einen ganz speziellen Problemkreis, und es ist oft schon viel gewonnen, wenn die Methoden es ihm erlauben, die Grenzen des Normalfalles genau zu erkennen. Dazu sind ausgedehnte Versuchsreihen unerlässlich; um davon einen Begriff zu geben, sei angeführt, daß wir im Laufe der letzten Jahre für das Erstellen von 6300 Nephelogrammen der Patientensera über 69 000 Filtrationen ausführten, für 650 Aussatzungskurven 22 000 Mikro-KJELDAHL-Bestimmungen und für 800 Elektrophoresen 960 Liter Veronal-Acetat-Puffer benötigten. Daneben leistet das chemische Laboratorium der Klinik jährlich über 140 000 routinemäßige Einzelbestimmungen.

Im biologischen Geschehen nehmen die Gerinnungsvorgänge eine wichtige Stelle ein. Wo sie im Organismus krankheitshalber verändert sind, muß ihnen, entsprechend der Gefährlichkeit ihrer Folgen, alsbald größte Aufmerksamkeit geschenkt werden. Um die Gelformation zu kennzeichnen, wie sie nach Einwirkung von Thrombin auf Fibrinogen eintritt, benutzen wir die Messung des Streulichtes im BECKMAN-Spektralphotometer. Hierzu wurden erst gesondert die Absorption von Thrombin, dem Gerinnungsferment, und seinem Substrat, dem Gerüst-eiweiß Fibrinogen, aufgenommen (vgl. Abb. 6). Anschließend wurde auf das letztere unmittelbar in der Quarz-zelle 4  $\gamma$  Thrombin wirken gelassen und nach 15 Minuten die Absorption des gebildeten Fibrins gemessen. Dasselbe hatte mittlerweile ein Gel gebildet, von Auge unsichtbar, jedoch von einer Maschenweite, die eben eng genug ist, um ein Ausfließen der Flüssigkeit aus der Quarz-zelle zu ver-

hindern. Die Textur der Vernetzung ist verschieden, je nachdem wir die Gelbildung bei pH 6,3 oder 7,6 vernahmen. Am «Rockefeller Institut for Medical Research» haben HAWN und PORTER (1947) solche Fibrinstrukturen elektronenoptisch aufgenommen (vgl. Abb. 6, oben). Die Versuchsbedingungen sind analog.

Wir finden unter identischen Bedingungen bei pH 6,3 das größere Streulicht als bei pH 7,6, eine Folge der verstärkten Längsaggregation der Fibrin-

welche mit überaus kleinen Substanzmengen auskommt, was auf dem klinischen Gebiet von großer Bedeutung sein kann. Ferner haben schwedische Forscher mit der Ultrazentrifuge die Bildung von eigentlichen Makroglobulinen mit einem Molekulargewicht von bis zu einer Million (20 SVENBERG-Einheiten) bei gewissen Blutkrankheiten nachweisen können (WALDENSTRÖM, PEDERSEN). Schließlich wird die Technik der Markierung physiologischer Substanzen, sei es mit stabilen oder radioaktiven Iso-

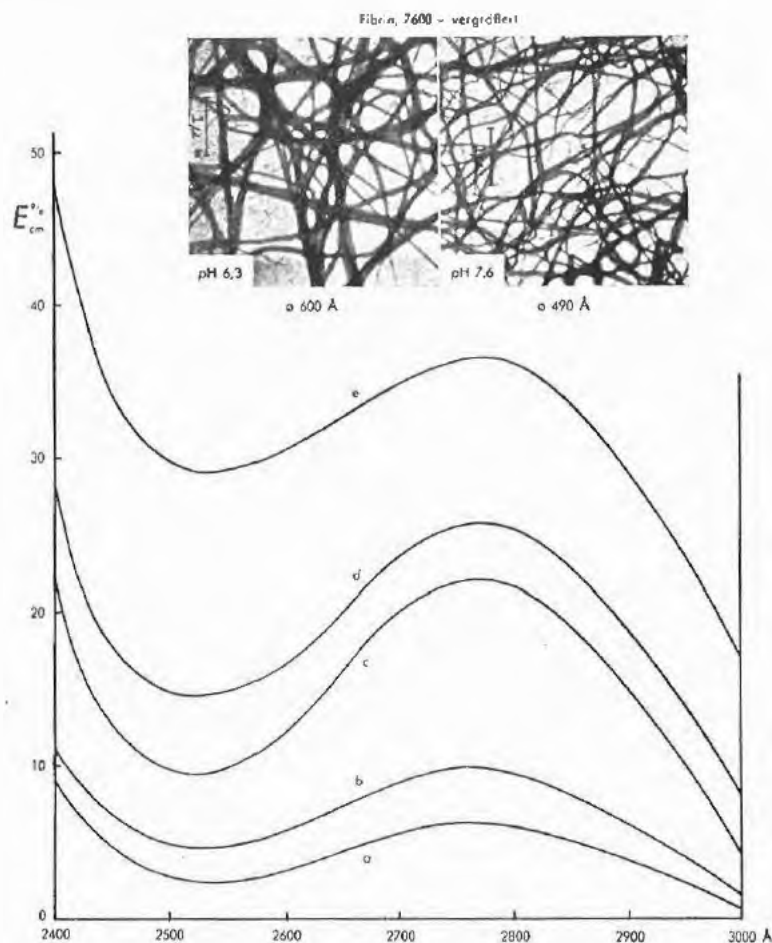


Abb. 6. Ultravioletabsorptionskurven von

- a) Albumin, pH 6,3
- b) Thrombin, pH 6,3
- c) Fibrinogen, pH 6,3
- d) Fibrin, pH 7,6
- e) Fibrin, pH 6,3

ladenmoleküle. Da Thrombin heute in gleichbleibender Aktivität erhältlich ist, lassen sich auf diesem Wege krankheitsbedingte Änderungen in der Baustruktur des Substrates charakterisieren; ebenso kann man fibrinolytische Vorgänge exakt verfolgen. Der Vergleich der Absorptionskurven von Thrombin und Albumin (vgl. Abb. 6) zeigt die Ähnlichkeit im Gehalt chromophorer Aminosäurehausteine.

Mit den vorliegenden Ausführungen konnte nur ein kleiner Ausschnitt gezeigt werden von den analytischen Methoden, welche heute in der klinischen Chemie Eingang gefunden haben. So soll an die prächtigen Ergebnisse der Papier-Teilungsschromatographie (DEBT) erinnert werden, eine Methode,

lophen, ständig weiter ausgehaut. Sie machte es möglich, das Schicksal von transfundiertem Blut genau zu verfolgen, indem ein Eisenisotop vorher in das Hämoglobin des Spenders und ein weiteres Eisenisotop in dasjenige des Patienten eingebaut wurden; die Methode brachte völlig neuen Einblick in die Dynamik des Stoffwechselgeschehens und ihre therapeutischen Möglichkeiten sind nur erst angegangen. Die moderne Medizin verstand es, aus all diesen neuen Meßarten reichen Nutzen zu ziehen; sie hat erfahren, wie auf ihrem Gebiete die Flamme der Erkenntnis größer wurde, jedoch auch, wie die Trennlinie vom unbekannten Schatten ständig sich verlängert.