

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: 12 (1956)

Heft: 3-4

Artikel: Studie über Veränderungen von Eiweisskörpern und Aminosäuren im menschlichen Serum durch Formaldehyd (Versuche in vitro)

Autor: Läubli, E. / Schmidlin-Mézaros, J.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307260>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. 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. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

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. [Voir Informations légales.](#)

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. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 30.01.2025

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

Arbeitsberichte¹
Comptes rendus sur des recherches scientifiques²

D.K. : 612.124 : 615.778.43

Aus dem gerichtlich-medizinischen Institut der Universität Zürich

Leitung: Prof. F. Schwarz

**Studie über Veränderungen von Eiweißkörpern und
Aminosäuren im menschlichen Serum durch Formaldehyd
(Versuche in vitro)**

Von E. Läubli und J. Schmidlin-Mézaros

Die Annahme, daß bei akuten Vergiftungen mit Methanol als erstes Oxydationsprodukt im Körper Formaldehyd entstehe und daß diesem Abbaustoff eine entscheidende toxische Wirkung zukomme, ist heute weitgehend anerkannt. Zwar ist es unseres Wissens bis anhin nicht gelungen, Formaldehyd beim Lebenden mittels einer spezifischen Methode qualitativ oder quantitativ zu erfassen. Dagegen liegen Ergebnisse von Untersuchungen in vitro vor, die in Übereinstimmung mit theoretischen Überlegungen darauf schließen lassen, daß der Abbau des Methanols in biologischem Material über dieses Zwischenprodukt verlaufe.

Die Giftwirkung des Formaldehyds scheint komplexer Natur zu sein. Ein wesentlicher Effekt wird darin gesehen, daß Aminogruppen durch Anlagerung methyleniert werden und dadurch ihre physiologische Pufferungsfähigkeit verlieren, was das Zustandekommen einer Acidose bei Methanolvergiftungen zu begünstigen bzw. zu erklären vermöchte.

Im Rahmen experimenteller Untersuchungen über das Verhalten von Eiweißkörpern und Aminosäuren bei akuter Methanolvergiftung stellten wir uns vorerst die Frage, ob und wie weit sich eine *direkte* Wirkung des Formaldehyds auf menschliches Serum mittels Papierelektrophorese und Papierchromatographie nachweisen lasse. Für eine grobe Orientierung genügten Versuche in vitro. Wir versetzten deshalb frisch und steril gewonnenes menschliches Serum mit verschiedenen Mengen (fallende Verdünnungsreihe) chemisch reinen Formols, ließen während 24–48 Stunden bei Zimmertemperatur inkubieren und unterwarfen die Proben jeweils gleichzeitig mit nativem Serum als Kontrolle der Papierelektro-

¹ Über Forschungen, welche von der Schweiz. Akademie der Medizinischen Wissenschaften finanziell unterstützt worden sind.

² Exécutées à l'aide de subventions de l'Académie Suisse des Sciences Médicales.

phorese bzw. der Papierchromatographie. Die angewendeten Methoden werden in einer späteren Publikation noch näher beschrieben. Die Elektropherogramme wurden mit Amidoschwarz, die Chromatogramme mit Ninhydrin entwickelt.

Ergebnisse

Nach Formolzusatz von 140 mg% und mehr zeigte sich in den Phero-grammen eine hochgradige Alteration sämtlicher Eiweißfraktionen des Serums. Es fanden sich nur zwei noch einigermaßen differenzierbare Streifen, nämlich im Bereich der Albumine sowie an derjenigen Stelle, wo in den Nativproben die α_2 - und β -Globuline lagen. Gegenüber den Kontrollen waren beide Bänder stark verbreitert und verwaschen. Bei niedrigeren Formaldehydkonzentrationen von 35 und 70 mg% ließen die Albumine und α_1 -Globuline keine nennenswerten Veränderungen mehr erkennen, dagegen waren die α_2 - und β -Globuline verbreitert, verzogen und öfters nur andeutungsweise voneinander zu unterscheiden, während die γ -Globuline durchwegs vermindert waren. Erst bei Verdünnungen von 17,5 mg% und darunter traten signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollseren nicht mehr in Erscheinung (bzw. nur andeutungsweise nach sehr langen Inkubationszeiten von mehreren Tagen bis einer Woche).

Die parallel durchgeführten papierchromatographischen Untersuchungen (eindimensionale Anordnung) dienten der Erfassung freier Aminosäuren, die sich mit dieser Methode – wenigstens teilweise – auf Grund der R_f -Werte an Hand einer Standardmischung übersichtsweise identifizieren ließen. Eine eigentlich quantitative Bestimmung in Absolutwerten erlaubte dieses Verfahren selbstverständlich nicht, gestattete aber immerhin eine vergleichend approximative Schätzung auf Grund von Größe und Farbtintensität der einzelnen Flecken (5). In diesem Sinne ergab sich im Vergleich zu nativen Kontrollproben eine Vermehrung vor allem von Lysin, Histidin, Arginin, Glutaminsäure sowie Prolin sowohl in den mit Formaldehyd versetzten Vollseren als auch – obwohl weniger deutlich – in den entproteinisierten Phasen. Die kritische Konzentration von Formaldehyd, welche einen solchen Effekt noch einigermaßen erkennbar zu provozieren vermochte, lag hier bei 70 mg%.

Diskussion

Daß Serumeiweißkörper durch Formaldehyd denaturiert würden, war zum vornherein anzunehmen. In unseren Versuchen hat sich gezeigt, daß in erster Linie die labileren grobdispersen Fraktionen betroffen werden. Die Elektropherogramme sprechen dafür, daß es zu einer Spaltung der

Globuline in kleinere Fragmente mit entsprechend längeren Laufstrecken kommt. Diese Hypothese wird durch den Nachweis einer Vermehrung freier Aminosäuren auf chromatographischem Wege bis zu einem gewissen Grade erhärtet. Mit den zur Anwendung gelangten Methoden ließen sich Alterationen bei unteren Grenzkonzentrationen von 35 bzw. 70 mg% Formaldehyd noch nachweisen. Nimmt man die für den Menschen toxische Dosis von Methanol mit 5–6 g/kg Körpergewicht an, so wäre es rein theoretisch nicht ausgeschlossen, daß bei einer schweren Vergiftung entsprechende Mengen von Formaldehyd im Körper entstehen und daß sich Veränderungen der beschriebenen Art durch direkte Einwirkung von Formaldehyd auch *in vivo* bilden könnten. Wir hielten deshalb die Ansetzung von Tierexperimenten unter Erweiterung der Fragestellung für gerechtfertigt und werden darüber in einer weiteren Mitteilung berichten.

Zusammenfassung

Frisches menschliches Serum wurde *in vitro* mit Formaldehyd versetzt und nach einer Inkubationszeit von 24–48 Stunden papierelektrophoretisch und papierchromatographisch untersucht. Bis zu Grenzkonzentrationen von 35–70 mg% Formaldehyd ließen sich mit den beiden Methoden noch faßbare Veränderungen der Serumeiweißstoffe bzw. des Gehaltes an freien Aminosäuren nachweisen. In den Elektropherogrammen zeigten sich Alterationen vor allem der grobdispersen Globulinfraktionen (unter anderm eine Verminderung der γ -Globuline) und in den Papierchromatogrammen eine Vermehrung gewisser Aminosäuren. Auf Grund dieser beiden Befunde wurde die Vermutung ausgesprochen, daß die direkte Formaldehydeinwirkung im erwähnten Konzentrationsbereich zu einer Fragmentierung der höhermolekularen Eiweißkörper im Serum führen könnte.

Résumé

Du sérum humain frais saturé *in vitro* avec du formaldéhyde a été examiné, après une incubation de 24–48 heures, par électrophorèse sur papier et par chromatographie sur papier. Jusqu'à des concentrations limites de 35–70 mg% de formaldéhyde, l'on a pu mettre en évidence par les deux méthodes des modifications des albumines sériques resp. de la teneur du sérum en amino-acides libres. Les électrophérogrammes ont montré des altérations avant tout des fractions globuliniques à grosses molécules (entre autres une diminution des γ -globulines) et dans les chromatogrammes sur papier, l'on a constaté une augmentation de certains acides aminés. En se basant sur ces deux constatations, l'on émet l'hypothèse que le formaldéhyde dans les dites concentrations agit en fragmentant les albumines sériques de haut poids moléculaire.

Riassunto

Mediante elettroforesi su carta e cromatografia venne studiata l'azione della formaldeide su siero umano fresco dopo una incubazione di 24-48 ore. Con i due metodi sopracitati fu possibile dimostrare delle alterazioni ancora apprezzabili dei corpi proteici e del tasso di aminoacidi liberi fino a concentrazioni limite di 35-70 mg% di formaldeide. Nei tracciati elettroforetici si resero evidenti soprattutto alterazioni delle frazioni globuliniche di più grossolana dispersione (fra l'altro una diminuzione delle γ -globuline), mentre nei tracciati di cromatografia su carta si notò un aumento di certi aminoacidi. Sulla base di questi due reperti venne emessa l'ipotesi che l'azione diretta della formaldeide, nel margine di concentrazione sopracitato, possa esplicarsi in una frammentazione delle proteine seriche ad alto peso molecolare.

Summary

Fresh human serum was precipitated in vitro with formaldehyde, and after an incubation period of 24-48 hours, it was examined paperelectrophoretically and paperchromatographically. Up to a concentration of 35-70 mg% formaldehyde, demonstrable changes in the serum protein, or rather in their free amino acid content, could be shown by both methods. In the electropherograms the changes showed especially in the coarse dispersions of globulin fractions (including a decrease of γ -globulins) and in the paper chromatograms, an increase of certain amino acids could be seen. On the basis of these two findings, it is supposed that the direct formaldehyde effect at these concentrations can lead to a fragmentation of the higher molecular proteins of the serum.

1. *Keeser*: Arch. exp. Path. Pharmak. **160**, 687 (1931). - 2. *Keeser und Vincke*: Klin. Wschr. **19**, 583 (1940). - 3. *Hellwig*: Diss. Hamburg 1940. - 4. *Mackenzie, Johnston und Fusell*: J. biol. Chem. **203**, 743 (1953). - 5. *Turba*: Chromatographische Methoden in der Proteinchemie. Springer, Berlin 1954.