

Beiträge zur Physiologie des Blutzuckers.

IV. Mitteilung.

Über die Kohlenhydrate der roten Blutkörperchen.

Von

E. Frank und A. Bretschneider.

(Aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses zu Wiesbaden.)
(Der Redaktion zugegangen am 14. November 1911.)

I.

Der Traubenzuckergehalt der roten Blutkörperchen.

Während man früher glaubte, daß der im Blute nachweisbare Zucker nur ein Bestandteil des Plasmas sei, haben neuere Untersuchungen¹⁾ übereinstimmend ergeben, daß auch die Erythrocyten, zum wenigsten die des Menschen und des Hundes, beträchtliche Mengen von Kohlenhydrat enthalten können. Wie Lépine²⁾ neuerdings hervorhebt, war übrigens die Tatsache, daß die roten Blutkörperchen zuckerhaltig sein können, bereits C. Ludwig aus eigener Erfahrung wohl bekannt. Es liegt nahe, anzunehmen, daß der Zucker aus dem Plasma in die Blutkörperchen eindringt und wie in diesen im wesentlichen Glukose ist. Gegen diese Vorstellung haben Lyttgens und Sandgren zunächst für das Blut des Kaninchens,³⁾ später auch für das des Menschen⁴⁾ triftige Einwände erheben zu können geglaubt. Sie haben nämlich gezeigt, daß in den von Plasma sorgfältig frei gewaschenen Blutkörperchen sich mit der Methode Bangs zwar reichlich reduzierende Substanz nachweisen lasse, daß diese Substanz

¹⁾ Lépine und Boulud, Comptes Rend. de l'Acad. des Sciences, Bd. 41, 1905. — Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschrift, Bd. 16 und 18, 1909. — Hollinger, Dieselbe Zeitschrift, Bd. 17. — E. Frank, Diese Zeitschrift, Bd. 70, 1910.

²⁾ Biochem. Zeitschrift, Bd. 32.

³⁾ Biochem. Zeitschrift, Bd. 26.

⁴⁾ Biochem. Zeitschrift, Bd. 31.

aber nicht vergäre. Sie kehren deshalb zu der alten Vorstellung zurück, daß aller Traubenzucker dem Plasma angehöre.

Wir vermögen nicht den Schlußfolgerungen der Autoren beizupflichten. Gewiß, sie haben gefunden, daß in den Blutkörperchen eine reduzierende, nicht gärende Substanz vorkommt, aber sie diskutieren gar nicht die Möglichkeit, daß der Traubenzucker, der etwa auch in den Erythrocythen vorhanden war, bei dem mehrfachen Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung in letztere übergetreten sein könne: es läßt sich mit anderer Methode sicher erweisen, daß die Blutzellen traubenzuckerhaltig sind.

Wir haben in der 3. Mitteilung¹⁾ an einer Reihe von Beispielen dargelegt, daß bei Anwendung der Bertrandschen Methode auf das vergorene Gesamtblut oder Plasma keine oder nur eine minimale Reduktion erhalten wird, und wir haben daraus den Schluß gezogen, daß diese Methode im Blute nur Traubenzucker (resp. gärungsfähiges Kohlenhydrat) anzeigt. Nun hatte der eine von uns vorher mit der gleichen Methode beim Menschen Gesamtblut und Plasma auf ihre Reduktionskraft untersucht und gefunden, daß bei Zugrundelegung der durchschnittlichen Volumen-Relation von Plasma zu Körperchen in vielen Fällen letzteren ein bald geringerer, bald größerer Kohlenhydratgehalt zugeschrieben werden müsse. Dieses Kohlenhydrat kann also nur Traubenzucker sein, und es steht danach für den Menschen fest, daß es sogar Fälle gibt, in denen die roten Blutkörperchen mehr Traubenzucker enthalten als das Plasma.

Wir hatten auf diese Sachlage beim Menschen in der erwähnten Mitteilung bereits hingewiesen, mußten uns aber über die Verhältnisse beim Kaninchen, dessen Blut nach der Vergärung ebenfalls keine Restreduktion erkennen ließ, noch des Urteils enthalten, da es uns an gleichzeitigen Bestimmungen in Gesamtblut und Plasma fehlte. Wir haben unterdessen solche Bestimmungen bei normalen und (durch Adrenalin) hyperglykämischen Tieren ausgeführt und, indem wir jedesmal mit

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 71.

Hilfe des von Bönninger¹⁾ angegebenen Volummeters das Blutkörperchenvolumen feststellten, den auf die Körperchen entfallenden Traubenzuckergehalt berechnet.

Tabelle I.
Normale Kaninchen.

Nr.	Blut- körperchen Volumen- ^o / _o	% Trauben- zucker in		Traubenzucker- gehalt der roten Blutkörperchen		Bemerkungen
		Gesamt- blut	Plasma	in 100 Gesamtblut	%	
I	28,36	0,084	0,134	0	0	
II	35	0,07	0,155	0	0	
III	30	0,12	0,15	0,015	0,05	
IV	17	0,13	0,14	0,014	0,082	schwere Anämie nach großem Aderlaß
V	38,4	0,12	0,125	0,076	0,114	
VI	35	0,18	0,195	0,071	0,141	hoher Wert infolge großer Blutentnahme
VII	41,5	0,15	0,137	0,07	0,168	
VIII	35,4	0,199	0,18	0,073	0,203	hoher Wert wie VI

Tabelle II.
Adrenalinversuche.

Nr.	Blut- körperchen Volumen- ^o / _o	% Trauben- zucker		Traubenzucker- gehalt der roten Blutkörperchen		Bemerkungen
		Gesamt- blut	Plasma	in 100 Gesamtblut	%	
1	32,5	0,438	0,616	0,023	0,07	Gewicht des Tieres 3000 g. Adrenalin 0,0015 subcut.: Blutentnahme $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Injektion
2	28,2	—	0,638	—	0,121 ²⁾	Gewicht 3500 g Adrenalin 0,0025 Blutentnahme wie bei 1
3	30,75	0,544	0,702	0,058	0,182	Gewicht 3500 g Adrenalin 0,0025 Blutentnahme wie vorher
4	35	0,594	0,772	0,092	0,262	Gewicht 3500 g Adrenalin 0,002 Blutentnahme wie oben

¹⁾ Kongreß für innere Med., 1910, Vortrag XXXIX.

²⁾ Direkte Bestimmung in der Blutkörperchenmasse nach Abzentrifugieren des Plasmas, wobei der noch auf den zwischen den Körperchen verbleibenden Plasmarest zu beziehende Zucker in Abzug gebracht wurde.

Die Tabellen lehren, daß die Kaninchenblutkörperchen sich in bezug auf ihren Traubenzuckergehalt nicht anders verhalten als die menschlichen. Es kommt vor, daß sie frei von Traubenzucker sind, wie Lyttgens und Sandgren annehmen, aber es ist durchaus nicht die Regel, und ganz wie beim Menschen können sie sogar ein wenig mehr Glukose enthalten als das Plasma (cf. VII u. VIII).

Wird durch reichliche Blutentnahme Hyperglukosämie erzeugt, dann können die Blutkörperchen an dieser partizipieren, und es kann in diesem Falle der Ausgleich zwischen Zellen und Plasma vollkommen sein. Bei der Adrenalinhyperglykämie tritt im allgemeinen ebenfalls eine Vermehrung des Traubenzuckergehaltes der Körperchen ein, doch pflegt er hier weit hinter den enormen Werten des Plasmas zurückzubleiben. Es sei dahingestellt, ob durch das Adrenalin die Durchlässigkeit der Blutkörperchen geändert wird oder ob ganz allgemein ihre Kapazität für Traubenzucker eine obere Grenze hat.

Es sei noch hinzugefügt, daß auch beim Hunde die Blutkörperchen zweifellos traubenzuckerhaltig sind. Der eine von uns hat früher¹⁾ den Fall eines mit Phosphor vergifteten Hundes beschrieben, bei dem das Gesamtblut mehrere Tage reicher an Zucker war als das Serum. Könnte man hier noch an pathologische Durchlässigkeit denken, so lassen die Versuche von Rona und Takahashi²⁾ keinen Zweifel, daß die Blutkörperchen auch bei diesem Tiere (übrigens auch bei der Katze) Traubenzucker führen und bei Aderlaßhyperglykämie reichliche Mengen Zucker in sich aufnehmen können. Die Autoren haben vor und nach der Vergärung polarisiert, und Lyttgens und Sandgren weisen auf mehrere mögliche Fehlerquellen dieser Methodik hin; wir halten diese aber nicht für so erheblich, daß dadurch das Resultat wesentlich geändert werden könnte.

Die Angabe von Lyttgens und Sandgren, daß in den gewaschenen Blutkörperchen kein Traubenzucker enthalten sei, können wir bestätigen: wir haben bei drei Kaninchen die Blut-

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 70.

²⁾ Biochem. Zeitschrift, Bd. 30.

körperchen größerer Blutmengen (42—56 ccm) nach dem Abzentrifugieren zur vollständigen Entfernung des Serums noch zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und in zwei Fällen gar keine, im dritten eine höchst geringe Reduktion (0,019^{0/0}¹⁾) gefunden. Wir schließen aber daraus nicht wie die schwedischen Autoren, daß die roten Blutkörperchen keinen Traubenzucker enthalten, sondern daß er durch das Auswaschen entfernt worden ist. Im übrigen bestätigt unser Resultat in sehr erwünschter Weise unsere Behauptung, daß die reduzierende, nicht gärende Substanz der Erythrocythen von der Bertrandschen Methode nicht angezeigt wird.

Resümierend betonen wir nochmals, daß die roten Blutkörperchen der bis jetzt untersuchten Säugetiere (Mensch, Hund, Katze, Kaninchen) im allgemeinen Traubenzucker enthalten. Ebenso wie nach den neuen Untersuchungen von Rona und Döblin²⁾ in vitro vermögen sie auch in vivo aus einem sich mit Traubenzucker anreichernden Plasma diesen in sich aufzunehmen. Aufzuklären bleibt, warum sie gelegentlich fast frei von Glukose sind, gelegentlich auch wieder reicher daran als die Blutflüssigkeit.

II.

Das nicht vergärbare Kohlenhydrat der roten Blutkörperchen.

Die Natur der nicht vergärbaren, nach Bang reduzierenden, der Bertrandschen Methode aber nicht zugänglichen Substanz ist zunächst völlig unklar; auf Grund der vorliegenden Tatsachen kann nicht einmal geschlossen werden, daß es sich um ein Kohlenhydrat handelt. Wir hatten in unserer letzten Mitteilung der Vermutung Ausdruck gegeben, daß der fragliche Körper ein Dextrin, ein Intermediärprodukt zwischen Glykogen und Glukose sei. Von diesem Gedanken ausgehend, haben wir uns gefragt, ob das eiweißfreie Filtrat der Blutkörperchenlösung, das, wie gesagt, die Bertrandsche Lösung unbeeinflusst läßt, nach dem Kochen mit verdünnter Säure reduziert und

¹⁾ Siehe Tabelle III.

²⁾ Biochem. Zeitschrift, Bd. 31.

ob die etwa neu auftretende reduzierende Substanz von der Hefe angegriffen wird.

Es wurde dementsprechend der mit physiologischer Kochsalzlösung sorgfältig gewaschene Blutkörperchenanteil einer reichlichen Blutmenge mit dem 6—7fachen Volumen kolloidalen Eisenhydroxydes in 1 l Gesamtflüssigkeit enteiweißt,¹⁾ das Filtrat im Vakuum schwach essigsauer bei 42° C. auf 150 ccm eingedampft; in 50 ccm wurde direkt die Bertrandsche Bestimmung ausgeführt, den restierenden 100 ccm wurde von einer Salzsäure mit dem spezifischen Gewicht 1,19 soviel zugesetzt, daß eine etwa 2,2%ige HCl-Lösung resultierte;²⁾ darauf wurde 3 Stunden am Rückflußkühler gekocht, sorgfältig mit reiner Natronlauge neutralisiert, alsdann in der einen Hälfte die Reduktion direkt, in der anderen nach der Vergärung bestimmt.

Es ergibt sich, wie die folgende Tabelle lehrt, in allen drei Fällen, daß die vorher nicht reduzierende Lösung nach dem Kochen mit HCl Reduktionszahlen liefert, die durchaus den von Lyttgens und Sandgren in der nativen Lösung gefundenen entsprechen; des weiteren zeigt sich, daß die neu auftretende Substanz durch Vergärung wieder quantitativ entfernt werden kann.

Tabelle III.

Nr.	Blutmenge	Volumen-% der roten Blutkörperchen	Absolutes Volumen der roten Blutkörperchen	% Traubenzucker der gewaschenen Blutkörperchen	% Kohlenhydrat (als Traubenzucker) nach dem Kochen mit HCl	% Kohlenhydrat nach der Vergärung der nach dem Kochen vorhandenen Reduktion
1	48	37,5	18	0	0,058	0
2	56	38,5	21,5	0	0,057	0
3	42	37,5 ³⁾	15,75	0,019	0,076	—

¹⁾ Ähnlich wie es Michaelis und Rona (Biochem. Zeitschrift. Bd. 16, H. 1) angegeben haben.

²⁾ In Anlehnung an die Vorschrift Pflügers bei der Invertierung des Glykogens.

³⁾ Nicht direkt bestimmt, sondern wie bei Lyttgens und Sandgren als Durchschnittswert zugrunde gelegt.

Somit ist festgestellt, daß der nach Bang reduzierende Körper, der außer dem Traubenzucker in den Erythrocythen vorkommt, ein Kohlenhydrat resp. eine Kohlenhydratverbindung ist. Für die Substanz, welche die Restreduktion im Plasma gibt, gilt, wie die folgenden Beispiele lehren, das gleiche, und man darf sie wohl mit dem nichtgärenden Erythrocythenkohlenhydrat identifizieren.

Tabelle IV.

Kaninchen Nr.	Trauben- zucker- gehalt des Plasmas	% Kohlen- hydratgehalt (als Trauben- zucker) nach dem Kochen mit HCl	% Kohlenhydrat nach der Ver- gärung der nach dem Kochen vorhandenen Reduktion	Bemerkungen
1	0,213	0,244	0	Bei 1—3 hoher Aus- gangswert infolge großer Blutentnahme
2	0,155	0,213	0	
3	0,15	0,202	—	
4	0,702	0,774	—	Adrenalinhyper- glykämie

Aus der Tatsache der Vergärbarkeit der neu auftretenden reduzierenden Substanz folgt ferner, daß der ursprüngliche Körper keine Pentosen- oder Glykuronsäureverbindung darstellen kann. Das letztere war von vornherein schon deshalb unwahrscheinlich, weil nach Lyttgens und Sandgren die Tollenssche Naphthoresorcinreaktion von den Blutkörperchen nicht deutlich gegeben wird. Im Plasma des Kaninchens fanden wir, wie Lyttgens und Sandgren, die Reaktion sehr ausgesprochen; wir haben dann auch Plasma, Exsudate, Blasenflüssigkeit vom Menschen untersucht und fast ausnahmslos eine schöne positive Reaktion erhalten (beurteilt an der Farbe und dem Vorhandensein des charakteristischen Absorptionsstreifens). Negativ fiel die Probe merkwürdigerweise in dem Blute eines Diabetikers aus. Wir gingen zum Nachweise beim menschlichen Plasma so vor, daß wir 50—60 ccm mit kolloidalem Eisenhydroxyd enteweißten und dann im Vakuum bei 42° auf ein kleines Volumen (5—10 ccm) eindampften. Was die Quantität der Blutglukuronsäure betrifft, so läßt sich schätzungs-

weise sagen, daß sie 0,01% wohl kaum überschreitet, daß sie also auch im Plasma nur einen sehr geringen Anteil der Restreduktion ausmacht.

Mit einer positiven Aussage über die Natur der durch die Säurehydrolyse nach Bertrand bestimmbar und vergärbbar gewordenen Substanz wird man vorsichtig sein müssen. Sicherlich ist wohl der neu entstandene Körper eine Hexose, und es darf als wahrscheinlich bezeichnet werden, daß es sich um Glukose handelt, wenn auch z. B. an Galaktose ganz entfernt gedacht werden könnte. Es kreist doch wohl, wie wir das schon früher angenommen haben, ein Dextrin im Blute, ein Intermediärprodukt zwischen Glykogen und Glukose. Glykogen selbst ist deswegen auszuschließen, weil es nach den Untersuchungen von Huppert nur spurweise im Blute vorkommt, während die hier in Frage stehende Substanz recht ansehnliche Werte erreichen kann. Zu denken wäre im übrigen noch an Lecithinglukosen (Jecorine) oder an Hexosephosphorsäure, die aus Nucleinsäure hervorgegangen sein könnte.

Wie nun aber auch die Frage nach der Natur dieses Körpers entschieden werden wird, soviel darf jedenfalls als sichergestellt betrachtet werden: es finden sich freigelöst im Blute — sowohl in Körperchen wie im Plasma — wechselnde, zuweilen sehr erhebliche Mengen eines komplexen Kohlenhydrates, das durch Kochen mit verdünnter Säure einen mit Hefe vergärbaren Zucker abspaltet.
