

Über die Transportform von Gold im Blutserum nach intravenöser bzw. intramuskulärer Verabreichung verschiedener Goldsalze

VON R. EBERL UND H. ALTMANN

Aus der II. Med. Abteilung mit Rheumaambulatorium im Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz (Vorstand: Prim. Dr. F. Schuster) und dem Institut für Biologie, Reaktorzentrum Seibersdorf (Vorstand: Dr. H. Altmann)

(Eingegangen am 26. Juni 1969)

Mit Hilfe der Neutronenaktivierungsanalyse wurde in gelelektrophoretisch aufgetrennten Serumproteinfraktionen Gold bestimmt. Neben der Goldbindung werden auch die Proteinverteilungsbilder bei verschiedenen Krankheitsbildern diskutiert. Bei intravenöser Verabreichung von $\text{Na}_3\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2$ (Sanocrysin) wurde der überwiegende Teil des Goldes an Albumin gebunden nachgewiesen, eine festgestellte Tatsache, welche im Widerspruch zu anderen Untersuchungen steht. Bei intramuskulärer Applikation von einem Gold-Keratinhydrolysat (Auro-Detoxin) waren die anderen Serumproteinfraktionen auch stärker an der Goldbindung beteiligt. 24 Stdn. nach der Goldbehandlung war jedoch auch bei dieser Applikationsform das Albumin deutlich die am stärksten bindende Proteinfraktion.

Bound forms of gold in the blood serum following the intravenous or intramuscular administration of various gold salts

Gold was determined by neutron activation analysis in serum protein fractions separated by polyacrylamide gel electrophoresis. The protein electrophoretic patterns for different illnesses were also determined. Following the intravenous injection of $\text{Na}_3\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2$ (Sanocrysin) the majority of the gold was found to be bound to albumin, a fact that contradicts other studies. Following the intramuscular injection of a gold-keratin hydrolysate (Auro-Detoxin), more gold was bound by the other serum protein fractions, but the albumin still contained more gold than any other protein 24 hours after the injection.

Die Goldtherapie wird trotz der bekannten Nebenwirkungen (1) als eine der aussichtsreichsten Methoden zur Behandlung des chronischen Gelenkrheumatismus beschrieben (2). Wegen der verschiedenartigsten Nebenwirkungen ist es schwierig den primären Wirkungsmechanismus der Goldsalze zu bestimmen. Bei einigen Krankheitserscheinungen bleibt die Antikörperproduktion nach der Goldtherapie annähernd gleich, in vielen Fällen ist aber nach einer anfänglichen Depression der γ -Globulinfraktion eine spätere Erhöhung über den Ausgangswert festzustellen (3).

Zu den am häufigsten angewendeten Goldpräparaten zählen Sanocrysin, ein Natriumaurothiosulfat $[\text{Na}_3\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]$ das hauptsächlich intravenös appliziert wird und Auro-Detoxin, ein Goldkeratinat mit einem Goldgehalt von 13%, das intramuskulär verabreicht wird. Die Bindung des Goldes an ein Keratinhydrolysat soll eine optimale Entgiftung und gleichzeitige Wirkungssteigerung des Goldes erzielen (2). Wir konnten auch eine etwas größere Depotwirkung dieser Goldverbindung in allen untersuchten Krankheitsfällen gegenüber dem erstgenannten Präparat nachweisen (4).

Es gibt keine einheitlichen Vorstellungen über die Bindung von Gold an Serumproteine nach Goldtherapie durch Sanocrysin. Nach LAWRENCE (5) ist das Gold im Plasma größtenteils an das Fibrinogen gebunden. Im Serum wurde eine Bindung an die α - und β -Globuline nachgewiesen. Nach LANGKILDE und CLAUSEN (6) wird Gold hauptsächlich an eine α_1 -Lipoproteinfraktion gebunden. Über die Goldverteilung innerhalb der Serumproteinfraktionen nach einer Auro-Detoxintherapie

sind uns keine Angaben bekannt. Wir haben in dieser Arbeit die Serumproteine mit Hilfe der Discelektrophorese auf Polyacrylamidgelen aufgetrennt (3) und den Goldgehalt zusammengefaßter Proteinfraktionen durch Neutronenaktivierungsanalyse bestimmt.

Methodik

An 3 aufeinanderfolgenden Tagen wurde den Patienten eine steigende Dosis (10 mg, 50 mg, 200 mg) Sanocrysin intravenös verabreicht. Die Diagnose der Patienten ergab primär chronische Polyarthrit, Arthritis urica, Plasmocytom, Apoplexie und Cervicalsyndrom. Die Blutabnahme erfolgte 1 Std. nach der letzten Sanocrysinapplikation.

Auro-Detoxin wurde in gleicher Dosis intramuskulär, aber sonst unter gleichen Bedingungen wie oben beschrieben, verabreicht. Das Krankheitsbild der Patienten ergab Polyarthrit, Ischiasneuritis, asthmoide Bronchitis und rheumatische Cardiopathie. Die Blutabnahme erfolgte 1 bzw. 24 Stdn. nach der letzten Auro-Detoxingabe. In 2 Fällen wurde die Goldbindung an Serumproteine auch nach 96 Stdn. untersucht. Je $5 \mu\text{l}$ des gewonnenen Serums wurden mit Hilfe der Discelektrophorese (7) nach ORNSTEIN und DAVIS auf Polyacrylamidgel aufgetrennt. Die Anfärbung der Proteine erfolgte mit Amidoschwarz. Das Densitogramm wurde auf einem Joije Löbl Chromoscangerät aufgezeichnet. Anschließend wurde das Gel mit einem Skalpell in 3 Teile zerschnitten, wobei im ersten Teil nur Albumin und eventuell vorhandenes Präalbumin erfaßt wurde. Im zweiten Teil waren die α_1 -Globuline sowie die Coeruloplasmin- und Transferrinbande enthalten und im dritten Teil die α_2 -, β - und γ -Globuline. Die Gelstücke wurden in Plastikkapseln verpackt und gemeinsam mit Goldstandards in einer rotierenden Bestrahlungseinrichtung in einer Eckposition des Astrareaktorcores mit einer integrierten Neutronendosis von $5 \cdot 10^{16}$ therm. Neutronen bestrahlt. Nach einer Abklingzeit von 5 Tagen wurde die Radioaktivität des ^{198}Au zerstörungsfrei mit Hilfe eines Bohrlochkristalles und einem 400 Kanal γ -Spektrometer gemessen.

Ergebnisse und Diskussion

In den folgenden Abbildungen sind die Radioaktivitäten des ¹⁹⁸Au in den Gelabschnitten mit den dazugehörigen Proteinbanden aufgezeichnet. Die ersten 5 Abbildungen entstammen der mit Sanocrysin behandelten Patientenserie, Abbildungen 6 bis 10 denjenigen, die mit Auro-Detoxin behandelt wurden.

Die Serumproteine eines Patienten mit primär chronischer Polyarthritus (Abb. 1) zeigen keine charakteristi-

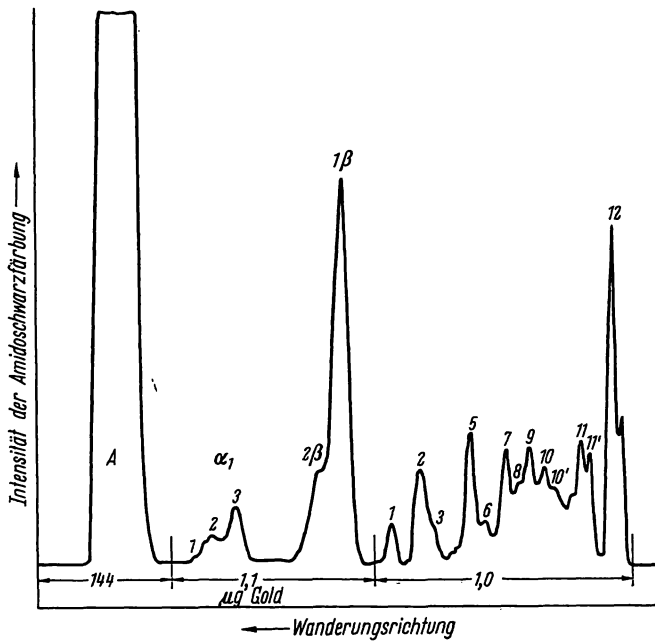


Abb. 1

Disc-Elektrophorese von Serumproteinen, Densitogramm nach Anfärbung mit Amidoschwarz 10B und neutronenaktivierungsanalytisch bestimmter Goldgehalt des in 3 Stücke geteilten Gels

1 Std. nach Sanocrysin i. v. bei primär chronischer Polyarthritus
 pA = Präalbumin; A = Albumin; α₁ 1, 2, 3 = α₁-Globuline; 2β, 1β = Coeruloplasmin- und Transferrinfraction; Peak 1—12 = α₂-, β-, γ-Globulinkomplex, Peak 11 ist als 19-S-γ-Globulin identifiziert (8)

schen Merkmale. Über 99% des applizierten Goldes befindet sich in der Albuminfraktion. Dies ist eigentlich erstaunlich, da auch mit einer unspezifischen Bindung an freie SH-Gruppen anderer Proteine gerechnet werden muß.

Auch in Abbildung 2 zeigen sich in der Serumproteinverteilung eines Arthritis urica-Patienten keine Besonderheiten. Wieder war die Hauptmenge des Goldes in der Albuminfraktion zu finden, jedoch auch 5,1% des Gesamtgoldes im Serum innerhalb der α₂-, β- und γ-Globulinfraktion, sowie 8,1% in den α₁-Globulin-, Coeruloplasmin und Transferrinfraktionen (1β, 2β).

Die bei Plasmocytomkranken erhöhte Globulinfraktion (Abb. 3) besteht im Gegensatz zu den normalen Immunglobulinen aus sehr einheitlich gebauten Proteinen, die auch analytisch gut bearbeitet werden können. Das Bence-Joncs-Protein wurde z. B. bei Plasmocytomkranken gefunden und es konnte festgestellt werden, daß es zur Hälfte aus einem konstanten Teil mit festgelegter Aminosäuresequenz besteht und die andere Hälfte aus einem variablen Anteil, der die spezifische

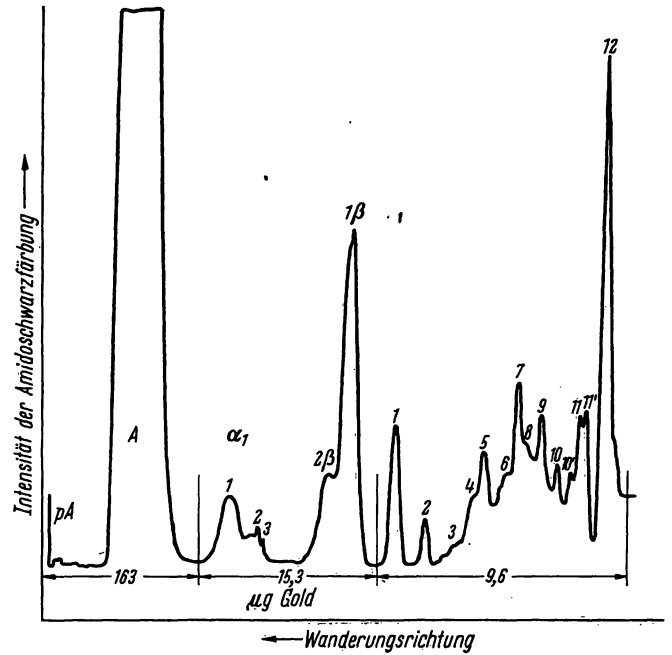


Abb. 2

Disc-Elektrophorese von Serumproteinen, Densitogramm nach Anfärbung mit Amidoschwarz 10B und neutronenaktivierungsanalytisch bestimmter Goldgehalt des in 3 Stücke geteilten Gels
 1 Std. nach Sanocrysin i. v. bei Arthritis urica

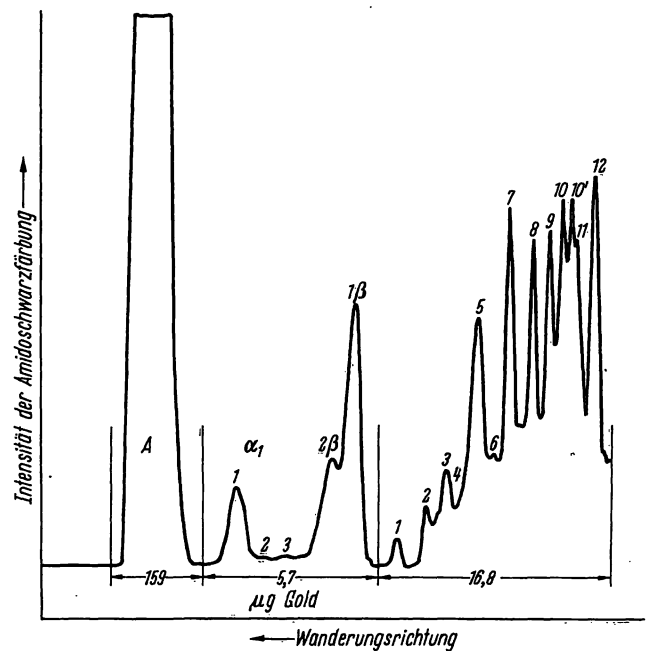


Abb. 3

Disc-Elektrophorese von Serumproteinen, Densitogramm nach Anfärbung mit Amidoschwarz 10B und neutronenaktivierungsanalytisch bestimmter Goldgehalt des in 3 Stücke geteilten Gels
 1 Std. nach Sanocrysin i. v. bei Plasmocytom

Antikörpereigenschaft ausdrückt. Der Goldgehalt dieser, die α₂-, β- und γ-Globuline enthaltenden Fraktion ist etwas höher als bei den anderen Patienten und beträgt 9,3% des Gesamtgoldes im Serum. Die α₁-, 1β-, 2β-Fraktion hat nur 3,1% gebunden, während 87,6% wieder an Albumin gebunden vorliegen.

Bei den Apoplexiepatienten (Abb. 4) tritt die 1β-, 2β-Doppelbande viel stärker hervor als bei den anderen Fällen, dagegen ist die α₂-, β-, γ-Globulinfraktion sehr schwach ausgeprägt. Diese letztgenannte Fraktion ent-

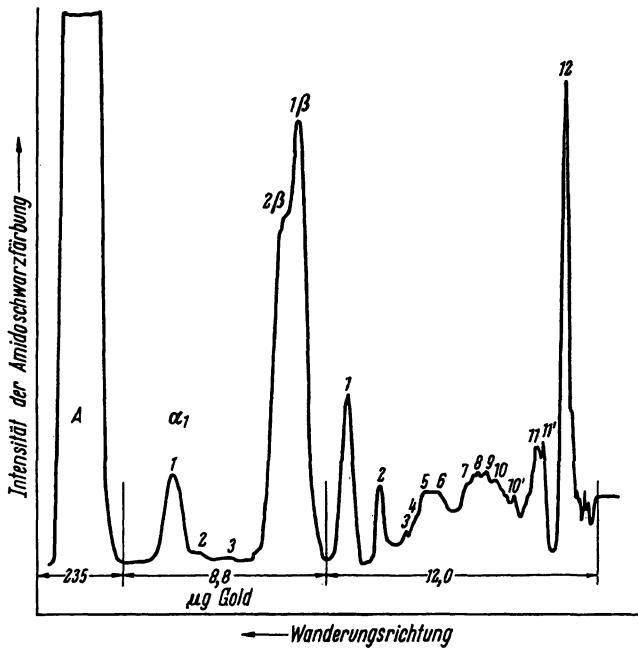


Abb. 4

Disc-Elektrophorese von Serumproteinen, Densitogramm nach Anfärbung mit Amidoschwarz 10B und neutronenaktivierungsanalytisch bestimmter Goldgehalt des in 3 Stücke geteilten Gels 1 Std. nach Sanocrysin i. v. bei Apoplexie

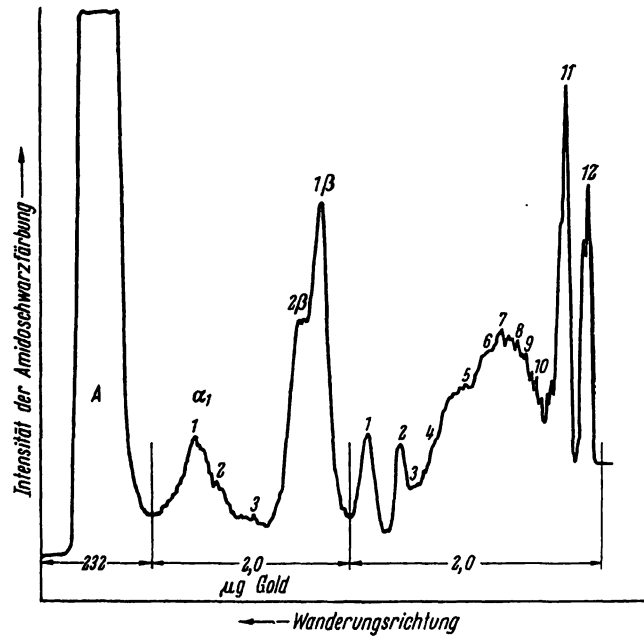


Abb. 5

Disc-Elektrophorese von Serumproteinen, Densitogramm nach Anfärbung mit Amidoschwarz 10B und neutronenaktivierungsanalytisch bestimmter Goldgehalt des in 3 Stücke geteilten Gels 1 Std. nach Sanocrysin i. v. bei Cervicalsyndrom

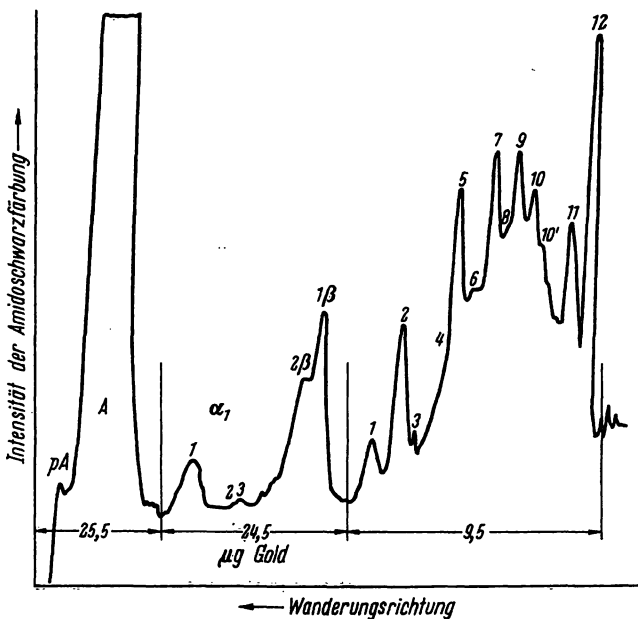


Abb. 6

Disc-Elektrophorese von Serumproteinen, Densitogramm nach Anfärbung mit Amidoschwarz 10B und neutronenaktivierungsanalytisch bestimmter Goldgehalt des in 3 Stücke geteilten Gels 1 Std. nach Auro-Detoxin i. m. bei primär chronischer Polyarthrit

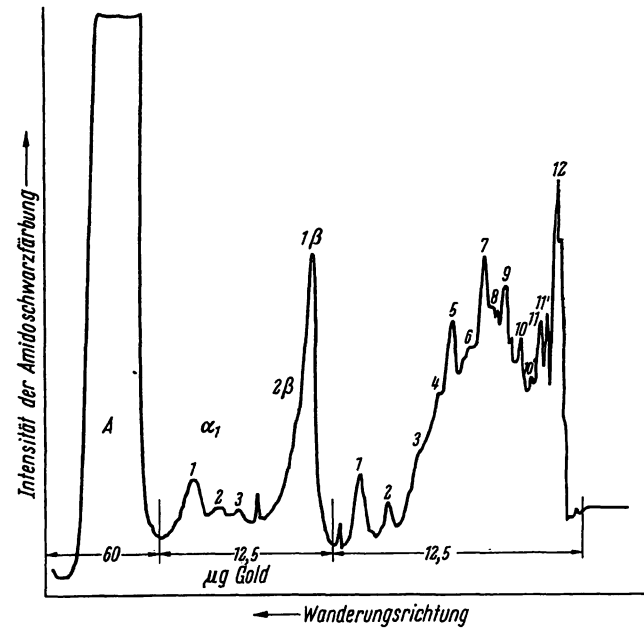


Abb. 7

Disc-Elektrophorese von Serumproteinen, Densitogramm nach Anfärbung mit Amidoschwarz 10B und neutronenaktivierungsanalytisch bestimmter Goldgehalt des in 3 Stücke geteilten Gels 1 Std. nach Auro-Detoxin i. m. bei Ischias-Neuritis

hält 4,7% Gold, die α_1 -, 1β -, 2β -Fraktionen 3,4% und das Albumin 91,9%.

Die Serumproteine bei dem Krankheitsbild des Cervicalsyndroms (Abb. 5) zeigen eine erhöhte, aber sehr heterogene α_2 -, β -, γ -Fraktion, bei der nur der peak 11 stark hervortritt. Dies könnte mit dem Bild eines im Beginn stehenden entzündlichen Prozeß verglichen werden, sind doch Nacken-, Schulter- und Armschmerzen oft am Beginn einer primär chronischen Polyarthrit zu finden. Sowohl diese Fraktion als auch die α_1 -, 2β -, 1β -Fraktion haben einen Goldgehalt unter 1%, während der Rest in der Albuminfraktion zu finden ist.

Bei einem mit Auro-Detoxin behandelten Patienten (Abb. 6) mit Polyarthrit ist die gesamte α_2 -, β -, γ -Fraktion stark erhöht. Dies ist gut mit dem akut entzündlichen Prozeß in Zusammenhang zu bringen. Die Goldverteilungen in den Serumproteinen nach Auro-Detoxinbehandlung sieht sehr verschieden aus im Vergleich zu denjenigen, die aus der Sanocrysin-Reihe stammen. In der α_2 -, β -, γ -Fraktion sind 16% Gold gebunden, die α_1 -, 1β -, 2β -Fraktion enthält 41% und in dem Albumin sind 43% enthalten.

Die relativ hohe α_2 -, β -, γ -Fraktion des Ischias-Neuritis-Patienten (Abb. 7) enthält 14,7% Gold, die α_1 -,

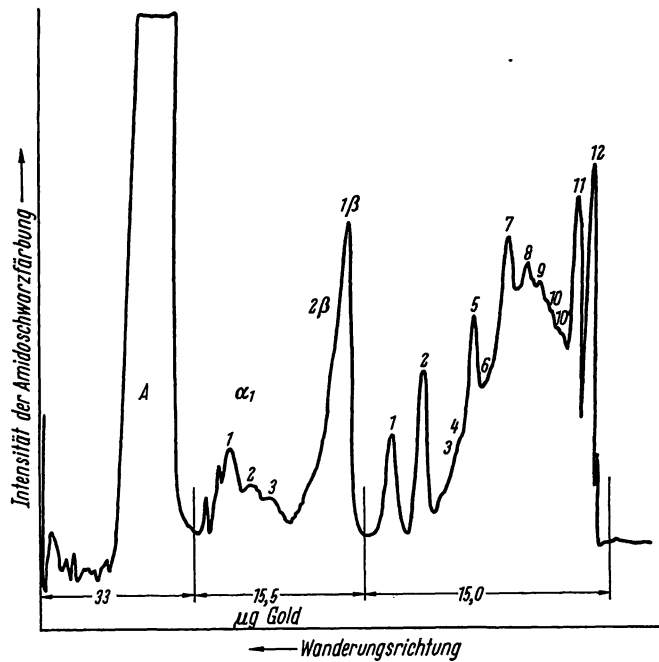


Abb. 8

Disc-Elektrophorese von Serumproteinen, Densitogramm nach Anfärbung mit Amidoschwarz 10B und neutronenaktivierungsanalytisch bestimmter Goldgehalt des in 3 Stücke geteilten Gels 1 Std. nach Auro-Detoxin i. m. bei asthmoider Bronchitis

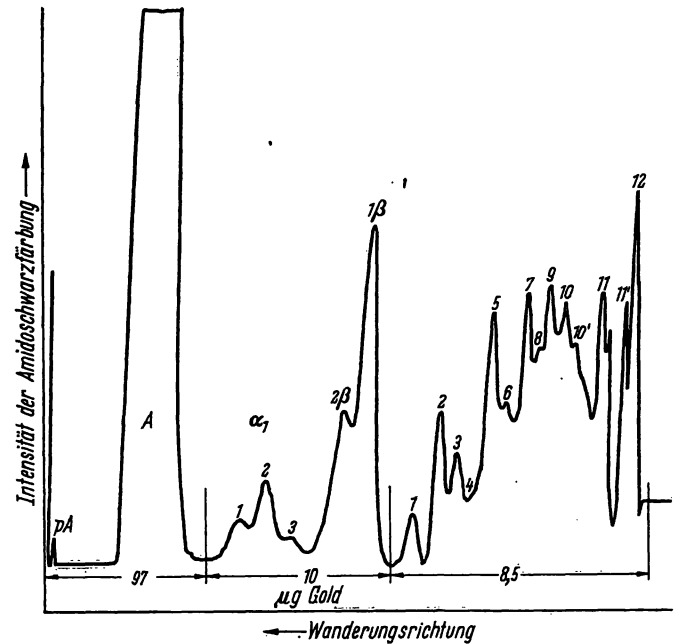


Abb. 10

Disc-Elektrophorese von Serumproteinen, Densitogramm nach Anfärbung mit Amidoschwarz 10B und neutronenaktivierungsanalytisch bestimmter Goldgehalt des in 3 Stücke geteilten Gels 1 Std. nach Auro-Detoxin i. m. bei Ischias-Neuritis

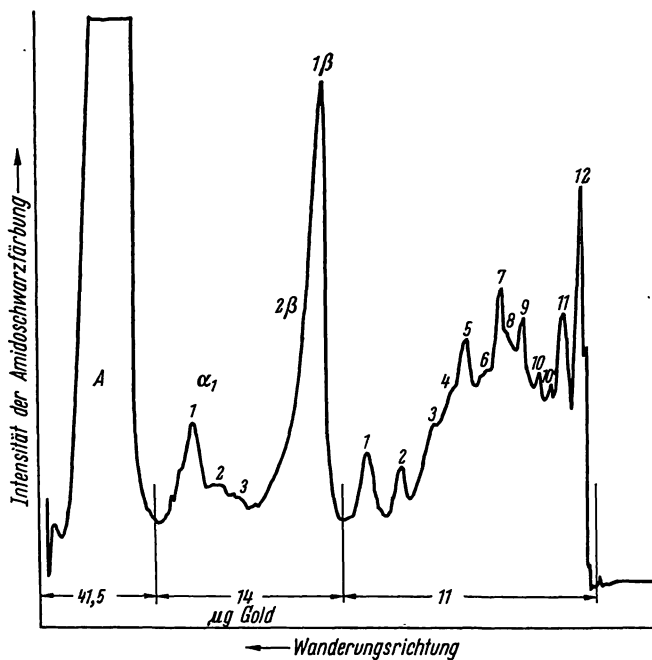


Abb. 9

Disc-Elektrophorese von Serumproteinen, Densitogramm nach Anfärbung mit Amidoschwarz 10B und neutronenaktivierungsanalytisch bestimmter Goldgehalt des in 3 Stücke geteilten Gels 1 Std. nach Auro-Detoxin i. m. bei rheumatischer Kardiopathie

1β-, 2β-Fraktion ebenfalls 14% und das Albumin 71% Gold.

Auch bei einem Bronchitis-Patienten (Abb. 8) ist die α₂-, β-, γ-Fraktion stark ausgeprägt, sehr deutlich wieder peak 11. Der Goldgehalt dieser Fraktion liegt bei 23%, der der α₁-, 1β-, 2β-Fraktion bei 24% und der des Albumins bei 53%.

Bei einem Patienten mit einer Herzerkrankung (Abb. 9) zeigte sich neben den etwas erhöhten α₂-, β-, γ-Banden

vor allem auch die 1β- und 2β-Bande stark erhöht, wie dies auch in Abbildung 4 der Fall war. Diese Erscheinung dürfte charakteristisch für eine Mitbeteiligung des Herzens im Gesamtkrankheitsbild sprechen. Der Goldgehalt der α₂-, β-, γ-Fraktion beträgt 16,5%, der der α₁-, 1β-, 2β-Fraktion 21% und der des Albumins 62,5%.

Auch bei einem Ischias-Neuritis-Fall (Abb. 10) erscheint die α₂-, β-, γ-Fraktion erhöht bei sonst normalem Serumproteinverteilungsbild. Diese Fraktion enthält 7,4%, die α₁-, 1β-, 2β-Fraktion 8,6% und das Albumin 84% des Serumgesamtgoldes.

Die Wahrscheinlichkeit, daß einige Stunden nach der Goldtherapie eine teilweise geänderte Goldverteilung innerhalb der Serumproteine vorliegt als eine Stunde nach dieser, veranlaßt uns die Goldverteilung auch 24 Stunden nach der Behandlung zu prüfen (Tab. 1).

Tab. 1

Goldwerte in 3 Serumproteinfraktionen 1 bzw. 24 Stdn. nach der Goldbehandlung mit Auro-Detoxin in µg Auro-Detoxin-Äquivalent/10 µl aufgetrenntes Serum

	α ₂ , β-, γ-Fraktion		α ₁ -, 1β-, 2β-Fraktion		Albumin	
	1 Std.	24 Stdn.	1 Std.	24 Stdn.	1 Std.	24 Stdn.
Polyarthrit (Abb. 6)	19	23	49	43	51	54
Ischias-Neuritis (Abb. 7)	25	25	25	24	120	240
Bronchitis (Abb. 8)	30	14	31	24	66	264
Herzerkrankung (Abb. 9)	22	34	28	19	83	172
Ischias-Neuritis (Abb. 10)	17	19	20	23	194	209

Während die prozentualen Veränderungen der Goldkonzentration zwischen der 1. und der 24. Stunde in der α_2 -, β -, γ - und der α_1 -, 1β -, 2β -Fraktion nur gering sind, steigt die Albumin-Gold-Bindung stärker an. In der 24. Stunde ist bei den Goldspiegeluntersuchungen (4) im Serum bei der Auro-Detoxin-Therapie ein zweites Maximum aufgetreten. Dies kann darauf zurückzuführen sein, daß in einem zellulären Pol (z. B. Erythro-

cyten oder Leber) bereits eine Umwandlung in die Gold-Albuminverbindung erfolgt ist, die nach 24 Stunden wieder in das Serum abgegeben worden ist. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann gesagt werden, daß auch bei intramuskulärer Applikation von Auro-Detoxin die Transportform im Blutserum überwiegend eine Albumin-Goldverbindung ist.

Literatur

1. SCHUSTER, F., R. EBERL, H. ALTMANN und W. PUSCH, 11. Intern. Rheumatol. Kongreß, Prag (1969). — 2. FLEISCHMANN, R., Fortschr. Med. 75, 727 (1957). — 3. ALTMANN, H. und R. EBERL, Wien. klin. Wschr., in Druck. — 4. EBERL, R. und H. ALTMANN, Wien. klin. Wschr., in Druck. — 5. LAWRENCE, J. S., Ann. Rheumat. Dis. London 20, 341 (1961). — 6. LANGKILDE, M. und J. CLAUSEN, Otti

del X. Congresso della Lega Intern. contro il Rheumatismo II, 1313 (1961). — 7. ORNSTEIN, L. und B. DAVIS, „Disc Electrophoresis“, preprinted by Distillation Products Industries, Div. Eastman Kodak Compl, Rochester, N. Y. (1962). — 8. EBERL, R. und H. ALTMANN, Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Internat. Sympos. Bad Gastein, Januar 1970.

Oberarzt Dr. R. Eberl, II. med. Abteilung (Rheuma)
im Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz,
Wolkersbergenstr. 1, A-1130 Wien

Dr. H. Altmann, Vostand des Instituts für Biologie,
Reaktorzentrum Seibersdorf,
A-2444 Seibersdorf