

Bild 2

Aus diesen Ergebnissen ist zu schließen, daß bei der Umwandlung von Rhenaniaphosphat Calciumnatriumphosphat und Calciumorthosilicat entstehen, letzteres wohl in der  $\gamma$ -Modifikation, da sein Umwandlungspunkt ( $\beta \rightarrow \gamma$ ) bei  $675^\circ$  liegt<sup>5)</sup>. Es ist denkbar, daß die Entmischung des Mischkristalls durch die bei  $675^\circ$  erfolgende Umwandlung des  $\text{Ca}_2\text{SiO}_4$  ausgelöst wird. Während nun die entstehende  $\gamma$ -Modifikation nicht hydraulisch ist, hat man sich vorzustellen, daß die molekular in das Calciumnatriumphosphat eingebaute hydraulische Modifikation des Orthosilicats durch Löse- und Quellvorgänge die Auflösung des Phosphats beschleunigt. Die besondere Rolle des Silicats für den Lösungsmechanismus folgt auch aus der Beobachtung, daß der Einbau anderer Molekeln in das  $\text{CaNaPO}_4$ -Gitter das hydraulische Silicat in seiner Wirkung nicht zu ersetzen vermag. Baut man z. B. Soda ein unter Bildung von Kohlensäure-Rhenanit<sup>3)</sup>, einer Substanz, die nach dem Röntgendiagramm das gleiche Gitter wie der Silicat-Mischkristall aufweist, so wird trotz des hohen Alkaligehalts die Lösungsgeschwindigkeit gegenüber  $\text{CaNaPO}_4$  nicht erhöht.

Die aus diesen Ergebnissen entwickelten Anschauungen vermögen einen zunächst unerklärlichen Befund aus der technischen Praxis zu erklären:

<sup>5)</sup> W. Eitel, Physikalische Chemie der Silicate, 2. Aufl., S. 351.

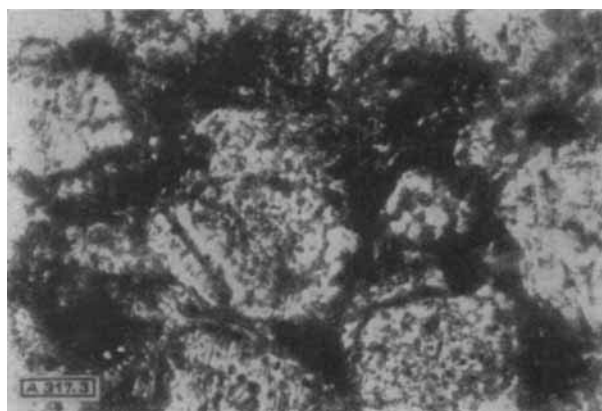


Bild 3

Während der überwiegende Anteil des Rhenaniaphosphats in der HT vorliegt, weil man durch entspr. technische Vorkehrungen dafür sorgt, daß die kritische Umwandlungstemperatur möglichst rasch überschritten wird, ist z. B. im Innern größerer Klinkerstücke noch die Möglichkeit zur Umwandlung gegeben. Die entstehenden, sehr feinen Anteile des schlechter löslichen  $\text{CaNaPO}_4$  finden sich dann in der feinsten Siebfraction des gemahlenden Rhenaniaphosphats wieder und bewirken gelegentlich, daß diese entgegen der allgemeinen Erfahrung über den Zusammenhang von Löslichkeit und Korngröße schlechter löslich ist als die nächstgrößere Fraction. Dafür sei ein Beispiel gegeben:

Fraction	feiner als 0,06 mm	0,06 — 0,09 mm	0,09 — 0,15 mm
Aufschlußgrad %	88	98	86

Der lösungsbeschleunigende Einfluß des Calciumsilicats ist auch bei den alkalifreien Kalk-Kieselsäure-Phosphaten, wie sie z. B. im Thomasmehl und in den Schmelzphosphaten vorliegen, bekannt<sup>2)</sup>. Wie beim Rhenaniaphosphat sind die bei höheren Temperaturen gebildeten Strukturen im allgemeinen auch die leichter löslichen; die Umwandlungen erfolgen aber wegen der höheren Schmelzpunkte der Verbindungen bei erheblich höheren Temperaturen.

Eingeg. am 15. November 1950 [A 317]

## Versammlungsberichte

### XVIII. Internationaler Physiologen-Kongreß, Kopenhagen, 15.-18. 8. 1950

Der 18. Internationale Physiologen-Kongreß wurde vom 15. bis 18. August in Kopenhagen abgehalten. Von den über 1200 Teilnehmern trugen etwa 600 in Diskussionsveranstaltungen oder Einzelvorträgen, die auf sieben halbtägige Sitzungen verteilt waren, vor. An drei Vormittagen wurden Spezial-Probleme, wie die Thermodynamik des Muskels, Permeabilitätsfragen, der Retinale Sehvorgang oder die Hormonkontrolle des Fettstoffwechsels behandelt, während vier Halbtage für die überaus zahlreichen Einzel-Vorträge vorgesehen waren. Um deren große Menge zu bewältigen, wurde in zehn Hörsälen der sehr schön ausgestatteten Medizinischen Institute der Universität Kopenhagen in der Nørre Allé gleichzeitig gelesen, während je drei Diskussions-Veranstaltungen zugleich abgehalten wurden. Es ist deshalb für einen Einzelnen nur möglich, einen kleinen Teil des dargebotenen Materials zu referieren.

Der Kongreß wurde von Prof. E. Lundsgaard eröffnet, der in seiner Rede des verstorbenen Nobelpreis-Trägers für Medizin 1920, des Kopenhagener Physiologen August Krogh (1874–1949) gedachte. Die Tagung verlief von Anfang an in sehr freundlicher Form und die geschickte Organisation ließ kaum irgendwelche Mängel fühlbar werden. Dies war besonders dem Generalsekretär, Prof. P. Brandt Rehberg und der Leiterin des Kongreß-Büros Frau S. Hellmann zu danken. Nach der Begrüßung durch den Rektor der Universität Kopenhagen, Prof. H. M. Hansen, begannen sofort die Vortragsveranstaltungen. Kongreß-Sprache war Englisch, entspr. auch der Heimatsprache der großen Mehrheit der Teilnehmer und Vortragenden. Einzelne Vorträge wurden aber in Russisch, Französisch und Deutsch gehalten.

#### Symposium über die Thermodynamik des Muskels

Es wurde durch ein Referat von A. V. Hill (London) eröffnet, in dem die Anwendung der Thermodynamik auf die Funktion des Muskels diskutiert wurde. Da die im Muskel entstehende Wärme nur Nebenprodukt ist, wird die Transformierung unter isothermen Bedingungen bei der Kontraktion betrachtet. Das „Quant“ der Muskel-Kontraktion ist die Zuckung, die aus einem plötzlichen Einsetzen des aktiven

Zustandes, einem allmählichen Nachlassen und einer langsamen Erholung besteht. In Gegenwart von Sauerstoff wird während der Erholungsphase die Anfangs-Arbeit und die Wärme umgekehrt, so daß die Gesamt-Energie zweimal diesem Wert entspricht. Die Energie E während einer Zuckung setzt sich zusammen aus  $E = A + av + fpdx$ . ( $A$  = Aktivierungswärme,  $av$  = Verkürzungswärme). Die drei Parameter sind unabhängig voneinander;  $A$  geht bei der isometrischen Verkürzung in Erhaltungswärme über;  $av$  ist direkt proportional der Verkürzung und unabhängig von der Arbeit. Bei passiver Streckung eines kontrahierten Muskels verschwindet ein erheblicher Anteil der aufgewandten mechanischen Arbeit, sie wird vermutlich in chemische umgewandelt und verbraucht zur Umkehr der Reaktionen, die die Verkürzung bedingen. Verkürzung und Arbeit sind also thermodynamisch reversibel, während die Aktivierung ein vollständig irreversibler Prozeß zu sein scheint. Zuletzt wurde die Möglichkeit besprochen, daß die Muskel-Kontraktion ein der Gummi-Elastizität analoger Vorgang sein könne.

A. Szent-Györgyi (New York) betrachtet die Thermodynamik der Muskelfunktion vom Standpunkt des Biochemikers, als eine Folge einer Serie von Reaktionen, deren Reversibilität untersucht werden muß. Die kontraktile Substanz des Muskels ist aufgebaut aus den Proteinen Actin und Myosin, die im ruhenden Muskel durch Coulomb-Kräfte, die vom Ionen-Gleichgewicht abhängen, auseinandergehalten werden. Kontraktion entsteht durch ihre Verbindung in Gegenwart von Adenosin-triphosphorsäure (ATP): es entsteht Actomyosin-ATP, die in einer instabilen, energiereichen und einer energieärmeren Form existiert. Der Übergang in die stabile Form kann nicht stattfinden, wenn der Muskel passiv gedehnt ist. Es entsteht dann, als Folge der Tendenz, die Form mit der geringeren freien Energie zu bilden, ein reversibles thermodynamisches Potential, Spannung. Die für die Kontraktion erforderliche freie Energie wird durch den Übergang  $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}$  gewonnen. In mit Wasser extrahiertem Muskel verbinden sich Actin und Myosin, er kann sich daher bei Zusatz von ATP verkürzen, aber, wegen der fehlenden Fermente, nicht mehr erschlaffen. Das Actomyosin-Modell gibt daher

nur eine Seite der Muskel-Funktion wieder. Um die maximale Arbeit zu berechnen, wurde die isotonische und isometrische Kontraktion bei verschiedenen Temperaturen gemessen. Es zeigt sich, daß sie eine Funktion der Temperatur ist, so daß sich eine Gleichgewichtskonstante berechnen läßt, die ein Maß für das Verhältnis der kontrahierten und erschlafften Elemente im Muskel ist. Trägt man  $\ln k$  gegen  $1/T$  auf, erhält man die  $\Delta F'$ -Kurve, eine geknickte Gerade, deren beide Äste zwei gekoppelten Konstanten zuzuordnen sind. Die Reaktionswärmen sind bei beiden Reaktionen gleich groß (40–80 kcal), aber mit umgekehrtem Vorzeichen. Auch die Spannung ist temperaturabhängig: sie wächst mit ihr bis zu einem Punkt, an dem sich das Vorzeichen umkehrt. Vergleicht man die  $\Delta F'$ -Kurve mit der  $\Delta F^0$ -Kurve (aus isoton. nach  $\Delta F^0 = -RT \ln k$ ), findet man gute Übereinstimmung. Spannung und Verkürzung beruhen also auf zwei Gleichgewichtsreaktionen, die so miteinander gekoppelt sind, daß bei einer gegebenen Temperatur diejenige vorherrscht, die das kleinere  $k$  hat. Die Entropie wächst bei niedriger Temperatur bei der Kontraktion um etwa 2000 Einheiten, von denen nur etwa 10% als Arbeit verwendet werden können, während der Rest durch Vergrößerung der inneren Energie kompensiert wird. Wird  $\Delta F = 0$ , tritt keine Kontraktion ein (Hitzonarkose!). Die Verkürzung ist reversibel, wenn  $\Delta F$  10 kcal, die freie Energie der ATP, überschreitet. Bei höheren und niedrigeren Temperaturen ist sie irreversibel und der Muskel kann nicht erschaffen.

H. H. Weber (Tübingen) zeigte in einem dritten Referat, daß der Actomyosin-ATP-Komplex als Modell in seinen mechanischen Eigenschaften dem kontrahierenden Muskel weit ähnlicher ist, als bisher angenommen. Die Voraussetzung thermischen Gleichgewichtes ist aber bei der Modellschubstanz nicht gegeben, sondern sie verhält sich wie eine elastische Faser, ist darin aber abhängig von der Auswasch-Temperatur. Auch ohne spezielle Voraussetzungen über den Kontraktions-Mechanismus könnte die Thermodynamik der Modell-Kontraktion nach der Gleichung von Wiegand und Snyder durchgerechnet werden, wenn die Temperaturabhängigkeit auf reversiblen Gleichgewichten beruht. Unter der Annahme, daß die ATP die Kohäsionskräfte der Fadenmolekeln herabsetzt, kann auch die statistische Knäuelung von Faden-Molekeln den Kontraktions-Mechanismus erklären. Es müßte dann bei einer bestimmten, höheren Temperatur ein „Schmelzen“ zu beobachten sein. Tatsächlich tritt ja bei 40–60° die Wärmekontraktur ein. Allerdings vertreten sich ATP und Wärme nicht gegenseitig, wie es dieser Mechanismus verlangen würde. Es scheint sich vielmehr bei der Arbeit des Muskels um einen ständigen temperaturgesteuerten Energie-Strom zu handeln.

Auch die Diskussion setzte noch einmal die Anschauungen Szent-Györgyi, der den Muskel als reine Energie-Maschine betrachtet, gegen die Hills und Webers, die einen „steady state“ betonen, wobei jedoch Hill den Actomyosin-Modellen gegenüber recht skeptisch ist. Der Muskel ist nicht Gummi-elastisch, und es ist keineswegs so, daß die ATP nur den Schmelzpunkt des Modells herabsetzt, sondern die Kontraktion ist abhängig von der ATP-Spaltung. M. Dubuisson (Lüttich) wies darauf hin, daß gerade die kontraktilen Proteine im Muskel besonders festgehalten werden und nur mit Lösungen großer Ionenstärke extrahiert werden können (Biologic. Rev. 1950, 25). Diese Bindungsfestigkeit wechselt aber im Kontraktions-Cyclus. Am festesten werden dabei Myosin  $\gamma$  und das Protein Y gehalten, während Myosin  $\alpha$  (Actomyosin) unbeeinflusst bleibt und die Löslichkeit des Myosins  $\gamma$  vermehrt wird. Diese Befunde lassen sich jedoch schwer in das Bild einpassen, das man sich auf Grund von in vitro-Versuchen über die Umwandlung des Actomyosin-ATP in Actin und Myosin gemacht hat. A. B. L. (Birmingham) glaubt, daß ATP den gestreiften Muskel nicht direkt zur Kontraktion bringt, sondern mittelbar durch Bildung und Ausschüttung von Acetylcholin. Dadurch erklären sich die verschiedenen Befunde von Abdon und Buchthal (Acta Physiol. Scand. 8, 312 [1944]). V. A. Engelhardt (Moskau) teilte interessante Untersuchungen über die photochemisch bewirkten Änderungen des Myosins mit. Bestrahlung actinfreien Myosins bewirkt eine Polymerisation. Es wirkt also ähnlich, wie ATP. Wird vor der Einwirkung des Lichtes ATP zugegeben, resultiert nur eine geringe Viscositätsänderung; wird sie aber unmittelbar nach der Bestrahlung zugesetzt, sinkt  $\eta/\eta_0$  auf den Anfangswert ab, steigt aber in demselben Maße wieder, wie die ATP gespalten wird. Während der Viscositätsmessungen sinkt die ATP-spaltende Aktivität ab. Diese Photogelierung hat ihre Parallele in der photochemisch-oxydativen Inaktivierung des Insulins.

## Stoffwechsel der Fette

C. H. Best (Toronto) und B. A. Houssay (Buenos Aires): Hormonale Kontrolle des Fettstoffwechsels. Der bekannte Einfluß des Insulins auf den Stoffwechsel der Fette beruht auf einer Bildung und Ausschüttung von Fett in der Leber. Eine wichtige Früh-Wirkung ist die Stimulierung der Umwandlung von Kohlehydrat in Fett, bei der Cholin beteiligt ist, in der Leber und anderen Geweben. Besonders wichtig ist die Stoffwechseltätigkeit der Fettgewebezellen. Die „Lipogenese“ ist aber nur Ausdruck einer allgem. „Lipokinase“, einer Mobilisierung der Fettdépôts. Ein zu geringes Angebot an Fett bewirkt die Bildung von Ketonkörpern, während ein zu geringes Kohlehydrat-Angebot zu Verfettung der Leber bis zur Zirrhose führt. Die Rolle der Nebennieren-Rinden-Hormone (NNR) ist noch nicht klar. Adrenalectomie bewirkt Fettsäureanreicherung in der Leber, vermutlich durch Störung der Phosphorylierungsvorgänge beim Abbau der Kohlehydrate. Cortison und die östrogenen Substanzen können einen geringen Diabetes verursachen. Ein bestehender Diabetes wird aber durch Östrogene gemildert und durch Androgene gering verstärkt. Die Wirkungen der Hypophyse, die mit dem Hypothalamus-Gebiet gekoppelt ist, gehören zu den wichtigsten, den Fettstoffwechsel beeinflussenden Faktoren. Stärkung des Hypophysen-Reizes vermindert das Speicher-Fett und vermehrt in der Folge das Blutfett und den Lipoid-Gehalt der Leber. Er bewirkt also eine Steigerung der Lipokinase und des Abbaus unter Bildung von Ketonkörpern, antagonistisch zum Insulin. Zwischen den Hypophysen-Vorderlappen-Hormonen und dem Insulin besteht normalerweise ein Gleichgewicht. Auch die Schilddrüse bewirkt eine Mobilisierung des Fettes aus den Dépôts. Zweifellos wirken diese Hormone über Enzym-Reaktionen. Die Mecha-

nismen konnten im einzelnen noch nicht geklärt werden. Auch Ernährungsfaktoren spielen in die Regulationen hinein.

R. Lecoq (St. Germain-au-Laye) und D. Adlersberg (New York) wiesen auf die Komplexität der Vorgänge beim Stoffwechsel der Fette hin und auf seine Abhängigkeit von verschiedenen Vitaminen, unter denen besonders wichtig Cholin, meso-Inositol und die Vitamine der B-Gruppe sind. In antagonistischem und synergistischem Zusammenhang damit stehen die Hormone des HVL, Cortin, Vagotonin und das Thyroxin. Letzteres bewirkt eine Änderung des Serum-Lipoidspiegels, die durch Cortison oder das Adrenocorticotrope Hormon des HVL normalisiert werden kann. Cholesterin und Phospholipide verhalten sich dabei gleich.

W. Lammers (Groningen) und C. A. Vuylsteke (Louvain, Belgien) untersuchten die Pankreas-Funktion und seine Sekrete im Kohlehydrat-stoffwechsel. Nach hohen Glucose-Dosen tritt Diabetes auf. Wie Peterson<sup>1)</sup> annimmt, durch Ascorbinsäure oder Alloxan. Durch gleichzeitige Gabe von 1,2-Dithiothioxyd (BAL) kann die Pankreas-Schädigung vermieden werden, ein wichtiger indirekter Beweis für die Beteiligung des Alloxans an der Insulin-Sekretion. Der hyperglykämisch-glycogenolytische (HG-)Faktor des Pankreas, ein Gegenspieler des Insulins wurde von Sutherland und Cori<sup>2)</sup> aus alkali-inaktiviertem Insulin isoliert. Er regt die Leber-Glykogenolyse an, unterscheidet sich aber vom weit weniger aktiven Adrenalin durch Fehlen der cardio-vasculären Wirksamkeit. Es handelt sich um ein hochmolekulares Protein, das nicht durch Alkali inaktiviert wird und gegen Cystein beständig ist. Es wird in den alloxan-resistenten Teilen der Langerhansschen Inseln gebildet. Ein insulin-artiger Stoff befindet sich nach J. Groen (Amsterdam) im normalen Blutsrum.

S. Bergström (Lund): Der Stoffwechsel <sup>14</sup>C-markierter höherer Fettsäuren bei der Ratte. Während der Stoffwechsel der Phospholipide mit Hilfe des Radiophosphors recht gut bekannt ist, ist der der höheren Fettsäuren noch sehr unklar, da meist unphysiologisch markierte Säuren untersucht wurden. Es wurde daher versucht, durch Markierung mit <sup>14</sup>C-Resorption, Verteilung und Stoffwechsel dieser Substanzen zu erforschen. Zunächst wurden exakte Methoden ausgearbeitet, um Cholesterinester, Glyceride und Phospholipide der Gewebe zu isolieren. Die Neutralfette werden von den Phospholipiden durch Adsorption an Magnesiumoxyd, erstere dann an Aluminiumoxyd in Cholesterinester und Triglyceride getrennt. Die isotopen Fettsäuren werden als freie Säuren oder Glycerinester mit der Magensonde gegeben und der <sup>14</sup>C-Gehalt nach 48 h bestimmt. Der Isotopengehalt der Darm-Wand nimmt rasch zu und sinkt auch wieder schnell, während gleichzeitig die Aktivität in Blut, Leber und Niere steigt. Im Blut sinkt sie dann wieder langsam ab. Die absorbierten Fette werden durch Phosphorylierung teils gespalten, müssen aber sehr rasch wieder resynthetisiert werden, da man stets nur Triglyceride findet. Ob die Phosphorylierung extra- oder intrazellulär stattfindet, ist noch nicht bekannt.

W. D. Brown (Birmingham) beobachtete, daß nach Heparin-Injektionen die Opaleszenz des Plasmas bei alimentärer Lipämie innerhalb weniger Minuten verschwindet, ohne daß der Fett-Gehalt wesentlich geändert wurde. In vitro tritt dieser Effekt nicht auf<sup>3)</sup>. Die Schwangerschafts-Lipämie wird im gleichen Sinn beeinflusst, dabei vermindert sich aber der Fett-Gehalt des Serums. Hepatektomierte Tiere zeigen diese Reaktion nicht mehr. Histamin und Antihistaminica, Hyaluronidasen und Dextran-Sulfat, ein äußerst wirksames Antikoagulum, haben keine Wirkung. Das Heparin zeigt im ersten Fall einen unspezifischen Effekt, lediglich durch Vergrößerung der Dispersion des Fettes, im zweiten aber einen durchaus spezifischen Einfluß auf die Verteilung des Fettes zwischen Blut und Geweben.

W. Niemierko (Lodz) trug über den Fettstoffwechsel der Larve der Wachsmotte *Galleria* vor. Diese verwertet die nichtverseifbaren Bestandteile des Waxes zweimal rascher als die Fettsäuren, möglicherweise unter Mitwirkung von Mikroorganismen. Im Hunger nimmt der Gehalt der Körperlipide ebenfalls rascher an Unverseifbarem ab als an Neutralfetten. Es ist aber anzunehmen, daß dieses Endbild vorge-tauscht wird durch eine Bildung von Fettsäuren aus dem Unverseifbaren. Die Wachs-Ester werden rasch verseift und ein großer Teil der langkettigen Kohlenwasserstoffe und Alkohole wird zu Fettsäuren oxydiert, wie sich auch an Versuchen mit reinem Paraffin zeigte.

I. G. Jarrett (Adelaide) zeigte, daß Mikroorganismen-Vergärung auch eine wichtige Rolle bei der Ernährung der Wiederkäuer spielt, in deren Nebemagen aus Kohlehydraten niedrige Fettsäuren gebildet werden. Am raschesten von diesen wird dann Propionsäure verwertet. Es folgen Essig- und Buttersäure. Propionsäure steht beim Wiederkäuer im Mittelpunkt der Verwertung der Kohlehydrate. Sie wird rasch in Glucose eingebaut; der Blut-Zuckerspiegel steigt. Sie verhindert die Bildung von Ketonkörpern und der Stoffwechsel der anderen gebildeten Fettsäuren ist mit dem der Propionsäure verknüpft. Sie ist also bei diesen Tieren wichtiger als bei anderen Spezies. Bei der Verwertung der Stickstoff-haltigen Nahrungsstoffe kommt es jedoch, wie K. Shazly und R. L. M. Synge (Bucksburn, Schottland) fanden, durch mikrobielle Desaminierung zu rascher Abspaltung von Ammoniak aus der Nahrung und großen N-Verlusten. Durch Papierchromatographie konnte gezeigt werden, daß aus einem Aminosäure-Gemisch beim Bebrüten in luftfreier Atmosphäre mit Pansensaft Asparaginsäure, Glutaminsäure, Phenylalanin, Tyrosin, Glykokoll, Alanin, Serin, Threonin und Prolin rasch und vollständig verschwinden. Die übrigen werden langsamer des-

<sup>1)</sup> Proc. Soc. Exp. Biol. Medicine 70, 352 [1949].

<sup>2)</sup> J. biol. Chemistry 180, 825 [1949].

<sup>3)</sup> Science 98, 19 [1943].

aminiert.  $\delta$ -Amino-valeriansäure (aus L-Prolin) tritt neu auf. Prolin wird für sich nur langsam, rasch in Gegenwart von DL-Alanin abgebaut<sup>4</sup>). Die Mikroben wurden aus dem Pansensaft unter geringem Natriumsulfid-Zusatz bei  $p_H = 6,5$  abzentrifugiert. Sie hatten die gleiche Wirkung auf Kasein-Hydrolysat wie der gesamte Pansensaft: Die Aminosäuren wurden teils desaminiert, teils decarboxyliert, wobei flüchtige Fettsäuren und  $CO_2$  entstanden. Das Tier verliert also auf diese Weise Material zur Proteinsynthese und nimmt schwerverdauliche, verzweigt-kettige Fettsäuren auf.

Die stimulierende Wirkung des Insulins auf den Glucose-Stoffwechsel des isolierten Ratten-Zwerchfell-Muskels wurde von *Eva* und *O. Walaas* (Saint Louis) in vitro untersucht. Bei anaerober Bebrütung erlosch der Effekt nach 30 bis 60 min, dabei sank der Gehalt an Phosphokreatinin auf 0 und der an ATP beträchtlich. Diese Erscheinung läßt sich also mit der Verarmung an energie-reichen Phosphatbindungen erklären, das steht im Einklang mit der Anschauung von *Cori*, daß Insulin die Glucose-Aufnahme des Muskels durch Stimulierung der Hexokinase-Reaktion erhöht. Insulin hat keine direkte Wirkung auf den Gehalt des Gewebes an Phosphor-Verbindungen und auch keine auf die Glykolyse.

Der Stoffwechsel von mit  $^{14}C$  gleichmäßig markierter Glucose und Brenztraubensäure wurde in vitro an Rattenleberschnitten von *A. B. Hastings* (Boston) untersucht. Beide werden zur Glykogen-Synthese verwendet und auch gleichermaßen in andere Verbindungen um- und eingebaut. Die Entfernung der Nebenniere führt zu einer verminderten Bildung und zu erhöhtem Verbrauch von Glucose-Molekeln, während Alloxan-Diabetes einen inversen Effekt hat.

*R. J. Winzler* (Los Angeles) bebrütete Hirn-Homogenate mit gleichmäßig markierter Glucose. Die nachher isolierten Proteine enthielten Radiokohlenstoff in der Molekel. Theiler *G. B. VII*-Virus, das sich dabei rasch vermehrt, stimuliert diesen Vorgang. Die Proteine wurden hydrolysiert und die Aminosäuren durch Stärke-Chromatographie getrennt: Alle, mit Ausnahme des Prolins und des Threonins, hatten Bruchstücke der radioaktiven Glucose eingebaut, und zwar die essentiellen in gleichem Maß, wie die entbehrlichen. Durch Abbau wurde gezeigt, daß 25–50% der Aktivität in der Carboxyl-Gruppe enthalten ist, der Rest sich in der Kette verteilt. Die einzelnen Aminosäuren verhielten sich bei der Virus-Symbiose verschieden, sie wurden teils gehemmt, teils aber auch vermehrt gefunden.

#### Transport von Molekeln und Ionen

Zu diesem Problem wurden Vorträge gehalten von *E. J. Conway* (Dublin), *H. H. Ussny* (Kopenhagen), *A. L. Hodgkin* und *A. F. Huxley* (Cambridge). Obwohl zur Klärung der Frage so verschiedene Dinge angeführt wurden, wie Gärungsvorgänge in der Hefe mit der örtlichen Phosphorylierung, die Sekretion der Magenschleimhaut, Salz- und Wassertransport durch die Haut des Frosches und Ionen-Austausch-Mechanismen während eines Nerven-Impulses, endeten alle Vorträge in der Annahme von Träger-Substanzen in der Zellmembran mit spezifischer Affinität zu bestimmten Kationen. Diese Substanzen können spezifisch z. B. Kalium-, Natrium- oder Wasserstoff-Ion aufnehmen und die Funktion der Zelle scheint von der Mobilisierung solcher Kationen-Träger abhängig zu sein. *Hodgkin* und *Huxley* machten genaue Angaben über die Wanderung von Kalium- und Natrium-Ionen durch die Nerven-Membran und schlossen auf die Mitwirkung dieser Phänomene bei der Übertragung der elektrischen Ströme, durch die Impulse übermittelt werden. In die normale, ruhende Nervenzelle tritt kein Natrium ein, trotz des großen Gradienten seines elektro-chemischen Potentials. Aber, wenn die Zell-Membran plötzlich depolarisiert wird, entsteht ein starker Natrium-Strom in Richtung des Potential-Gefälles. Dieser vorübergehende Zustand wird dann durch das Nachfließen von Kalium aufrecht erhalten. Durch Veränderung des Potentials oder die Konzentrations-Unterschiede des Natriums kann der Natrium-Strom in berechenbarer Weise verändert werden. So ist es möglich, die Erscheinungen zu erklären, die bei Nervenreiz und Reiz-Übermittlung auftreten. Die direkte Quelle der Energie, die dabei benutzt wird, scheint die thermische Energie der Natrium- und Kalium-Ionen zu sein. Aktive Stoffwechselvorgänge werden nur verwandt, um die elektrochemischen Potentiale der Zelle langsam wieder aufzubauen und aufrecht zu erhalten.

In einem Einzelvortrag zeigten *A. L. Hodgkin* und *R. D. Keynes* eine elegante Methode, unter Anwendung von Isotopen die Ionen-Bewegungen im Achsenzylinder des Nerven nachzuweisen. Dabei zeigt es sich erstaunlicherweise, daß die Aktivität und Beweglichkeit des Kaliums im Axoplasma denen in Wasser nahezu gleich sind. Es muß also größtenteils ungebunden vorliegen.

*T. Teorell* (Uppsala) zeigte in einem Beitrag zur Kinetik der Ionen-Wanderung, daß die stetige Diffusion eines Elektrolyten durch eine ungeladene Membran, die das Entstehen einer Potentialdifferenz von  $\pi$  Millivolt bedingt, zur Ausbildung einer bestimmten Art von Gleichgewicht für die anderen im System vorhandenen „passiven“ Ionen führt. Das bekannte Donnan-Gleichgewicht ist ein Spezialfall dieses allgemeinen Diffusions-Effektes. Das Gleichgewichts-Konzentrations-Verhältnis ( $\xi$ ) der passiven Ionen ist im allgem. eine Funktion des

elektrischen Potentials, unbeschadet seiner Herkunft, so daß  $\xi = \frac{c_1}{c_2} \cdot \frac{e_1}{e_2}$  ist, wobei  $\xi = \pi \cdot \frac{RT}{zF} = \pi/58$ . Eine Diffusion entgegen dem Konzentrationsgradienten ist also verursacht durch Einwirken einer elektrischen Kraft.

<sup>4</sup>) *Strickland*, *Biochemic. J.* 29, 288 [1935].

Die Kinetik der passiven Ionen-Permeation wird durch ebensoleiche Gleichgewichts-Bedingungen beherrscht, auch dann, wenn das System niemals dieses Gleichgewicht erreicht. Der Ionen-Fluß, also die Transport-Geschwindigkeit einer bestimmten Ionenart ist proportional der Entfernung des Systems vom Gleichgewichts-„Zustand“. Bei Anwendung dieses Prinzips kommt man zusätzlich zu einem einfachen Ausdruck für den relativen Ionen-Fluß einer Art  $e'$  zu einer anderen  $e''$ :

$$\frac{c'}{c''} \cdot \frac{v'}{v''} \cdot \frac{(c_2' \xi - c_1')}{(c_2'' \xi - c_1'')},$$

darin bedeutet  $v$  die Ionen-Beweglichkeit und  $c_1$  und  $c_2$  die Innen- und Außen-Konzentration. Daraus ergibt sich dann eine Beziehung zwischen Zu- und Abfluß einer Ionen-Art<sup>5</sup>). Formal gleichartig kann die Kinetik der Verteilung, d. h. der Durchwanderung einer Phasengrenze zwischen zwei verschiedenen Lösungsmitteln durch einen gelösten Stoff, behandelt werden. Hier bedeutet  $\xi$  dann die Verteilungs-Koeffizienten, entspr. dem Gleichgewichts-Konzentrations-Verhältnis. Unter Anwendung dieser Gleichungen und Betrachtungen lassen sich Voraussagen über Elektrolyt-Diffusionen und -Verteilungen machen, die in guter Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen stehen.

*A. K. Solomon* (Boston) konnte mit Hilfe von radioaktivem Natrium und Kalium die Befunde von *W. E.* und *E. T. Cohn*<sup>6</sup>) über die bevorzugte Aufnahme des Kaliums durch die Erythrozyten-Membran bestätigen:

	Na	K (Tle. der Plasma-Konz.)
Es diffundieren in die Zelle je h	0.014	0.385
Es diffundieren aus der Zelle je h	0.127	0.0199

Aus diesen Werten und den Untersuchungen über den Temperatur-Koeffizienten des Vorgangs lassen sich die Aktivierungsenergie und die Änderungen der freien Energie, der Enthalpie und der Entropie berechnen.

Bei den Vorträgen über den Seh-Vorgang, die von *R. Granit* (Stockholm), *H. J. A. Dartnall* (London) und *H. Hartridge* (London), sowie *G. Wald* (Cambridge, Mass.) und seinen Mitarbeitern gehalten wurden, wurde die Gleichberechtigung der verschiedenen Untersuchungsmethoden besonders hervorgehoben. Durch Aufnahme der Aktionsströme mit Mikroelektroden lassen sich bei einem „Lichteindruck“ drei Typen unterscheiden, je einer bei Einsetzen und Aufhören der Belichtung und einer, der bei beiden Vorgängen vorhanden ist. Sie lassen sich verschiedenen Elementen zuordnen, wobei die „Aus“-Entladung durch Belichtung gehemmt wird, wie überhaupt die Retina mit anderen Nervenzentren die Eigenschaften der Reizung und Hemmung teilt. Ein elektrischer Strom hat selektiv-polarisierende Effekte auf die verschiedenen Rezeptoren, deren relatives Zusammenwirken den Frequenz-Eindruck hervorruft<sup>7</sup>). Der für den Schwarz-Weiß-Vorgang notwendige Seh-Purpur wird in den Stäbchen-Zellen gespeichert, das aktive Material befindet sich an der Oberfläche<sup>8</sup>). – Das Farbspektrum der beim Farben-Sehen beteiligten Pigmente wird von der relativen absorbierten Lichtmenge in situ beeinflusst, man muß also bei solchen Messungen die optische Dichte der Retina beachten. Das lichtempfindliche Pigment muß das Licht absorbieren, dessen Eindruck sein Ausbleichen hervorruft. Durch Digitonin-Extraktion der Retina von Fischen und Fröschen wurde (bei Rotlicht) eine Mischung lichtempfindlicher Farbstoffe isoliert, die durch differentielles Ausbleichen des Extraktes von *Dartnall* in die am Farben-sehen beteiligten Farbstoffe getrennt wurden:

Photosensitives Pigment	Wellen-Länge $m\mu$	Differenz $1/2b-1/2a$
Seh-Gelb 2	407	36
Seh-Rot	477	11
Seh-Purpur (Rhodopsin)	502	11,5
Seh-Violett	533	11
Seh-Blau (Jodopsin)	570	11
Seh-Blaugrün	608	

Diese Farbstoffe sind durch Intervalle gleicher Frequenz voneinander getrennt, so daß noch folgende Farbstoffe zu erwarten sind:

Seh-Orange	ca. 450
Seh-Gelb 1	ca. 427
Seh-Grün	ca. 655

Es besteht eine erstaunlich gute Übereinstimmung zwischen den physiko-chemischen Untersuchungen *Hartridges* mit den physiologischen *Granits* und dem von *Dartnall* gefundenen gleichen Frequenz-Verhältnis der Farbstoffe des Farbsehens. Es folgt daraus, daß der Mensch und gewisse Tiere Rezeptoren in ihrer Retina haben, deren Ansprech-Kurven Maxima an den gleichen Spektral-Gebieten haben, die zu erwarten sind, wenn die Retina-Pigmente als Photo-Katalysatoren für diese Rezeptoren dienen. Es erscheint nun sicher, daß die Zapfen (die photopischen Rezeptoren) den gleichen Mechanismus haben wie die Stäbchen (die scotopischen Rezeptoren). Bei diesen ist der Seh-Purpur der Photo-Katalysator, bei jenen eine Anzahl verschiedener, aber chemisch verwandter Farbstoffe. Es scheint sich um Carotinoide zu handeln; wenigstens ist das Pigment, das für das Blau-Sehen dient (Max. 475  $m\mu$ ) mit Xan-

<sup>5</sup>) Vgl. *Theorell*, *Symp. Electrophys. Paris* 1949.

<sup>6</sup>) *Proc. Soc. Exp. Biol. Medicine* 41, 445 [1939].

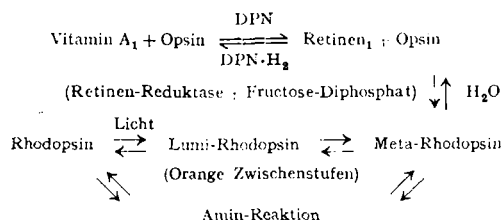
<sup>7</sup>) Vgl. *Granit* in: „Ergebn. d. Physiologie“ 1950 Springer, Berlin.

<sup>8</sup>) Es zeigt sich aber durch Vergleich der Lichtempfindlichkeit mit dem absorbierten Licht, daß aller Sehpurpur aktiv ist, jedoch der in „strategischer Stellung“ bereits direkt, der in den Stäbchen enthaltene indirekt, indem er durch Aufnahme eines Licht-Quants angeregt wird und seine Aktivierungsenergie auf die Oberflächen-Chromophore überträgt, wodurch eine Entladung, d. h. ein Lichteindruck ausgelöst wird.

thophyll  $C_{40}H_{56}O_2$  verwandt, was wieder auf eine gemeinsame Verwandtschaft dieser Pigmente mit dem Vitamin A, dem Grundkörper des Sehpurpurs, hinweist<sup>9)</sup>.

G. Wald (Cambridge, Mass.) fand, daß das Rhodopsin in vivo auf zwei Weisen synthetisiert wird: 1) aus dem gelben Retinen<sub>1</sub>, seinem Ausbleich-Produkt, und Opsin, dem Rhodopsin-Protein, das aus vollständig ausgebleichten Stäbchen erhalten wird; und 2) aus farblosem Vitamin A<sub>1</sub> und Opsin. Die Synthese 1) ist ein energieliefernder Vorgang und verläuft in wäßriger Lösung spontan; die rückläufige Bleichung erfordert Energie, die durch ein Lichtquant geliefert wird. Die Synthese hemmen Formaldehyd, das die Amino-Gruppen des Proteins rascher belegt als der rivalisierende Aldehyd Retinen<sub>1</sub> und Hydroxylamin, das das Opsin ersetzt und Retinen<sub>1</sub>-Oxim bildet. Das Protein ist nicht spezifisch für jedes Retinen. Retinen<sub>1</sub> wurde aus Vitamin A<sub>1</sub>, Retinen<sub>2</sub> (Porphyropsin) aus Vitamin A<sub>2</sub> durch chromatographische Oxydation an Mangandioxyd dargestellt<sup>10)</sup>.

Die biologische Bildung des Retinens aus Vitamin A erfordert, wie Ruth Hubbard (Cambridge, Mass.) mitteilte, Cozymase (DPN). In vitro kann man die Ausbeuten an Rhodopsin in einem System, das Opsin, Vitamin A<sub>1</sub>, DPN und Stäbchen-Homogenat enthält, die Ausbeute auf 60% steigern. Im Licht gibt Rhodopsin Opsin und Retinen<sub>1</sub> (Vitamin A<sub>1</sub>-Aldehyd), dieser wird durch ein DPN-enhaltendes Enzym, Retinen-Reduktase, zu Vitamin A<sub>1</sub> reduziert<sup>11)</sup>. Das Gleichgewicht dieser Reaktion, das weit auf der Seite des Vitamins A<sub>1</sub> liegt, kann durch Aldehyd-bindende Agentien, die das Retinen<sub>1</sub> aus dem System entfernen, auf dessen Seite verschoben werden. Im ganzen ergibt sich:



Das Pigment-Epithel enthält einen mit Petroläther extrahierbaren Stoff, der eine noch unbekannte Funktion bei diesen Prozessen hat.

## Blutgerinnung

Über die Gerinnung des Blutes macht man sich zur Zeit folgendes Bild (A. J. Quick, A. L. Copley): Thrombin bewirkt enzymatisch die Bildung von Fibrin-Kristalliten aus Fibrinogen. Thrombin selbst wird aus Prothrombin-Calcium durch Thromboplastin, das ein Lipoprotein mit Kephalin ist, aktiviert. In den Blut-Plättchen wird Thromboplastin von einer Tryptase begleitet. Prothrombin, zu dessen Synthese der Körper Vitamin K braucht, besteht aus zwei Komponenten (A und B), die mit Calcium kombiniert sind. Komponente B wird bei Dicumarol-Vergiftung vermindert.

A. L. Copley (New York) zeigte, daß sich die eigentliche Blutgerinnung als dritter Schritt von der Thrombin-Aktivierung und Fibrin-Bildung abtrennen läßt. Die Prothrombinzeit kann durch Dicumarol verlängert werden, ohne, daß bei verschiedener Plasmakonzentration an dem Hemmstoff notwendigerweise eine Koagulationsverminderung des Blutes folgen muß. Mit dem Copleyschen Blut-Kochsalz-Gerinnungstest<sup>12)</sup> wurde sogar zuweilen in diesen Fällen eine Hyper-Koagulierbarkeit gefunden. Das pH des ja gut gepufferten Blutes blieb unverändert, so daß dadurch diese paradoxen Erscheinungen (verstärkte Gerinnung bei extremer Verlängerung der Prothrombin-Zeit und umgekehrt) nicht erklärt werden können. Es scheint, als ob Dicumarol kein wirkliches Gerinnungshemmendes Mittel wäre, sondern allein am Prothrombin-Mechanismus angreift. Der Wert des klinischen Gerinnungstests ist daher zweifelhaft. Die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin wird durch einzelne Plasma-Eiweiß-Stoffe beschleunigt.

Aus dem Plasma-Ac-Globulin wurde der labile Faktor V isoliert und von Ø. Sørbye (Kopenhagen) ein weiteres Protein, das von ihm als Faktor II bezeichnet wird. Er wurde aus dem Blut-Plasma von Vitamin-K-mangelkranken Küken durch Adsorption an Bariumcarbonat und Elution mit Citrat-Lösung angereichert. Er hebt die Dicumarol-Wirkung auf, wobei eine Maximal-Konzentration erreicht wird.

Über die Hemmung der Gerinnung durch Kobra-Gift wurde von I. Kruse (Kopenhagen) berichtet. Es wirkt durch Inaktivierung des Thromboplastins sehr stark und rasch. Durch Erhitzen auf 70° während 45 min wird diese Wirkung stark vermindert. L. B. Jaques (Saskatoon, Canada) teilte Beobachtungen über die Aufhebung der Hypo-Prothrombinämie mit. Der Zustand des Vitamin-K-Mangels kann durch Gabe des Vitamins binnen 24 h geheilt werden, dagegen geht die Hypo-prothrombinämie nach Dicumarol nur sehr langsam zurück, da dies, wie an mit <sup>14</sup>C-markiertem Dicumarol gezeigt wurde, in der Leber stark und dauerhaft gespeichert wird. Das von Meunier<sup>13)</sup> dargestellte Anticoagulans Phenyl-indandion ist wesentlich günstiger, da seine Wirkung innerhalb von 40 h verschwindet, auch wenn die Prothrombinzeit sehr verlängert war. Es muß in mehreren Dosen hintereinander gegeben werden, da es sonst zu rasch inaktiviert wird. 25 mg/kg in drei Injektionen halten die Prothrombinzeit auf dem angegebenen Wert.

<sup>9)</sup> Vgl. Nature [London] 166, 207, 820 [1950].

<sup>10)</sup> Ball, Goodwin u. Morton, Biochemic. J. 40, proc. 59 [1948].

<sup>11)</sup> Wald, Sci. [New York], 482 [1949].

<sup>12)</sup> Ebenda IV, 436 [1945].

<sup>13)</sup> C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 224, 1166 [1947].

## Biochemie

S. Bergström (Lund) klärte die Konstitution des Oxylysins auf, das zuerst von van Slyke und Mitarbeitern<sup>14)</sup> aus Gelatine-hydrolysaten isoliert worden war. Für diese Untersuchungen wurde es zusammen mit Lysin aus Froschhaut isoliert. Die Aminosäuren wurden dann durch Verteilungs-Chromatographie an Hyflo (eine Art Kieselgur) aus dem System HCl/Phenol getrennt. Das Verhältnis Lysin : Oxylysin ist 7 : 1. Die Aminosäure kristallisiert in Nadeln; charakteristisch ist das Benzoyl-Derivat, Fp. 166/67°. Die Reduktion mit Jod und Phosphor gibt Lysin, ebenso die mit Raney-Nickel. Oxydation mit 2 Mol Chromsäure gibt 5-Keto-Lysin, mit 4 Molen 2,5-Diamino-adipinsäure. Bei der Oxydation mit Bleitetraacetat wurde, wie bei α-Amino-β-oxy-Verbindungen, Formaldehyd abgespalten. Oxylysin ist also α, ε-Diamino-δ-oxy-hexansäure<sup>15)</sup>. Es verhält sich auch sonst wie eine δ-Oxysäure. Interessant ist, daß δ-Oxylysin ein Anti-Metabolit ist<sup>16)</sup>.

E. Leone (Neapel) gewann Harnsäure-9-d-ribosid<sup>17)</sup> aus Serum durch Papier-Verteilungschromatographie und lokalisierte es ultraviolett-photographisch nach Markham und Smith<sup>18)</sup>. Als wandernde Phase ist 60proz. Propanol am besten geeignet, das Ribosid hat darin einen höheren R<sub>f</sub>-Wert als Harnsäure. Die zur quantitativen Bestimmung nach Hotchkiss<sup>19)</sup> am günstigsten liegende Wellenlänge ist 290 mμ. A. Bolliger untersuchte die Haare auf nicht Protein-Stickstoff und fand eine recht erhebliche Menge, besonders an Purinen, und schließt daraus, daß diese in den epidermalen Anhangsgebilden aus den Nucleinkörpern der Epithelzellen stammen. Auch Vogelfedern und Reptilien-Häute enthalten relativ große Mengen organischer Nicht-Protein-Substanz. Im einzelnen wurden gefunden: Harnsäure 200 mg%, Purine 100 mg%, Harnstoff 100 mg%, Glykogen 500 mg%, Pentosen 200 mg%.

A. E. Sobel (Brooklyn) fand, daß die Zusammensetzung der Knochen und Zähne abhängt vom PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>- und CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>-Gehalt der Körperflüssigkeit und daß sich der Mineral-Gehalt der Knochen voraussehbar verändern läßt durch Zusatz von interferierenden Metallionen. Die Verkalkung hängt von der rel. Konzentration der Ca<sup>2+</sup> und PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>-Ionen oberhalb eines kritischen Punktes ab. In vitro konnte gezeigt werden, daß der Calcifizierungs-Mechanismus reversibel inaktiviert werden kann durch geringe Mengen eines anderen Ions (0.1 mÄq/l auf 150 mÄq/l Ca) in der folgenden Reihe Be<sup>2+</sup> > Mg<sup>2+</sup> > Na<sup>+</sup> > Sr<sup>2+</sup> > K<sup>+</sup>. Durch Verdrängung des Fremdioms mit überschüssigem Calciumchlorid konnte das System reaktiviert werden; danach ist die Calcium-Aufnahme meist größer als anfangs. Ni<sup>2+</sup>-Ionen verhindern die Be<sup>2+</sup>-Hemmung und K<sup>+</sup> die durch Na<sup>+</sup>. Es wird angenommen, daß der Anfangsschritt der Verkalkung in der Kombination der Ca<sup>2+</sup>-Ionen mit einem durch Be<sup>2+</sup> usw. zu verdrängenden Stoff besteht.

Z. Stary (Istanbul) bestimmte die Menge der proteingebundenen Polysaccharide im Blutserum nach Sørensen und Nilsson und fand darin größere Konzentrationen, als Blutzucker, nämlich 200–300 mg% gegen 80–120mg%. Die Menge der Glycoproteide ist abhängig vom Glucose-Angebot an die proteinbildenden Zellen. Diese darin gebildeten Amyloproteide enthalten durchschnittlich 55% Hexosen und 45% Glucose in ihrem Kohlehydrat-Anteil. Das Verhältnis schwankt jedoch individuell, die Globulin-Fraktion enthält aber immer mehr Hexosen fest gebunden, besonders ihre sauren Anteile. Nach Kohlehydrat-Aufnahme ist der Glukose-Haushalt der Protein-Bildungszellen längere Zeit verändert. Eine Neubildung im Plasma findet nicht statt.

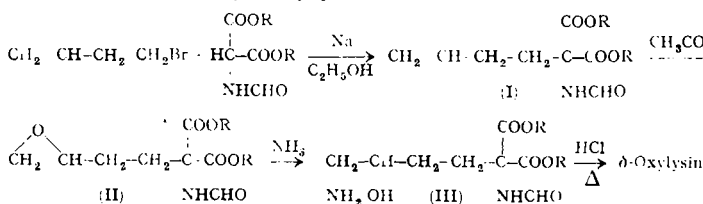
M. Kleiber (Davis, Calif.) und B. Tolbert (Berkeley) injizierten <sup>14</sup>C-markiertes Carbonat an laktierende Kühe und bestimmten den Gehalt der Atemluft und der Milchbestandteile an Radiokohlenstoff. Bereits nach 2 min erscheint die Aktivität in der Atemluft und innerhalb von 2 h sind über 90% ausgeatmet, bei Gabe von Carboxyl-markiertem Acetat jedoch nur 50%. Bei Carbonat-Gabe ist der größte Gehalt in der Lactose, es folgt das Kasein; das Butterfett ist nahezu ohne Aktivität, während es bei Acetat-Fütterung die höchste besitzt, was im Einklang damit steht, daß Essigsäure auch sonst in Fette über Acetessigsäure umgewandelt wird, und Kohlendioxyd vermutlich im Citronensäurecyclus und über 3-Kohlenstoff-Körper in Hexosen. In der Milch befinden sich insgesamt 2–10% der injizierten Aktivität.

H. M. Kalckar (Kopenhagen) berichtet über Studien mit <sup>14</sup>C-Adenin an purinlosen Bakterienmutationen. Lactobacillus casei braucht zum Wachstum in einem sonst vollständigen Nährmedium Folin-säure oder Purine und Thymin<sup>20)</sup>. Wird L. casei in einem kompletten

<sup>14)</sup> J. biol. Chemistry 133, 287 [1940].

<sup>15)</sup> Vgl. diese Ztschr. 62, 197, 419 [1950].

<sup>16)</sup> Arch. Biochem. 26, 323 [1950]. Die Synthese der Aminosäure führte J. R. Weissinger aus. (J. biol. Chemistry 186, 591 [1950]). Buten-3-ylbromid wird mit Formylaminomalonester zum ungesättigten Ester (I) kondensiert, dieser mit Per-essigsäure zum Epoxid (II) oxydiert und (III) mit Ammoniak in Alkohol umgesetzt. Nach Krassousky (C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 146, 236 [1958]) addiert sich dies an das länger substituierte C-Atom; δ-Oxy-lysin wird als Pikrat isoliert.



<sup>17)</sup> Vgl. J. biol. Chemistry 54, 595, 603 [1922].

<sup>18)</sup> Biochemic. J. 45, 294 [1949]. <sup>19)</sup> Vgl. diese Ztschr. 61, 422 [1949].

<sup>20)</sup> Stockstad, J. biol. Chemistry 139, 457 [1941].

Medium wachsen gelassen, das einmal  $^{14}\text{C}_2$ -markiertes Adenin enthält (A), das andere Mal Adenin + Folsäure ( $2.10^{-4}$   $\gamma/\text{ml}$ ) (A + F), nimmt (A) etwa doppelt soviel Adenin auf wie (A + F). Die relativen Aktivitäten waren:

(A)	Adenin 110	Guanin 95
(A+F)	Adenin 57	Guanin 53

Die Bakterien können also Adenin in Guanin, auch in Abwesenheit von Folsäure, umwandeln und zugeführtes Adenin in die Nukleinsäure einbauen. Sehr geringe Mengen Folsäure bewirken die Eigensynthese aus den Stickstoff- und Kohlenstoff-Quellen des Nährmediums. Sie steht demnach mit der Nukleinsäure-Purin-Synthese in Beziehungen, die noch offen sind, aber vermutlich mit Transmethylierungsvorgängen zu tun haben.

Versuche über die Methylierungsvorgänge trug D. B. Sprinson (New York) vor. Nach Fütterung von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Serin an Ratten wurde gefunden, daß die Methyl-Gruppen des Cholins und Thymins, sowie die Purine der Ribo- und Desoxyribo-Nukleinsäure das  $\text{C}_3$  des Serins aufnehmen. Im Thymin befanden sich 90% der Aktivität in der Methyl-Gruppe<sup>21</sup>.

Der Phosphor-Gehalt des Ovalbumins steht zu seinem festgestellten Molekular-Gewicht von 44000 in keinem stöchiometrischen Verhältnis. Zuerst hat K. Linderström-Lang<sup>22</sup> darauf hingewiesen, daß das darauf beruht, daß Ovalbumin nicht homogen ist, sondern aus zwei Substanzen  $A_1$  und  $A_2$  besteht<sup>23</sup>. Dies konnte Gertrude E. Perlmann (New York) durch Elektrophorese bestätigen. Bei  $\text{pH}$  6,8 ist  $A_1$  negativer als  $A_2$ . Die bei der Elektrophorese erhaltenen Patternen lassen sich in Übereinstimmung mit dem Phosphor-Gehalt und dem Molekular-Gewicht bringen durch die Annahme, daß  $A_1$  zwei Atome,  $A_2$  nur ein Atom Phosphor enthält. Auch diese Hypothese ließ sich durch enzymatischen Abbau beweisen: Durch Behandlung mit Prostata-Phosphatase bei  $\text{pH}$  5,4 geht  $A_1$  unter Abspaltung von einem Atom Phosphor in  $A_2$  über, das in Nadeln kristallisiert werden kann. Behandlung mit Dünndarm-Phosphatase bei  $\text{pH}$  9,3 wird  $A_1$  rasch über  $A_2$  und Abgabe des letzten Phosphor-Atoms in ein neues Protein,  $A_3$ , umgewandelt. Dies wandert bei  $\text{pH}$  6,8 langsamer als  $A_2$  und enthält keinen Phosphor mehr. Die beiden Phosphor-Atome sind, wie die Enzym-Wirkung zeigt, als verschiedene phosphor-haltige Gruppen in der Molekel enthalten.

J. Sternberg (Paris) untersuchte mit Hilfe von  $^{32}\text{P}$  die Geschwindigkeit seines Austausches im Stoffwechsel der Milchdrüse der laktierenden Ratte. Exogen zugeführter mineralischer Phosphor wird gleich schnell zum Aufbau von Drüsengewebe und zur Synthese der Milch verwandt. Dabei verhalten sich aber erwartungsgemäß die Desoxy-pentose-Nukleinsäure und die Pentose-Nukleinsäure der Drüsenzellen verschieden. Die DNS ist wesentlich weniger aktiv als die PNS; das beweist, daß die Stabilität der Kern-Nukleinsäuren größer ist, als die der Cytoplasma-Nukleinsäuren, die wesentlich PNS sind. Aus der Funktion der Milch-Drüsen als holomerochriner Drüsen folgt eine gleichmäßige Verteilung des Phosphors in Milch und Plasma über die Mitochondrien.

Untersuchungen mit Radiophosphor müssen aber bei Drüsen-Gewebe stets sehr kritisch gewertet werden, da, wie bereits Govaert<sup>24</sup> und G. Östling (Helsingfors) zeigten, endogener und exogener Phosphor verschieden, zumindest von der Niere behandelt werden. Wird halbsseitig Nierenkranken radioaktives Phosphat intravenös gegeben, erhält man aus dem Urin der beiden Nieren ein verschiedenes  $^{32}\text{P}/^{31}\text{P}$ -Verhältnis. Vermutlich beruht das darauf, daß endo- und exogenes Phosphat im Plasma physikochemisch verschieden gebunden sind.

## Fermente

H. Borei und B. Sörbo (Stockholm): Reinigung und Eigenschaften der Rhodanase. Rhodanase kommt in den Geweben der Wirbeltiere und besonders in einigen marinen Gastropoden vor. Es ist dort in den Mitochondrien lokalisiert. In Gegenwart eines passenden S-Donators bildet das Enzym aus Cyanid Thiocyanat. Das aus Leber durch Ammoniumsulfat-Fällungen bei niedrigem  $\text{pH}$  isolierte Ferment ist hitzelabil ( $+56^\circ$ ), besitzt sein  $\text{pH}$ -Optimum bei 9 und wird sehr stark durch  $\text{Cu}^{2+}$ -Ionen, nicht dagegen durch Eisen, gehemmt. Bebrütung mit Cyanid in Abwesenheit des Schwefel-Donators macht das Enzym unwirksam. Diese Hemmung ist durch Dialyse reversibel. Während das Ferment bei Raumtemperatur von  $\text{pH}$  5–9 stabil ist, läßt es sich bei  $5^\circ$  auch noch bei  $\text{pH}$  3,5 halten. Die Elektrophorese läßt eine reine Substanz erkennen.

Über Phosphatasen berichtete Marjorie A. Swanson (Winston-Salem, N. C.). Sie untersuchte systematisch die Phosphatasen der Leber. Die Tabelle 1 gibt die Befunde zusammengefaßt wieder.

E. Diczfalusy (Kopenhagen) fand, daß die alkalische Nieren-Phosphatase weit stärker durch das Aglykon Phloridin als durch das Phlorizin selbst gehemmt wird. Die Hemmung ist reversibel. In der Niere wird Phlorizin teilweise gespalten und bewirkt dort die Glukosurie durch Hinderung der Reabsorptionsvorgänge, die unter Phosphorylierung verlaufen. Auch verschiedene östrogene Substanzen, darunter besonders Östradiol-3,17-diphosphat hemmen, nach Mitteilung von B. Aldmann (Kopenhagen) das Ferment außerordentlich stark. Der Vorgang ist keine

Ferment	Substrat	$\text{pH}$ -Optimum	Mg-Aktivierung	F-Hemmung
ATP-ase .....	ATP	7,4–9	>400%	+
AMP-ase (nur in Granula) .....	Adenosin-5-mono-phosphat	ca. 7	0–50%	+ +
Ribo-5-P-ase .....	Ribose-5-mono-phosphat	7,4	–	–
Gluko-6-P-ase .....	Glucose-6-mono-Phosphat	6,5	–	+, sehr stark durch Molybdat

Tabelle 1

Verdrängungsreaktion, reversibel und unabhängig vom Substrat. Die Dissoziations-Konstante des Enzym-Hemmstoff-Komplexes ist etwa  $10^{-6}$  mol/l. Bemerkenswert sind diese Befunde besonders im Hinblick auf die Schwangerschafts-Glucosurie.

A. Souleirac (Paris) untersuchte die hormonalen Regler der Phosphatasen. Die alkalische Darm-Phosphatase untersteht der Nebennieren-Rinde; nach Insulin-Gabe wird sie vermindert, während die Nieren-Phosphatase umgekehrt beim Diabetes verschwindet und Insulin den normalen Zustand wieder herstellt. Die Sperma-Phosphatase ist abhängig vom Sexualhormon-Spiegel, nicht von der NNR, wie die anderen Phosphatasen. Verschiedene-experimentelle Zustände wirken verschieden auf die Phosphatasen. So bleibt beim Alloxan-Diabetes<sup>25</sup> die Darm-Phosphatase unverändert, während die Nieren-Phosphatase fast völlig verschwindet. Man muß also annehmen, daß zwei Regulatoren diese Fermente beeinflussen, 1) ein lokaler an dem betreffenden Organ und 2) ein allgemeiner, der seinen Sitz im Hypothalamus-Gebiet hat.

E. C. Slater (New York) war es mit Hilfe empfindlicher Enzym-Methoden zur Bestimmung des Glucose-6-phosphats<sup>26</sup> möglich, zu zeigen, daß die Bildung von Phosphorsäure-Estern verbunden ist mit einer Reduktion von zugefügtem Cytochrom c durch  $\alpha$ -Keto-glutarat. Im Ansatz sind Herzmuskel-Fibroblasten in einer Lösung suspendiert, die ADP, Adenylsäure zur Hemmung der Myokiinase, Magnesium- und Fluorid-Ionen und 1m Mol Cyanid zu Hemmung der Reoxydation des Cytochroms, außerdem Glucose und Hexokinase in Phosphat-Puffer enthält. Auf je ein reduziertes Cytochrom werden mindestens 2,16 Mol Phosphat verestert. Die Phosphorylierungen erfolgen bei aerober Oxydation von  $\alpha$ -Keto-glutarat<sup>27</sup>, während der Übertragung des Wasserstoffs vom  $\alpha$ -Ketoglutarat auf Cytochrom c. Daneben tritt eine Verhinderung der Anhäufung von Zwischengliedern, hauptsächlich ATP ein.

J. Monche (Barcelona) benutzt zur Bestimmung der Aktivität von Phosphatasen die Phosphorsäure-Ester von Indikatoren. Die Phosphatasen spalten diese mit verschiedener Geschwindigkeit<sup>28</sup>. Bei Estern von Farbstoffen kann diese kolorimetrisch verfolgt werden. Es wurden die Phosphorsäure-Ester von Oxy-Fuchsonen wie Aurin, Benzaurin und der Rosolsäure, und Aryl-azo-arylen synthetisiert, die letzteren durch direktes Kuppeln von Diazonium-Salzen mit Aryl-Phosphorsäure-Estern, etwa dem im Handel erhältlichen Natrium-phenyl-phosphat<sup>29</sup>. Nach dieser einfachen Reaktion wurden dargestellt 3,4-Tolyl-azo-Phenol-Phosphat, p-Oxy-azo-benzolsulfosäure-o-Phosphat und einige andere Ester, deren Farbstoffkomponente in der veresterten Form eine andere Färbung zeigen, als die als Indikatoren verwandten, ihnen zu Grunde liegenden, Farbstoffe. Die Geschwindigkeit der Spaltung von Dioxy-fuchson-Estern ist langsam im Vergleich zu der der Mono-oxy-fuchsonen. Die p-Oxy-azo-Farbstoffphosphate werden besonders rasch, bereits bei niederen Temperaturen gespalten, vermutlich, da sie in einem Azo-Chinon-Gleichgewicht stehen, dessen Chinon-Form bevorzugt ist, dessen Azo-Form aber die Phosphorsäure-Ester angehören.

A. Rothstein (Rochester, N. Y.) war es möglich, zu zeigen, daß die Zell-Membran der Hefe-Zelle spezifische Enzyme enthält, so daß sie keine rein passive physikalische Rolle im Stoffwechsel spielt, sondern aktiv in die Stoffwechselvorgänge eingreift. Sie enthält eine Reihe von spezifischen Phosphatasen; da die Zellwand nicht direkt organische Phosphorsäure-Ester durchläßt, müssen diese vor dem Passieren in Phosphorsäure und den organischen Rest gespalten werden. Auch bei Säugetieren sind spezifische Zellwand-Phosphatasen an den Resorptionsvorgängen beteiligt. Hier wurden außerdem Di- und Trisaccharasen gefunden, die ebenfalls Verdauungs-Funktionen haben. Schließlich ist eine Enzym-Gruppe in den Zellwänden lokalisiert, die den Transport der Hexosen in die Zelle bewirkt, vermutlich analog der Resorption von Zuckern im Darm und in den Nieren-Tubuli. Durch Belegung der Phosphatasen mit Uranyl-Ionen konnten die Orte dieser Fermente festgelegt werden, da sie mit den spezifischen „loci“ stabile reversible Komplexe an der Oberfläche bilden. Die wahre Natur der Enzyme ist noch nicht bekannt. Sie sind an die Struktur der Zell-membran gebunden und damit ist die lebende Substanz Vorbedingung der Aufrechterhaltung dieser spezifischen Ungleichgewichte. Es konnten Unterschiede der „loci“ bei aerobem und anaerobem Stoffwechsel beobachtet werden.

<sup>21</sup>) Vgl. auch Science 112, 267 [1950] sowie diese Ztschr. 62, 481 [1950], 63, 33 [1951].

<sup>22</sup>) C. R. Lab. Carlsberg 26, 16 [1949].

<sup>23</sup>) Longworth, J. Amer. Chem. Soc. 61, 529 [1939].

<sup>24</sup>) Nature [London] 160, 153 [1947].

<sup>25</sup>) Vgl. diese Ztschr. 63, 82 [1951].

<sup>26</sup>) Vgl. Racke, J. biol. Chemistry 167, 843 [1947].

<sup>27</sup>) Ochoa, J. biol. Chemistry 155, 87 [1944].

<sup>28</sup>) Martland u. Mitarb., Biochem. J. 18, 1152 [1924].

<sup>29</sup>) Monche, An. R. Soc. Esp. Quim. Fis. 44 B, 608 [1948].



W. E. Knox (Cambridge) und A. H. Mehler (Chicago) untersuchten die Tryptophan-oxydase, ein in der Leber bestehendes Enzym-System, das Kynurenin aus l-Tryptophan bildet<sup>30</sup>). Es besteht aus drei in Serie arbeitenden Fermenten, einer spezifischen Peroxydase, einer Wasserstoffperoxyd bildenden Oxydase und einer Formylase, die das aus Tryptophan durch die beiden ersten Fermente gebildete Formyl-Kynurenin spaltet. Die Formylase ist stets in großem Überschuß vorhanden, aber die Oxydasen können bis zu zehnfach vermehrt werden, wenn größere Mengen Tryptophan, Phenylalanin oder Tyrosin oral oder parenteral verabfolgt werden. Die Steigerung erfolgt in den ersten 12 h und sinkt dann wieder rasch ab. Daß es sich um einen Enzym-Adaptations-Effekt handelt, geht aus folgendem hervor:

- 1) Die Steigerung erfolgt auch in vitro an Leberschnitten und Extrakten.
- 2) Die Aktivität von Leber-Extrakten behandelter und unbehandelter Tiere ist additiv.
- 3) Die Eigenschaften und die proportionalen Verluste bei der Reinigung sind bei beiden Tieren gleich. Es besteht kein Anzeichen für einen dissoziablen Co-Faktor.
- 4) Die Aktivitäts-Steigerung besteht nur so lange, wie überschüssige Aminosäuren im Tier wirksam sind.

W. D. Lottspeich und R. A. Peters (Oxford) untersuchten die Isocitronensäure-dehydrogenase des Herzmuskels<sup>31</sup>). Sie braucht Mangan-Ionen als Aktivatoren. Zusatz von Phosphat, Pyrophosphat und Fluorid maskiert das Mangan und hemmt dadurch. Kupfer-Ionen, organische Quecksilber-Verbindungen und besonders sekundäres dreiwertiges Arsen, wie es im Diphenyl-chlorarsin vorliegt, wirken als äußerst starke Hemmstoffe. Dieser Effekt kann durch Glutathion und RAL aufgehoben werden. Diese Isocitron-dehydrogenase scheint also -SH-Gruppen zu enthalten, die für die Aktivität notwendig sind.

C. G. Holmberg (Lund) zeigte, daß das Plasma-Kupfer an ein Protein gebunden ist, das in reinem Zustand isoliert werden kann. Dieses blaue Kupfer-Proteid, Caeruleoplasmin, ähnelt in seinen katalytischen Eigenschaften sehr der Laccase<sup>32a</sup>). Es oxydiert, ungehemmt durch Kohlenoxyd, Amine, besonders stark p-Phenylendiamin, Adrenalin und Diphenole in Gegenwart von Aminen, indem in einer Sekundär-Reaktion das Chinon mit dem Amin reagiert. Im Falle des Adrenalins entsteht so Adrenochrom. Darauf basiert ein Test für das Enzym. Die oxydativen Reaktionen des Plasmas beruhen auf diesem Protein, nicht, wie bisher angenommen auf der Leukozyten-Verdo-peroxydase. Die physiologische Funktion des Caeruleoplasmins ist mit dem Adrenalin-Stoffwechsel verbunden. T. Astrup (Kopenhagen) isolierte, besonders aus Lungen-Gewebe, ein proteolase-hemmendes Protein, das neben der Fibrinolyse aktivierenden Fibrinase<sup>32</sup>) in den meisten Geweben in mehr oder weniger großer Konzentration vorkommt.

H. Neurath (Durham, N. C.) zeigte in neuen Untersuchungen, daß Chymotrypsin bevorzugt Substrate angreift, die folgende Eigenschaften haben:

- 1) einen aromatischen Ring, der mindestens eine Methylen-Gruppe von einem  $\alpha$ -C-Atom entfernt ist;
- 2) eine ungeladene polare Gruppe an einem  $\alpha$ -C-Atom der l-Reihe, die Wasserstoff-Brücken zu bilden vermag durch Protonen-Aufnahme, z. B. ein Benzoyl-Derivat einer  $\alpha$ -Amino-Gruppe;
- 3) eine hydrolysierbare Amid-, Oxyamid-, Hydrazid-, Peptid- oder Ester-Bindung.

Hemmstoffe brauchen nicht solche strengen Struktur-Bedingungen zu erfüllen, um wirksam zu sein. Besonders groß sind die Effekte bei Phenyl-propionsäure und ähnlichen Verbindungen. Während bei den Substraten die Bindung an drei Stellen erfolgen muß, genügt bei der Hemmung die Blockierung von einer oder zwei Haftstellen. Chymotrypsin hat nur ein aktives Zentrum in der Molekel.

K. Hartala und A. C. Ivy (Chicago) untersuchten die chemischen und physikalischen Veränderungen des Duodenalschleimes beim Stehen. Der Duodenal-Schleim wurde aus Zwölffingerdarm-Fisteln des Hundes ohne Verunreinigungen gewonnen. Er ist bei 0° durchaus haltbar, bei Zimmertemperatur ändert sich aber die Viskosität der zähen Substanz bis zu einem dünnen wäßrigen Zustand. Mucolytische Enzyme hatten diese Wirkung nicht, wohl aber merkwürdigerweise Trypsin und Chymotrypsin. Die Halbwertszeit der Viskositätsänderung lag bei pH 7,6 und 37° C zwischen 40 und 60 min. Bei dem Prozeß vermehrte sich die reduzierende Substanz nicht; freies Hexosamin oder Uronsäuren konnten nicht nachgewiesen werden, der Nicht-protein-Anteil steigt aber an. Beim derzeitigen Wissen über den Aufbau der Mucoproteine ist es nicht möglich, etwas über die Art der Depolymerisation auszusagen. Offenbar haben aber die Stickstoff-Anteile bei der Viskosität eine wichtige Aufgabe. Die Ergebnisse zeigen jedenfalls, daß proteolytische Enzyme solche zusammengesetzten Substanzen depolymerisieren können und schon im Schleim selbst enthalten sind.

## Wirkstoffe

Durch Auffindung neuer Hormone wird die Koordination der Organe auf humoralem Wege weiter gesichert und neue Verknüpfungen in der Funktion des Organismus gefunden. Die meisten der Wirkstoffe wurden bisher nur als Organ-Extrakte gewonnen; ihre Reindarstellung steht noch aus.

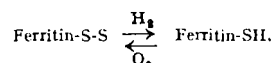
J. Kaulbersz (Krakau) beobachtete, daß Galle eine Vermehrung der Magensaft-Sekretion verursacht, ohne daß Acidität und Ferment-Gehalt erhöht werden. Intravenöse Gabe vermindert dagegen Volumen

und Acidität des Magensaftes, erhöht aber seine peptisierende Kraft. Der wirksame Stoff wird durch Erhitzen zersetzt. Es handelt sich jedenfalls nicht um eine Gallensäure.

Über die Dünndarm-Pankreas-Koordination berichtet A. R. Harper (Newcastle-on-Tyne). Alkoholische Extrakte der Mucosa des oberen Dünndarms enthalten einen Stoff, Pankreozymin, der bei intravenöser Injektion den Enzym-Gehalt des Pankreas-Saftes erhöht. Dieser selbst wird bekanntlich durch das Sekretin hervorgerufen. Pankreozymin ruft auch Gallenblasen-Kontraktion hervor; vielleicht aber handelt es sich dabei um die Wirkung des Cholezystokinins, das schwer vom Pankreozymin zu entfernen ist. Nach intravenöser Gabe von 2 mg/kg des gereinigten Hormons steigt der Lipase-, Amylase- und Trypsin-Gehalt im Duodenalsaft gleichermaßen sehr rasch an. — Die glatte Muskulatur des Darmes wird ebenfalls neben der nervösen Versorgung durch hormonartige Stoffe angeregt.

M. Rocha e Silva (Sao Paulo) berichtete über das Bradykinin (mit Film). Bei 1 bis 2-stündigem Bebrüten von Plasma-Globulin (ausgefällt zwischen 35 und 45% Sättigung mit Ammonsulfat) mit dem Gift der Urwald-Schlange *Bothrops Jarara* oder mit Trypsin entsteht ein Stoff, Bradykinin, der glatte Muskulatur anregt<sup>33</sup>). Bei längerer Einwirkung der proteolytischen Fermente wird es rasch unwirksam und abgebaut, es ist also ein Polypeptid. Es enthält mindestens 12 verschiedene Aminosäuren, darunter Serin, Threonin, Histidin, Phenylalanin und Tryptophan, aber kein Tyrosin. Antihistaminica und Atropin wirken nicht antagonistisch, was darauf hinweist, daß es in der glatten Muskulatur pharmakologische Rezeptoren gibt, die spezifisch auf die Fixierung der Polypeptidkette adaptiert sind. Es besteht eine lineare Beziehung zwischen der Kontraktion des Meerschweinchen-Ösophagus und dem Logarithmus der Bradykinin-Dosis. Daraus ergibt sich eine Methode zur Bestimmung dieses hormonartig wirkenden Stoffes.

Von verschiedenen Seiten wurden die in die Blutbahn abgegebenen Stoffe untersucht, die den Blutdruck und die Kreislauf-Tätigkeit beeinflussen. Da ist es besonders das eisen-haltige Ferritin, das die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt hat. A. Mazur (New York) identifizierte es als den Leber-Vaso-depressor, der in Milz und Leber gespeichert, im Kreislauf während eines hämorrhagischen Schocks und bei essentiellen und renalem Hochdruck kreist. Seine vasotrope Wirksamkeit hängt ab von der Gegenwart freier SH-Gruppen, die unter normalen aeroben Verhältnissen weniger als 10% der möglichen Sulfhydryl-Gruppen ausmachen. In der Anaerobiose werden die Disulfid-Bindungen zu Sulfhydryl-Gruppen reduziert, wobei die vasodepressorische Wirksamkeit steigt. Reagenzien, die mit Protein-SH-Gruppen reagieren, wie o-Jodoso-benzoat, p-Chlor-mercuri-benzoat, Jodacetat, Sauerstoff in Gegenwart von Kupfer (II)-Spuren und Cystin verhindern diesen Effekt, während Cystein und Glutathion ihn reaktivieren. In vitro vermögen Leberschnitte Ferritin-SH-Gruppen unter aeroben Bedingungen zu oxydieren; diese Fähigkeit verschwindet bei verminderter Sauerstoff-Spannung oder in Gegenwart von Cyanid. Anaerobiose vernichtet sie ganz. Aktives Ferritin wird also gebildet nach dem Grade der Anoxie, gemäß der Gleichung:



Dabei bildet Glutathion den Co-Faktor dieses Redox-Systemes.

Ein anderer Stoff, der in der Milz gebildet, transhepatisch Anoxybiosen durch Umstellung des Stoffwechsels ermöglicht, ist das von F. H. Rein (Göttingen) entdeckte „Hypoxie-Lienin“<sup>34</sup>), das nicht mit Ferritin identisch ist. Durch diesen Stoff läßt sich das Phänomen des „Second wind“ erklären.

Schließlich enthält die Leber noch Stoffe, die auf das Blutbild wirken. W. S. Collens (New York) berichtete über eine Substanz, die in Ganz-Leber-Extrakten enthalten ist und die, nach Injektion, die Anzahl der eosinophilen Zellen des weißen Blutbildes um mehr als 85% senkt. Die Wirkung dauert bis zu 72 h an.

Das Problem der Atherosklerose wurde von L. N. Katz (Chicago) und D. Lehr (New York) behandelt. Katz zeigte, daß durch hohe Gaben von Cholesterin beim Kücken eine Hypercholesterinämie entsteht, die in den Organen zu Lipidose, in den Gefäßen zu Atherosklerose führt. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß nicht der erhöhte Plasma-Cholesterin-Spiegel direkt diese Veränderungen ergibt, sondern die unmittelbare Ursache eine Alterierung des Fettstoffwechsels ist. Bekommen die Kücken gleichzeitig mit geringen Cholesterin-Dosen hohe Quantitäten an Fett, bekommt ein großer Teil der Tiere die Atherosklerose, besonders der Thorakal- und Abdominal-Aorta, trotz nur relativ gering erhöhtem Cholesterin-Gehalt des Plasmas (200 mg% gegen 100 mg% bei den Kontrollen). Die Änderungen des Fettstoffwechsels sind auch pathogenetisch für die menschliche Arterienverkalkung).

Nach den Versuchen von Lehr können schwerlösliche Sulfonamide in exzessiven Dosen hochgradige Gefäßverkalkungen erzeugen, die histologisch einer schweren Atherosklerose durchaus gleichen. Wichtig für diese Ätiologie ist der Zustand der Nieren, die durch Sulfonamid-Ausfällungen und deren Abbauprodukte stark geschädigt sind. Natriumbicarbonat löst die Niederschläge; interessanter ist aber die prophylaktische Wirkung des Ammonchlorids gegen diese und andere Gefäß-Schädigungen, wie die durch Desoxy-corticosteron erzeugte Periarteriitis nodosa und die experimentelle Protein-Arteriitis. Verschiedene diätetische und hormonale Faktoren wirken synergistisch mit dem säure-bildenden Ammonium-chlorid. „Säuerung“ des Gewebes soll die vaskulären Läsionen verhindern.

<sup>30</sup>) Fed. Proc. 8, 1 [1949].

<sup>31</sup>) Ochoa, J. biol. Chemistry 174, 133 [1948].

<sup>32</sup>) Astrup u. Permin, Nature [London] 169, 681 [1947].

<sup>32a</sup>) Vgl. auch O. Warburg: Schwermetalle als Katalysatoren. S. 148 ff. (Berlin 1947).

<sup>33</sup>) Amer. J. Physiol. 156, 261 [1949].

<sup>34</sup>) S. diese Ztschr. 62, 515 [1950].

Im Zusammenhang mit der Protein-Arteriitis ist es interessant, daß *D. F. Magee* (Chicago) beobachtete, daß orale Gaben von vollständigen Aminosäure-Gemischen während der Darreichung eine Verstärkung des Gallensäuren-Gehaltes der Galle auf bis zu 30% bewirkt, gleichgültig, ob die Galle wieder resorbiert wird oder nicht. Intravenöse Zuführung hat eine viel schwächere Wirkung, auch unvollständige Mischungen der essentiellen Aminosäuren hatten einen wesentlich geringeren Effekt: Diese Erscheinung beweist den Einfluß der Nahrungsaminosäuren auf die Biosynthese der Sterine.

*E. Kodicek* beobachtete, daß langkettige ungesättigte Fettsäuren das Wachstum von *Lactobacillus casei* hemmen. Dieser Effekt kann durch verschiedene oberflächenaktive Stoffe aufgehoben werden, von denen Vitamin D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> am stärksten wirken, und zwar geht die Wirkung dieser Stoffe in gewissen Grenzen direkt proportional der Konzentration im Kulturmedium, was für einen mikrobiologischen Test auf reines Vitamin D verwandt werden kann. Andere Substanzen, die einen geringen gleichartigen Effekt zeigten, waren Lecithin,  $\alpha$ -Tocopherol, Cholesterin, Suprasterin, Tachysterin, Pyrocalciferol, Koprostanon; unwirksam waren alle anderen Sterine und Sterin-Abkömmlinge, auch Vitamin A und Calciumsalze, die bekanntlich membran-dichtend wirken. Das ist für die theoretische Ausdeutung des Phänomens, das sich ausschließlich in der lipiden Phase abspielt, wichtig. Werden die genannten fettlöslichen Substanzen, ohne eine ungesättigte Fettsäure, dem Nährmedium zugegeben, wirken einige bacteriostatisch: Vitamin D<sub>2</sub>, Pyrocalciferol, Suprasterin II und Lumisterin waren in Konzentrationen von 8 bis 30 mg/ml Medium in diesem Falle giftig, eine interessante Parallel-Erscheinung zwischen Bakterien und höheren Tieren<sup>36</sup>.

Die fettlöslichen Vitamine A und E können durch Zusatz von Dispergiemitteln (Tween) in Wasser dispergiert werden, wie *B. Kramer* (Brooklyn, N. Y.) berichtete<sup>37a</sup>. Diese Dispergierungen werden vom Intestinal-Trakt besser aufgenommen als Öl-Lösungen, so daß der Serum-Spiegel an diesen Vitaminen beträchtlich höher liegt, wie durch Fluoreszenz-Messungen ermittelt wurde. Auch in der Leber steigt der Vitamin-A-Gehalt steil an. Die wäßrigen Dispersionen werden im oberen Dünndarm bereits absorbiert, Öl-Lösungen erst in tieferen Abschnitten<sup>37</sup>. Besonders wichtig ist die Erhöhung des Vitamin-Serum-Spiegels bei Stillenden, bei denen der Gehalt der Milch vom Gehalt des Serums abhängt, und bei Neugeborenen. Die bessere Aufnahme ist bedingt durch die geringere Teilchen-Größe, die stark vergrößerte Oberfläche und die verminderte Oberflächenspannung zwischen Vitamin A und Darm-Wand. Intravenöse Gaben erhöhen den Vitamin-Spiegel noch mehr.

*K. Rodahl* (Oslo) untersuchte das den Eskimos und Polarforschern seit langem bekannte Phänomen, daß Eisbären-Leber giftig ist. Durch Ratten-Versuche wurde gezeigt, daß 0,5 bis 0,7 g/Tier tödlich wirken können. Verschiedene Fraktionen der Eisbären-Leber wurden untersucht mit folgendem Ergebnis: Vitamin-freie Leber und Leberöl sind nicht toxisch, während Bären-Leber-Öl oder nicht extrahierte Leber die gleiche Wirkung hatten wie äquivalente Mengen Vitamin A. Die Stärke der Vergiftungs-Symptome hängt vom Vitamin-Gehalt ab. Die Eisbären-Leber enthält nur geringe Mengen Vitamin D, aber die höchsten bisher beobachteten Konzentrationen an Vitamin A, so daß die Vergiftungen eine Hypervitaminose A darstellen.

Der Komplex der wasserlöslichen Vitamine B und C interessierte *G. di Maggio* (Catania). 2-Amino-5-methylthiazol-4-carbonsäure (I) hemmt die Ausbildung eines experimentellen Beri-Beri und verhindert, in Dosen von 0,0166 mg/100 g vor oder nach Auftreten der Krankheits-Symptome gegeben, die Ausbildung der charakteristischen Hypoglykämie. Da die Vitamine im Körper zueinander in einem bestimmten Gleichgewicht stehen, wurde die Wirkung dieses Aneurin-Bruchstückes auch bei anderen Avitaminosen untersucht und gefunden, daß die gleichen geringen Dosen einen Skorbut mildern, und 1 mg/100 g Körpergewicht die Gewichts-Abnahme verhindern. Auch die hämorrhagischen Symptome werden günstig beeinflusst. Es besteht also ein Synergismus zwischen Ascorbinsäure und (I), der durch das quantitative Verhältnis der beiden modifiziert wird, was wieder sehr deutlich auf die Inter-Vitamin-Beziehungen im Körper hinweist und ein sehr schönes Beispiel für die Korrelationen ist, durch die das Leben reguliert wird.

## Analyse

In verschiedenen Sektionen wurde über analytische Methoden berichtet, auch ein Teil der Demonstrationen war diesem Thema gewidmet und eine sehr hübsch arrangierte Ausstellung von Beispielen *Kroghscher* Analysen-Kunst, auch mit Mikro-Mengen, wie denn überhaupt bei den angegebenen Verfahren stets darauf gesehen wurde, mit den kleinstmöglichen Mengen auszukommen. Für die Mikro-Bestimmung äußerst kleiner Sauerstoff-Mengen benutzt *J. H. C. Smith* (Stanford, Calif.) die *Kautskyche* Methode der Phosphoreszenz-Löschung von Trypflavin an Silica-Gel durch Sauerstoff-Spuren<sup>38</sup>. Der Gasstrom wird durch den in einem Rohr befindlichen Phosphor geleitet und die Lichtstärke photoelektrisch registriert. Es kann Sauerstoff bis zur Verdünnung von 1:10<sup>8</sup> gemessen werden. Die Methode wurde bei Pflanzenphysiologischen Untersuchungen der Assimilation entwickelt.

*N. S. Joukovsky* benutzt die bekannte, meist unerwünschte Eigenschaft verschiedener Indikatoren, in Gegenwart von Proteinen andersfarbig zu erscheinen, zur Bestimmung des Gesamtproteins, des Albumins und Globulins in einem Mikrotropfen Serum. Am gün-

stigsten ist Äthyl-tetrabrom-phenolphthalein<sup>39</sup>. Die Gesamt-Proteinmenge wird kolorimetrisch mit Hilfe einer Eich-Kurve bestimmt. Den Albumin-Wert erhält man durch Ausfällung des Globulins mit 0,001 n Essigsäure nach 24 h Stehen. Aus der Differenz ergibt sich die Globulin-Menge. Für eine Bestimmung genügen 0,01 ml Serum.

Um den Dispersions-Grad oder die Löslichkeit eines Produktes zu bestimmen, ist nach *Andrée L. Monnier* (Paris) das Diagramm Durchlässigkeit gegen Wasserstoff-Ionen-Konzentration unter angemessenen Kautelen ein empfindliches Maß. Man erhält so z. B. die Menge An- und Kationen, die an ein Protein gebunden ist und wieweit solche Ionen-Bindungen reversibel sind. Außerdem findet man, daß ein bestimmtes Protein bei verschiedenen Dispersionsgraden stabil ist, von einer klaren Lösung, bis zu einer Suspension stark opaker Partikel.

Einen neuen Mikro-Entsalzungsapparat zur Papierchromatographie, der eine Anzahl von Unannehmlichkeiten des von *Consden, Gordon* und *Martin* angegebenen Apparates vermeidet, demonstrierten *T. Astrup, E. Olsen* und *Agnete Stage*<sup>40</sup>.

## Pharmakologie

Bei den pharmakologischen Vorträgen lag das Haupt-Gewicht, wie es bei einer Physiologen-Tagung zu erwarten ist, auf den Spasmolyticiis und dem cholinergischen System.

*P. Pratesi* und *L. de Caro* (Pavia) synthetisierten Derivate des N-( $\beta$ -amino-äthyl)-piperidins, unter diesen war besonders wirksam als Spasmolyticum das N-( $\beta$ -benzyl-phenyl-amino-äthyl)-piperidin, das die durch 10  $\gamma$  Acetylcholin hervorgerufene spastische Kontraktion des Darmes in einer nur 10 mal größeren Dosis löst und so zwischen dem weniger wirksamen Papaverin und dem Atropin steht. Die dos. let. (Meerschweinchen) ist 110 mg/kg, so daß seine therapeutische Breite sehr groß ist. In geringen Dosen wirkt es stimulierend. Um diese Stoffe den natürlichen Spasmolyticiis ähnlicher zu machen, wurde versucht, Alkoxy-Gruppen einzuführen. Solche in der Natur vorkommenden krampflösenden Drogen sind z. B. das Fagarin, das ein substituiertes N-benzyl-N-methyl-phenyl-äthylamin ist<sup>41</sup>. So entstanden N-( $\beta$ -benzyl-p-methoxyphenyl-amino-äthyl)piperidin (Fp. 93°), N-( $\beta$ -phenyl-p-methoxybenzyl-amino-äthyl)piperidin (Kp. 256/57°) und N-( $\beta$ -di-p-methoxybenzylamino-äthyl)piperidin (2 HCl Fp 205°). Sie sind sämtlich spasmolytisch gut wirksam.

*Jéanne Lévy* (Paris) prüfte Amino-Ester der allgemeinen Formel (XYZ) C · COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> · N(R,R') pharmakologisch und fand folgende Gesetzmäßigkeiten:

- 1) die spasmolytische Wirkung steigt, die parasymphaticolytische fällt mit dem Molekular-Gewicht;
- 2) hydroaromatische Substitution (an X und Y) erhöht die spasmolytische Wirkung;
- 3) nur disubstituierte Säuren sind wirksam, dabei steigt die Wirksamkeit, wenn Z = OH ist;
- 4) Ersatz des Carboxyl-Sauerstoffs durch Schwefel mindert die Eigenschaften mit Ausnahme der Verbindung X=Y=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = H.
- 5) Ersatz des Carboxyl-Sauerstoffs durch die Imino-Gruppe vermindert die Spasmen-lösende Wirkung; man erhält wirksame Lokalanästhetica;
- 6) Einführung einer Äther-Bindung in die Molekel vernichtet sowohl die spasmolytische, wie die parasymphaticomimetische Wirkung.

Ähnliche Untersuchungen unternahm *A. M. Lands* (Reansselaer, N. Y.) an Derivaten des  $\beta$ -Diäthylamino-äthanols. Dies selbst ist nur schwach cholinergisch wirksam. Die Wirkung von Abwandlungen an dieser Molekel ergab:

- 1) Veresterung mit Essigsäure steigert die Wirkung auf 1/10 des Acetylcholins;
- 2) Ersatz eines Wasserstoffs der Essigsäure-Methyl-Gruppe durch eine Hydroxyl-Gruppe vermindert die Wirkung, nachfolgende Substitution der beiden übrigen Wasserstoff-Atome durch Phenyl-, Cyclohexyl- oder  $\alpha$ -Thienyl-Gruppen ergibt hoch-anticholinergische Ester;
- 3) die Carbonyl-Gruppe ist weder für die Cholin- noch für die gegenteilige Wirkung notwendig;
- 4) auch die Struktur der Gruppe zwischen Amino-Stickstoff und Säure-Kohlenstoff kann ohne Verminderung der antispasmodischen Wirkung verändert werden.

Die wirksamste Modifizierung ist das 1-Methyl-3-piperidyl-methanol, mit dem sehr aktive Ester erhalten werden. Der Diphenyl-glykolsäure-Ester dieser Verbindung wirkt etwa so stark wie Atropin beim Hund. Die quaternären Salze sind wesentlich weniger toxisch als die Grundsubstanzen, die in ihrer Giftigkeit beim 1-Methyl-3-piperidylmethyl-benzilsäure-Ester ebenfalls dem Atropin analog sind.

Das  $\beta$ -Dimethyl-äthanolamin ist auch der biologische Vorläufer des Cholins. Es entsteht durch Methylierung des Äthanolamins, wird aber nach *C. Artom* (Winston Salem N. C.) so rasch weiter zu Cholin methyliert, daß es sich der Bestimmung entzieht. Cholin wirkt aber nicht als direktes Methylierungsmittel, sondern erst nach Oxydation zum Betain, wie es das umstehende Schema 1 veranschaulicht<sup>42</sup>.

Die natürlichen Spasmolytica der Curare-Gruppe wurden von *U. S. Salama* (Kairo) mit anderen quaternären Ammonium-Verbindungen verglichen. Die zentrale und periphere Wirksamkeit der Curare-Alkaloide hängt offenbar mit der internen Molekel-Asymmetrie zusammen. Die symmetrischen tertiären Basen, Berberin und Curin sind inaktiv. Sehr stark peripher paralisierend — ungleich dem Curare — wirken die Erythroidine, natürliche tertiäre Stickstoffbasen, die jedoch keinen Isochinolin-Ring enthalten. Zentral greifen sie nicht an. Die synthetisch von *Bovet* eingeführten eurariformen Substanzen Bis-(dimethylamino-2'-phenoxy)-1,5-pentan-di-jodmethylat (R. P. 3565) und Tri-(diäthylamino-äthoxy) 1,2,3-benzol-tri-äthyljodid (R. P. 3697) sind verschiedenen

<sup>36</sup>) Symp. Soc. Exp. Biol. Medicine 3, 217 [1949].

<sup>37</sup>) *Popper u. Volk*, Proc. Soc. Exp. Biol. Medicine 68, 562 [1948].

<sup>37a</sup>) *Tweens* sind Polyäthyl-Äther-Derivate des Sorbitans; Tween 40 der Palmitinsäure-, Tween 80 der Oleinsäure-ester.

<sup>38</sup>) Vgl. z. B. Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 2053 [1931].

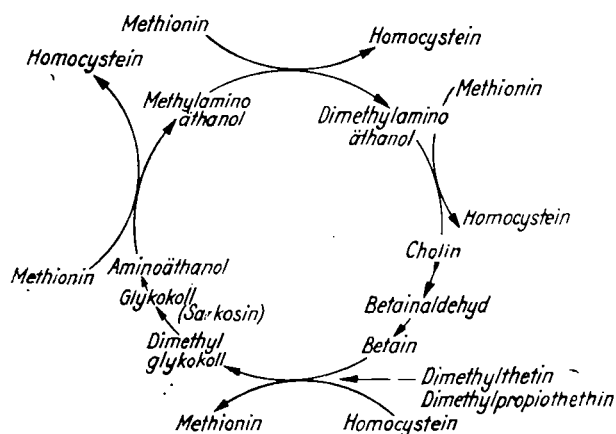
<sup>39</sup>) *Feige u. Anger*, Mikrochim. Acta 2, 107 [1937].

<sup>40</sup>) Vgl. Chem.-Ing.-Technik 23, 71 [1951].

<sup>41</sup>) *J. R. di Palma*, Science [New York] 107, 66 [1948].

<sup>42</sup>) *Dubnoff*, Fed. Proc. 8, 195 [1949]; *Mentz*, J. biol. Chemistry 182, 489 [1950].

wirksam je nach der untersuchten Tierspezies. Bei der Ratte wirken sie schlecht, während die Katze einigermaßen empfindlich für sie ist. R. P. 3565 wirkt zentral mäßig exzitatorisch, R. P. 3697 nur sehr schwach.



Schema 1

Beide werden rasch, besonders durch die Zellen des Zentral-Nervensystems vollständig abgebaut. Tetramethyl-ammonium-jodid ist ein zentraler Depressor, während Tetraäthyl-ammonium-bromid hauptsächlich zentral erregend wirkt. Intravenös injiziertes Tetraäthyl-ammonium-bromid verstärkt die Flexoren-Reflexe und vermindert die der Extensoren (Patellar-Reflex), intrathekal injiziert, erzeugt es zentrale tonische Krämpfe und erhöht die Extensoren-Reflexe.

Die vasodilatatorischen Wirkungen der Pharmaka lassen sich nach Untersuchungen von L. Chevallard (Paris) mit großer Genauigkeit am Meerschweinchen prüfen, da es sehr empfindlich gegen solche Substanzen ist. Nach Injektion der zu prüfenden Verbindung wird in bestimmten Zeitabständen die Temperatur im vorderen Gehörgang mit einem Thermo-Element registriert, während sich das Tier in einem temperaturkonstanten Raum befindet. Die Temperatur-Unterschiede können bis zu 7° betragen. Die Methode ist einfach und genau und erfordert keinerlei Eingriffe oder Anästhesie.

Einen histochemischen Nachweis der Cholin-Esterase gibt G. B. Koeller (Baltimore) an: Gefriereschnitte des zu testenden Gewebes werden in einem Medium bebrütet, das Acetyl-thiocholin, Kupfersulfat und Glykokoll enthält und dann mit Ammonsulfid behandelt. Die zellulären Orte der Cholinesterase erscheinen durch Kupfersulfid schwarz<sup>43</sup>. Um die spezifische Cholinesterase von der unspezifischen zu unterscheiden, werden die Schnitte 30 min mit 10<sup>-6</sup> mol Di-isopropyl-fluorophosphat vergiftet, gegen das nur die unspezifische Esterase resistent ist, und dann wie vorher weiterbehandelt. Zum Nachweis des unspezifischen Fermentes ist aber Butyryl-thiocholin besser geeignet, als das Acetyl-Derivat.

K. Tamura (Tokio) fand ein neues aktives Prinzip der Digitalis<sup>44</sup>. Da die Wirkungsverminderung, die Digitalisblätter im Laufe der Zeit erleiden, nicht den beiden Wirkungen, dem therapeutischen Wert und der Toxizität parallel gehen, wurde angenommen, daß ein noch unbekannter Stoff in den Blättern vorhanden ist, der sich von den bisher isolierten Glukosiden unterscheidet, und der eine starke Herzwirksamkeit haben muß, da diese rascher abnimmt als die Giftigkeit. Tatsächlich glückte es, aus *Digitalis lanata*- und *purpurea*-Blättern ein neues, äußerst labiles saures Glucosid zu isolieren, das in Wasser leicht löslich ist. Dies „Digicorin“ ist relativ wenig giftig und hat eine beträchtliche cardiotonische und diuretische Wirkung.

## Toxikologie

Einige interessante toxikologische Beobachtungen wurden vorgetragen, unter denen besonders wichtig die von K. K. Chen (Indianapolis) über die Cyanid-Vergiftung scheinen. Vergiftungen mit Cyanid sind meist Selbstmord, ein kleinerer Teil ist beruflich. In Amerika schwankt die jährliche Toten-Zahl zwischen minimal 79 und maximal 416 in den letzten 10 Jahren. Die angegebene Behandlung fußt auf Ergebnissen von Hunde-Experimenten. Der Hund ist gegen Blausäure empfindlicher als der Mensch.<sup>45</sup> Als Gegenmittel werden benutzt: intravenöse Natrium-Nitrit- und nachfolgend Natrium-Thiosulfat-Spritzen. Nitrit bildet Methämoglobin, das Cyanid durch Bildung von Cyan-methämoglobin aus dem Gewebe entfernt. Das Thiosulfat verwandelt den Rest in Rhodanid in Gegenwart des Fermentes Rhodanase (vgl. S. 76). Die Kombination Natriumnitrit/Natrium-thiosulfat vermag die zwanzigfache letale Cyaniddosis zu entgiften, selbst dann, wenn die Atmung bereits ausgesetzt hat. 15 von 16 behandelten Vergiftungen genasen. Eine weitere Verminderung der Blausäure-Mortalität hängt von der möglichst raschen Anwendung des Gegenmittels ab.

M. G. Gray (Cambridge, Mass.) stellte fest, daß Äthylen-tetrabromid (Tetrabromäthan, d<sup>4</sup> = 2,96) praktisch ungiftig ist. Es wird als Ersatz des Quecksilbers, als Sperrflüssigkeit usw. empfohlen und würde kaum zu irgendwelchen Vergiftungen Anlaß geben können.

Vergiftungen mit Gammexan führen, wie M. A. Gerebtzoff (Lüttich) zeigte zu den gleichen Erscheinungen im Fettstoffwechsel, wie nach

<sup>43</sup>) Vgl. Proc. Exp. Biol. Medicine 70, 617 [1947].

<sup>44</sup>) Vgl. diese Ztschr. 62, 439 [1950].

Verdrängung des Meso-Inosits durch Hexamethoxy-cyclohexan. Diese Hemmung scheint auf der größeren Fett-Löslichkeit der Antivitamine zu beruhen.

Eine Hemmung des Aconitsäure-Isocitronensäure-Dehydrase-Teils des Tricarbonsäure-Cyclus wurde von R. A. Peters (Oxford) nach Fluorid-Vergiftung beobachtet. Die entspr. isolierten Fraktionen enthalten zwar keine Fluor-Essigsäure, man muß aber annehmen, daß sie primär entsteht und dann in die Hemmstoffe eingebaut wird<sup>46</sup>.

Die Masse der häufig ohne Zusammenhang aufeinander folgenden Vorträge, deren Diskussion auf ein Mindestmaß abgekürzt werden mußte, machte schön das Zuhören zu einer schweren Arbeit. Es wäre doch wohl zu überlegen, ob man nicht bei späteren Kongressen auf die Mitteilung schon veröffentlichter Arbeiten verzichten könnte und nur solche Arbeiten vorträgt, die bereits zu einem Ergebnis geführt haben. Die Menge der angeschnittenen unabgeschlossenen Probleme, die zeigen, wie sehr auf dem Gebiet der Biologie alles wieder in Fluß gekommen ist, würde in kleineren Diskussionstagungen eher zur Sprache kommen und geklärt werden können. Auf der Schluß-Sitzung wurde eine Einladung erhalten und angenommen, den 19. Internationalen Physiologen-Kongreß 1953 in Montreal (Kanada) abzuhalten. Jaenicke. [VB 245]

## Gesellschaft Deutscher Metallhütten- und Bergleute

Hauptversammlung Goslar 25. und 26. August 1950

E. KRAUME, Goslar: Neue Erkenntnisse über das Rammelsberger Erzvorkommen.

Altes und Neues Lager sowie Grauerzkörper sind selbständige Bildungen, die nicht im gleichen stratigraphischen Horizont liegen. Im großen Ganzen herrscht Konkordanz. Das Alte Lager läuft nach unten zwischen der 7. und 8. Sohle in verschiedene Spitzen aus. Das untere Ende des Neuen Lagers ist noch nicht genau bekannt; wahrscheinlich keilt es 25 m unterhalb der 11. Sohle, wo es noch eine Mächtigkeit von rd. 50 m hat, aus. Die auffällige Mächtigkeitszunahme auf der 11. Sohle ist die Folge einer Spezialfaltung. Die feinspeisigen und zumeist feinstreifigen Lagererze sind metamorph stark umgewandelt. Die Feinschiehtigkeit entstand bei der Bildung der Erze. Die Bändererze haben eine viel größere Verbreitung, als bisher angenommen wurde. Jenseits der Hauptstörungen wurden sie verschiedentlich noch auf weiter Erstreckung angetroffen. Der Kniest ist dagegen eine örtlich eng begrenzte Fazies der Wissenbacher Schiefer und nur dort vererzt, wo er unmittelbar auf dem Alten Lager aufliegt.

Die Lagerstätte ist wahrscheinlich das Produkt einer feinschiehtigen Sedimentation. Die Zufuhr der Metallsolution erfolgte durch Thermalquellen, die am Meeresboden austraten. Die Lagererze sind nicht bei der Gebirgsfaltung aus tiefer gelegenen Erzbandhorizont in das jetzige Nebengestein intrudiert worden, sondern befinden sich unbeschadet mehrfacher Verquetschung an der Stelle, wo sie sich gebildet haben. Die Erze des Kniestes entstammen dem Lager.

H. SCHNEIDER, Hannover: Die Metallogenese des Oberharzes und ihre Abhängigkeit vom variszischen Bauplan.

Sämtliche im Oberharz auftretenden Erzlager und Erzgänge haben ihren Ursprung in dem mit der variszischen Gebirgsbildung verbundenen Vulkanismus und Plutonismus. So bietet die Geschichte des Harzes einen Weg, die Bildung und Verteilung der Erze zu verstehen. Andererseits ergeben sich aus deren zonarer Anordnung Rückschlüsse auf den Bau des tieferen Untergrundes. Es lassen sich gewisse Gesetzmäßigkeiten der Erzverteilung aufzeigen, die der Praxis als wertvoller Hinweis dienen können.

O. SEITZ, Celle: Die mesozoischen Eisenerze in Niedersachsen und ihre Entstehung.

Während geologisch sehr langer Zeit sind in Niedersachsen auf engem Raume immer wieder Eisenerze, z. T. von großer wirtschaftlicher Bedeutung, entstanden (im Lias, Dogger, Malm (Korallenoolith), Unteren und Oberen Kreide). Das Erz muß in gleichem Raume offenbar unter gleichen oder doch sehr ähnlichen, sich oft wiederholenden Bedingungen entstanden sein. Die mesozoischen Eisenerze sind mariner Entstehung. Man kennt aber in allen Meeren der Gegenwart keinen Punkt, an welchem Eisenerze ähnlich denjenigen Niedersachsens in Bildung begriffen sind. Neuere Untersuchungen ergaben, daß bestimmte regionalgeologische, klimatische, tektonische und hydrographische Bedingungen zusammenwirken müssen, damit eine marine Eisenerzlagerstätte entsteht. Diese Vorgänge werden an einigen Beispielen an dem Ilseeder, dem Salzgitterer und dem Gifhorner Eisenerz erläutert.

G. RICHTER BERNBURG, Hannover: Die Kupferschieferlagerstätten Deutschlands in ihrer paläogeographischen Stellung.

Die tiefsten Schichten der Zechsteinformation enthalten überall gewisse Mengen von Buntmetallsulfiden. Bis zur bauwürdigen Lagerstätte schwillt der Erzgehalt nur an wenigen Stellen an. Das Erz steckt in faziell sehr unterschiedlichen Gesteinen, seine Bildung ist durchaus nicht an den „Faulschlamm“ des echten Kupferschiefers gebunden. Stets dagegen liegen nach den bisherigen Erfahrungen die bauwürdigen Kupfergehalte in Räumen, deren paläogeographische Stellung als verhältnismäßig tiefgründige Rinnen oder Buchten im grundsätzlichen Flachwasserbereich zu charakterisieren ist. Wo sekundäre Erzverschiebungen das primäre

<sup>46</sup>) Buffa u. Peters, Nature [London] 163, 914 [1949].