

säure. Die neutralen Mucopolysaccharide enthalten in der Regel Mannose, Galactose, Glucosamin und gelegentlich auch Glucose. Die glykosidische Bindung zwischen dem Uronsäureanteil und der Hexose ist in der Regel β -1:3. Das Bindegewebe selbst besteht aus fibrillenbildendem „Kollagen“ und dem Mucopolysaccharid als Kittsubstanz. *In vitro* können aus einer Kollagen-Lösung durch Zufügung eines sauren Mucopolysaccharids, z. B. Heparin, Fibrillen entstehen. Vortr. kam dann noch auf die Neuraminsäure zu sprechen, die identisch mit der „Sialin-“ bzw. „Laetaminsäure“ sei. Die chemische Konstitution dieser Neuraminsäure ist noch nicht bekannt. In den Mucoproteiden können die sauren Mucopolysaccharide salzartig an basische Aminosäuren des Eiweiß gebunden sein. Über die Bindung der neutralen Mucopolysaccharide in den Mucoproteiden weiß man noch nichts.

GLYNN, Taplow: *Physiologie des Bindegewebes*.

Die Fragestellung war etwa folgende: Wie kommt es, daß das Bindegewebe einerseits eine so stabile und konstante Substanz im Aufbau des Organismus ist und andererseits unter bestimmten Umständen schnell auf- und abgebaut werden kann? Ein Kollagen abbauendes Ferment konnte im Warmblüterorganismus bislang nicht gefunden werden. (Die bekannte Kollagenase ist bakteriellen Ursprungs). Die Versuche des Vortr. ließen erkennen, daß zuerst die Kittsubstanz, also die Mucopolysaccharide, abgebaut werden; der Abbau des Eiweißanteils des Kollagens durch peptische Fermente (Kathepsin? u. a.) ist dann relativ leicht möglich.

SCHÜTTE, Berlin: *Stoffwechsel des Knochengewebes*.

Nach einem umfassenden Überblick über den chemischen Aufbau des Knochengewebes, wandte sich Vortr. der Frage zu, durch welche Mechanismen die Einlagerung von Calciumphosphat (Apatit) in die organische Matrix des bindegewebigen Anteils möglich wird. Offensichtlich wird zunächst das Calcium an die Schwefelsäure-Reste der Chondroitin-Schwefelsäure gebunden, erst dann kann sich Phosphat anlagern und als Apatit stabilisieren. Die vielfach diskutierte Ansicht, daß die alkalische Phosphatase der Osteoblasten durch hydrolytische Spaltung von Glucose-6-phosphat, das seinerseits durch phosphorolytische Spaltung von Glykogen entstanden ist, örtlich eine hohe Konzentration von anorganischem Phosphat erzeuge, ist noch nicht bewiesen. Sicher hängt die Verkalkung eines Knorpels mit der Intensität des Stoffwechsels dieses Knorpels zusammen. Durch Hemmung der Atmung und durch Hemmung der Glykolyse kann die Mineralisierung gehemmt werden. Umgekehrt wird die Mineralisierung durch Adenosintriphosphorsäure beschleunigt. Beim Aufbau eines Knochens geht der Mineralisierung die Erstellung der organischen Matrix voraus. Ein entscheidender Schritt im Aufbau eines Knorpels, der später verknöchern kann, ist der Sulfateinbau. In der Mineralisierungszone kann man mit radioaktivierten Isotopen einen lebhaften Aufbau von Chondroitin-Schwefelsäure beobachten. Der Einbau von Sulfat in die Mucopolysaccharide ist ein energieverbrauchender Prozeß, der durch O_2 -Mangel, Altern usw. gehemmt werden kann.

McCLEAN, Chicago: *Bedeutung des Epithelkörperchenhormons im Knochengewebe*.

Vortr. konnte zeigen, daß die alte Theorie, wonach das Parathormon über die Niere wirkt, wenn überhaupt, dann sicher nicht allein gültig ist. Das Parathormon kann bei lokaler Einwirkung die Osteoklasten aktivieren, so daß es zu örtlichen Knochenaufösungen kommt. Durch diese gesteigerte Osteoklastentätigkeit kommt es zu einem erhöhten Calcium-Spiegel. Der Calcium-Gehalt des Plasmas wird über zwei verschiedene Mechanismen reguliert: bis zu einem Spiegel von etwa 7 mg % Calcium besteht ein physikalisch-chemisches Gleichgewicht zwischen gelösten Calcium-Ionen und dem in Knochen als Ca-Salze, insbes. als $CaCO_3$ gebundenen Ca. Entcalcifiziertes Serum kann nämlich bis zu einem Gehalt von etwa 7 mg % Ca aus Knochen lösen. Die normale Einregulierung eines Calcium-Spiegels von etwa 10 mg % ist von dem humoralen Regulationsmechanismus über das Parathormon abhängig. Der adäquate Reiz für die Sekretion des Parathormons ist ein sinkender Serumcalcium-Spiegel. Die dadurch erhöhte Sekretion von Parathormon führt zu einem Wiederanstieg des Calcium-Spiegels; es handelt sich also um einen Rückkoppelungsmechanismus (*feed back*). An der Sekretion des Parathormons ist die Hypophyse nicht beteiligt. Die Bedeutung dieses Regulationsmechanismus wird deutlich, wenn man bedenkt, daß das gesamte Blutealcium einmal in der Minute umgesetzt wird.

HÖVELS, Frankfurt: *Einfluß der Vitamine auf die Verkalkung*.

Von den bei der Ossifikation eine Rolle spielenden Vitaminen ist naturgemäß das Vitamin D am besten untersucht. Aber auch das Vitamin A spielt eine Rolle bei der Verknöcherung. Bei Vitamin A-Mangel findet man eine verminderte Aktivität der Osteoblasten,

einen verminderten Einbau von Schwefel in der Grundsubstanz. Bei A-Hypervitaminosen beobachtet man umgekehrt eine gesteigerte Ossifikation an den Epiphysen und ein gesteigertes Dickenwachstum der Knochen. Andere Wirkungen des Vitamins A sind unsicher.

Bekannt ist die Bedeutung des Vitamin C für das Bindegewebe. Beim Skorbut, also beim Vitamin-C-Mangel, ist die Knochenbildung gestört, schon vorhandene Knochensubstanz wird abgebaut. Die skorbutische Störung dürfte in erster Linie die Interzellularsubstanz, d. h. die „Grundsubstanz“, bzw. die Matrix des Knochens treffen: man beobachtet einen verringerten Einbau von Sulfat in die Grundsubstanz. Succinodehydrase- und Phosphatase-Aktivität der Osteoblasten sind vermindert.

Der Mangel an Vitamin D äußert sich in erster Linie in einer Verminderung der Calcium-Resorption aus dem Darm, vor allem in den unteren Darmabschnitten. Der Calcium-Mangel führt zu einer Aktivierung der Epithelkörperchen. Das Parathormon bewirkt seinerseits einen vermehrten Knochenabbau sowie Phosphorsäureverlust durch die Niere. Doch läßt sich der Vitamin D-Mangel, die Rachitis also, nicht allein auf diese humoralen Störungen zurückführen. Auch am Knochen selbst sind beim Vitamin D-Mangel Störungen zu beobachten. So findet man einen verminderten Sulfateinbau, eine Störung im Kohlehydratstoffwechsel des Knorpels und manches andere mehr. Ferner scheinen enge Beziehungen zwischen dem D-Vitamin und dem Citronensäurestoffwechsel des Knorpels, aber auch anderer Organe zu bestehen. Allein diese Zusammenhänge und die Bedeutung der Citronensäure für die Ossifikation sind noch nicht genügend geklärt. [VB 781]

Symposium zur Pharmakologie und psychotherapeutischen Wirkung

New Yorker Akademie der Wissenschaften, 12.–14. April 1956

Die steigende Zahl natürlicher und synthetischer Verbindungen mit besonderer Wirkung auf Hirnfunktionen und ihre wachsende klinische Anwendung gab den Anlaß zu dieser Konferenz. Unter psychomimetischen Agenzien versteht man nach H. Osmond (Saskatchewan Hospital, Weyburn, Saskatchewan), im Unterschied zu Anästhetica, Hypnotica, Alkohol, Morphin, Atropin und Cocain, solche Substanzen, die – oft in Mikrogramm-Dosen – die Gedanken, Wahrnehmung, Stimmung und Geisteshaltung der Versuchsperson beeinflussen. Es ist unwesentlich, daß höhere Dosen oft zu Wirrsein, Stupor oder Narkose führen. Der Wert dieser halluzinogenen Substanzen, von denen einige wie Marihuana, Mescaline, Cahoba, Mutterkorn, schon seit alter Zeit bekannt sind, liegt nicht nur in ihrer Anwendung zur Heilung Geisteskranker, sondern auch zur Erzeugung von Modellpsychosen bei Psychiatern, Psychologen und klinischem Pflegepersonal, um sie zu einem besseren Verständnis des Verhaltens ihrer Patienten zu befähigen. Wie in der Diskussion des ersten Vortrags über klinische Beobachtungen von Aldous Huxley bemerkt wurde, eröffnen die „Phrenotropica“ einen Weg zur Erforschung unbekannter Regionen des Geistes und der Seele, teilweise auf den Spuren antiker Mysterienkulte oder Strömungen der Romantik. Das von vielen dieser neuen Pharmaka hervorgerufene wunderbar gesteigerte Gefühl des Mitempfindens und Mitlebens mit der Umwelt wird als Empathie bezeichnet und erinnert an den berühmten Gedanken der Romantiker „Eins zu sein mit allem, was da lebt“. Durch solches Erleben könne die Persönlichkeit des flachen modernen Massenmenschen vielleicht erweitert und vertieft werden.

Mehrere Vorträge waren dem hochwirksamen Diäthylamid der Lysergsäure¹⁾ gewidmet, dessen wahrscheinlich inaktives 2-Oxo-Derivat von Lebermicrosomen gebildet wird. Lysergsäure-diäthylamid hemmt die im Gehirn vorkommende Pseudo-cholinesterase viel stärker als die üblichen Mutterkorn-Alkaloide und scheint auch die Nutzfarmachung von Hexosemonophosphat für den Hirnstoffwechsel zu wirken. Auch andere psychomimetische Drogen, so z. B. Adrenochrom, beeinflussen die Glykolyse in Hirnextrakten, wahrscheinlich durch Hemmung der Hexokinase. Doch ließen sich diese an isolierten Systemen oder Tieren gemachten Befunde nicht an geisteskranken Patienten bestätigen. Durch elektrophysiologische Meßmethoden (Elektroencephalographie) ließ sich eine Art topographische Karte erstellen (E. V. Evarts, National Institutes of Health, Bethesda, Md.), die zeigt, welche Synapsen in der Hirnregion in ihrer Funktion zur Weiterleitung von Nervimpulsen von Lysergsäurediäthylamid, Bufotenin, Mescaline usw. nicht berührt, besonders beeinflusst oder gehemmt werden. Das endogen im Gehirn vorkommende Serotonin ist ein stärkerer synaptischer Hemmstoff als Adrenalin

¹⁾ Vgl. diese Ztschr. 66, 748 [1954].

am 24. Februar 1956

und könnte wohl als humorales Agens der Reizfortleitung im Gehirn gelten²⁾, falls es nicht so schwierig wäre eine klare und einfache Beziehung zwischen Serotonin-artigen und Antiserotonin-artigen Substanzen zu schaffen. In Katzen können prophylaktische Dosen der bekannten psychotherapeutischen Beruhigungsmittel (*tranquillizers*), wie Thorazin (oder Chlorpromazin (Megaphen)), Reserpin und Azaacylonol (*Frenquel*) die synaptische Hemmung von Lysergsäurediäthylamid, Bufotenin usw. verhindern (A. S. Marrazzi, Veterans Administration Hospital, Pittsburgh, Pa.).

Wie I. H. Page (Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio) ausführte, gehen die Anfänge der Hirnchemie auf *Thudichum* zurück. Mehr und mehr nähern sich Neurochemie und Psychopharmakologie und ihre gegenseitigen Auswirkungen. Methoden, fein genug um Bruchteile von Mikrogrammen von Serotonin und verwandten 5-Oxyindolen spektrofluometrisch in Zellen und Zellextrakten zu bestimmen (S. Udenfriend, National Institutes of Health) ermöglichen es, dieses biogene Amin in verschiedenen Teilen des Gehirns zu lokalisieren, bevorzugte Zentren für seinen Abbau festzustellen und seine Ausschüttung im Gehirn nach Gaben von Reserpin (B. B. Brodie) zu entdecken. Die Unterscheidung zwischen einer latenten oder gebundenen nichtwirksamen Form des Serotonins und einer freien wirksamen Form wird gestützt durch die Beobachtung (P. A. Shore und B. B. Brodie, National Institutes of Health), daß Blutplättchen Serotonin irreversibel zu adsorbieren vermögen zu einem Komplex, aus dem nur Reserpin selektiv Serotonin wieder in Freiheit setzt. Nach Reserpin-Gaben läßt sich nach wenigen Stunden kein Alkaloid mehr im Gehirn nachweisen, doch bleibt die Beruhigungswirkung noch zwei Tage lang bestehen, was zur Annahme führt, daß das Serotonin-Bindungsvermögen des Hirngewebes durch Reserpin auf lange Zeit vermindert wird.

J. H. Gaddum (University of Edinburgh), als Vertreter der britischen Schule der klassischen Pharmakologie, wies auf die Schwierigkeiten hin, eine allgemein gültige Theorie der Wirkungen und Gegenwirkungen mit Bezug auf das Serotonin zu finden. Die Annahme, daß die schizogenen Effekte von Lysergsäurediäthylamid auf eine Blockierung der physiologischen Wirkung von Serotonin zurückzuführen seien, verliert durch die Beobachtung an Wert, daß andere schizogene Agentien wie Mescaline keine Hemmwirkung für Serotonin haben oder daß, wie im Falle des bromierten Lysergsäurediäthylamids zwar Serotonin blockiert wird, aber keine schizoiden Veränderungen auftreten.

Eine neue Methode, um Antiserotonin-Wirkungen zu demonstrieren, schilderte D. W. Wooley (Rockefeller Institute for Medical Research). Bestimmte Hirnzellen, nämlich die oligodendroglialen Zellen, zeigen eine leicht beobachtbare rhythmische Pulsation, wahrscheinlich ein Mechanismus zur Rührung der extravaskulären Hirnflüssigkeit. Serotonin bewirkt starke Kontraktion dieser in Nährlösung züchtbaren Zellen, die durch einige Antimetaboliten wie Medmain und 2-Methyl-3-äthyl-5-nitroindol aufgehoben werden konnte.

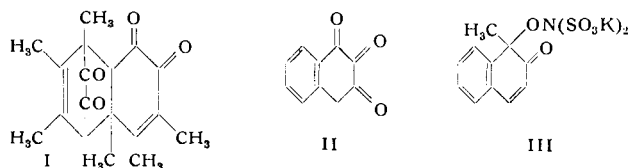
E. Rothlin (Universität Basel) beschrieb die gesamten zentralen und peripheren pharmakologischen Effekte nicht nur von Lysergsäurediäthylamid, sondern auch von seinem 2-Brom- und 1-Acetyl-Derivat. In der Pharmakotherapie in der psychiatrischen Praxis bewährt sich Chlorpromazin fast noch besser als das Depressions erzeugende Reserpin, wie L. H. Margolis ((Langley Porter Clinic, San Francisco) in einer Übersicht ausführte. Die Möglichkeit einer synergistischen Wirkung der beiden Drogen ist zweifelhaft. Die Verwendung von Azaacylonol (*Frenquel*) scheint auf kurzdauernde halluzinatorische Stadien beschränkt zu sein. Psychische Spannungszustände reagieren günstig auf Behandlung mit Meprobamat. Intensive Dosen von Chlorpromazin wirkten günstig bei Schizophrenikern, die auf Schocktherapie mit Insulin oder Elektrizität nur schlecht reagierten.

Verbesserte Anordnungen, um die Wirkungen psychomimetischer Pharmaka im Tierversuch an Tauben, Ratten, Katzen, Affen usw. zu studieren, wurde in einer Anzahl von Vorträgen geschildert. Das Alkaloid Arecoline vermag in Dosen von 10–20 mg leichte Momente bei Schizophrenikern zu erzeugen (C. C. Pfeiffer, Emory University, Georgia). Die in der älteren französischen Literatur enthaltenen Angaben über die halluzinogenen Eigenschaften der Rinde von *Tabernanthe iboga* wurden an kristallisiertem Ibogain nachgeprüft. (J. A. Schneider, Ciba, Summit, New Jersey). Ob die im Tierversuch feststellbaren charakteristischen zentralen stimulierenden Eigenschaften des Ibogains auf phrenotropische Effekte hindeuten, muß in künftigen Versuchen an Menschen gezeigt werden. [VB 783]

²⁾ Vgl. diese Ztschr. 68, 78 [1956].

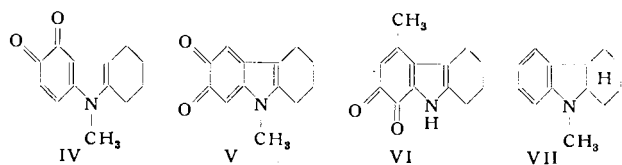
H. J. TEUBER, Frankfurt a. M.: Oxydationsreaktionen mit Kalium-nitrosodisulfonat*).

Das Radikal-Ion $\text{ON}(\text{SO}_3^-)_2$ wirkt dehydrierend und oxydierend. Es führt Phenole mit besetzter p-Stellung in o-Chinone über. 3,4,5-Trimethyl-o-benzochinon dimerisiert sich unter Verlust von ursprünglich mit Chinonecarbonylen konjugierten C=C-Doppelbindungen (IR-Spektrum). Dies wird durch die Annahme einer Dien-Reaktion¹⁾ erklärt. Für die gelben Polymeren (Dimeren) vom Fp 107°C bzw. 151°C wird die (enolisierte?) Struktur I oder eine bezüglich der Stellung der Methyl-Gruppen isomere in Betracht gezogen. Die weitergehende Polymerisation ist mit keiner zunehmenden Konjugation der Doppelbindungen verbunden (Absorptionsspektren²⁾).



Das farblose Oxydationsprodukt $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_8$ aus 2,3-Dioxy-naphthalin³⁾ wird als Triketon (II) formuliert (Bildung von Triacetoxy-naphthalin, IR-Spektrum). 1-Methyl-naphthol-(2) geht mit $2 \text{ ON}(\text{SO}_3\text{K})_2$ in das farblose, salzartige Substitutionsprodukt $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_8\text{NS}_2\text{K}_2 + 1 \text{ H}_2\text{O}$ (III) über, das von Säuren in Ausgangs-Naphthol, Nitroxyl NO^- (isoliert als Distickstoffmonoxyd) und 2 Molekeln Bisulfat zerlegt wird.

Blauviolette Indol-(4,5)-chinone (bzw. Tetrahydrocarbazol-(5,6)-chinone⁴⁾) erhält man mit $\text{ON}(\text{SO}_3\text{K})_2$ sowohl aus 4-Oxy- als auch 5-Oxy-indolen, sofern die 7-Stellung besetzt ist. Auch lassen sich entspr. N-Methyl-Derivate (z. B. IV) darstellen. 8-Oxy-5-methyl-tetrahydrocarbazol wird in das gut kristallisierte, violettstichig dunkelrote 5-Methyl-tetrahydrocarbazolechinon-(7,8) (VI) übergeführt. 6,7-Dioxy-N-methyl-tetrahydrocarbazol liefert ein feinkristallines, rötliches Chinon (V), das beständiger als die entspr. N-Desmethyl-Verbindung ist und erst in der Wärme unter Dunkelfärbung polymerisiert. Die aus 2- bzw. 3-Oxycarbazol erhaltenen o-Chinone sind verschieden (1,2- bzw. 3,4-Chinon).



Das violette Chinon IV entsteht auch aus N-Methyl-hexahydrocarbazol (VII). Damit ist bewiesen, daß $\text{ON}(\text{SO}_3\text{K})_2$ als elektrophiles Reagens auch bei Abwesenheit von dehydrierbaren (NH- oder OH-)Gruppen Sauerstoff in den aromatischen Kern einzuführen vermag, sofern dieser genügend aktiviert ist.

Enole (Aldehyde, Ketone) reagieren mit $\text{ON}(\text{SO}_3\text{K})_2$ in alkalischer Lösung, obwohl langsamer als Phenole. Ziemlich schnell verbrauchen gewisse ungesättigte Ketone das Oxydationsmittel. Dabei wird zunächst ein Wasserstoff durch den Rest $\text{ON}(\text{SO}_3\text{K})_2$ ersetzt. Man erhält farblose, gut kristallisierte Substitutionsprodukte, die von Säuren gespalten werden. Cyclohexenyl- (bzw. Cyclohexylden-)cyclohexanon⁵⁾ verliert dabei zwei Wasserstoffe. Benzoin geht in Benzil ($\sim 60\%$) und Benzoesäure ($\sim 32\%$) über. Benzaldehyd wird zu Benzoesäure, Vanillin⁶⁾ zu Dehydrodivanillinsäure oxydiert. [VB 779]

* Wiederholung eines bereits am 16. Dez. 1955 vor dem GDCh-Ortsverband Freiburg-Südbaden gehaltenen Vortrags mit gleichem Thema.

¹⁾ H. J. Teuber u. G. Staiger, Chem. Ber. 88, 802 [1955].

²⁾ s. Zitat 1, dort Abb. 7. Vgl. auch das spektrale Verhalten von Polyphenylen, deren Benzol-Ringe in m-statt in p-Stellung verknüpft sind.

³⁾ H. J. Teuber u. N. Götz, Chem. Ber. 87, 1245 [1954].

⁴⁾ H. J. Teuber u. G. Staiger, Chem. Ber. 89, 489 [1956].

⁵⁾ Vgl. J. Reese, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 384 [1942].

⁶⁾ H. J. Teuber u. G. Jellinek, Chem. Ber. 85, 96 [1952].