

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

70. Jahrgang · Nr. 4 · Seite 93–116 · 21. Februar 1958

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Chemische Reaktionen als Grundlage pharmakologischer Wirkungen

Wolfgang Heubner zum Gedächtnis

* 18. 6. 1877 † 26. 2. 1957

Vor der 93. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte in Hannover im Jahre 1934 hielt Wolfgang Heubner einen Vortrag über „Chemische Reaktionen als Grundlage pharmakologischer Wirkungen“¹⁾. Thema und Inhalt dieses Vortrags kennzeichnen wohl besser als manche andere seiner zahlreichen Veröffentlichungen sein wesentliches wissenschaftliches Anliegen. Heubner verbrachte seine Lehrjahre — mit 1½-jähriger Unterbrechung zur Arbeit bei Richard Willstätter — von 1902 bis 1907 im Pharmakologischen Institut der Universität Straßburg bei Oswald Schmiedeberg. Er war ursprünglich geneigt, sich mit physiologischer Chemie, die Franz Hofmeister in Straßburg vertrat, zu beschäftigen. Schmiedebergs Persönlichkeit und seine Vorlesungen zogen ihn zur Pharmakologie. Schmiedebergs „Grundriß der Pharmakologie“²⁾ beginnt mit dem Satz: „Pharmakologie ist die Lehre von den im lebenden tierischen Organismus durch chemisch wirkende Substanzen... hervorgebrachten Veränderungen...“ Neigungen und Einflüsse der Umwelt bestimmten Heubner, sich weniger mit den komplizierten Auswirkungen von Giftwirkungen auf Organsysteme als mit der Wirkung des Giftes in der Zelle, an seinem spezifischen Angriffspunkt, zu beschäftigen.

Wolfgang Heubner wurde in Leipzig geboren als Sohn des Professors der inneren Medizin Otto Heubner, eines der Begründer der Kinderheilkunde, der später Ordinarium dieses Faches in Leipzig und Berlin war. Nach Abschluß des Studiums der Medizin war Heubner Assistent bei Oswald Schmiedeberg in Straßburg. Im Jahre 1907 habilitierte er sich in Straßburg für Pharmakologie. Kurz zuvor hatte er Lisa Lüttelerth geheiratet. Sie wurde ihm treue Gefährtin eines reichen langen Lebens. Als Privatdozent ging Heubner 1908 an das Pharmakologische Institut Berlin zu Arthur Heftter. Noch im gleichen Jahr wurde er auf den Lehrstuhl der Phar-

makologie in Göttingen berufen. Äußere Zeichen des Erfolgs während seiner Tätigkeit in Göttingen waren die Wahl zum Mitglied der Göttinger Akademie der Wissenschaften, 1922, die Wahl zum Rektor, 1927, und die Verleihung des Dr. med. vet. h. c. durch die tierärztliche Hochschule Hannover. Den 20 Jahren in Göttingen folgte nach kurzer Tätigkeit an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf (1929) und an der Universität Heidelberg (1930–31) abermals eine Arbeitsperiode von 20 Jahren in Berlin, zunächst von 1932 bis 1949 an der Friedrich-Wilhelms-Universität und danach bis 1953 an der Freien Universität. Nach seiner Emeritierung lebte Heubner in Heidelberg — nah seinen Kindern und Freunden —, um weiter zu arbeiten. Mitten aus der Arbeit und Plänen zur Fortführung einer Aufgabe, die ihn in den letzten Jahren immer mehr beschäftigte, der Bearbeitung der Geschichte der Pharmakologie, ging er nach kurzer Krankheit am 26. Februar 1957 von uns.

Mit dem Beginn der naturwissenschaftlichen Erforschung der Wirkung von Giften — Heubners Lehrer Schmiedeberg war einer der großen Bahnbrecher dieses Gebiets — war das Kernproblem der Pharmakologie gegeben: Welches sind die primären Veränderungen, die „chemisch wirkende Substanzen“ hervorrufen, die chemischen Reaktionen von Giften im Organismus, welche die Kette von Auswirkungen verursachen, deren Ende dann als Veränderung dieser oder

jener Funktion eines Organs oder Organsystems sinnfällig wird. Die schnelle Entwicklung der Chemie bot die geistigen und experimentellen Methoden zur Bearbeitung des Problems an. „Auf diesem Gebiet haben erklärlicherweise schon manche Forscher zu ernten gesucht und dabei erfahren, daß es recht steinig und dornig ist“¹⁾.

Nicht nur der Drang nach rein theoretischem Erkennen führt zur Untersuchung der Primärreaktionen der Gifte. Ohne ihre weitgehende Aufklärung gibt es keine fundierte umfassende Theorie der Beziehung zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung. Wie fruchtbar diese für die Entwicklung neuer Gifte wäre, ist leicht einzusehen.

¹⁾ W. Heubner, Klin. Wschr. 1934, 1633.

²⁾ O. Schmiedeberg: Grundriß der Pharmakologie in Bezug auf Arzneimittellehre und Toxikologie, 4. Aufl., Leipzig 1902.

Die Analyse der Wirkung von Giften muß den Weg der immer schärferen Lokalisation der Wirkung, also meist der Kette der Auswirkungen der Primärreaktion rückwärts, gehen. Im molekularen Bereich sind unsere Kenntnisse der Biochemie begrenzend in der Analyse. Die erste Entdeckung einer Primärreaktion eines Giftes, nämlich der Bindung des Kohlenoxyds an das Hämoglobin, durch Claude Bernard³⁾, gelang vor 100 Jahren, weil die Eigenschaft des Hämoglobins, Sauerstoff reversibel zu binden, schon bekannt war. Andererseits hat die Anwendung von Giften einen sehr wichtigen Beitrag zur Entwicklung der Biochemie geleistet und im Sonderfall, wie bei der Anwendung von Blausäure und Kohlenoxyd zur Hemmung der Atmung durch Warburg⁴⁾, mit einer wichtigen biochemischen Entdeckung (sauerstoff-übertragendes Enzym) eine chemische Analyse von Primärreaktionen ergeben.

In den letzten Jahrzehnten hat besonders die Enzymchemie viele Entdeckungen gemacht, welche die Wirkungen von Giften auf Enzyme als Reaktionen mit chemisch bekannten Gruppen der Enzym-Moleköl zu beschreiben ermöglichen. Neben Reaktionen von Giften mit den Metallen in metallhaltigen Enzymen sind hier besonders die Reaktionen von Giften mit den SH-Gruppen solcher Enzyme, für deren Funktion intakte SH-Gruppen erforderlich sind, zu nennen. Schwermetalle, Arsen-Verbindungen, Oxydationsmittel und Jodacetat können durch Reaktionen mit den SH-Gruppen die Aktivität von Enzymen beeinflussen.

Umfangreich sind heute schon unsere Kenntnisse der Beeinflussung von Enzymen durch Substanzen, deren Reaktion mit dem Enzym zwar noch nicht mit einer konkreten Reaktionsgleichung beschreiben können, über die aber z. T. schon wichtige chemische Daten bekannt sind, so über die wirksamen Konzentrationen, über Reversibilität der Wirkung, den kompetitiven oder nicht kompetitiven Charakter der Hemmung des Enzyms u. a. m.

Die Bedeutung der gründlichen Untersuchung der Wirkung von Giften auf Enzyme liegt heute noch mehr in dem allgemeinen Ergebnis, daß Gifte mit Enzymen reagieren können und daß Giftwirkungen in der Reaktion mit Enzymen ihre Primärreaktion haben können. Im Einzelfalle sind die Untersuchungen über die Wirkung eines Giftes auf Enzyme, die „Analyse von unten“, für die Aufklärung der am ganzen Organismus oder am isolierten Organ beobachteten Auswirkungen des Giftes manchmal von fraglichem Wert. So wenn bei der Untersuchung der Wirkung auf Enzyme nicht eine hohe Spezifität entdeckt wird oder die Art der Auswirkungen aus der Beeinflussung eines bestimmten Enzyms verständlich wird. Die Bindung der Blausäure an das sauerstoff-übertragende Enzym erklärt wesentliche Auswirkungen dieses Giftes; die Hemmung der Kohlensäureanhydrase durch einige Sulfonamide könnte die Primärreaktion deren diuretischer Wirkung sein, und die Hemmung der Acetylcholinesterase durch Physostigmin ist die Primärreaktion wesentlicher Auswirkungen dieses Giftes. Aber welchen SH-Enzyms Hemmung durch organische Quecksilber-Verbindungen ist die Grundlage deren diuretischer Wirkung, und welche der durch Fluorid hemmbaren Enzyme bestimmen die Auswirkungen der chronischen Fluorid-Vergiftung? Solche Fragen können — und das ist leicht einzusehen — durch die Untersuchung der Reaktion von Giften mit Enzymen allein sehr oft nicht beantwortet werden.

³⁾ Cl. Bernard: *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*, Paris 1857, S. 157ff.

⁴⁾ O. Warburg: Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermen-ten, Berlin 1946.

Die weitgehende Aufklärung einer pharmakologischen Wirkung mit chemischen Methoden und die Beschreibung der Wirkung eines Giftes durch chemische Reaktionsgleichungen mit ausführlichen kinetischen Daten über den Ablauf der Reaktion war am ehesten an einer Wirkung zu erwarten, die selbst in einer einfachen, leicht erfaßbaren chemischen Veränderung des biologischen Substrates der Wirkung des betreffenden Giftes besteht. Eine solche Wirkung kann — unabhängig davon wie groß ihre praktische Bedeutung ist — eine Modell-Analyse liefern.

Heubner hatte schon früh erkannt, daß die Umwandlung des normalen Blutfarbstoffs, des Hämoglobins, in Hämiglobin (Methämoglobin) durch verschiedene Gifte eine Wirkung ist, die der Analyse mit chemischen Methoden zugänglich ist.

Die Reaktion des Hämoglobins mit einfachen Oxydationsmitteln, wie Nitrit und Chlorat, die das Eisen des Blutfarbstoffs oxydieren, bietet einige interessante kinetische Probleme der unmittelbaren Reaktion der Substanzen mit dem Blutfarbstoff, die ebenfalls Heubner^{5), 6)} erkannt hat. Die biochemische Analyse der Hämiglobin-Bildung durch aromatische Amine aber führte zu einer komplizierten Wirkung, die heute weiter als viele andere aufgeklärt ist und in der Sprache der Chemie beschrieben werden kann. Diese Wirkung, zu deren Analyse Heubner eine Reihe experimenteller Arbeiten und manchen anregenden Gedanken beigetragen hat, wird im folgenden ausführlicher beschrieben.

Hämiglobin (Methämoglobin) ist „verrosteter“ Blutfarbstoff, der seine physiologische Funktion, Sauerstoff reversibel zu binden, nicht mehr erfüllen kann. Schon bevor die Oxydation des Eisens als wesentliche — und einzige — Veränderung des Blutfarbstoffes bei der Umwandlung von Hämoglobin in Hämiglobin erwiesen war⁷⁾, hatten viele Versuche gezeigt, daß einige Verbindungen nur in Gegenwart von Sauerstoff Hämoglobin in Hämiglobin umwandeln und daß andere Verbindungen, die im ganzen Organismus Hämiglobin bilden, *in vitro* mit Hämoglobin gar nicht reagieren, also im Organismus in reaktionsfähige Derivate umgewandelt werden.

Anilin reagiert nicht mit Hämoglobin, bildet aber im Organismus große Mengen Hämiglobin. Schmiedeberg⁸⁾ hatte im Harn des Hundes nach der Gabe von Anilin eine Vermehrung der „gepaarten“ Schwefelsäure gefunden und durch Hydrolyse eine als Hydrochlorid gut kristallisierende Base erhalten, die er als p-Aminophenol annahm. Von Friedrich Müller⁹⁾ wurde p-Aminophenol im Harn eines mit Anilin vergifteten Menschen durch die Indophenol-Reaktion nachgewiesen. Später haben mehrere Untersucher bestätigt, daß ein großer Teil des Anilins im tierischen Organismus in p-Aminophenol umgewandelt wird, und Brodie und Mitarbeiter¹⁰⁾ haben entdeckt, daß diese Reaktion von einem Enzymsystem in den Mikrosomen der Leber bewirkt wird.

Heubner¹¹⁾ erkannte, daß p-Aminophenol *in vitro* bei Gegenwart von Sauerstoff Hämiglobin bildet. Eine Moleköl p-Aminophenol kann sogar im Laufe der Zeit mehrere Mo-

⁵⁾ H. Remmer, Dissert. Berlin 1945.

⁶⁾ W. Heubner u. F. Jung, Schweiz. med. Wschr. 1941, 27; W. Heubner, Stefan Tisca Ges. d. wiss. Debrecen 7, 2, H. [1941].

⁷⁾ J. Conant, J. biol. Chemistry 57, 401 [1923], 62, 595 [1925], 69, 575 [1926], 76, 202 [1928], 79, 80 [1928], 80, 733 [1930].

⁸⁾ O. Schmiedeberg, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 8, 1 [1877].

⁹⁾ Fr. Müller, Dtsch. med. Wschr. 1887, 27.

¹⁰⁾ J. Axelrod, S. Udenfriend u. B. B. Brodie, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 111, 176 [1954]; B. B. Brodie, J. Axelrod, J. R. Cooper, L. Gaudette, B. N. La Du u. C. Mitoma, Science [Washington] 121, 603 [1955].

¹¹⁾ W. Heubner, Verh. Ges. dtsch. Naturforscher Ärzte 82, II, 466 [1910]; Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 72, 239 [1913].

leken Hämoglobin zu Hämiglobin oxydieren. Analog zur Hämiglobin-Bildung durch Hydrochinon und Chinon konnte angenommen werden, daß p-Aminophenol durch Sauerstoff zu Chinonimin oxydiert wird und unter Rückbildung zu p-Aminophenol Hämoglobin oxydiert.

p-Aminophenol durfte aber als das im Organismus entstehende Anilin-Derivat, das hauptsächlich die Bildung von Hämiglobin bewirkt, nicht mehr gelten, nachdem seine Wirkung *in vivo* im Vergleich zu der des Anilins als zu schwach befunden war. Außerdem ist freies p-Aminophenol während der Anilin-Wirkung nur in geringer Konzentration im Organismus vorhanden, es wird schnell ins Sulfat bzw. Glucuronid übergeführt (Lester und Greenberg¹²).

Schon bevor erwiesen war, daß p-Aminophenol nicht das einzige wirksame Anilin-Derivat sein kann, hatte Heubner¹¹ auch auf das Phenylhydroxylamin als ein für die Hämiglobin-Bildung in Betracht zu ziehendes Anilin-Derivat hingewiesen. Zusammen mit Meier und Rhode^{13, 14}) untersuchte er dessen Reaktion mit Hämoglobin, nachdem Lipschitz¹⁵) beobachtet hatte, daß Phenylhydroxylamin *in vitro* Hämoglobin bildet. Heubner, Meier und Rhode fanden, daß Phenylhydroxylamin mit Hämoglobin in Abwesenheit von Sauerstoff nicht reagiert. In Gegenwart von Sauerstoff kommt es zu einer schnellen, einmaligen Umsetzung von Phenylhydroxylamin, Hämoglobin und Sauerstoff zu Hämiglobin und Nitrosobenzol. Die Oxydation von Phenylhydroxylamin durch Sauerstoff zu Nitrosobenzol verläuft schneller in Gegenwart von Hämoglobin als in dessen Abwesenheit. Bei der Umsetzung von Hämoglobin, Phenylhydroxylamin und Sauerstoff handelt es sich also um eine gekoppelte Oxydation von Hämoglobin und Phenylhydroxylamin. Heubner, Meier und Rhode beobachteten auch, daß Phenylhydroxylamin Hämoglobin zu reduzieren vermag.

Von besonderem Interesse wurde die Reaktion des Phenylhydroxylamins mit Hämoglobin und Sauerstoff durch drei Beobachtungen: Lipschitz und Weber¹⁶) haben entdeckt, daß m-Dinitrobenzol durch Muskelbrei zu m-Nitrophenylhydroxylamin reduziert wird. Messungen der Hämiglobin-Bildung *in vivo* durch Anilin, Nitrobenzol und eine große Zahl deren Derivate — in Heubners Institut — ergaben, daß viele dieser Verbindungen je Mol mehrere Äquivalente Hämoglobin zu Hämiglobin oxydieren. Phenylhydroxylamin und Nitrosobenzol hatten die weitaus stärkste Wirkung. Nach genauen Messungen¹⁷) bilden beide gleich viel Hämiglobin, und zwar bei geeigneten Dosen mehrere Hundert Äquivalente je Mol Phenylhydroxylamin bzw. Nitrosobenzol.

Demnach war anzunehmen, daß Phenylhydroxylamin oder Nitrosobenzol oder beide die Verbindungen sind, die nach Einverleibung von Anilin oder Nitrobenzol im tierischen Organismus die Hämiglobin-Bildung bewirken. Unter den Reaktionen, die an der Hämiglobin-Bildung durch Anilin beteiligt sind, ist die enzymatische Oxydation des Anilins zu Phenylhydroxylamin noch am wenigsten aufgeklärt. Ellinger¹⁸) beschrieb die Isolierung von N-Acetyl-phenylhydroxylamin aus dem Blut von Katzen, die Acetanilid erhalten hatten, ein Ergebnis, das überraschend erscheint, da N-Acyl-phenylhydroxylamine enzymatisch

¹²) L. A. Greenberg u. D. Lester, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 90, 150 [1947].

¹³) W. Heubner u. H. Rhode, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 100, 117 [1923].

¹⁴) W. Heubner, R. Meier u. H. Rhode, ebenda 100, 149 [1923].

¹⁵) W. Lipschitz, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 709, 189 [1920].

¹⁶) W. Lipschitz u. J. Weber, ebenda 132, 251 [1923].

¹⁷) M. Kiese u. M. Soetbeer, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 207, 426 [1949]; 210, 305 [1950].

¹⁸) Ph. Ellinger, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 711, 86 [1920].

schnell gespalten werden¹⁹). Im Blut von Hunden, die Anilin erhalten hatten, konnte jedoch Nitrosobenzol nachgewiesen und bestimmt werden²⁰). In der Umsetzung von Anilin mit Katalase und Wasserstoffperoxyd wurde eine enzymatische Oxydation von Anilin zu Phenylhydroxylamin und Nitrosobenzol gefunden²¹).

Aber Phenylhydroxylamin reagiert nur einmal mit Hämoglobin und Sauerstoff unter Umwandlung in Nitrosobenzol, und Nitrosobenzol reagiert mit Hämoglobin nicht unter Bildung von Hämiglobin, sondern unter Bildung einer Verbindung analog der Verbindung von Sauerstoff, Kohlenoxyd oder Stickoxyd mit Hämoglobin^{15, 22, 23}). Heubner²⁴) glaubte diese Schwierigkeit durch die Annahme der Beteiligung eines Radikals lösen zu können. Das unter Einwirkung von Sauerstoff durch Abgabe nur eines Wasserstoffatoms aus Phenylhydroxylamin gebildete Radikal sollte unter Rückbildung zu Phenylhydroxylamin Hämoglobin oxydieren. Dann mußte Phenylhydroxylamin auch in Lösungen von Hämoglobin außerhalb des Organismus und außerhalb der roten Zellen eine Vielzahl von Äquivalenten Hämoglobin oxydieren, also eine einfache katalytische Wirkung haben. Das ist aber nicht der Fall; die Hämiglobin-Bildung durch Nitrosobenzol wäre ebenfalls nicht erklärt.

Die Oxydation einer Vielzahl von Äquivalenten Hämoglobin durch Phenylhydroxylamin und durch Nitrosobenzol im Organismus wurde verständlich durch die Entdeckung, daß sich dieser Vorgang an intakten roten Blutzellen *in vitro* reproduzieren läßt und daß Enzymreaktionen daran beteiligt sind²⁵). Hämoglobin-reduktase, ein gelbes Enzym mit den Eigenschaften einer Diaphorase, reduziert mit hydriertem Triphospho-pyridinnucleotid Nitrosobenzol zu Phenylhydroxylamin²⁶⁻²⁹). Dieses reagiert mit Hämoglobin und Sauerstoff unter Bildung von Hämiglobin und Nitrosobenzol. So wird unter Beteiligung einer enzymatischen Wasserstoff-Übertragung ein Kreisprozeß unterhalten, in dem ein Mol Nitrosobenzol oder Phenylhydroxylamin viele Äquivalente Hämoglobin oxydieren kann. Der Prozeß läuft, bis Nitrosobenzol und Phenylhydroxylamin durch Nebenreaktionen entfernt worden sind; unter diesen spielt die Hydrierung zu Anilin die wichtigste Rolle³⁰). Nicht das gesamte Hämoglobin in den roten Zellen kann durch den Kreisprozeß zu Hämiglobin oxydiert werden, weil Phenylhydroxylamin auch mit Hämoglobin reagiert unter Bildung von Hämiglobin und Nitrosobenzol (s. u.).

Die Kinetik der wesentlichen Reaktionen des Kreisprozesses ist untersucht. Die gekoppelte Oxydation des Hämoglobins und Phenylhydroxylamins durch Sauerstoff verläuft schnell; ihre Geschwindigkeit ist der Konzentration des Hämoglobins und des Phenylhydroxylamins proportional³¹). Der Einfluß des Sauerstoff-Drucks ist nicht einfach. Die Reaktion läuft am schnellsten bei verhältnis-

¹⁹) M. Kiese u. K. H. Plattig, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol., in Vorbereitung.

²⁰) M. Kiese, ebenda, in Vorbereitung.

²¹) G. Böttcher u. M. Kiese, ebenda, in Vorbereitung.

²²) W. Heubner u. R. Meier, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 100, 137 [1923].

²³) F. Jung, Biochem. Z. 303, 248 [1940].

²⁴) W. Heubner, Klin. Wschr. 1942, 961; Abh. dtsch. Akad. Wiss. Berlin, math.-naturwiss. Kl. 1948, Nr. 2; Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 205, 310 [1948].

²⁵) M. Kiese, D. Reinwein u. H. D. Waller, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 210, 393 [1950]; 211, 345 [1950].

²⁶) M. Kiese, Biochem. Z. 316, 246 [1944].

²⁷) H. Dannenberg u. M. Kiese, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 211, 410 [1950].

²⁸) M. Kiese, Cl. Schneider u. H. D. Waller, ebenda 231, 158 [1957].

²⁹) M. Kiese, K. Resag u. Cl. Schneider, ebenda 231, 170 [1957].

³⁰) J. Haan, F. Herr, M. Kiese u. A. Werner, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol., in Vorbereitung.

³¹) M. Kiese u. D. Reinwein, ebenda 211, 392 [1950].

mäßig niederen Sauerstoff-Drucken^{32, 33)} von 50 bis 100 Torr, je nach Temperatur und Wasserstoffionen-Konzentration. Demnach ist freies Hämoglobin, nicht Oxyhämoglobin an der Reaktion beteiligt. Mit steigendem Sauerstoff-Druck nimmt die Geschwindigkeit der Reaktion zu, bis durch die Bildung von Oxyhämoglobin das reaktionsfähige freie Hämoglobin auf etwa die Hälfte des gesamten Blutfarbstoffs vermindert ist.

Die Kopplung der Oxydation von Phenylhydroxylamin und Hämoglobin durch Sauerstoff ist in den roten Blutzellen nicht so, daß bei der Oxydation von einem Mol Phenylhydroxylamin ein Äquivalent Hämoglobin oxydiert würde. Durch Nitrosobenzol und Phenylhydroxylamin wird die geringe Atmung der roten Zellen von Warmblütern stark gesteigert. Aus der Bestimmung der Geschwindigkeiten der Sauerstoff-Aufnahme und der Hämoglobin-Bildung ergibt sich, daß bei Aufnahme von einem Mol Sauerstoff etwa ein Äquivalent Hämoglobin gebildet wird³⁴⁾.

Die enzymatische Hydrierung von Nitrosobenzol durch Hämoglobin-reduktase in roten Zellen verläuft langsamer als die gekoppelte Oxydation von Phenylhydroxylamin und Hämoglobin²⁷⁾. Daher liegen Nitrosobenzol und Phenylhydroxylamin in roten Zellen während des Kreisprozesses der Hämoglobinbildung überwiegend als Nitrosobenzol vor³⁵⁾. Hydriert wird das Nitrosobenzol in roten Zellen wahrscheinlich in seiner Bindung an Hämoglobin. Die Konzentration des Nitrosobenzols und des Phenylhydroxylamins in roten Zellen *in vitro* nimmt schneller ab und die Konzentration des Anilins nimmt entsprechend schneller zu, wenn die Zellen unter Stickstoff oder Luft gehalten werden, als wenn unter Kohlenoxyd durch dessen hohe Affinität zum Hämoglobin die Bindung von Nitrosobenzol an Hämoglobin verhindert wird³⁰⁾.

Die Reduktion von Hämoglobin durch Phenylhydroxylamin spielt bei der Wirkung von Nitrosobenzol und Phenylhydroxylamin in roten Zellen eine untergeordnete Rolle. Die Reaktion verläuft langsamer als die Hämoglobin-Bildung durch Phenylhydroxylamin und Sauerstoff unter Luft³⁶⁾. Die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt jedoch beinahe mit dem Quadrat der Hämoglobin-Konzentration zu. Bei der Konzentration des Blutfarbstoffs in den roten Zellen und einer gegebenen Konzentration des Phenylhydroxylamins verlaufen die Oxydation von Hämoglobin durch Phenylhydroxylamin und Sauerstoff und die Reduktion von Hämoglobin durch Phenylhydroxylamin gleich schnell, wenn 80–90 % des Blutfarbstoffs als Hämoglobin vorhanden sind.

³²⁾ M. Kiese u. A. v. Ruckteschell, ebenda 213, 128 [1951].

³³⁾ F. Brinkmann u. M. Kiese, Biochem. Z. 326, 218 [1955].

³⁴⁾ M. Kiese u. H. D. Waller, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 211, 345 [1950].

³⁵⁾ H. Dannenberg u. M. Kiese, ebenda 211, 102 [1950].

³⁶⁾ M. Kiese u. D. Reinwein, ebenda 217, 402 [1950].

Das Problem der Hämoglobin-Bildung, einmal in seiner Bedeutung für die chemische Analyse pharmakologischer Wirkungen erkannt, hat Heubner fast 50 Jahre seines Lebens nicht losgelassen. Noch 14 Tage vor seinem Tode sandte er ein Manuskript „Über die Oxydation des Hämoglobins durch Chlorit“ zum Druck, einen Beitrag zur Aufklärung der von ihm entdeckten autokatalytischen Hämoglobin-Bildung durch Chlorat.

Doch das ist nicht alles. Von dem Bemühen, die Analyse pharmakologischer Wirkungen mit chemischen Denken zu durchdringen, zeugt sein Beitrag „Allgemeines zur Pharmakologie der Metalle“ im Handbuch der Pharmakologie. Die Schaffung des Begriffs „Allobiose“ war eine chemische Konzeption von großer Tragweite: irreversible — oder nur langsam reparable — Veränderungen in der Zelle durch die Wirkung eines Giftes als Grundlage der chronischen Vergiftung. Sie war ein Ergebnis eingehender Untersuchungen über „Zellreizung“ und Entzündung, die noch andere wichtige Erkenntnisse und Ordnung für ein wichtiges Gebiet gebracht haben.

Der Forscher, den drei Fakultäten durch Verleihung des Dr. h. c. ehrten, war nur ein Teil der kraftvollen Persönlichkeit, die mit einem ungewöhnlichen kritischen Vermögen begabt urteilte, ordnete und wirkte. Heubner hat selbst einmal ausgesprochen, was ihn dazu bestimmte, über Laboratorium, Lehrkanzel und Universität hinaus zu wirken: „Ich liebe das Wort Gewissenhaftigkeit; in ihm steckt der unabdingbare Zusammenhang von Wissen und Verantwortung“. So war er verpflichtet, sich für eine rationelle Arzneitherapie nicht nur durch Unterrichtung seiner Studenten, sondern auch durch mutigen Kampf gegen die Überflutung mit überflüssigen, unzulänglich geprüften oder gar faulen Arzneimitteln einzusetzen. Es war ein echt ärztliches Bemühen und das Handeln eines hervorragenden Staatsbürgers, als Heubner als junger Ordinarius in Göttingen 1911 die Deutsche Gesellschaft für innere Medizin veranlaßte, eine Arzneimittelkommission zu bilden, die den praktizierenden Arzt durch Urteil Sachkundiger, Auswertung experimenteller Untersuchungen und klinischer Erfahrungen bei der Arzneitherapie berät und damit dazu beiträgt, den hilfesuchenden Kranken vor Schädigung und Ausbeutung durch gewissenlose Geschäftemacher zu bewahren.

Die deutschen Ärzte haben Heubner für diese Lebensarbeit gedankt: der deutsche Ärztetag in Hamburg 1954 verlieh ihm die Paracelsus-Medaille. Noch kurz vor seinem Tode arbeitete der fast 80jährige in einer Sitzung der Arzneimittelkommission an seiner großen Aufgabe. Heubner hat die Verkündung eines umfassenden Arzneimittelgesetzes nicht mehr erlebt. Möge es bald aus Wissen und Verantwortung geschaffen werden — *in memoriam Wolfgang Heubner*.

M. Kiese