

Stickstoffmonoxid, NO, ein interzellulärer Botenstoff

Von Hans-Joachim Galla*

Stickstoffmonoxid, NO, ist ein farbloses Gas relativ hoher Stabilität und mäßiger chemischer Reaktivität, obwohl es ein ungepaartes Elektron hat und somit radikalischen Charakter aufweist. Dies läßt sich daraus erklären, daß der Grundzustand des Moleküls bei tiefen Temperaturen als Folge einer entgegengerichteten Paarung des Bahnmomentes und des Spinnmomentes von $1/2$ diamagnetisch ist. Da der Unterschied zum angeregten paramagnetischen Zustand bei Raumtemperatur etwa $1/2 kT$ entspricht, liegt NO gasförmig als freies Radikal mit erheblichem Paramagnetismus vor. Mit Luftsauerstoff kann NO leicht zu NO_2 reagieren, wegen der thermodynamischen Instabilität zerfällt es unter hohem Druck zu N_2O und NO_2 . Im Gegensatz zu NO_2 weist reines NO keinerlei physiologische Reizwirkung auf, es ist jedoch in der Lage, durch Oxidation von Fe^{2+} zu Fe^{3+} Hämoglobin zu Methämoglobin zu überführen, das nicht mehr Sauerstoff binden und transportieren kann. NO ist somit potentiell toxisch. Die Löslichkeit von NO in Wasser ist ähnlich niedrig (ca. 1 mM) wie die von Sauerstoff und Kohlendioxid. NO kann jedoch Zellmembranen leicht durch Diffusion durchqueren.

In physiologischen Medien beträgt die Lebensdauer des NO-Radikals nur wenige Sekunden. Obwohl dies aus den chemischen und physikalischen Eigenschaften nicht abzuleiten war, wissen wir heute, daß NO ein außerordentlich wichtiger und weit verbreiteter Botenstoff in biologischen Systemen ist^[1]. Endogenes NO wird in verschiedenen Säugerzellen enzymatisch durch sogenannte NO-Synthasen synthetisiert, wobei die Aminosäure L-Arginin mit Sauerstoff zu Citrullin umgesetzt wird. Bei diesem Weg handelt es sich um eine Verkürzung des Harnstoffzyklus (Abb. 1). Damit gewinnt die Aminosäure Arginin, die in bezug auf Signaltransduktion bisher kaum beachtet wurde, als Vorläufer des NO eine völlig neue Funktion. Dies ist insbesondere für die Rolle des Harnstoffzyklus im Gehirn interessant, da hier bisher zwei Schlüsselenzyme, die Ornithin-Carbamoyltransferase und die Carbamoylphosphat-Synthase, nicht gefunden werden konnten^[2], obwohl auch im Gehirn alle Intermediate des Harnstoffzyklus einschließlich dem Citrullin, das aus Carbamoylphosphat und Ornithin entsteht, vorliegen. Der „Kurzschluß“ des Zyklus über die NO-Synthase kann dies zumindest teilweise erklären. Wie Arginin ins Gehirn transportiert wird, ist jedoch weiterhin unklar.

Erste Hinweise, daß NO ein neuartiger Botenstoff ist, wurden beim Studium der zellvermittelten Immunantwort gefunden. Seit etwa zehn Jahren ist bekannt, daß die Expression der Cytotoxizität von aktivierten Makrophagen für Tumorzellen induzierbar und von L-Arginin abhängig ist^[3]. Noch länger ist bekannt, daß aktivierte Makrophagen in ihrer Tumorzielzelle die DNA-Replikation und die mitochondriale Atmungskette sowie den Citratzyklus inhibieren. Es wurde vorgeschlagen, daß intrazelluläres Eisen attackiert

wird, da die inhibierten Enzyme wie die proximalen Oxidoreduktasen der Mitochondrienmembran oder die Aconitase des Citratzyklus alle 4Fe4S-Cluster als prosthetische Gruppe enthalten. Der Nachweis von Nitrosyl-Fe-S-Komplexen vor zwei Jahren stützte die Hypothese, daß der Arginin-NO-Weg an der Immunantwort beteiligt ist. Es ist heute bekannt, daß NO, zusätzlich zu der Cytotoxizität für Säugerzellen, auch eine antimikrobielle Wirkung hat, so daß vermutet wird, daß die durch Cytokine oder Lipopolysaccharide (LPS) induzierbare NO-Synthase ein bedeutender biochemischer Abwehrmechanismus gegen intrazelluläre Mikroorganismen und Pathogene ist^[4]. Die induzierbare NO-Synthase kommt auch in neutrophilen Granulocyten vor.

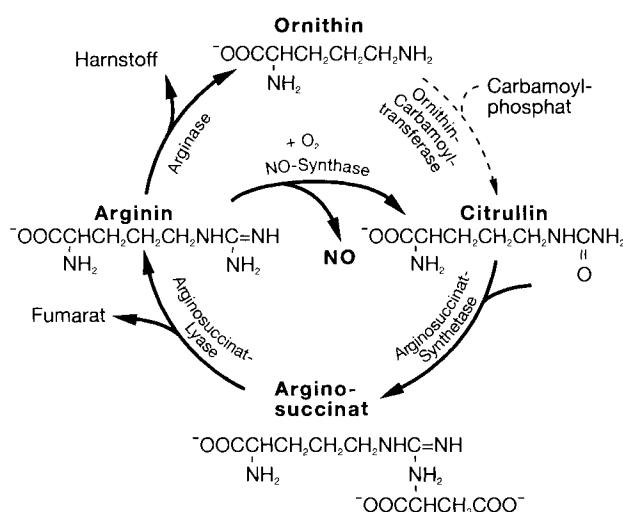


Abb. 1. Harnstoffzyklus und NO-Synthese (nach Lit. [2]).

Vaskuläre Endothelzellen^[5, 6] setzen eine große Zahl von vasoaktiven Substanzen frei, wobei dem sogenannten Endothel-abgeleiteten Relaxationsfaktor (endothelium derived relaxing factor, EDRF) größte Bedeutung beigemessen wurde. Der EDRF, mit einer Halbwertzeit von ungefähr 5 s sehr labil, aktiviert eine lösliche Guanylat-Cyclase in vaskulären glatten Muskelzellen und in Blutplättchen. Der daraus resultierende Anstieg der Konzentration des cyclischen 3',5'-Guanosinmonophosphats (GMPs) inhibiert dann die Kontraktion der glatten Muskulatur und die Aktivierung der Blutplättchen durch Reduktion des intrazellulären freien Calciums. Einige bekannte vasoaktive Substanzen, wie das von den Blutplättchen freigesetzte ADP, ATP oder Serotonin (5-Hydroxytryptamin), der Neurotransmitter Substanz P, Bradykinin, Acetylcholin und Histamin, üben ihre dilatorische Wirkung über die endotheliale Freisetzung des EDRFs aus. Dieser wiederum bewirkt die Relaxation der das Gefäß umgebenden glatten Muskulatur durch Erhöhung des cGMP-Spiegels. Nach Jahren intensiver Suche nach der chemischen Struktur des EDRFs wurde erstmal 1986 in einem Tagungsvortrag von Furchtgott die Hypothese aufgestellt, daß Stickstoffmonoxid der EDRF ist^[7]. Obwohl an-

[*] Prof. Dr. H.-J. Galla
Institut für Biochemie der Universität
Wilhelm-Klemm-Straße 2, D-4400 Münster

dere Stickoxidverbindungen wie Dinitrosyl- Fe^{2+} -Komplexe, S-Nitrosothiole oder auch Hydroxylamin als EDRF noch in der Diskussion sind, ist heute unstrittig, daß NO das primäre und unmittelbare Produkt aus dem Guanidino-Stickstoff des L-Arginins ist. Diesen Nachweis konnten Mülsch und Busse^[5] durch Elektronenspinresonanz (ESR)-Spektroskopie erbringen, indem sie das in Endothelzellen gebildete NO in einem Fe^{2+} -Diethyldithiocarbamat-Mono-nitrosyl-Komplex einfingen, der ein charakteristisches ESR-Signal liefert. In durch Cytokine aktivierte Makrophagen konnte ebenfalls ein Nitrosyl- Fe^{2+} -S-Komplex ESR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Neben seiner Wirkung auf die Muskelzellen spielt NO eine weitere wichtige Rolle bei der Regulation des Blutflusses über die Blutplättchen. Vermittelt über das cGMP verhindert NO die Adhäsion und die Aggregation der Thrombocyten am Endothel und wirkt somit als endogenes antithrombotisches Substrat.

Die Identifizierung von NO als EDRF stimulierte Experimente an Hirngewebe, in dem ebenfalls NO aus L-Arginin freigesetzt wird^[8, 9]. Die höchste NO-Synthese wurde im Cerebellum (Kleinhirn) beobachtet, wo der excitatorische Neurotransmitter Glutamat den cGMP-Spiegel über den N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor erhöht. Glutamat oder NMDA verdreifacht die NO-Synthase-Aktivität, Zugabe von NO-Synthase-Inhibitoren verhindern den Anstieg der NO-Synthese und den der cGMP-Konzentration. Dies zeigt deutlich, daß NO eine Rolle bei der Wirkung des Neurotransmitters Glutamat spielt. Interessant ist, daß die NO-Synthese bevorzugt in solchen Neuronen stattfinden, die eine selektive Resistenz gegen neurotoxische Zerstörung, z.B. bei der Huntington-Krankheit (Veitstanz) oder beim Schlaganfall, aufweisen. Da Glutamat die NO-Bildung stimuliert, scheint es paradox, daß ausgerechnet die Neuronen, die die NO-Synthase enthalten, resistent gegen die Neurotoxizität des Glutamats sind. Sinn macht dieser Befund nur, wenn man annimmt, daß Glutamat die NO-Synthase zwar in den betreffenden Neuronen stimuliert, daß NO jedoch aus diesen Zellen herausdiffundiert und dann auf benachbarte Zellen einwirkt. In dieses Bild paßt auch der Befund, daß die Zerstörung von Neuronen durch die neurotoxische Wirkung von NMDA, das z.B. beim Schlaganfall freigesetzt wird, effektiv durch NO-Synthase-Hemmer wie Nitroarginin verhindert wird. Im peripheren Nervensystem wird eine ausgeprägte NO-Synthese in Neuronen, die die Darmperistaltik steuern oder zu erektilen Organen führen, sowie in Neuronen zum Hypophysenhinterlappen und zum Nebennierenmark gefunden. In diesen Systemen wirkt NO als Neurotransmitter, der infolge einer Nervenerregung freigesetzt wird.

Das NO-bildende Enzym, die NO-Synthase, ist eine NADPH-abhängige Dioxygenase, die Tetrahydrobiopterin als Cofaktor benötigt. Das Enzym kommt weitverbreitet vor und seine Aktivität ist meistens mit der Aktivierung einer löslichen Guanylat-Cyclase in der NO-produzierenden Zelle selbst oder in anderen Zielzellen verbunden (Abb. 2). Dies bedeutet, daß NO sowohl ein interzellulärer Botenstoff ist, aber auch ein autokrines Signal darstellt. Die Synthese tritt in mindestens zwei Isoformen auf. In Makrophagen und in neutrophilen Granulozyten ist die NO-Synthase-Aktivität gering. Nach Stimulation der Makrophagen durch Lipopolysaccharide oder γ -Interferon erfolgt eine drastische Erhöhung der NO-Synthese^[10]. Gleichzeitig werden freie Sauer-

stoff-Radikale gebildet, die mit NO z.B. Peroxynitrit bilden können, das zu Hydroxyl- und Stickstoffdioxid-Radikalen zerfällt. Diese sind dann die eigentlich cytotoxischen Substanzen (Abb. 2).

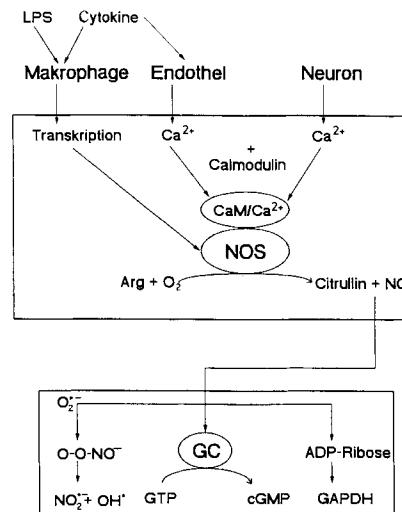


Abb. 2. Überblick über Entstehung und Wirkungsweise von NO in Makrophagen, im Endothel und in Neuronen. Abkürzungen: LPS, Lipopolysaccharide; CaM, Calmodulin; NOS, NO-Synthase; Arg, Arginin; GC, Guanylylcyclase; GAPDH, Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (nach Lit. [1]).

In Endothelzellen tritt eine konstitutive Ca^{2+} /Calmodulin-abhängige NO-Synthase auf^[5]. Dieses Enzym produziert physiologische Mengen an NO, das über die glatte Muskulatur der Gefäßwände den Ruheblutdruck reguliert. Die konstitutive NO-Freisetzung läßt sich in eine kontinuierliche basale und eine gestimulierte Freisetzung unterteilen. Die gestimulierte NO-Synthese kann durch Agonisten receptorabhängig, z.B. durch Acetylcholin, ATP oder Bradykinin, oder receptorunabhängig – durch Ca^{2+} -Ionophore, Polykationen oder Ca^{2+} -ATPase-Inhibitoren – um einen Faktor 2–3 verstärkt werden, führt aber nur zu einer kurzzeitigen NO-Freisetzung von wenigen Sekunden. Sowohl für den receptorabkömmligen wie auch für den receptorunabhängigen Weg ist der Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration eine zwingende Voraussetzung für die NO-Synthese. Dieser transmembrane Calciumflux ist bisher wenig verstanden. Gut verstanden ist jedoch der auf Bindung eines Agonisten an seinen Rezeptor folgende Prozeß der Freisetzung von Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP_3) durch eine aktivierte membrangebundene Phospholipase C aus Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat. IP_3 bewirkt die Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern sowie den Ca^{2+} -Einstrom durch spannungsunabhängige Ca^{2+} -Kanäle. Der sich bildende Ca^{2+} /Calmodulin-Komplex aktiviert die NO-Synthase. Neben dieser konstitutiven Isoform enthalten die Endothelzellen wie die Granulozyten und die Makrophagen eine durch Immunmodulatoren induzierbare NO-Synthase. Ein mitunter auftretender kardiovaskularer Kollaps nach Applikation von Cytokinen wie dem Tumornekrosefaktor oder Interleukin-2 ist wahrscheinlich auf eine pathologische NO-Überproduktion zurückzuführen. Das gleiche gilt für den septischen Schock, bei dem der endogene Cytokingehalt drastisch ansteigt.

Im Zentralnervensystem erhöht die Erregung von Nerven den cGMP-Spiegel. Glutamat, das aus dem präsynaptischen Terminal freigesetzt wird, wirkt auf excitatorische Aminosäure-Rezeptoren, den NMDA- und den AMPA-Rezeptor, die nach ihren selektiven Antagonisten (*N*-Methyl-D-Aspartat und α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionat) benannt sind. Beide Rezeptoren sind sogenannte ionotrope Rezeptoren, d.h. sie enthalten einen integralen Ionenkanal. Der NMDA-Kanal der glutamatergen Synapse ist normalerweise durch Mg^{2+} blockiert. Wird die postsynaptische Membran genügend depolarisiert, so wird Mg^{2+} vom NMDA-Kanal freigesetzt, und der Kanal öffnet sich für einen Ca^{2+} -Einstrom. Das in die Postsynapse eingeströmte Ca^{2+} wird von Calmodulin komplexiert und aktiviert die NO-Synthase. NO kann dann zu benachbarten Zellen, z.B. zu den Astrocyten, oder zurück zur präsynaptischen Nervenendigung diffundieren und dort die Guanylat-Cyclase aktivieren. Das gebildete cGMP wiederum kann auf Ionenkanäle wirken, kann die Phosphorylierung über cGMP-abhängige Kinasen stimulieren, kann über cGMP-stimulierte Phosphodiesterasen den cAMP-Spiegel senken und über cGMP-inhibierte Phosphodiesterasen den cAMP-Spiegel heben (Abb. 2). Ein kohärentes Gesamtbild der Interaktion steht noch aus.

Seit der erfolgreichen Klonierung der cDNA der neuronalen NO-Synthase durch Bredt et al.^[11] gibt es eine Fülle von Informationen über die Struktur und die Regulation dieses Enzyms. Die NO-Synthasen aus Hirngewebe, aus Endothelzellen und aus Makrophagen weisen eine 50proz. Homologie in der Aminosäuresequenz auf, wobei die neuronale NO-Synthase sowohl am C- als auch am N-Terminus länger als die endothiale und die Makrophagen-NO-Synthase ist. Eine signifikante Sequenzhomologie besteht zur Cytochrom-P₄₅₀-Reduktase. Dieses Enzym überträgt Elektronen auf Cytochrom P₄₅₀, das eine wichtige Rolle bei der Entgiftung von xenobiotischen Verbindungen spielt. Die NO-Synthasen haben gleiche Bindungsstellen für die Coenzyme Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADPH), Flavinadenindinucleotid (FAD) und Flavinmononucleotid (FMN)^[12]. Flavin-nucleotid-bindungsstellen sind typisch für die Familie der Elektronentransfer-Proteine. So bilden in der Cytochrom-P₄₅₀-Reduktase diese Flavinnucleotide zusammen mit NADPH eine Elektronentransportkette über die Isoalloxazinringe aus. Es wird davon ausgegangen, daß der Elektronentransfer zwischen den Flavinen auch eine Rolle bei der NO-Synthese spielt. Aus der Tatsache, daß das gereinigte Enzym Hämgruppen fest bindet und nach Belegung mit Kohlenmonoxid Licht bei 450 nm absorbiert, wurde geschlossen, daß es sich bei der NO-Synthase um ein Cytochrom-P₄₅₀-Enzym handelt.

Alle drei Synthasen haben Bindungsstellen für Calmodulin, obwohl die Makrophagen-NO-Synthase Ca^{2+} -unabhängig ist. Interessant ist ferner, daß die NO-Synthasen Consensussequenzen für cAMP-abhängige Phosphorylierungsstellen aufweisen. Neuronale NO-Synthase wird durch die cAMP-abhängige Proteinkinase A, die Proteinkinase C und durch eine Ca^{2+} /Calmodulin-abhängige Proteinkinase phosphoryliert. Jedes dieser drei Enzyme phosphoryliert andere Serine in der NO-Synthase. Phosphorylierung durch die Proteinkinase C führt zu einer dramatischen Abnahme der katalytischen Aktivität der NO-Synthase.

Bredt et al.^[12] postulierten einen interessanten Mechanismus für die Regulation der NO-Synthase und leiteten eine Querbeziehung zwischen der IP₃-Signalkette und dem NO als Messenger in Neuronen und Endothelzellen ab. Bei der rezeptorvermittelten Hydrolyse von Phosphatidylinositol-bisphosphat entstehen zwei Messenger, IP₃ und Diacylglycerin (DAG). IP₃ bewirkt einen Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration; durch die Komplexbildung mit Calmodulin wird dann die NO-Synthase aktiviert. Die Gegenregulation erfolgt über DAG, das die Proteinkinase C aktiviert. Diese phosphoryliert die NO-Synthase und erniedrigt dadurch die NO-Syntheserate.

Eine weitergehende Betrachtung unterstreicht noch stärker die physiologische Bedeutung des NO-Systems. Aus der Sequenzhomologie zur Cytochrom-P₄₅₀-Reduktase, die nur die C-terminale Hälfte der NO-Synthase betrifft und aus dem Befund, daß die NO-Synthase auch Cytochrom-P₄₅₀-Eigenschaften aufweist, folgerten Lowenstein und Snyder^[11], daß beide enzymatischen Eigenschaften in der NO-Synthase fusioniert vorliegen. Eine Funktion der Cytochrom-P₄₅₀-Reduktase ist die Elektronenübertragung zur Hämoxigenase, die die Hämgruppe zu Biliverdin und Kohlenmonoxid spaltet. CO könnte in einer Funktion als Messenger dem NO sehr ähnlich sein^[13]. Dies stünde in Einklang mit dem Auftreten der Hämoxigenase in den Neuronen des Gehirns mit einer Verteilung, die der der Guanylat-Cyclase gleicht. Es liegt nahe anzunehmen, daß CO ebenfalls den endogenen cGMP-Spiegel reguliert, so daß die Frage gestellt werden muß, ob nicht CO anstelle von NO der tatsächliche physiologische Regulator der Hirn-Guanylat-Cyclase ist. Damit stellt sich dann natürlich die Frage, ob es andere Zielmoleküle für NO gibt. So sind inzwischen eine Fülle weiterer regulatorischer Eigenschaften von NO bekannt, z.B. die Erhöhung der ADP-Ribosylierung von Proteinen der Blutplättchen. Ein weiteres mögliches Ziel im Stoffwechsel ist die Glykolyse. Hier verstärkt NO die ADP-Ribosylierung der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (Abb. 2), wodurch dieses Enzym inhibiert wird. Dies wäre eine weitere Erklärung für die Neurotoxizität von NO.

Bei der enorm gestiegenen Popularität des Messengers NO („Molekül des Jahres“ 1992 der Zeitschrift *Science*)^[14] wundert es nicht, daß verstärkt nach Meßmethoden zur direkten Bestimmung des NO-Gehalts *in situ* gesucht wird. Wegweisend ist hier sicherlich eine Arbeit von Malinski und Taka^[15], die die leichte Oxidierbarkeit von NO zur Konzentrationsbestimmung ausnutzen. Die Autoren verwenden polymere Porphyrine mit Nickel als Zentralatom. Durch Einbau einer Diffusionsbarriere für anionische Stickoxide ist dieser Sensor NO-spezifisch und detektiert NO in Konzentrationen bis hinab zu 10 nM. Dieser Sensor konnte bereits erfolgreich zur Messung des NO-Gehalts in Blutgefäßen eingesetzt werden. Ein solcher Sensor wird sicherlich dazu beitragen, daß Fragen zur intrazellulären Lokalisation der NO-Synthase und der Zielmoleküle von NO schon bald beantwortet werden können.

[1] C. J. Lowenstein, S. H. Snyder, *Cell* **1992**, *70*, 705–707.

[2] J. Garthwaite, *Trends Neurosci.* **1991**, *14*, 60–67.

[3] D. L. Granger, R. R. Taintor, J. L. Cook, J. B. Hibbs, *J. Clin. Invest.* **1980**, *65*, 357–370.

[4] J. B. Hibbs, *Res. Immunol.* **1991**, *142*, 565–569.

[5] R. Busse, A. Mülsch in *Molecular Aspects of Inflammation* (Hrsg.: H. Sies, L. Flohé, G. Zimmer), Springer, **1991**, S. 189–205.

- [6] R. Busse, A. Mülsch, I. Flemming, M. Hecker, *Circulation* **1993**, im Druck.
- [7] R. F. Furchtgott in *Mechanism of Vasodilatation*, Vol. 4 (Hrsg.: P. M. Vanhoutte), Raven, New York, S. 401–414.
- [8] T. M. Dawson, D. S. Bredt, M. Fotuhi, P. M. Hwang, S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 7797–7801.
- [9] V. L. Dawson, T. M. Dawson, E. D. London, D. S. Bredt, S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 6368–6371.
- [10] C. F. Nathan, J. B. Hibbs, *Curr. Opin. Immunol.* **1991**, *3*, 65–70.
- [11] D. S. Bredt, P. H. Hwang, Ch. E. Glatt, C. Lowenstein, R. R. Reed, S. H. Snyder, *Nature* **1991**, *351*, 714–718.
- [12] D. S. Bredt, C. Ferris, S. H. Snyder, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 10976–10981.
- [13] Jüngste Veröffentlichung hierzu mit dem Titel „Carbon Monoxide: A Putative Neural Messenger“: A. Verma, D. J. Hirsch, C. E. Glatt, G. V. Ronnett, S. H. Snyder, *Science* **1993**, *259*, 381–384.
- [14] E. Coulotta, D. E. Koshland, *Science* **1992**, *258*, 1862–1865.
- [15] T. Malinski, Z. Tada, *Nature* **1992**, *358*, 676–677.

Heterogene Katalyse – immer noch Kunst oder schon Wissenschaft?**

Von Robert Schlögl*

Technisch-katalytische Vorgänge in Hinblick auf Energieverbrauch und Abfallproduktion zu optimieren wird immer notwendiger. Auch wenn neuere Ergebnisse wegen der hohen Kosten der Anlagen nur langsam umgesetzt werden, handelt es sich um ein sehr forschungsintensives Gebiet mit positiven Zukunftsaussichten. Wissenschaftlich liegt diesen Anstrengungen der Versuch zugrunde, komplexe chemische Reaktionsgeschehen im Detail mechanistisch zu verstehen. Bislang versuchte man die Komplexität solcher Prozesse durch einschränkende Versuchsbedingungen weitgehend zu reduzieren, bis eine befriedigende Beschreibung möglich wurde. Mit diesem Ansatz wurden Einzelaspekte der heterogenen Katalyse bis in die letzten Feinheiten verstanden, und die Zuversicht nahm zu, Gesamtprozesse auf der Basis von in die realen Reaktionsbedingungen extrapolierten Zusammenhängen genau beschreiben zu können. Die Ammoniaksynthese, die Testsynthese der Katalysewissenschaft, ist das bekannteste Beispiel^[1] für dieses Vorgehen. Hier gelang es, mit einer Kinetik-Theorie die experimentellen Parameter der im Ultrahochvakuum einzeln beobachtbaren Reaktionsschritte zu einem Gesamtprozeß zu verbinden und die Parameter der technischen Hochdrucksynthese genau vorherzuberechnen^[2].

Leider scheitert dieser Ansatz in allen anderen Fällen bisher in der Praxis, d. h. bis heute wurde kein brauchbarer Katalysator durch Design entwickelt, sondern alle technischen Erfolge beruhen immer noch auf rein empirischem Austesten und erheblichen „Fleißarbeiten“. Dies hat dem Arbeitsgebiet den Ruf eingebracht, keine Wissenschaft, sondern eine „schwarze Kunst“ zu sein. Praktiker sind sehr skeptisch gegenüber induktiv-wissenschaftlichen Ansätzen in der heterogenen Katalyse, denn die Mißerfolge zeigen, daß man hier die Struktur-Wirkungs-Beziehungen bisher nicht richtig versteht.

Ein entscheidendes Hindernis auf dem Weg zum Verständnis der Struktur-Wirkungs-Beziehungen ist die Komplexität

des Feststoffs Katalysator. Wirksame Verbindungen sind Mehrphasensysteme mit stark dynamischem Verhalten bezüglich der Volumen- und Oberflächenstruktur. Diese Dynamik bezieht sich sowohl auf die geometrische Struktur als auch auf die Zusammensetzung und den lokalen elektronischen Zustand^[1] an einem aktiven Zentrum. Für die Charakterisierung ergeben sich daraus die Forderungen, daß zwischen wichtigen und unwichtigen Komponenten (Aktivkomponente, Träger, Verunreinigungen, Gifte, Promotoren) nicht a priori unterschieden werden soll und daß die Analyse unter Reaktionsbedingungen in-situ zu erfolgen hat. Auf diesen Tatbestand weisen zwar alle einschlägigen Monographien hin^[3], aber dennoch werden auch heute noch die meisten Experimente zur Charakterisierung heterogener Katalysatoren nicht unter Reaktionsbedingungen durchgeführt. Der Grund dafür ist, daß nur mit sehr wenigen Techniken solche Untersuchungen möglich sind und daß nahezu kein einziges analytisches Experiment unter vollständig realen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden kann.

Daher müssen für derartige Experimente gewisse Einschränkungen bezüglich der Reaktionsbedingungen hingenommen werden. Ein in-situ-Experiment kann wie folgt definiert werden: Die Untersuchung einer Katalysatoreigenschaft wird als Funktion der Reaktionsparameter bei gleichzeitiger Beobachtung der Reaktionskinetik (Umsatz, Selektivität) unter den Bedingungen durchgeführt, die den in der Praxis angewendeten Synthesebedingungen ähneln. Nur dann ist die Charakterisierung wirklich typisch für den aktiven Zustand eines Katalysators, so daß sich Schlüsse auf den Mechanismus einer Reaktion ziehen lassen.

Der Wirkungsmechanismus ist die zentrale Information zum Verständnis eines Katalysators, das wiederum Voraussetzung für den angestrebten induktiv-wissenschaftlichen Weg der Beeinflussung der Katalysatorwirkungsweise ist. Bei der Untersuchung des Katalysators sind jegliche Extrapolationen schlecht, da der Mechanismus einer heterogenen Reaktion von mehreren zentralen, miteinander verketteten Faktoren abhängt (Abb. 1). Kennt man die genaue Verkettung, kennt man die Wirkungsweise des Katalysators. Der Reaktionsmechanismus läßt sich nicht direkt aus Aktivitäts- und Selektivitätsparametern, die durch die formale Kinetik beschrieben werden, ermitteln. Die Kinetik wird durch Chemisorptionsprozesse und durch die Mikrostruktur des Kata-

[*] Prof. Dr. R. Schlögl

Institut für Anorganische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt 50

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Max-Planck-Gesellschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Bedanken möchte ich mich bei den vielen Mitarbeitern der angesprochenen Projekte und bei der Firma BASF (Ludwigshafen) für die langjährige Zusammenarbeit.