

STUDIUM PROGRESSUS

Zur Kenntnis der Mukopolysaccharide,
insbesondere der HeparineVON R. MARBET UND A. WINTERSTEIN¹, Basel

Heparin, das physiologische gerinnungshemmende Agens des menschlichen und tierischen Organismus, verdankt seine Entdeckung den Arbeiten von McLEAN², der sich im Jahre 1916 mit der Isolierung von gerinnungsfördernden Lipoiden aus der Leber befaßte und hierbei auf einen gerinnungshemmenden Stoff stieß. Die Aufklärung der chemischen Natur des Heparins erfolgte auf einem langen Irrwege: Im Jahre 1924 korrigierte HOWELL³ zunächst die ursprüngliche Auffassung, wonach das Heparin zu den Phosphatiden gezählt worden war. Er sprach es als phosphorfreie, stickstoffhaltige Kohlenhydratverbindung an. Die weitere Reinigung führte ihn zur Überzeugung, daß es sich um einen stickstofffreien Uronsäurekomplex handeln müsse⁴. Zu einer ähnlichen Auffassung kamen FISCHER und SCHMITZ⁵, welche im Jahre 1933 für Heparin die Formel $C_{18}H_{32}O_{17} \cdot 6H_2O$ aufstellten. Etwa zur gleichen Zeit faßten CHARLES und SCOTT das Heparin als eine stickstoffhaltige Verbindung auf, die aber keine Uronsäuren enthält.

Herrschte also bis 1933 vollkommene Unklarheit über die chemische Natur des Heparins, so brachten die Arbeiten von JORPES⁶ schon im Jahre 1935 die grundlegende Erkenntnis, daß Heparin aus Uronsäuren und Glukosamin aufgebaut und durch einen hohen Gehalt an Schwefelsäure ausgezeichnet ist, das heißt, daß Heparin zur Reihe der Mukopolysaccharide bzw. deren Schwefelsäureester zu rechnen ist. JORPES⁷ stellte die Bruttoformel $C_{14}H_{17}O_{20}NS_3Na_4$ zur Diskussion. Er wies auch schon auf die nahen chemischen Beziehungen zur Chondroitinschwefelsäure hin. Die Auffassung von JORPES wurde in der Folge von verschiedenen Forschern, zum Beispiel CHARLES und TODD⁸ sowie REINERT und WINTERSTEIN⁹, bestätigt. Letztere Autoren stellten für das Heparin die Bruttoformel $C_{28}H_{37}O_{38}N_2S_5Na_7$ auf und kamen zur Erkenntnis, daß die Aktivität vom Vorhandensein der Schwefelsäurereste sowie von der Molekülgröße, das heißt von dem Polymerisationsgrad, abhängt. Im Jahre 1946 hat WOLFROM¹⁰ die Uronsäure als Glukuronsäure identifiziert. Er stellte 1950¹¹ für

Heparin die unten dargestellte Strukturformel auf. Nach den Untersuchungen von SNELLMANN¹, der für Heparin ein Molekulargewicht von 16000 ermittelte, wäre für $x = \text{etwa } 13$ zu setzen.

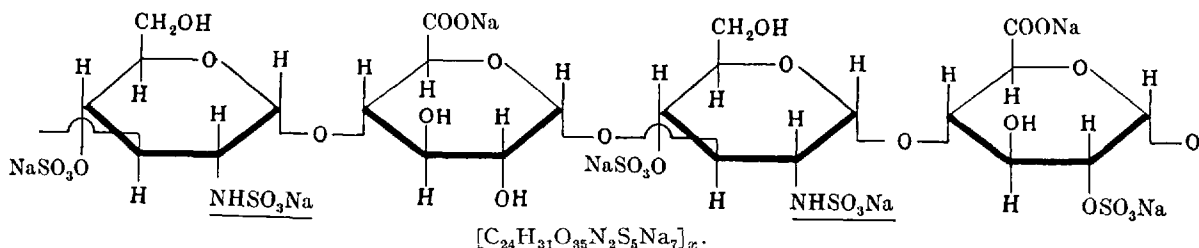
Betreffend die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung erscheint als besonders beachtlich, daß nach den Untersuchungen von WOLFROM die Amino-Gruppe sulfiert und nicht azetyliert ist – dies im Gegensatz zur Auffassung von FÜRTH², wonach alle in der Natur vorkommenden Aminosukerverbindungen am Stickstoff azetyliert sein sollen.

Neueren Untersuchungen von JORPES³ sowie von JACQUES⁴ verdanken wir die Erkenntnis, daß in der Natur nicht nur ein Heparin vorkommt, daß also der Begriff «Heparin» nicht eng umrissen ist. Bezüglich der biologischen Wirksamkeit bestehen große Unterschiede zwischen den Heparinen verschiedener Tierarten, ferner gibt es Heparine mit verschiedenem Gehalt an Schwefelsäureresten. Kompliziert werden die Verhältnisse noch dadurch, daß das Molekulargewicht der Heparine offenbar in ziemlich großen Grenzen schwanken kann⁵.

Heparin wirkt hemmend auf die Blutgerinnung; es besitzt ausgeprägte Antithrombineigenschaften, hemmt jedoch auch die Thrombokinasewirkung (siehe 1. Mitteilung STUDER-WINTERSTEIN⁹) und greift damit auch in die erste Gerinnungsphase ein. Es ist anzunehmen, daß es auch auf weitere Gerinnungsfaktoren hemmend wirkt.

Dank seinen Eigenschaften als polyvalentes Antikoagulans und dank seiner geringen Toxizität (siehe REINERT-WINTERSTEIN⁷) wird Heparin seit einigen Jahren mit ausgezeichnetem Erfolg zur Behandlung von Thrombose und Embolie verwendet. Nach JORPES⁸ ist, dank richtig geleiteter Heparinmedikation, die Mortalität durch Embolie in den schwedischen Kliniken von 18% auf 1% gesunken. Eine zusammenfassende Darstellung über die therapeutische Verwendung des Heparins gibt in neuester Zeit MERZ⁹.

Ist die chemische Natur des Heparins verhältnismäßig spät aufgedeckt worden, so haben Untersuchungen über die Bestandteile des Knorpels schon im vergangenen Jahrhundert zur Erkenntnis geführt, daß die sogenannte Chondroitinschwefelsäure aus Glukuronsäure, Chondrosamin (Galaktosamin), Essigsäure und Schwefelsäure aufgebaut ist (SCHMIEDEBERG, 1891¹⁰).



¹ Wissenschaftliche Laboratorien der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.

² J. McLEAN, Amer. J. Physiol. 41, 250 (1916).

³ W. H. HOWELL, Amer. J. Physiol. 71, 553 (1924–1925).

⁴ W. H. HOWELL, Bull. Johns Hopkins Hospital 42, 199 (1928).

⁵ A. FISCHER und A. SCHMITZ, Z. Physiol. Chem. 216, 264, 274 (1933).

⁶ J. E. JORPES, Biochem. J. 29, 1817 (1935).

⁷ J. E. JORPES, Z. physiol. Chem. 278, 7 (1943).

⁸ A. F. CHARLES und A. R. TODD, Biochem. J. 34, 112 (1940).

⁹ M. REINERT und A. WINTERSTEIN, Arch. internat. pharmacodyn. therap. 62, 47 (1939).

¹⁰ M. L. WOLFROM und F. A. RICE, J. Amer. Chem. Soc. 68, 532 (1946).

¹¹ M. L. WOLFROM, R. MONTGOMERY, J. V. KARABINOS und P. RATHGEB, J. Amer. Chem. Soc. 72, 5796 (1950).

¹ R. JENSEN, O. SNELLMANN und B. SYLVÉN, J. Biol. Chem. 174, 265 (1948).

² O. FÜRTH, H. HERMANN und R. SCHOLL, Bioch. Z. 271, 395 (1934).

³ J. E. JORPES und S. GARDELL, J. Biol. Chem. 176, 267 (1948).

⁴ L. B. JACQUES, E. T. WALTERS und A. F. CHARLES, J. Biol. Chem. 144, 229 (1942).

⁵ S. HIEZU MARBET-WINTERSTEIN, Helv. physiol. acta 9, 29 (1951).

⁶ A. STUDER und A. WINTERSTEIN, Helv. physiol. acta 9, 6 (1951).

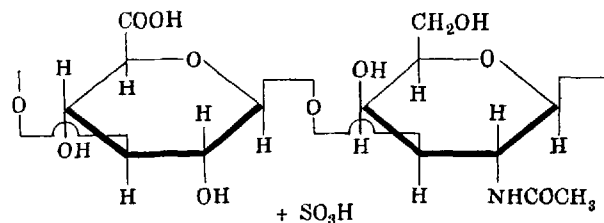
⁷ M. REINERT und A. WINTERSTEIN, Arch. internat. pharmacodyn. therap. 62, 47 (1939).

⁸ J. E. JORPES, Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 3, 320 (1947 bis 1948), ferner J. E. JORPES, Heparin (Oxford Univ. Press, London, 1946) S. 113).

⁹ W. R. MERZ, Die Behandlung der Thrombose und Lungenembolie mit Anticoagulantien (S. Karger, Basel 1950).

¹⁰ O. SCHMIEDEBERG, Arch. exp. Path. Pharm. 28, 355 (1891).

In neuester Zeit haben die Untersuchungen von MEYER¹ zur Aufstellung folgender Formel geführt: $[C_{14}H_{19}O_{14}NSNa_2]_x$.



Das Molekulargewicht der Chondroitinschwefelsäure wird von MEYER zu 27 000–32 000 angenommen, für x ist darnach etwa 60 zu setzen.

MEYER² gelang auf Grund fermentchemischer Untersuchungen der Nachweis, daß in der Natur verschiedene Chondroitinschwefelsäuren vorkommen (siehe hierzu Tabelle Seite 44).

Der Impuls für die intensivere Bearbeitung der Mukopolysaccharide geht aus von der sich rasch mehrenden Erkenntnis über deren große physiologische Bedeutung.

Letztere liegt beachtlicherweise in zwei ganz verschiedenen Richtungen:

1. Die Mukopolysaccharide Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure sind integrierende Bestandteile der Grundsubstanz des Mesenchyms (Rheuma- und Arteriosklerose-Problem).

2. Heparin, ein Mukoitin-polyschwefelsäureester, stellt das physiologische blutgerinnungshemmende Agens des tierischen und menschlichen Organismus dar (Thrombose-Problem).

Gewisse tierische Organe bzw. Gewebe, wie Kornea, hyaliner Knorpel, Sehnen usw., sind besonders reich an Mukopolysacchariden. Sie zeichnen sich gegenüber anderen Geweben dadurch aus, daß sie keine direkte Blutversorgung besitzen. In diesen eigenartigen Geweben hängen Stoffwechsel und Stofftransport offenbar in hohem Maße von der physikalisch-chemischen Natur der Mukopolysaccharide ab. Letztere greifen als Grund- und Kittsubstanzen des Bindegewebes maßgeblich in den Salz- und Wasserhaushalt der Gewebe, der Gelenkflüssigkeiten, des Glaskörpers usw. ein.

Man kann sich sehr wohl vorstellen, daß geringste Veränderungen in Viskosität und Permeabilität solcher Grundsubstanzen zu ebenso bedeutungsvollen pathologischen Störungen führen können wie zum Beispiel eine mangelhafte Versorgung anderer Gewebe mit Blut. Hyaluronidase oder ähnliche Fermente, welche auf die Mukopolysaccharide einwirken, dürften in entscheidender Weise in den Stoffwechsel dieser avaskulären Gewebe eingreifen.

Bekanntlich beobachtet man bei rheumatischen Erkrankungen pathologische Veränderungen der Grundsubstanzen. Letztere quellen im Anfangsstadium dieser Krankheit zunächst auf. Diese physikalisch-chemische Veränderung in den Grundsubstanzen führt letzten Endes zur sogenannten fibrinoiden Degeneration³.

Das Bestehen engster Beziehungen zwischen Grundsubstanzen und Rheumaprobem wird durch verschiedene

Arbeiten aus neuester Zeit erhärtet¹. ABRAHAMS und GLYNN² halten es für möglich, daß das hypothetische toxische Agens der rheumatischen Erkrankung Antipolysaccharid-Qualitäten besitzt³. Nach den Untersuchungen von LAYTON⁴ soll Cortison – allerdings in hohen Dosen – die Biosynthese der Chondroitinschwefelsäure hemmen. Nach SALLMANN⁵ ist der Glukosamingehalt des Blutes bei rheumatischen Erkrankungen stark erhöht. Er soll nach REINER⁶ durch ACTH oder Cortison normalisiert werden.

Von Interesse sind in diesem Zusammenhange auch die Beobachtungen von DONZELOT und KAUFMANN⁷, wonach rheumatische Erkrankungen durch Heparinzufuhr gebessert werden. Diese Beobachtungen lassen sich möglicherweise folgendermaßen deuten: Heparin besitzt nach McCLEAN⁸, ALBURN⁹ und anderen Autoren¹⁰ Antihaaluronidase-Eigenschaften. Nach SEIFTER¹¹ soll die Verabreichung von Hyaluronidase zu rheumaähnlichen Krankheitssymptomen führen und eine latente rheumatische Erkrankung aufflackern lassen. Heparin wäre darnach imstande, die schädliche Wirkung von Hyaluronidase zu neutralisieren. Nach den Befunden von ABRAHAMS¹² besteht bei Patienten mit akutem Gelenkrheumatismus eine Heparinresistenz, welche durch Heparin-Inaktivierung im Blute bedingt wird.

Nach RINEHART und GREENBERG¹³ spielen pathologische Veränderungen in den Grundsubstanzen auch bei der Arteriosklerose eine Rolle¹⁴.

Außer der direkten Beeinflussung des Blutgerinnungsvorganges scheinen dem Heparin weitere, noch nicht näher erforschte pharmakodynamische Wirkungen zukommen. Nach den Befunden von HAHN¹⁵, WELD¹⁶, WALDRON¹⁷, die neuerdings durch BROWN¹⁸ bestätigt wurden, bewirkt Heparin ein Verschwinden der Chylomikronen aus dem Blut und kann damit in den Fettstoffwechsel eingreifen. Nach GOFMANN *et al.*¹⁹ verhindert Heparin das Auftreten eines Lipoproteins im Blut, welches am Zustandekommen der Arteriosklerose²⁰ beteiligt ist. Bei Kaninchen, die mit einer cholesterinreichen, Arteriosklerose erzeugenden Diät gefüttert wurden, läßt sich die experimentelle Arteriosklerose durch Heparin

¹ P. KLEMPERER, Amer. J. Med. 10, 405 (1951).

² G. ABRAHAMS und L. GLYNN, Clin. Sci. 8, 171 (1949); ebenda 10, 1 (1951).

³ Siehe hierzu auch D. GLICK und B. SYLVÉN, Science 113, 388 (1951).

⁴ L. LAYTON, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, 596 (1951); Arch. Biochem. Biophys. 32, 224 (1951).

⁵ B. SALLMANN, J. BIRKELAND und C. T. GRAY, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, 467 (1951).

⁶ M. REINER, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74, 529 (1950).

⁷ E. DONZELOT und H. KAUFMANN, Presse Médicale 1949, 989.

⁸ D. J. McCLEAN, J. Path. Bact. 54, 24 (1942).

⁹ H. E. ALBURN, Fed. Proc. S. 1949.

¹⁰ Siehe zum Beispiel G. I. M. SWYER, Biochem. J. 42, 32 (1948).

¹¹ Siehe hierzu J. P. MAGNER *et al.*, Arch. Dermat. Syph. 64, 322 (1951), Fußnote 6.

¹² G. ABRAHAMS und L. GLYNN, Clin. Sci. 8, 171 (1949); ebenda 10, 1 (1951).

¹³ J. F. RINEHART und L. D. GREENBERG, Arch. Path. 57, 12 (1951).

¹⁴ Siehe hierzu auch S. K. ABUL-HAJ, J. WATSON und J. F. RINEHART, Science 114, 237 (1951).

¹⁵ P. F. HAHN, Science 98, 19 (1943).

¹⁶ C. B. WELD, Canad. M. A. J. 54, 69 (1945).

¹⁷ J. M. WALDRON, Fed. Proc. 7, 130 (1948).

¹⁸ W. D. BROWN, 18. Int. Phys. Kongreß, Kopenhagen 1950. Abstracts. Seite 130.

¹⁹ J. W. GOFMANN (Vortrag Amer. Med. Assoc. 13. Juni 1951).

²⁰ Siehe hierzu J. W. GOFMANN *et al.*, J. Gerontology 6, 105 (1951); Science 111, 166 (1950).

¹ K. H. MEYER, M. E. ODIER und A. E. SIEGRIST, Helv. chim. acta 31, 1400 (1948).

² KARL MEYER und M. M. RAPPORT, Science 113, 596 (1951).

³ R. E. NEUMANN, zitiert nach F. KLINGE im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IX/2 (J. Springer, Berlin 1934), Seite 117.

weitgehend verhindern. Angina pectoris soll durch Heparin gebessert werden.

Auffallend ist die rasche Ausschwemmung von Ödemen unter Heparin, offenbar als Folge einer vermehrten Durchblutung – Rekanalisation der Venen bzw. Vasodilatation¹.

Die günstige Wirkung des Heparins bei Pemphigus wird auf eine Beeinflussung der Hyaluronidase zurückgeführt².

Unsere eigenen Untersuchungen beziehen sich zunächst auf Mukopolysaccharid-Schwefelsäureester mit blutgerinnungshemmender Wirkung, greifen jedoch auch über das Problem der eigentlichen Grundsubstanzen.

Bei der Fabrikation von Heparin aus Rinderlungen sind uns in großer Menge Nebenprodukte angefallen, die ihrer chemischen Natur nach – ebenso wie Heparin selbst – als Mukoitinschwefelsäureester anzusprechen sind. Ihrem physiologischen Verhalten nach unterscheiden sich diese Nebenprodukte vom Heparin durch ihre sehr viel geringere gerinnungshemmende Wirkung. Während reinstes Heparin aus Rindslungen (α -Heparin)³ eine Wirksamkeit von 130 IE/mg besitzt, weist das Gemisch der Nebenprodukte einen Titer von nur 3–5 IE/mg auf.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, aus diesen Nebenprodukten einheitliche Substanzen abzutrennen und zu untersuchen, in welchen Beziehungen sie zum Heparin stehen.

Prinzipiell zeigte die Fraktionierung, daß es sich um ein Sammelsurium verschiedenster sulfierter und auch unsulfierter Mukopolysaccharide handelt. Einen kleinen Teil der Nebenprodukte haben wir auf Grund ihrer chemischen und physiologischen Eigenschaften (keine gerinnungshemmende Wirkung) als eigentliche Chondroitinschwefelsäuren identifizieren können. Eine Rohfraktion von Chondroitinschwefelsäure, die eine spezifische Drehung von -25° aufwies, bestand gemäß der elektrophoretischen Untersuchung immer noch aus zwei verschiedenen Substanzen.

Die Kopffraktion dieses Gemisches erwies sich als identisch mit einer Chondroitinschwefelsäure aus Knorpel ($[\alpha]_D = -30^\circ$). Daneben isolierten wir eine schwefelfreie Hexuronsäure-Aminozucker-Verbindung, die sich gegenüber der Chondroitinschwefelsäure durch sehr hohe Viskosität auszeichnet. Diese Substanz ist linksdrehend (-40°); ob es sich um eine Vorstufe der Chondroitinschwefelsäure bzw. des β -Heparins und damit um eine neue Grundsubstanz oder um eine Hyaluronsäure handelt, wird die nähere Untersuchung ergeben.

Eine Chondroitinschwefelsäure besonderer Art läßt sich aus dem Gemisch der Nebenprodukte in Form ihres in verdünntem Methanol unlöslichen Zinksalzes abtrennen. Diese Substanz zeigt im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Chondroitinschwefelsäuren eine ausgeprägte blutgerinnungshemmende Wirkung (36 IE/mg)⁴. *Bezüglich der biologischen Wirksamkeit ist diese Verbindung zu den Heparinen zu zählen, während sie, wie die*

nachfolgenden Befunde zeigen, bezüglich der chemischen Natur zu den Chondroitinschwefelsäuren zu rechnen ist.

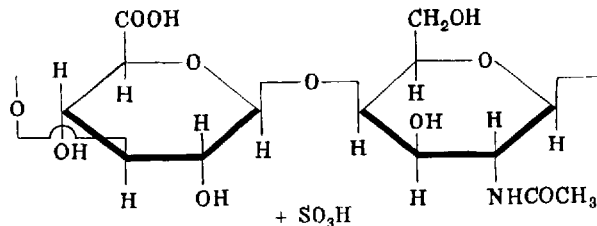
Wir bezeichnen das neue Antikoagulans als β -Heparin, weil es im Gegensatz zum α -Heparin offenbar β -glukosidische Bindung besitzt; α -Heparin dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts ($+50^\circ$), β -Heparin nach links (-60°). Seiner elementaren Zusammensetzung nach entspricht das β -Heparin der Summenformel $(C_{14}H_{19}O_{14}NSNa)_x$, identisch mit derjenigen der Chondroitinschwefelsäure¹.

Als Bausteine enthält das β -Heparin Uronsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und Galaktosamin (Chondrosamin) in äquimolarem Verhältnis. Auch bezüglich der Bausteine läßt sich das β -Heparin von Chondroitinschwefelsäure nicht unterscheiden.

Beachtlich ist die Tatsache, daß das β -Heparin im Gegensatz zu den bis jetzt bekannten Heparinen als Aminozucker nicht Glukosamin, sondern Galaktosamin enthält. *Das neue blutgerinnungshemmende Agens gehört somit in die Galaktosaminreihe.*

Nach WOLFROM² und JORPES³ ist im α -Heparin die Aminogruppe sulfiert, die hohe biologische Aktivität wird auf diese Gruppierung zurückgeführt. Ein wesentlicher Unterschied zwischen α - und β -Heparin besteht darin, daß in letzterem die Aminogruppe – ebenso wie bei der Chondroitinschwefelsäure – azetyliert ist.

In Analogie zu den von WOLFROM und Mitarbeitern² sowie von MEYER und Mitarbeitern⁴ für α -Heparin, Chondroitinschwefelsäure und Hyaluronsäure aufgestellten Formeln läßt sich für das β -Heparin folgende Grundformel zur Diskussion stellen:



Dem β -Heparin schenken wir besondere Beachtung, weil es sich durch Sulfierung in einen Mukoitin-trischwefelsäureester verwandeln läßt, der mit 160 IE/mg eine höhere gerinnungshemmende Wirkung aufweist als reinstes α -Heparin.

Bei unseren Untersuchungen über die Heparine der verschiedenen Tierarten ist es uns gelungen, aus Schafslungen ein Antikoagulans zu isolieren, das nahe verwandt ist mit dem β -Heparin aus Rindslungen. Es handelt sich ebenfalls um einen am Stickstoff azetylierten Mukoitin-mono-schwefelsäureester, der links dreht ($[\alpha]_D = -67^\circ$) und dessen Aminozucker auch Galaktosamin ist. *Dieses β -Heparin aus Schafslungen ist durch die hohe Aktivität von 70 IE/mg ausgezeichnet.* Es ist bemerkenswert, daß in der Natur Mukoitin-mono- und -tri-schwefelsäureester vorkommen, die sich ihrer Antithrombinaktivität nach nicht voneinander unterscheiden.

¹ Siehe hierzu R. P. AHLQUIST, J. Amer. pharm. Ass. 39, 370 (1950).

² J. P. MAGNER, R. C. MANSON und A. PEPPEL, Arch. Derm. Syph. 64, 320 (1951).

³ Das heißt der sogenannte Mukoitin-trischwefelsäureester, den wir als α -Heparin bezeichnen. Betreffend Nomenklatur siehe auch R. MARDET und A. WINTERSTEIN, Helv. chim. acta 34, 2311 (1951).

⁴ Alle Aktivitätsbestimmungen wurden nach der von A. STÜDER und A. WINTERSTEIN ausgearbeiteten Methode durchgeführt. Helv. physiol. pharmacol. acta 9, 6 (1951).

¹ K. H. MEYER et al., Helv. chim. acta 31, 1400 (1948).

² M. L. WOLFROM, R. MONTGOMERY, J. V. KARABINOS und P. RATHGEB, J. Amer. Soc. 72, 5796 (1950).

³ J. E. JORPES, H. BOSTRÖM und V. MUTT, J. Biol. Chem. 183, 607 (1950).

⁴ K. H. MEYER, M. E. ODIER und A. E. SIEGRIST, Helv. chim. acta 31, 1400 (1948). – K. H. MEYER und J. FELLIG, Exper. 6, 186 (1950).

Diese überraschend hohe Aktivität läßt sich mit den uns zur Zeit bekannten Tatsachen über Konstitution (zum Beispiel Sulfierungsgrad und Sulfierungsart) und Wirkung in dieser Körperklasse nicht erklären. Unterschiede im Molekulargewicht¹ reichen wohl kaum aus, um den Aktivitätsunterschied zwischen dem β -Heparin aus Rindslungen und demjenigen aus Schafslungen zu erklären.

Mukoitinschwefelsäureester

	α -Heparin aus Lunge $[\alpha]_D = +50^\circ$ IE/mg	β -Heparin aus Lunge $[\alpha]_D = -60^\circ$ IE/mg	α -Heparin aus Leber $[\alpha]_D = +50^\circ$ IE/mg
Rind	130	36	110–160
Schaf	86	70	132
Hund	240	—	280
Pferd	80	—	119
Katze	90	—	117
Schwein . . .	56	—	—
Heparinmonoschwefelsäureester			
aus Rindslungen	etwa 16 IE/mg		
Uroheparin	etwa 50–70 IE/mg ²		
Chondroitinschwefelsäure ³ A aus Knorpel	$[\alpha]_D = -30^\circ$		
Chondroitinschwefelsäure B aus Haut	$[\alpha]_D = -50^\circ$		
Chondroitinschwefelsäure C aus Sehnen	$[\alpha]_D = -20^\circ$		

Wir neigen zur Annahme, daß die verschiedene biologische Aktivität der Chondroitinschwefelsäure (Knorpel CHS. = 0 IE, β -Heparin aus Rindslungen 36 IE/mg und β -Heparin aus Schafslungen 70 IE/mg) auf Unterschiede im strukturellen Feinbau dieser Moleküle zurück-

zuführen ist. In diesem Sinne sprechen auch die Versuche von MEYER¹, gemäß welchen sich die von ihm isolierten drei Chondroitinschwefelsäureester A, B und C den verschiedenen Hyaluronidasepräparaten gegenüber verschieden verhalten.

In nebenstehender Tabelle geben wir eine Übersicht über die bis jetzt bekannten Heparine², bzw. Chondroitinschwefelsäuren.

Wir stellen fest, daß uns die Forschung der letzten Jahre zur Erkenntnis geführt hat, nicht mehr von einem Heparin oder einer Chondroitinschwefelsäure zu sprechen. Es handelt sich bei den Mukoitinschwefelsäureestern vielmehr um eine größere Klasse von Naturstoffen, die sich – bei ähnlicher Konstitution der einzelnen Vertreter – stark in ihrer biologischen Wirksamkeit voneinander unterscheiden.

Summary

In a short survey it is pointed out that mucopolysaccharides are encountering increasing interest in view of their great physiological and therapeutic importance. Heparin seems to have in addition to its well-known direct anticoagulant effects some further pharmacodynamic properties which have up to now not been sufficiently elucidated. The so-called ground substances – chondroitin sulfuric acids and hyaluronic acids – may play an important part in the exchange of metabolic products as well as in the transportation of nutritive and active compounds in the tissues and organs without vascularisation. The class of the mucopolysaccharides is considerably larger than was assumed a few years ago. In confirmation and extension of former findings we were able to show that in the different animal species several heparins are encountered and that in addition there are found anticoagulant factors – designated by us as β -heparins – which are built up by the same components as chondroitin sulfuric acid but differ from the heparins already known by their amino sugar.

¹ Über die Molekulargewichte verschiedener Mukoitinschwefelsäureester wird K. DIALER, Basel, berichten.
² R. MARBET und A. WINTERSTEIN, *Helv. physiol. acta* 9, 24 (1951).
³ KARL MEYER und M. M. RAPPORT, *Science* 113, 596 (1951).

¹ KARL MEYER und M. M. RAPPORT, *Science* 113, 596 (1951).
² L. B. JAKES, E. T. WALTERS und A. F. CHARLES, *J. Biol. Chem.* 144, 229 (1942).