

citrate, this could be due to chance. Lymphocyte production appeared depressed with Cu, Cu + HP, and HP in contrast to sodium citrate, but this was not significant. No significant tendency appeared for all the injected groups, even when compared to uninjected leukemic controls.

Injection of Cu⁶⁴ into normal and leukemic mice by various routes, alone, or in combination with α -hydroxyphenazine, allowed us to evaluate the effects of HP and Cu on normal or leukemic mice. α -hydroxyphenazine was non-lethal in doses over 10 mg when injected into mice. Cu⁶⁴ in combination with α -hydroxyphenazine gave two-fold increases of activity in spleen, lung, and heart of leukemic mice. Such results were not obtained with normal mice receiving the combined injections, or in leukemic mice injected with Cu⁶⁴ alone. The means whereby copper affects survival times when combined with hydroxyphenazine is not yet clear, since the blood picture is not significantly altered. Although survival time was prolonged in leukemic mice given copper alone, real depression or recovery from leukemic status could not be achieved by Cu + HP or α -hydroxyphenazine alone.

Fractionation by JACOBS⁹ of *Pseudomonas aeruginosa* yielded a polysaccharide capable of inducing hemorrhage and necrosis to Sarcoma 37 of tumor-bearing mice. This effect was not induced by α -hydroxyphenazine in our normal or leukemic mice.

We are indebted to Mr. M. QUARLES and Mr. W. HENDERSON, Department of Radiology, University of Illinois, College of Medicine, for technical assistance.

W. S. MOOS and H. C. MASON*

Department of Radiology, College of Medicine, University of Illinois and Illinois State Psychopathic Institute, May 12, 1959.

Zusammenfassung

Die Reaktion und die Ablagerungsstellen von Hydroxyphenazin und Kupfer wurden in gesunden und leukämischen Mäusen untersucht.

* Present address: Systems Management Office, Space Medicine Branch, Boeing Airplane Company, Seattle (Wash.).

⁹ F. A. JACOBS, Cancer Res. 10, 227 (1950).

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

THEORIA

Zum physiologischen Potenzbegriff

(am Beispiel der Herzautomatie)

Vergleichend physiologische Untersuchungen über die Aktivität der Venenherzen der Chiroptera¹⁻³, Helixherzen⁴, embryonalen Hühnchenherzen⁵, aktiv pulsierenden Armschirmhautgefäßen der Cephalopoden^{6,7}, sowie entsprechende Untersuchungen meines Schülers HUGGEL⁸ an embryonalen Fischherzen, verfolgten unter anderem die nähere Bestimmung der Gefäß- bzw. Herzpotenzen aus ihren Entwicklungsmöglichkeiten und ihrem Anpassungsvermögen. Mit der Erweiterung des experimentellen Erfahrungsbereichs schien es mir geboten, die gebräuchlichen Einzelbegriffe wie «Herzpotenz», «Herzautomatie» inhaltlich zu überprüfen und sie gegebenenfalls durch Umbildung und Differenzierung auf den gegenwärtigen Stand der Forschung zu bringen.

In der Überzeugung, dass die Arbeit am Begriffsapparat mit der Empirie Schritt halten sollte, bestärkte mich der 1937 in den Acta Biotheoretica erschienene, ausserordentlich anregende Aufsatz von RAVEN, *Der Potenzbegriff in der Entwicklungsmechanik*⁹. Darin verfolgt RAVEN das Ziel, den entwicklungsphysiologischen Potenzbegriff, wie er ursprünglich von DRIESCH in die «Entwicklungsmechanik» eingeführt worden ist, den «Bedürfnissen des Augenblicks» anzupassen, überzeugt, dass die Umbildung des Begriffes «keineswegs beendet» sei.

Die Frage, ob eine weitere Auflösung einen physiologischen Potenzbegriff auf späterer Entwicklungsstufe der Forschung entbehrlich machen wird, braucht uns im

Augenblick, wo er noch ein fester Bestandteil unseres Begriffsapparates ist, nicht zu bedrängen. Wenn wir auch – wohl mit den meisten experimentell Arbeitenden – der Auffassung sind, dass geläufige physiologische Begriffe wie «Reaktivität», «Spontaneität», «Automatiepotenz» lediglich Ausdruck sind für zur Zeit noch unübersehbare «Faktoren-Konstellationen», so meinen wir doch, dass eine Begriffsweiterbildung der aktuellen Faktorenanalyse in allen Gebieten der Physiologie nach Möglichkeit parallel zu laufen oder wenigstens von Zeit zu Zeit «nachzuziehen» habe¹⁰.

RAVEN selber hat bekanntlich nur den entwicklungsphysiologischen Potenzbegriff, die sogenannte «Differenzierungspotenz», untersuchen wollen und dabei klar gemacht, dass dieselbe nicht bloss als die Summe von Möglichkeiten des Keimmaterials aufzufassen sei, sondern als zusammengesetzt aus zwei Grundfähigkeiten des Substrates: 1. in geeignetem Milieu «spontan» bestimmte Differenzierungen hervorzubringen, 2. auf gewisse spezifische «Induktionswirkungen» mit bestimmt gerichteten Differenzierungen zu reagieren. Weiter, dass diese Entwicklungsfähigkeiten jeweils von ganz bestimmter Stärke sind, so dass die gesamte Differenzierungspotenz als eine «Stufenleiter von Differenzierungsfähigkeiten» aufgefasst werden kann, bei der Reaktionsfähigkeiten und Differenzierungstendenzen fliegend ineinander übergehen. RAVEN kommt dabei zur offenbar fundamentalen Einsicht, dass auch jede entwicklungsphysiologische Teilpotenz stets aus Reaktionsvermögen auf induzierende Reize und aus Eigentendenzen des Keimmaterials oder aus «passiver» und «aktiver» Potenz besteht, die somit unvermittelt ineinander übergehen. In Abhängigkeit von ihrer Intensität verschiebt sich zum Beispiel die Differenzierungspotenz auf der Stufenleiter «nach unten», wenn sie schwächer geworden und bei Unterschreiten der «Schwelle» in den Bereich der blossen Reaktionsfähigkeiten «herabsinkt», oder «nach oben», wenn sie potenziert die «Schwelle» über-

¹ H. MISLIN, Helv. physiol. Acta 5, C 3 (1947).

² H. MISLIN, Exper. 10, 28 (1948).

³ H. MISLIN, Helv. physiol. Acta 17, C 27 (1959).

⁴ H. MISLIN, Rev. suisse Zool. 51, 351 (1944).

⁵ H. MISLIN, Verh. schweiz. naturf. Ges. 129, 153 (1948).

⁶ H. MISLIN und M. KAUFMANN, Rev. suisse Zool. 55, 267 (1948).

⁷ H. MISLIN, Exper. 6, 467 (1950).

⁸ H. J. HUGGEL, Z. vgl. Physiol. 42, 63 (1959).

⁹ CHR. P. RAVEN, Acta biotheoretica 4, 56 (1937).

¹⁰ Was hier für unser Spezialgebiet gefordert wird, gilt natürlich auch für alle anderen naturwissenschaftlichen Disziplinen und ist nur durch die Schaffung einer vergleichenden Terminologie, einer *Terminologia Comparata*, zu leisten.

schreitend ihre Tendenz manifestieren kann. Wir sehen am von RAVEN entwickelten Beispiel, dem, wie wir meinen, allgemein physiologische Bedeutung zukommt, ein Prinzipielles: Der an sich einheitliche physiologische Potenzbegriff erweist sich als aus zwei Teilaspekten zusammengesetzt und damit als ein in sich gegliederter *Doppelbegriff*. Wir kommen im Zusammenhang mit der Besprechung der hier besonders interessierenden «Herz-Automatienpotenz» auf diesen singulären Sachverhalt zurück.

Zunächst betrachten wir die korrespondierenden Verhältnisse in der allgemeinen Physiologie. HESS hat in einer theoretisch und biologisch aufschlussreichen Abhandlung: *Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems*¹¹ Begriffe wie «periphere Autonomie» und «autonome Potenz» eingeführt und darauf hingewiesen, dass die physiologische Potenz über eine ausserordentlich starke «Vitalität» verfüge und schon im peripheren Einzelement «zäh und verwurzelt» sei. Ferner, dass die «autonome Potenz» visceraler kontraktile Funktionselemente in ihrer Bereitschaft zu rhythmischen Aktionen und in Abhängigkeit von Innen- und Aussenbedingungen selber wieder einem autonomen Wechsel unterworfen ist. Die Funktionsbereitschaft vegetativer Organe besitze keine konstante Verhaltensweise, sondern sei durch eine auffallende Inkonsistenz ihrer Reaktivität gekennzeichnet. So zeigt beispielsweise ein entsprechendes Muskelpreparat zuweilen trotz scheinbar optimalen Versuchsbedingungen keinerlei spezifische Leistung. Später aber nimmt dasselbe Präparat ohne feststellbare Ursache seine vorübergehend latent gewordene automatische Tätigkeit «spontan» wieder auf.

Die von HESS beschriebene «autonome Potenz», so folgern wir jetzt, ist ebenfalls zusammengesetzt aus Reaktivität und Spontaneität oder Eigentendenz. Noch deutlicher werden diese Verhältnisse am Beispiel des von uns untersuchten aktiven Gefässpulses bei den Chiropteren. Die isolierten aktivpulsierenden Flughautvenen stellen ihre Tätigkeit in der adäquaten Nährlösung oft für Stunden und Tage vollständig ein und sind dann meistens weder durch natürliche noch durch künstliche Reize wieder anzuregen. Eine autonome Tonusänderung kann aber eine erhöhte Pulsbereitschaft induzieren und damit die Autorhythmizität der Muskelzellen in der Venenwand wieder herbeiführen, oder aber der aktive Gefässpuls ist durch völlig unspezifische Reize schlagartig auszulösen.

Das Auftreten von phasischen Tonuschwankungen und damit offenbar zusammenhängenden rhythmischen Kontraktionen, wie sie die Venenherzen zeigen, hat auch MONNIER¹²⁻¹⁴ in systematischen Experimenten an überlebenden Rinderarterien registriert. Der ursächliche Zusammenhang beider so verschiedenen Gefässaktivitäten, dürfte wohl in der allgemeinen Automatienpotenz des kontraktile Apparates zu suchen sein. Allmählicher Tonusanstieg oder -abfall ist als Ausdruck für die blosse Gefässreaktivität, anhaltende Pulsrhythmik als Ausdruck für die spezifische Gefäss-tendenz oder Spontaneität aufzufassen. Charakteristisch ist, dass die eine Tätigkeit in die andere fließend übergeht und wir es mit einer «Stufenleiter der Automatienpotenz» zu tun haben: Tonuschwankungen und Spontanrhythmik sind gekoppelte Vorgänge, und die Präponderanz der einen oder anderen Aktivitätsform scheint im besonderen von der Intensität der Puls-tendenz, das heisst der Stärke der autorhythmischen Potenz der Herzzellen, abhängig zu sein.

Aufschlussreich für die Variabilität der «Herzpotenz» im allgemeinen und im Hinblick auf eine Stufenleiter dieser speziellen ontogenetischen Leistungspotenz sind ältere Transplantationsversuche bei Amphibienlarven. Wurden nämlich Herzen von Anuren auf spätem Gastrulastadium entnommen und in adäquater Nährlösung explantiert, so bildete sich pulsierendes Gewebe, bei dem eine weitere Formbildung unterblieb. Explantierte man in anderen Versuchen, wie sie BURROW¹⁵ durchführte, präsumptives Herzkammerngewebe – also ein in Richtung auf motorische Leistung sich differenzierendes Gewebe –, so verlor dasselbe seine Pulsfähigkeit viel früher als entsprechendes Vorhofgewebe: Die «Potenz zu automatischer Pulsation» geht offenbar dem präsumptiven Kammerngewebe schon relativ frühzeitig verloren.

Hierzu passen auch die neueren Ligaturversuche am embryonalen Fischherz von HUGGEL¹⁶ und die neueren Aktionsstromregistrierungen des embryonalen Hühnerherzens durch MEDA und FERRONI¹⁷. Die Autoren zeigen, dass sich ursprünglich automatisches embryonales Herzgewebe schon auf sehr frühem Ontogenese-Stadium in Richtung der Leistungsstruktur differenziert. Die *in-vivo*-Ableitungen der Membranpotentiale vom Embryonalherz ergeben eine sehr frühe Differenzierung in «Schrittmacherfasern» und «Ventrikelfasern»: Membranpotentiale aus dem Schrittmachergebiet (9-Somitenstadium) zeigen typische Präpotentiale, wie sie auch für den adulten Sinus venosus signifikant sind, während Potentiale aus dem präsumptiven Kammergebiet in ihren elektrischen Eigenschaften mit der künftigen Kammerregion übereinstimmen. Potentialregistrierungen von FÄNGE, PERSSON und THESLEFF¹⁷ aus Gewebekulturen autorhythmischer Herzmuskelzellen vom Hühnchen weisen die Potenz zur Bildung von Präpotentialen bei allen spontanschlagenden Muskelzellen nach, auch bei denjenigen, die sich später zu Ventrikelfasern differenzieren. Voraussetzung dazu ist nur, dass es sich um ein Herzmateriale handelt, das aus Embryonen stammt, die jünger als 192 h sind.

Man hat diesen Experimenten zu entnehmen, dass die Schrittmacherpotenzen jeweils dann erscheinen oder wiedererscheinen, wenn man Material aus dem embryonalen Herzschlauch im «latent-potenten» Zustand entnimmt und *in vitro* kultiviert. Erst wenn das erwähnte kritische Altersstadium überschritten wird, treten keine Präpotentiale mehr auf. Der Vergleich dieser *in-vivo*- und *in-vitro*-Experimente führt uns zu einem besseren Verständnis für das, was HESS «die zähe Verwurzelung der autonomen Potenz» genannt hat: Die ursprüngliche Automatienpotenz der präsumptiven Ventrikelregion geht mit dem Prozess der späteren Differenzierung zum Arbeitsmuskel nicht einfach verloren, sondern sie sinkt in die Latenz ab und kann unter bestimmten Bedingungen, durch entsprechende Aktivatorien wieder geweckt werden.

In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von GRODZINSKI¹⁸ über die latent-automatischen Eigenschaften des präsumptiven Bulbus arteriosus bei der Forelle zu erwähnen und die Ergebnisse der Schule von v. SKRAMLIK¹⁹ über die Weckung der latenten Automatie in derselben Region beim adulten Fischherz. Ferner Versuche von DUBUISSON²⁰ am Limulusherz, dessen «neurogene Automatie» nach Abtragung aller die Herzbewegung koordinierenden Ganglien von einer nachträglich er-

¹¹ W. R. HESS, *Die Organisation des vegetativen Nervensystems* (Benno Schwabe, Basel 1948).

¹² M. MONNIER, *Helv. physiol. Acta* 1, C 78 (1943).

¹³ M. MONNIER, *Helv. physiol. Acta* 1, 249 (1943).

¹⁴ M. MONNIER, *Helv. physiol. Acta* 2, 279 (1944).

¹⁵ M. T. BURROWS, *Münch. med. Wschr.* 2, 1473 (1912).

¹⁶ E. MEDA und A. FERRONI, *Exper.* 15, 427 (1959).

¹⁷ R. FÄNGE, H. PERSSON und S. THESLEFF, *Acta physiol. scand.* 38, 173 (1957).

¹⁸ Z. GRODZINSKI, *Zool. pol.* 6, 187 (1953).

¹⁹ E. v. SKRAMLIK, *Ergebnisse der Biologie* 11, 91 (1935).

²⁰ M. DUBUISSON, *Arch. int. Physiol.* 33, 217 (1931).

wachenden «myogenen Automatie» abgelöst wird, die als primitive peristaltische Herzbewegung erscheint.

Hierher gehören auch zahlreiche Versuche mit den Stannius-Ligaturen, die zum Nachweis der Hierarchisierung und Subordination der definitiven Herzautomatiezentren bei den verschiedenen Poikilothermen durchgeführt wurden, wie auch die Experimente zur Weckung der ubiquitären Herzautomatie durch Dehnungsreize am Molluskenherzen und an den peripheren Blutgefässen der Cephalopoden. Wir konnten zeigen, dass ein *Helix*-Herzfragment von 1 mm Kantenlänge in der adäquaten Nährlösung spontan pulsieren kann, ohne dass die Herzmuskelfasern künstlich gedehnt werden müssen, dass also auch in diesem Falle die «passive Potenz» von sich aus in die «aktive Potenz» übergehen kann. Bei den Tintenfischgefässen, die unter Kontrolle des Viszerallobus stehen, finden wir nach Ausschalten der Innervation spontan einsetzende rhythmische Gefässaktivität von stark erhöhter Eigenfrequenz.

Es erinnert dies an das Aalherz²¹ mit seiner reinen Vagusinnervation, bei dem nach Nervendurchtrennung die Herzfrequenz entsprechend hoher Eigenfrequenz ebenfalls um das Mehrfache ansteigt. Die Befunde sprechen für eine dauernde nervöse Unterdrückung der autochthonen Automatiepotenz, bzw. für deren Latenzzustand.

Mit BETHE²² sind wir der Auffassung, dass die Automatie eine Grundeigenschaft der lebenden Substanz ist und dass es lediglich von den Objekteigenschaften und den Bedingungen abhängt, unter denen zum Beispiel ein Herzorgan steht, ob die Automatiepotenz zu rhythmischen Bewegungen führt, bzw. geweckt wird. «Spontane Rhythmen» sind somit *potentia* immer vorhanden. Jede Steigerung der Erregbarkeit führt schliesslich einmal zu aktiven Pulsieren. Aber es braucht eine geringere Energiezufuhr, um isolierte Vorhöfe der Amphibienherzen zum Pulsieren zu bringen als den Ventrikel oder gar den Bulbus arteriosus. Von dem Faktum aus, dass die Automatie – wie gesagt – *potentia* immer präsent ist, lässt sich auch der *Ruhezustand* als eine energieverzehrende Dauerkontraktion verstehen, die *Bewegung* aber als ein teilweises Nachlassen derselben, was sich im Wechsel von Erschlaffung und erneuter Kontraktion zeigt. Verhältnisse, die in Relation mit unserem Doppelbegriff weiter zu prüfen sind.

Knüpfen wir aber nochmals beim Phänomen der Potenzdifferenzierung im Schrittmachergebiet, das heisst in eine Zone potenziierter dominanter Automatie und in eine solche depotenzierter, latenter Automatie an. Wir gehen dabei aus von der embryonalen Automatiedifferenzierung, wie sie HUGGEL an den Fischherzen beschrieben hat. Nach einer präautomatischen Phase des frühembryonalen Herzschlauchs lassen sich bei der primären embryonalen Automatie typische Differenzierungsstadien mit fliessenden Übergängen unterscheiden:

1. *Die ubiquitäre Automatie*. Sie ist charakterisiert durch das Auftreten einer Pulsbildungszone mit initialer, peristaltoider und arteriell gerichteter Pulswelle in der mittleren Herzregion und damit zusammenhängend die Ausbildung eines ersten venös-arteriellen Automatiegradienten. Ein noch einheitliches veno-arterielles Automatiegebiet ist während dieses Stadiums sowohl auf der venösen als auch auf der arteriellen Seite von einer präautomatischen Zone begrenzt. Durch einerseits stetige Rückverlagerung der Pulsbildungszone in venöser Richtung

und andererseits progressive Ausbreitung der aktiven Pulswelle bis ans arterielle Herzende wird im folgenden Stadium der ganze embryonale Herzschlauch automatisiert. Es können dann bereits zwei Automatiezonen mit ihren eigenen Automatiegradienten unterschieden werden, die von HUGGEL als venöse und arterielle Automatiezone bestimmt worden sind. Die Schrittmachereigenschaften dieses Stadiums sind auf der venösen Seite schon deutlich entwickelt, und es fällt besonders auf, dass dieser potenzierten Automatie des präsumptiven Sinus-venosus-Gebietes ein partieller, aber sehr ausgesprochener Automatieabfall am Ende der venösen Automatiezone parallel läuft und durch die relative Steilheit des venösen Automatiegradienten charakterisiert ist. Potenzierung des Schrittmachers und Depotenzierung der Automatie des venös-arteriellen Übergangsgebietes scheinen kausal verknüpft. Diese Verhältnisse treten in der nun folgenden Differenzierungsphase der embryonalen Herzautomatie besonders deutlich hervor.

2. *Die lokalisierte Embryonal-Automatie*. Sie ist eindeutig gekennzeichnet durch die Herausbildung mehrerer scharf getrennter Automatiegradienten, die sich über den ganzen Herzschlauch verteilen. Zwischen den einzelnen Automatiegradienten liegen Orte mit erhöhter Herz-Eigenfrequenz, die subordinierten embryonalen Automatiezentren. Zwischen ihnen liegen jeweils Zonen geringerer Automatiepotenz, bzw. verstärkter Latenz. Je deutlicher die Potenzierung eines Automatiezentrums in Erscheinung tritt, desto stärker ist auch die Depotenzierung, bzw. der Automatieverlust im anschliessenden Funktionsgebiet.

Wir stossen damit auf eine *Automatie-Regel* embryonaler und adulter Herzorgane: Die Potenzierung eines Automatiegebietes oder die Verstärkung der Automatie-Dominanz ist stets mit der Depotenzierung eines direkt benachbarten Gebietes von ausgesprochener Automatie-Latenz gekoppelt. Auf der Stufenleiter der Automatie-Potenz scheint die jeweilige Dominanz ihren Energiezustrom aus der korrelierten Latenz zu erhalten. Eine Arbeitshypothese, die in der Zukunft sowohl elektrophysiologisch wie energetisch zu überprüfen sein wird.

In diesem Zusammenhang scheinen uns unter anderem die elektrophysiologischen Untersuchungen von ARVANITAKI, BOZLER, BRADY, GOLDENBERG, ROTHBERGER, HECHT und im besonderen von WEIDMANN über den Potentialverlauf im Schrittmachergewebe von fundamentaler Bedeutung zu sein. WEIDMANN²³ bespricht in seiner Monographie über die Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser das Automatieproblem und die einschlägigen Ergebnisse der erwähnten Autoren. Danach ergibt sich, dass die Werte des Schwellenpotentials für die «natürliche Erregung» und für die «künstliche Erregung» nur geringfügig divergieren, und dass sich bei der natürlichen Erregung die Membranen, der von WEIDMANN näher untersuchten isolierten Purkinje-Fasern von Säugern, automatisch bis in die Gegend des labilen Gleichgewichts depolarisieren; ein Vorgang, der das «Ausklinken» der natürlichen Erregungswelle (Präpotential) bedingt. Ferner scheint das regelmässige Auftreten eines charakteristischen Potentialverlaufs für den Sitz des eigentlichen Schrittmachers typisch zu sein: Ein konkaves Kurvenstück beginnt nach WEIDMANN vor der elektrischen Systole und leitet allmählich in die ansteigende Phase des Aktionspotentials über. Nach diesen Untersuchungen ist es für die Gewebe der Erregungsbildung kennzeichnend, dass sie ein Bindeglied darstellen zwischen elektrischer *Ruhe* und elektri-

²¹ E. V. SKRAMLIK, in W. WUNDER, *Physiologie der Süsswasserfische Mitteleuropas* (Schweizerbart'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1936), p. 211.

²² A. BETHE, *Allgemeine Physiologie* (Springer-Verlag, Berlin 1952), p. 283.

²³ S. WEIDMANN, *Elektrophysiologie der Herzmuskelfasern* (H. Huber, Bern 1956).

scher *Aktivität* und dass ihre Membranen sich von selbst allmählich an ein labiles Gleichgewicht heranbringen. Wohl dürften erst weitere elektrophysiologische Untersuchungen der potentiellen Schrittmachereigenschaften für unsere spezielle Begriffsbildung, bzw. für eine noch weitere Differenzierung grössere Bedeutung gewinnen, doch sollte hier das aktuellste und zukunftsweisendste Forschungsgebiet der Herzautomatiepotenz bereits mit einbezogen werden.

Wir fassen zusammen: Der physiologische Begriff der Automatiepotenz geht, wie wir sahen, nicht einfach auf im Begriff der Pulstendenz oder Automatiefähigkeit. Es empfiehlt sich deshalb, diese Herzpotenz *sui generis* begrifflich neu und differenzierter zu fassen. Die Automatiepotenz ist aus zwei ursächlich verknüpften Tätigkeitsformen zusammengesetzt:

1. sie manifestiert sich und wird dominant = Automatie-Dominanz und
2. sie bleibt unter der «Automatie-Potenzschwelle» latent = Automatie-Latenz.

Beide Potenzzustände gehen fließend ineinander über, indem in einem latent-potenten Aktionsfeld Aktivatoren die Automatiebereitschaft potenzieren und so zur Dominanz bringen oder Inhibitoren sie in die Latenz treten lassen. Die Potenz-Dominanz einer Phase tritt in der folgenden in die Potenz-Latenz zurück. Die Potenzierung eines Automatiegebietes und die damit gekoppelte Depotenzierung der Automatie im Nachbargebiet hängen zweifellos mit einem Automatiegradienten zusammen, der seinerseits auf einen physikalisch-chemischen Prozess zurückzuführen sein wird; jedoch auch für einen solchen muss eine Reaktionsnorm Voraussetzung sein, die durch das Erbgefüge bestimmt wird. Die Reaktionsnorm aber zeigt sich offenbar am gesetzmässigsten in der sogenannten «Stufenleiter der Automatiepotenz», bzw. in der hier dargelegten «Herzautomatie-Regel». Der von uns vorgeschlagene Doppelbegriff «Automatie-Dominanz–Automatie-Latenz» will nicht mehr sein als ein revidierter physiologischer Begriff auf dem Wege zu seiner weiteren Auflösung.

H. MISLIN

Zoologisches Institut der Universität Mainz, 26. August 1959.

Summary

Based on the literature and the author's own research on general and comparative heart physiology, the term of 'Automaty-Potentiality' is discussed and differentiated. A double term 'Automaty-Dominance/Automaty-Latence' is proposed as serviceable.

PRAEMIA

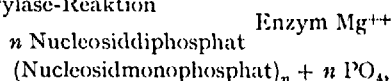
Nobelpreise 1959 für Medizin, Chemie und Physik

Die Verleihung des diesjährigen Nobelpreises für Medizin und Physiologie an Prof. Dr. med. S. OCHOA und Prof. Dr. med. A. KORNBERG erfolgte in Würdigung ihrer Erfolge bei der Aufklärung der Biosynthese der Nucleinsäuren.

Severo Ochoa

1904 in Spanien geboren, arbeitete unter anderem in Heidelberg (bei Meyerhof), dann in England, und ging 1940 nach den USA. Nach 2 Jahren in St. Louis (Mo.), wechselte er zur New York University, College of Medicine über, wo er 1946 Professor der Pharmakologie als Nachfolger von O. LOEWI wurde. 1954 wurde er dort Professor der Biochemie in Nachfolge von I. GREENWALD. Aus seiner

Hand stammt der erste eindeutige Beweis der ATP-Ausbeute bei der Endoxydation der Brenztraubensäure. Später wandte er sich Fragen der Carboxylierung zu (zum Beispiel Isocitronensäure-Dehydrogenase – Oxalbernsteinsäure-Decarboxylase, Propionat-Umwandlung in Bernsteinsäure), und arbeitete gemeinsam mit seinem jetzigen Mitpreisträger KORNBERG an der Aufklärung der malic enzyme-Reaktion und an der Kristallisation dieses Enzyms. Er entdeckte das (von ihm kristallisierte) condensing enzyme, das die Zitronensäuresynthese aus Oxalacetat und Acetyl-Coenzym A katalysiert. Mit allen diesen Arbeiten stand er stets schon im Mittelpunkt aktuellster biochemischer Forschung. Durch seine bewundernswürdige Fähigkeit zu Kombination und Deutung experimenteller Befunde erkannte er Anfang 1955 die Polynucleotid-Phosphorylase-Reaktion



die zur enzymatischen Synthese von Polynucleotiden aus den Nucleosiddiphosphaten führt. Erfolgreiche Reinigung des Enzyms aus Mikroorganismen, vielfältige Beweise des Reaktionsmechanismus, und Aufklärung der Struktur der Reaktionsprodukte machen heute die *in vitro*-Synthese von Polyrribonucleotiden der unterschiedlichsten Struktur möglich. Die Verfügbarkeit synthetischer Polynucleotide, die als Ribonucleinsäure-Analoga anzusehen sind, gab neue, tiefere Einblicke in das chemische und physikochemische Verhalten von RNS-Molekülen.

A. Kornberg

1918 in New York geboren, arbeitete von 1942–1952 in den National Institutes of Health, Bethesda (Md.), ging dann als Professor der Mikrobiologie an die Washington University, St. Louis (Mo.), und ist seit diesem Jahr Professor der Biochemie an der Stanford University, Stanford (Cal.). Seine biochemischen Forschungen begannen mit Untersuchungen an Cytochrom c und führten bald zur Bearbeitung von Diphosphopyridinnucleotid und Triphosphopyridinnucleotid, den beiden Coenzymen der Dehydrogenasen. Analytisches Verhalten, Abbau im Stoffwechsel und insbesondere enzymatische Synthese wurden von ihm aufgeklärt. Auch die Biosynthese von Flavinadenindinucleotid wurde von ihm erstmals erreicht. Daneben liefen Studien über Enzyme, wie zum Beispiel malic enzyme (siehe oben) und Isocitronensäure-Dehydrogenase. Später wandte er sich der Biosynthese von Fetten und Phosphatiden, der Biosynthese von Pyrimidinen, und der Biosynthese von Nucleinsäure-Vorstufen zu; so fand er unter anderem das 5-Phosphoribosyl-pyrophosphat als Phosphatdonator für den Aufbau von Nucleotiden. Studien über die verschiedenen Stufen des Thymidineinbaues in Desoxyribonucleinsäure führten ihm schliesslich zur Entdeckung der enzymatischen *in-vitro*-Synthese von Polydesoxyribonucleotiden, und zur eingehenden Beschreibung dieser DNS-Synthese-Reaktion, die sich der von OCHOA entdeckten RNS-Synthese gleichwertig an die Seite stellt, obwohl der Reaktionsmechanismus hier ein grundlegend anderer ist (Ausgangssubstanz sind die Desoxynucleosid-triphosphate).

Durch die Arbeiten von OCHOA und KORNBERG ist die Frage der Biosynthese der Nucleinsäuren in weitem Umfang geklärt, und das Gebiet viel weiter gefördert worden, als es bis jetzt bei der Untersuchung der Proteinbiosynthese gelungen ist. Vielleicht aber bietet sich jetzt, bei hinreichender Kenntnis der Nucleinsäurebildung in der lebenden Zelle, nun leichter ein Weg, auch die Proteinbiosynthese weiter aufzuklären. Denn zweifellos erfolgt vom genetischen Material der Zelle, der Desoxyribonucleinsäure, eine Informationsübertragung an das Cytoplasma,