

weiterer Erythrocytenenzyme, bei diesen Akatalasie-Fällen durchwegs normal ist.

Um Aufschluss über die Wirkung eines Katalase-Zusatzes auf die Methaemoglobinbildung in den intakten Erythrocyten zu erhalten, wurden einzelne Proben einer vom Fall V stammenden Erythrocytensuspension vor der Bestrahlung mit steigenden Enzymmengen (krist. Leberkatalase «Boehringer») versetzt. Aus der Figur 2 geht hervor, dass bereits kleine Mengen Katalase in der Aussenlösung genügen, um die Methaemoglobinbildung auf «normale Werte» herabzusetzen. Dazu genügen unter den hier gewählten Versuchsbedingungen bereits 0,1 γ Katalase pro ml. Dies entspricht 5–10% der im normalen Menschenblut vorhandenen Katalase-Aktivität, sofern dieselbe Verdünnung und gleichmässige Verteilung der Aktivität angenommen wird. Ein Eindringen signifikanter Katalasemengen in die roten Blutzellen erscheint wenig wahrscheinlich. Es liegt somit die Annahme nahe, dass H_2O_2 – das für die Methaemoglobinbildung verantwortliche Bestrahlungsprodukt – zum überwiegenden Teil im suspendierenden Medium (= 99,95% des Volumens!) gebildet wird und dann in die roten Blutzellen hineinpenetriert. Im gleichen Sinne spricht der Befund, dass bei Variation der Erythrocytenkonzentration die Absolutmenge an gebildetem Methaemoglobin innerhalb eines bestimmten

Bereichs praktisch konstant bleibt. Diese Bestrahlungsversuche stellen die Bestätigung einer von WARBURG geäusserten Vermutung dar (vgl. ¹, Fussnote 3 auf p. 164). Sie sind geeignet, über den Wirkungsbereich von strahlengebildetem H_2O_2 in biologischen Objekten eine konkrete Vorstellung zu geben⁴.

Summary. Methaemoglobin-formation in irradiated human red cells largely depends on catalase activity in either phase of the system. The formation rate is low in normal, but high in acatalatic cells. The latter rate can be lowered to normal by adding 0.1 γ /ml catalase to the suspending medium.

H. AEBI, J. P. HEINIGER und HEDI SUTER

Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern (Schweiz), 28. Dezember 1961.

⁴ Ausgeführt mit Unterstützung durch die Kommission für Atomwissenschaft des Schweizerischen Nationalfonds für wissenschaftliche Forschung. Herrn Prof. A. ZUPPINGER, Röntgeninstitut der Universität Bern, danken wir für die Durchführung der Bestrahlungen und den Herren Dr. med. J. Roggo (Riddes) und U. P. VERAGUT (Chur) für die Überlassung der Akatalasie-Blutproben.

Untersuchungen an Ionenaustauschmodellen zum Verständnis der Physiologie biogener Amine.

Austauschgleichgewichte zwischen Natrium und Aminen an einem Ionenaustauscher mit $R-P^{\equiv O}_{\rightleftharpoons(OH)_2}$ als aktiven Zentren

Bei unseren bisherigen Untersuchungen an synthetischen Ionenaustauschern haben wir Austauschvorgänge an Schwefelsäuregruppen oder Carboxylgruppen tragenden Harzen verfolgt, um gewisse Aufschlüsse über mögliche Reaktionen an verwandten biogenen Strukturen zu erhalten. Die Ionenaustauscher dienten als Modell für saure Polysaccharide, wobei Dowex mit seinen Schwefelsäuregruppen als Beispiel für Mucopolysaccharide, das heisst vor allem für Depotstrukturen, gedacht war, während andererseits Amberlite mit seinen Carboxylgruppen Hinweise über Reaktionen an neuraminsäurehaltigen Kohlehydrat-Eiweiss-Komplexen geben sollte, wie sie etwa an Zellwänden oder Rezeptorstrukturen denkbar sind^{1–3}. Unter den biogenen Aminen scheint besonders Histamin mit solchen biogenen, als Ionenaustauscher fungierenden sauren Polysacchariden in enge Wechselbeziehung zu treten. So ist bekannt, dass Histamin – und bei gewissen Tierspezies auch Serotonin – mit Heparin in den Mastzellen vergesellschaftet vorkommt, wobei auf eine salzartige Bindung zwischen beiden Ionen geschlossen wird⁴. Andererseits lässt sich in den Mastzellen neben Heparin auch Adenosintriphosphat (ATP) in relativ grosser Menge nachweisen⁵. SANYAL und WEST⁶ konnten feststellen, dass Heparin und Histamin *in vitro* eine stabile Bindung eingehen, die sie «histamine-heparin-complex» nennen. In Gegenwart von ATP stellten sie eine vermehrte Bindung von Histamin an Heparin fest und schlossen daraus, dass ATP in den Mastzellen möglicherweise zur Bildung der Granula beitrage. Nach den Untersuchungen verschiedener Autoren sind auch Katecholamine oder Serotonin in gewissen Zellstrukturen mit ATP vergesellschaftet^{7–14}. Histamin vermag *in vitro* auch mit den kom-

plexeren Glycerinphosphatiden wie Lecithin oder Cephalin einen «Phosphatidkomplex» zu bilden¹⁵. Die Wechselbeziehung zwischen Histamin und höheren Phosphorsäureestern wurde von HIRT und BERCHTOLD¹⁶ mit biophysikalischen Methoden (Tensiometer) eingehend untersucht. So vermag Histamin und bis zu einem gewissen Grade auch Priscol die Grenzflächen-spannung eines Lecithin- oder eines Cetylphosphorsäurefilms an der Grenzfläche zwischen Chloroform und wässriger Pufferlösung deutlich zu vermindern, wobei dieser Effekt des Histamins nur bei primären Phosphorsäureestern zu beobachten ist.

Im Zusammenhang mit unserer Problemstellung erscheinen auch die Untersuchungen von SCHAUER und EDER¹⁷ bedeutungsvoll. Ausgehend von der Beobachtung, dass in den Mastzellen neben anderen Fermenten eine starke Aktivität von Phosphatasen und Polyphosphatasen

¹ K. KÜTTNER, Dissertation Bern (Schweiz) 1961.

² K. KÜTTNER, H. MAJER, G. HUBER und R. JAQUES, *Exper.* 17, 371 (1961).

³ K. KÜTTNER, G. HUBER und R. JAQUES, *Exper.* 17, 495 (1961).

⁴ J. F. RILEY, *The Mast Cells* (E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh und London 1959).

⁵ A. SCHAUER und M. EDER, *Beitr. pathol. Anat.* 124, 251 (1961).

⁶ R. K. SANYAL und G. B. WEST, *J. Pharm. Pharmacol.* 11, 548 (1959).

⁷ H. BLASCHKO, P. HAGEN und A. D. WELCH, *J. Physiol.* 129, 27 (1955).

⁸ H. BLASCHKO, G. V. R. BORN, A. D'IORIO und N. R. EADE, *J. Physiol.* 133, 548 (1956).

⁹ G. V. R. BORN, *J. Physiol.* 133, 61 P. (1956).

¹⁰ G. V. R. BORN und R. E. GILSON, *J. Physiol.* 137, 82 P. (1957).

¹¹ G. V. R. BORN, G. I. C. INGRAM und R. S. STACEY, *Brit. J. Pharmacol.* 13, 62 (1958).

¹² S. M. KIRPEKAR, G. A. J. GOODLAD und J. J. LENIS, *Biochem. Pharmacol.* 1, 232 (1958).

¹³ W. H. PRUSOFF, *Brit. J. Pharmacol.* 15, 520 (1960).

¹⁴ H. J. SCHÜMANN, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 233, 237 (1958).

¹⁵ K. M. LINDAHL, *Acta physiol. Scand.* 35, 146 (1955).

¹⁶ R. HIRT und R. BERCHTOLD, *Arzneimittelforschung* 2, 453 (1952).

¹⁷ A. SCHAUER und M. EDER, *Klin. Wschr.* 39, 76 (1961).

nachzuweisen ist, schlossen sie auf einen hohen Gehalt bzw. Umsatz von Phosphatverbindungen, die nach KORN¹⁸ in der Form von ATP für den Einbau von Sulfatgruppen ins Heparinmolekül notwendig sind. SCHAUER und EDER¹⁷ konnten ferner zeigen, dass Phosphatverbindungen wie ATP oder AMP eine papierchromatographisch nachweisbare Verbindung mit Histamin einzugehen vermögen, wobei das Bindungsverhältnis für ATP am höchsten ist.

Aus diesen Befunden der Literatur ist anzunehmen, dass die biogenen Amine wie etwa Histamin nicht nur mit biogenen Polyelektrolyten, die Sulfat- oder Carboxylgruppen als aktive Zentren enthalten, sondern auch mit solchen, die Phosphorsäuregruppen aufweisen, in Wechselbeziehung treten können. Unsere bisherigen Untersuchungen wurden deshalb durch Bestimmungen von Austauschgleichgewichten an einem synthetischen Kationenaustauscher mit Phosphatgruppen (Duolite) ergänzt. Es war nicht beabsichtigt, eine Selektivitätsreihe im streng physikalischen Sinne aufzustellen; vielmehr sollten – wie schon in unseren früheren Arbeiten – Aufschlüsse über die Verteilung von Natrium, Wasserstoff und Amin am Ionenaustauscher und daraus Hinweise über mögliche pharmakologische Austauschphänomene gewonnen werden.

Entsprechend unseren früheren Versuchen wurde eine bestimmte Menge ($10 \cdot 10^{-4}$ Val) Duolite C-63 («phosphonic acid resin», Chemical Process Company, Redwood City

(California USA)) mit $R-PO(OH)_2$ als aktiven Zentren mit äquivalenten Mengen von NaOH und Aminhydrochlorid (gelöst in 20 ml Wasser) ins Gleichgewicht gebracht und der Anteil der freien Aminbase bzw. der Anteil des sich in der Lösung befindlichen Amins potentiometrisch titriert. Durch eine Differenzberechnung wurde die Verteilung der einzelnen Ionen auf dem Austauscher bestimmt und eine Aktivitätsreihe aufgestellt, deren Werte angeben, wieviele von 100 sauren Gruppen des Ionenaustauschers vom jeweiligen Amin neben Natrium und Wasserstoff belegt sind (siehe Tabelle).

Wie schon bei den Untersuchungen am Dowex- und Amberlite-Ionenaustauscher, zeigt sich auch aus den am Duolite ermittelten Werten, dass ein Teil des Harzes von Wasserstoffionen abgesättigt ist, so dass in der Lösung der entsprechende Anteil des Amins als Base vorliegt und die pH-Werte variieren. Dies wurde wie in den früheren Versuchen vorerst ausser acht gelassen.

Die Aktivitätsreihe am Duolite-Harz zeigt, dass die einzelnen Amine in Gegenwart äquivalenter Mengen Natriumionen unterschiedlich stark eingetauscht werden, wobei mit wenigen Ausnahmen die Aminiumionen vor den anderen Ionen bevorzugt werden. Auffallend ist auch in diesem System, dass die beiden biogenen Amine Histamin und Tryptamin zu mehr als 2/3 vom Harz festgehalten werden und die als Liberatoren bekannten Substanzen Spermin und *n*-Octylamin noch deutlich stärker auf das Harz aufziehen. Diese Modellversuche sprechen dafür, dass biogene Amine nicht nur durch die sauren Gruppen körpereigener Polysaccharide, sondern auch durch Phosphorsäuregruppen tragende Polyelektrolyte gebunden werden können. Aus dieser Lokalisation können sie durch gewisse basische Liberatoren verdrängt werden, wenn diese eine selektivere Bindung mit dem Polyelektrolyten eingehen. Als biogene Kationenaustauschsysteme dürften demnach nicht nur Schwefelsäure- oder Carboxylgruppen tragende Polyelektrolyte in Frage kommen, sondern auch Makromoleküle mit Phosphorsäureresten, wie sie etwa in Kernstrukturen eingebaut sind¹⁹.

Summary. A synthetic ion exchanger containing $R-PO(OH)_2$ as active groups was shown to retain histamine and other basic substances selectively and, in most cases, with marked preference over the other cations (Na^+ , H^+) present in the system. The results are taken to indicate that similar exchange reactions may occur on biogenic polyelectrolytes bearing similar active groups.

K. KÜTTNER, G. HUBER und R. JAQUES

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Pharmazeutische Abteilung, Basel (Schweiz), 11. Dezember 1961.

¹⁸ E. KORN, J. biol. Chem. 234, 1647 (1959).

¹⁹ Frau V. ISLER danken wir für ihre wertvolle Mitarbeit.

Austauschgleichgewicht am Ionenaustauscher Duolite mit $R-P=O(OH)_2$ als aktiven Zentren

Amin · HCl	Aktivitätsreihe ^a %	Äquivalentverteilung auf dem Harz ($\times 10^{-4}$ Val)			GleichgewichtspH der Lösung
		Amin	Wasserstoff	Natrium	
Nupercain	23,7	2,37	5,37	2,26	6,6
Compound 48/80 ^b	30,1	3,01	2,85	4,14	8,5
<i>d</i> -Glucosamin	37,7	3,77	2,46	3,77	7,2
Xylocain ^c	40,5	4,05	3,55	2,40	7,9
Priscol	53,6	5,36	1,61	3,03	9,4
Antistin	59,1	5,91	2,99	1,10	8,6
Mezcalin	60,3	6,03	1,59	2,38	9,3
Otrivin	66,2	6,62	1,68	1,70	9,3
Regitin	68,5	6,85	1,82	1,33	7,6
Histamin	69,4	6,94	1,59	1,47	7,3
Pyribenzamin	71,8	7,18	1,74	1,08	8,5
Privin	74,6	7,46	1,17	1,37	9,6
Tryptamin	79,9	7,99	0,98	1,03	9,4
<i>n</i> -Octylamin	89,0	8,90	0,45	0,65	9,4
Spermin	89,4	8,94	0,55	0,51	8,4

^a Vom Harz zurückgehaltener Aminanteil.

^b Herrn Dr. A. C. WHITE, Wellcome Research Laboratories, Beckenham (England), danken wir auch an dieser Stelle für die Überlassung einer grösseren Versuchsmenge.

^c Die Substanz wurde uns freundlicherweise von der Firma Astra, Södertälje (Schweden), zur Verfügung gestellt.

Fatty Acids of White Matter of Human Brain¹

Histologically normal areas of cerebral white matter from patients with multiple sclerosis and also from some patients with extracranial tumors have been reported to show moderate depletion of phospholipids and plasmalogens²⁻⁴. These lipids contain an array of both saturated and unsaturated fatty acids⁵. With the exception of the recent report by BAKER⁶ data on distribution of these acids in white matter are not available. A study of their

¹ These studies were supported by the U.S. Veterans Administration and by U.S. Public Health Service Grant No. B-1667.

² J. N. CUMINGS, Brain 78, 554 (1955).

³ C. M. PLUM and S. E. HANSEN, Acta psychiat. neurol. scand. 35, 84, Suppl. 141 (1960).

⁴ B. GERSTL, M. J. KAHNKE, J. K. SMITH, M. G. TAVASTSTJERNA, and R. B. HAYMAN, Brain 84, 310 (1961).

⁵ E. KLENK and H. DEBUCH, in J. M. LUCK, F. W. ALLEN, and G. MACKINNEY, Annual Review of Biochemistry (Palo Alto, Calif.), 28, 39 (1959) (Annual Reviews, Inc.).

⁶ R. W. R. BAKER, Biochem. J. 79, 642 (1961).