

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Mainz

Verteilung von 8-¹⁴C-Coffein im Organismus der Ratte

Von G. CZOK, B. SCHMIDT und K. LANG

Mit 7 Abbildungen und 6 Tabellen

(Eingegangen am 2. Januar 1968)

Verteilungsstudien mit Coffein können neuerdings durch Verwendung von ¹⁴C-markiertem Coffein leicht durchgeführt werden. Dabei ist es allerdings zweckmäßig, die ¹⁴C-Markierung am Purinring vorzunehmen, da dann auch die aus dem Coffein entstehenden Methylxanthine und Methylharnsäuren erfaßt und gemessen werden können.

DMITRIEVA 1956 und URANOV 1967 haben bereits früher Untersuchungen über die Verteilung von Coffein bei Ratten durchgeführt und dabei 8-¹⁴C-Coffein verwendet. Die als Coffein zugeführte ¹⁴C-Aktivität war nach 6 Stunden nur noch in geringen Mengen im Organismus nachzuweisen, und nach Ablauf von 24 Stunden war der größte Teil mit dem Harn ausgeschieden. Von der ¹⁴C-Aktivität des Harns entfielen 1,5 bis 2,2% auf unverändertes Coffein; die restliche ¹⁴C-Aktivität konnte chromatographisch in vier Fraktionen aufgetrennt werden.

Da zu vermuten war, daß bestimmte Kaffee-Inhaltsstoffe auch einen Einfluß auf die Coffeinverteilung im Organismus haben könnten, wurde in diesen Untersuchungen 8-¹⁴C-Coffein allein, in Gegenwart von Chlorogensäure und als Bestandteil eines Kaffee-Infuses an Ratten verabreicht. Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes wurde dann die Verteilung der ¹⁴C-Aktivität im Magendarmkanal, Blut, Harn und Carcass ermittelt.

Methodik

1. Versuchstiere

Für die Untersuchungen mit Coffein, Coffein + Chlorogensäure und Kaffee wurden männliche Albinoratten (Stamm Sprague Dawley) im Gewicht von 200 g verwendet. Bei den Versuchen zur Beeinflussung der ¹⁴C-Verteilung hatten die Ratten ein Gewicht von 100–500 g. Den Versuchstieren wurde 16–20 Stunden vor Versuchsbeginn das Futter (Altromin) entzogen. Wasser erhielten sie ad libitum.

2. Versuchslösungen

8-¹⁴C-Coffein, 1–2 μ C ¹⁴C/kg Körpergewicht. 8-¹⁴C-Coffein wurde durch Methylierung von 8-¹⁴C-Xanthin hergestellt*).

15 mg Coffein/kg Körpergewicht

15 mg Coffein + 30 mg Chlorogensäure/kg Körpergewicht

15 mg Coffein/kg Körpergewicht als Kaffee-Infus.

Die Testlösungen wurden mittels Schlundsonde in folgenden Konzentrationen verabreicht:

* Herrn Prof. W. WALTER (Chemisches Staatsinstitut der Universität Hamburg) danken wir an dieser Stelle für die Methylierung von 8-¹⁴C-Xanthin.

8-¹⁴C-Coffein: 5 μ C ¹⁴C/ml; Coffein, Kaffee-Infus: 1,5 mg Coffein/ml; Chlorogensäure: 3,0 mg/ml.

Die maximale Versuchsdauer betrug 5 Stunden.

3. Meßmethoden

a) Bestimmung der ¹⁴C-Aktivität

Nach Verflüssigung des organischen Materials mit konzentrierter NaOH wurden aliquote Teile getrocknet und verascht. Das dabei entstandene gasförmige ¹⁴CO₂ wurde dann in der von FINGERHUT, SCHMIDT und LANG 1962 angegebenen Meßanordnung bestimmt.

b) Coffeinbestimmung

Die Coffeinbestimmungen wurden nach der spektrometrischen Methode von AXELROD und REICHENTHAL 1953 durchgeführt.

Versuchsergebnisse

Resorption

Zur Beurteilung der Resorption von ¹⁴C-Coffein bestimmten wir Menge und Geschwindigkeit der aus dem Magendarmkanal aufgenommenen ¹⁴C-Aktivität. Außerdem wurde die im Serum vorhandene ¹⁴C-Aktivität ermittelt und im Vergleich dazu die darin befindliche Coffeinfraktion. Dabei war festzustellen, daß die im Magendarmkanal angetroffene ¹⁴C-Aktivität bei allen Tieren – auch bei gewichtsungleichen Ratten – in gleicher Weise abnimmt, wenn man Bestimmungen mit fortschreitender Versuchsdauer durchführt.

Tab. 1. Resorption von ¹⁴C-Coffein (Meßwerte von 3-5 Versuchen)

Behandlung der Ratten	¹⁴ C-Aktivität, in % der Dosis, im Magendarmkanal, nach			$t_{1/2}$ der Resorption (min)
	$1/2$ Std.	1 Std.	5 Std.	
Coffein allein	10-12	6-9	5-8	3-4
Coffein + Chlorogensäure	10-12	5	1-2	3-4
Coffein als Kaffee-Infus	13-15	8-10	5-8	6-8

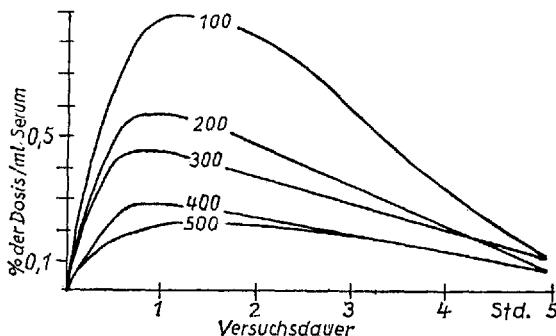
Aus den in Tab. 1 zusammengestellten Meßwerten ist folgendes zu entnehmen:

Bei der Verabreichung von ¹⁴C-Coffein allein, zusammen mit Chlorogensäure oder in einem Kaffee-Infus verläuft die Resorption sehr rasch. Nach $1/2$ Stunde sind nur noch 10-15% der verabreichten ¹⁴C-Aktivität im Magendarmkanal zu finden. Die Aufnahme des Coffeins aus Kaffee-Infus ist etwas verzögert, während die Resorption des Coffeins bei gleichzeitiger Gabe äquimolarer Mengen an Chlorogensäure beschleunigt ist. Dieser Befund ist besonders nach 1 Stunde Versuchsdauer deutlich. Man findet hierbei nur noch 5% der applizierten ¹⁴C-Aktivität im Magendarmtrakt vor, während bei reinem Coffein und bei Coffeinzufuhr als Kaffee-Infus noch bis zu 10% gefunden werden. Nach 5 Stunden Versuchsdauer erhält man bei Verabreichung von Coffein + Chlorogensäure nur noch 1-2% der zugeführten ¹⁴C-Aktivität im Magendarmkanal, während die entsprechenden Werte bei Coffein allein und bei Kaffeegabe über 5% liegen. Dieser Befund ist um so bemerkenswerter, wenn man damit die Ausscheidung der ¹⁴C-Aktivität mit der Galle vergleicht, die an Gallefistelratten erhalten wurde. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der Tab. 2 zusammengestellt.

Tab. 2. Ausscheidung von ^{14}C -Aktivität durch die Galle

Behandlung der Ratten	^{14}C -Aktivität in % der Dosis nach Verlauf von 5 Std.
Coffein allein	5-7
Coffein + Chlorogensäure	10-12
Coffein als Kaffee-Infus	5-7

Es ist festzustellen, daß die Ausscheidung der ^{14}C -Aktivität durch die Galle die höchsten Werte erreicht, wenn gleichzeitig Coffein und Chlorogensäure verabreicht wurde. Da aber unter den gleichen Bedingungen die ^{14}C -Aktivität im Darm nicht erhöhte, sondern erniedrigte Werte aufweist, spricht dies für eine gesteigerte Rückresorption der ^{14}C -Aktivität innerhalb des enterohepatischen Kreislaufs.

Abb. 1. ^{14}C -Aktivität, in % der Dosis im Serum, bei verschiedenem Körperlängewicht

Bei der Untersuchung des Serums war festzustellen, daß das Körperlängewicht einen entscheidenden Einfluß auf die im Serum gefundene ^{14}C -Aktivität ausübt. Dies ergibt sich aus Befunden von 5 Versuchsserien jeweils gewichtsgleicher Tiere, deren Körperlängewicht von 100 g ausgehend bis auf 500 g anstieg. Trägt man die ^{14}C -Aktivität in % der Dosis/ml Serum gegen die Versuchsdauer auf, so erhält man die in Abb. 1 dargestellten Verhältnisse. Unabhängig von den Begleitstoffen des Coffeins wird ein Maximum durchlaufen, welches zwischen $\frac{1}{2}$ und 1 Stunde gelegen ist. Mit fortschreitender Versuchsdauer fällt dann die Konzentration ab. Die Höhe des Konzentrationsmaximums sinkt dabei mit steigendem Körperlängewicht in zunehmendem Umfang, wie aus der Tab. 3 zu entnehmen ist.

Tab. 3. Abhängigkeit der ^{14}C -Aktivität im Serum vom Körperlängewicht

Körperlängewicht (g)	^{14}C -Aktivität, (Maximalwert) in % der Dosis/ml Serum
100	0,9
200	0,6
300	0,5
400	0,3
500	0,2

Zunächst lag der Gedanke nahe, daß dieser Befund als ein Verdünnungseffekt anzusehen sei, indem bei steigendem Körpergewicht auch die Körperflüssigkeit zunehme. Geht man davon aus, daß die Serummenge 3% des Körpergewichts ausmacht, so ergibt sich bei einer Ratte von 100 g Körpergewicht eine Gesamtserummenge von 3 ml, während man bei einer 500 g schweren Ratte 15 ml Serum findet. Rechnet man die in den einzelnen Gewichtsklassen (100 bis 500 g) gefundenen Werte der ^{14}C -Aktivität/ml Serum mit Hilfe dieser Faktoren auf 3-15 ml Gesamtserum, so erhält man die Kurven, die in Abb. 2 wiedergegeben sind.

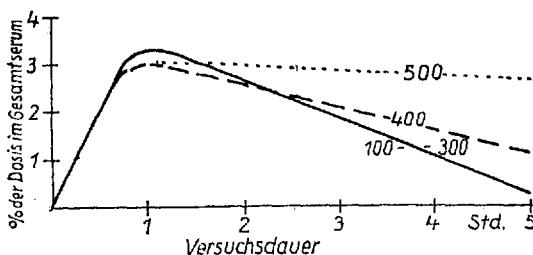


Abb. 2. ^{14}C -Aktivität im Serum bei verschiedenem Körpergewicht (100-500 g)

Trotz Berücksichtigung des vom Körpergewicht abhängigen Verteilungsraumes im Serum sind die Verlaufskurven der ^{14}C -Aktivität im Gesamtserum nur zu Anfang des Versuches ungefähr gleich. Mit fortschreitender Versuchsdauer geht die Ausscheidung von Coffein und seiner Metaboliten bei jüngeren, leichteren Tieren schneller vonstatten als bei älteren und schwereren Tieren. Gegen Ende des Versuches scheint eine Überlagerung eines zweiten Verteilungsraumes aufzutreten. Nachdem wir bei einer Reihe von Tieren das extrahierbare Gesamtlipid des Körpers bestimmt hatten (siehe Abb. 3), sind wir der Überzeugung, daß das Depotfett dabei eine Rolle spielen könnte.

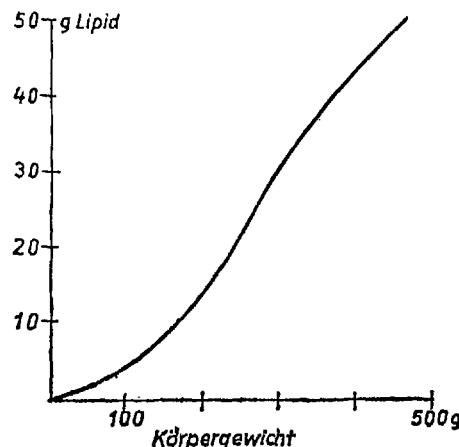


Abb. 3. Körperfett der Ratte in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Bei den vergleichenden Untersuchungen von Kaffee und seinen Begleitstoffen (Coffein allein, Coffein + Chlorogensäure und Coffein als Kaffee-Infus) haben wir gewichtsgleiche Tiere von ungefähr 200 g verwendet, um den Einfluß des Körpergewichtes auszuschalten. Bei gewichtsgleichen Tieren ergibt die Untersuchung der ^{14}C -Aktivität im Serum unter diesen Bedingungen die folgenden Verhältnisse (s. Abb. 4): Im Vergleich zur alleinigen Coffeingabe ist der Anstieg der ^{14}C -Aktivität im Serum steiler, wenn man Coffein zusammen mit Chlorogensäure anbietet. Die Zeit zur Erreichung des halben Maximums im Blut beträgt hierbei 7–8 min, während 15 min verstreichen, wenn Coffein allein angeboten wird. Coffein als Bestandteil eines Kaffee-Infuses liefert im Serum das gleiche Maximum, wie es bei alleiniger Coffeingabe gefunden wird. Dieses Maximum tritt jedoch mit einer gewissen Verzögerung ein und seine Halbwertszeit wird erst nach 20 bis 25 min erreicht. Die im Blut gefundene ^{14}C -Aktivität wird am schnellsten eliminiert, wenn nur Coffein allein in den Organismus gelangt. Coffein als Bestandteil eines Kaffee-Infuses angeboten ergibt nach 5 Std. einen Blutwert, der höher liegt als bei Coffein allein. Zusammen mit Chlorogensäure verabreichtes Coffein liefert einen konstant höher liegenden Spiegel an ^{14}C -Aktivität im Blut.

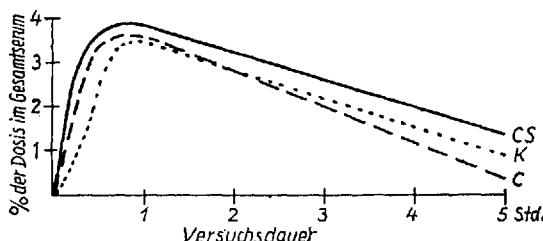


Abb. 4. ^{14}C -Aktivität im Serum bei Gabe von Coffein (C), Coffein + Chlorogensäure (CS) und Kaffee (K)

Die bisher bestimmten ^{14}C -Aktivitätswerte im Serum gestatten aber noch keinen unmittelbaren Rückschluß auf das Verhalten des Blut-Coffeinspiegels. Bei der Bestimmung der ^{14}C -Aktivität werden nämlich neben dem Coffein auch die daraus entstehenden Metaboliten miterfaßt. Die Abb. 5–7 sollen in Form einer Gegenüberstellung jeweils die im Serum gefundene ^{14}C -Aktivität und die gleichzeitig bestimmte Coffein-Konzentration zeigen, wenn man Coffein allein, zusammen mit Chlorogensäure oder als Kaffee-Infus anbietet.

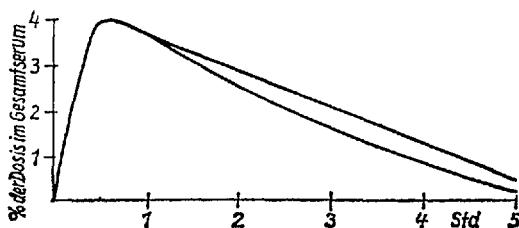


Abb. 5. ^{14}C -Aktivität und Coffeingehalt im Serum von Ratten nach oraler Gabe von Coffein. ^{14}C -Aktivität: obere Kurve, Coffeingehalt: untere Kurve

Nach alleiniger Coffeingabe (s. Abb. 5) ist folgendes festzustellen: Die ^{14}C -Aktivität und der Coffeingehalt des Serums steigen zunächst mit gleicher Geschwindigkeit an und erreichen nach ca. 30 min etwa gleich hohe Maxima. Während des anschließenden Abfalls der Kurven liegen die ^{14}C -Aktivitätswerte etwas höher als die Coffeinserumspiegel. Aufgrund des Verlaufs dieser Kurven kann folgendes gesagt werden: Bis etwa 60 min nach Versuchsbeginn liegt die ^{14}C -Aktivität im Serum ausschließlich als Coffein vor. Anschließend werden auch Coffeinmetaboliten im Serum gefunden. Ihre Menge ist im Vergleich zu dem im Serum enthaltenen Coffeingehalt nur verhältnismäßig gering und zeigt bis zu 5 Std. nach Versuchsbeginn keine stärkere Änderung.

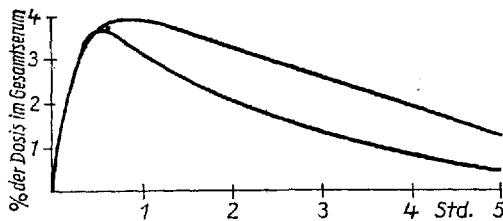


Abb. 6. ^{14}C -Aktivität und Coffeingehalt im Serum von Ratten nach oraler Gabe von Coffein + Chlorogensäure. ^{14}C -Aktivität: obere Kurve, Coffeingehalt: untere Kurve

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Coffein und Chlorogensäure (Abb. 6) ergibt sich ein anderes Bild in der Verteilung von Coffein und seinen Metaboliten. Die ^{14}C -Aktivität und der Coffeingehalt des Serums steigen zunächst mit gleicher Geschwindigkeit an. Während aber die Coffein-Serumspiegel bereits nach 30 min ihr Maximum erreicht haben und dann wieder abfallen, steigen die ^{14}C -Aktivitätswerte wesentlich höher an. Sie erreichen erst nach Ablauf der ersten Stunde ihr Maximum und liegen auch während des anschließenden Abfalls erheblich über den Coffein-Serumwerten. Nach diesen Befunden sind im Serum offenbar Coffeinmetaboliten dann in größerer Menge vorhanden, wenn Coffein und Chlorogensäure gleichzeitig verabreicht werden.

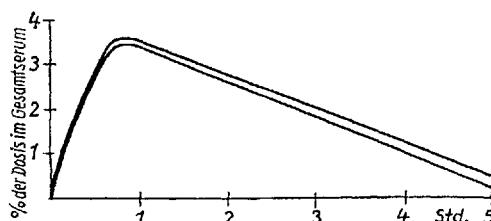


Abb. 7. ^{14}C -Aktivität und Coffeingehalt im Serum von Ratten nach oraler Gabe von Kaffee. ^{14}C -Aktivität: obere Kurve, Coffeingehalt: untere Kurve

Bei der Verabreichung von Kaffee-Infus (Abb. 7) verlaufen die Kurven der ^{14}C -Aktivität und des Coffeingehaltes im Serum bis etwa 1 Stunde nach Versuchsbeginn identisch. Anschließend ist die Kurve der ^{14}C -Aktivität etwas über der des Coffeingehaltes gelegen. Ähnlich wie bei der Verabreichung von Coffein allein werden also nach Gabe von Kaffee-Infus nur geringe Mengen von Coffeinmetaboliten im Serum gefunden.

Retention

Bestimmt man die im Körper von 200 g schweren Ratten zurückbleibende ^{14}C -Aktivität, so ergeben sich Kurvenbilder, die denen des Serums ähnlich sind. Noch vor Ablauf der ersten Stunde wird dabei ein Maximum durchlaufen. Anschließend fällt der Gehalt an ^{14}C -Aktivität im Körper der Ratte geradlinig ab. In Tab. 4 sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammengestellt.

Tab. 4. Retention von ^{14}C -Aktivität im Körper der Ratte
(Meßwerte von 3–5 Versuchen)

Behandlung der Ratten	Retinierte ^{14}C -Aktivität in % der Dosis nach		$T_{1/2}$ für Eliminierung (min)
	1 Std.	5 Std.	
Coffein allein	74–75	10–12	190–200
Coffein + Chlorogensäure	75	20–23	230–240
Coffein als Kaffee-Infus	72	12–16	200–210

Das Körpergewicht erhöht die Retention und Verweildauer der als Coffein angebotenen ^{14}C -Aktivität im Organismus der Ratte (s. Tab. 5).

Tab. 5. Retention der ^{14}C -Aktivität im Körper der Ratte in Abhängigkeit vom Körpergewicht (Meßwerte von 3–5 Versuchen)

Körpergewicht in g	^{14}C -Aktivität in % der Dosis nach 5 Std.
100–300	10–12
400	38–42
500	50–65

Ausscheidung

Die Ausscheidung der als Coffein angebotenen ^{14}C -Aktivität erfolgt im wesentlichen durch die Niere. Im Harn liegen nur noch geringe Mengen als unverändertes Coffein vor, ein bekannter Befund, der auch von uns bestätigt werden konnte. Die Ausscheidung der ^{14}C -Aktivität im Harn unter den hier gewählten Versuchsbedingungen ist aus der Tab. 6 zu entnehmen.

Tab. 6. Ausscheidung der ^{14}C -Aktivität im Harn der Ratte
(Meßwerte aus 3–5 Versuchen)

Behandlung der Ratten	^{14}C -Aktivität in % der Dosis im Harn, nach	
	1 Std.	5 Std.
Coffein allein	5–10	76–81 (25–35)
Coffein + Chlorogensäure	5–10	62–68
Coffein als Kaffee-Infus	5–10	65–70

Die in der Tab. 6 angegebenen Werte beziehen sich auf Tiere mit einem Körpergewicht von ca. 200 g. Die Ausscheidung im Harn zeigt mit fort-

schreitender Versuchsdauer einen linearen Anstieg. Die in Klammern angegebenen Werte finden sich bei Tieren mit einem Körpergewicht von 450–500 g. Man erkennt, daß die Eliminierung hier stark verzögert erfolgt.

Diskussion

Aufgrund der hier erhobenen Untersuchungsbefunde kann folgendes über die Verteilung von ^{14}C -Coffein im Organismus der Ratte gesagt werden: Wird ^{14}C -Coffein allein verabreicht, so kommt es zu einer sehr schnellen Resorption. Die im Serum und Carcass vorhandene ^{14}C -Aktivität sinkt im Verlauf von 5 Std. schnell ab und innerhalb dieser Zeit wird die verabreichte ^{14}C -Aktivität zum größten Teil mit dem Harn ausgeschieden. Durch diese Befunde können im wesentlichen die Angaben von DMITRIEVA 1956 und URANOV 1957 bestätigt werden. Gewisse Unterschiede in der Verteilung der ^{14}C -Aktivität waren dann nachzuweisen, wenn Coffein als Kaffee-Infus verabreicht wurde. Die Coffeinresorption zeigte hierbei eine Verzögerung, welche einen langsameren Anstieg der ^{14}C -Aktivitätswerte im Serum zur Folge hatte. Der anschließende Abfall der ^{14}C -Aktivitätswerte war langsamer als nach alleiniger Coffeingabe, so daß sich für die im Harn ausgeschiedene ^{14}C -Aktivität niedrigere Werte ergaben.

Noch stärker ausgeprägt waren die Änderungen in der Verteilung von ^{14}C -Coffein, wenn Coffein zusammen mit Chlorogensäure verabreicht wurde. Unter diesen Bedingungen war die Resorption von Coffein beschleunigt, was sowohl aus der raschen Abnahme der ^{14}C -Aktivitätswerte im Darm als auch aus dem schnelleren und höheren Anstieg der ^{14}C -Aktivitätswerte im Serum zu entnehmen war. Darüber hinaus ergaben sich auch Hinweise für eine schnellere Resorption der durch die Galle ausgeschiedenen ^{14}C -Aktivität im enterohepatischen Kreislauf. Im Serum konnte unter diesen Bedingungen ein vermehrtes Auftreten von Coffeinmetaboliten nachgewiesen werden. Wegen der vermehrten Retention von Coffeinmetaboliten im Serum und im übrigen Rattenkörper war ihre Ausscheidung durch den Harn deutlich herabgesetzt. Für das Coffein ergab sich dagegen ein gegensätzliches Verhalten. Die Serum-Coffeinwerte sanken nämlich nach gleichzeitiger Gabe von Coffein und Chlorogensäure schneller ab und führten gleichzeitig zu einer vermehrten Coffein-Ausscheidung im Harn. Dieser Befund wurde früher schon von GEBHARDT 1938 erhoben und konnte neuerdings von CZOK 1966 bestätigt werden.

Das Körpergewicht der Ratten hatte keinen Einfluß auf die Resorption von Coffein. Es ergaben sich daher auch bei Tieren mit stark unterschiedlichen Körpergewichten keine Unterschiede im Anstieg der ^{14}C -Aktivitätswerte im Serum und der dabei erreichten Aktivitätsmaxima. Während der anschließenden Ausscheidungsphase stiegen aber die ^{14}C -Aktivitätswerte im Serum und die entsprechenden Retentionswerte im Carcass mit zunehmendem Körpergewicht deutlich an. Da mit steigendem Körpergewicht der Tiere auch das Depotfett sich in entsprechendem Maße vermehrt, könnte dieses als zusätzlicher Lösungsraum für Coffein in Frage kommen und dann die Eliminierung des Coffeins aus dem Organismus beeinflussen.

Zusammenfassung

In Untersuchungen über die Verteilung von ^{14}C -Coffein im Organismus der Ratte wurden die folgenden Befunde erhoben:

^{14}C -Coffein wird nach alleiniger Versabreichung sehr schnell resorbiert. Die im Serum und Carcass enthaltene ^{14}C -Aktivität fällt anschließend rasch ab und ist bereits nach Ablauf von 5 Stunden zum größten Teil durch den Harn ausgeschieden.

Nach Gabe von ^{14}C -Coffein in Kaffee-Infus erfolgt die Coffein-Resorption mit einer gewissen Verzögerung. Die ^{14}C -Aktivitätswerte im Serum erreichen daher erst später ihr Maximum und zeigen anschließend einen verzögerten Abfall, was zu einer verminderten Ausscheidung der ^{14}C -Aktivität im Harn führt.

Noch stärkere Änderungen in der Verteilung von Coffein geben sich nach gleichzeitiger Gabe von ^{14}C -Coffein und Chlorogensäure. Die Resorption von Coffein ist hierbei deutlich beschleunigt und führt zu einem schnelleren und höheren Anstieg der ^{14}C -Aktivitätswerte im Serum. Die ^{14}C -Aktivitätswerte im Serum sinken dann deutlich langsamer ab als nach Kaffee- oder Coffeingabe, so daß die ^{14}C -Ausscheidung im Harn sich entsprechend verringert. Die Serum-Coffeinwerte fallen dagegen unter diesen Versuchsbedingungen verhältnismäßig schneller und führen zu einer vermehrten Coffeinausscheidung im Harn. Nach diesen Befunden kommt es nach gleichzeitiger Gabe von Coffein und Chlorogensäure offenbar zu einem Anstieg der Coffeinmetaboliten im Serum einerseits und ihrer verminderten Ausscheidung durch die Niere andererseits.

Das Körpergewicht der Ratte hatte keinen nachweisbaren Einfluß auf die Coffeinresorption. Die Coffeinretention im Serum und auch im Carcass nimmt dagegen mit steigendem Körpergewicht deutlich zu, so daß die Eliminierung des Coffeins und seiner Metaboliten stark verzögert wird. Diese Wirkungen werden mit der bei steigendem Körpergewicht zu beobachtenden Zunahme des Fettdepots in Zusammenhang gebracht, das dann als zusätzlicher Lösungsraum für Coffein zur Verfügung steht.

Literatur

1. AXELROD, J. und J. REICHENTHAL, Pharmacol. Exper. Therap. **107**, 519 (1953). —
2. CZOK, G. Z., Ernährungswiss. Suppl. 5. (1966). — 3. DMITRIEVA, N. M., Fiziol. Zhur. **2**, 99 (1956). — 4. FINGERHUT, M., B. SCHMIDT und K. LANG, Biochem. Z. **336**, 118 (1962). — 5. GEBHARDT, H., Arch. exper. Path. Pharma. **191**, 201 (1938). — 6. URANOV, YU. V., Med. Radiol. **2**, 73 (1957).

Anschriften der Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. G. CZOK, Pharmakologisches Institut der Universität, 2000 Hamburg 20, Martinstr. 52,
Dr. B. SCHMIDT, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität, 6500 Mainz, und
Prof. Dr. Dr. K. LANG, 7812 Bad Krozingen, Schwarzwaldstr. 71