

Zur Entwicklung der Beziehungen zwischen Chemie und Nosologie

Autor(en): **Löffler, W.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Gesnerus : Swiss Journal of the history of medicine and sciences**

Band (Jahr): **26 (1969)**

Heft 1-2

PDF erstellt am: **21.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-520452>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Zur Entwicklung der Beziehungen zwischen Chemie und Nosologie

Dr.-Markus-Guggenheim-Vortrag, gehalten zu Einsiedeln, den 28. September 1968
von W. Löffler, Zürich

Herr Präsident, meine Damen und Herren, lieber Freund Guggenheim: Mit dem Dank für die Einladung zu dieser Vorlesung verbinde ich den Ausdruck der Freude, die Sie mir damit gemacht haben. Ehrend gedenke ich des Paters DAMIAN BUCK, des begeisternden Lehrers, der hier 1935 als Präsident der Schwyzer Naturforschenden Gesellschaft präsierte.

Zögernd habe ich zugesagt. Rasch entwachsen Wissenschaft und Kunst dem einzelnen. Allgemeine Gesichtspunkte haben eher Bestand, so entschloß ich mich, mit einigen Streiflichtern auf die unermessliche Fülle der Beziehungen zwischen Chemie und Heilkunde hinzuweisen.

Zuerst ein Wort an Sie, lieber Guggenheim:

Angeregt durch unseren gemeinsamen lieben Freund BRUNO BLOCH, den Dermatologen, haben wir manche Jahre schönster Zusammenarbeit im Laboratorium der Basler medizinischen Klinik verbracht, dem kleinen Häuschen, «*Asyl*» genannt, unscheinbar von außen, aber mit guter chemischer Tradition. Die *Nacht* war dort unser Arbeitstag. *Sie* kamen von Ihrer Tätigkeit im wissenschaftlichen Labor der Hoffmann-La Roche und wir Mediziner von den Krankensälen zu beglückender Zusammenarbeit.

Sie haben sich rasch und verständnisvoll in die Denkweise der Mediziner eingefühlt, und wir sind Ihnen dankbar dafür. Nie haben Sie nach unmittelbarem Nutzen solcher Arbeit gefragt. Ihre persönliche Wirkung war die eines «aktivierenden Enzyms», eines Katalysators. Ihre *Biogenen Ammine* sind ein *Meisterwerk*. Ihre Darstellung der Bedeutung der Vitamine ist ein *Kabinetstück* wissenschaftlicher Darstellung für die Praxis. Von Ihren zahlreichen Arbeiten erwähne ich hier nur noch Ihre Forschungen über das Dioxyphenylalanin, das «Dopa», das die Peroxydasen der heute *Lysosomen* genannten «Granula» der Leukozyten so schön zur Darstellung bringt und das durch seine Funktion in der Pigmentbildung zu allgemein-biologischen Problemen führt. Ich schließe diese persönlichen Bemerkungen mit den Worten

eines Autors, der uns beiden gleich teuer ist, des Genfer Physikers CHARLES EUGÈNE GUYE, der auch mein Lehrer der Physik gewesen ist. «C'est aux actions statistiques qu'est due l'évolution physico-chimique régie par le principe de CARNOT-(Clausius) mais c'est dans les actions individuelles que l'on peut chercher la cause et l'origine de l'organisation de la vie et de la pensée.»

In seiner *Classification métaphysique des sciences* sieht Guye (1918/20) die für die naturwissenschaftliche Betrachtung unüberbrückbare Grenze dort, wo das Bewußt-Sein bzw. -Werden in Erscheinung tritt. Die Heilkunde selbst hat aber auch sehr starke Wurzeln *jenseits dieser Grenze* (Abb.1).

CLASSIFICATION MÉTAPHYSIQUE

	Nombre	Espace	Temps	Matière	Vie	Pensée
Arithmétique.	×					
Géométrie.	×	×				
Cinématique.	×	×	×			
Mécanique. Physique. Chimie. Astronomie.	×	×	×	×		
Biologie.	×	×	×	×	×	
Psychologie.	×	×	×	×	×	×

Abb. 1. Metaphysische Klassifikation der Wissenschaften nach CH. E. GUYE, 1921

Wenn die Chemie die gesamte Heilkunde immer stärker durchdringt, so vor allem auch durch ihre Methoden. Manche klinischen Probleme liegen dauernd bereit, warten ungeduldig auf Erkenntnisse und Methoden der Chemie, denn hinter jedem Problem stehen hoffend Scharen kranker Menschen.

Biochemie gibt Medizin und Heilkunde Grundlage und Wegleitung. Heilkunde ist *angewandte* Wissenschaft in all ihren Sektoren, von den theoretischen medizinischen Grundfächern bis zur ärztlichen Praxis.

Gegenwärtig erfährt die Medizin stärkere Beachtung im Publikum, denn sie steht in einer Periode intensiven *therapeutischen Aufstiegs*. Die Heilerfolge andererseits steigern die Forderungen an die Heilkunde. Ihr Ziel ist, Gesundheit zu vermitteln

und zu erhalten, das Leben zu verlängern "to add life to years, not years to life." Chemie, Hilfswissenschaft der Medizin, ist, um das Bild IMMANUEL KANTS zu gebrauchen, hier zwar Dienerin, die aber der Herrin die Schleppe nicht nachträgt, sondern die *Fackel voranträgt*.

Schlagen wir ein modernes Lehrbuch der Physiologischen Chemie auf, wie das Standardwerk von FRANZ LEUTHARDT, so stoßen wir zuerst auf *elektronenmikroskopische Aufnahmen*. Es zeigt dies, wie sehr *funktionelle Betrachtung und Morphologie* sich gegenseitig außerordentlich genähert haben. Diese Verbindung von Funktion und Struktur bedeutet einen Aufschwung von Forschung und Erkenntnis, vergleichbar dem Einfluß der Histologie um die Mitte des letzten Jahrhunderts mit der Zellenlehre, die zur *Zellulopathologie* und *-medizin* geführt hatte (Abb. 2).

KARL SPIRO, der von 1919/21 auch mit uns zusammen im genannten «Asyl» gearbeitet hat, Asyl im doppelten Sinn für ihn, hielt seine Antrittsvorlesung als Biochemiker über «Zellstruktur in chemischer Hinsicht»: Molekularbiologie avant la lettre. Heute sind die zellulären Organellen nach Bau und Funktion weitgehend abgeklärt. In den Mitochondrien, kleinen Kraftwerken, liegen z. B. die Enzyme des Tricarbonsäurezyklus «Krebszyklus» in der Pulpa, diejenigen der Respirationskette in den Membranen, und zwar nebeneinander in der Reihenfolge ihres Funktionseinsatzes, als sogenannte «respiratorische Einheiten». Einst ließ sich, *auf dem Papier*, der Abbau von Glykogen über Glucose in Kohlendioxyd und Wasser in einer Zeile pauschal formulieren. Heute sind mindestens neun Stufen zu durchlaufen, nur schon auf dem Weg Hexose-Brenztraubensäure. Jede derselben charakterisiert durch *ein* Substrat und *ein* Enzym, das je zum Substrat der nächsten Stufe führt. Glykogen, das als Quelle der Muskelaktion im Auf- und Abbau je die lange, aber situationsverschiedene Stufenleiter durchläuft, wird bei extremer Belastung, dann, wenn die Sauerstoffzufuhr nicht mehr ausreicht, *zusätzlich anaerob* abgebaut, zwar unökonomisch, aber energetisch wirksam. Und eine dritte Sicherung für kurze Zeitabschnitte liegt in der Abbaumöglichkeit von Kreatinphosphat. In dem eigenartigen Krankheitsbild von MCARDLE fehlt in der Muskelaktion eine Phosphorylase, so daß der Muskel anaerob arbeiten muß, was die Schmerzen und die Steifigkeit bedingt. Ursache: Fehlen des *Gen*s für das entsprechende Enzym. Dadurch ist der konstitutionell-hereditäre Zustand molekularkinetisch geklärt. Als Beispiel eines Kontrastes zu diesen Erkenntnissen fehlt die Brenztraubensäure, die eine Schlüsselstellung im Abbauwege der Kohlehydrate gleich wie der Fette und Proteine einnimmt, in

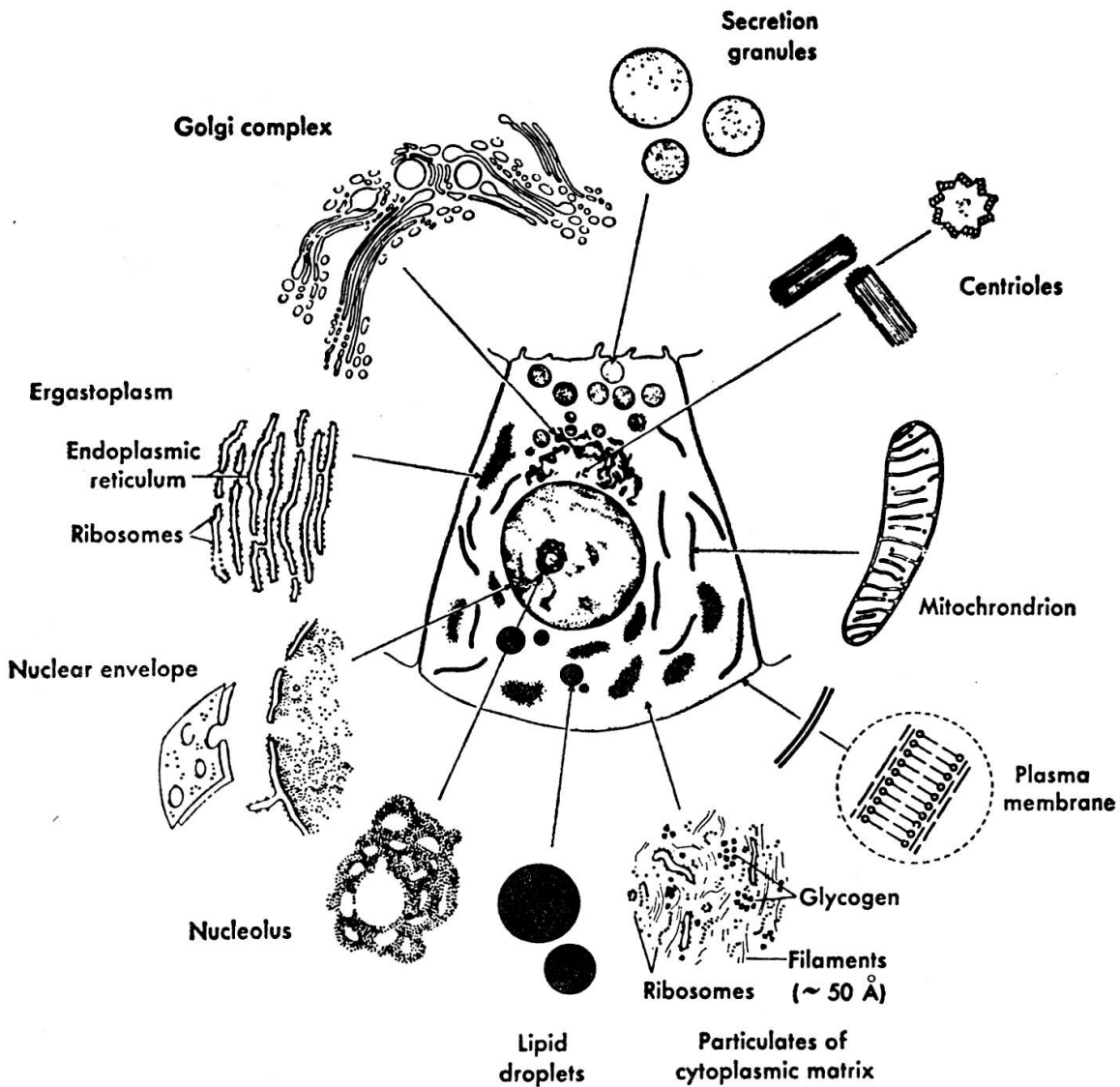


Abb. 2. Structural organization of a mammalian cell. Redrawn from *A Textbook of Histology* by WILLIAM BLOOM and DON W. FAWCETT, p. 21, Saunders Co., Philadelphia 1962. Nach A. L. LEHNINGER, Benjamin, New York 1965

BUNGES Lehrbuch der *Organischen Chemie für Mediziner* (1907) und ebenso in seiner *Physiologischen Chemie*. Auf- und Abbau der Metaboliten wurde ohne Berücksichtigung der Energetik nach In-vitro-Reaktionsverläufen beurteilt und gesucht, ein eigenartiger Irrweg.

Man wußte zwar, daß der Organismus nicht wie eine Wärmemaschine arbeitet, sondern *isotherm*: man staunte, konnte sich aber von den Reaktionsverläufen *in vitro* nicht frei machen. Die ausschlaggebende Funktion der *Enzyme* (in diesem Sektor) wurde verkannt, trotzdem man erkennen lernte, daß die Zellproteine zur Hälfte Enzyme sind. Der Oxydationsbegriff wurde zu eng gefaßt, nur in einem Plus an Sauerstoff gesehen und nicht auch in einem Minus an Wasserstoff bzw. Elektronen. Aber erst die Erkenntnis der *Aktivierung* reagierender Substanzen, etwa aktivierte Essigsäure (CoA), und der Phosphorylierung und nicht zuletzt durch die Berücksichtigung der *Energetik* (Thermodynamik) wurde der «*Maxwellsche Dämon*» entbehrlich, der Kobold, gedanklich ausgestattet mit der Fähigkeit, die Entropie aufzuheben. Guye hatte schon anfangs der zwanziger Jahre seiner Auffassung Ausdruck gegeben, daß die Materie auf der Dualität des positiven und des negativen Elektrons zurückgeführt werden könne und der Entropiesatz auch für die lebenden Organismen gelte.

Für die *Ribosomen*, die mit fast ebenso unglaublicher Exaktheit wie Geschwindigkeit Aminosäuren zu Polypeptiden und Proteinen koppeln, ist als erste die Alanin-übertragende Ribonukleinsäure in ihrem großen Molekulargefüge aufgeklärt (HOLLY). Die Syntheseveruche von EMIL FISCHER und ABDERHALDEN waren um 1905, zum Staunen damaliger Zeit, bis zu einem *Tripeptid* gelangt und etwa zehn Jahre später zu einem 17gliedrigen Polypeptid. Heute ist das kleinste, so wichtige Protein, das *Insulin*, synthetisiert (51 Aminosäuren in Doppelkette).

Zellgranula (z.B. der Leukozyten) erwiesen sich als säckchenförmige Organellen, *Lysosomen*, mit Lipoproteinhülle, «gebrauchsbereite» Enzymsortimente in inaktiver Form einschließend, mit spezifizierten, aber weitgespannten Wirkungsmöglichkeiten, bereit zu Phagozytose, aber auch als Erzeuger von *Autoimmunkrankheiten*, wie rheumatischen Affektionen und durch ihre Einwirkung auf die Chromosomen und damit selbst auf Tumorenbildung, bekanntgeworden.

Ein Blick in die Nosologie: Lysosomen kommt z.B. in der Genese des *Fiebers* als Abwehrrscheinung Bedeutung zu. Von den Cortisonen ist bekannt, daß sie Fieberreaktionen unterdrücken können. Nun macht Cortison die Lysosomenmembran weniger durchlässig, hemmt damit die Enzymausschüttung und unterdrückt damit das Fieber. Ähnlich stellt man sich die Wirkung der Corticoide bei akuten rheumatischen Manifestationen vor. Wahrscheinlich kommt auch den Vitaminen C und K ähnliche Wirkung zu.

Heute liegt in der Chromosomenstruktur die Doppelspirale von WATSON-CRICK mit ihrem Code (und den Codonen) klar vor dem geistigen Auge; es gilt die Regel: «Ein Gen gleich ein Protein.» Der Ausblick von der Molekularbiologie, -genetik, -pharmakologie in die *Molekularmedizin* ist verheißungsvoll.

Die «chemische» Krankheit par excellence ist der *Diabetes* oder besser sind die Diabetes-Formen, chemisch definiert, diagnostiziert, durchforscht. Diabetes, die erste Krankheit, die nicht nur individuell, sondern *gruppenmäßig* diagnostiziert oder ausgeschlossen wurde und noch wird, werden muß, denn der Urin *jedes* Patienten wird pflichtgemäß auf Zucker geprüft. Jahrzehntlang bildete Diät, wirksam, aber drückend, auf chemischer Grundlage (nach Kalorien, KH, Eiweiß, Fett), Grundlage der Diabetes-Behandlung. Diese Bilanztherapie erforderte bescheidene chemische Kenntnisse, gab aber doch signifikante Erfolge bei drückenden Vorschriften. ALLEN, der eine besonders mühsame Diät ausgearbeitet hatte, meinte beim Tode einer dieser Diät unterworfenen Patientin: “She died, but she died sugar-free.”

Erst die *Mikromethoden* ab etwa 1911 erlaubten Einblick in das physiologische Verhalten des Blutzuckers. Statt 200 g Blut genügte nun 0,1 g für eine Bestimmung. Das erlaubte, die Glucose auf ihren ersten Schritten nach der Resorption zu verfolgen. Die bekannte Blutzuckerkurve nach Einnahme von nur 20 g Glucose, von STAUB und dem Sprechenden *zu unserem Erstaunen gefunden*, ist längst Selbstverständlichkeit geworden, speziell in der Doppelbelastung (Abb. 3). *Insulin* bringt 1921 Erlösung für die Patienten. Auf rasche, mittlere und lange Wirkungsdauer eingestellt, *erleichtert* und *verlängert* es das Leben der Patienten auf sehr *lange Sicht*. Die erste Patientin, die wir mit Insulin 1923, 13jährig aus dem Coma brachten, ist heute, nach 45 Jahren, unter Insulin wohlauf. Für ältere Patienten bedeuten die oralen und nach ganz anderen Prinzipien wirkenden Mittel (aus der Gruppe der Sulfonamide) oft sehr große Erleichterung.

Viele Diabetes-Probleme wurden dank dem Insulin gelöst. Eine Blutzuckerkurve aus dem Jahre 1921, mit Insulin von GUGGENHEIM, Labor Hoffmann-La Roche, gewonnen, zeigt die Rückwirkungen von 20 g Glucose in der Norm und bei Diabetes unter Insulin-Wirkung.

Sie wissen, daß die Abgabe von Zucker ans Blut als erstes Beispiel der «Inneren Sekretion» aufgefaßt wird. Eine Reminiszenz: Im Labor von Professor Guye machte ich mit als Hilfsdemonstrator (1907). Professor Schidlof, Physiker durch und

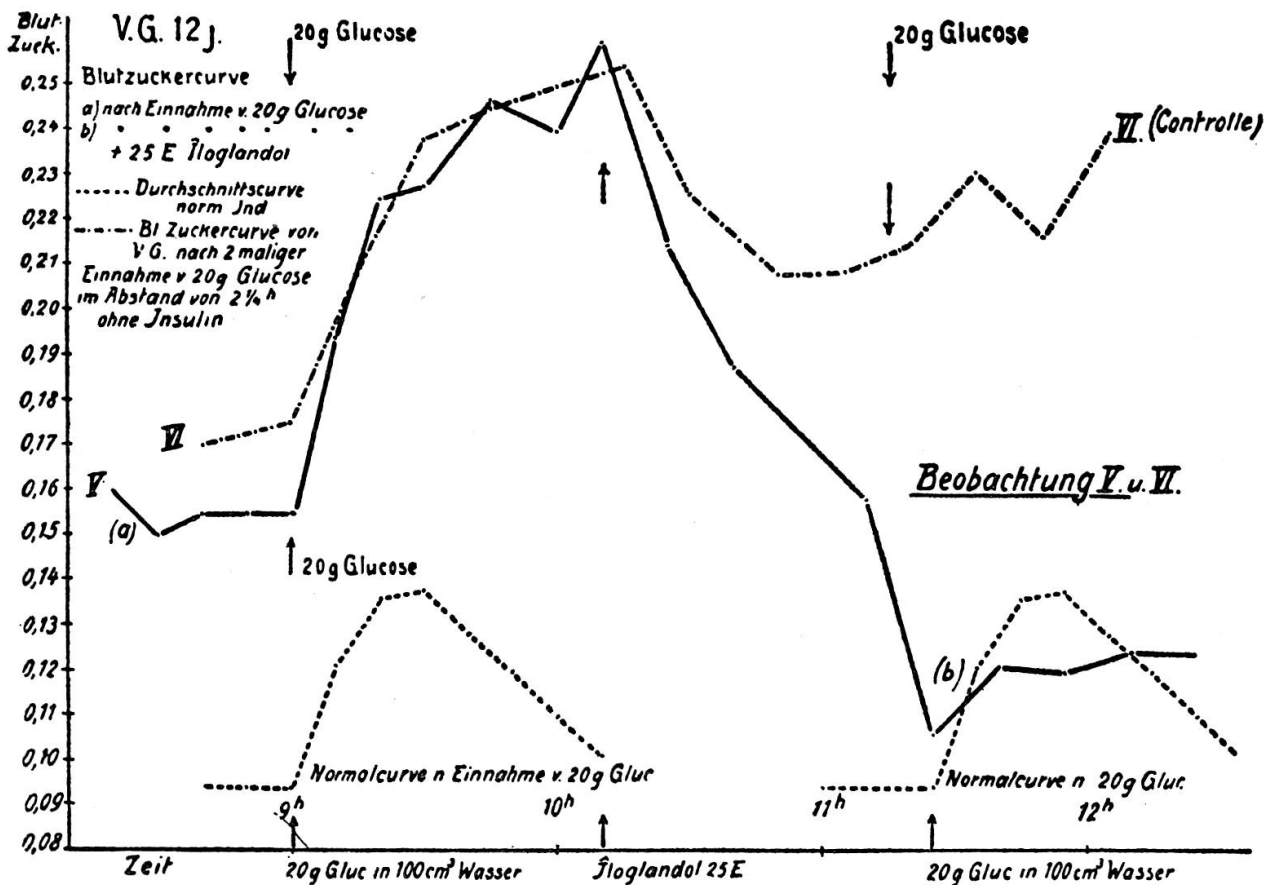


Abb. 3. Erste Wirkungskurven von Insulin bei Diabetes, verglichen mit Normalkurven nach STAUB-LÖFFLER (1923)

durch, meinte eines Tages: «Machen Sie Physik, was wollen Sie mit der unexakten Chemie und gar mit der Eiweißchemie? avec ces petites cochonneries?» Ausdruck der Scheu vor dem *kolloidalen* Zustand. Heute ist, wie erwähnt, «la plus petite» derselben als erstes Proteinmolekül strukturell aufgeklärt und synthetisch dargestellt worden, das kleinste Protein als Doppelkette eines 21- und eines 50gliedrigen Polypeptids, jetzt auch 1965 in «*automatischer Trockensynthese*» in einer Prozedur von 5000 Arbeitsgängen (MERRYFIELD)!

Im *Glucagon* wurde ein zweites Inselhormon, Peptid aus 29 Aminosäuren, gewonnen, Produkt der A-Zellen der *Inselschalen*. Je nach den Bedingungen ist es Antagonist oder Synergist des Insulins als «*Hungerhormon*» (WEINGES), das die Abgabe von

Glucose aus den Leberzellen ins Blut regelt, einen Vorgang, der schon von CLAUDE BERNARD postuliert worden war. Nach ihm sind beim Diabetes in der Leberzelle das aufbauende und das abbauende Agens nicht mehr richtig getrennt. Glucagon selbst ist aber offenkundig ohne Bedeutung für den Diabetes.

Vor fünfzig Jahren lag die Entdeckung des Insulins in der Luft, sie war uns klar geworden an Versuchen an der überlebenden Leber pankreatektomierter Hunde im Laboratorium von Franz Hofmeister (mit BARRENSCHEN). Die Theorie stand der Forschung entgegen. Mein Chef meinte, fast strafend: Sie halten fälschlicherweise den Pancreas für eine «Vorratsdrüse», und ARTHUR STOLL mit seinen schönen Methoden der Isolierung von Naturstoffen, wie Chlorophyll, schreckte als Chemiker doch vor dem allzu kolloidalen und sich selbst so rasch verdauenden Pancreas zurück, so daß wir verzichten mußten.

Im Zusammenhang mit dem Insulin muß heute des Zinks gedacht werden. Die Bedeutung dieses Spurenelementes in diesem Sektor ist noch nicht geklärt, trotz eingehender Forschung. Daß Zink für die Funktion der Carbo-Anhydrasen zur Erleichterung der Kohlensäureabgabe bei der Atmung große Bedeutung hat, zeigt, daß dieser Vorgang nicht ausschließlich physikalischer Natur ist.

Die Erweiterung des optischen Auflösungsvermögens dank dem Elektronenmikroskop um drei Zehnerpotenzen hat die Sichtbarmachung an die Grenze der Makromoleküle gerückt. Die Molekularbiologie hat zur Molekularpathologie geführt und eröffnet die Wege zur *Molekularmedizin*.

Isotopen vermitteln Einblicke ins Gefüge der Atome und deren Bahnen im Ablauf des Stoffwechsels. Dazu ein Streiflicht auf die *Gicht*: GARROD brachte die Gicht in Beziehung zum erhöhten Spiegel der Harnsäure im Blut und deren Ablagerung in den Geweben. Seit Jahrhunderten bekannt, gefürchtet und verspottet, wurde die Gicht auf Wohlleben bezogen. Die Isotopen zeigten aber, daß das Molekül auch aus einfachsten Bausteinen, wie Ameisensäure, Glykokoll, Kohlensäure und Ammoniak, im Körper synthetisiert werden kann und nicht nur im Aufbau von Nucleinsäuren und von außen zugeführten Nucleoproteiden entsteht. Als *allergische Manifestation* gehorcht der Gichtanfall nicht mehr den Gesetzen der Stöchiometrie (Abb.4).

Wenn BUNGE erklärte, die Ernährung dürfe nicht nur vom Standpunkt des Bilanzstoffwechsels aus betrachtet werden, denn die Nahrung enthalte zweifellos noch *unbekannte, aber lebenswichtige* Substanzen, und er konnte zeigen, daß kalorisch genügend ernährte junge Ratten eigenartige Defekte an den Zähnen aufwiesen.

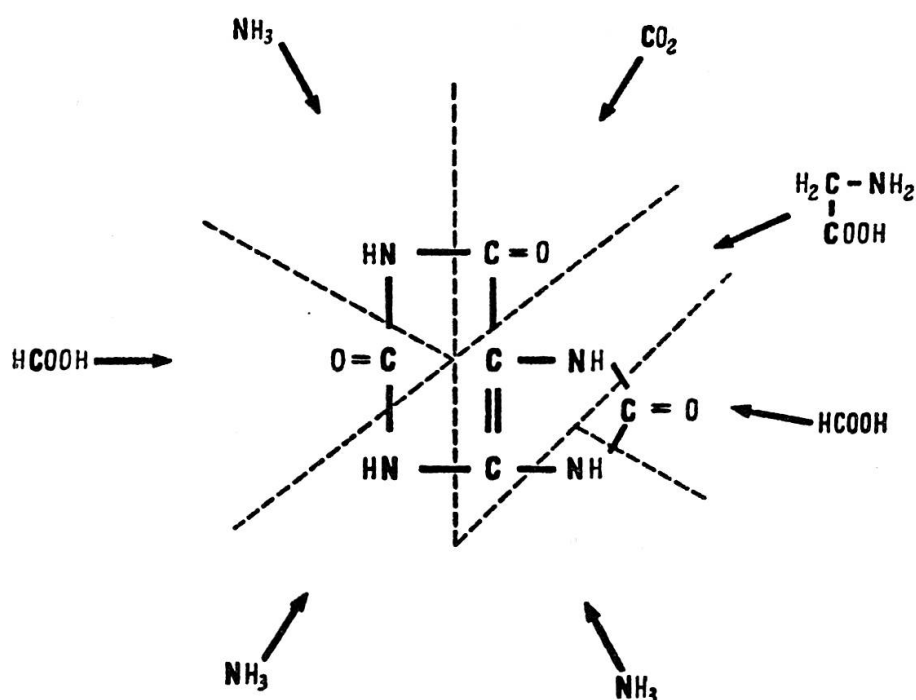


Abb. 4. Biologische Synthese der Harnsäure aus einfachen N- nach C-haltigen Verbindungen, W. LÖFFLER und F. KOLLER, Gicht, *Handbuch Innere Medizin*, Springer, 1954

Andererseits war ein direkter Nachweis solcher Stoffe überaus schwierig. Auch im Hofmeisterschen Institut (1911/13), woselbst der intermediäre Stoffwechsel besonders studiert wurde und man im Anschluß an FUNK den Vitaminen auf der Spur war, zeigten sich große Schwierigkeiten in der Isolierung solcher Substanzen. Es gelang leicht, Tauben, die mit geschältem, sehr gründlich gewaschenem Reis gefüttert wurden, eine Mangel-Polyneuritis zu erzeugen und diese durch Extrakte aus Reisspelzen rasch zu heilen. Diese Extrakte wurden aber um so weniger wirksam, je weiter die daraus gewonnenen Pikrate der vermuteten entscheidenden Substanzen gereinigt wurden und schöner kristallisierten.

Von den *Vitaminen* erwähnen wir nur die bekannte Tatsache, daß Vitamin D die Rachitis zum Verschwinden gebracht hat, einst eine Crux der Kinder, der Frauen, der Studierenden, die alle die durch die Rachitis erzeugten Beckenformen sich merken mußten, eine heute fast sagenhaft gewordene Krankheit.

Vitamin B₁₂, erstaunlicherweise mit *Kobalt* in seinem Molekül, ermöglicht in komplizierter Wechselwirkung Reifung und Austritt der roten Blutkörperchen aus dem Knochenmark. Tritt dieser Mechanismus nicht ein, so entwickelt sich die schwere Anämie, die *BIERMER* vor hundert Jahren in Zürich entdeckte und die heute mit 2 Y durchschnittlich pro Tag vollständig in Schach gehalten werden kann, während sie früher, mit Sicherheit in etwa vier Jahren zum Tode führend, «*Perniciosa*» genannt worden war.

Von den *Aminosäuren*: sie wurden meist als pharmako-dynamisch harmlose Eiweißbausteine gewertet, ohne Verdacht auf pathogene Eigenschaften. Heute kann man einer ganzen Reihe von Aminosäuren gut definierte Krankheitsbilder zuordnen oder vice versa. Das sind die “*inborn errors of metabolism*,” wie *GARROD* es anthropomorph, aber treffend formuliert hat.

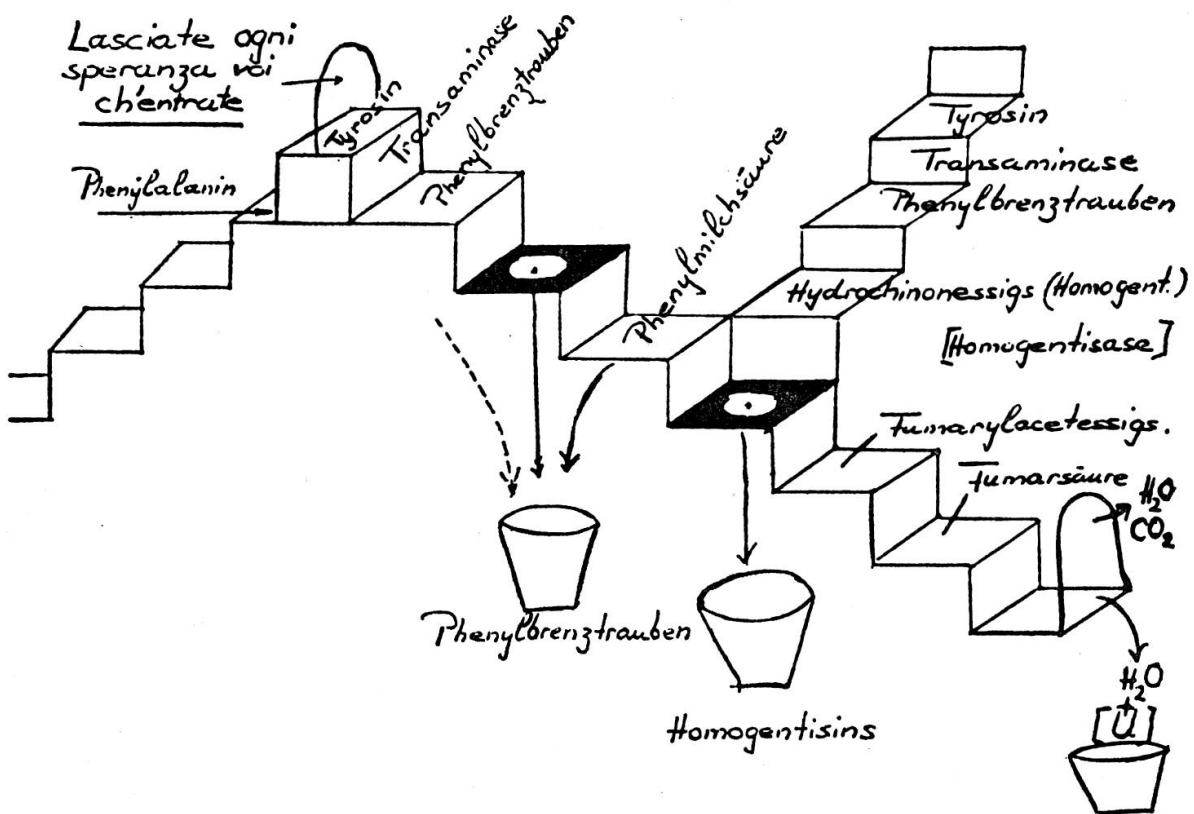


Abb. 5. Schema der Reaktionsfolge und deren Unterbrechung auf Stufen, für die das spezifische Enzym fehlt. W. LÖFFLER, *Bull. Akad. med. Wiss.* 17 (1961) Fasc. 5

Am ältesten bekannt ist die *Alkaptonurie*, Störung im Abbau des Tyrosins auf Grund des Fehlens des entsprechenden Ferments, charakterisiert durch den stark nachdunkelnden, schon in der Kälte *reduzierenden* Urin durch *Hydrochinon-Essigsäure*. Ein *Alkaptonuriker*, an dem NEUBAUER um 1910 etwa seine schönen Forschungen über den intermediären Abbau aromatischer Aminosäuren gemacht hat, bereiste zwecks Demonstration die verschiedensten Kliniken, so daß einmal versehentlich eine Zunahme dieser seltenen Krankheit gemeldet wurde (Abb. 5).

Von A. GIGON hatten wir an der Basler Klinik einige hundert Flaschen sorgfältig abgezogenen und konservierten Alkapton-Urins erhalten. Daraus ließen sich große Mengen des Bleisalzes nach Garrods Methode gewinnen; aber mit dem Endprodukt ließ sich nichts weiteres machen.

Als VAN SLYKE seine einfache Methode der Aminostickstoffbestimmung ausgearbeitet hatte, suchten wir bei einer größeren Zahl von Patienten nach vermehrter Aminostickstoffausscheidung, vergeblich (vgl. LÖFFLER und GEROK, 1955). Die Störungen gehören eben funktionsgemäß dem Neugeborenen- und Kleinkindesalter an. Häufig und eingreifend, darum wichtiger ist die Störung des *Phenylalaninabbaus*. Sie führt zum Bild der *Phenylpyruwischen Idiotie*. Diese Stoffwechselanomalie wurde schon 1909 von Garrod beschrieben. Rechtzeitig entdeckt, kann der schwere Entwicklungsschaden des Gehirns durch *Ausschaltung von Phenylalanin aus der Nahrung hintan gehalten werden*. Deshalb werden heute in der Schweiz *alle* Neugeborenen getestet: Ausbeute etwa zehn Fälle pro Jahr, aber zehnmal Rettung vor Idiotie auf Grund dieser Gruppenmaßnahme (Abb. 6).

Störungen im Abbau von *Leucin*, *Isoleucin*, *Valin* sind weniger gefährlich. Es ist die «Ahornsirupkrankheit» (Maple-tree), so genannt wegen des Uringeruchs dieser Patienten.

Auch für *Arginin* besteht eine Abbaustörung, mit schwerem *cerebralen Schaden* und eigenartigen Erscheinungen:

Sie wissen, die Harnstoffsynthese im Organismus geht über *Arginin*. Eine Störung dieses besonders lebenswichtigen Abbauweges zum *Harnstoff* ist nicht *bekannt* und auch nicht zu erwarten. Der Harnstoff ist ein so wichtiges Endprodukt, daß man sagen kann, *der Mensch stirbt nicht, weil die Harnstoffbildung aufhört, sondern die Harnstoffbildung hört auf, weil er stirbt*.

Wir hatten bei Hofmeister die Harnstoffbildung aus Aminosäuren und Amininen an der überlebenden Leber verfolgt und nach einem einfachen chemischen Vorgang der

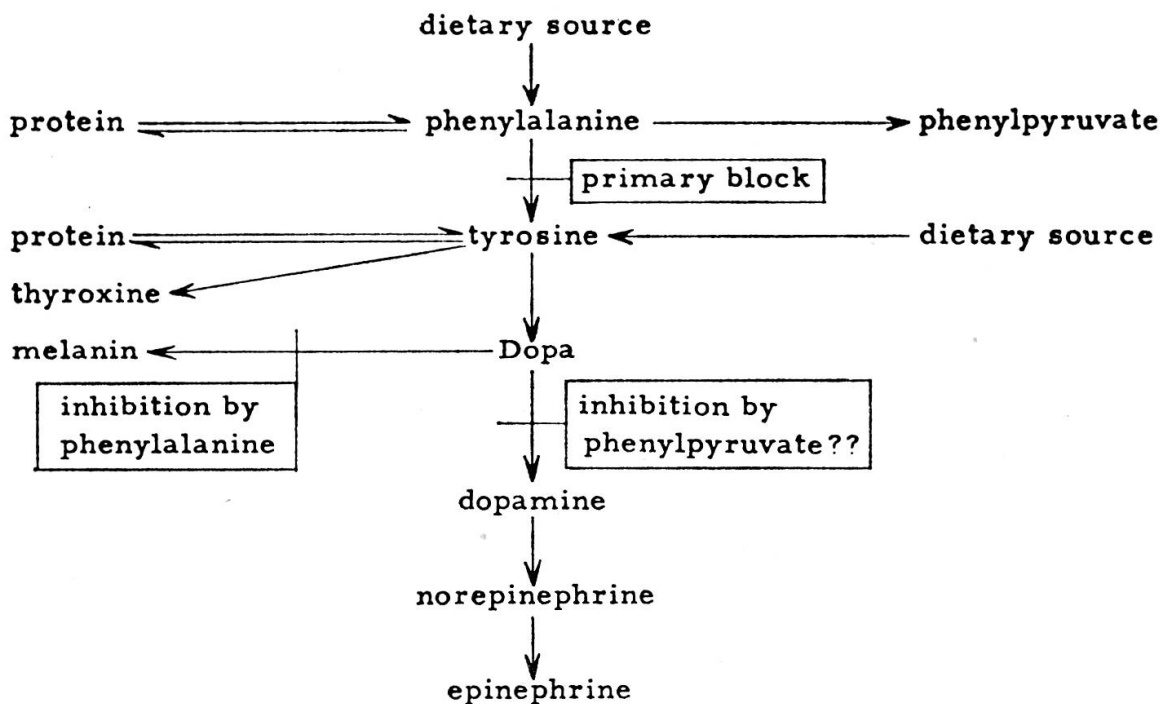


Abb. 6. Inhibition des Phenylalanin-Abbaus (Phenylpyruvische Idiotie), W. KALOW, *Pharmacogenetics*, S.168, Saunders Co., Philadelphia 1962

Umwandlung von abgespaltenem Ammoniak im Harnstoff gesucht, aber nicht gefunden.

Unsere Schlußfolgerung «Harnstoff ist entgiftetes Ammoniak» besteht zu Recht. Diese Entgiftung geht jedoch den *scheinbar* großen «Umweg» über Ornithin, Citrullin, Arginin.

Die Arbeiten von KREBS klärten diesen sehr komplizierten Weg auf. Diese Arbeiten zeigen den der Thermodynamik (Energetik) gerechten Umweg, den heute sogenannten Krebszyklus (Abb. 7).

Kleine Reminiszenz: Krebs, wissenschaftlicher Assistent von Tannhauser, dem Internisten, Freiburg im Breisgau, mußte das Dritte Reich verlassen. Wir luden ihn nach Zürich ein. Staatsgelder für die Besoldung waren nicht erhältlich. Der Direktor des Bankvereins Zürich, Armand Dreyfus, den wir um Subvention angehen, stellt nur eine Frage: «Zukunft? – Keine Zukunft?» Antwort: «Große Zukunft.» Dreyfus: «Ich übernehme die Besoldung für fünf Jahre.» Krebs setzt im Labor der medi-

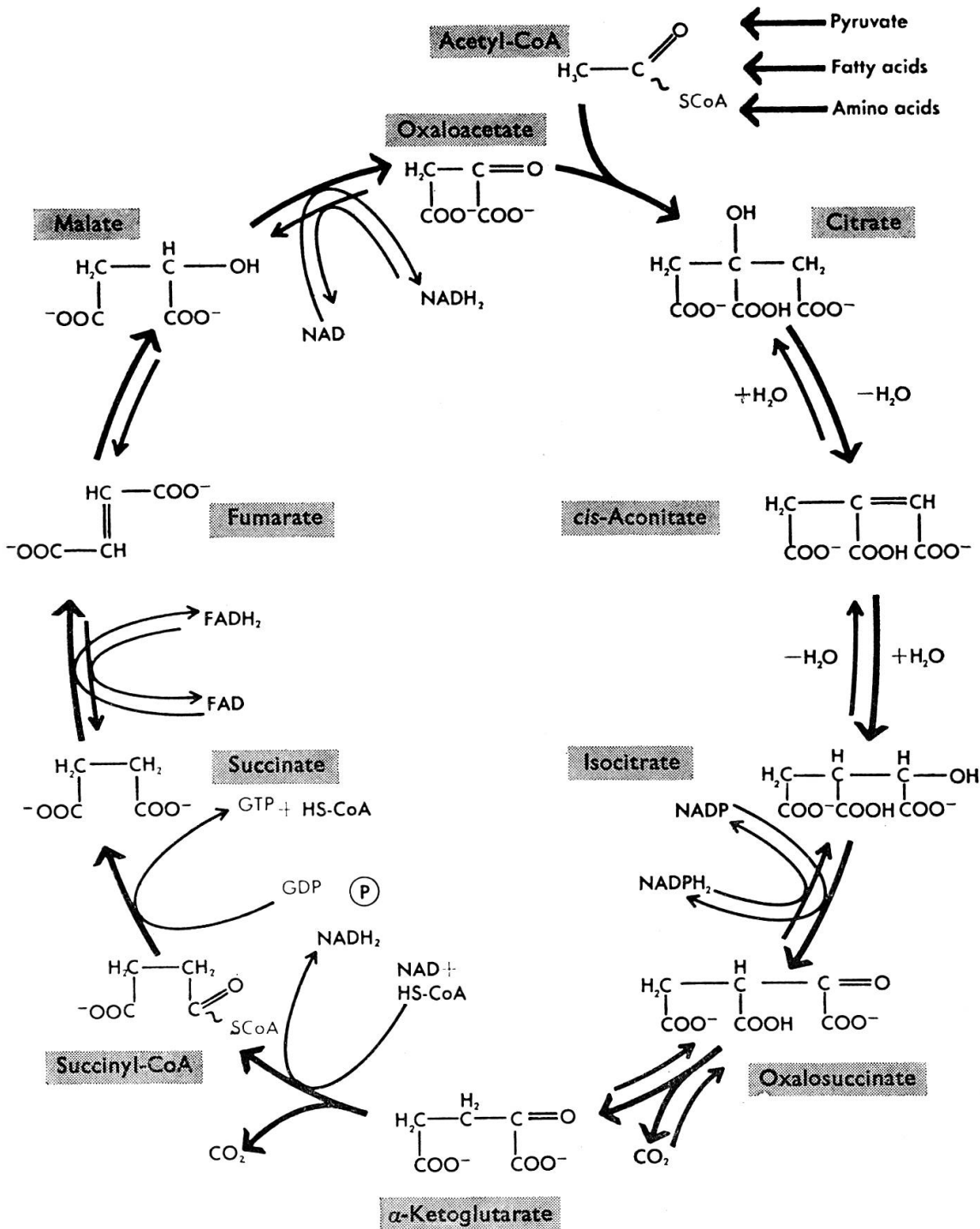


Abb. 7. The citric acid cycle (often called the Krebs cycle). Nach J. D. WATSON, *Molecular Biology of the Gene*, Benjamin, New York 1965

zinischen Poliklinik seine Forschungen fort. Nach vier Wochen kommt ein Ruf nach Cambridge. Nach wenigen Jahren erhielt Krebs den Nobelpreis für Biochemie. Das von B. Bloch seinerzeit eingerichtete ausgezeichnete Laboratorium ist heute Magazin! Auch ein Krebszyklus. Es ist von Übel, wenn ein Land seine geistige Elite aussetzt. Und nun die hochmolekularen Eiweißkörper: Sie sind strukturell noch nicht, vielleicht noch lange nicht voll aufgeklärt. Aber auch die jetzige Unterteilung durch die Elektrophorese vermittelt tiefgehende klinische Einblicke, dank typischen Veränderungen unter krankhaften Bedingungen. Diese Dysproteinämien sind Indikatoren für bestimmte Krankheitsgruppen, für allgemeine Veränderungen, sind aber nicht für bestimmte Krankheitseinheiten charakteristisch. Als Beispiel normales Elektrophorese-diagramm, daneben Diagramm einer chronischen Entzündung überhaupt = Tbc. Von besonderem Interesse ist die Gamma-Fraktion im Blutplasma geworden, u. a. als Ausdruck chronischer Entzündung. Daneben andere Eiweißreaktionen, wie Senkungsreaktion, die Cd-Reaktion (WUNDERLY-WUHRMANN) (Abb. 8), Takata, Takata-Flockung, die Cd-Reaktion (WUNDERLY-WUHRMANN) (Abb. 8), Takata,

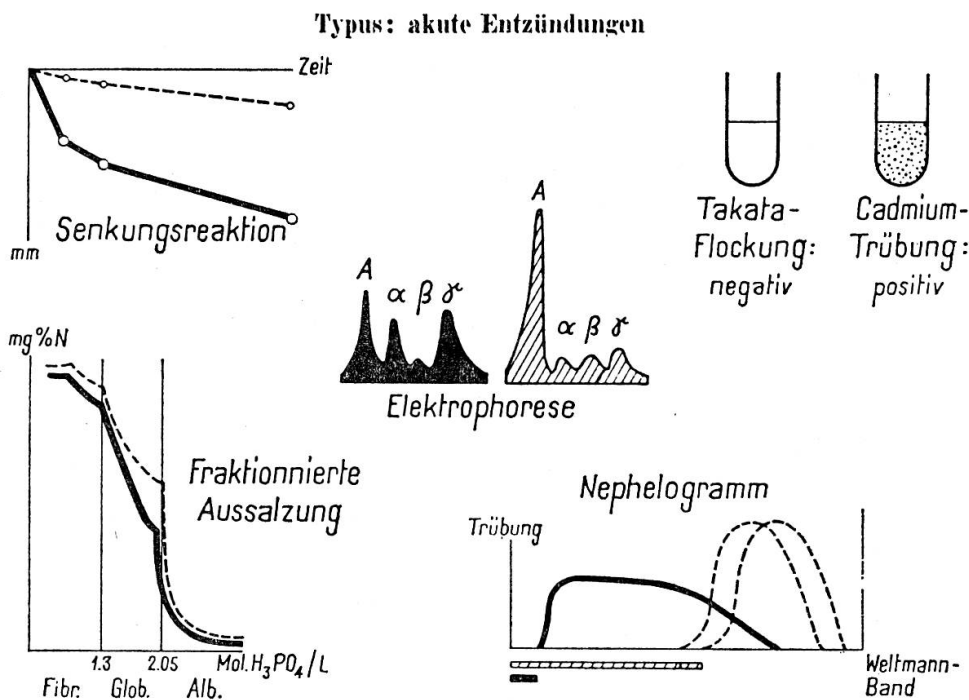


Abb. 8. Reaktionskonstellation: Typus der akuten Entzündung am Beispiel der Pneumonie. Aus F. WUHRMANN und CH. WUNDERLY, *Die Bluteiweißkörper des Menschen*, S. 148, Schwabe, Basel 1947

Weltmann. Die Gamma-Fraktion enthält die Antikörper, ist aber nicht damit identisch, ihr Fehlen charakterisiert das Antikörpermangelsyndrom (Barrandun). Ein typisches Beispiel bietet ein Fall von schwerer Pneumokokkenmeningitis: Der Patient erleidet trotz intensiver antibiotischer Behandlung zwölf schwere Schübe. Die Liquor-Pleocytose erreicht 20000/3. Jeder einzelne Schub kann durch Antibiotika weitgehend gemildert werden. Kaum aber wird damit ausgesetzt, tritt die Meningitis wieder in unverminderter Stärke in Erscheinung. Das Plasma zeigt einen vollständigen Mangel an Gamma-Globulinen (Abb. 9). Es fehlt also der Bestandteil, der dem Körper die Abwehrmöglichkeit gegen den Infekt einschließt. Es heißt hier: Medicus curat (den Anfall) ac natura sanare non potest.

Ein Wort über die Bedeutung der Enzyme in der Nosologie: Längst bekannt sind Störungen in den Verdauungsenzymen, vor allem des Pancreas, z.B. der Amylase-übergang in den Urin (Wohlgemuth) beim Übergang von Pancreassekret in die Blutbahn.

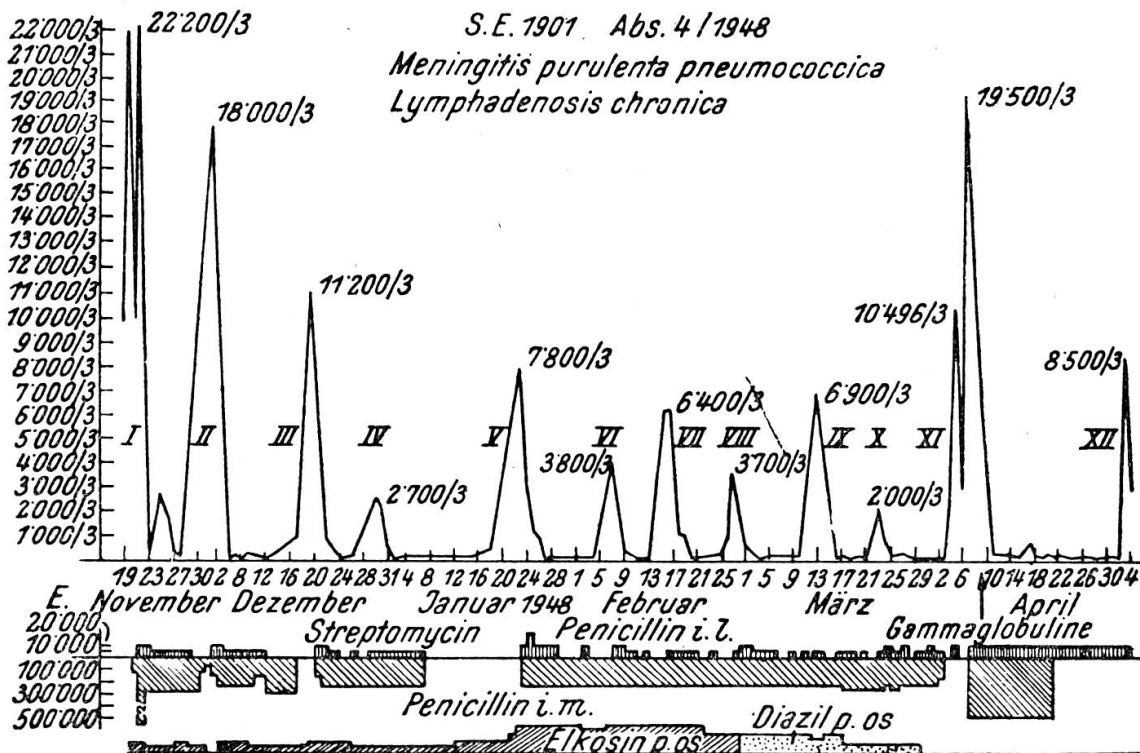


Abb. 9. W. LÖFFLER, Skoda im Wendepunkt der Medizin, Wien. klin. Wschr., Springer, Wien 1951

Immer wichtiger wird die zelluläre *Enzymchemie* (vgl. Einleitung) unter den verschiedensten krankhaften Verhältnissen. Die Hälfte der Zellproteine sind, wie erwähnt, Enzyme. Als typisches Beispiel der diagnostischen Verwertung erwähnen wir den stark erhöhten Übergang von Transaminasen und einer ganzen Reihe von weiteren Gewebe-Enzymen in die Blutbahn beim Herzinfarkt. Diese Enzymbestimmungen, besonders auch fortlaufende, vereinfachen und präzisieren Diagnostik und Prognose (Abb. 10 und Abb. 11).

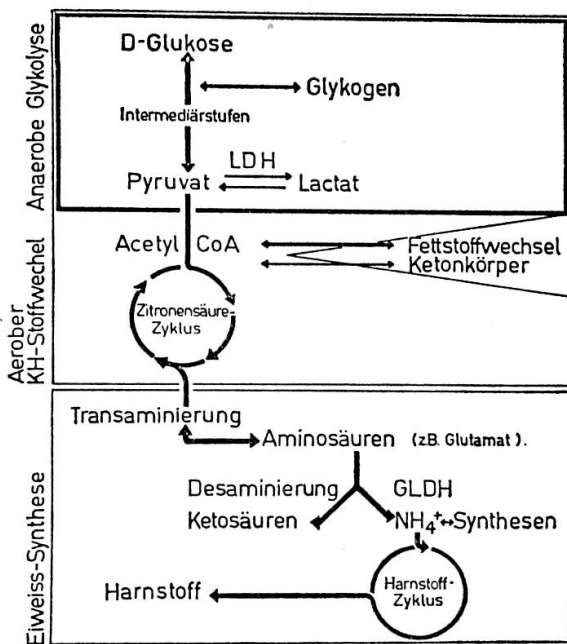


Abb. 10. Stellung der Transaminasen im Gesamtstoffwechsel. Beziehungen zu Citronensäure und zum Harnstoffzyklus (nach G. W. FORSTER, Zürich 1967, Habilitationsschrift)

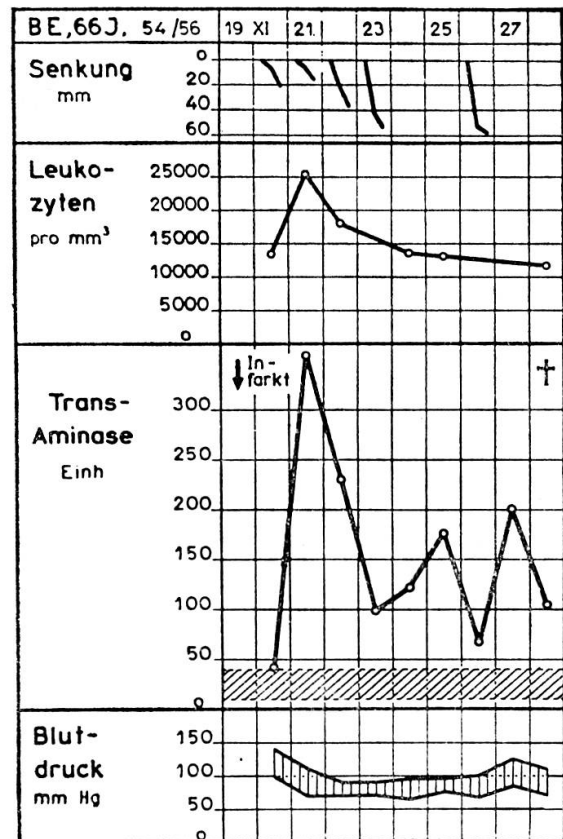


Abb. 11. Nachinfarkte führen zu einem erneuten Anstieg der SGOT-Werte als Zeichen der fortschreitenden Herzmuskelinfarzierung. Nach CH. WEISSMANN, *Bedeutung der Transaminasen*, Inauguraldissertation Zürich, S. 9, Schwabe, Basel 1959

Aus einer Läsion, nicht größer als 1 g Myocard, ergießen sich die Enzyme in die Blutbahn. Schon nach fünf Stunden ist der Anstieg erheblich und folgt dem Krank-

heitsverlauf in *auffallender Parallelität*. Diese Verlaufskurve vermittelt Hinweise über Bestehen, Intensität, Verlauf, Dauer und damit Prognose des Herzschadens. Auch zahlreiche andere Enzyme treten gleichzeitig in verschiedener Mischung und Quantität ins Blut über und folgen der Dynamik des Krankheitsgeschehens. Sie sind zum Teil wie die *Kreatinkinase* in 100% der Fälle positiv, während die Transaminase immerhin 96 bis 97% erfaßt. Klinisch gilt: wenn die Reaktion negativ ist, liegt kein Infarkt vor.

Rätselhaft bleibt die Koordination der Enzymwirkungen innerhalb der Zelle in der Norm und unter pathologischen Bedingungen. Klinisch wird gefragt: Wie kommt es zur Wundheilung? wie zum *Aufhören der Zellproliferation, sobald die Wunde «geheilt» ist?* wie zur bösartigen Geschwulst? d. h. wie zum rücksichtslosen Daraufloswachsen der Zellen in bösartigen, neoplastischen Entwicklungen?

Forschungen, angeregt durch eine häufige, besonders auch häufiger erkannte Krankheiten des Blutes haben die Gerinnungsforschung mächtig angeregt, mit dem Resultat der überaus wichtigen Antikoagulantientherapie (F. Koller).

Chemisch allerdings noch nicht vollständig aufgeklärt sind die *Gerinnungsfaktoren* bzw. *Proteine*, die das Blut intravasal flüssig erhalten, es aber bei einer Verletzung von Gefäßen bzw. Geweben unverzüglich zur Gerinnung bringen. Mindestens neun Gerinnungsfaktoren + Calcium, d. h. entsprechend viele Gerinnungsstufen, sind charakterisiert.

Die Bedeutung dieser Erkenntnisse für Prophylaxe und Therapie kann gar nicht überschätzt werden. Sie haben zusammen mit den Antibiotics nicht nur den Aufstieg der Chirurgie ermöglicht, sondern auch überhaupt die Schrecken der Thrombose und Embolie sehr wesentlich vermindert. Das Vitamin K, Konakion, dem Guggenheim besondere Aufmerksamkeit geschenkt hat, erlaubt bei allzu tiefem therapeutischen Absinken des Prothrombins, sehr rasch die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zur Norm zurückzubringen.

Noch ein Wort über das so wichtige *klinisch-chemische Kapitel der Entwicklung und Einführung neuer Heilmittel*:

Die Schwierigkeiten in der Schaffung neuer Medikamente werden nicht nur im Publikum, sondern manchmal auch von Ärzten unterschätzt. Trotz ihrer Überzahl, über die man schon seit weit mehr als hundert Jahren bitter klagt (Pfeuffer, 1840!) oder wohl gerade deswegen sind *neue Mittel notwendig*. Sulfonamide (Abb. 12) und Bakteriostatika, zusammengefaßt als Antibiotika, bedeuten die größte Leistung der

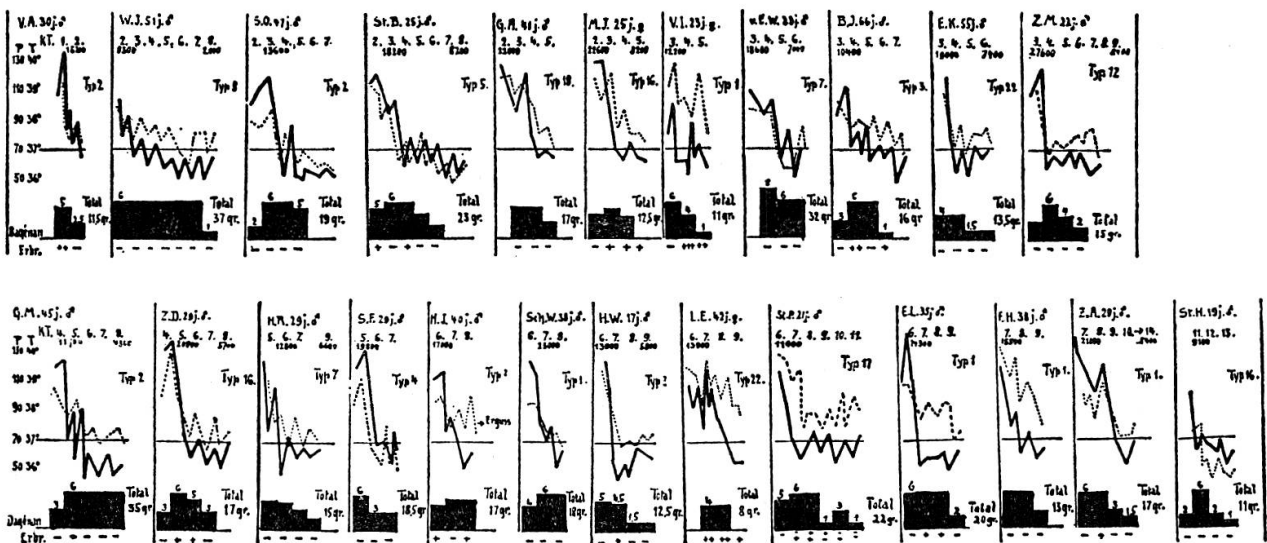


Abb. 12. Temperaturverlauf und Pulsfrequenz bei 24 mit Dagenan behandelten lobären Pneumonien, W. LÖFFLER, R. HEGGLIN und C. MAIER, *Helv. Med. Acta* 6 (1939) Heft 5, Schwabe, Basel

letzten dreißig Jahre. Antibiotika blockieren den Stoffwechsel vieler Krankheitserreger und ermöglichen damit dem Organismus, mit dem «Rest» der Erreger fertig zu werden. Als Bild für den Mechanismus einer Blockierung zum propädeutischen diene das Bild: Ein Arzt heiße Fischer. Er kann im Telefonbuch nicht gefunden werden, weil er sich Vischer schreibt. Das V blockiert im Verzeichnis das F. Das Bild soll nicht mehr sein als ein Hinweis. GOLL, Professor der Medizin in Zürich, Entdecker der Hinterstränge des Rückenmarks (um 1870), die seinen Namen tragen, pflegte, als Examinator, wenn ein Kandidat bei Herzkrankheiten zwar die Digitalis empfahl, auch wußte, *wie viel* individuell zu geben war, nicht aber, *wie* es wirkte, begütigend zu sagen: «Item, es hilft.» So möge man sich bei manchen modernen Medikamenten auch dabei bescheiden. – *Beispiel*: Ein Blick auf die Formeln der Tuberkulostatika zeigt, daß grundsätzlich bei ganz «neuen» Molekülen weder die Haupt- noch die Nebenwirkungen vorausgesagt werden können. Mehrere Bakteriostatika sind notwendig, um der Entstehung resistenter Bazillenstämme (jeder Art) vorzubeugen. Für Tuberkulose stehen zur Zeit die «großen» PAS (Aminosalicylsäure), Streptomycin, INH (Iso-Nicotinylhydrazid), Myambutol zur Verfügung. Gemeinsam ist ihnen die Hemmung der Krankheitserreger aber nach offenkundig unterschiedlichen Mechanismen bzw. Angriffspunkten und bei sehr ungleichen Nebenwirkungen. Wenn PAS

nicht selten Übelkeit macht, also öfter unangenehm ist, so bleibt dies erträglich. Für Streptomycin sind Schwindel, Vestibularis-, eventuell Acusticus-Störungen, proportional der verabfolgten Menge. Die Nebenwirkung ist also durch Dosierung weitgehend zu beherrschen. Die neurologischen Symptome des INH sind einerseits dosisabhängig, andererseits individuell, ja familiär hereditär bezüglich Schwellenwert weitgehend mitbestimmt. In beiden Situationen handelt es sich um rasch vorübergehende Schädigung. *Myambutol* als das jüngste der zur Zeit hochwirksamen Mittel ist noch in der «*Unschuldperiode*» (Eichholtz).

Analogien finden sich, wenn auch oft weniger drastisch bei vielen andern hochwirksamen Medikamenten. *Jedes neue* Mittel durchläuft eine solche Periode der *Unschuld*, d.h. man beobachtet, schätzt (und überschätzt manchmal) seine Hauptwirkung. *Nebenwirkungen*, vielgestaltiger und oft individuell verschieden, kommen erst im Laufe der Zeit, nach ausgiebiger Verwendung in der Praxis nach einem halben bis ein, bis zwei Jahren und *oft noch später zur Kenntnis*. Die Chemie ist in der Entscheidung der einschlägigen Probleme überfragt. Sowohl Haupt- wie Nebenwirkungen hängen keineswegs nur von der chemischen Struktur der Pharmaka ab. Man weiß z.B., daß *Pyridoxin*, *Vitamin B₆*, die Nebenwirkungen von *Rimifon* hintanhält. Einerseits sind die Nebenwirkungen bis zu einem gewissen Grad dosisabhängig, andererseits hat sich gezeigt, daß sich bezüglich *Rimifon* die Menschen in zwei Gruppen unterteilen lassen; solche, die langsam ausscheiden, langsam acetylieren, den Blutspiegel daher längerdauernd hochhalten, und solche, die rasch ausscheiden und dadurch nur relativ niedrigen Blutspiegel erreichen. In Gruppe 1 finden sich viel *häufiger neurologische* Störungen bei wahrscheinlich besserer Hauptwirkung; in Gruppe 2 viel seltener, aber mit weniger guter Hauptwirkung.

Am Symposium über Embryopathie und Teratogenese der Akademie 1963 der medizinischen Wissenschaften in Basel erklärte ein junger Forscher, in kurzem werde man aus der chemischen Konstitution allein Wirkung und Nebenwirkung eines Medikamentes ableiten können. Der Votant, der wohl allzu beeindruckt durch die Molekularbiologie war, fand sehr wenig Zustimmung. Er hatte ihre Entwicklungsgeschwindigkeit doch überschätzt. Zur Zeit ist dies nicht möglich, wie schon ein Blick auf die Formeln der vier hochwirksamen Tuberkulostatika zeigt.

Aus dem Gesagten ergibt sich die *Bestätigung* des alten Satzes, daß jede wirksame, neue Therapie über Schwierigkeiten, ja Unglücksfälle geht, auch heute noch, weil aus der Konstitution allein und auch aus den Tierversuchen *Nebenwirkungen* bei Men-

schen nicht abgelesen werden können, besonders solche in Gebieten, die von der Hauptwirkung weit abliegen.

Zur Zeit geht in Deutschland der große *Contergan-, Thalidomid-, Softenon-Prozeß* (identische Substanzen). Als ausgezeichnetes Schlafmittel eingeführt, mit sehr rasch ansteigender und ausgedehnter großer Anwendung, erwies sich das Mittel als *gefahrlos* bezüglich *akuter* Vergiftung, also *akuter Unglücksfälle, vor allem also ohne Suiziderfolg*, was für ein Schlafmittel einen großen Vorteil bedeutet.

In der Folgezeit wurden dem Contergan drei Gruppen von Nebenwirkungen zur Last gelegt: zwei gefährliche, um die jetzt der Prozeß geht, und eine günstige:

Contergan ist bis jetzt, als zufällige Entdeckung dieser Nebenwirkung, das einzige Medikament, das die schweren akuten Zustände bei Lepra sehr günstig beeinflußt. Die dem Mittel zur Last gelegten gefährlichen Nebenwirkungen: Embryopathien: bei Einnahme in der 3. bis 7. Woche der Gravidität mit Mißbildungen, diese aber *nicht obligat* eintretend. Neuritiden: bei langem Gebrauch. Sie werden zur Zeit aber ebenfalls mit guten Gründen bestritten.

Die Frage nach den tatsächlichen gefährlichen Nebenwirkungen ist deswegen schwer zu entscheiden, weil sehr oft auch andere Medikamente und andere krankhafte Zustände, die oft nicht ausgeschlossen werden, die sowohl Embryopathien wie auch Neuritiden erzeugen *können*. In der Genese der Neuritiden sind zahlreiche somatische und sehr wirksame psychologische Momente zu berücksichtigen, weit außerhalb von Chemie und Pharmakologie, da sie naturgemäß im Bereich der kranken Persönlichkeit liegen, also innerhalb der Eigengesetzlichkeit krankhaften Geschehens.

Ein außerordentlich einfacher Grundsatz aber, *durch lange ärztliche Erfahrung gestützt*, lautet: Der Arzt verordne in der Gravidität so wenige Medikamente wie nur möglich und die Frau *nehme von sich aus überhaupt keine*. Gegen Schlaflosigkeit darf oft als hochwirksam die hier ganz unschädliche Populärpsychotherapie der praktischen Ärzte gewertet werden, die auch ganz außerhalb der Chemie steht und bei der *der Arzt selbst als Pharmakon* oft sehr wirksam ist.

Solche Gesichtspunkte tragen uns oft Mißbilligung, ja Geringschätzung mancher Grundlagenforscher ein; das könne jeder sagen, meinen solche, die nicht begreifen wollen oder können, daß die Heilkunde auch ihre Eigengesetzlichkeiten hat. Die Schuld an Fehlleistungen fällt also nicht allein auf die Tablettenfabrikanten.

Die Beurteilung von Hauptwirkung eines Medikamentes wie auch der Nebenwirkungen beruht auf klinischen Feststellungen, ist *also empirisch*.

Die Freude über unerhörte therapeutische Erfolge mit Sulfonamiden (1936/37) wurde rasch gedämpft durch das *Resistent*werden gewisser Bakterienstämme unter antibiotischer Behandlung. Als besonders zäh erwiesen sich und blieben die Staphylokokken immer wieder gegenüber neuen Antibiotika. Aber auch andere Bakterien, wie Tuberkelbazillen, zeigten grundsätzlich ähnliches Verhalten. Die klinische Vermutung, es handle sich um richtige Anpassung der Bakterien an die Heilmittel, wurde von der klassischen Bakteriologie *zunächst* abgelehnt. Es handle sich, zeigte man, um das *Überleben* einiger weniger *primär* resistenter Bakterienindividuen im Verhältnis 1 : 10⁶ bis 10⁸ in einer Kolonie und die Vermehrung dieses einen, primär resistenten nach dem Untergang der empfindlichen Individuen. Bald wurden aber auch andere, *eigentliche* Schutzmaßnahmen der Bakterien entdeckt, Erkenntnisse, die weit über die Grenzen rein therapeutischer Schwierigkeit hinaus zu allgemein biologischen Problemen führten.

So sind Staphylokokken gegenüber Penicillin resistent geworden durch die Fähigkeit einzelner Individuen *Penicillinase* (Peptidase), durch langsame Gewöhnung aber vielleicht auch durch Mutation. Die Kokken bedürfen zu Penicillinase-Bildung eines bestimmten Gens, eines Gens, das im Individuum bereits vorhanden ist, das aber durch Penicillin erst «geweckt» wird, ein sogenanntes «schlafendes Gen». Eine genetische Veränderung wäre in diesem Fall also nicht notwendig.

AVERY war es 1952 gelungen, den Pneumokokkus Typ 2 R in den Pneumokokkus Typ 3 umzuwandeln. Klinisch heißt das: einen weniger pathogenen Typ in einen hochpathogenen – eine Entdeckung von biologisch grundlegender Bedeutung.

Die weiteren Forschungen beziehen sich aber hauptsächlich auf Coli-Bazillen, *Escherichia Coli*.

Bakterien enthalten (wie alle Lebewesen) *Desoxyribonucleinsäure* als Grundmaterial der Gene, eingeschlossen in ihre Chromatinkörperchen, den Äquivalenten der Chromosomen. Ein Gen kann wohl als funktionelle Einheit für die Erzeugung einer einzigen spezifischen Polypeptidkette bzw. eines Proteinmoleküls dienen. Rekombinationen von ursprünglichen Genbeständen bei Bakterien können nach drei Möglichkeiten erfolgen: Konjugation, Transduktion, Transformation genannt. Eine Bakterienzelle fungiert dabei als Spender, eine andere als Empfänger. Der Spender beschickt die Empfängerzelle mit *einem Teil* seines Chromosomensatzes. «Infiziert» also gewissermaßen den Chromosomensatz des Empfängers (Abb. 13 und Abb. 14, Transduktion).

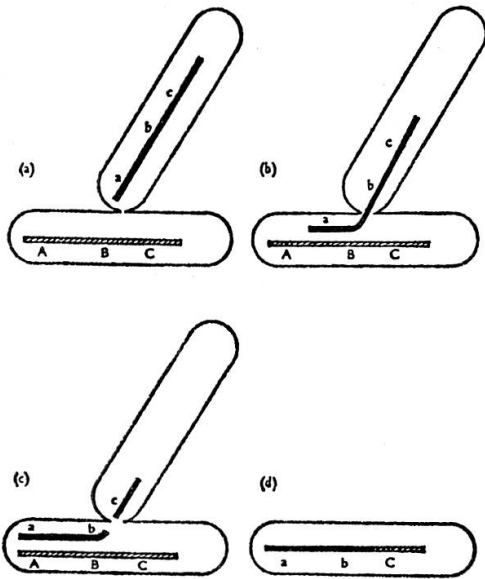


Abb.13. Übertragung (Transfer) von Genen *a b* von einem Spender-Bakterium *a b c* auf ein Empfänger-Bakterium (*A B C*). a) Die zwei Bakterien in Konjugation, (b) das Spender-Chromosom dringt ein, (c) das Spender-Chromosom bricht; (d) Bakterium als Resultat nach Rekombination des Chromatinbestandes und der Vermehrung der Spenderzellen, W. KALOW, l.c., S.10, nach BURTON, 1960)

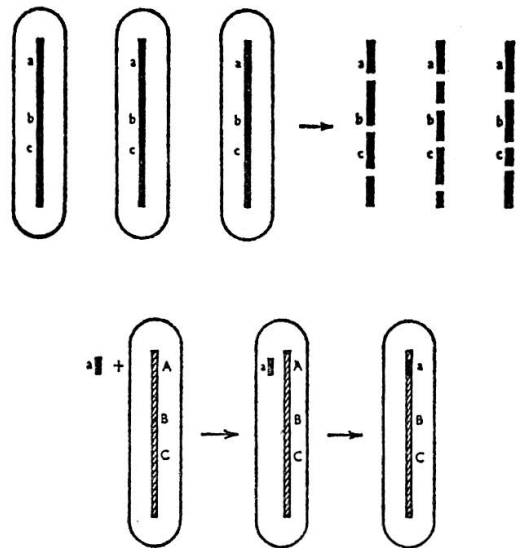


Abb.14. Bakterien-Transformation. Die Fragmentation des Chromosoms und das Freiwerden der transformierenden DNA als Folge der Eröffnung der Zelle. Aufnahme eines Partikels der transformierenden DNA durch das Empfänger-Bakterium und seine sofortige Einverleibung in das Chromosom des Tochterbakteriums, W. KALOW, l.c., S.13, nach BURTON, 1960)

So kann ein Spender das Gen für Threoninsynthese oder für Leucinsynthese oder auch für die Eigenschaft der Säureresistenz in die Chromosomenzelle des Empfängers bringen. Da bei der *Transduktion* die Bakterienzelle die *hereditäre* Resistenz in den Chromosomensatz der Empfängerzelle überträgt, ergibt sich die Erkenntnis, daß die alte Unterscheidung zwischen Infektion und Heredität nicht mehr scharf besteht.

Dieser Vorgang ist also die Übertragung eines bakteriellen Gens etwa mit Hilfe eines Bakteriophagen von der Spenderzelle in die neue Wirtszelle. Bei der grundsätzlich interessantesten *Transformation* handelt es sich um einen ähnlichen Vorgang. Die Übertragung erfolgt nun aber *nicht* mehr durch *lebende* Zellen, sondern durch das *chemische Individuum* Desoxyribonucleinsäure selbst, zellfreie Substanz, gewonnen aus getöteten Bakterien. Die fremde DNA wird also vom Empfänger in seine eigenen Chromosomen aufgenommen. Diese in Wirklichkeit recht komplizierten Vorgänge, bei denen auch etwa mehrere Gene übertragen werden, können nur in ihren Hauptlinien erwähnt werden.

Was den *ionisierenden Strahlen* vorbehalten schien, was lebende Zellen leisten, das können hier also auch *chemische Individuen* vollziehen, solche direkte Eingriffe ins Chromosomengefüge.

Von Interesse für die medizinisch-chemische Forschung ist, daß, wie oft, die Anregung zu so grundlegenden Feststellungen von Krankheiten und von Krankheitserregern ausgegangen sind, eben von der Resistenzbildung und dem Pathogenitätswandel von Krankheitserregern.

Eine andere Anregung im Gebiet der eigentlichen Erbkrankheiten ist gleichfalls von der Medizin ausgegangen. Sie betrifft die längst bekannte, allerdings seltene Krankheit der Sichelzellenanämie, benannt nach der Sichelform der roten Blutkörperchen. Wenn das *Sichel-Gen* in beiden homologen Chromosomen vorhanden ist, kommt es zur schweren Anämie. Wenn nur *ein* Sichel-Gen vorhanden ist und das Allel im homologen Chromosom *normal* ist, bleibt die Anämie *leicht* und die roten Blutkörperchen sind *fast* normal. Dann enthält die eine Hälfte normales und die andere Hälfte Sichelzellenhämoglobin. Die beiden Hämoglobine (Normal- und Sichelzellen-Hämoglobin) sind verschieden in ihrer Struktur und von verschiedener Löslichkeit. – «Jedes spezifische Protein ist bestimmt für das protein-spezifische Gen» (Watson). Die verschieden strukturierten Hämoglobine bedingen verschiedene klinische Bilder einer molekular-biologischen Klinik der Zukunft.

Mit solchen Erkenntnissen sind auch die Probleme der Tumorentstehung und selbst der Tumorbehandlung immer intensiver in den Bereich der Chemie, heute also in den Sektor der *Molekularbiologie*, gelangt. Arbeitshypothesen der Tumorforschung stützen sich auf biochemische *Tatsachen*, besonders die *Sicherheit* der Virusgenese gewisser maligner Tumoren beim Tier, nachdem nun eine scharfe Grenze zwischen Infektion und hereditärer Genese nicht mehr besteht. Außer den ionisierenden Strahlen sind also auch chemisch definierte Substanzen als befähigt erkannt worden,

in das Chromosomen-Gen-Gefüge, zunächst in der Bakterienzelle, einzugreifen. Derartige Eingriffe sind schon lange Zeit von Viren und Phagen bekannt. Eindrückliche Beispiele sind das *Polyoma-Virus* der Maus, ein Desoxyribonucleinsäure-Virus DNA. Die Wirtszelle wird in eine Tumorzelle verwandelt mit unbeschränkter Wachstumstendenz, die auf die Nachbarzellen keinerlei Rücksicht mehr nimmt, indem durch die Infektion das sogenannte «maßlose Molekül» erzeugt wird. Ähnlich wirkt das Virus des *Rous-Sarkoms* des Hühnchens, ein *Ribonucleinsäurevirus* (RNA-Rous). Es bedeutet eine ermutigende Aufforderung an die Forschung, daß die derart umgewandelten Zellen ein spezifisches *Antigen* bilden, das, wie man annimmt, ein Enzym ist, welches aus den Produkten der Polyoma-Desoxy-Ribonucleinsäure hervorgeht. Daß Viren Antigen-Antikörper-Bildung anregen, ist schon von der ältestbekanntesten Viruskrankheit und ihrer Zählung geläufig, den Pocken. Sie zeigen Möglichkeiten der Prophylaxe, zeigen Angriffspunkte für Molekularbiologie, Genetik und Therapie der malignen Tumoren.

Und nun noch eine kurze Schlußbemerkung:

1920, nach dem unerwarteten Tod GUSTAV VON BUNGES, des ersten Vertreters der physiologischen Chemie in der Schweiz (1885), hatte ich, Schüler Bunges, den Auftrag, für die zwei Semester bis zum Amtsantritt CARL SPIROS in Basel Vorlesung und Kurs über physiologische Chemie zu übernehmen. Dabei versuchte ich, den Studenten die damaligen biochemischen Kenntnisse zu vermitteln, die sie für das Verständnis der Klinik nötig hatten, dies auf Grund meiner Postgraduate-Studien im Hofmeisterschen Institut in Straßburg 1912/13. Ich erkannte damals klar, daß es nicht ganz leicht ist, das zu vermitteln, was *wirklich für den Arzt zum Verständnis seines Berufes nötig ist*, und nicht das zu verlangen, was den Dozenten selbst besonders interessiert.

Zum Abschluß dieser Vorlesungen richtete ich an die Studenten, die im Begriff standen, in die Klinik überzutreten, eine Aufmunterung, die mir heute noch richtig erscheint und mit der ich schließen möchte: «Schwieriger als die *klinischen Kenntnisse sind diejenigen der naturwissenschaftlichen Grundlagenfächer zu erwerben. Das klinische Erleben ist von so elementarer Wucht, daß es zwingend verarbeitet werden muß: verarbeitet werden kann es aber nur, wenn die notwendigen Grundlagen, vor allem Physiologie und physiologische Chemie vom Studenten vorher erarbeitet worden sind.*»

Literatur

- ALLISON ANTHONY, Lysosomes and disease, *Scientific American* 217 (November 1967) No 5.
- BÄUMLER E., *Das maßlose Molekül*, Econ, Düsseldorf 1967.
- BERNHARD SIDNEY A., *The Structure and Function of Enzymes*, W. A. Benjamin, New York/Amsterdam 1968.
- BRESCH C., *Klassische und molekulare Genetik*, Springer, Berlin 1964.
- CAIRNS J., G.S. STENT und J.D. WATSON, *Phage and the Origins of Molecular Biology*, Cold Spring Harbor Laboratory of Quantitative Biology, 1966.
- CRICK F. H. C., The Genetic Code: III, *Scientific American* 215 (October 1966) No 4, p. 55.
- EICHHOLTZ FRITZ, *Dr. Rothgangs Spezialitäten-Praktikum*, Verlag J. F. Lehmann, München 1961.
- FORSTER G., *Die Enzymdiagnostik des Herzinfarktes*, Habilitationsschrift, Zürich 1967.
- GEROK W., Aminosäuren-Ausscheidung im Urin bei Hepatitiskranken und Gesunden, *Ärztl. Forsch.*, Werk-Verlag Banaschewski, München 1955.
- GUYE CH. E., *L'Evolution Physico-Chimique*, Chiron, Paris 1922.
- HOLLY, *Scientific American* 1969.
- INGRAM VERNON M., *The Biosynthesis of Macromolecules*, 1965.
- KALOW W., *Pharmacogenetics*, Saunders Co., Philadelphia 1962.
- KORNBERG A., The Synthesis of DNA, *Scientific American* 219 (October 1968) No 4, p. 64.
- LEHNINGER A. L., *Bioenergetics*, Benjamin, New York 1965.
- LEUTHARDT F., *Lehrbuch der physiologischen Chemie*, de Gruyter, Berlin 1963.
- LÖFFLER W., Skoda im Wendepunkt der Medizin, *Wien. klin. Wschr.* 1951, Springer, Wien.
- Die Insulinbehandlung der Zuckerkrankheit, *Schweiz. Med. Wschr.* 1923, Nr. 39.
- und F. KOLLER, Gicht, *Handbuch Innere Medizin*, Springer, Berlin 1954.
- R. HEGGLIN und C. MAIER, Sero- und Chemotherapie der lobären Pneumonien, *Helv. Med. Acta* 6 (1939) Heft 5.
- MERRIFIELD R. B., The Automatic Synthesis of Proteins, *Scientific American* 218 (March 1968) No 3, p. 56.
- WATSON J. D., *Molecular Biology of the Gene*, Benjamin, New York 1965.
- WEINGES, *Das Glucagon*, Thieme, 1968.
- WUHRMANN F. und CH. WUNDERLY, *Die Bluteiweißkörper des Menschen*, Schwabe, Basel 1947.
- YANOFSKY CH., Gene Structure and Protein Structure, *Scientific American* 216 (May 1967) No 5, p. 80.