

Die Mineralsubstanz der Knochen*

ERICH HAYEK

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität Innsbruck

Der menschliche Körper besteht zu über $\frac{2}{3}$ seines Gewichtes aus Wasser, zu etwa $\frac{1}{4}$ aus organischen Stoffen, der Rest von wenigen Prozenten ist anorganische oder Mineralsubstanz. Sie ist vorzugsweise im Skelet konzentriert, das im trockenen Zustand zu etwa $\frac{2}{3}$ seines Gewichtes eine anorganische Komponente, im wesentlichen Calciumphosphat, darstellt. Das Skelet ist nicht nur Stütze des ganzen Körpers und Schutz lebenswichtiger Organe, es erfüllt außerdem die unentbehrliche Funktion einer Calcium- und Phosphatreserve des Stoffwechselsystems.

Was zunächst die Stützfunktion betrifft, so kommt das Skelet bzw. seine Teile, die Knochen, der Beanspruchung durch ein höchst zweckmäßiges Bauprinzip nach: In ein schmiegsames Gerüst, im wesentlichen aus faserförmiger Eiweißsubstanz, dem Kollagen, bestehend, ist der anorganische Stoff in feinsten Teilchen eingebaut, dadurch wird das ganze System außerordentlich verfestigt. Die wunderbare Architektur, welche allen Druck- und Zugbeanspruchungen, die sich aus der normalen Funktion des Knochens ergeben, in idealer Weise entspricht, führt zu einer Biegebruchfestigkeit, die zwischen der von Hartholz und der von Gußeisen liegt, bei wesentlich höherer Elastizität. Dieser Aufbau wird noch bemerkenswerter durch eine Eigenschaft, welche schon vor 225 Jahren der französische Orthopäde AUDRY durch den Satz charakterisiert hat: „Wie der Zweig gebogen wird, so wächst der Baum, wie der Körper gebogen wird, so wächst der Knochen“. In der Folge haben sich viele Physiologen und Pathologen mit der Frage der „funktionellen Anpassung“ in diesem Sinne beschäftigt. Als „Wolff's law“ faßt JANSEN die Ergebnisse 1920 zusammen: „The form of the bone being given, the bone elements place or displace themselves in the direction of the functional pressure“. Hier wird deutlich, daß nicht nur in Richtung neuer Beanspruchung neuer Knochen gebildet wird, sondern auch in der neuen Situation nicht mehr nötige Teile abgebaut werden. Bei einem Knochen, der nach einem Bruch zusammenheilt, werden also durch Auf- und Abbau die Teilchen der Mineralsubstanz wieder in die zweckmäßigste Ordnung gebracht.

Die Frage, auf welche Weise dieser Umbau zustande kommt, ist seit einiger Zeit Gegenstand eingehender Forschung mit physikalisch-chemischer Methodik, zumal beim schwerelosen Zustand der Raumfahrer der Mangel solcher Druckreize sich auf den Knochenbau ungünstig auswirken soll. 1951 hat JOHNSON die piezoelektrischen Eigenschaften der Mineralsubstanz als Ursache angesehen, d.h. die 1880 von JOSEF und PIERRE CURIE an Quarz und anderen Kristallen erkannte Tatsache, daß solche ohne Symmetriezentrum bei Druckeinwirkung elektrisch polarisiert werden, also mechanische Signale in elektrische umwandeln. Den Nachweis, daß am trockenen Knochen tatsächlich Potentialdifferenzen bei Druckeinwirkung auftreten, führten 1957 FUKADA und JASUDA. Im feuchten Knochen, wie er unter Lebensverhältnissen vorliegt, konnten BASSETT und BECKER (1962) aber keine solche Effekte feststellen. Diese Autoren nehmen jedoch an, daß sowohl die Mineralsubstanz, als auch das Kollagen Halbleitereigenschaften besitzen, die erstere dem p-(positiv-)Typ, das Kollagen dem n-(negativ-)Typ entsprechend, und daß an den Kontaktstellen der beiden Substanzen bei Druckeinwirkung elektrische Signale erzeugt werden, welche durch elektrophoretische Effekte die Versorgung der Osteocyten mit Nährstoffen begünstigen.

* Vortrag auf der 104. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Wien, 25.—29. 9. 1966.

Dies sind nur einige Beispiele für Erklärungsversuche auf Basis der piezoelektrischen Eigenschaften im weiteren Sinne. Ich habe schon 1956 darauf hingewiesen, daß eine Übertragung von Druckeinwirkung in chemische Signale auf ein Prinzip zurückgeführt werden kann, das aus der Praxis im umgekehrten Sinne schon lange bekannt ist: Eine Wollfaser zeigt verschiedene Länge, je nachdem ob sie in Säure oder Lauge eingetaucht ist. Exakter ausgedrückt: eine Polyelektrolytfaser, sei es Eiweiß oder ein anderer hochmolekularer Stoff, ist empfindlich gegen Änderungen des Säuregrades, des pH-Wertes, im umgebenden Milieu. Dieses Verhalten muß umgekehrt, analog dem Erscheinungspaar Piezoelektrizität und Elektrostriktion, bei Einwirkung von Druck auf ein Eiweißfasersystem zu pH-Änderungen im umgebenden Milieu führen. Grundsätzlich ist diese Tatsache von WERNER KUHN bestätigt worden, wenn auch nicht an Kollagen, sondern an einem anderen Polyelektrolyten, einem Polyacrylsäure-Polyvinylalkohol-Mischpolymer. Es ist klar, daß derartige pH-Änderungen, die sich z. B. bei einem in Heilung befindlichen Schenkelknochen durch intermittierende Druckeinwirkung beim Gehen ergeben könnten, zu einem beschleunigten Umbau, gleichsam zu einem Zusammenrütteln der an sich reaktions-trägen Knochen-substanz führen würden.

Diese Überlegungen, so interessant sie an sich sind, weiterzuführen ist aber verfrüht, solange man nicht über Art, Form und Formel der Mineralsubstanz der Knochen genau Bescheid weiß — und damit sind wir bei dem eigentlichen Problem unseres Themas angelangt.

Die Bedeutung der Mineralsubstanz der Knochen liegt, wie vorhin erwähnt, außer ihrem Dienst als Stütze und Schutz des Körpers, in ihrer Funktion als Calcium- und Phosphatreserve. So nimmt sich der Körper bei ungenügender Zufuhr zur Zeit großen Bedarfes, z. B. während der Stillperiode, diese Stoffe aus dem Knochen bzw. wie bekannt, weil augenfälliger, aus den ähnlich aufgebauten Zähnen. Die Geschwindigkeit mit der die Aufnahme von Calcium und Phosphat in das Blut erfolgt, ist sehr groß, ebenso wie auch die Ablagerung zugeführter Stoffe im Knochen. Diese letztere wurde durch radioaktive Indikatoren vielfach überprüft und ergab z. B., daß von dem Blut zugeführtem radioaktivem Calcium nach 24 Std 95%, vom aktiven Phosphor 40% im Knochen erschienen sind. Diese hohe Reaktionsfähigkeit der Mineralsubstanz bei geringer Löslichkeit (wenige mg/l) weist auf eine sehr große Oberfläche hin. Die Größe der Teilchen kann aus der Breite von Röntgeninterferenzen und speziell nach den Methoden der Röntgenkleinwinkelstreuung bestimmt werden. Sie wird mit 100—400 Å in der Länge und 40—100 Å in der Dicke angegeben. Die Form wird von einigen Autoren als stäbchenförmig, von anderen als blättrig beschrieben. In gleicher Weise sind auch die Angaben über die Oberfläche recht verschieden, sie schwanken zwischen etwa 60 und 250 m²/g, sie erreicht jedenfalls sehr große Werte. Eine Orientierung der Teilchen parallel zur Kollagenfaser wird allgemein angenommen.

In allerletzter Zeit haben EANES u. a. aus Röntgendiffraktometeraufnahmen der Knochen-substanz im Vergleich mit einem synthetischen Standard auf einen wesentlichen Gehalt an amorpher Phase geschlossen. TERMINÉ kommt aus ähnlichen Untersuchungen, ergänzt durch Infrarot- und Elektronen-Spinresonanz-Messungen zu grundsätzlich gleichen Ergebnissen. Da die Grundannahme in beiden Fällen aber das Vorliegen des Calciumphosphates als Hydroxylapatit ist, was nicht bewiesen werden kann, sind die Ergebnisse noch als nicht ausreichend begründet anzusehen.

Es ist klar, daß seit je großes Interesse an der Zusammensetzung der Mineralsubstanz der Knochen bestand und viele Analysen und daraus erstellte Formeln bekannt sind. Es ist aber erstaunlich und in der Geschichte der Naturwissenschaften ein einzigartiger Fall, zu wieviel verschiedenen Ergebnissen die Forscher dabei gekommen sind — obwohl es sich doch scheinbar um eine ganz einfache Frage handelt. Tabelle 1 zeigt, historisch geordnet, eine charakteristische Auswahl solcher Beispiele:

Tabelle 1. *Formulierungen der Mineralsubstanz der Knochen*

1766	GAHN, Phosphorsaurer Kalk
1826	BERZELIUS, $\frac{3}{4}$ phosphorsaure Kalkerde und kohlen-saure Kalkerde (nicht wie Mineral Apatit, WERNER, 1786)
1917	BASSETT, $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$ und CaCO_3
1926	DE JONG, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{CO}_3) = \text{Carbonatapatit}$
1929	KLEMENT $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 = \text{Hydroxylapatit}$ und $\text{NaHCO}_3, \text{KHCO}_3, \text{MgCO}_3$
1937	MC CONNELL $[\text{Ca}(\text{F}, \text{Cl}, \text{OH})](\text{Ca}, \text{C})_4(\text{P}, \text{C})(\text{O}, \text{OH}, \text{F}_4)_3$
1938	LOGAN u. TAYLOR $10 \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3 + 2,9 \text{CaHPO}_4 + 1,6 \text{CaCO}_3$
1942	HENDRICKS $\text{Ca}_{8,5}\text{Mg}_{0,25}\text{Na}_{0,10}(\text{PO}_4)_{5,07}(\text{CO}_3)_{1,24} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
1945	SOBEL u. a. $2 \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + 1,6 \text{CaHPO}_4 + \text{CaCO}_3$
1957	DALLEMAGNE, FABRY $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6\text{H}_2(\text{OH})_2 + \text{CaCO}_3$
1961	FRANÇOIS u. HERMAN $x \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} + y \text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3 + z \text{CaCO}_3$

Es sind demnach gerade 200 Jahre her, seit bekannt wurde, daß die Mineralsubstanz der Knochen im wesentlichen ein Calciumphosphat ist. Die Untersuchung von GAHN wurde allerdings erst 1771 von SCHEELE publiziert und die Entdeckung wird daher meist diesem zugeschrieben. BERZELIUS hat eine in der Folge leider nicht beachtete Meinung vertreten. Seine „ $\frac{3}{4}$ phosphorsaure Kalkerde“ stellt, im Gegensatz zu seiner Bezeichnungsweise, nach unserer Nomenklatur nicht ein basisches, sondern ein $\frac{1}{3}$ saures Calciumphosphat dar. BERZELIUS hat diese Zusammensetzung im Gegensatz zu der des 40 Jahre vorher beschriebenen Apatites gestellt, der seiner Ansicht nach allerdings als neutrales Calciumphosphat (nach heutiger Benennung) zu formulieren wäre. Ausschlaggebend für die spätere Entwicklung war die röntgenographische Untersuchung von DE JONG (1926), welcher aus der Ähnlichkeit des Röntgenpulverdiagrammes der Knochensubstanz mit der des Minerals Fluorapatit und aus der analytischen Zusammensetzung erstere als Carbonatapatit bezeichnete. Allerdings ist schon das von ihm wiedergegebene Diagramm des Fluorapatites recht wenig scharf, vom Knochen zeigte er keines, doch weist er darauf hin, daß die Interferenzen sehr unscharf seien und auf Teilchen von nur einigen 10–100 Molekülgrößen schließen lassen. KLEMENT bestätigte die Annahme eines Apatites, wobei er aber den Hydroxylapatit im Gemenge mit röntgenographisch nicht erkennbaren Carbonaten festzustellen glaubte.

In den folgenden Jahren stand das Problem der räumlichen Verteilung des Carbonatgehaltes im Vordergrund des Interesses, wobei vor allem MC CONNELL die Unmöglichkeit des Ersatzes der Hydroxylgruppen des Hydroxylapatites durch

CO_3^{2-} betonte und dieser Tatsache durch komplizierte Formulierungen gerecht zu werden versuchte. In den letzten Jahren wurde von verschiedener Seite die rein apatitische Struktur durch Hinweis auf die nachweisbaren Hydrogenphosphatgruppen in Zweifel gezogen, und zwar, wie weiter unten behandelt, zu Recht.

Wie ist es zu erklären, daß so verschiedene Ergebnisse und Ansichten zustande kommen konnten? Es liegt vor allem an dem geschilderten Aufbau des Knochens, der innigen Verbindung des widerstandsfähigen Kollagens mit dem äußerst fein verteilten anorganischen Salz, deren Trennung nur mit aggressiven Mitteln erfolgen kann. Die früher oft — und leider auch jetzt noch manchmal angewandte Methode von GABRIEL (1896) zur Zerstörung der organischen Substanz durch Erhitzen mit Glykol-Kalilauge bei 120°C führt zu Veränderung auch der anorganischen Substanz und macht — ebenso wie natürlich die thermische Veraschung — fast alle Untersuchungen und Schlüsse aus solchen Präparaten wertlos. Erst in letzter Zeit sind Entorganisierungsmethoden entwickelt worden, die diesen Fehler nicht aufweisen, wie die Zersetzung mit Äthylendiamin oder einer gepufferten H_2O_2 -Lösung, beide bei entsprechend vorsichtiger Anwendung.

Die verschiedenen Meinungen über die Knochensubstanz kommen ferner aus der unzureichenden Kenntnis des ganzen Systems Calciumhydroxyd-Phosphorsäure, das sich im fraglichen Gebiet durch sehr langsame Reaktion der Feststellung der Gleichgewichte und damit der Herstellung reiner definierter Substanzen entzieht.

Jedenfalls ist seit etwa 30 Jahren die Auffassung verbreitet, daß die Mineralsubstanz der Knochen ein Apatit sei, wobei diese Bezeichnung 1786 von dem bedeutendsten Mineralogen seiner Zeit, ABRAHAM GOTTLIEB WERNER, einem Mineral beigelegt wurde, welches wegen der Vielfalt der äußeren Erscheinungsform mit Beryll, Quarz u. v. a. verwechselt worden ist. Apatit bedeutet nach dem Griechischen „Täuscher“ oder „Betrüger“, und diesem Namen hat auch die Verbindung später noch alle Ehre gemacht. KLAPROTH hat 1826 die exakte Formel festgestellt, heute $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaF}_2$ zu formulieren, und bald wurden auch aus Schmelzen diese und die entsprechende Chlorverbindung synthetisiert. Die Möglichkeit des Ersatzes der Halogene durch OH-Gruppen stellte WARINGTON fest, der schon 1866 wußte, daß das auf trockenem Wege erhältliche neutrale $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ durch Wasser zersetzt wird und 1873 die Bildung des Hydroxylapatites $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ eindeutig feststellte. WARINGTON beschrieb auch die Herstellung eines Salzes $8\text{CaO} \cdot 3\text{P}_2\text{O}_5$ (mit Wasser), das schon BERZELIUS gekannt und als Oktacalciumphosphat bezeichnet hatte. Alle diese Kenntnisse geriet aber in Vergessenheit, und das Thema wurde erst wieder intensiver bearbeitet, als gleichzeitig MEH-MEL und NARAY-SZABO (1930) die Struktur des Minerals Fluorapatit mit Röntgenmethoden genau ermittelten und SCHLEDE und TRÖMEL (1932) feststellten, daß aus wäßriger Lösung ein reines Tricalciumphosphat nicht zu gewinnen sei, sondern, auch wenn die Analyse eines Produktes diesem Salz entspricht (Atomverhältnis $\text{Ca}/\text{P} = 1,5$) das Röntgendiagramm das eines Apatites ist. Ein Präparat der Zusammensetzung des Apatites mit $\text{Ca}/\text{P} = \frac{5}{3} = 1,67$ erhielten sie nur durch längeres Erhitzen eines üblichen Fällungsproduktes in wäßriger Kalilauge.

Als Erklärung der Tatsache, daß das Fällungsprodukt eines Calciumphosphates im neutralen Gebiet stets ungefähr die Zusammensetzung $\text{Ca}/\text{P} = 1,5$ aufweist, aber röntgenographisch als Apatit erscheint, nahmen BREDIG (1938) und HENDRICKS (1942) an, daß es der Formel $\text{Ca}_9\text{H}_2(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ entspreche, also ein Apatit sei, in welchem ein Ca^{2+} durch 2H^+ ersetzt ist. Obwohl auch schon zu jener Zeit bekannt sein mußte, daß einzelne Protonen im Kristallgitter nicht existenzfähig sind und daher eine solche Formulierung nicht den Tatsachen gerecht wird, wurde diese Annahme besonders von den Biologen für wahr gehalten und die Verbindung, Tricalciumphosphathydrat (TCPH) oder auch α -TCP genannt, hat durch 20 Jahre viel Unklarheiten in der Literatur über die Knochensubstanz verursacht. Es wurde andererseits in einem Übersichtsreferat 1940 die Ansicht vertreten, daß es kein reines TCP gebe, aber auch keinen reinen Hydroxylapatit, sondern nur feste Lösungen von CaHPO_4 und $\text{Ca}(\text{OH})_2$, welche unter Umständen zufällig die Formeln der beiden schwer-

Tabelle 2. *Schwerlösliche Calciumphosphate*

Formel	Name	Atomverhältnis Ca/P
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$	Fluorapatit FA	1,67
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Hydroxylapatit HA	1,67
$\text{Ca}_9\text{H}_2(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Tricalciumphosphathydrat TCPH	1,50
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \frac{2}{3} \text{H}_2\text{O}$	Tricalciumphosphathydrat TCPH	1,50
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Tricalciumphosphat TCP	1,50 in Wasser instabil
$\text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	„Oktacalciumphosphat“ OCP	1,33
$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Dicalciumphosphat	1,00

löslichen Salze haben können. Erst in den letzten Jahren wurde die Formulierung des TCPH etwas sinnvoller gestaltet durch die Annahme, daß die H-Ionen nicht allein stehen, sondern als HPO_4 -Ionen bzw. als Wasserstoffbrücken vorliegen — aber auch diese Annahme ist nicht zu bestätigen.

Von der Bearbeitung von Hydroxyd-Salzen kamen wir 1950 mit diesen Problemen in Berührung. Es schien uns zuerst notwendig, ein vollkommen reines kristallines Präparat von Hydroxylapatit herzustellen, das bis dahin nicht vorlag. Dies gelang uns 1951 durch sehr oft wiederholtes Auskochen von amorphen Calciumphosphatpräparaten, wodurch scharf röntgenkristalline und elektronenmikroskopisch stäbchenförmige Einkristalle entstanden. 1956 erhielten wir darüber hinaus durch Hydrothermalsynthese, d. h. durch Erhitzen eines reinen amorphen Produktes entsprechender Zusammensetzung in NaOH-Lösung bei 380°C und ca. 600 at Druck im Autoklaven, Kristalle von Hydroxylapatit in der Größe bis 2 mm Länge. Beide Präparate zeigten also die auch für die Mineralapatite charakteristische Form hexagonaler Nadeln. Sie ließen sich gut für Testversuche verwenden, z. B. um die Frage zu klären, ob Calciumcarbonat Epitaxie (orientierte Aufwachsung) auf Apatit zeigt, welche für die Klärung der Existenz von Carbonatapatit von Bedeutung ist. Weder Calcit (Abb. 1) noch auch Aragonit zeigt jedoch dieses Verhalten.

Es ergab sich also, daß Hydroxylapatit nur unter besonderen Bedingungen in reiner und kristalliner Form zu erhalten ist: entweder bei wesentlich erhöhter Temperatur oder in stark alkalischem Milieu, während Fällungen bei normaler oder auch biologischer Temperatur (37°) weitgehend amorph und uneinheitlich sind. Dies erscheint begreiflich, wenn man bedenkt, daß die Phosphorsäure in der zweiten und besonders der dritten Dissoziationsstufe nur mehr schwach saure Eigenschaften hat. Daß heißt, es ist beim Neutralpunkt $\text{pH} = 7$ im wäßrigen System ein äquivalentes Gemisch von H_2PO_4^- und HPO_4^{2-} stabil, erst bei $\text{pH} = 12$ sind gleich viel HPO_4^{2-} und PO_4^{3-} -Ionen vorhanden. Eine Fällung von Calcium mit Phosphat etwa beim Neutralpunkt wird zumindest zur Mitfällung des HPO_4^{2-} führen, zumal auch CaHPO_4 wenig löslich ist.

Zur weiteren Klärung dieser Frage hat wesentlich ARNOLD (1950) beigetragen, welcher die Existenz eines im mittleren pH-Gebiet stabilen Calciumphosphates nachwies, das allerdings schon BERZELIUS und WARRINGTON gekannt haben. Es ist das „Okta-calciumphosphat“, $\text{OCP} = \text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, welches sich durch ausgesprochene Blättchenstruktur auszeichnet. Die exakte Röntgenstruktur wurde später von BROWN ermittelt und die genaueren Existenzbedingungen und einfache Reindarstellung von NEWESELY angegeben. Die Form der OCP-Kristalle ist charakteristisch (Abb. 2). Das Röntgendiagramm ist dem des Apatites sehr ähnlich, aber infolge der leichten Verschiebbarkeit der Schichten gegeneinander nie völlig scharf, es wurde daher oft als unscharfes HA-Diagramm angesehen. Die Anerkennung des OCP als chemisches Individuum hat die Erkenntnis erleichtert, daß das sog. TCPH nichts anders als ein Gemisch von OCP und HA ist, vielleicht auch Mischkristalle, soweit von einem kristallinen Gefüge die Rede sein kann, und daß sich dieses Gemisch in bezug auf Hydrolyse genau so verhält, wie ein durch Fällung gewonnenes sog. TCPH (GUILLAUME, 1964). Ein molares Gemisch von HA und OCP hat die Summenformel $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6\text{H}(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Es entspricht also abgesehen von je einem H^+ und OH^- -Ion, welche mehr oder weniger rasch zu Wasser reagieren, der für TCPH angenommenen Formel. Vor allem ist seit der genauen Kenntnis des OCP auch die Einsicht gewonnen, daß viele Autoren, welche glaubten, HA in Händen zu haben, OCP vor sich hatten. Dies betrifft auch einige Versuche mit elektronenoptisch erkennbaren Kristallen, die für HA angesehen worden sind, aber OCP waren.

Um die Existenz des wasserfreien Tricalciumphosphates $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ als Fällungsprodukt aus wäßriger Lösung gab es ebenfalls viele Meinungsverschiedenheiten. Es ist nunmehr anerkannt, daß es sich so in reiner Form nicht gewinnen läßt, sondern nur, wenn Mg^{2+} , Fe^{2+} oder einige andere zweiwertige Ionen in der Lösung vorhanden sind, die mitfallen. In reiner Form kann es nur durch Synthese bei hohen Temperaturen gewonnen werden. In Wasser gebracht wird es bald zu HA einerseits und saurem Salz andererseits hydrolysiert. Auch damit ist die Nichtexistenz des TPCH, das durch bloße Wasser-

anlagerung entstehen müßte, bewiesen. Das Röntgendiagramm des TCP ist völlig verschieden von dem des Apatites, es steht in dieser Hinsicht nicht zwischen HA und OCP.

Nachdem so die Existenz der reinen Calciumphosphate geklärt war, konnte auch das Verständnis der Knochensubstanz fortschreiten. Die Grundlage deren Charakterisierung muß natürlich die Analyse bilden. Aus den oben genannten Gründen — Schwierigkeit der Trennung der beiden Hauptbestandteile der Knochen — schwanken aber die Analysenwerte sehr, sie ergeben jedenfalls auch verschiedene Werte je

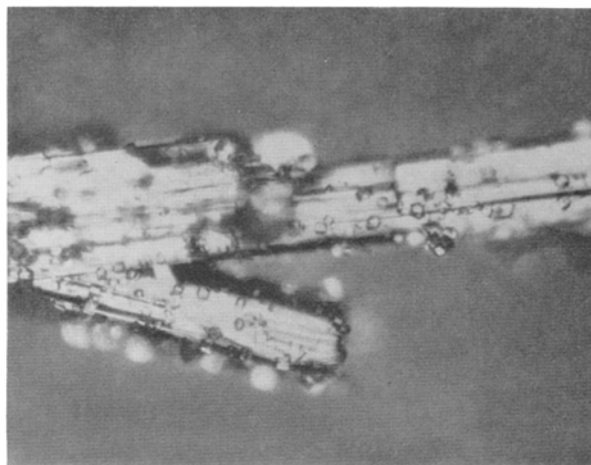


Abb. 1. Calcitkristalle auf Hydroxylapatit, mikroskopisch

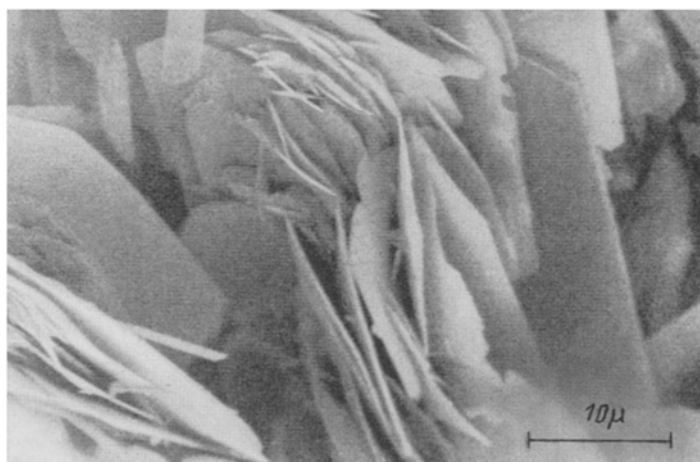


Abb. 2. Okta-calciumphosphat, elektronenmikroskopisch, nach NEWESELY

nach Alter und Art des untersuchten Individuums. In Tabelle 3 sind Beispiele der analytischen Ergebnisse, keineswegs extremer Art, von zwei anerkannten Autoren gegeben, sie unterscheiden sich in den charakteristischen Verhältniswerten bereits um bis 8%.

Tabelle 3. Analysen der Mineralsubstanz der Knochen, Nach LEUTHARD (L) und ELLIOT (E)

	L	E		L	E
% -Ca	36,7	35,5	% - PO_4	50,1	52,4
% -Mg	0,6	0,9	% - CO_3	7,6	6,0
% -Na	0,8	1,1	% -Cl	0,04	0,1
% -K	0,15	0,1	% -F	0,05	0,015
Ca/P	1,73	1,60	% -S	—	0,6
Ca- CO_3 /P	1,50	1,42			
Ca/ CO_3	7,2	8,8			

Man sieht aber daraus, daß das Ca/P-Verhältnis zwar dem HA etwa entspricht, nach Abzug des dem CO_3^{2-} äquivalenten Ca aber nur mehr den Wert 1,5 des TCP annimmt, ja ihn

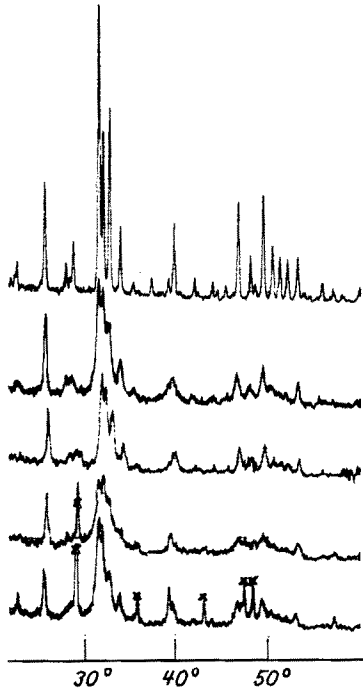


Abb. 3. Röntgendiagramme von HA, OCP, OCPC mit 3% bzw. 6% CO_2 und Gemisch von OCP mit Calcit (6% CO_2)



Abb. 4. Infrarotdiagramme von HA, OCP und Carbonaten wie in Abb. 3

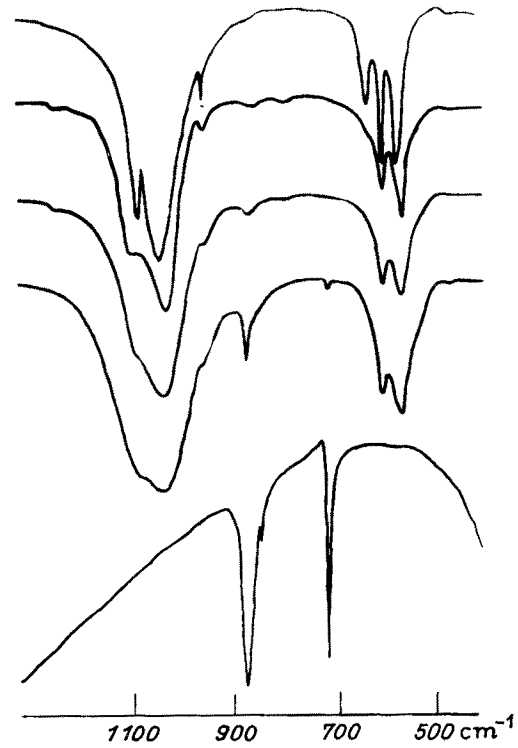
unterschreitet. Die Folge davon ist, wie oben gezeigt, daß viele Autoren der Knochensubstanz die Formel des Carbonatapatites zuwiesen. Dessen Existenz wird aber von Kristallographen bezweifelt. Ausführliche Untersuchungen von ELLIOTT mit Röntgen- und Infrarot-Aufnahmen haben in letzter Zeit zu der Annahme geführt, daß Fällungen aus wäßriger Lösung die üblicherweise als Carbonatapatit angesehen werden, zweierlei Carbonat enthalten: einerseits an der Oberfläche der feinteiligen Fällung adsorbiertes — wie denn überhaupt die Ansicht, daß die Zusammensetzung solcher Produkte durch Adsorption beherrscht wird, eine große Rolle spielt und zum

Teil auch berechtigt ist. Andererseits fordert ELLIOTT aber auch an Stelle von OH eingebautes Carbonat, auch in Präparaten, die bei höheren Temperaturen gewonnen wurden; diese interessieren hier aber nicht. CaCO_3 als eigene Phase lehnt ELLIOTT ab, übereinstimmend mit vielen anderen Autoren. Die Schwierigkeiten aller dieser Untersuchungen liegen darin, daß die Gegenwart von Carbonat die ohnehin schon sehr geringe Bereitwilligkeit der schwerlöslichen Calciumphosphate, HA und OCP, kristallin aufzutreten noch herabsetzt, so daß bei der für biologische Prozesse maßgebenden Temperatur entstehende synthetische Produkte nur sehr diffuse Röntgendiagramme geben.

Das zweite große Problem der Zusammensetzung der Mineralsubstanz der Knochen ist, wie erwähnt, der Gehalt an Hydrogenphosphat-Ion. Sein Nachweis wurde durch den Glykol-KOH Aufschluß verhindert. Neuerdings wurde die Anwesenheit von HPO_4^{2-} im Knochen durch die Bildung von Pyrophosphat beim Erhitzen mehrfach bewiesen (DALLEMAGNE, FABRY, HERMAN). Damit wird aber auch die Apatitstruktur immer unwahrscheinlicher, denn in der Apatitformel ist für HPO_4^{2-} kein Platz. MCGREGOR hat kürzlich die Löslichkeit von Knochenmaterial untersucht und festgestellt, daß diese von allen schwerlöslichen Calciumphosphaten am ehesten durch das Löslichkeitsprodukt des OCP erklärt werden kann. Er nimmt daher die Anwesenheit von OCP im Knochen als erwiesen an.

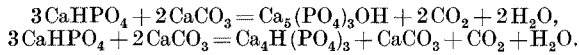
Um der Lösung dieses Problems näher zu kommen, war also die Aufgabe gestellt, ein Calciumphosphat mit einem Ca/P-Verhältnis von etwa 1,67 herzustellen, welches

1. eine Apatit- oder apatitähnliche Struktur zeigt, trotzdem HPO_4^{2-} -Ionen enthält,
2. einen Gehalt von bis ca. 6% CO_3^{2-} aufweist und
3. bei 37° zumindest röntgenkristallin ist, um über seine Struktur Näheres aussagen zu können.



Der Weg konnte nicht über eine normale Fällung gehen, da diese ja stets amorphe Produkte ergibt. Wir haben dieses Problem zu lösen versucht, indem wir die beiden wenig löslichen Salze CaHPO_4 (Hydrat oder besser wasserfrei) und CaCO_3 in wäßriger Suspension miteinander reagieren ließen. Dabei liegen immer nur geringe Ionen-Konzentrationen vor — wenige Zehntel g/l. Zur Verschiebung des sich einstellenden Gleichgewichtes in gewünschter Richtung ist Durchleiten von Luft zur Entfernung des Kohlendioxides notwendig. Bei 37° ist die Reaktion nach etwa 100 Std beendet und ergibt ein röntgenkristallines Produkt. Die zunächst wahrscheinlichen

Reaktionsgleichungen sind folgende (ohne Berücksichtigung von Kristallwasser):



Es war also fraglich, ob die Reaktion in erster Stufe beim OCP stehen bleibt, wobei beim gegebenen Molverhältnis ein CaCO_3 unverändert sein muß, oder ob sie bis zum HA geht. Das Röntgenogramm (Abb. 3) zeigt nun, daß das Reaktionsprodukt dem OCP weitgehend ähnlich erscheint, der erhebliche Carbonatgehalt aber im Röntgenogramm nicht zu sehen ist, d. h., daß die Reaktion nach keiner der beiden Gleichungen verläuft. Die IR-Spektroskopie — erstmalig von POBEGUIN auf die Knochensubstanz angewandt — ist hier eine große Hilfe. HA zeigt im Gegensatz zu OCP (Abb. 4) zwei Banden, die für die OH⁻-Ionen charakteristisch sind, bei 3560 und 630 cm^{-1} . Das neue Präparat zeigt sie nicht. Es zeigt außer den Banden des OCP noch zwei des eingesetzten Calcites bei 1450 und 876 cm^{-1} , letztere nur schwach, die anderen Calcitlinien von 2520, 1800 und 714 cm^{-1} aber gar nicht. Diese treten erst mit steigendem Carbonatgehalt analoger Präparate langsam hervor, aber immer wesentlich weniger stark als gleich zusammengesetzte mechanische Gemische. Es liegt also im neuen Präparat ein OCP vor, welches in sein Gitter CO_3^{2-} aufgenommen hat. Dies kann der Wertigkeit entsprechend nur das HPO_4^{2-} vertreten. Daß CO_3^{2-} nicht mit PO_4^{3-} in Konkurrenz tritt, ist durch unsere Aufwuchsversuche wahrscheinlich gemacht. Die Reaktion ist also folgendermaßen zu formulieren:

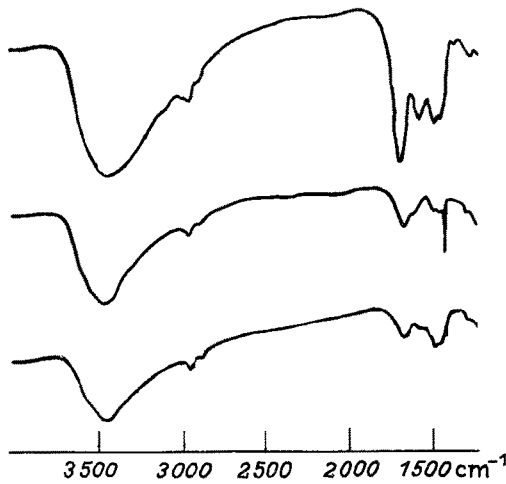
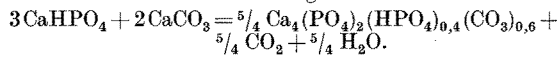


Abb. 6. Infrarotdiagramme von OCP, OCPC und Knochensubstanz

Der Formel nach sollte das Produkt 6,2% CO_2 enthalten, tatsächlich ist es etwas weniger, zumindest bei Präparaten, welche eine eigene Carbonatphase gar nicht erkennen lassen. Das ist nur zu erreichen, wenn man vor Beginn der Umsetzung etwas CO_2 einleitet, also die Carbonatkonzentration erhöht und den pH-Wert etwas saurer einstellt. Im anderen Fall tritt in gewissem Ausmaß eine HA-Bildung ein, der sich aber sonst in keiner Weise zu erkennen gibt. Ein verschieden weitgehender Ersatz von HPO_4^{2-} durch CO_3^{2-} ist auch möglich, so ergibt sich eine kontinuierliche Reihe möglicher Produkte, für welche einige Beispiele in Tabelle 4 gegeben sind.

Der Vergleich des neuen OCP-Carbonates (OCPC) mit einem Mineral „Carbonatapatit“ und mit der Mineralsubstanz der Knochen zeigt, daß mit letzterer besonders gute Übereinstimmung besteht. Die entsprechenden Röntgenogramme (Abb. 5) ergeben, daß der Knochen (hier Rind, Femur, Diaphyse) in der Verteilung der Interferenzen weitgehende Ähnlichkeit mit OCP und OCPC aufweist, nur gibt der Knochen ein weniger scharfes Diagramm, ist also feinteiliger. Auch der Vergleich der IR-Spektren zeigt weitgehend diese Analogie (Abb. 6).

Wesentlich ist auch der Vergleich der äußeren Form, der Morphologie der

Präparate. Diese ist bei der Knochensubstanz recht viertartig, es erscheinen auf dem elektronenoptischen Bild (nach PAUTARD, junge Maus, Femur, Abb. 7) Blättchen und Stäbchen. Es ist aber nicht eindeutig zu entscheiden, ob es sich tatsächlich um Stäbchen handelt oder nur um Blättchen, welche von der Schmalseite her gesehen werden. Das OCPC bietet wieder ein ganz ähnliches Bild (Abb. 8). JOHANSEN und

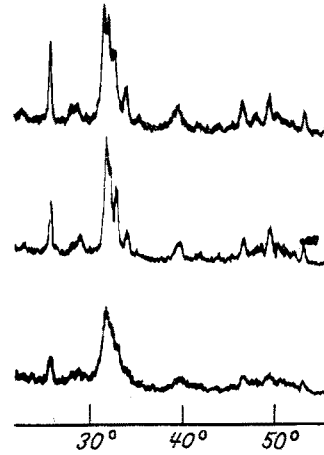
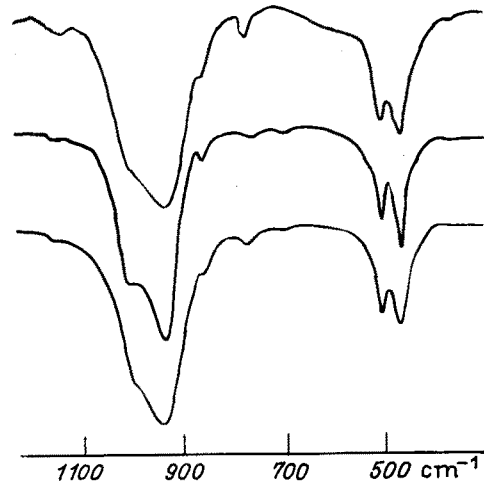


Abb. 5. Röntgendiagramme von OCP, OCPC und Knochensubstanz



PARKS haben bereits 1960 darauf hingewiesen, daß elektronenoptische Bilder von Knochenschnitten Stäbchenformen vortäuschen, welche bei Drehung der Präparate sich als Kantenansichten von Blättchen erwiesen.

Es spricht also das Ergebnis aller dieser Versuche dafür, daß die Mineralsubstanz der Knochen und OCPC weitgehend einander gleichzusetzen sind. Es ist nun auf die Folgerungen einzugehen, welche sich aus diesem Formel- und Strukturbild ergeben. Eine Blättchenstruktur bewirkt eine große Oberfläche, wie sie sich aus einer Prismenstruktur, die ein Apatit im engeren Sinne haben müßte, bei gleichem Teilchengewicht

Tabelle 4. Zusammensetzung synthetischer und natürlicher „Carbonatapatite“

	Ca/P			% -CO ₂ wasserfrei
	mit CaCO ₃	ohne CaCO ₃	Ca/CO ₂	
Ca ₄ (PO ₄) ₂ (HPO ₄) _{0,4} (CO ₃) _{0,6}	1,67	1,42	6,67	6,22
Ca ₄ (PO ₄) ₂ (HPO ₄) _{0,5} (CO ₃) _{0,5}	1,60	1,40	8,0	5,13
Ca ₄ (PO ₄) ₂ (HPO ₄) _{0,6} (CO ₃) _{0,4}	1,54	1,38	10,0	4,07
Ca ₄ (PO ₄) ₂ (HPO ₄) _{0,7} (CO ₃) _{0,3}	1,48	1,37	13,3	3,03
Ca ₄ (PO ₄) ₂ (HPO ₄) = OCP	—	1,33	—	—
Ca ₅ (PO ₄) ₃ (CO ₃) _{0,5} (= Dahllit?)	1,67	1,50	10,0	4,27
Knochen	ca. 1,6	ca. 1,4	8...10	4...5

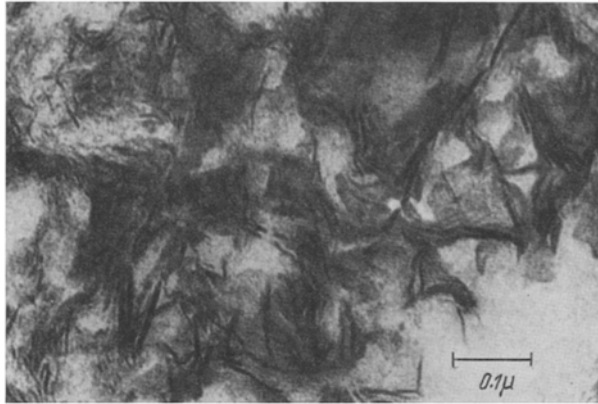


Abb. 7. Elektronenmikrobild der Knochensubstanz nach PAUTARD

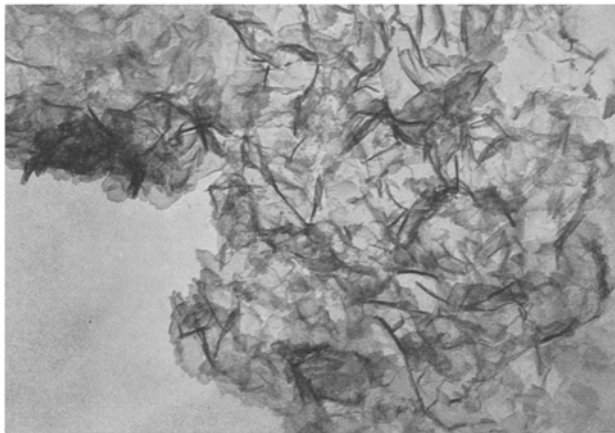


Abb. 8. Elektronenmikrobild von OCPC

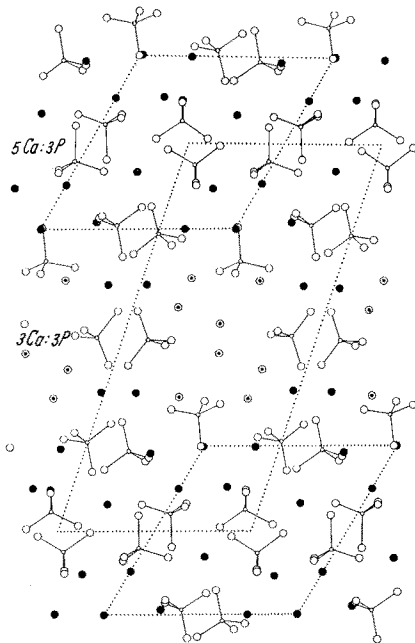


Abb. 9. Strukturschema von OCP nach NEWESLEY

nicht ergeben kann. Diese große Oberfläche wird aber noch durch eine innere Oberfläche erweitert, die durch Hohlräume entsteht, welche sich im OCP-Gitter zeigen (Abb. 9). In ihnen sitzt zeolithisch gebundenes Wasser. OCPC dürfte in dieser Hinsicht dem OCP gleichen. Die Substanz gewinnt dadurch sehr an Reaktionsbereitschaft. Das Strukturschema nach NEWESLEY zeigt ferner, daß der Aufbau des OCP durch abwechselnde Schichten mit den Ca/P-Verhältnissen 1,67 und 1,00

gedeutet werden kann. Es erscheint durchaus möglich, daß durch eine relativ größere Anzahl calciumreicher Schichten, sozusagen des Apatitanteils, das Ca/P-Verhältnis in dem ganzen Produkt höher wird als 1,33. Auf die Möglichkeit fester Lösungen zwischen HA und OCP hat schon ARNOLD (1950) hingewiesen. Bei den OCP-Carbonaten scheint dies in analoger Weise der Fall zu sein. Die Annahme bedarf aber noch experimenteller Überprüfung.

Eine weitere Eigenschaft des OCPC und damit der Knochensubstanz ist die Fähigkeit, als Puffer zu wirken durch die

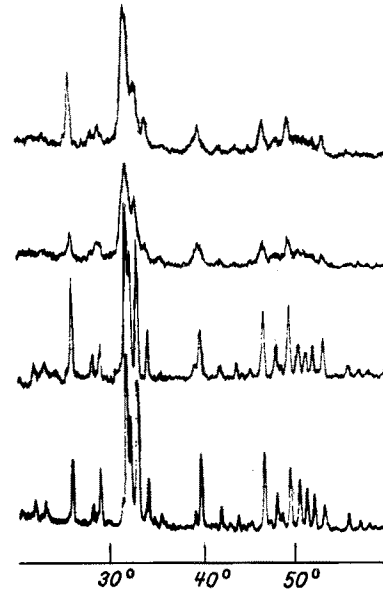


Abb. 10. Röntgendiagramme der Glühprodukte von OCPC und Knochen bei 500° und 700° C



Abb. 11. Elektronenmikrobild des 100°-Produktes, Carbonatapatit

gleichzeitige Anwesenheit zweier Phosphationen, die ein reiner HA nicht zeigt. Sie wird durch das Carbonation, das im Serum mit Hydrogencarbonat im Gleichgewicht steht, ergänzt.

Das thermische Verhalten von OCPC und der Knochensubstanz ist ebenfalls weitgehend analog. Die Struktur ist bis etwa 500° stabil, bei 750° geprüfte Produkte zeigen in beiden Fällen die Struktur des Hydroxylapatites, wie ja von der Knochenasche zur Genüge bekannt (Abb. 10).

Bemerkenswert ist noch das Verhalten des Ausgangsgemisches von 3CaHPO_4 und 2CaCO_3 , wenn man die wäßrige Suspension sofort einige Stunden auf 100° erhitzt. Die Reaktion führt unter diesen Umständen zu einem Präparat, welches als Apatit im engeren Sinne zu bezeichnen ist. Dies zeigt sich aus dem Röntgendiagramm, das dem HA völlig analog ist. Das Elektronenmikrobild zeigt dementsprechend Prismen, wie sie durch wiederholtes Auskochen von amorphen Calciumphosphaten zu erhalten sind, sie sind aber schon nach einigen Stunden $1\ \mu$ groß (Abb. 11). Das IR-Diagramm des 100°-Produktes zeigt deutlich einen Carbonatgehalt durch die Banden 1450 und $876\ \text{cm}^{-1}$ an.

Es zeigt aber nur schwach die für das OH-Ion charakteristischen Banden 3560 und 630 cm^{-1} . Die Analyse entspricht der für Carbonatapatite meist angenommenen Formel nicht ganz, da ein Teil, ca. 20% des möglichen Carbonates, noch durch OH⁻ ersetzt ist. Die Formel wäre also etwa $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{CO}_3)_{0,8}(\text{OH})_{0,4}$ zu schreiben. Der Unterschied dieses Präparates im Röntgen- und IR-Diagramm gegenüber der Knochensubstanz zeigt, daß diese beiden nicht übereinstimmen und spricht wieder für die Formulierung als OCPC.

Eine völlige Übereinstimmung zwischen Knochen und OCPC ist nicht zu erwarten, da dieses die Nebenbestandteile Mg, F und Citrat nicht enthält. Die Auswirkung des Einbaus dieser Ionen wird in weiteren Versuchen zu studieren sein, in großen Zügen ist aber das OCPC als Modell der Mineralsubstanz der Knochen zu brauchen. Es sei zum Abschluß noch darauf hingewiesen, daß dieses Ergebnis eigentlich nichts anderes ist als eine Bestätigung und Verfeinerung mit modernen Methoden der von BERZELIUS schon vor 140 Jahren gemachten Feststellung, daß die Knochensubstanz aus „Oktacalciumphosphat“ und Calciumcarbonat besteht.

Literatur. AUDRY, N.: In: L'Orthopédie. Paris 1741. — ARNOLD, P. W.: Trans. Faraday Soc. 46, 1061 (1950). — BASSETT, C. A. L.: Proc. Third Europ. Symp. Calcified Tissues, Davos 1965, p. 78. — BASSETT, C. A. L., and R. O. BECKER: Science 137, 1063 (1962). — BASSETT, H.: J. chem. Soc. 111, 620 (1917). — BECHER, H., K. HOEGEN et G. PFEFFERKORN: Acta anat. (Basel) 20, 105 (1954). — BERZELIUS, J. J.: Lehrbuch der Chemie, Bd. II/2, S. 622. Dresden 1826. — BOURNE, G. H.: The biochemistry and physiology of bone. New York 1956. — BRASSEUR, H., M. J. DALLEMAGNE et J. MELON: Experientia (Basel) 4, 421 (1948). — BREIDIG, M. A.: Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 216, 239 (1933). — BROWN, W. E.: Nature (Lond.) 196, 1048, 1050 (1961). — CARLSTRÖM, D.: Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 121, 1—59 (1955) (Sammelreferat). — CARNOT, A.: Z. Kristallogr. 52, 213 (1913). — DALLEMAGNE, M. J.: J. Physiol. (Paris) 43, 425 (1951). — DALLEMAGNE, M. J., L. WINAND, H. HERMAN et C. FABRY: Bull. Acad. roy. Med. Belg. VII. 1, 749 (1961). — EANES, E. D., R. A. HARPER, I. GILLESSEN u. A. S. POSNER: Exc. Med. Int. Congr. Ser. No 120, Leiden 1966. — ELLIOTT, J. C.: Thesis Fac. Sci. Univ. London 1964. — ENGSTRÖM, A., and J. B. FINEAN: Nature (Lond.) 171, 564 (1953). — FABRY, C.: Biochim. biophys. Acta (Amst.) 34, 58 (1959). — FUKADA, E., and J. YASUDA: Jap. J. appl. Phys. 3, 117 (1964). — GABRIEL, S.: Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 18, 257 (1894). — GUILLAUME, M.: Mem. Soc. Roy. Sci. Liège 8, 1 (1963). — HÄUPL, K.: Forscher der Tiroler Ärzteschule, Bd. I, S. 553. Innsbruck 1947. — HAYEK, E.: Angew. Chem. 69, 149 (1957). — HAYEK, E., H. KONETSCHNY u. E. SCHNELL: Angew. Chem. 78, 679 (1966); Angew. Chem. Internat. Ed. 5, 669 (1966). — HAYEK, E., J. LECHLEITNER u. W. BÖHLER: Angew. Chem. 67,

326 (1955); — Z. anorg. Chem. 295, 241 (1958). — HAYEK, E., F. MÜLLNER u. K. KÖLLER: Monatsh. Chem. 82, 959 (1951). — HAYEK, E., H. NEWSELY, W. HASSENTEUFEL u. B. KRISMER: Monatsh. Chem. 91, 249 (1960). — HAYEK, E., u. W. STADLMANN: Angew. Chem. 67, 327 (1955); Inorg. Syntheses 7, 63 (1963). — HENDRICKS, S. B., and W. M. HILL: Science 96, 255 (1942). — HERMAN, H.: Arch. int. Physiol. Biol. 69, 748 (1961). — JANSEN, M.: On bone formation. London 1920. — JOHANSEN, E., and H. F. PARKS: J. biophys. biochem. Cytol. 7, 743 (1960). — JOHNSON, L. C.: Zit. von C. A. L. BASSETT 1965. — JONG, W. F. DE: Rec. Trav. chim. Pays-Bas 45, 445 (1926). — KLEMENT, R.: Hoppe Seylers Z. physiol. Ch. 184, 132 (1929); — 235, 273 (1935). — KLEMENT, R., and G. TRÖMEL: Hoppe Seylers Z. physiol. Ch. 213, 263 (1932). — KNESE, K.-H.: Acta histochem. (Jena) Suppl. III, (31—56) 1964. — KÜHL, G., u. W. H. NEBERGALL: Z. anorg. Chem. 324, 313 (1963). — KUHN, W.: Kunststoffe-Plastics 5, 347 (1958); — Z. Elektrochem. 64, 658 (1960). — LOGAN, M. A., and H. L. TAYLOR: J. biol. Chem. 125, 377 (1938). — MCCONNELL, D.: Bull. Soc. franç. Minéral et Crist. 75, 428 (1952); — Naturwissenschaften 47, 227 (1960). — MCCONNELL, D., u. J. W. GRUNER: Z. Kristallogr. 97, 208 (1937). — MACGREGOR, J.: Proc. Third Symp. Calcified Tissues, Davos 1965, p. 138. — MEHMEL, M.: Z. Kristallogr. 75, 323 (1930). — NARAY-SZABO, ST.: Z. Kristallogr. 75, 387 (1930). — NEUMANN, W. F., and M. W. NEUMANN: The chemical dynamics of bone mineral. Chicago 1958; — Chem. Rev. 53, 1 (1953). — NEWSELY, H.: Monatsh. Chem. 91, 1020 (1960); — Angew. Chem. 73, 761 (1961); — Monatsh. Chem. 94, 270 (1963); — 95, 94 (1964). — PAUTARD, F. G. E.: Proc. Third Eur. Symp. Calcified Tissues, Davos 1965, p. 108. — POBEGUIN, TH.: C. R. Acad. Sci. (Paris) 236, 1544 (1953). — POSNER, A. S.: Mineralised tissues. In: Phosphorus and its compounds, II. Kap., vol. 22, p. 1430—1462. New York 1961. — ROCHE, J., et M. MORGUE: C. R. Soc. Biol. (Paris) 137, 451 (1943). — SCHLEEDE, A., W. SCHMIDT u. H. KINDT: Z. Elektrochem. 39, 633 (1932). — SOBEL, A. E., and P. S. LAURENCE: Biochim. biophys. Acta (Amst.) 41, 1 (1960). — SOBEL, A. E., M. ROCKENMACHER, and B. KRAMER: J. biol. Chem. 159, 159 (1945). — SPECKMAN, TH., and W. P. NORIS: Science 126, 753 (1957). — STEGEMANN, H., and G. F. JUNG: Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 320, 272 (1960). — TAVES, D. R.: Nature (Lond.) 200, 1312 (1963). — TERMINE, J. D.: Thesis, Cornell University 1966. — TRAUTZ, O. R.: Ann. A. Y. Acad. Sci. 85, 145 (1960); — Ann. Cryst. Ass. Meeting, Cambridge, Mass., Ref. (1963). — TRÖMEL, G., u. H. MÖLLER: Z. anorg. Chem. 206, 227 (1932). — WARINGTON, R.: J. chem. Soc. 4, 296 (1866); — 26, 983 (1873). — WERNER, A. G.: Bergmann. J. 1, 76 (1788). — WINAND, L., u. H. BRASSEUR: Naturwissenschaften 49, 299 (1962).

Prof. Dr. E. HAYEK
6010 Innsbruck, Innrain 52 A

Makromolekulare Datenverarbeitung im Zentralnervensystem*

FRANCIS O. SCHMITT

Massachusetts Institute of Technology, Department of Biology (Cambridge, Massachusetts)
Neurosciences Research Program (Brookline, Massachusetts)

I. Einleitung

Seit der Antike hat in jeder Epoche der Naturphilosophie und Wissenschaft das Leib-Seele-Problem eine besondere Bedeutung gehabt. Neuere wissenschaftliche Entwicklungen nötigen zu einer intensiven Untersuchung dieses Problems, nicht nur seiner philosophischen, sondern auch seiner praktischen Bedeutung wegen. Der Mensch hat die einzigartige Fähigkeit, seine geistigen Vorgänge symbolisch auszudrücken, sei es in den gesprochenen, geschriebenen oder gedruckten Symbolen der Sprache, sei es in den Formeln der Mathematik.

Dadurch ist Wissenschaft möglich geworden, so wie wir sie kennen. Wüßten wir mehr über die Natur des Lernens, des Gedächtnisses und der Denkvorgänge, wir könnten den Fortschritt der Wissenschaft stark beschleunigen, die Gesellschaft revolutionieren und im Verlauf dieses Prozesses mehr über die Natur des Menschen und seiner Möglichkeiten und Grenzen erfahren [1].

* Vortrag auf der 104. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Wien 1966.

Vor 25 Jahren schienen biologische Phänomene wie Vererbung, Entwicklung und Immunologie zu komplex, um einen Angriff mit Methoden der exakteren Wissenschaften wie Mathematik, Physik und Chemie zu rechtfertigen. Inzwischen ist die molekulare Biologie eine der lebendigsten und meistversprechenden der biologischen Wissenschaften, und vielleicht nicht nur dieser, geworden. Die „Wunder“ einer molekularen Genetik und molekularen Immunologie werden überall deutlich. Jetzt werden *psychologische* Erscheinungen mit physikalischen und chemischen Methoden angegriffen, und einige der kompetentesten Physiker, Chemiker und Mathematiker haben sich zu dieser Aufgabe zusammengefunden.

Schon seit langem wurden physikalische Methoden angewandt, um die Ultrastruktur der Nerven, insbesondere von Myelinscheide und Membran, zu untersuchen sowie bei den grundlegenden Studien über bioelektrische Aktivität. Die weit komplexeren Probleme des Gedächtnisses und des Lernens können dagegen leichter mit Hilfe der Terminologie dreier Gebiete dargestellt werden: des Molekularen, des Neuralen und des Verhaltens. Zur molekularen Kategorie gehören nicht