

Turnover und Transfer

Von

F. H. DOST

(Eingegangen am 9. September 1963)

VORBEMERKUNG

In der gebräuchlichen Nomenklatur zur Biokinetik von Umsetzungsvorgängen unter den Bedingungen des steady state steht seit längerem eine definitive Bezeichnung der *Parameter für die Geschwindigkeit*, deren Bestimmung seit v. HEVESY [6] als eines der wichtigsten Ergebnisse beim Gebrauch von Radioisotopen gilt, nicht mehr zur Verfügung. Dies Dilemma besteht, seit neben die Bezeichnung »Turnover« diejenige »Transfer« getreten ist, beide Ausdrücke uneinheitlich gebraucht und im Gegensatz zu ihrer disziplinierten Verwendung in der biochemischen Reaktionskinetik sogar synonym eingesetzt werden.

Den Zweck vorliegender Mitteilung erblicken wir darin, am Beispiel einfacher, konventioneller Versuchsanordnungen eine Definition der beiden erwähnten Geschwindigkeitsbegriffe zu versuchen. — Gleichzeitig möchten wir zeigen, daß sich infolge Verfeinerung der mikrochemischen Bestimmungsverfahren heute zahlreiche Möglichkeiten auftun, bei Stoffwechseluntersuchungen am Menschen statt des Einsatzes von radioaktiven Isoto-

pen auch auf *nichtmarkierte Teststoffe* zurückzugreifen.

I. TURNOVER

Für jede vollständige biokinetische Analyse im steady state ist die Kenntnis der Größe des Pools sowie derjenigen Fraktion des betrachteten Metaboliten unerlässlich, die während des Fließgleichgewichtes innerhalb einer gewählten Zeiteinheit in den Bestand eintritt und denselben wieder verläßt. Diese Fraktion wird heute im allgemeinen derart bestimmt, daß man den in Betracht gezogenen Metaboliten in einmaliger Dosis und in markierter Form dem System einverleibt. Wenn anschließend diese Dosis infolge einfacher Verdünnung innerhalb des Pools in ein Diffusionsgleichgewicht gelangt ist, so gilt für die Kinetik, die in diesem Fall an der Änderung (Abnahme) der spezifischen Aktivität (sA) zu erkennen ist:

$$\frac{d s A_t}{dt} = -k_2 s A_t, \quad (1)$$

oder integriert:

$$s A_t = s A_0 e^{-k_2 t}, \quad (2)$$

wo $s A_t$ die spezifische Aktivität im Pool zu beliebigen Zeiten t , und $s A_0$ diejenige zur Bezugszeit $t=0$ darstellen.

Hierbei kommt der Konstanten:

$$k_2 = - \frac{d s A_t}{s A_t \cdot dt} = \frac{1}{t} (\ln s A_0 - \ln s A_t) \quad (3)$$

besondere Bedeutung zu. Ihre Dimension ist: $\frac{\text{Menge/Zeit}}{\text{Menge}}$, das ist $1/t$.

Ersichtlich zeigt k_2 diejenige *Fraktion* des Pools an, welche je Zeiteinheit in die Bilanz des steady state eingeht und aus derselben wieder ausscheidet. Ist die Größe des Pools bekannt, so folgt aus dem Produkt $k_2 \cdot \text{Pool}$ die Bilanz in einem *absoluten* Wert.

Während k_2 in der Chemie, nichtspräjudizierend, als »Reaktionskonstante« bezeichnet wird, herrscht bezüglich der entsprechenden Nomenklatur auf biochemischem Gebiet, wie in einer wissenschaftlichen, eigens dem Begriff »Turnover« gewidmeten Polemik von zwei Experten hervorgehoben wird, »*confusion*« (KLEIBER [10]) oder sogar »*considerable confusion*« (ZILVERSMIT [14]). Dieser Feststellung wird jeder beistimmen, der sich mit dem Gegenstand befaßt hat. Mißverständnissen und Irrtümern wird hierdurch Vorschub geleistet, wie der in beigefügter Tabelle 1 wiedergegebenen Aufstellung entnommen werden möge, welche einige der heute üblich gewordenen einschlägigen Bezeichnungen enthält. Ersichtlich wird in der gebräuchlichen Nomenklatur nicht in jedem Fall unmißverständlich zwischen der *r e l a t i v e n* und der *a b s o l u t e n* Geschwindigkeit unterschieden, mit welcher der untersuchte Metabolit von der Kinetik des steady state erfaßt wird.

TABELLE 1

Üblich gewordene Bezeichnungen für

Geschwindigkeitskonstante (k_2)	Produkt aus Geschwindigkeitskonstante und Menge im Pool ($k_2 \cdot \text{Pool}$)
renewal rate	
disappearance rate	
slope	
turnover rate	turnover rate
turnover	turnover
fractional turnover rate	
relative turnover rate	absolute turnover rate
transfer rate	transfer rate

Die Konfusion ist teils auf sprachliche, teils auf sachliche Gründe zurückzuführen.

1. »Turnover« ist seinerzeit als substantiviertes Verbum in die wissenschaftliche Nomenklatur eingeführt worden, so daß Gründe der *Semantik* einer Benutzung des Begriffes in seiner ursprünglichen Form, nämlich als Verbum entgegengestanden haben mögen, weil diesem in der Umgangssprache eine zu allgemeine und daher verwechselbare Bedeutung zukommt. Für die verbale Anwendung ist daher seit langem »to transfer« gebräuchlich geworden, das außerdem ohne Gefahr eines Bedeutungswandels konjugiert werden kann (in sämtlichen Formen des Präteritums, des Partizips und des Gerundiums).

2. Verwirrung ist auch dadurch entstanden, daß »Turnover« mit der Bedeutung »Umsatz« in zahlreiche andere Sprachen übernommen worden ist. Man kann dies tun, sollte sich jedoch dabei im klaren sein, daß »Umsatz« in diesem Zusammenhang nicht synonym mit leicht verwechselbaren, anderen Bilanzbegriffen, wie »Verbrauch«, »Bedarf«, »Umwandlungsquote« usw. gesetzt werden darf. Aus diesem Grund sollte man besser auf jede Übersetzung des Wortes »Turnover« verzichten.

3. Auf sachbezoglicher Grundlage beruht die Unklarheit, die in dem Umstand zu erblicken ist, daß k_2 sowohl in bezug auf die Abnahme der spezifischen Aktivi-

tät, wie auch auf die Kinetik des im steady state befindlichen nichtmarkierten Metaboliten im gleichen Sinn interpretiert wird. Dies sollte man besser nicht tun, obwohl k_2 in beiden Fällen die gleiche Dimension ($1/t$) und den gleichen Wert besitzt, und zwar aus folgendem Grund:

Gegenüber dem markierten Stoff verhält sich das System wie gegenüber jedem Fremdstoff, den es auf unterschiedlichem metabolischem Weg eliminiert. Die Kinetik entspricht Gl. (1–3) und k_2 erscheint hier sinnvoll als »Eliminationskonstante« oder, da die Elimination der spezifischen Aktivität zugleich auch deren Turnover in bezug auf den Pool darstellt, als »Turnover-Konstante«. — Im Gegensatz hierzu [und zu Gl. (2)] gilt für die Konzentration des nichtmarkierten Metaboliten im steady state die Beziehung:

$$c^* = \frac{v}{k_2}, \quad (4)$$

wo v die Konzentrationszunahme (Dimension: Konzentration/Zeit) des Metaboliten ist, die er erfahren würde, falls keine Ausfuhr bestünde (HÖRLEIN [7]). Wegen $v = k_2 \cdot c^*$ zeigt k_2 hier die Geschwindigkeit des Durchflusses des betrachteten Metaboliten durch das im steady state befindliche System an. Dies entspricht aber gegenüber den Verhältnissen, wie sie in bezug auf die einmalige Zufuhr eines markierten Metaboliten oder jedes anderen Fremdstoffes (z. B. eines Chemotherapeutieums usw.) zutreffen, einem Sinnwandel von k_2 , dem man unseres Erachtens nicht besser entsprechen kann, als durch Zueignung der Bezeichnung »Transfer-Konstante«.

Wegen der Beziehung zwischen »Transfer« einerseits, sowie »Transport« und »Umsatz« andererseits vergl. Abschnitt II.

Fassen wir das Gesagte zusammen, so kommen wir zu den in Tabelle 2 aufgestellten Vorschlägen für eine sinnvolle Bezeichnung der hier interessierenden Geschwindigkeitsbegriffe.

TABELLE 2
Vorschlag für eine einheitliche Bezeichnung

Geschwindigkeitskonstante (k_2)	Produkt aus Geschwindigkeitskonstante und Menge im Pool ($k_2 \cdot \text{Pool}$)
a) In bezug auf einen markierten Metaboliten oder einen beliebigen anderen Fremdstoff: <i>Turnover-Konstante</i>	<i>Transfer</i>
b) In bezug auf einen nichtmarkierten Metaboliten im steady state: <i>Transfer-Konstante</i>	<i>Transfer</i>

II. TRANSFER

1. Definition

Aus Abschnitt I folgt, daß unter »Transfer« diejenige Menge eines im steady state befindlichen Metaboliten verstanden werden sollte, die in einer bestimmten Zeit das untersuchte offene System durchströmt. Auf den Gesamtorganismus übertragen und auf das Blut als wichtigstes Transportorgan bezogen, würde »Transfer« sinntsprechend diejenige Menge eines Metaboliten darstellen, die während bestehenden steady state in das Blut übertritt und dasselbe wieder verläßt, um zwischen den verschiedenen Kompartimenten des Pools ausgetauscht zu werden, wobei ein Teil des Metaboliten in ständigem Fluß innerhalb des Systems als Ganzen auch erstmals erscheint und ebenso dasselbe endgültig wieder verläßt. Der letztgenannte Anteil stellt offensichtlich diejenige Menge des Metaboliten dar, für welche die Bezeichnung »Umsatz« oder »Konsumtion« in der engeren Bedeutung dieser Begriffe zutreffen würde.

2. Kinetik

Bei Anwendung der Tracer-Technik wird k_2 unter Applikation des markierten Metaboliten bestimmt, während bei Ermittlung der Größe des Pools zusätzlich konventionelle chemische Bestimmungsverfahren in Anspruch genommen werden müssen, um den Transfer (T) dann einfach nach:

$$T = k_2 \cdot \text{Pool} \quad (5)$$

beziffern zu können.

Im folgenden möchten wir am Beispiel einiger Metaboliten zeigen, auf welche Weise deren Transfer am Menschen unter Verzicht auf die Anwendung von Radioisotopen einfach und genau ermittelt werden kann. Es handelt sich im wesentlichen um die Bestimmung von k_2 , implicite derjenigen des Pools, obwohl dessen Kenntnis als selbständige Größe nicht notwendig ist.

Die Möglichkeit, dieses Verfahren zu entwickeln, gab uns die Anwendung besonders empfindlicher Mikromethoden zur Bestimmung der entsprechenden Konzentrationen im Blut sowie ein *neuartiger Algorithmus* bei der gedanklichen Auslegung der unter Belastung mit nichtmarkierten Stoffen erhaltenen Konzentrationsverläufe im Blut.

Dieser beruht auf der Konzeption, dem steady state des ins Auge gefaßten Metaboliten eine *wohlbemessene* Störung dadurch aufzuzwingen, daß man eine bestimmte (abgemessene) Dosis eben dieses Metaboliten intravenös appliziert. Dann stellt sich die Konzentration c^* des Fließgleichgewichtes, gemessen an den Konzentra-

tionen c_t im Verlauf einer abfallenden Exponentialfunktion:

$$c_t = (c_0 - c^*) e^{-k_2 t} \quad (6)$$

wieder ein (vergl. Abb. 1). Da nun aber allgemein zwischen den Produk-

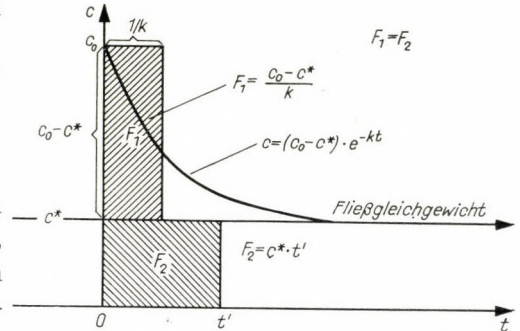


Abb. 1. Wiedereinstellung des Fließgleichgewichtes (steady state) eines im Blut strömenden Metaboliten nach intravenöser Belastung mit dem gleichen Stoff. Koordinaten (c_t, t) arithmetisch. Ermittlung des Transfers via Blut an Hand der Produkte aus Konzentration und Zeit. F_1 : Transfer des zur Belastung verwendeten Metaboliten. F_2 : Transfer des im steady state befindlichen Metaboliten

ten $c_t \cdot t$ sowie $c^* \cdot t$ und dem zugehörigen Wert des Transfers einfache Proportionalität besteht (DOST [1]), sind offenbar nur die beiden Flächen F_1, F_2 gesucht, die bei gleichem Inhalt auch die gleiche Größe des Transfers, sowohl in bezug auf die verabreichte Dosis, wie auch hinsichtlich der Menge des im steady state befindlichen Metaboliten anzeigen. Aus dem Ansatz:

$$c^* t' = \frac{(c_0 - c^*)}{k_2} \quad (7)$$

folgt für die zugehörige Zeit:

$$t' = \frac{(c_0 - c^*)}{k_2 c^*} \quad (8)$$

War D die Dosis des zur Belastung verwendeten Metaboliten, so wird aus Gl. (8) für den Transfer (T) des Metaboliten endogener Herkunft:

$$T = D \cdot \frac{k_2 c^*}{(c_0 - c^*)} \quad (9)$$

3. Eigene Untersuchungen

Wir zeigen hier am Beispiel des *Bilirubins*, des *Vitamins C*, des *Eisens*

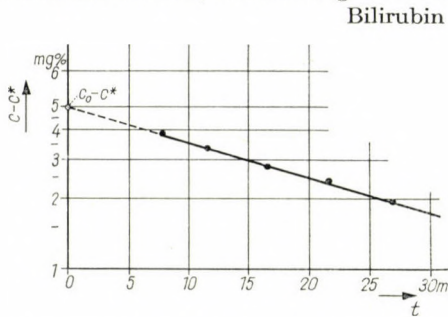
bb) *Vitamin C-Bestimmung* nach LOWRY und LOPEZ [11] in einer Modifikation nach FELDHEIM, Einzelprobe: 0,05 ml.

cc) *Eisenbestimmung* nach PETERSEN [12] in einer Modifikation nach GLADTKE [3], Einzelprobe: 0,1 ml.

dd) *Glukosebestimmung* fermentativ nach HUGGET und NIXON [8], Einzelprobe: 0,1 ml.

N. N., (K.-Gew.: 40,0 kg)

Versuch: 20.4.1962, iv. Belastung mit 100 mg



Bilirubin c^* (Mittel): 0,0032 mg/ml

t_{halb} : 20 min

k_2 : 0,035 min⁻¹

$c_0 - c^*$: 0,049 mg/ml

Bilirubin-Transfer via Blut:

$$t' = \frac{c_0 - c^*}{k_2 \times c^*}$$

$$t' = 440$$

beträgt 100 mg in 440 Minuten
oder

328 mg in 24 Stunden

bzw.: 8,2 mg/kg/24 h

ABB. 2. Konzentrationsabfall des nichtkonjugierten Bilirubins im Serum nach intravenöser Belastung. Abszisse (t) arithmetisch; Ordinate ($c_t - c^*$) logarithmisch. Ermittlung der Daten und Bestimmung des Bilirubin-Transfers via Blut

und der *Glukose*, auf welche Weise man nach intravenöser Belastung mit den genannten Stoffen deren Transfer bestimmen kann.

a) Chemische Methodik:*

aa) *Bilirubinbestimmung* nach JENDRASSIK und CLEGHORN [13], Einzelprobe: 0,5 ml.

* Verf. dankt an dieser Stelle seinen Mitarbeitern, den Herren Dr. E. Gladtko (Kinderklinik): Bilirubin-Transfer, Eisen-Transfer; Dr. W. Feldheim (Institut für Ernährungswissenschaft): Vitamin C-Transfer; PD. Dr. H. Rind (Kinderklinik): Vitamin C-Transfer, Glukose-Transfer.

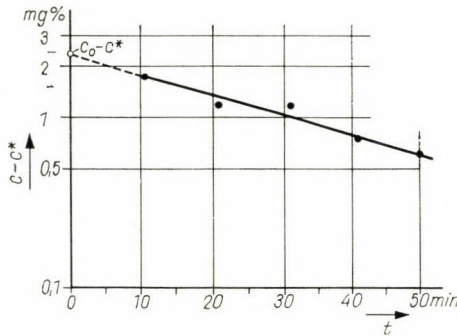
b) Auswertung:

Diese ist unmittelbar aus den Diagrammen (Abb. 2 bis 5) zu ersehen, in welche die experimentell ermittelten Werte $c_t - c^*$ nach t in ein Netz mit logarithmischer Ordinatenteilung eingetragen sind. Da die Exponentiale Gl. (7) in dieser Transformation** als abfallende Gerade verläuft,

** Die Ordinatentransformation ins logarithmische Raster erlaubt nicht eine Eintragung der c -Werte als solcher, da die Funktion Gl. (6) in diesem Netz keinen geradlinigen Verlauf nimmt. Dies wird nicht von allen Untersuchern beachtet [2, 5, 9], weswegen dieser Hinweis erlaubt sei.

M. B., (K.-Gew.: 3020 g)

Versuch: 8.2.1963, iv. Belastung mit 15 mg Vitamin



c^* (Mittel) : 0,0209 mg/ml
 t_{halb} : 25 min
 k_2 : 0,0277 min⁻¹
 $c_0 - c^*$: 0,0235 mg/ml

Vitamin C-Transfer via Blut:

$$t' = \frac{c_0 - c^*}{k_2 \times c^*}$$

$t' = 40,6$

beträgt 15 mg in 40,6 Minuten
 oder

532 mg in 24 Stunden

bzw: 176 mg/kg/24 h

ABB. 3. Konzentrationsabfall des Vitamins C im Serum und Bestimmung des Vitamin C-Transfers

kann man letztere nach Augenmaß eintragen, wobei sich die zum Einsetzen in Gl. (9) benötigten Konzentrationswerte $c_0 - c^*$ unmittelbar durch graphische Extrapolation und k_2 aus der ebenfalls graphisch ermittelten Halbwertszeit t_{halb} nach:

$$k_2 = \frac{\ln 2}{t_{\text{halb}}} \quad (10)$$

ergeben.

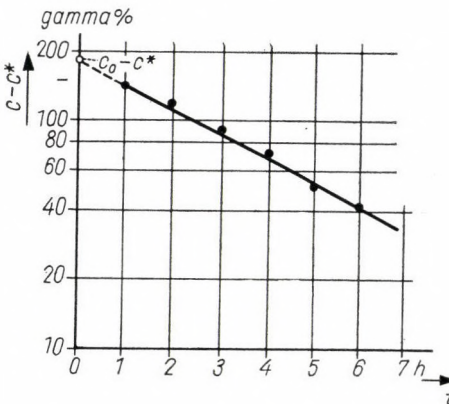
Wir haben statt dessen, weil genauer, die Berechnung von k_2 als Regressionskoeffizienten nach der Formel:

$$k_2 = \frac{\sum t \cdot \ln(c_t - c^*) - \overline{\ln(c_t - c^*)} \cdot \sum t}{\sum t^2 - \bar{t} \cdot \sum t} \quad (11)$$

vorgenommen und die Konstruktion der Geraden durch Verbindung der beiden Punkte ($c_0 - c^*$), t_0 und

JF., (K.-Gew.: 4850 g)

Versuch: 8.4.1963, iv. Belastung mit 600 gamma Ferro-Eisen



c^+ (Mittel): 1,10 gamma/ml
 t_{halb} : 2,85 h
 k_2 : 0,243 h⁻¹
 $c_0 - c^+$: 1,80 gamma/ml

Eisen-Transfer via Blut:

$$t' = \frac{c_0 - c^+}{k_2 \times c^+}$$

$t' = 6,74$

beträgt 600 gamma in 6,74 Stunden
 oder

2,14 mg in 24 Stunden

bzw: 440 gamma/kg/24 h

ABB. 4. Konzentrationsabfall des Eisens im Serum und Bestimmung des Eisen-Transfers

$(c_t - c^*)$, \bar{t} ausgeführt, wo $(c_0 - c^*)$ aus:

$$\ln(c_0 - c^*) = \ln(c_t - c^*) + k_2 \bar{t} \quad (12)$$

entnommen wird.

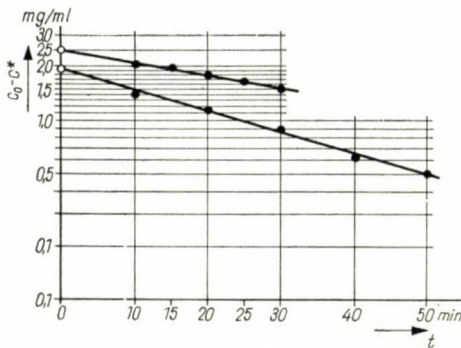
III. DISKUSSION

Die aus unseren Untersuchungen gewonnenen Werte für den Transfer

definition des Begriffes »Transfer«, hier seine Beziehungen zu den Begriffen »Konsumtion« und »Transport«, gehen sinnfällig aus den Beispielen Abb. 3 (Vitamin C) und Abb. 5 (Glukose) hervor. Danach liegt der Vitamin C-Transfer via Blut erheblich höher als dies für den Konsum bzw. den Verbrauch oder Bedarf des Organis-

I. M. S., (K.-Gew.: 19,3 kg), iv. Belastung mit 9750 mg Glukose
(Versuch: 17.10.1963)

II. U. W., (K.-Gew.: 25,3 kg), iv. Belastung mit 12 500 mg Glukose
(Versuch: 5.10.1963)



	I.	II.
c^x (Mittel):	0,93 mg/ml	0,80 mg/ml
t_{halb}	25,4 min	44,1 min
k_2	0,027 min ⁻¹	0,157 min ⁻¹
$c_0 - c^x$:	1,94 mg/ml	2,45 mg/ml

Glukose-Transfer via Blut

$$t' = \frac{c_0 - c^x}{k_2 c^x}$$

t' : 76,5 min 195 min
beträgt:
9750 mg in 76 Min. 12 500 mg in 195 min.
oder:
127,5 mg je Minute 64 mg je Minute
bzw.
6,6 mg/kg/min 2,5 mg/kg/min

ABB. 5. Konzentrationsabfall der Glukose im Blut und Bestimmung des Glukose-Transfers

der vier Metaboliten sind aus den Diagrammen (Abb. 2 bis 5) unmittelbar zu ersehen. Da im übrigen der Term:

$$\frac{D \cdot c^*}{(c_0 - c^*)}$$

nichts anderes als den Pool selbst definiert und beziffert, ist mit Gl. (9) die in Tabellen 1 und 2 eingeführte Behauptung bewiesen, wonach das Produkt $k_2 \cdot \text{Pool}$ den Transfer tatsächlich beschreibt.

Die in Abschnitt II, 1 gegebene De-

mus zutreffen dürfte. — Was die Glukose anbetrifft, so sieht man, daß bei dem diabetischen Kind trotz leichter Erkrankung (auf die Zeitperiode des Versuches entfielen nur etwa 0,2 g Urinzucker gegenüber einer Einverleibung von 12,5 g) die Störung des Kohlenhydratstoffwechsels dennoch sehr deutlich zum Ausdruck gelangt. Die Betrachtung des Diagramms zeigt nämlich, daß unter der Glukose-Belastung gegenüber den Verhältnissen beim gesunden Kind höhere Blutzuckerwerte zustandekommen, d. h.

der *Transport* an Glukose im Blut entsprechend erhöht ist, wohingegen der *Transfer*, d. h. die Übertragung von Glukose zwischen den verschiedenen Kompartimenten des Glukose-Pools via Blut entscheidend reduziert ist. Letzteres entspricht durchaus den heutigen Vorstellungen über die Eigentümlichkeit der diabetogenen Stoffwechselstörung, welche darin besteht, daß die Glukose in ungenügendem Maß am Metabolismus teilnimmt, wodurch es zur Erhöhung der Blutzuckerwerte kommen muß.

Bei der Untersuchung des Glukose-Transfers ist besonders darauf zu achten, daß die Werte c_t nicht wesentlich die aglykosurische Blutzuckerkonzentration überschreiten, denn jede stärkere Glykosurie würde nichts anderes darstellen, als eine vorübergehende, nicht meßbare Störung des steady state. Aus diesem Grund würden die erhaltenen Werte für k_2 und für den Transfer zu hoch ausfallen und nicht mehr repräsentativ in bezug auf den steady state an sich sein, weil sie bei auftretender Glykosurie in Abhängigkeit von der Größe desjenigen Dosisanteils geraten, welcher die Glykosurie veranlaßt. Die Bestätigung dessen kann man in den

Ergebnissen von v. EULER und LARSSON [2] erblicken, die bei Ausführung des intravenösen Glukosetoleranztestes keine signifikanten Unterschiede bei Kindern mit und ohne Glykosurie gefunden haben.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Begriffe »Turnover« und »Transfer« werden im internationalen Schrifttum unterschiedlich angewandt und verschieden übersetzt, wodurch das Verständnis der hiermit in Zusammenhang stehenden biokinetischen Vorgänge erschwert wird.

2. Es wird versucht, diese beiden Begriffe vor einem sprachlich-historischen Hintergrund und in Würdigung des biokinetischen Sachverhaltes zu definieren.

3. Am Beispiel einiger Metaboliten (Bilirubin, Vitamin C, Eisen, Glukose) wird gezeigt, wie der Transfer beliebiger Stoffe via Blut mit einfachen Hilfsmitteln am Menschen bestimmt werden kann.

4. Die beschriebene, neue Methode führt zu Ergebnissen, von denen im allgemeinen angenommen wird, sie seien nur unter Anwendung von Radioisotopen zu erhalten.

LITERATUR

1. DOST, F. H.: a) Über ein einfaches Dosis-Umsatz-Gesetz. *Klin. Wschr.* **36**, 655 (1958). b) Ein Verfahren zur Ermittlung des absoluten Transportvermögens des Blutes im Fließgleichgewicht. *Klin. Wschr.* **40**, 732 (1962). c) Das pharmakokinetische Gesetz der korrespondierten Flächen. III. Internat. Kongreß für Chemotherapie. Stuttgart 1963.
2. EULER, U. VON., LARSSON, Y.: Glucose Tolerance Test in Children. A methodological Study. *Scand. J. clin. Invest.* **14**, 62 (1962).
3. GLADTKE, E.: Mikrolitermethoden in der klinischen Chemie. *Ärzt. Lab.* (im Druck).
4. GLADTKE, E., DOST, F. H.: Darstellung des metabolischen Begriffs »Transfer« am Beispiel einer analogen Anwendung

- von p-Aminohippursäure (PAH). *Klin. Wschr.* (eingesandt).
5. HAMILTON, B., STEIN, A. F.: The Measurement of Intravenous Blood Sugar Curves. *J. Lab. clin. Med.* **27**, 491 (1942).
 6. v. HEVESY, G.: *Radioisotope Indicators*. Interscience, New York 1948.
 7. HÖRLEIN, H.: Bilirubinbelastung. *Klin. Wschr.* **29**, 477 (1951).
 8. HUGGET, A. St. G., NIXON, D. A.: Enzymatic Determination of Blood Glucose. *Biochem. J.* **66**, 12 (1957).
 9. IKKOS, D., LUFT, R.: On the Intravenous Glucose Tolerance Test. *Acta endocr. (Kbh.)* **25**, 312 (1957).
 10. KLEIBER, M.: Meaning of »Turnover« in Biochemistry. *Nature (Lond.)* **175**, 342 (1955).
 11. LOWRY, H. O., LOPEZ, J. A.: The Determination of Ascorbic Acid in Small Amounts of Blood Serum. *J. biol. Chem.* **160**, 609 (1945).
 12. PETERSEN, R. E.: Improved Spectrophotometric Procedure for Determination of Serum Iron. *Analyt. Chem.* **25**, 1337 (1953).
 13. Vergl. bei: WITH, T. K.: Bilirubinbestimmung nach Jendrassik und Clegghorn. *Z. physiol. Chem.* **278**, 1333 (1943).
 14. ZILVERSMIT, D. B.: Meaning of Turnover in Biochemistry. *Nature (Lond.)* **175**, 863 (1955).

Prof. Dr. med. F. H. Dost

6300 Gießen/Lahn, Gutenbergstr. 24.
(Deutschland)