

Die Gegenwart und Zukunft der experimentellen Gerontologie

Autor(en): **Verzár, F.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **24 (1968)**

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307736>

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.

Institut für experimentelle Gerontologie, Basel – Vorsteher: Prof. Dr. F. Verzár

Gegenwart und Zukunft der experimentellen Gerontologie

F. VERZÁR

Die Frage, ob theoretische, experimentell-gerontologische Arbeit für die klinische und soziale Gerontologie eine Bedeutung habe, wurde in den vorangegangenen Vorträgen deutlich beantwortet. Sie zeigten den Weg auf, den die Forschung nach den Ursachen des Alterns geht.

F. BOURLIÈRE, Paris, verdanken wir Arbeiten über *große menschliche Kollektive*, an denen er die Bedingungen, welche den Alterungsprozeß beeinflussen, untersuchte. Als Physiologe und erster Professor für Gerontologie an der Sorbonne und auch als weltweiter Kämpfer für das Erhalten der Fauna ist er dazu besonders berufen. Für das Altern sind zwar genetische Faktoren verantwortlich, doch beeinflussen Umweltfaktoren wie Nahrung, Aktivität, Infektion usw. die Geschwindigkeit des Ablaufs, wie seine maßgebenden Beispiele beweisen.

N. W. SHOCK, Baltimore, führt Untersuchungen über das *individuelle Altern* durch und zeigt, wie die Unvollkommenheit der Adaptationsfähigkeit im Alter zu Störungen der Homeostaseregulationen führt. Regulationen des energetischen Stoffwechsels bzw. die Konstanterhaltung der Gewebsreaktion durch Atmung und Nierentätigkeit werden analysiert. Als dem besten Kenner der ungeheuer weitverzweigten gerontologischen Literatur, die er seit vielen Jahren konsequent kritisch sichtet, sind wir ihm zu bleibendem Dank verpflichtet.

Den nächsten Schritt macht A. ÁRVAY, Professor für Gynäkologie an der Universität in Debrecen, wohin ihn sein Weg vor Jahrzehnten über Prof. LABHARDTS Basler Klinik geführt hat. Er untersucht die im alternden Organismus der Frau auftretenden vielfachen Funktionsänderungen des *neurohormonalen Systems* und zeigt, wie Wirkungen der Sexual- und Hypophysenhormone sich an somatischen Geweben äußern. Auch auf dieser Stufe der Analyse waren die Ursachen des Alterns noch nicht zu finden.

In kritischer Auseinandersetzung untersucht dann Prof. PETER ALEXANDER vom Chester Beatty Cancer Research Hospital in London die *zellulären Altersveränderungen*, wie Mutationen und Chromosomenalterationen, die im alternden Körper auftreten und zu ungehemmtem Tumorwachstum führen können.

H. P. VON HAHN aus unserem Arbeitskreis geht einen Schritt weiter und

stellt sich die Frage, ob *molekulare Alterungsprozesse* als grundlegende Ursache des Alterns des ganzen Körpers betrachtet werden können. Untersuchungen an genetischem Material, an Nucleoproteinen von definitiv amitotischen Zellen, zeigen, daß molekulare Änderungen schließlich zur Zerstörung der Zelle selbst führen.

Wir haben damit den Weg der Entwicklung aufgezeigt, den die gerontologische Forschung beschritt, um nach den Erscheinungen und Ursachen des Alterns zu suchen. Dieser Weg führte vom Studium an großen menschlichen Gruppen, über Ganzheitsanalysen des individuellen Alterns, zu Fragen des Alterungsprozesses in bestimmten Organsystemen, bestimmten Geweben und schließlich zur Lokalisation der Ursachen des Alterns in celluläre Bestandteile, in das genetische Material. Hier schließen sich die Erkenntnisse über molekulare Faktoren als grundlegende Ursache beim Altern bestimmter Proteine an. Damit sind wir beim gegenwärtigen Stand der Forschung über den Alterungsprozeß angelangt.

Es bedeutet dies nicht, daß alle vorangehenden Wege bereits erschöpfend erforscht sind. Auf jeder Stufe bleibt noch vieles abzuklären. Es sei nur an die Fragen der Immunität, der pharmakologischen Empfindlichkeit oder des Elektrolytstoffwechsels erinnert, die voll offener Probleme sind.

Im folgenden möchte ich speziell jene Fragen besprechen, die uns heute veranlassen, nach molekularen Ursachen der *funktionellen physiologischen Veränderungen* zu suchen, die zum Altern führen.

Der ganzen theoretischen Alternsforschung steht die Frage voran, ob Altern etwas unbedingt mit dem Leben Verknüpftes ist. Seit man sich mit diesen Gedanken beschäftigt, gab es stets zwei verschiedene Ansichten.

MAX BÜRGER, der Altmeister der deutschen Gerontologie, lehrte, daß die Biomorphose, die kontinuierlich sich ändernde Form des Lebensablaufes, konsequent zum Tode führt.

In anderer Weise hat PAUL WEISS vom Rockefeller-Institut die nie endende «Differenzierung» als die Ursache betrachtet, die schließlich zu Situationen führt, die sich nicht harmonisch ineinanderfügen.

Andererseits machte CARREL seinen Namen mit der Lehre von der «primären Unsterblichkeit der Zelle». Das Problem wird immer wieder in experimentellen Versuchen an überlebendem Zellzüchtungsmaterial aufgegriffen. HAYFLICKS 1965 geäußertem Zweifel an der Richtigkeit dieser Lehre wurde schon im Jahre 1966 widersprochen (YASAMURA u. Mitarb.).

Für uns selbst ist das Altern nicht mehr eine Frage der Zellbiologie, sondern des Schicksals bestimmter *Makromoleküle*, die entweder dauernd erneuert oder aber überhaupt nie erneuert werden. Was nicht erneuert wird, das altert, geht zugrunde. Epitheliale Zellen z. B. im Darm oder in der Körperhaut werden zwar dauernd geschädigt und gehen zugrunde; sie werden aber auch kontinuierlich durch mitotische Zellteilungen erneuert.

Dagegen gibt es z. B. bei den höchstdifferenzierten Zellen des Zentralnervensystems, den *Ganglienzellen* des Erwachsenen, keine Mitosen, und das

genetische Material der Chromosomen, die Nucleoproteine, und in diesen speziell die DNA, die «genetische Substanz», wird nicht erneuert.

Ein solches Molekül altert durch den Verlust seiner inneren Struktur. Durch die mit dem Alter zunehmenden intramolekularen Bindungen wird es «versteift», und in der Folge dürfte wegen falscher Code-Übertragung in der Zelle das Protein nicht erneuert werden; es entstehen «nonsense»-Proteine, die Zelle atrophiert und stirbt ab.

Eine Abnahme der Zahl der Ganglienzellen ist in allen Teilen des Zentralnervensystems als gesicherte Tatsache nachgewiesen. Dies bedeutet Störungen der zentralnervösen Mechanismen, so vor allem eine Verlängerung der Reaktionszeit. Viele experimentell-psychologische Untersuchungen zeigen, wie diese im Alter – besonders bei komplizierten Aufgaben – verlängert wird. Ebenso werden Adaptationsprozesse verlangsamt, was zu Versagen von Homeostasceregulationen führt. Wir betrachten derzeit die Abnahme der Adaptationsfähigkeit sowohl auf somatischem als auch auf psychischem Gebiet als die charakteristische funktionelle Altersveränderung.

Bei einer anderen Gruppe von Zellkernen, bei jenen der *Skelettmuskeln*, gibt es beim Erwachsenen ebenfalls keine Mitosen. Ihr Nucleoprotein altert, und damit vermindert sich auch hier die Proteinbildung, was zu einer Verminderung der Zahl der Muskelfasern führt und funktionell die altersbedingte Abnahme der Leistungsfähigkeit der Skelettmuskulatur bewirkt.

Der Mechanismus dieses Versagens der Nucleoproteinwirkung auf die Proteinsynthese ist bisher nur teilweise geklärt, aber auf Grund von Analogien mit dem Schicksal anderer Makromoleküle des Körpers können wir uns ein Bild davon machen, was zwischen dem Doppelhelix der DNA und dem Protein geschieht.

Als *Modell* für das makromolekulare Altern haben uns die Vorgänge beim Kollagen gedient. Das für manche unverständlich große Interesse der theoretisch-gerontologischen Forschung am Kollagen ist darauf zurückzuführen, daß sich dieses extracelluläre Molekül, nachdem es definitiv im Gewebe deponiert ist, nicht mehr ändert, keinen «turnover» hat, wie dies durch die Markierung mit Isotopen bewiesen wurde. Es verhält sich so wie in den definitiv nicht-mitotischen Zellen das Makromolekül DNA.

Kollagen ist ein Makromolekül, bestehend aus einem Tri-Helix von drei Ketten, deren Aminosäurefolge weitgehend bekannt ist. Einheiten von 640–700 Å Länge sind in Fünfergruppen geordnet und bilden Ketten bis zu 2800 Å und dann weiter mit dazwischengeschalteten «Telozeptiden» bis zu «Primitiv-Fibrillen».

Zwischen den Schrauben der Ketten sorgen H-Brücken und bei größeren Entfernungen auch dazwischen eingebaute Wassermoleküle für die Stabilisierung.

Mit dem Altern gehen sehr charakteristische kontinuierliche Veränderungen vor sich. Es werden starke kovalente Brücken eingebaut, die eine Versteifung des Moleküls bewirken. Sie lassen sich durch physikalische Messungen der Spannung bei thermischer oder bei chemischer Denaturation erkennen.

Thermische Denaturation führt zur Zerstörung der H-Brücken. Hochmolare Elektrolytlösungen oder auch Urea greifen in die stabilisierende Wasserstruktur ein, die intramolekular aus hexagonal-kristallin gebundenen Wassermolekülen besteht. Zerstört man diese, dann werden große Spannungen frei, die beweisen, daß das Molekül in größeren Abständen starke kovalente Brücken enthält, die um so zahlreicher sind, je älter das Individuum ist.

Das Entstehen dieser kovalenten Brücken ist eines der wichtigsten Probleme der Forschung über die Altersveränderungen dieser Makromoleküle. M. SINEX hat die Zunahme dieser kovalenten Brücken mit der kontinuierlichen Wirkung der Brownschen Molekularbewegung zu erklären versucht. Darnach würden sich die helikalen Teile des Moleküls mit der Zeit so weit nähern, daß sich neue sterische Situationen entwickeln, die zu neuen Bindungen führen. Seine Ansicht ist nicht durchgedrungen, aber das Problem der Entstehung dieser Bindungen wird dauernd weiter diskutiert. In Betracht zu ziehen sind HÖRMANN'S Zuckerbrücken mit Ester- oder Aldehydgruppen oder mit der Zwischenschaltung von Aminosäuren (SEIFTER und GALLUP), deren eine MILCH bei Alkaptonurie-Arthrosen sogar nachweisen konnte. Manche dachten an den Einfluß von Stoffwechselprodukten, z. B. von Aldehyden, denn es ist bekannt, daß diese besonders stark tannierend wirken. Auch wurde den freien Radikalen, welche bei Oxydationsprozessen entstehen, eine Rolle zugesprochen.

Unsere These ist also, daß nicht alle Zellen und nicht alle Eiweiße unseres Körpers altern, sondern nur jene Proteine, die nicht erneuert werden. Diese Auffassung steht im Gegensatz zu jener, die das Altern als eine generelle kolloidale Präzipitation oder Hysterese beschrieben hat, die auch in allen Parenchymorganen zum Altern des Zelleiweißes führen würde.

Primäres Altern kommt nur in Makromolekülen ohne «turnover» vor. Das Haupteiweiß des Bindegewebes, das Kollagen, beträgt über 30% der gesamten Körperproteine. DNA bzw. Nucleoproteine der Ganglienzellen sind andererseits für alle zentralen Korrelationsfunktionen maßgebend. Beide sind helikale, fadenförmige Makromoleküle. Es ist sehr auffallend, daß gerade diese beiden wichtigen Makromoleküle im Leben des Erwachsenen nicht erneuert werden. Sie sind die Repräsentanten der beiden großen Systeme, deren Stabilität die Konstanz des individuellen Organismus ergibt. Man könnte daran philosophische Spekulationen knüpfen.

Es muß allerdings ausdrücklich gesagt werden, daß es ein übereilter Schluß wäre, zu glauben, daß nicht auch *globuläre Proteine* der Parenchymzellen im höheren Alter zugrunde gehen bzw. altern. Deren Veränderungen müssen als *sekundäres Altern* bezeichnet werden, denn sie sind eine Folge des primären Alterns der erwähnten, nicht erneuerten Makromoleküle. Die Frage, wie das sekundäre Altern zustande kommt, wird neuerdings oft besprochen. Das Altern des Kollagens führe zur Verminderung der Gefäßpermeabilität und damit zu Störungen der Blutversorgung, was weiterhin die Abnahme der Sauerstoffversorgung und der übrigen kreislaufbedingten Ernährung der Gewebe zur Folge hat (SOBEL u. Mitarb. 1967). Auch die

Homöostasestörungen, welche durch das Ausfallen zentralnervöser Mechanismen der neurohumoralen Regulationen entstehen, bewirken sekundäre Ernährungsstörungen des Parenchyms.

Die experimentelle Beobachtung der *Denaturierung von Kollagen* hat gezeigt, daß diese in mehreren Stufen erfolgen kann. Thermische und chemische Denaturation können sich summieren, und maximal kommt es zu einer Zerstörung der kovalenten «crosslinks», weil das Molekül für Hydrolasen angreifbar wird.

Die höchst aktiven *Hydrolasen* der Lysosome greifen das durch kovalente «crosslinks» nicht mehr stabilisierte Makromolekül an. Ein Beispiel ganz besonderer Art ist die Zerstörung der in jeder Gravidität neu gebildeten grossen Kollagenmengen des Uterus durch die Hydrolasen der Lysosome, die aus Leukocyten zur Zeit des Abstoßens der Placenta nach der Geburt stammen.

Ein Faktor, der zunehmend an Interesse gewinnt, ist die Rolle der Calciumbindung im Körper. Schon vor 10 Jahren hat RAMACHANDRAN (Madras) darauf hingewiesen. Zweifellos wird Calcium im Knochensystem an Kollagen gebunden. Wir selbst fanden eine Affinitätszunahme des Kollagens für die Bindung von ⁴⁵Calcium mit dem Altern. Die mit zunehmendem Alter bei manchen Tierarten vorkommenden Verkalkungen gewisser Sehnen sind ein Beispiel dafür; die Verkalkung arteriosklerotischer Gefäße könnte eine ähnliche Erklärung finden. Das Wesentliche des Alterungsprozesses ist aber nicht die Calcifizierung, sondern es sind jene molekularen Veränderungen, die am Protein das Calcium bindet vor sich gehen. – Einem noch weiter fortgeschrittenen Zustand des Alterns könnte am Knochensystem die Osteoporose entsprechen, bei welcher die Calciumbindungsfähigkeit des Kollagens mit dem Alter abnimmt. Wir sind noch weit davon entfernt, diesen Mechanismus, der heute lebhaft untersucht wird, ganz zu überblicken. – Verwandt ist der Mechanismus der senilen «Elastosis» der Haut. In beiden Fällen ist die Denaturierung des Kollagens anscheinend bis zur Zerstörung der kovalenten «crosslinks» fortgeschritten.

Die Wege einer theoretischen Forschung sollten nicht weiter geplant werden als bis zu dem Punkt, der die Richtung zum *Endziel* aufzeigt. In der theoretischen, experimentell-gerontologischen Forschung bedeutet dies das Verstehen der primären grundlegenden Prozesse am Eiweiß des Körpers, die altersbedingt entstehen.

Das Begreifen der Probleme, auch wenn sie noch ungelöst sind, bringt uns in der allgemeinen Biologie wie auch in der klinischen Medizin das *Vertrauen in die Möglichkeit* ihrer Lösung. Die Erkenntnis, daß grundlegende Änderungen im Proteinaufbau die primären Ursachen des Alterns sind, führt zum Verstehen der verminderten Adaptationsfähigkeit und der Homöostase. Das Begreifen solcher Mechanismen weist auf die Möglichkeit ihrer Hemmung oder Verlangsamung hin.

Erst vor ein bis zwei Generationen wandte sich die biologische Forschung – in Bewunderung der Entwicklung des Körpers – den embryologischen und

entwicklungsmechanischen Untersuchungen einerseits und den Analysen der Organfunktionen unter ständig wechselnden Umweltbedingungen andererseits, als Physiologie im weitesten Sinne, zu. Am Zeitfaktor *nach* dem erreichten Höhepunkt war man noch nicht interessiert. Die *experimentelle Gerontologie* hat als ihren Parameter des biologischen Geschehens diesen Zeitfaktor gewählt. Sie will damit zum Verstehen und Helfen beim Altern beitragen.

Zusammenfassung

Der Autor gibt einen Überblick über die Entwicklung der gerontologischen Forschung, wie sie sich in den Ergebnissen der vorangegangenen Vorträge der Herren BOURLIÈRE, SHOCK, ALEXANDER, ÁRVAY und VON HAHN widerspiegelt, von den Untersuchungen am Kollektiv über Analysen des individuellen Alterns zu Alterungsprozessen in Organsystemen und Geweben, um schließlich die Ursache in cellulären Vorgängen zu suchen, im genetischen Material, und um letztlich in molekularen Faktoren den grundlegenden Mechanismus beim Altern bestimmter Proteine zu finden.

Er streift die Auffassungen MAX BÜRGERS, CARRELS, HAYFLICKS und stellt als These seines eigenen Forschungskreises im experimentell-gerontologischen Institut in Basel das Schicksal bestimmter Makromoleküle in den Vordergrund, die entweder dauernd oder überhaupt nicht erneuert werden. Das Haupteiweiß des Bindegewebes, das Kollagen, das über 30% aller Körperproteine ausmacht, sowie die DNA bzw. die Nucleoproteine der Ganglienzellen, die für alle zentralen Korrelationsfunktionen maßgebend sind, werden beim Erwachsenen überhaupt nicht erneuert. Sie sind Repräsentanten der beiden großen Systeme, deren Stabilität die Konstanz des individuellen Organismus bedingt. In der Störung dieser Stabilität als Folge der Alterung der Makromoleküle ist die Ursache des Alterns zu suchen.

Résumé

L'auteur fait d'abord un tour d'horizon sur le développement des recherches en gérontologie, tel qu'il se présente dans les résultats relatés par Messieurs BOURLIÈRE, SHOCK, ALEXANDER, ÁRVAY et VON HAHN, et aussi par les études de collectivités, ainsi que par l'analyse du vieillissement chez l'individu, puis par les phénomènes de sénescence dans les systèmes organiques et tissulaires, pour en chercher enfin la cause dans les processus cellulaires, dans le matériel génétique, et aboutit pour finir aux facteurs moléculaires pour déterminer la cause définitive du vieillissement de certaines protéines.

Il passe en revue les hypothèses de MAX BÜRGER, CARREL et HAYFLICK, et sur la base de ses propres recherches dans l'Institut de Gérontologie expérimentale de Bâle, il met en évidence le sort de certaines macromolécules qui soit se renouvellent constamment, soit ne sont pas renouvelées du tout. C'est ainsi que chez l'adulte il n'y a pas de renouvellement du col-

lagène, l'albumine la plus importante du tissu conjonctif et qui représente plus de 30% de toutes les protéines de l'organisme, ni du DNA ou des nucléoprotéines des cellules ganglionnaires, qui sont responsables de toutes les fonctions de corrélation centrales. Ce sont ces représentants des deux grands systèmes dont la stabilité maintient la constance de l'organisme. C'est dans le trouble de la stabilité à la suite du vieillissement de ces macromolécules qu'il faut chercher la cause primaire de la sénescence.

Riassunto

L'autore si propone di dare una veduta generale dello sviluppo effettuati nella ricerca gerontologica, come lo si può ritrovare nei risultati delle comunicazioni precedenti dei signori BOURLIÈRE, SHOCK, ALEXANDER, ÁRVAY e VON HAHN. L'autore dà pure una veduta d'assieme delle ricerche sui collettivi, delle analisi sulla senescenza individuale, dei processi di senescenza negli organi e tessuti, per cercarne finalmente la causa nei processi cellulari, nel materiale genetico e per trovare infine il meccanismo fondamentale della senescenza di determinate proteine in alcuni fattori molecolari.

Accenna pure alle idee di MAX BÜRGER, CARREL, HAYFLICK e, quale tesi del proprio gruppo di ricerca nell'istituto sperimentale di gerontologia a Basilea, mette in evidenza la sorte di determinate macromolecole, le quali o si rinnovano continuamente oppure non vengono rinnovate affatto. Nell'uomo adulto la proteina principale del tessuto connettivo, il collagene, che rappresenta più del trenta per cento di tutte le proteine del nostro corpo, come pure il DNA, rispettivamente le nucleoproteine delle cellule nervose che sono di importanza vitale per tutte le funzioni centrali di correlazione, non vengono affatto rinnovate. Sono rappresentativi per entrambi i grandi sistemi la cui stabilità determina la costanza dell'organismo individuale. La causa essenziale della senescenza è da ricercarsi in un disturbo di questa stabilità nella macromolecola.

Summary

A survey is given of the development of gerontological research, as illustrated in the preceding lectures of BOURLIÈRE, SHOCK, ALEXANDER, ÁRVAY and VON HAHN, ranging from collective studies to the analysis of individuals, to the process of ageing in organs and tissues, where the causes of the cellular processes are sought in the genetic material, and finally in molecular factors determining the basic mechanism of ageing of certain proteins.

The points of view of MAX BÜRGER, CARREL and HAYFLICK are mentioned and the author's own field of research in the Experimental Gerontological Institute in Basel is explained in which the fate of certain macromolecules are considered which either renew themselves continually or else are not renewed at all. The main protein of connective tissue, collagen,

which constitutes over 30% of the total body protein, and also DNA or the nucleoproteins of ganglion cells which determine all central correlatory functions, are not renewed at all in the adult organism. They represent the two great systems whose stability is essential for the constancy of the individual organism. A disturbance of this stability in the macromolecule seems to be the basic cause of ageing.

- ALEXANDER P.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 24, 258 (1968).
ÁRVAY A.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 24, 299 (1968).
BOURLIÈRE F.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 24, 241 (1968).
BÜRGER M.: Altern und Krankheit, 1. Aufl. Thieme, Leipzig 1947; Z. Alternsforsch. 17, 121-144 (1964).
CARREL A. u. Mitarb.: On the physicochemical regulation of the growth of tissues. J. exp. Med. 13, 562 (1911).
GALLUP P. M. u. Mitarb.: Trans. N. Y. Acad. Sci. 23, 540 (1961).
VON HAHN H. P.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 24, 272 (1968).
HAYFLICK L.: The limited in vitro lifetime of human deplod cell strains. Exp. Cell. Res. 37, 614 (1965).
HÖRMANN H.: Leder 11, 173 (1960); 13, 79 (1962).
NEUBERGER A. und SLACK H. G. B.: The metabolism of collagen. Biochem. J. 53, 47-52 (1953).
RAMACHANDRAN G. N. und KARTHA G.: Structure of collagen. Nature (Lond.) 174, 269 (1954).
SHOCK N. W.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 24, 284 (1968).
SOBEL H. und MARMORSTON J.: Possible role of gel-fiber ratio of connective tissue, etc. Adv. geront. Res. 2, 205-283 (1967).
THOMPSON R. C. und BALOON J. E.: Studies on metabolic turnover with tritium. J. biol. Chem. 223, 795-809 (1956).
VERZÁR F.: Ageing of newly formed collagen. Experientia (Basel) 18, 310, 473 (1962); Differenzierung verschiedener Vernetzungen des Kollagens, etc. Z. physiol. Chem. 335, 38-52 (1963); Ageing of the collagen fiber. Int. Rev. connect. Tissue Res. 2, 243 (1964); Experimentelle Gerontologie. Enke, Stuttgart 1965.
WEISS P.: Cell interactions. Proc. 5th Canad. Cancer Conf. Academic Press, New York 1963.
YASAMURA Y., TASHYCAN A. und SATO G.: Establishment of functional clonal strains. Science 154, 1186 (1966).

Adresse des Autors: Prof. Dr. F. Verzár, Institut für experimentelle Gerontologie, Nonnenweg 7, 4000 Basel.