



King Kolter.

Heinz Holter

5. juni 1904 – 31. juli 1993

Af Jytte R. Nilsson

Den 31. juli 1993 døde Heinz Holter 89 år gammel. Hermed afsluttedes et langt og indholdsrigt liv for den kendte danske cellefyziolog, der blev medlem af Videnskabernes Selskab i 1944, var Selskabets kasserer 1953-1978, og lige til det sidste var en trofast deltager i Selskabets møder.

Heinz Holters navn er uløseligt knyttet til Carlsberg Laboratorium, hvortil han kom som gæst i 1930 hos professor S.P.L. Sørensen. Hans videnskabelige udvikling fra organisk kemiker til cellefyziolog foregik her og blev bragt til fuld udfoldelse i samspil med Kaj Linderstrøm-Lang. Opholdet for den unge østriger skulle kun have været et enkelt år, men blev livsvarigt med dansk statsborgerskab i 1939. Han blev et højt estimeret medlem af det danske forskersamfund, og skønt opvokset i de østrigske bjerge satte han stor pris på den danske natur.

Hvem var denne unge østriger, der knap 26 år gammel så totalt lod sig begejstre af det danske forskermiljø og adopterede Danmark som sit nye fædreland? Hans fulde navn var Heinz Alois Alfred Friedrich Holter. Han blev født den 5. juni 1904 i Leonding nær Linz i dobbeltmonarkiet Østrig-Ungarn. Hans far August Holter var læge og hjemmehørende i Wels, hvor familien i generationer havde drevet handel med jern og isenkram: Eisen-Holterne. Hans mor Albine Holter, født Fischer, kom også fra en øvre-østrigsk borgerfamilie. Heinz var enebarn, og familien flyttede til Graz i 1909, da han var 4-5 år gammel. De boede i lejligheden oven over faderens lægepraksis med tilhørende tandklinik, hvorfra der var udsigt til floden Mur. Forældrene havde konverteret til protestantismen, hvilket på den tid i Østrig nærmest svarede til »udmeldelse af folkekirken«, så 6 år gammel startede Heinz i byens eneste protestantiske skole. Han må have været en god elev, for han gik der kun i fire år mod de normale fem, før han som 10-årig startede

i realgymnasiet. Her blev man tiltalt med »De« og havde iøvrigt latin alle ugens 6 dage.

Den tidlige barndom var en lykkelig tid med søndagsudflugter i hestevogn i byens omegn. Der var også »Sommerfrischen«, hvor man boede på landet, og mange besøg til familierne i Wels og Ried. I Wels gik han lange ture med sin farfar langs floden Traun. Disse ture har nok dannet basis for hans senere fritidsbeskæftigelse, vandringer overalt i de østrigske bjerge og for hans store interesse for biologi. Hele livet forblev Holter udpræget friluftsmenneske og en stor naturelsker. Hjemmet var præget af faderens mange interesser, og det var samlingssted for det intellektuelle miljø, han skabte omkring sig. Blandt vennerne var hans yngste bror, Fredl, Heinz's yndlingsonkel. Faderen var interesseret i kunst og fulgte intenst med i tidens litterære strømninger. Heinz beundrede sin far meget, også for hans klaverspil, der trængte ind til ham, når han skulle sove. Heinz var selv meget musikalsk og blev udøvende på klaver og blokfløjte.

Den lykkelige tidlige barndom blev brat forstyrret ved udbruddet af første verdenskrig og de efterfølgende begivenheder. Hans far blev indkaldt som militærlæge og tidligt knyttet til lazarettet i Troppau (nu Opava i Tjekkiet). I foråret 1915 blev moderen alvorligt syg, så faderen, der var hjemme på orlov kort før hendes død, tog den 10-årige dreng med sig tilbage til Troppau. Byen lå lige bag frontzonen under militærbevogtning og var meget præget af krigen. Det må have været en barsk oplevelse for drengen, der nu tilbragte sin tid blandt sygepassere og soldater. Skolegangen blev dog fortsat i byens gymnasium, og båndene mellem far og søn blev knyttet endnu stærkere i årene i Troppau. I slutningen af 1916 blev faderen syg af tuberkulose og erklæret uegnet til fortsat militærtjeneste, så omkring nytår 1917 vendte de tilbage til Graz, hvor Heinz 13 år gammel igen kom ind i sin gamle skoleklasse. Mens han hidtil nærmest havde været enegænger, sluttede han sig nu sammen med nogle skolekammerater. Denne ændring var naturlig nok, alderen taget i betragtning; men skyldtes nok også de ændrede forhold i hjemmet, faderens sygdom og hans nye giftermål. Heinz og hans stedmor kom aldrig rigtigt ud af det med hinanden.

Kammeraterne gik meget op i filosofiske og politiske emner, de sidste så røde som muligt. Deres aftenmøder kunne ende i raffinerede drengestreger, som dén gang, (hvilket Heinz kunne finde på

at fortælle med et stort smil) da de havde sparet sammen til indkøb af en grøn bænk som dem, der stod i byens parker. Sent på aftenen vandrede de igennem byen med bænken på nakken og blev anholdt af en politibetjent; men først på stationen fremviste de kvitteringen for købet. De blev løsladt, dog kun for at blive anholdt af en anden politibetjent; dette gentog sig tre gange og endte i morskab for alle parter. Ellers var det mest lærerne, det gik ud over; men én gang blev det for meget. De havde gipset alle skolens nøglehuller til, så rektor og pedel ikke kunne komme ud, og lærere og elever ikke kunne komme ind. Heinz meldte sig som ophavsmand, hvilket endte med bortvisning. Som privatist skulle han kun møde til eksamen ved skoleårets afslutning. Det var dog ikke nogen straf, for lektierne voldte ikke de store problemer, og videbegærlig som han var, fik han læst en masse andre ting. I 1921 forværredes faderens tuberkulose til den dødelige miliaris form. Med hans død, og stedmoderens død kort efter, var Heinz forældreløs knap 17 år gammel. Faderens familie tog sig straks kærligt af ham og bragte ham til Wels, hvilket let kunne lade sig gøre skolemæssigt, da han jo var privatist. Her i Wels hos en elsket tante og onkel, hvis børn betragtede ham som storebror, havde Heinz sit »egentlige« hjem, indtil han i 1930 rejste til Danmark. I 1923 tog han for sidste gang til Graz for at aflægge studentereksamen, svarende til en dansk nysproglig linie.

Inden starten på Universitetet i Wien, var han praktikant på et apotek i Wels for at tjene penge, da hans fædrene arv var gået tabt under inflationen. Hans drøm var en rejse til Spanien for at studere de store spanske malere, så han lærte sig også spansk. Rejsen varede flere måneder og startede med hyre som fyrbøder på et italiensk skib fra Genova og senere på et spansk skib, før turen gik ind i landet, først til Toledo for at se El Greco's malerier og senere til Madrid med systematiske besøg på Prado Museet, hvilket blev bemærket af museumsinspektøren og resulterede i et frikort. Han levede meget spartansk og overnattede på primitive »parador« herberger. Hjemvendt fra den begivenhedsrige rejse, kom han på opfedning hos sin elskede tante Bertha.

Trods interesse for kunst, historie, geografi og biologi, faldt valget på kemistudiet, da denne uddannelse trods stor arbejdsløshed nok ville kunne skaffe ham ansættelse i træindustrien. Med økonomisk støtte fra sine to onkler i Wels, og supplerende indtægter ved

manuduktion og som statist ved Wiener Operaen, begyndte han så i 1924 at studere kemi ved Wiens Universitet. Han var flittig, så studiet forløb planmæssigt, og han fik også del i de yderst få stipendier, der var. Han delte værelse med en kunststuderende, en ven fra Graz. Hans andre venner i studietiden kom fra forskellige fag, og sammen dyrkede de det rige kulturliv i datidens Wien og gik meget op i de spændende revolutionære efterkrigsstrømninger. Med et par af vennerne foretog Heinz vandreture og senere med en ny tilføjelse, nemlig foldebåden, der kunne pakkes i en rygsæk og tages frem, når turen kunne fortsættes ad vandvejen. Antisemitismen var i fuld udbrud i 1920'ernes Wien, og sin stillingtagen til spørgsmålet viste man ved sin vennekreds. Nogle af Heinz's gode venner kom fra det jødiske samfund i Wien, så det var naturligt for ham senere under krigen i Danmark at være med til at hjælpe danske jøder til Sverige.

Den sidste fase af kemistudiet tilbragte Heinz hos professor Ernst Späth, en kendt organisk kemiker. Opgaven var at undersøge konstitutionen af alkaloider fra planten lærkespore, *Corydalis cava*. Rodknoldene indsamlede han selv i skoven. Opgaven blev løst med udmærkelse, og i 1928 erhvervede han doktorgraden. Heinz havde ikke tænkt på at blive videnskabsmand; men stor var hans glæde og overraskelse, da Späth tilbød ham en assistentstilling, det var som at trække den store gevinst i tiden med stor arbejdsløshed. Han skulle assistere professoren (med stort »P«!) med forsøg under forelæsningerne; men der var rigelig tid til forskning.

I længden kedede det rent organisk-kemiske arbejde ham dog, han led af en utilfredsstillet kærlighed til biologien. Dette diskuterede han med en ældre assistent, der åbnede hans øjne for biokemien, de levende væseners kemi. Da han blev tilbudt et Rockefeller stipendium, blev Carlsberg Laboratorium hurtigt hans mål, efter han havde læst om S.P.L. Sørensen og Kaj Linderstrøm-Langs arbejder. Han skrev til S.P.L. Sørensen, om han måtte komme at lære noget om enzymer. Svaret var positivt.

Med orlov fra stillingen i Wien stod Holter så den 6. marts 1930 foran Carlsberg Laboratorium. Det første indtryk af den marmorprægede bygning og mødet med S.P.L. Sørensen har han selv levende beskrevet i 1969 og 1976. Opvokset som han var med Geheimeratsatmosfæren, forløb dette møde helt uventet, for S.P.L. Sørensen var venlig og aldeles ukrukket. Hans daglige kontakt blev

dog Kaj Linderstøm-Lang, der foreslog emnet for hans første enzymatiske arbejde, nemlig en undersøgelse af viskositetsændringer under pepsinets nedbrydning af casein (1931)*. Nok blev denne emnekreds fulgt op til 1937 i flere afhandlinger; men pepsinet var ikke årsagen til, at Holter blev i Danmark.

Allerede i 1930 udtrykte Holter i samtaler med Lang sin noget uklare drøm om at lokalisere enzymer i væv og celler for at nærme sig problemet om det strukturelle grundlag for enzymernes virkemåde. Lang, der forstod betydningen af en sådan angrebsvinkel, blev begejstret, men fastslog straks, at det nødvendigvis måtte gribes kvantitativt an. Problemet var også, at de gængse metoder var alt for grove, så der måtte udvikles mikrometoder, hvilket nok kunne lade sig gøre, hvis man var villig til at investere den nødvendige tid. Her hentydede Lang formodentligt til problemet med, at gæster kun opholdt sig et enkelt år ved laboratoriet, så samarbejdet var begrænset. Disse diskussioner med Lang førte til et nært samarbejde de næste 15-20 år og var den direkte årsag til, at Holter opsagde sin stilling i Wien efter, at han med S.P.L. Sørensens hjælp havde fået sit Rockefeller stipendium forlænget, og Sørensen iøvrigt havde lovet ham, at han kunne blive på Carlsberg Laboratorium i ubegrænset tid. Det blev på penge fra Rask-Ørsted fondet og Rockefeller Foundation, indtil han blev ansat som ekstraordinær assistent i 1937.

Med sit sprognemme lærte Holter sig meget hurtigt dansk og, som Lang skrev i 1954 ved Heinz's 50-årsdag, »at kende, bedre end de fleste indfødte, dette sprogs intime klang og henrivende mangel på logik«. Den sidste bemærkning henfører nok til den søde historie, som Lang holdt meget af, nemlig én gang i begyndelsen, hvor Holter en morgen undrende spurgte, hvordan det skulle forstås, som han havde læst ved en lille restaurant, at »en kaffe« kun kostede halvt så meget som »en halv kaffe«? Ja, tidligt lærte han om danskernes vane med snaps i kaffen og den ulogiske brug af det danske sprog. Iøvrigt beherskede Holter det skriftlige danske sprog i en grad, som kun få indfødte danskere formår.

Samarbejdet mellem Lang og Holter blev starten på deres serie »Bidrag til den enzymatiske Histokemi«. Det første arbejde kom i 1931 med beskrivelsen af en mikrometode til bestemmelse af små

* Årstal i parentes angiver årstal for publikationerne.

enzymatiske spaltninger i kvantiteter svarende til en tusindedel af det, de gængse metoder krævede. Med denne mikrotitreringsmetode analyseredes virkningen af et enzymekstrakt fra tørret grøn malt på dipeptidet alanyl-glycin. Som pipette blev bl. a. benyttet udtrukne kapilærrør, der tømtes ved et overtryk på 20 cm vand, og omrøring blev foretaget med en lille magnet (jernpulver) indstøbt i en glasblære. Den lille »loppe« hoppede op og faldt ned i et skiftende magnetfelt. Den genialitet og tekniske snilde, der ligger i udviklingen, kan selv i dag imponere læseren. De mange mikrometoder, de senere så berømte »Carlsberg methods«, blev udviklet efterhånden som behovet for dem opstod. I serien om den enzymatiske histokemi, nåede man i 1943 op på nr. XXXVI, det sidste nummererede arbejde; det betød dog ikke, at undersøgelserne standsede, men blot, at man var blevet ked af de høje romortal!

I indledningen til deres første arbejde i 1931 beskrives målet for undersøgelserne langt forud for sin tid: »Both as a producer of enzymes, and as the site of numerous enzymatic processes, the cell constitutes the most interesting object of the study for enzyme investigation, but it differs essentially from the reaction mixture in which the enzyme chemist seeks to imitate its processes both as regards its magnitude (and its consequently minute enzyme activity) and as regards the external conditions under which its enzymes act«. I det samme arbejde blev også nævnt, at det ikke så meget var besværet med at nedsætte volumenmængden i selve analysemetoden, som det var at udtage biologisk materiale i de krævede små mængder. Skulle prøven udtages fra væv måtte den indeholde ensartede celler. Metodens anvendelse blev vist samme år i en undersøgelse over fordelingen af peptidase i maltens rødder og bladspirer. I tynde snit af roden målttes den enzymatiske aktivitet til at være 10 gange større i rodspidsen end ved basis. Den maksimale aktivitet fandtes 0.8 mm fra spidsen, hvor strækkevæksten foregår; det er altså denne zone og ikke celledelingszonen, der er metabolisk mest aktiv. Dette må være første gang, en kvantitativ fordeling af et enzym er blevet vist på et biologisk materiale.

Naturligvis var man på udkik efter egnet materiale til undersøgelserne. Under et ophold i Californien i 1931-32 anvendte Lang metoden på marine æg, der jo er naturlige enheder og løste prøvetagningsproblemet. Han fandt, at peptidaseaktiviteten var konstant i æg fra et enkelt individ, men forskellig for æg fra et an-

det individ af samme art. Denne undersøgelse, nr. IV i serien, danner baggrund for mange senere studier af marine æg, idet man undersøgte halverede eller centrifugerede æg. I søgning efter et enzytbærende organel, fokuserede Holter og Lang tidligt (1934) på mitokondrierne (farvet med Janus grøn), der var koncentreret i den tunge del af de levende centrifugerede æg.

I 1933 kom to nye mikrometoder til. Den ene (bidrag V) omhandlede bestemmelsen af kulhydratspaltende enzymer (saccharase, maltase og amylase) under anvendelse af den gængse metode med overskud af jod. Her beskrives konstriktionspipetten, »Carlsbergpipetten«, hvor hullet i spidsen er afpasset, så væsken ikke løber ud med mindre, man blæser i den vedhæftede slange, og hvor det ønskede volumen afgrænses af en indsnøring. I min tid som laborant på Carlsberg Laboratorium tidligt i 1950'erne lærte alle glasblæsning og fremstillede egne pipetter af denne type. Senere kunne de købes kommercielt; men nu til dags bruger man éngangspipetter! Den anden metode (bidrag VI) var bestemmelsen af mikromængder ammoniak vist ved urinstofhydrolyse med urease. Efter mikrodestillation i et lille rør på 2.5 cm (og indre diameter på 4 mm) blev den ved hydrolysen dannede ammoniak bestemt ved titrering, og den største mængde ammoniak, metoden var egnet til, var 28 µg N! Som ved alle metodebeskrivelserne nævnes ikke blot alle tekniske detaljer omhyggeligt, men også alle tænkelige forholdsregler.

I 1934 kom den store undersøgelse, bidrag IX-XIII, om fordelingen af pepsin, syre, esterase (af David Glick) og peptidase i maveslimhinden hos svin sammenholdt med den histologiske opbygning af de forskellige maveafsnit (af A. Søeborg Olsen). Ved kvantitativt at sammenligne enzymfordelingen med den cytologiske fordeling af celletyper i snittene lykkedes det at påvise hvilke celler, der producerede henholdsvis de forskellige enzymer og saltsyre, og i hvilke relative mængder. Undersøgelsen vakte opsigt og beviste klart, at kemiske mikrometoder sammenholdt med kvantitative cytologiske data havde vidtgående betydning for biologi og medicin. Med den store strøm af gæster til laboratoriet tog udviklingen af mikrometoder fart. Det er ikke muligt at nævne hver enkelt.

Der er ingen tvivl om, at Lang og Holter har moret sig herligt i disse første år af deres nære samarbejde, hvor tingene skete med utrolig fart. Det må nok have været de bedste år af deres liv. Sam-

spillet mellem dem kom til udtryk i en genialitet og praktisk snilde, som kun kan vække beundring, og som også gav genlyd verden over. Samtidigt voksede et varmt venskab op mellem dem. Også uden for laboratoriet trivedes Holter; det bølgende danske landskab blev udforsket til fods og til vands. Han havde gennem årene flere både, de tidligste sammen med vennerne Gerson Cohn og Godtfred Haugaard. I 1932 giftede han sig med Anna Lise de Neergaard, der var sekretær på kemisk afdeling. De fik datteren Susanne, efter hvem hans sidste båd blev opkaldt. Ægteskabet blev opløst i 1940.

Holter var i U.S.A. i 1934-35. Han besøgte John H. Northrop ved Rockefeller Institute for Medical Research i New York, hvor han arbejdede med krystallinsk trypsin. Han kom dog også til Robert Chambers, hvor han kom til at arbejde med amøber. Med M. J. Kopac undersøgte han fordelingen af peptidase i amøben *Amoeba proteus*, men modsat fundet i de marine æg så varierede enzymaktiviteten næsten 2-fold fra amøbe til amøbe, hvilket kunne skyldes et forskelligt volumen (1937). Amøbers volumen er vanskeligt at måle på grund af deres mange pseudopodier; men et semikvantitativt mål fik man dog ved at centrifugere amøberne levende og holde dem koldt, så de beholdt deres pølseform. Pepsidaseaktiviteten fulgte dog ikke fordelingen af de stratificerede cellekomponenter, denne manglende sammenhæng bekræftede Holter på centrifugerede søpindsvineæg om sommeren ved Marine Biological Laboratory i Woods Hole (1936). Peptidasen var lokaliseret til det hyaline grundcytoplasma og ikke til celleorganellerne, uden tvivl en skuffende konstatering.

Hjemkommet fra U.S.A. startede Holter dyrkningen af amøber og ciliater og nævnes i Carlsbergfondets meddelelser 1937-38 som ansvarshavende for laboratoriets protozokulturer. Med gæsten William L. Doyle undersøgte han (bidrag XXVIII, 1938) enzymer fra tre protozoer, nemlig amøben, *Amoeba proteus*, og to ciliater, *Paramecium caudatum* og en *Frontonia* art. Enzymerne var peptidase, amylase og catalase. Deres pH optimum og andre forhold blev bestemt i homogenater, mens aktiviteten blev målt på enkelte celler. Amøbernes høje amylaseaktivitet (pH optimum 5,5-6,0) blev uddybet i et andet arbejde (1938), enzymet fordelte sig i centrifugerede levende amøber til zonen med celleorganeller, så for første gang havde man et organelbundet enzym. Den pågældende zone inde-

holdt bl. a. mange mitokondrier; men det drejer sig dog om de endnu uopdagede lysosomer. Ved den internationale celleforskerkongres i Zürich i 1938 gav Holter (1939) udtryk for sin frustration. Da cellen har strukturer som kerne, mitochondrier og Golgi »substans«, så burde disse også udføre de begrænsede kemiske processer, som karakteriserer den levende organisme; men endnu er cytologien kun i sin barndom!

I oktober 1937 blev Holter ekstraordinær assistent, og et halvt år senere blev Lang professor og efterfulgte S.P.L. Sørensen som forstander for kemisk afdeling. Samarbejdet mellem Holter og Lang var stadigt frugtbart, og deres serie om den enzymatiske histokemi voksede med 4-5 bidrag om året, men mange andre arbejder blev publiceret ved siden af.

Med Langs udvikling af den cartesianske dykker i 1936 sker endnu noget nyt og spændende (1937) med mikrometoderne. Dykkeren er baseret på det kendte legetøj, den cartesianske djævel, der flytter sig i væsken ved ændret tryk. Dykkeren er et mikrogasometer med et volumen 1000 gange mindre end det Warburg apparatet krævede, så hermed kunne enkelte celler undersøges. I somrene 1938 og 1939 opholdt Holter og P. E. Lindahl sig på den biologiske station i Roscoff, Frankrig. Her blev dykkeren anvendt til måling af iltoptagelsen af hele og halve ubefrugtede, befrugtede og tidlige kløvningsstadier af marine æg. De overbevisende forskelle i iltforbruget i de forskellige stadier fastslog dykkermetodens anvendelighed. I en oversigtsartikel om enzymatisk histokemi i »Die Methoden der Fermentforschung« (1941) beskrev Lang og Holter forskellige metoder til mikroskopisk påvisning af enzymer, samt de indirekte metoder for kvantitativ enzymatisk histokemi med de forskellige Carlsberg mikrometoder og den nye gasometriske dykkermetode. I afsnittet om enkelte celler beskrives »bremsepipetten« samt Langs »gradientrør« til massefyldebestemmelse. En særdeles nyttig og lærerig oversigt. En anden oversigtsartikel af Holter og Lang (1940) sammenfatter deres egne undersøgelser med mikrometoderne.

Med krigsudbruddet i 1940 tømtes Carlsberg Laboratorium for udenlandske gæster. Holters ægteskab blev opløst, og for en tid flyttede han ind hos familien Linderstrøm-Lang i laboratoriets ene professorbolig. Den stille tid på laboratoriet tilbragte Lang og Holter med videreudvikling af dykkermetoden og udarbejdelse af de

hermed forbundne teoretiske faktorer. Et problem var, at gasser som CO_2 , N_2 og O_2 kunne trænge igennem det beskyttende lag øverst i dykkeren, derfor blev forskellige væskers evne til at forhindre dette undersøgt (1942). I 1943 kom så det store arbejde om dykkermetoden med en teoretisk del af Lang og en praktisk del af Holter. Afhandlingen blev kendt som »dykkerbibelen« og blev hovedværket for alle, der kom til at arbejde med dykkerteknikken.

Amøbeundersøgelserne blev udvidet med Nils Andresens studier over cytologien af den store amøbe, *Chaos chaos*, som Holter havde haft i kultur siden 1938. Undersøgelsen om dens cytoplasmatiske komponenter og deres fordeling i centrifugerede amøber kom i 1942. Samme år giftede Holter sig med Karen Theisen, der var hans laborant. Hun delte hans fritidsinteresser og blev hans trofaste medarbejder i årene fremover, både som den omhyggelige passer af protozokulturerne og som den tålmodige underviser i dykkermetoden for et utal af gæster. Sammen fik de sønnen Peter.

I 1943 blev kemisk afdeling udvidet med den cytokemiske underafdeling, som Holter blev leder af. Afdelingen forblev i de tre små rum i kælderen, hvor Holter hidtil havde resideret, og den bestod af Holter, Nils Andresen og Erik Zeuthen, der iøvrigt forfinede dykkeren. Den eksperimentelle brug af dykkermetoden og de cytokemiske undersøgelser af enkelte celler blev fortsat her med hovedvægt på at henhøre enzymer til bestemte cellestrukturer. Især benyttedes amøberne, men også de sæsonbetonede marine æg var genstand for de mange cellefysiologiske undersøgelser, som Holter, ofte med Zeuthen, udførte under krigen i Danmark og efter krigen under mange ophold på den zoologiske station i Napoli i årene 1947-1961.

Med Nils Andresen undersøgte Holter de cytoplasmatiske ændringer i sultede *Chaos chaos*. Under sulten formindskedes cellevolumenet bestemt med Holters colorimetrisk metode (1945), næringsvakuolerne forsvandt, og de tunge sfæriske legemer smeltede sammen med krystalvakuoler. Det lykkedes dog ikke at påvise, om de sidstnævnte organeller og fedtdråberne tjente som reservenæring. Spørgsmålet om den sultende amøbes metabolisme analyserede Holter og Zeuthen (1948) på basis af regelmæssige målinger af dens reducerede vægt (massen minus opdriften i væsken) med Zeuthens nyudviklede dykkervægt og dens respiration målt med dykkermetoden i en periode på 30 dage. De nåede frem til

den konklusion, at de sultende amøber fik energi ved at nedbryde protein og lipid.

I 1946 blev den cytokemiske underafdeling flyttet til villaen Gl. Carlsbergvej 8. Staben blev udvidet, og udenlandske gæster strømmede igen til Carlsberg Laboratorium. Den daglige kontakt mellem Holter og Lang fortsatte ved morgenmøder, som regel morgenture, og fælles frokost for de to afdelinger. Selvom Lang nu helt gik tilbage til proteinkemien, fulgte han interesseret med i den cytokemiske forskning.

Holters hovedformål havde hele tiden været at lokalisere enzymer til bestemte celleorganeller. Med centrifugemikroskopet udviklet i samarbejde med Struers kemiske laboratorium kunne den enkelte amøbe iagttages under centrifugeringen, så man kunne standse den på det rette tidspunkt. Med Søren Løvtrup (1949) blev amøbens dipeptidase (optimum ved pH 7,4) og proteinase (optimum pH 3,75) undersøgt. Proteinase fordelt sig til den tunge del af de centrifugerede amøber, så endeligt havde man et organelbundet fordøjelsesenzym.

På en længere rejse til U.S.A. i 1947, og senere samme år ved cytologikongressen i Stockholm, talte Holter om »cytoplasmatiske komponenter og metabolisme i *Chaos chaos*«. I foredraget (1949) refererede han til de mange spændende resultater, andre havde opnået med organelfraktionering af vævshomogenater, mens man på Carlsberg Laboratorium undersøgte enkelte levende celler, nemlig amøberne, der ikke var centrifugeret hårdere, end at processen var reversibel. Amøben fremhæves som den relative store celle, den er. Dens respiration og vægt kunne måles (i dykkeren og med dykkervægten) på forskellige tidspunkter under forsøget, så den tidsmæssige faktor kunne følges på én og samme celle. Endvidere kunne den enkelte amøbes indhold af enzymer måles kvantitativt med mikrometoderne, og deres fordeling bestemmes i centrifugerede amøber. Interessen for mikrometoderne var stor, så Holter og Lang i 1950 publicerede en artikel om »Micromethods in Histochemistry and Cytochemistry« mest beregnet på at gøre biokemikere, der kun havde lidt materiale til rådighed, opmærksomme på mikrometoderne. Det er en prisværdig artikel med kort og koncis beskrivelse af metoderne og det nødvendige apparatur; en lignende artikel kom også i *Physiological Reviews* (1951).

Med hensyn til amøbernes metabolisme mente Holter, at føden

blev fordøjet i næringsvakuolerne, og at metabolitterne vandrede ud i cytoplasmaet. Andre mente derimod, at føden blev omdannet i vakuolerne til cytoplasmatiske inklusionslegemer, der så blev frigjort til cytoplasmaet. Spørgsmålet blev elegant undersøgt med autoradiografi med N. Andresen, C. Chapman-Andresen, H. Levi og P. K. Jensen (1950), idet amøberne blev fodret med *Stentor polymorphus*, hvis grønne symbiotiske alger kunne mærkes med radioaktivt C^{14} . Den tidsmæssige fordeling af radioaktivt materiale blev fulgt i levende centrifugerede amøber. Det befandt sig først over næringsvakuolerne, men var senere jævnt fordelt i cellen uden tilknytning til bestemte celleorganeller. Brugen af autoradiografi til at følge metaboliske processer var ny og var emnet for Holters foredrag i 1950 i hans barndomsby Graz holdt i forbindelse med et ophold i Napoli, hvor han og Karen Holter målte respirationen af søpindsvineæg med dykkermetoden.

Selvom Holter siden 1933 havde fokuseret på mitokondrierne som enzytbærende organeller, så var det andre, der omkring 1950 viste sammenhængen mellem mitokondrierne og de respiratoriske enzymer i vævshomogenater. Man diskuterede dog på dette tidlige tidspunkt, om organeller i homogenater svarede til organellerne i den levende celle. Spørgsmålet tog Holter op med N. Andresen og F. Engel (1951), idet indholdet af succinat dehydrogenase i *Chaos chaos* blev sammenholdt med iltoptagelsen af hele og halve levende centrifugerede amøber målt i dykkeren. Det respiratoriske enzym fulgte fordelingen af mitokondrierne, så også i den levende celle kunne sammenhængen påvises.

I Paris i 1951 talte Holter om lokaliseringen af enzymer i cytoplasmaet. Foredraget var en oversigt over de på daværende tidspunkt kendte celleorganeller og de enzymer, man havde kunnet henføre til dem. Den publicerede artikel (1952) med 100 referencer vidner om Holters store kendskab til den relevante litteratur og hans evne til at se problemstillingen i et bredt perspektiv. Han fremhævede, at cytoplasmatiske organeller kunne undersøges på to måder, nemlig i homogenater, hvor den uundgåelige autolyse kunne være en fejlkilde, og i levende celler som hans centrifugerede amøber. Nok foretrak Holter at undersøge enkelte celler; men han var også opmærksom på, at visse spørgsmål kun kunne løses med cellehomogenater. Med Ottesen og R. Weber undersøgte han i en densitetsgradient adskillelse af cytoplasmatiske partikler i ho-

mogenater af *Xenopus* lever, og det lykkedes dem at adskille mikro-somfraktionen og mitokondriafraktionen (1953).

På den internationale cellebiologikongres i Leiden 1954 holdt Holter et historisk interessant foredrag om »enzymatiske studier af amøbens mitokondrier« (1956). Nok havde han kunnet henføre succinat dehydrogenasen til mitokondrierne; men de tidligere undersøgelser med centrifugerede amøber havde jo også vist, at hydrolytiske enzymer som for eksempel proteinasen befandt sig i granulazonen sammen med mitokondrierne. Nu havde Christian de Duve og medarbejdere i 1951 publiceret, at to hydrolytiske enzymer, sur fosfatase og cathepsin, var lokaliseret i mitokondriefractionen i pattedyr leverhomogenater; men at de efter henstand befandt sig i supernatanten. Dette kunne tyde på, at organellerne lækkede enzymerne. Holter præsenterede resultater med centrifugerede levende amøber, hvor enzymerne succinat dehydrogenase, cathepsin og sur fosfatase alle befandt sig i granulazonen med mitokondrierne. I amøbehomogenater fulgte succinat dehydrogenasen stadig mitokondrierne, mens de to hydrolytiske enzymer befandt sig i supernatanten. Hvis homogenatet derimod blev holdt koldt, så var alle enzymerne knyttet til mitokondriafraktionen. Holter konkluderede, at umiddelbart kunne han godtage Chr. de Duves forklaring om, at nogle af mitokondrierne gik i stykker og lækkede enzymerne, men antallet af mitokondrier i amøberne var uændret før og efter homogeniseringen med frigørelse af de hydrolytiske enzymer til supernatanten. Med denne grundige undersøgelse lykkedes det Holter at sandsynliggøre, at de hydrolytiske enzymer ikke kunne henføres til mitokondrierne. I 1955 blev Chr. de Duves gruppe så i stand til at adskille mitokondriefractionen i en let og en tung del, og de hydrolytiske enzymer kunne henføres til et separat organel, som de benævnte lysosomer.

Holter var meget optaget af amøbernes metabolisme, men mente ikke, at man kunne komme ret meget videre, så længe deres føde var levende ciliater. Man ville lære mere, hvis amøberne kunne optage simple proteiner frem for de komplekse fødeorganismer. Denne problemstilling førte ham tilbage til S. O. Mast og W. L. Doyles arbejde, hvor de i 1934 beskrev optagelse af væske hos *Amoeba proteus*, celledrikning eller pinocytose, som W. H. Lewis i 1931 definerede den tilsvarende proces i makrofager. Holter undersøgte nu sammen med John M. Marshall Jr. (1954), om *Chaos*

chaos også kunne optage opløste proteiner. For at få et kvantitativt mål benyttede de fluoresceinmærket serum gammaglobulin. Amøberne dannede først små pseudopodier efterfulgt af en invagination af plasmamembranen under dannelse af kanaler, hvorfra optagelse skete ved afsnøring af »dråber«. Hele processen var overstået på en time; men kunne induceres igen senere. Under pinocytosen optog amøberne store mængder af det mærkede protein, der senere befandt sig i velafgrænsede vakuoler i den tunge pol af de centrifugerede amøber. Holter havde her fundet en måde til at få amøberne til at optage simple proteiner, men samtidigt genopdagede han pinocytosen 20 år efter, den først blev beskrevet.

Med denne undersøgelse blev pinocytose genstand for intensiv forskning på afdelingen de næste 20 år. Især i nært samarbejde med Cicily Chapman-Andresen. Som kvantitativt mål for aktiviteten benyttedes antallet af de under pinocytosen dannede kanaler. Et fænomen, der optog Holter meget, var, at visse molekyler ikke kan passere plasmamembranen, og at ikke alle store molekyler kunne inducere pinocytose. Nok havde Mast og Doyle i 1934 vist, at glucose ikke inducerede pinocytose; men måske kunne glucosen transporteres ind i cellen sammen med en inducer. Dette undersøgte Holter og C. Chapman-Andresen (1955) ved at tilsætte C^{14} mærket glucose til en opløsning af albumin, der inducerede pinocytose i *Chaos chaos*. Glucose blev optaget under pinocytosen, den blev også metaboliseret og senere genfundet delvis som mærket CO_2 fra respirationen. Det var altså muligt at få amøberne til at optage stoffer, der ikke i sig selv inducerede pinocytose, blot de blev tilsat en induceropløsning.

I 1956 blev Holter professor og forstander ved fysiologisk afdeling efter professor Winge. Familien Holter flyttede ind i den anden professorbolig ved laboratoriet. Den store overflytning af cytochemisk afdelings apparatur til hovedbygningen blev især varetaget af Vagn Hartelius og K. Max Møller, fordi Holter rejste meget. Holters forskningsområde blev nu udvidet med undersøgelser af gær. Han var især interesseret i, om pinocytose kunne induceres i gær protoplaster for eventuelt med DNA at bevirke transformation af gæren. Det lykkedes dog ikke. Til sin forskning modtog Holter gennem årene eksterne midler fra Rockefeller Foundation, National Institute of Health og National Science Foundation.

Den store rejseaktivitet 3-4 gange om året viser med stor tydelig-

hed den anerkendelse, Holter nød internationalt. Han blev æresdoktor ved Gents Universitet i 1957, ved Københavns Universitet i 1960, og ved Berns Universitet i 1973. Han var også medlem af en lang række videnskabelige selskaber som f. eks. American Academy of Arts and Sciences, og han blev æresmedlem af Society of Protozoologists i 1971. Hans foredrag omhandlede især pinocytose med de nyeste undersøgelser fra Carlsberg Laboratorium, men vist i et bredere perspektiv i forhold til andre celler. På rejserne fik han nye impulser, der blev diskuteret på hans daglige rundtur på laboratoriet til hver enkelt gæst og medarbejder. Han fulgte nøje med i den alsidige forskning og bistod med gode råd. Med Max Møller udarbejdede han en ny vandig densitetsgradient til amøbehomogenater. De definerede stoffet som værende: tilstrækkelig højmolekylært for lav osmotisk aktivitet selv i høj koncentration, sfærisk af form for lav viskositet, vandopløseligt med lav saltkoncentration, kemisk inert, utoksisk, og stabilt ved autoklavering, og det måtte ikke indeholde kvælstof. I samarbejde med firmaet Pharmacia fandt man frem til stoffet »Ficoll« (1959). Det anvendes stadig i gradient centrifugering.

På amøbesymposiet i New York i 1958 talte Holter om »problemer omkring pinocytose især med henblik på amøberne«. I foredraget (1959) påpegede han, at formen af pinocytosekanalerne varierede med forskellige inducere, så der var en flydende overgang fra fine til de brede kanaler, der lignende fagocytose af fødeorganismer. Pinocytose var heller ikke en kontinuerlig proces, da væskeoptagelsen foregik i »slurk«; men hvorfor processen starter og stopper vides endnu ikke. Mængden af stof optaget ved pinocytose var svært at bestemme, da induceren før optagelsen adsorberes til amøbens overflade og en varierende mængde væske optages samtidigt under kanaldannelsen. Det betød, at pinocytose ikke burde ses som det optagne volumen, hvilket var overraskende forskellig fra den oprindelige opfattelse af pinocytose som »celledrinking«. Endnu et punkt var, at plasmamembranen efter invagination og afsnøring i vakuoler kunne frigøre glucose, der ellers ikke kunne passere den, dette antydede, at membranens permeabilitet var ændret. Det er typisk for Holters foredrag, at problemet gennemanalyseres, hvorved nye aspekter dukkede op til stor inspiration for tilhørerne.

Et vigtigt spørgsmål var, om kun amøboide celler kunne pinocy-

tere. Dette spørgsmål tog Holter og H. Holtzer (1959) op. Forskellige vævsceller blev undersøgt for deres evne til at optage mærket protein; mange, dog ikke dem alle, optog lysmikroskopiske mængder, så pinocytose kunne fastslås som et alment cellefænomen. Den videre skæbne af det stof, der blev optaget ved pinocytose og som hos amøben endte i vakuoler lig de såkaldte næringsvakuoler, optog Holter. I forbindelse med fordøjelsen undersøgte han sur fosfatase hos *Chaos chaos* sammen med Lowy (1959); enzymets pH optimum var 4.5 som fundet i andre celler, og det var lokaliseret over granulazonen i de centrifugerede amøber i lighed med Chr. de Duve's nyopdagede lysosomer fra homogenater af væv.

Midt i denne blomstrende pinocytoseforskning blev Lang syg i 1958; men trods stor rejseaktivitet og andre gøremål var Holter en trofast og hyppig besøgende ved sin vens lange sygeleje. Det var et stort personligt tab for Holter, da Lang alt for tidligt døde i maj 1959, for hermed afsluttedes et langt og varmt venskab. Den store veneration Holter følte for Lang fremgår af hans mindeord (1959, 1960, 1976), og den hengivenhed han viste overfor Lang, videreførte han trofast over for hans enke og hele familien Linderstrøm-Lang. På enhver måde var Holter sine venners ven!

Interessen for fænomenet pinocytose var stor. På symposiet om »Biological approaches to cancer chemotherapy«, i Louvain 1960, var Holter blevet inviteret til at belyse pinocytose som en sandsynlig måde, hvorpå cancerceller kunne induceres til at optage et kemoterapeutisk stof. Han foreslog, at det kunne ske passivt som optagelsen af glucose tilsat en pinocytose inducer, især da det nu var klart, at vævsceller ligesom amøben havde et »mukuslag« (slimlag) på plasmamembranen. Problemet ville dog være at inducere pinocytose selektivt i de maligne celler. Endvidere samme år på biokemikerkongressen i Moskva opsummerede Holter pinocytosen som den dynamiske proces, den er. Adsorption af induceren i amøbens mukuslag var blevet vist elektronmikroskopisk, men endnu vidste man kun lidt om den videre skæbne af det optagne stof under dets transport i cellen. Det var heller ikke klart, hvilket udbytte amøben havde af optagelsen, for hvis det drejede sig om toksiske stoffer, tillod vakuolemembranen så kun passage af nyttige komponenter? Trods den store viden, der var høstet på området både i udlandet og hjemme på laboratoriet, var der endnu mange af de ubesvarede spørgsmål, som Holter var ekspert i at stille.

Nok blev pinocytose undersøgt flere steder i udlandet, men mest analyserende på Carlsberg Laboratorium. Forskellige faktorer indflydelse på pinocytosen, som pH af mediet, temperatur og metaboliske hæmmere blev undersøgt af C. Chapman-Andresen, der fastslog pinocytosen som en energikrævende proces. Disse studier opsummeredes i hendes doktorafhandling. Holter var officiel opponert ved forsvaret i 1963. Sammen uddybede de spørgsmålet om, hvor meget stof amøben optog adsorberet i mukuslaget og »passivt« i pinocytosekanalernes øvrige volumen, idet induceren og glucosen blev mærket med to forskellige isotoper (1964). De viste, at induceren blev adsorberet på overfladen i en mængde svarende til 36 gange den koncentration, den fandtes i opløsningen, mens glucosen blev optaget i beskedne mængder. Den fysiologiske rolle af pinocytosen var således klart optagelsen af induceren. Med sit indgående kendskab til optagelse af fødeorganismer og af opløst stof i amøberne, havde Holter længe ment, at det var urimeligt at opfatte fagocytose og pinocytose som forskellige processer, da der var så mange lighedspunkter mellem processerne. Dette synspunkt fremsatte han i 1963 på »Lysosome« symposiet i London, og det førte til, at de Duve foreslog »endocytose« som samlebegreb for de to processer. Hjemme blev Holter hædret i 1963 med Ridderkorset af Dannebrogordenen.

Den popularitet Holter opnåede som foredragsholder, er meget forståelig, da han hver gang medtager nye aspekter af pinocytosen. Hans publicerede bidrag er gennemtænkte og klare. Ved symposiet om intracellulære membraner i Japan i 1963, talte han om membranen i korrelation til pinocytosen (1965). Her fokuserede han på adsorptionen af induceren i plasmamembranens mukuslag samt på frigørelsen af dette lag fra membranen i den endelige vakuole, som vist elektronmikroskopisk bl. a. på Carlsberg Laboratorium af A. F. Hayward i 1963. Dette forhold kunne hænge sammen med ændringer i membranens egenskaber bl. a. dens permeabilitet. En endnu uklar egenskab ved membranen var den fusion, der sås mellem forskellige vakuoler og lysosomer i forbindelse med pinocytosen. Spørgsmålet om den strukturelle basis for og mekanismen involveret i membranfusion fremlagde han for eksperterne. Denne evne til at fusionere med visse, men ikke alle intracellulære membraner, mente han, var af vital betydning for den levende celle.

Holter blev mere og mere optaget af opgaver uden for laboratoriet. Således holdt han forelæsninger i cytologi for zoologer ved Københavns Universitet 1964-1972. I forelæsningerne lagde han vægt på den dynamiske cytologi som bindeled mellem biokemi og morfologi. Hvert år åjournførtes kompendiet: »Forelæsningsnoter til Cytologi« med de nyeste forskningsresultater. Forelæsningerne var populære blandt de studerende, og kompendiet indeholdt også informationer, der først flere år senere fandt vej til lærebøgerne. Spørgsmålet om samfund og videnskab havde Holter taget aktiv del i siden 1943, hvilket han selv redegør for i sin kronik i Politiken i anledningen af P. Brandt Rehbergs 70-årsdag (1965). Det var også naturligt, at han i 1968 blev formand for det nyoprettede Statens naturvidenskabelige Forskningsråd og for Forskningsrådets Centraludvalg, posterne beholdt han til 1971. Disse administrative gøremål afholdt ham dog ikke fra at tage aktiv del i laboratoriets forskning, en »pligt«, han tog meget højtideligt og slet ikke kunne undvære.

Den 5. juni 1971 fyldte Holter 67 år og fratrådte som forstander for Carlsberg Laboratoriums fysiologiske afdeling. Som emeritus flyttede Heinz med Karen Holter deres laboratorium ud til Erik Zeuthen på Carlsbergfondets Biologiske Institut, hvor nogle små lokaler var indrettet i den tidligere staldbygning. Her undersøgte de med dykkermetoden respirationen af en stor amøbe *Pelomyxa palustris*, der ingen mitokondrier har, men symbiotiske bakterier, og som kun kan leve ved lav iltpænding. Undersøgelserne med C. Chapman-Andresen foreligger dog kun i form af synopser fra foredrag, men er citeret i en oversigtsartikel. Holters 70-årsdag i 1974 blev fejret ved en festlig reception på Carlsbergfondets Biologiske Institut med taler af flere af Holters tidligere medarbejdere, danske som udenlandske, og han fik en indbundet bog med mere end 100 breve fra danske og udenlandske venner. Gaven fra Carlsbergfondets bestyrelse var fremførelse af Haydn's Kvint Kvartet af medlemmer af det Kgl. Kapel. En meget smuk og festlig hyldest til den højt estimerede forsker, der havde betydet så meget for dansk videnskab.

I forbindelse med 100-årsdagen for brygger J. C. Jacobsens oprettelse af Carlsberg Laboratorium i 1876 var Holter og Max Møller redaktører af Carlsbergfondets smukke mindebog »The Carlsberg Laboratory 1876-1976«. Holter bidrog selv med fem kapitler,

idet han også indledte afsnittet om gæsternes opfattelse af laboratoriet. Det store arbejde til trods, må det have været en stor tilfredsstillelse for ham at genoplive de mange minder gennem de mange danske og udenlandske kontakter. Videnskabeligt havde han til fulde set sin drøm fra 1930 gå i opfyldelse; men i 1978 havde han den store sorg at miste sin hustru og trofaste medarbejder igennem de mange år.

Som redaktør siden 1939 af Carlsberg Laboratoriums tidsskrift »Comptes Rendus du Travaux Laboratoire Carlsberg«, der ændrede navn i 1976 til »Carlsberg Research Communications«, fulgte han stadig med i forskningen. Fra hans egen hånd kom endnu to bidrag. Det ene med titlen: »Linderstrøm-Lang and leucylamino-peptidase« (1979), omhandlende Langs opdagelse i 1929 af ikke én, men to dipeptidaser og en uddybning af den historiske polemik om enzymet, blandt andet med Joseph Frutons udtalelse ca. 20 år senere om, at Lang i sin antagelse var langt forud for sin tid, og at resten af feltet først på daværende tidspunkt var ved at indhente ham. En læseværdig artikel og en smuk hyldest til sin ven. Den anden artikel (1980) er mindeskriftet om Erik Zeuthen. Disse to skrifter, hvori han mindes to af sine meget nære venner, læremesteren og eleven, danner en smuk og vemodig afslutning på hans lange forfatterskab på omkring 125 publikationer.

Holters syn begyndte så småt at volde problemer, så i 1983 stoppede han sin redaktørvirksomhed af Carlsberg Laboratoriums tidsskrift efter 44 år på posten. Den nye redaktion takkede ham ved at udgive et festskrift for ham til hans 80-årsdag i 1984. Festskriftet har bidrag fra mange tidligere medarbejdere og venner fra hele verden; især bør de mere personlige bidrag af Christian de Duve og David Glick nævnes. Dagen blev fejret i professor Diter von Wettsteins hjem under hyggelige og afslappede former med en gåtur i den nærliggende skov. Det var forhold, hvorunder den beskedne forsker og naturelsker Holter trivedes bedst.

Trods svigtende syn deltog Holter trofast i Selskabets møder. Den enestående og værdige måde, hvorpå han klarede sig, var beundringsværdig; han boede også alene i sit elskede hus i Farendløse Enghave. Han var dansker med liv og sjæl, og i sit virke tjente han dansk forskning på det ypperligste. Personlig var han rolig og velovervejet, en god lytter og altid parat med gode råd. Han var en god fortæller og fortalte ofte historier med et glimt i øjet og et

skævt smil, der kunne ende i et smittende latterudbrud. Han vil blive savnet for sin varme og lune personlighed og for sin store videnskabelige indsats i forståelsen af de dynamiske processer, der karakteriserer den levende celle. Til fulde så han sin drøm fra 1930 gå i opfyldelse.

Æret være hans minde.

BIBLIOGRAFI: HEINZ HOLTER

- 1926 Späth E. & H. Holter: Über Corydalis-Alkaliode. VII: Synthesen des Corybulbins und des Iso-corybulbins. Ber. deutsch. chem. Gesellsch. 59, 2800-2805.
- 1927 Späth E. & H. Holter: Über Alkaloide von Corydalis cava IX: Zur Konstitution des Corycavins und des Corycavamins. Ber. deutsch. chem. Gesellsch. 60, 1891-1898.
- 1928 Späth E., H. Holter & R. Posega: Über Alkaloide von Corydalis cava. XI: Die Konstitution des Bulbocapnins. Ber. deutsch. chem. Gesellsch. 61, 322-327.
- 1929 Holter H & H. Bretschneider: Untersuchung über die Bildungsmöglichkeit von Tetrazomethan, CN₄. Monatsh. 53/54, 963-984.
- 1931 Holter H.: Zur Kenntnis des Pepsins. Z. physiol. Chem. 196, 1-9.
- 1931 Linderstrøm-Lang K. & H. Holter: Beiträge zur enzymatischen Histochemie. I. Über die Bestimmung kleiner enzymatischer Spaltungen. Z. physiol. Chem. 201, 9-30 & C. R. Lab. Carlsberg 19 (4), 1-19 (in English).
- 1932 Linderstrøm-Lang K. & H. Holter: Beiträge zur enzymatischen Histochemie. II. Über die Peptidaseverteilung in Wurzel und Blattkeim des Malzkornes. Z. physiol. Chem. 204, 15-53 & C. R. Lab. Carlsberg 19 (6), 1-39 (1931) (in English).
- 1932 Holter H., K. Linderstrøm-Lang & J. Bränniche Funder: Über den peptischen Abbau des Caseins. Z. physiol. Chem. 206, 85-115 & C. R. Lab. Carlsberg 19 (10), 1-32 (1933) (in English).
- 1933 Holter H.: Über die Labwirkung. Biochem. Z. 255, 160-188.
- 1933 Holter H. & K. Linderstrøm-Lang: Beiträge zur enzymatischen Histochemie. III. Über die Proteinase von Drosera rotundifolia. Z. physiol. Chem. 214, 223-240.
- 1933 Linderstrøm-Lang K. & H. Holter: Studies on enzymatic histochemistry. V. A micro-method for estimation of sugars. C. R. Lab. Carlsberg 19 (14), 1-12.
- 1933 Linderstrøm-Lang K. & H. Holter: Beiträge zur enzymatischen Histochemie. VI. Eine Mikro-Ammoniakbestimmung. Z. physiol. Chem. 220, 5-12 & C. R. Lab. Carlsberg 19 (20), 1-9 (in English).
- 1934 Linderstrøm-Lang K. & H. Holter: Beiträge zur enzymatischen Histochemie. VII. A: Über die Peptidase in den Eiern von Psammechinus miliaris. Von Tore Phillipson. B: Notiz über die Verteilung der Mitochondrien des Psammechinus-Eies beim Zentrifugieren. Z. physiol. Chem. 223, 119-126, & C. R. Lab. Carlsberg 20 (4), 1-8 (in English).

- 1934 Holter H. & B. Andersen: Vergleich der Pepsin- und Labaktivität verschiedener Magensekrete. *Biochem. Z.* 269, 285-300 & C.R. Lab. Carlsberg 20 (8), 1-18 (in English).
- 1934 Linderstrøm-Lang K. & H. Holter: Enzymatische Histochemie. *Ergeb. Enzymforschung* 3, 309-334.
- 1934 Sørensen S. P. L., H. Holter & B. Andersen: Bemerkungen zu einigen Abhandlungen über Propepsin und Prochymosin. *Biochem. Z.* 271, 199-205.
- 1934 Holter H. & K. Linderstrøm-Lang: Beiträge zur enzymatischen Histochemie. IX. Die Verteilung des Pepsins in der Schleimhaut des Schweinemagens. *Z. physiol. Chem.* 226, 146-172 & C. R. Lab. Carlsberg 20 (11), 1-32 (in English).
- 1934 Linderstrøm-Lang K. & H. Holter: Beiträge zur enzymatischen Histochemie. X. Über die Verteilung von Säure in der Schleimhaut des Schweinemagens. *Z. physiol. Chem.* 226, 173-176 & C. R. Lab. Carlsberg 20 (11), 33-41 (in English).
- 1934 Linderstrøm-Lang & H. Holter: Beiträge zur enzymatischen Histochemie. XI. Über die Verteilung der Peptidase in der Schleimhaut von Magen und Duodenum des Schweins. *Z. physiol. Chem.* 226, 177-185, & C. R. Lab. Carlsberg 20 (11), 42-56 (in English).
- 1934 Linderstrøm-Lang K., H. Holter & A. Søbørg-Ohlsen: Beiträge zur enzymatischen Histochemie. XIII. Die Enzymverteilung im Schweinemagen als Funktion seine histologischen Aufbaus. *Z. physiol. Chem.* 226, 177-185, & C. R. Lab. Carlsberg 20(4), 66-127 (in English).
- 1935 Linderstrøm-Lang K., A. H. Palmer & H. Holter: Beiträge zur enzymatischen Histochemie. XIV. Mikrobestimmung von Chlor in Geweben. *Z. physiol. Chem.* 231, 226-230, & C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 21, 1-6 (in English).
- 1935 Linderstrøm-Lang K., L. Weil & H. Holter: Beiträge zur enzymatischen Histochemie. XV. Mikrobestimmung von Arginase. *Z. physiol. Chem.* 233, 174-180, & C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 21, 7-14 (in English).
- 1935 Holter H., M. Kunitz & J. H. Northrop: Spaltung von Clupean durch verschiedene Trypsinpräparate. *Z. physiol. Chem.* 235, 19-23.
- 1935 Holter H. & J. H. Northrop: Activation of partial purified pepsinogen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 33, 72-75.
- 1936 Holter H.: Studies on enzymatic histochemistry. XVIII. Localization of pepsidase in marine ova. *J. Cell. Comp. Physiol.* 8, 179-200.
- 1936 Holter H. & K. Linderstrøm-Lang: Enzymverteilung im Protoplasma. *Monatsheft f. Chemie* 69, 292-313.
- 1937 Holter H.: Enzymverteilung im Protoplasma. *Arch. exp. Zellforsch.* 19, 232-237.
- 1937 Holter H.: Krystallinsk virus. *Naturens Verden*, 21, 203-222.
- 1937 Holter H. & M. J. Kopac: Studies on enzymatic histochemistry. XXIV. Localization of pepsidase in the amoeba. *J. Cell. Comp. Physiol.* 10, 423-437.
- 1937 Holter H., F. E. Lehmann-Bern & K. Linderstrøm-Lang: Aktivierung der Leucylpeptidase von Tubifex-Eiern durch Magnesiumsalze. *Z. physiol. Chem.* 250, 237-240, & C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 21, 259-262.

- 1938 Holter H. & W. L. Doyle: Über die Lokalisation der Amylase in Amöben. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 22, 219-225.
- 1938 Holter H., H. Lanz, Jr. & K. Linderstrøm-Lang: Studies on enzymatic histochemistry XXX. Localization of peptidase during the first cleavages of the egg of the sea urchin, *Psammechinus miliaris*. J. cell. Comp. Physiol. 12, 119-127, & C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 23, 1-9 (in German).
- 1938 Holter H. & W. L. Doyle: Studies on enzymatic histochemistry. XXVIII. Enzymatic studies on protozoa. J. Cell. Comp. Physiol. 12, 295-308.
- 1939 Holter H.: Zur Chemie einiger Zellstrukturen. Arch. exp. Zellforsch. 22, 534-540.
- 1940 Holter H. & K. Linderstrøm-Lang: Enzymatische Histochemie. In: Handbuch der Enzymologie (eds. F.F. Nord & R. Weidenhagen), I, p. 65-114.
- 1940 Linderstrøm-Lang K. & H. Holter: Verteilung einiger Enzyme in den Schleimhaut-Schichten des Magendarmkanales einiger Vertebraten. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 23, 135-148.
- 1940 Holter H. & P. E. Lindahl: Beiträge zur enzymatischen Histochemie. XXX-II. Über die Verteilung der Peptidase in Paracentrotus-Keimen. C. R. Carlsberg, Sér. chim., 23, 249-256, & in English: J. Cell. Comp. Physiol., 17, 235-241 (1941).
- 1940 Lindahl P. E. & H. Holter: Beiträge zur enzymatischen Histochemie. XXXI-II. Die Atmung animaler und vegetativer Keimhälfen von Paracentrotus lividus. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 23, 257-288.
- 1941 Holter H.: Auswertung der Koagulation. In: Die Methoden der Fermentforschung (eds. E. Bamann & K. Myrbäck). Georg Thieme. Leipzig. I, pp. 977-984.
- 1941 Linderstrøm-Lang K. & H. Holter: Die enzymatische Histochemie. In: Die Methoden der Fermentforschung (eds. E. Bamann & K. Myrbäck). Georg Thieme. Leipzig. I, pp. 1132-1162.
- 1941 Holter H.: Chymase. In: Die Methoden der Fermentforschung (eds. E. Bamann & K. Myrbäck). Georg Thieme. Leipzig. 2, pp. 2081-2090.
- 1941 Lindahl P. E. & Holter H.: Über die Atmung der Ovozyten erster Ordnung von Paracentrotus lividis und ihre Veränderung der Reifung. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 24, 49-57.
- 1942 Linderstrøm-Lang K. & H. Holter: Diffusion of gasses through protective seals of oil or flotation medium in the Cartesian diver micro respirometer. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 24, 105-138.
- 1943 Bottelier H. P., H. Holter & K. Linderstrøm-Lang: Studies on enzymatic histochemistry. XXXVI. Determination of pepsidase activity, nitrogen content and reduced weight in roots of barley *Hordeum vulgare*. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 24, 289-313.
- 1943 Holter H.: Technique of the Cartesian diver. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 24, 399-478.
- 1944 Holter H. & E. Zeuthen: The respiration of the egg and embryo of the ascidian, *Ciona intestinalis* L. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 25, 33-65.
- 1944 Andresen N., H. Holter & E. Zeuthen: The respiration of the syncytia formed by abnormal development of *Ciona* eggs. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 25, 67-85.

- 1944 Holter H.: Cellestrukturens Problemer. In: Videnskaben i Dag (eds. F. Brandt & K. Linderstrøm-Lang), p. 133-146. J. H. Schultz Forlag, København.
- 1945 Andresen N. & H. Holter: Cytoplasmic changes during starvation of the amoeba *Chaos chaos* L. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 25, 107-146.
- 1945 Holter H.: A colorimetric method for measuring the volume of large amoebae. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 25, 156-167.
- 1946 Holter H.: Establishment of cytochemical techniques. *Nature* 158, 917.
- 1946 Brüel D., H. Holter, K. Linderstrøm-Lang & K. Rozits: A micromethod for the determination of total nitrogen (accuracy 0.005 µg N). C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 25, 289-324, & *Biochim. Biophys. Acta* 2, 101-125 (1947).
- 1946 Linderstrøm-Lang K. & H. Holter: Verteilung einiger Enzyme in den Schleimhaut-Schichten des Magen-Darmkanales einiger Vertebraten. In: *Digestion* (eds. H.J. Vonk, J.J. Mansour-Bek & E.J. Slijper), part 1, pp. 246-264, Amsterdam.
- 1947 Holter H.: Nobelprisen i Kemi. James B. Summer, John H. Northrop, W. N. Stanley. *Naturens Verden*, 144-158.
- 1948 Holter H.: Cytokemiens problemer. *Naturhistorisk Tidende* 12, 5-9.
- 1948 Holter H.: H. V. Brøndsted. *Naturhistorisk Tidende* 12, 78-79.
- 1948 Holter H.: Der Cartesianische Taucher. *Mikrochemie* 33, 368-384.
- 1948 Holter H. & E. Zeuthen: Metabolism and reduced weight in starving *Chaos chaos*. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 26, 277-296.
- 1949 Holter H. & S. Løvtrup: Proteolytic enzymes in *Chaos chaos*. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 27, 27-62.
- 1949 Holter H. & S. Løvtrup: Microdeterminations of some sulfur compounds by means of the iodine-azide reaction. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 27, 72-78.
- 1949 Holter H.: Problems of enzyme localization and development. *Pubb. Staz. Zool. Napoli* 21, Suppl., 60-76.
- 1949 Holter H.: Aktuelle Probleme der Cytochemie. *Österreichischer Chemiker-Zeitung*, 50 Jahrg., 204-212.
- 1949 Holter, H.: Cell physiological work with the amoeba *Chaos chaos*. *Exp. Cell Res.*, Suppl. I, 269-276.
- 1949 Andresen N. & H. Holter: The genera of Amoebae. *Science* 110, 114-115.
- 1950 Holter H.: Laboratories of the Carlsberg Foundation. *Research* 3, 315-320.
- 1950 Holter H. & K. Linderstrøm-Lang: Micromethods in histochemistry and cytochemistry. *Research* 3, 315-320.
- 1950 Andresen N, C. Chapman-Andresen, H. Holter, P. K. Jensen & H. Levi: The distribution of food in amoeba cytoplasm studied by means of autoradiography. *Exp. Cell Res.* 1, 139-142.
- 1950 Holter H.: The function of cell inclusions in the metabolism of *Chaos chaos*. *N. Y. Acad. Sci.* 50, 1000-1009.
- 1950 Holter H. & Si-Oh Li: Phosphoamidase activity of some proteolytic enzymes and rennin. *Acta Chem. Scand.* 4, 1321-1322.
- 1951 Holter H. & Si-Oh Li: Determination and properties of phosphoamidase. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 27, 393-407.

- 1951 Andresen N., F. Engel & H. Holter: Succinic dehydrogenase and cytochrome oxidase in *Chaos chaos*. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 27, 408-420.
- 1951 Holter H., S. Løvtrup & I. Rubin: Chemistry of the histochemical phosphatase reaction. Acta Chem. Scand. 5, 194-195.
- 1951 Holter H. & K. Linderstrøm-Lang: Micromethods and their application in the study of enzymes. Physiol. Rev. 31, 432-448.
- 1951 Holter H.: The enzymes. Chemistry and mechanism of action. (book review). Acta Chemica Scand. 5, 1422-1424.
- 1952 Andresen N., C. Chapman-Andresen, H. Holter: Autoradiographic studies on the amoeba *Chaos chaos* with ^{14}C . C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 28, 189-220.
- 1952 Holter H.: Localization of enzymes in cytoplasm. Advances in Enzymology 13, 1-20.
- 1952 Holter H. & B. M. Pollock: Distribution of some enzymes in the cytoplasm of the myxomycete, *Physarum polycephalum*. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 28, 221-245.
- 1953 Holter H., M. Ottesen & R. Weber: Separation of cytoplasmic particles by centrifugation in a density-gradient. Experientia (Basel), 9, 346-352.
- 1953 Andresen N., C. Chapman-Andresen, H. Holter & C. V. Robinson: Quantitative autoradiographic studies on the amoeba *Chaos chaos* with C^{14} . C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 28, 499-528.
- 1954 Holter H. & J. M. Marshall, Jr.: Studies on pinocytosis in the amoeba *Chaos chaos*. C. R. Lab. Carlsberg, Sér. chim., 29, 7-26.
- 1954 Holter H.: Distribution of some enzymes in the cytoplasm of amoeba. Proc. Royal Soc. B. 142, 140-146.
- 1954 Holter H.: Om pinocytose hos amøber. Naturens Verden 38, 257-269.
- 1955 Chapman-Andresen & H. Holter: Studies on the ingestion of ^{14}C glucose by pinocytosis in the amoeba *Chaos chaos*. Exp. Cell Res., Suppl. 3, 52-63.
- 1956 Holter H., K. Linderstrøm-Lang & E. Zeuthen: Manometric techniques for single cells. Physical Techniques in Biological Research III, 577-625.
- 1956 Holter H.: Enzymatic studies on mitochondria of amoebae. Symposium on Fine Structure of Cells. Leiden 1954. I. U. B. S. Pub. Sér. B., 21, 71-76. Noordhoff.
- 1956 Holter H.: Studi citochimici sulla pinocitosi nelle amebe. Rendiconti Istituto Superiore di Sanita, 19 Suppl., 51-70.
- 1957 Holter H. & E. Zeuthen: Dynamics of early echinoderm development, as observed by phase contrast microscopy and correlated with respiration measurements. Pubbl. Staz. Zool. Napoli, 24, 285-306.
- 1958 Ganesan A. T., H. Holter & C. Roberts: Some observations on sporulation in *Saccharomyces*. C. R. Lab. Carlsberg, 31, 1-6.
- 1959 Holter H.: Problems of pinocytosis, with special regard to amoebae. Ann. N. Y. Acad. Sci., 78, 524-537.
- 1959 Holter H.: Pinocytosis. Intern. Rev. Cytol., 8, 481-504.
- 1959 Holter H. & K. Max Møller: A substance for aqueous density gradients. Exp. Cell Res., 15, 631-632.

- 1959 Holter H. & H. Holtzer: Pinocytotic uptake of fluorescein labelled proteins by various tissue cells. *Exp. Cell Res.*, *18*, 421-423.
- 1959 Holter H.: K. Linderstrøm-Lang. Nekrolog i Årsberetning fra Akademiet for de Tekniske Videnskaber 1958-1959, 18-41.
- 1959 Holter H. & B. A. Lowy: A study of the properties and localization of acid phosphatase in the amoeba *Chaos chaos* L. *C. R. Lab. Carlsberg*, *31*, 105-127.
- 1960 Holter H.: Kaj Linderstrøm-Lang. *Overs. Kgl. Dan. Vid. Selsk.* 1959-1960, 65-88.
- 1960 Holter H.: Kaj Ulrik Linderstrøm-Lang. *Biographic Memoirs of Fellows of the Royal Society*, *6*, 156-168.
- 1960 Holter H.: The induction of pinocytosis. In: *Biological Approaches to Cancer Chemotherapy*, Louvain, p. 77-88. Academic Press.
- 1960 Holter H. & P. Ottolenghi: Observations on yeast protoplasts. *C. R. Lab. Carlsberg*, *31*, 409-422.
- 1960 Holter H.: K. U. Linderstrøm-Lang 1896-1959. *C. R. Lab. Carlsberg* *32*, I-XXXIII.
- 1961 Holter H.: Pinocytosis. *IUB/IUBS Symposium, Biological Structure and Function*, *1*, 157-168.
- 1961 Holter H.: How things get into cells. *Sci. American*, *205*, 167-180.
- 1961 Holter H.: The Cartesian Diver. In: *General Cytochemical Methods* (ed. J. F. Danielli), *2*, 93-129.
- 1961 Holter H.: Pinocytosis. *CIBA Foundation Symposium on Enzymes and Drug Action*, *30*, 30-39.
- 1963 Holter H.: Pinocytosis. *Proc. 5th Intern. Congr. Biochem.*, *II*, 248-256.
- 1964 Holter H.: Forelæsningsnoter til Cytologi. Stencileret kompendium. Revideret årligt til 1972.
- 1964 Chapman-Andresen C. & H. Holter: Differential uptake of protein and glucose by pinocytosis in *Amoeba proteus*. *C. R. Lab. Carlsberg*, *34*, 211-226.
- 1965 Holter H.: Passage of particles and macromolecules through cell membranes. *Symp. Soc. Gen. Microbiol.*, *15*, 89-114.
- 1965 Holter H.: Physiologie der Pinocytose bei Amöben. Funktionelle und morphologische Organization der Zelle. Sekretion und Exkretion, pp. 119-146. Springer Verlag.
- 1965 Holter H.: Videnskab og Samfund. Politikens kronik, 23. marts.
- 1965 Holter H.: Membrane in correlation with pinocytosis. In: *Intracellular Membraneous Structures* (eds. S. Seno & E. V. Cowdry), pp. 451-465.
- 1966 Holter H. & E. Zeuthen: Manometric techniques for single cells. *Physical Techn. Biol. Res.*, *3A*, 251-317.
- 1969 Holter H.: S. P. L. Sørensen. *Kemisk Tidsskrift*, årgang 81, no. 5, 10-20.
- 1969 Chapman-Andresen C. & H. Holter: Respiration in *Pelomyxa palustris*. *J. Protozool.*, *16*, Suppl., p. 30 (abstract).
- 1971 Chapman-Andresen C. & H. Holter: The influence of the oxygen tension of the medium on *Pelomyxa palustris*. I. Composition of symbiotic bacterial population. *J. Protozool.*, *18*, Suppl., p. 34 (abstract).
- 1971 Holter H. & C. Chapman-Andresen: The influence of the oxygen tension of the medium on *Pelomyxa palustris*. II. Respiration of homogenates and whole cells. *J. Protozool.*, *18*, Suppl., p. 33 (abstract).

- 1973 Holter H., K. Holter & A. E. R. Thomson: A study of indoxyl acetate-splitting esterase activity in the amoeba *Chaos chaos* L. By a microgasometric assay method. *C. R. Lab. Carlsberg*, 39, 291-338.
- 1976 Holter H. & K. Max Møller, eds.: *The Carlsberg Laboratory 1876/1976*. Rhodes København.
- 1976 Holter H.: Introduction. In: *The Carlsberg Laboratory 1876/1976*, (eds. H. Holter & K. Max Møller). Rhodes København, pp. 11-15.
- 1976 Holter H.: An outline of the history of the two departments. In: *The Carlsberg Laboratory 1876/1976*, (eds. H. Holter & K. Max Møller). Rhodes København, pp. 24-49.
- 1976 Holter H.: K. U. Linderstrøm-Lang 1896-1959. In: *The Carlsberg Laboratory 1876/1976* (eds. H. Holter & K. Max Møller). Rhodes København, pp. 88-117.
- 1976 Holter H.: My first meeting with S. P. L. Sørensen. In: *The Carlsberg Laboratory 1876/1976* (eds. H. Holter & K. Max Møller). Rhodes København, pp. 291-294.
- 1976 Holter H.: *Comptes Rendus des Travaux du Laboratoire Carlsberg*. In: *The Carlsberg Laboratory 1876/1976* (eds. H. Holter & K. Max Møller). Rhodes København, pp. 283-289.
- 1979 Holter H.: Linderstrøm-Lang and leucylaminopeptidase. *Trends in Biochem. Sciences* (October) 239-240.
- 1980 Holter H.: Erik Zeuthen 1914-1980. In *Memoriam. J. Protozool.*, 27, 145-146.

Selvbiografi:

- 1960 Festskr. udg. Københavns Universitet, Nov. 1960, p. 162-164.