

577.8
=2

PFLÜGER'S ARCHIV
FÜR DIE GESAMTE
PHYSIOLOGIE
DES MENSCHEN UND DER TIERE

HERAUSGEGEBEN

VON

E. ABDERHALDEN
HALLE A. S.

A. BETHE
FRANKFURT A. M.

R. HÖBER
KIEL

176. BAND

MIT 30 TEXTABBILDUNGEN UND 7 TAFELN



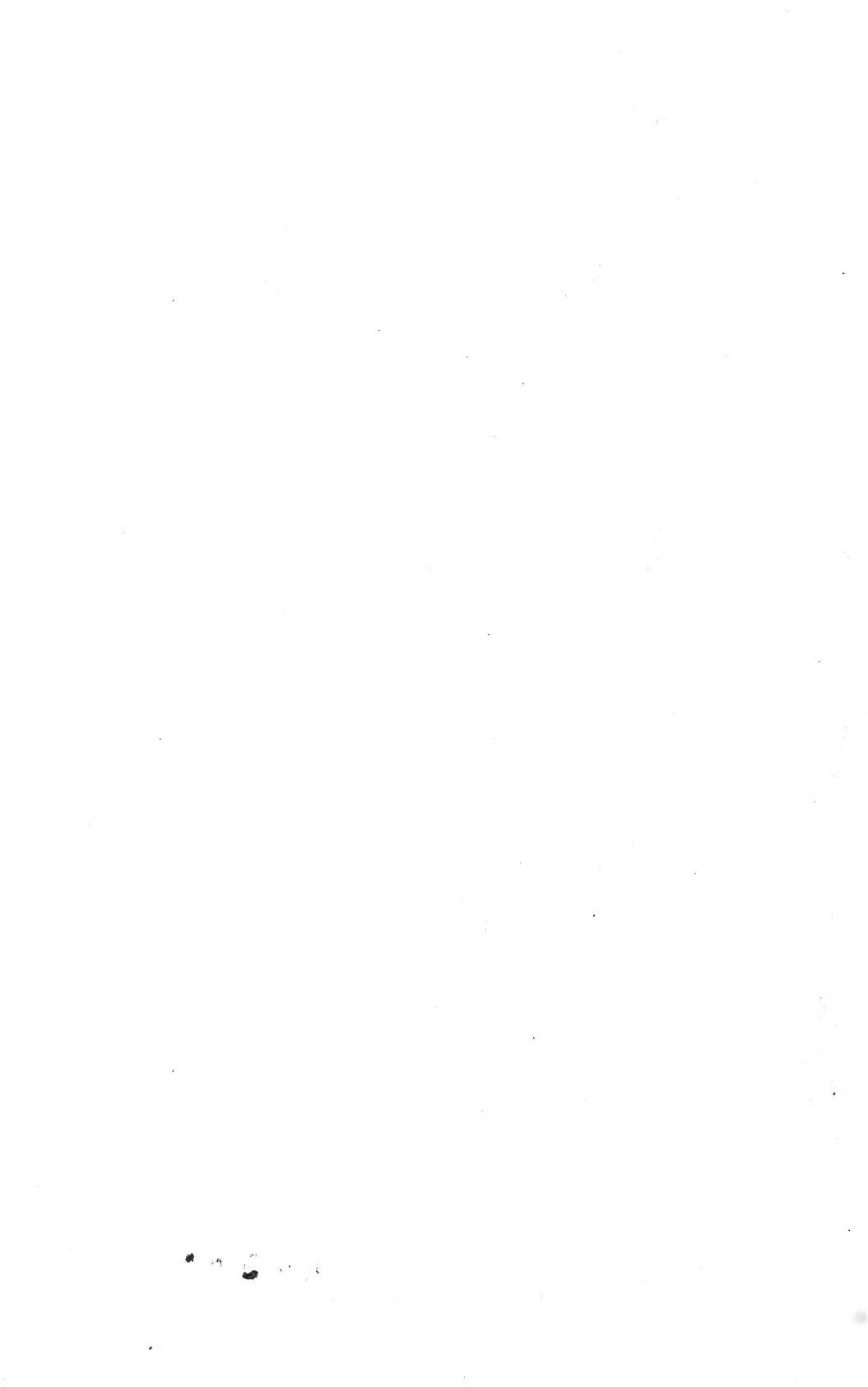
BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1919



Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Lipschitz, Werner. Zur Frage der Permeabilität des Lungenepithels für Ammoniak	1
Woker, Dr. Gertrud. Zum Assimilationsproblem	11
Pütter, Prof. Dr. phil. et med. August. Studien zur Theorie der Reizvorgänge. VI. Mitteilung: Allgemeine Folgerungen aus den bisherigen Untersuchungen. (Mit 5 Textabbildungen)	39
Traube, Prof. Dr. J. Zu den Theorien der Narkose	70
Gildemeister, Prof. Dr. Martin. Über elektrischen Widerstand, Kapazität und Polarisation der Haut. I. Versuche an der Froschhaut. (Mit 4 Textabbildungen)	84
Impens, Dr. E. Über einige Hilfsapparate für die Prüfung der Atmung am Tiere. (Mit 5 Textabbildungen)	106
Lipschütz, Alexander. Bemerkung zur Arbeit von Knud Sand über experimentellen Hermaphroditismus	112
Demoll, Prof. Dr. Reinhard. Die Akkommodation des Alciopidenauges. (Mit Tafel I und II und 1 Textabbildung)	113
Häri, Prof. Dr. Paul. Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. Eine kritische Studie	123
Liljestrand, Dr. G. und Magnus, Prof. Dr. R. Über die Wirkung des Novokains auf den normalen und den tetanusstarrten Skelettmuskel und über die Entstehung der lokalen Muskelstarre beim Wundstarrkrampf. (Mit 1 Textabbildung)	168
Aberhalden, Emil und Koehler, Adrienne. Über die Einwirkung eines die alkoholische Gärung beschleunigenden, in Alkohol löslichen Produktes aus Hefe auf niedere Organismen. I. Mitteilung. (Mit 10 Textabbildungen)	209
Galant, Dr. S. Reflexus cochleopalpebralis und Ohr-Lidschlagreflex.	221
Neuschlosz, S. Untersuchungen über die Gewöhnung an Gifte. I. Mitteilung: Das Wesen der Chininfestigkeit bei Protozoen	223
Aberhalden, Emil. Weitere Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. II. Mitteilung. (Mit Tafel III–VI)	236
Kuhl, approb. Tierarzt P. Das Blut der Haustiere mit neueren Methoden untersucht. I. Untersuchung des Pferde-, Rinder- und Hundesblutes. (Mit 1 Textabbildung)	263
Kaempffer, Sanitätsrat Dr. Eine neue Methode der intracardialen Druckerhöhung beim Kaltblüter (Frosch), ihre Ergebnisse und ihr Wert im Vergleich mit den anderen, älteren Methoden. (Mit Tafel VII)	285
Kries, Prof. J. v. Über die Wirkung von Stromstößen auf reizbare Gebilde, insbesondere den motorischen Nerven. (Mit 3 Textabbildungen)	302
Autorenverzeichnis	327

16300



(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.)

Zur Frage der Permeabilität des Lungenepithels für Ammoniak.

Von

Werner Lipschitz, Assistent am Institut.

(Eingegangen am 10. März 1919.)

Die Frage nach dem Schicksal von Ammoniakgas in der Atmungs-
luft an der Grenze des normalen Lungenalveolarepithels schien nach
den letzten Untersuchungen von Magnus und Mitarbeitern¹⁾ im
Sinne einer Impermeabilität dieser Zellbarriere so weit geklärt,
dass selbst Höber, der ursprünglich²⁾ gegen den aus den Magnus-
schen Versuchen gezogenen Schluss Einwände geltend machte, in
seinem Buche „Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe“³⁾ diese
Auffassung als bewiesen annehmen zu müssen glaubte.

Versuche über Wirkung und Schicksal von eingeatmetem Äthyl-
amin, die zu anderem Zweck auf Anregung von Herrn Professor Ellinger
an Kaninchen angestellt wurden, ergaben jedoch Resultate, die eine
Nachprüfung dieser Frage auch am Ammoniak veranlassten. Die
Untersuchung beider Basen führte dann gleichmässig zu Widersprüchen
mit der Magnus'schen Beweisführung.

Den Ausgangspunkt für seine Anschauung bildete die von mehreren
Seiten gemachte Beobachtung, dass, obwohl intravenös injiziertes
Ammoniak bereits in einer Konzentration von 0,008 % Krämpfe hervor-
ruft, vagotomierte Kaninchen mit tiefer Trachealfistel durch Müller-
sche Ventile mehrere Minuten lang ammoniakhaltige Luft atmen
können, ohne danach Krämpfe oder Atmungserscheinungen zu be-
kommen (Knoll). Aus diesen Tatsachen schloss Magnus, dass das

1) R. Magnus, Schmiedeberg's Archiv Bd. 48 S. 100. 1902.
Magnus, Sorgdrager und Storm van Leeuwen, Pflüger's Archiv
Bd. 155 S. 275. 1914.

2) R. Höber, Pflüger's Archiv Bd. 149 S. 87. 1912.

3) 4. Aufl. 1914, S. 633 Anm. 3.

Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. 176.

Lungenepithel für Ammoniak impermeabel sei, und glaubte den Beweis dafür endgültig zu gestalten, indem er Ammoniak an lebenden Kaninchen und der überlebenden Katzenlunge den umgekehrten Weg gehen liess: er konnte zeigen, dass es nach Injektion in die Arteria pulmonalis zwar nach der Pleuraseite der Lunge abdunstet und nachweisbar wird, nicht aber bei intaktem Epithel in der Atmungsluft erscheint, im Gegensatz zum Beispiel zum Schwefelwasserstoff.

Endlich schien Magnus Angriffe von Höber auf seine Beweisführung erfolgreich abzuwehren, indem er nachwies, dass die Gegenargumente selbst sich auf Versuche unter ungünstigen Bedingungen gründeten: Zum Beispiel seien die extrem hohen NH_3 -Werte des Blutes, die Höber an Kaninchen nach Ammoniakatmung erhielt, auf die Gleichzeitigkeit von Gasatmung und Blutentnahme zu beziehen, oder spiele der verschieden hohe Sitz der Trachealkanüle eine Rolle für den Ammoniakgehalt des Blutes.

Wenn trotz allem die Beweisführung von Magnus nicht als unanfechtbar gelten kann, so liegt das besonders an dem Umstande, dass er — wie übrigens auch Höber — es versäumte, die Menge Ammoniak zu bestimmen, die bei der gewählten Versuchsanordnung mit der Atmungsluft jeweils in die Lunge gelangte. Daher blieb er im ungewissen, wieviel Ammoniak danach überhaupt im Blut erwartet werden durfte. Er hätte in jedem einzelnen Falle diese Bestimmungen vornehmen müssen, da ja die Kenntnis der Anfangskonzentration einer NH_3 -Lösung keineswegs zu einer Schätzung der entweichenden Gasmenge ausreicht; denn diese hängt weitgehend ab von der Temperatur der Lösung, von der Grösse des negativen Druckes bei der Inspiration der verschiedenen Tiere und von deren Atemgrösse.

Durch das Fehlen eines Massstabes also für die zu erwartenden NH_3 -Werte des Blutes, die Magnus ja nach seinen eigenen Versuchen drei- bis vierfach höher als normal fand, wurde er dazu veranlasst, diese Ammoniakmengen als „so gering“ zu bezeichnen, „dass sie auf die Resorption durch die Bronchialschleimhaut bezogen werden“ könnten, wurde er ferner dazu veranlasst, aus den höheren NH_3 -Werten zweier Versuche weitgehende Schlüsse auf den Einfluss des mit der Atmungsluft in Berührung kommenden Trachealsegmentes auf den NH_3 -Gehalt des Blutes zu ziehen.

Beide Annahmen verlieren ihre Stütze, wie sich auf Grund vorliegender Versuche zeigen wird. Aber auch was den erhöhten Ammoniakgehalt des Blutes bei gleichzeitiger Entnahme und Ammoniakatmung betrifft, so sind neben der von Magnus verantwortlich gemachten Schädigung des Lungenkreislaufs andere, einfachere Erklärungen möglich: Wenn aus einer Arterie ammoniakhaltiges Blut entnommen wird,

während im kleinen Kreislauf dauernd Ammoniak ins Blut übergeht, so ist klar, dass ein gewisser Teil des Blutes seit seiner Beladung mit Gas nicht einmal einen vollen Kreislauf ausgeführt hat, dass er insbesondere weder mit der entgiftenden Leber noch der ausscheidenden Niere in Berührung gekommen ist, dass er also auch ohne Annahme einer vermehrten Lungenepitheldurchgängigkeit mehr Ammoniak enthalten kann als nach wiederholtem Kreisen. — Mit dieser Überlegung steht auch der Befund von Magnus¹⁾ kaum in Widerspruch, dass der Ammoniakgehalt des Blutes zwischen 15 und 100 Sekunden nach beendeter Aufnahme nur mehr unwesentlich (um 3—10%) absinkt, denn gerade die ersten Sekunden wären für diesen Prozess bedeutsam. — Endlich haben Herzfeld und Klinger in einer soeben erschienenen Arbeit²⁾ darauf hingewiesen, dass neben der zur Erklärung dienenden vertieften Atmung infolge der Blutentnahme aus allen Geweben Flüssigkeit und damit ammoniumkarbonathaltige Lymphe aus der Umgebung der Bronchialschleimhaut vermehrt ins Blut nachrückt.

Doch wird sich aus den weiterhin anzuführenden Versuchen ergeben, dass bei Zufuhr mässiger Dosen Ammoniak diese Erscheinung überhaupt wenig ins Gewicht fällt — jedenfalls viel weniger als die Ammoniakkonzentration in der Atmungsluft und die absolut verbrauchte Menge. — Das gleiche gilt, wie schon oben angedeutet, von dem Einfluss des mit der Atmungsluft in Berührung kommenden Tracheasegmentes auf den Ammoniakgehalt des Blutes. Die Beobachtungen von Magnus selbst bieten übrigens für dieses Moment keine sehr sichere Stütze. Er führt³⁾ zwei Versuche (Nr. XI und XII) an, die beweisen sollen, dass hoher Sitz der Trachealkanüle höheren Ammoniakgehalt bedingt als tiefer Sitz, und scheint dabei zu übersehen, dass die Werte des Versuches XI zwar ein wenig höher sind als die der Versuche VI, VII und X, aber durchaus von der gleichen Grössenordnung und sich recht gut unter sie einfügen liessen, so dass diese ganze Anschauung auf den zwei hohen Zahlenwerten des Versuches XII basiert, — Werten, die durch die mangelnde Kenntnis der bei der Atmung verbrauchten Ammoniakmenge an Beweiskraft verlieren.

Das andere Hauptstück der Magnus'schen Beweisführung: Fehlen des Ammoniaks in der Atmungsluft nach Injektion in die Arteria pulmonalis, ruht gleichfalls auf schwächerer Basis, als es nach dem experimentellen Befund scheinen könnte. Dass Ammoniak in der

1) loc. cit. S. 285.

2) Pflüger's Arch. Bd. 173 S. 385. 1919.

3) loc. cit. S. 286, Tab. II.

Expirationsluft nicht nachweisbar ist — wohl aber über der Pleuraoberfläche — kann mehrere Gründe haben, von denen einer die Undurchlässigkeit des Epithels wäre. Wenn man aber berücksichtigt, dass die Lungenalveolen der Ort der stärksten Kohlensäureentladung des Blutes sind, so wird sich das Ammoniak bei seinem angenehmen Durchtritt durch das Epithel an Kohlensäure binden und leicht als Ammoniumkarbonat oder -bikarbonat vom Zellsaft in Lösung gehalten werden können. Besonders nahe wird diese Möglichkeit bei Annahme einer wahren Kohlensäuresekretion des Lungengewebes gerückt, — wie ja zum Beispiel Bohr ¹⁾ die Gassekretion als „eine essentielle Seite der Lungenfunktion“ neben der Diffusion betrachtet. Wir konnten sogar nachträglich feststellen, dass Bohr selbst sich schon über die Magnus'sche Hypothese im gleichen Sinne geäußert hat:

„In anderen Versuchen von Magnus, wo die Ausatemluft sich trotz der Injektion von Ammoniak ins Blut ammoniakfrei erhielt, kann eine analoge Erklärung zur Anwendung kommen, indem das Ammoniak während der Passage durch die Lungenmembran an Kohlensäure gebunden wird; und dass dasselbe nach dem Tode in die Lungenluft hinausdringt, kann auf dem beim Stocken der Blutzirkulation eintretenden Aufhören der Kohlensäureproduktion beruhen. Das spezielle Verhalten des Ammoniaks in der Lunge im Gegensatz zum Beispiel zum Schwefelwasserstoff würde demnach seine Erklärung darin finden, dass dasselbe im Verein mit der Kohlensäure ein Salz bildete.“

Ganz kürzlich nun haben für eine solche Auffassung des Vorganges, die der von Magnus widerspricht, Herzfeld und Klinger ²⁾ auch experimentelle Unterlagen geschaffen: Sie bewiesen, dass kohlenstoffhaltige Luft, die durch ammoniumkarbonathaltiges Blutserum streicht, auch bei längerer Versuchsdauer kein durch Nessler's Reagenz nachweisbares Ammoniak frei macht, und machen wahrscheinlich, dass entsprechende Verhältnisse in den Lungenalveolen mit ihrer hohen CO₂-Konzentration vorliegen — nicht aber an der Pleuraoberfläche und anderen Stellen.

Es wird sich nun zeigen, dass nach Bestimmung der aus dem Inspirationsventil jeweils durch die Atmung verschwundenen Ammoniakmenge gar nicht höhere Werte des Blutes bei den Magnus-Höber'schen Versuchsbedingungen sich erwarten lassen, als sie wirklich gefunden wurden, zumal wenn man die im „toten Raum“, das heisst den peripher der Lunge gelegenen Atmungswegen verbliebenen und, ohne an den Ort der Wirksamkeit gelangt zu sein, wieder ausgestossenen

1) Nagel's Handbuch d. Physiol. Bd. I S. 156. 1909.

2) loc. cit.

Ammoniakmengen berücksichtigt, die in einigen Versuchen im Expirationsventil aufgefangen und bestimmt wurden. Also ist das Ausbleiben von Krämpfen nur auf die zu geringe verbrauchte Gasmenge zu beziehen, bei deren Steigerung durch Verlängerung der Atemzeit oder Erhöhung der Ammoniakkonzentration der Gehalt des Blutes steigt und bei genügender Höhe Krämpfe auslöst, — ein Befund, der für eine Permeabilität des Lungenepithels spricht und seine Ergänzung in einigen entsprechend verlaufenen Versuchen mit dem gleichfalls hoch lipoidlöslichen, in stärkeren Dosen gleichfalls krampferregenden Äthylamin findet.

Zur Methodik der Untersuchungen ist zu bemerken, dass die stets doppelt ausgeführten Ammoniakbestimmungen in den Inspirationsventilen durch Titration eines aliquoten Teiles mit n-Schwefelsäure geschahen oder mit $\frac{1}{10}$ n-Schwefelsäure nach Auffüllen auf ein bestimmtes Volumen; die Ventile wurden bis zum Beginn der Atmung und unmittelbar nach ihrer Beendigung verschlossen gehalten, um Entweichen von Gas zu verhüten.

Der Ammoniakgehalt des Blutes wurde im wesentlichen nach der bekannten Methode von Krüger und Reich und Schittenhelm bestimmt: Das in etwa dem halben Volumen 2%iger Natriumoxalatlösung aufgefangene Blut wurde in einem 2 Literkolben, der mit Tropftrichter, Kapillare und in Schwefelsäure eintauchendem Destillationsrohr versehen war, bei 8—12 mm Druck und einer 45° C. nicht übersteigenden Temperatur destilliert, nachdem es mit 50—80 ccm Methylalkohol und 15 g Kochsalz gemischt und mit 1 g wasserfreiem Natriumkarbonat alkalisch gemacht war. Die durch die Kapillare streichende Luft war durch Vorschalten einer Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure ammoniakfrei. Als Vorlage dienten drei hintereinander geschaltete Saugflaschen von je etwa 100 ccm Inhalt, die mit im ganzen 5 ccm $\frac{1}{10}$ n-Schwefelsäure und der nötigen Menge Wasser beschickt und sorgfältig mit Eiswasser gekühlt waren. Der verwendete Methylalkohol, der ursprünglich stets flüchtige Basen enthielt, wurde über reiner kristallisierter Phosphorsäure und Ätzkalk destilliert und reagierte dann gegen Methylrot völlig neutral. Bei Beginn stärkeren Schäumens wurde nach Bedarf durch den Tropftrichter Methylalkohol zugeführt. Zur Beendigung der Ammoniakdestillation wurde eine Zeit von 2 bis 3 Stunden ausreichend befunden. Die Säure in den Vorlagen wurde mit $\frac{1}{20}$ n-Natronlauge zurücktitriert unter Verwendung von Methylrot als Indikator. — Das Entsprechende gilt von den Versuchen mit Äthylamin.

I. Normales Kaninchenblut.25 ccm enthalten 0,25 ccm $\frac{n}{20}$ NH₃: 0,000848 %.

(Mittelwert von Magnus: 0,00089 %.)

II. Blut bei Ammoniakatmung.**1. Wechselnder Sitz der Trachealkanüle.**

a) tief (dicht über der Bifurkation).

Vers. Nr.	Tiergewicht	Art der Vergiftung	Verbrauchtes NH ₃ a. d. Inspirationsventil	% NH ₃ im Blut
1.	1410	Doppelseitige Vagotomie; Inspirationsventil enthält 10 ccm 7% NH ₃ ; zwei hintereinander geschaltete Expirationsventile mit im ganzen 10 ccm $\frac{1}{1}$ n H ₂ SO ₄ . 6 Min. Ammoniakatmung, 1 Min. Luftatmung, Blutentnahme: 27 ccm Durch Entbluten getötet; Kanüle ca. $\frac{1}{2}$ cm über der Bifurkation, sehr geringe hyperämische Partie im untersten Trachealabschnitt, kaum erkennbare Veränderungen in den grossen Bronchien, kein Schaum oder Exsudat.	0,0765 g Im Exspirat.-Ventil wiedergefunden: 0,0561 g	0,00437
2.	1360	Wie bei Vers. 1. Blutentnahme 28,5 ccm. 18 Min. nach Ausschaltung des Ammoniakventiles ist in der Expirationsluft durch Lackmuspapier noch Ammoniak nachweisbar. Durch Entbluten getötet; Kanüle $\frac{1}{2}$ cm oberhalb der Bifurkation; abwärts mässige Verätzung, etwas Schaum, Lunge normal, 7,6 g Gewicht.	0,1156 g Im Exspirat.-Ventil wiedergefunden: 0,0663 g	0,0034
3.	1145	Wie bei Vers. 1. — 8 $\frac{1}{2}$ Min. Ammoniakatmung, dabei beginnt das Tier zu zappeln und in der Trachea Schaum sich zu bilden. 45 Sek. Luftatmung, Tier röchelt, Blutentnahme: 35 ccm Durch Entbluten getötet; Kanüle dicht über der Bifurkation, sehr geringe Verätzung von Trachea und Bronchien.	0,1445 g	0,0059
4.	1280	Inspirationsventil enthält 25 ccm 7,08% NH ₃ . 3 Min. Ammoniakatmung, 2 Min. Luftatmung, Blutentnahme I: 16 ccm; nach 4 Min. weitere 3 Min. Ammoniakatmung, 1 Min. Luftatmung, Blutentnahme II: 20 ccm	0,15 g	I. 0,00265 II. 0,0050

b) hoch (dicht unterhalb des Larynx).

Vers. Nr.	Tiergewicht	Art der Vergiftung	Verbrauchtes NH ₃ im Inspirationsventil	% NH ₃ im Blut
5.	1130	Doppelseitige Vagotomie; Inspirationsventil enthält 10 ccm 7% NH ₃ ; zwei hintereinander geschaltete Expirationsventile mit im ganzen 10 ccm $\frac{1}{1}$ n H ₂ SO ₄ . 6 Min. Ammoniakatmung, 1 Min. Luftatmung, Blutentnahme: 19 ccm.	0,0969 g	0,00357
6.	1020	Durch Entbluten getötet; Trachea mit mässig starken Blutungen, Lungen normal, 5,8 g. Inspirationsventil: 8 ccm 5,56 % NH ₃ . 10 Min. Ammoniakatmung, 1 Min. Luftatmung, Blutentnahme: 21 ccm.	Im Expirat-Ventil wiedergefunden: 0,0697 g	
7.	1460	Durch Entbluten getötet; Schaum in der Trachea, Haupt- und Nebenbronchien stark verätzt, Lunge normal. Inspirationsventil: 10 ccm 7% NH ₃ . 6 Min. Ammoniakatmung, 1 Min. Luftatmung, Blutentnahme: 26 ccm	0,102 g	0,0042
8.	1320	Entblutet; mässige Verätzung von Trachea und Bronchien, etwas Schaum darin, Lunge normal, 8,8 g. Wie Vers. 7. 6 $\frac{1}{2}$ Minuten Ammoniakatmung, 1 Min. Luftatmung, Blutentnahme: 18,5 ccm	0,1114 g	0,00306
		Trachea stark verätzt, Lunge 14,8 g.	Im Expirat-Ventil wiedergefunden: 0,0714 g	
			0,1496 g	0,0054
			Im Expirat-Ventil wiedergefunden: 0,102 g	

2. Gleichzeitige Blutentnahme während der Ammoniakatmung bei tiefsitzender Trachealkanüle.

9.	1200	Wie Vers. 7. Nach 2 $\frac{1}{2}$ Min. bei fortgesetzter Ammoniakatmung Blutentnahme I: 17 ccm (Dauer 30 Sek.), weiter Ammoniakatmung bis im ganzen 6 Min.; 1 Min. Luftatmung, Blutentnahme II: 16 ccm	0,1003 g	I. 0,00446
		Entblutet; Kanüle $\frac{1}{2}$ cm über der Bifurkation, geringe Verätzung der Bronchien, Lunge normal, 7,9 g.	Im Expirat-Ventil wiedergefunden: 0,0672 g	II. 0,00474
10.	Kan. 33	Versuchsbedingungen wie oben. Nach 6 Min. Ammoniakatmung, die fortgesetzt wird, Blutentnahme I: 20 ccm (Dauer 30 Sek.),		I. 0,00344

Vers. Nr.	Tiergewicht	Art der Vergiftung	Verbrauchtes NH ₃ im Exspirationsventil	% Ammoniak im Blut
11.	2140 g	nach im ganzen 9 Min. 1 Min. Luftatmung, Blutentnahme II: 16,5 ccm	0,1428 g	II. 0,00344
		Entblutet; Kanüle 1/2 cm über der Bifurkation, minimale Ätzung der unteren Trachea u. Bronchien, Lunge normal, 6,3 g. Wie oben. Keine Exspirationsventile, Atmung in eine Mariotte'sche Flasche, die als Spirometer dient. Inspirationsventil: 20 ccm 7% NH ₃ , das im Wasserbad von 32° sich befindet. Nach 3 Min. Ammoniakatmung, die fortgesetzt wird, allmähliche Entnahme I von ca. 30 ccm Blut, von denen die letzten 25 ccm in Natriumoxalatlösung aufgefangen werden (Dauer ca. 3 Min.). Nach im ganzen 8 Min. Luftatmung von 1 Min., Blutentnahme II: 15 ccm	Im Exspirationsventil wiedergefunden: 0,1028 g	I. 0,003774
12.	Kan. 76	Entblutet; Kanüle 1/2 cm über der Bifurkation, mässige Verätzung der Trachea, Lunge mit einigen alten hyperämischen Flecken, sonst normal. Wie oben. Inspirationsventil: 20 ccm 8,5% Ammoniak. Während der vierten Minute der Ammoniakatmung Blutentnahme I (Dauer 20 Sek.): 21,5 ccm. Nach im ganzen 6 Min. Luftatmung von 1 Min., Blutentnahme II: 20,5 ccm, weiter Ammoniakatmung, die nach 1 Min. zum Atemstillstand führt, sofort Blutentnahme III: 13 ccm	0,2762 g	II. 0,00629
				I. 0,00399
				II. 0,00544
			0,2057 g	III. 0,00986
3. Vergiftung bis zum Eintritt schwerer Krämpfe.				
13.	1705 g	Trachealkanüle bis fast an die Bifurkation, doppelseitige Vagotomie. Inspirationsventil mit 20 ccm 25% NH ₃ . Ammoniakatmung während 40 Sekunden (300 ccm Atemvolumen), schwere Krämpfe, sofort Blutentnahme: 18 ccm, unmittelbar darauf Exitus. Sektion: leicht blutiger Schaum in d. Trachea, Lungen leicht gebläht mit etwas Randemphysem und Ödem, beide Unterlappen mit hämorrhagischen Flecken.	ca. 0,85 g	0,0498

III. Versuche mit Äthylamin.

1) Ein Kaninchen von 1140 g erhält 3 ccm 15%ige wässrige Äthylaminchlorhydratlösung in die Ohrvene. Starke Atembeschleunigung, die nach 20—30 Minuten zurückgeht, Entleerung von dünnem Kot, sonst keine Erscheinungen.

2) Ein Kaninchen von 990 g erhält 5 ccm obiger Lösung intravenös: sehr starke Atembeschleunigung, Entleerung von dünnem Kot, sonst keine Erscheinungen.

3) Ein Kaninchen von ca. 1500 g erhält 8 ccm obiger Lösung intravenös. 3 Minuten später Krämpfe, schnelle Entblutung aus den Karotiden, Aminbestimmung in 51 ccm Blut: 0,121%.

4) Kaninchen von 1900 g mit Trachealkanüle nahe der Bifurkation und durchschnittenen Vagi, atmet aus einem Inspirationsventil, das 20 ccm 5%ige Äthylaminlösung enthält und auf 40—45° C. gehalten wird. Nach 15 Minuten allmähliche Blutdrucksenkung und Dyspnoe. Luftatmung von 1—2 Minuten, dann Exitus. Sofort Entnahme von 30 ccm Leichenblut. Sektion: Schaum in Trachea und Bronchien. Das freie Tracheastück von ca. 1 cm Länge tiefrot, beginnendes Lungenödem, Lungengewicht 13,7 g. Verbrauchtes Amin 0,40 g. Amingehalt des Blutes: 0,012%.

5) Gleiche Versuchsanordnung. 14½ Minuten Atmung aus Ventil mit 20 ccm 5%iger Aminlösung im Wasserbad von 37° C. Nach Luftatmung von 1 Minute Blutentnahme: 38 ccm. — Nach weiteren 10 Minuten erstickt das Tier unter Herausfließen von schaumiger Flüssigkeit aus der Trachea. — Kanüle sitzt 2 cm über der Bifurkation. Dieses Stück der Trachea blutunterlaufen, Lungengewicht 10,5 g.

Verbrauchtes Amin 0,289 g. Amin im Blut 0,0056%.

6) Gleiche Versuchsanordnung. Ventil mit 15 ccm 3%iger Aminlösung im Wasserbad von 40° C., 9 Minuten Aminatmung, ½ Minute Luftatmung, Blutentnahme: 34,5 ccm. Verbrauchtes Amin 0,0074 g, Amin im Blut 0,002%.

Während also die Ammoniakbestimmung im Normalblut einen mit den Befunden von Magnus übereinstimmenden Wert zeigt, scheinen die Versuche Nr. 1—8 die schon oben geäußerte Vermutung zu bestätigen, dass die für einen Einfluss des verätzbaren Tracheaabschnittes auf die Blutanalyse sprechenden experimentellen Unterlagen von Magnus nicht ausreichend waren; — im Gegenteil sind nach obigen Versuchen die Ammoniakwerte des Blutes weitgehend unabhängig vom Sitz der Trachealkanüle und scheinen eher mit der aus dem Inspirationsventil verschwundenen Ammoniakmenge sich gleichsinnig zu verändern, wenngleich man auch von dieser Rechnung nicht allzu Sichereres erwarten darf und einige Unregelmässigkeiten sich auch in den angeführten Versuchen zeigen. Die Bestimmungen der mit den Ausatmungsstößen verloren gehenden Ammoniakmengen geben einen deutlichen Hinweis einerseits auf die Unsicherheit solcher Berechnungen, andererseits aber darauf, wie erheblich die im Blut gefundenen Werte erscheinen, wenn man sie zu den diessseits der Lunge festgestellten Werten in Beziehung bringt. Steigt man mit der

Ammoniakdosis sehr hoch, so erhält man, wie Versuch 13 zeigt, auch sehr hohe Blutwerte, — wenn auch für diese Fälle der Einwand nicht von der Hand zu weisen ist, dass die Höhe der Ammoniakwerte im Blut dabei zum Teil auf Rechnung der verätzten, also geschädigten Gewebspartien zu setzen ist.

Wählt man, um einen ungefähren Anhalt für die Relation zu haben, als Durchschnittswert des gefundenen Blutammoniaks 0,004 und subtrahiert von der verbrauchten Gesamtmenge Ammoniak den im entsprechenden Expirationsventil wiedergefundenen Betrag, so kommt man — ebenfalls approximativ — zu einem im Respirationstraktus verschwundenen Wert von 0,04, also dem Zehnfachen des Blutwertes, während das Gesamtgewicht von Kaninchen etwa das Dreizehnfache des Blutgewichtes beträgt.

Was den Einfluss gleichzeitiger Blutentziehung und Ammoniakatmung auf den Blutgehalt betrifft, so zeigen die Versuche folgendes: In zwei Fällen (Versuch 9 und 10) sind die frühzeitig während der Ammoniakatmung entnommenen Blutproben reicher an Ammoniak als zum Beispiel in dem Parallelversuch Nr. 4, bei dem nach Unterbrechung der Ammoniakatmung Blut entnommen wurde; in beiden Fällen enthalten sie auch schon gerade oder fast so viel Ammoniak wie die nach doppelt so langer Atmung im Intervall von den gleichen Tieren entnommenen Blutproben, — aber dass die Bedeutung dieser Erscheinung nicht allzu gross ist, beweisen die Versuche 11 und 12, in denen die während der Ammoniakatmung entnommenen Blutmengen keine abnorm hohen oder den späteren Blutanalysen nicht entsprechenden Werte zeigen.

Zusammenfassend lassen sich die Resultate der Versuche folgendermassen formulieren: Die unter allen Kautelen (tiefer Sitz der Trachealkanüle, Vermeidung von Blutentnahme während der Ammoniakatmung) in die Lunge gebrachten Ammoniak- oder Äthylaminmengen gehen zu einem nicht unerheblichen Teil in die Blutbahn über, in der um so höhere Werte gefunden werden, je länger und in je höherer Konzentration das Gas geatmet wird. Die Beweisführung durch Magnus' Versuche mit Einspritzung von Ammoniak in die Blutbahn erscheint durch die Einwände von Bohr und die Versuche von Herzfeld und Klinger entkräftet.

Die Annahme von der „rätselhaften Fähigkeit des Lungenepithels, einen sonst die lebenden Zellen so leicht durchdringenden Stoff wie das Ammoniak vom Durchtritt auszuschliessen, während dasselbe Epithel andere Gase mit Leichtigkeit passieren lässt,“ (Höber) scheint damit ad absurdum geführt.

Zum Assimilationsproblem.

Von

Dr. Gertrud Woker.

(Mitteilung aus dem Laboratorium für physikalisch-chemische Biologie
der Universität Bern.)

(Eingegangen am 14. März 1919.)

Die Isomerisierung des Kohlensäuremoleküls.

Die Kohlensäure gehört zu den chemisch trägsten Verbindungen. Sie wird daher in gewöhnlicher Form nur sehr geringe Tendenz zeigen, von Reduktionsmitteln angegriffen zu werden¹⁾. Der Beschäftigung mit diesem Reduktionsproblem muss daher die Frage vorangestellt werden: Ist es möglich, die Kohlensäure und ihre Derivate in ihrer molekularen Struktur so zu verändern, dass sie chemischen Eingriffen, insbesondere Reduktionen, zugänglich wird? In Betracht kämen hierfür das Kohlensäureanhydrid CO_2 , die Metakohlensäure und deren saure und normale Salze, soweit sich dieselben bei Gegenwart von basischen Absorbentien im pflanzlichen Organismus aus der freien Kohlensäure zu bilden vermögen. Eine Isomerisierung ist nun in der Tat bei allen diesen Verbindungen möglich. Für das Kohlensäure-

1) Siehe über die Reduktion der Kohlensäure zu Ameisensäure zum Beispiel Maly, Liebig's Ann. Bd. 135 S. 119. 1865; Ber. Bd. 17 S. 7. 1884; Meyer-Jacobson, I, 512, 3; Berthelot, Essai de mécanique chim. t. 2 p. 379. 1879; Compt. rend. t. 126 p. 610. 1898; t. 131 p. 172. 1900; Lieben, Monatshefte f. Chem. Bd. 16 S. 211. 1895; Bd. 18 S. 582. 1897; Losanitsch und Jovitschitsch, Ber. d. chem. Ges. Bd. 30 S. 135. 1897. — Siehe über die Reduktion der Kohlensäure zu Formaldehyd Bach, Compt. rend. t. 116 p. 1145 und 1389. 1893; Fenton, Journ. chem. soc. vol. 91 p. 687. 1907; Berthelot und Gaudechon, Compt. rend. t. 150 p. 1692. 1910; Stoklasa und Zdobnický, Biochem. Zeitschr. Bd. 30 S. 4331. 1911; Bd. 41 S. 333. 1912. Siehe demgegenüber Spoehr, ebenda Bd. 57 S. 110. 1913; Coehn und Sieper, Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 91 S. 347. 1916. Siehe demgegenüber jedoch Bach, Ber. d. chem. Ges. Bd. 39 S. 1672. 1906; Euler, ebenda Bd. 37 S. 3411. 1904; Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 59 S. 124. 1909, und Meldola, Journ. chem. soc. vol. 89 p. 749. 1906; Bach, Compt. rend. t. 126 p. 476. 1898; W. Löb, Landwirtsch. Jahrb. Bd. 35 S. 541. 1906; Zeitschr. f. Elektrochem. Bd. 12 S. 282. 1906; Gibson, Annals of Bot. vol. 22 p. 118. 1908; Usher und Pristley, Proc. Roy. Soc. vol. 84B p. 102. 1912; Stoklasa, Šebor und Zdobnický, Compt. rend. t. 156 p. 646. 1913.

anhydrid kann nur ein Isomeres von Peroxyd- bzw. Peroxydatstruktur in Frage kommen, bei welchem die Sauerstoffatome (statt mit ihren beiden Valenzen mit dem Kohlenstoffatom verbunden zu sein wie beim $\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array}$) mit einer Valenz untereinander, mit der zweiten mit dem

Kohlenstoffatom verbunden sind, entsprechend der Formel $\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array}$.

Die spezifische, zur Sauerstoffabspaltung besonders geeignete Peroxydbindung ebenso wie der ungesättigte Charakter der Verbindung, in der der Kohlenstoff zweiwertig wie beim Kohlenoxyd fungiert, würde einen derartig gebauten Stoff zur Reduktion, sei es durch Sauerstoffabspaltung, sei es durch Addition von Wasserstoff in hervorragender Weise befähigen. Durch Wasseraddition könnte das „Peroxydat“ in das „sekundäre Peroxyd“ im Sinne Engler's übergeführt werden unter Sprengung der Bindung zwischen den Sauerstoffatomen und Addition der Elemente des Wassers H und OH an die freien Valenzen. Das Resultat dieser Addition wäre dann eine

Verbindung von folgender Struktur: $\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O}-\text{OH} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$; eine mit diesem

Produkt isomere, im Gegensatz zu demselben gesättigte Persäure wäre die Perameisensäure, welche Willstätter und Stoll ¹⁾ als labiles Umlagerungsprodukt der Kohlensäure, das sich bei der Bindung an Chlorophyll bilden würde, ins Auge gefasst haben. Doch besteht ein Widerspruch zwischen diesen beiden Auffassungen nicht. Denn von der Perameisensäure ist ein anderer Zerfall als der von d'Ans ²⁾ beschriebene in Kohlensäure und Wasser nicht bekannt. Daher haben Willstätter und Stoll ³⁾ eine Strukturänderung des mit dem Chlorophyll verbundenen Umlagerungsproduktes vermutet, eine Auffassung, die geradezu zu dem vorhin erwähnten ungesättigten Peroxyd

$\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O}-\text{OH} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$ zurückführt. Ausserdem haben Willstätter und Stoll als zum Zerfall geeignetes Isomeres der Kohlensäure an eine von ihnen

als „Formaldehyd-Peroxyd“ bezeichnete Verbindung $\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{HO} \end{array} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array}$ ge-

dacht, die sich von dem vorhin genannten ungesättigten Peroxydat

1) Willstätter und Stoll, Sitzungsber. d. Berl. Akad. Nr. 20 S. 346. 1915; Bd. 48 S. 1540. 1915.

2) d'Ans, Bd. 45 S. 1845. 1912; Bd. 48 S. 1136. 1915.

3) Willstätter und Stoll, Sitzungsber. d. Berl. Akad., math.-physik. Klasse. Nr. 20 S. 346. 1915; Bd. 48 S. 1540. 1915.

$\begin{array}{c} \diagup \quad \text{O} \\ \diagdown \quad | \\ \text{C} \quad \diagup \\ \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{O} \end{array}$ durch Addition der Elemente des Wassers an das Kohlenstoff-

atom selbst auszeichnet. Für die Metakohlensäure und ihre Salze besteht ausser der Peroxydform — die sich decken würde mit dem soeben besprochenen Peroxyd, welches sich aus dem Kohlensäure-

peroxydat $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{C} \quad \diagup \\ \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{O} \end{array}$ durch Addition der Elemente des Wassers bildet —

noch eine zweite Möglichkeit der Isomerisierung, die im Prinzip der Existenz der schwefligen Säure in zwei isomeren Formen an die Seite zu stellen wäre. Der symmetrischen und unsymmetrischen Form der

H_2SO_3 : $\text{O} = \begin{array}{c} \text{sym.} \\ \text{S} \begin{array}{l} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{OH} \end{array} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{unsym.} \\ \text{O} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$ würde für die formell gleichartige

H_2CO_3 entsprechen: $\text{O} = \begin{array}{c} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{OH} \end{array} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$

Konstitutiv ist also für die Kohlensäure und alle ihre in Betracht fallenden Derivate mehr als eine Möglichkeit der Isomerisierung gegeben. Es fragt sich nun aber vor allem, ob auch experimentelle Anhaltspunkte hierfür bzw. für die mit der Isomerisierung einhergehende leichtere Angreifbarkeit gegeben sind. Auch hier empfiehlt es sich, anzuknüpfen an Beobachtungen bei der schwefligen Säure, von der ja ausser der symmetrischen und der unsymmetrischen ebenfalls eine Peroxydform angenommen werden kann. Hier hat in der Tat Raschig ¹⁾ gefunden, dass es bei der Neutralisation des Bisulfits mit Natronlauge und umgekehrt bei der Überführung des normalen Sulfits in das Bisulfit durch Säurezusatz zu einem besonders starken oxydativen Angriff der schwefligsauren Salze kommt. Dies dürfte so zu erklären sein, dass zwar beide Endprodukte der stabileren Form entsprechen, dass aber das Molekül während des Neutralisationsprozesses des Bisulfits und der entsprechenden Gegenreaktion eine unbeständige Intermediärform passiert. Unabhängig von jeder Theorie über deren molekulare Beschaffenheit soll diese labile Zwischenform im Sinne Skrabals ²⁾ als Bisulfit im Entstehungs- oder „Verschwindungszustand“ bezeichnet werden. Für die Kohlensäure sind zwar einschlägige Untersuchungen nicht angestellt worden; aber es finden sich mehrere Literaturangaben ³⁾, aus denen eine ungleiche Angreif-

1) Raschig, Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 16 S. 580, 1407. 1904; Bd. 19 S. 9. 1906.

2) Skrabal, zum Beispiel die induzierten Reaktionen, ihre Geschichte und Theorie. Stuttgart 1908.

3) Lieben, Monatshefte f. Chemie Bd. 16 S. 211. 1895; Bd. 18 S. 582. 1897.

barkeit der Kohlensäure und ihrer Derivate hervorgeht, und zwar wird mit Übereinstimmung das Bikarbonat als diejenige Verbindungsform genannt, die die grösste Reduzierbarkeit besitzt. Das normale Karbonat wird nur spurenweise angegriffen, und die freie Kohlensäure konnte einzig vom Natriumamalgam reduziert werden. Coehn und Jahn¹⁾ haben hieraus den Schluss gezogen, dass weder das undissoziierte Molekül noch das CO''_3 -Ion reduzierbar sei, sondern nur das HCO'_3 -Ion. Wäre dies der Fall, so müsste im Gegensatz zu dem vorhin besprochenen Verhalten der Sulfite das Bikarbonat als solches stärker angreifbar sein, als wenn es sich im Zustand der Umwandlung in Karbonat befindet und die Konzentration der vermuteten reaktionsfähigen HCO'_3 -Ionen sinkt. Das umgekehrte — also den Sulfiten entsprechende — Verhalten war dagegen zu erwarten, wenn das Bikarbonat seine grössere Aktivität einer teilweisen Existenz in einer labilen isomeren Form verdankte. Dann musste im Zustand des Entstehens oder Verschwindens die Menge des labilen Produktes und damit der durch einen Reduktor angreifbare Anteil eine Zunahme erfahren, denn es ist ausgeschlossen, dass in einem selbständig existenzfähigen Salz, wie dem Bikarbonat und seinen Lösungen, mehr als nur ein geringer Teil in labiler Form vorhanden sei, hat doch die Existenzfähigkeit eine gewisse molekulare Stabilität zur Voraussetzung.

Die ersten orientierenden Vorversuche, welche ich zur experimentellen Prüfung dieser Frage anstellte, sprechen zugunsten der Annahme, dass die Verhältnisse bei den Karbonaten ähnlich sind wie bei den Sulfiten, — dass also Bikarbonat im Entstehungs- oder Verschwindungszustand sowie auch Karbonat unter den nämlichen Bedingungen reaktionsfähiger sind als die beiden fertig vorliegenden Salze.

Während das Kalium- oder Natriumbikarbonat wie das Kalium- oder Natriumkarbonat als vorgebildete Salze bei der Einwirkung von Methylalkohol — den ich aus verschiedenen, im folgenden Kapitel erörterten Gründen als Reduktor verwendete — im Sonnenlicht keine nennenswerte Farbenänderung erkennen lässt und nach dem Verdunsten des Methylalkohols Fehling'sche Lösung nicht reduziert, ist das Bild ein anderes, wenn man Kalium- oder Natriumbikarbonat gemischt mit Natrium- oder Kaliumkarbonat auf den Methylalkohol im Sonnenlicht einwirken lässt oder Alkalibikarbonat mit wenig Natronlauge bzw. Alkalikarbonat mit wenig Säure versetzt, derselben lichtchemischen Reduktion unterwirft. Bei sehr intensiver Bestrahlung konnte bei solchen Versuchen oft schon nach wenigen Minuten eine, wenn auch schwache gelbbraunliche Verfärbung wahrgenommen werden, die sich bei längerer Einwirkung noch etwas vertiefte. War

1) Coehn und Jahn, Ber. d. chem. Ges. Bd. 37 S. 2836. 1904.

diese Farbenänderung durch Zucker bedingt, so musste Fehling'sche Lösung reduziert werden. Dies war bei den erwähnten Salzgemischen in höherem Grade der Fall als bei den Komponenten und der Methylalkoholkontrolle. Doch gelang mir die nachträglich angestellte Moore-Heller'sche Reaktion mit Sicherheit in keinem Fall, und auch die Karamelprobe bei Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure verlief negativ. Erwiesen scheint mir daher nur die leichtere Angreifbarkeit von Salzen der Kohlensäure, die in einem Zustand der Umwandlung begriffen sind, wobei ein starker Reduktor wie der Methylalkohol zur Bildung einer reduzierenden Substanz aus den Karbonaten zu führen vermag. Leider musste ich aus Mangel an Methylalkohol die entsprechenden quantitativen Versuche und die den natürlichen Bedingungen am besten angepasste Einwirkung von freier Kohlensäure auf Alkalikarbonat bei Gegenwart von Methylalkohol auf bessere Zeiten verschieben.

Wenn schon unter so ungünstigen Umständen, wie bei diesen Versuchen, eine allerdings rasch zum Stillstand kommende Reaktion einsetzt, so dürfte immerhin anzunehmen sein, dass bei passender Kopplung mit einer anderen Reaktion, insbesondere der später besprochenen Nitratreduktion und unter günstigen Kondensationsverhältnissen, die hemmenden Endprodukte verbraucht und ein rascher Reduktionsverlauf erzielt werden kann. Auch käme es unter natürlichen Bedingungen wohl kaum zu einer Zerstörung des gebildeten Zuckers oder anderer reduzierender Stoffe, wie bei den Reagensglasversuchen, wo die bräunliche Verfärbung auf eine solche Nebenreaktion hindeutet.

Wenn es nun auch nach den erwähnten Vorversuchen wahrscheinlich ist, dass nicht der Ionisationszustand mit der Reduktionsfähigkeit zusammenhängt, sondern die spezifische Konstitution des Kohlensäurerestes, so ist damit noch nicht entschieden, welcher von den hierfür ins Auge gefassten Möglichkeiten der Vorzug gegeben werden soll. Da jedoch die Peroxydform die grössten Vorteile für eine stattfindende Reduktion auf sich vereinigt, so ist im folgenden nur mit diesem Kohlensäureisomeren gerechnet worden. Offen bleibt vorläufig auch die Frage, wie sich die Isomerisation vollzieht. Willstätter und Stoll¹⁾ haben, wie schon erwähnt, angenommen, dass eine Bindung der Kohlensäure an Chlorophyll hierfür verantwortlich zu machen sei, und der von diesen Forschern geführte experimentelle Nachweis, dass das kolloidale Chlorophyll in der Tat Kohlensäure zu binden²⁾ vermag, ist eine Stütze dieser im Kapitel über die Chlorophyllfunktionen noch einmal berührten Auffassung. Aber auch meine, im vorigen er-

1) Willstätter und Stoll, Sitzungsber. d. Berl. Akad. Bd. 20 S. 345. 1915.

2) Dieselben, ebenda S. 338.

wähnten Versuche über die Labilisierung des Kohlensäuremoleküls sind den natürlichen Bedingungen angepasst; denn das im pflanzlichen Organismus weit verbreitete Kaliumkarbonat hat nach Stoklasa ¹⁾ die Aufgabe der Kohlensäureabsorption zu erfüllen, entsprechend der Gleichung: $K_2CO_3 + H_2CO_3 = 2 KHCO_3$. Das wäre aber nichts anderes als der eine der beiden einander entgegengerichteten Vorgänge, die wie beim Prozess der Bisulfitneutralisation und der Überführung des normalen Sulfit in Bisulfit auch bei den Karbonaten vorübergehend eine labile leichter angreifbare Form entstehen lassen. Im übrigen ist auch die Karbonatbildung aus dem Bikarbonat von Grafe ²⁾ berücksichtigt worden. Die Vorstellung, dass die Isomerisierung durch die Bindung an Chlorophyll erfolge, und diejenige, dass die zur Absorption notwendige ³⁾ Karbonat-Bikarbonatreaktion die Veranlassung der Umlagerung sei, brauchen auch hier nicht Gegensätze zu sein, könnte doch die Bindung an Chlorophyll zu den Reaktionen gehören, die wie die Reduktion erst durch die vorangegangene Isomerisierung durchführbar werden. Das Peroxyd würde also dem Chlorophyll schon vorgebildet als $KHCO_3$ im Entstehungs- oder „Verschwindungszustand“ geboten. Aber wie dem auch sei, den Kernpunkt bildet in jedem Fall die Vorstellung der Isomerisierung des stabilen Kohlensäuremoleküls zu einem labilen, wahrscheinlich peroxydischen Produkt, das zu der im folgenden besprochenen Reduktion geeignet ist.

Die Reduktion der Kohlensäure.

Die Frage nach der Herkunft des Mehrgehalts an Wasserstoff, durch welchen sich sämtliche Kohlehydrate vor der Kohlensäure oder ihren Derivaten auszeichnen, hat Chemie und Botanik vom ersten Beginn der Forschung über das Assimilationsproblem bis zum heutigen Tage beschäftigt. Die Mehrzahl der älteren wie der neueren Forscher, so Liebig ⁴⁾, Boussingault ⁵⁾, Berthelot ⁶⁾, Erlenmeyer ⁷⁾, Ballo ⁸⁾,

1) Stoklasa und Zdobnický, Biochem. Zeitschr. Bd. 30 S. 434 451. 1911.

2) Grafe, ebenda 1911 S. 117.

3) Auch Willstätter und Stoll (l. c.) trennen die Kohlensäurebindung an Chlorophyll von der Absorptionsreaktion und nehmen ein besonderes Absorbens im Blatt an (zum Beispiel Aminosäuren oder Eiweiss).

4) Liebig, Die Chemie. 1862 S. 50, sowie Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 46 S. 58. 1843.

5) Boussingault, Agronomie Bd. 4 S. 301, 399. 1868.

6) Berthelot, Leçons sur les méthodes générales de synthèse en chimie organique. Paris 1864. p. 180/181.

7) Erlenmeyer, Ber. 10 S. 634. 1877.

8) Ballo, Ber. 17 S. 6. 1884.

Brunner und Chuard¹⁾, Löb²⁾ und Schroeder³⁾, vertreten die Auffassung, dass dieser Wasserstoff unmittelbar dem Wasser entstamme. Nur wenige, wie Stoklasa⁴⁾ und Pollacci⁵⁾ und in gewissem Sinne auch Baudisch, führen den disponibeln Wasserstoff auf eine organische Quelle zurück. Schliesst man sich der letzteren Ansicht an, so muss man sich zugleich bewusst sein, dass damit das Reduktionsproblem der Kohlensäure nicht gelöst, sondern nur hinausgeschoben ist; denn jede wasserstoffreichere Verbindung, die durch Abgabe von Wasserstoff oder durch Addition an Kohlensäure oder eines ihrer Derivate (von gleichem Sauerstoffgehalt) zu der Entstehung eines Produktes von höherem Wasserstoffgehalt die Veranlassung ist, muss früher oder später in der Pflanze selbst entstanden sein, und für eine solche Verbindung besteht dann also dieselbe Frage nach der Herkunft ihres Wasserstoffes wie für die Kohlensäure selbst. Ganz besonders auffallend ist dies bei der Vorstellung von Stoklasa, dass der zur CO₂-Reduktion verwendete Wasserstoff dem enzymatischen Glukoseabbau entstamme⁶⁾. Denn hier würde sich also der zum Kohlehydrataufbau erforderliche Wasserstoff auf dasselbe Produkt oder wenigstens auf ein derselben Gruppe angehöriges zurückführen lassen, ganz abgesehen von der Schwierigkeit, dass der enzymatische Glukoseabbau doch nur einen kleinen Teil des erforderlichen Wasserstoffes zu liefern vermöchte. Man wird daher des Wassers als der primären Wasserstoffquelle in keinem Fall entraten können, wobei aber nicht die Bedeutung zuvor gebildeter organischer Verbindungen als Reduktoren im Assimilationsprozess in Abrede gestellt werden soll. Die Erörterung dieser Art der Kohlensäurereduktion hat daher hier ebenfalls ihren Platz gefunden. Was zunächst die unmittelbare Reduktion der Kohlensäure durch den Wasserstoff des Wassers selbst betrifft, so ist eine erste Möglichkeit in dem Umstand gegeben, dass in einer wässrigen Lösung von Kohlensäure zwei Molekülararten dieser Verbindung vorhanden sind, und zwar zu 0,67% das Kohlensäurehydrat H₂CO₃, zu 99,33% das Kohlensäureanhydrid CO₂. Nach den Vorstellungen von Clausius, Williamson und Pfaundler⁷⁾ würde

1) Brunner und Chuard, Ber. 19 S. 613. 1886.

2) W. Löb, Landwirtsch. Jahrb. Bd. 35 S. 569ff. 1906; Zeitschr. f. Elektrochem. Bd. 12 S. 282. 1906.

3) Schroeder, Die Hypothesen über die chemischen Vorgänge bei der Kohlensäureassimilation und ihre Grundlagen. S. 14. Jena 1917.

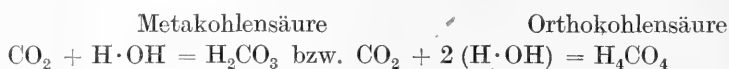
4) Siehe Stoklasa und Zdobnický, Biochem. Zeitschr. Bd. 30 S. 435, 436. 1911.

5) Pollacci, Atti dell istituto della Univ. di Pavia (II) Bd. 7 p. 101. 1901; Bd. 8 p. 1. 1902; Bd. 10 p. 9. 1904.

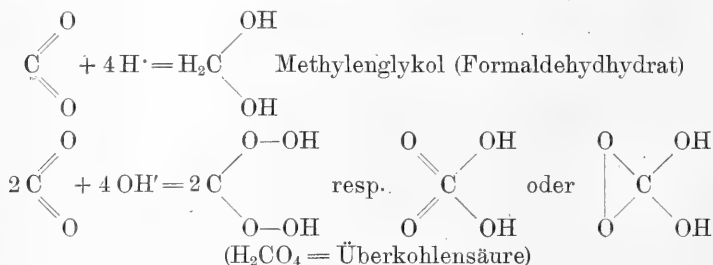
6) Stoklasa und Zdobnický (l. c.), vorletzte Fussnote.

7) Pfaundler, Pogg. Ann. Bd. 131 S. 30. 1867; Journ. f. prakt. Chem. N. F. Bd. 10 S. 37. 1874.

anzunehmen sein, dass in der betreffenden Lösung beständig die beiden Gegenreaktionen: Bildung des Hydrats aus dem Anhydrid und Wiederverfall nebeneinander von statten gehen. Bei der Wasseraddition an das Anhydrid käme es nun aber zu einer Trennung der H- und OH-Gruppen des Wassers, die an verschiedenen Stellen des CO_2 -Moleküls inseriert werden, und bei ihrer Wiederabspaltung aus den hydratisierten Molekülen würden sie für einen Moment frei nebeneinander vorhanden sein. Treffen nun in diesem kurzen Zeitintervall, das zwischen der Abspaltung der H- und OH-Gruppen und ihrer Wiedervereinigung zu Wasser liegt, CO_2 -Moleküle mit den Spaltprodukten des Wassers zusammen, so ist der Fall denkbar, dass dieselben getrennt in verschiedene CO_2 -Moleküle eingehen. Neben der Hydratationsreaktion, in der H und OH gemeinsam vom Kohlendioxid aufgenommen werden, entsprechend der Gleichung:



könnten ferner die folgenden Reaktionen vor sich gehen:



Der entwickelte Sauerstoff würde beim Zerfall der Überkohlensäure gebildet.

Das resultierende Gesamtreaktionsbild wäre dasjenige einer Oxydoreduktion, bei der ein Teil der Kohlendioxidmoleküle zu Formaldehyd bzw. seinem Hydrat — dem Methylenglykol — reduziert, ein anderer Teil dagegen zu Überkohlensäure oxydiert würde. In der Tat ist von Bach¹⁾ ein zu Überkohlensäure und Formaldehyd führendes Reaktionsschema entworfen worden.

Während der erwähnte Mechanismus an den Kohlendioxidmolekülen selber anknüpft, würden andere Formen der Reduktion erst nach stattgefundener Umlagerung am Peroxyd einsetzen. Akzeptiert man die Hilfsvorstellung der Isomerisierung, deren Entwicklung und Begründung der vorhergehende Abschnitt gewidmet war, so ergibt sich für die Reduktions- und Kondensationsphase ein Bild von frappierender

1) Bach, Compt. rend. t. 116 p. 1145. 1893; Moniteur scientifique (4) 7, II S. 669. 1893.

Einfachheit. Angenommen, es liege das sekundäre Peroxyd $\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \end{array} \begin{array}{l} \text{O—OH} \\ \text{OH} \end{array}$

vor, so wird dasselbe seiner ganzen Natur nach zur Sauerstoffabspaltung für sich allein oder durch Wechselwirkung mit anderen Peroxydmolekülen neigen, und es bleibt dann die ungesättigte und daher von vorn-

herein zur Kondensation prädisponierte Gruppe $\text{H—}\overset{\text{O—OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}$ übrig,

aus welcher sich je nach den Bedingungen primär verschiedene Kondensationsprodukte zu bilden vermögen, worüber im Kapitel über die Kondensationsphase berichtet ist. Indem man so auf Bildung und sofortige Weiterverarbeitung des ungesättigten mit dem Formaldehyd

H—CH=O tautomeren Radikals $\text{HO—}\overset{\text{O—OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}$ abstellt, umgeht man,

ohne auf ihre Vorteile zu verzichten, eine Reihe von Schwierigkeiten, die der schönen Formaldehydhypothese v. Baeyer's¹⁾ anhaften, Schwierigkeiten, die begründet sind in dem noch niemals mit Sicherheit gelungenen Formaldehydnachweis in der Pflanze, der höchst zweifelhaften Verwertbarkeit des Formaldehyds durch dieselbe, wenigstens für den Kohlehydrataufbau, der grossen Giftigkeit und der mit den erwähnten Erscheinungen ursächlich zusammenhängenden andersartigen Reaktionsfähigkeit des Formaldehyds.

Auch Berthelot²⁾ hat offenbar an eine ähnliche Gruppe gedacht, und Löb³⁾ bezeichnete die Gruppe COH_2 als Element der Zuckerbildung. Doch sind die Vorstellungen W. Löb's im übrigen völlig anderer Art, da er nicht auf den Zerfall eines labilen Peroxyds, sondern des Kohlendioxyds CO_2 selbst in Kohlenoxyd und Sauerstoff abstellt. Das Kohlenoxyd würde sich dann mit dem Wasser zu CO_2 und H_2 umsetzen, und der so gebildete Wasserstoff würde gemeinsam mit dem Kohlenoxyd CO eben jenes Element der Zuckerbildung (CO, H_2) repräsentieren. Abgesehen von anderen Einwänden — wie der grossen Giftigkeit des CO und der mangelnden Verwertbarkeit desselben durch die Pflanzen auch in Gegenwart von H_2 — scheint mir die hier in Frage kommende Reaktion zu gewaltsam, um sich in das feine Getriebe des physiologischen Reaktionsmechanismus einzufügen.

Die grossen Vorteile der vorhin entwickelten Annahme bestehen

1) v. Baeyer, Ber. Bd. 3 S. 67, 68. 1870; v. Baeyer's ges. Werke Bd. 1 S. 495.

2) Berthelot, Leçons sur les méthodes générales de synthèse en chimie organique. p. 180, 181, 183. Paris 1864. Berthelot und André, Ann. chim. phys. soc. (6) 10 p. 352. 1887.

3) W. Löb, Zeitschr. f. Elektrochem. Bd. 12 S. 28. 1906; Landwirtsch. Jahrb. Bd. 35 S. 541. 1906.

demgegenüber gerade darin, dass sie mit ungemein leicht abspaltbarem Peroxydsauerstoff rechnet, dass sie für die Reduktion nichts anderes als diese Sauerstoffabspaltung vorsieht und damit der während der Assimilationstätigkeit beobachteten Sauerstoffausscheidung durch die Pflanze gerecht wird, dass sie ohne weiteres neben Sauerstoff eine Gruppe liefert, welche dieselbe prozentische Zusammensetzung wie die Hexosen besitzt und unmittelbar zu diesen oder komplizierter zusammengesetzten Kohlehydraten kondensierbar ist. Für die Umwandlung kommt also kein anderer Wasserstoff in Betracht, als er im Molekül des Kohlensäurehydrates und seines peroxydischen Isomeren schon gegeben ist.

Gegenüber dieser einfachen Vorstellung, die allen Anforderungen vollkommen genügt, muss alles Weitere als eine unnötige Komplikation erscheinen. Trotzdem seien hier auch andere Möglichkeiten in Betracht gezogen, namentlich weil sich neue Gesichtspunkte hierdurch ergeben, und weil der eine oder andere Vorgang wohl als Nebenreaktion in Betracht fallen dürfte. Zunächst könnte ein kleinerer oder grösserer Teil des ja in jeder Hinsicht reaktionsfähigen Peroxyds durch freien Wasserstoff angegriffen werden, da solcher im pflanzlichen Organismus auftreten kann, und es ist in dieser Hinsicht der Angabe von Stoklasa und Zdobnický¹⁾ zu gedenken, dass sich in Gegenwart von Alkali aus Kohlensäure und Wasserstoff im Status nascens Formaldehyd zu bilden vermöge²⁾. Wichtiger als der schon früher erwähnte, durch enzymatischen Glukoseabbau gebildete Wasserstoff, den Stoklasa (l. c.) vorsieht, wäre wohl für den vorliegenden Fall die von Baudisch³⁾ in den assimilierenden Pflanzen vermutete Wasserstoffbildung im Verlaufe der Nitratverarbeitung; jedenfalls konnte Baudisch bei seinen lichtechemischen Versuchen *in vitro* feststellen, dass aus Nitrat und Nitrit in Gegenwart von Methylalkohol (oder — wenn für Abstumpfung der Ameisensäure durch Zusatz von Magnesiumkarbonat gesorgt ist — von Formaldehyd) im Sonnenlicht durch Zerfall der intermediär auftretenden Formhydroxamsäure Kaliumkarbonat und naszierender Wasserstoff gebildet wird. Die Reaktion würde sich dabei in folgenden Phasen abspielen:

1. Abspaltung von Sauerstoff aus dem Nitrat- oder Nitritmolekül unter Bildung von Nitrosylkalium N—OK.
2. Oxydation des Methylalkohols unter Bildung von Formaldehyd.

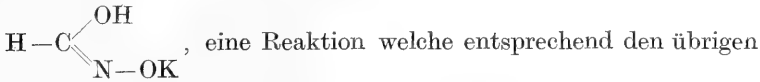
1) Stoklasa und Zdobnický, *Biochem. Zeitschr.* Bd. 30 S. 434. 1911.

2) Siehe demgegenüber den negativen Befund von Spoehr, *Biochem. Zeitschr.* Bd. 57 S. 110. 1913.

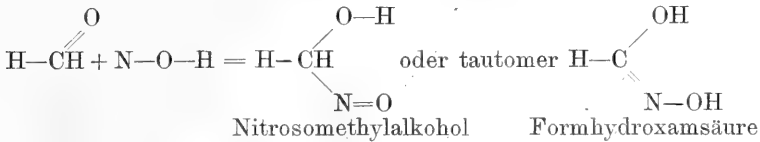
3) Baudisch, Über Nitrat und Nitritassimilation und über eine neue Hypothese der Bildung von Vorstufen der Eiweisskörper in den Pflanzen, *Habilitationschrift der Universität Zürich* S. 8. Jena 1912.

3. Oxydation eines Teils des $\text{H}-\text{CH}=\text{O}$ zu Ameisensäure und Wasserstoff.

4. Addition des Nitrosylkaliums an den übrigen Formaldehyd im Status nascens unter Bildung von formhydroxamsaurem Kalium,

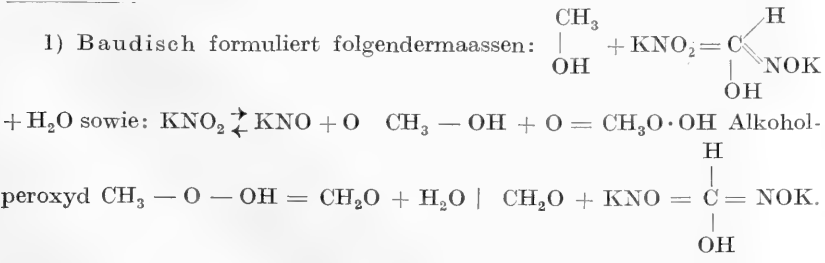


Aldehydadditionsreaktionen¹⁾ am einfachsten folgendermaassen zu formulieren wäre:



5. Zerfall der gebildeten Formhydroxamsäure in NH_3 und K_2CO_3 .

Die Koppelung der Kohlensäureassimilation mit der Nitratassimilation würde nun nach Baudisch so zu denken sein, dass der (mittelst Oxydation eines Teils des Formaldehyds durch das aus dem Kaliumnitrat abgespaltene O neben Ameisensäure gebildete) Wasserstoff und das Kaliumkarbonat im Status nascens miteinander reagieren. Doch lässt sich, wie gesagt, auch ohne den Wasserstoff auskommen, wenn man auf das früher Gesagte zurückgreift. Würde doch das Kaliumkarbonat während der Absorption der Kohlensäure, die ihm zufällt, auf dem Wege zum Bikarbonat also, jene Umlagerung zum Peroxyd erleiden, die es zur Reduktion durch Sauerstoffabspaltung wie zum reduktiven Angriff durch Wasserstoff befähigt. Der Wasserstoff würde dann lediglich in sekundären Prozessen verbraucht oder ausgeatmet. Wenn das Kaliumkarbonat in der Pflanze auf dem Wege über die Formhydroxamsäure gebildet wird, wie dies Baudisch annimmt, so müsste man dazu kommen, die Nitratreduktion als den Primärvorgang anzusehen, der erst mit der Kaliumkarbonatbildung den Boden für die

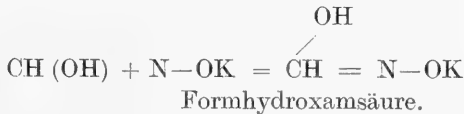


Kohlensäureassimilation vorbereitet. Eine solche Auffassung schliesst aber die grosse Schwierigkeit in sich, dass dann der Formaldehyd oder der Methylalkohol als Primärprodukt eingeführt werden müssten, wie dies in der Tat Baudisch verlangt¹⁾, wenn er sagt: „Für die Pflanzen ist bei dieser Annahme die Anwesenheit von Formaldehyd für die Inbetriebsetzung der Assimilationsmaschine, d. h. für die Bildung von naszierendem Wasserstoff notwendig. Wir können in jedem Keimling die Bildung von Formaldehyd erwarten . . .“. Demgegenüber muss auf den bis zur Stunde ausstehenden Formaldehydnachweis in Pflanzen verwiesen werden. In Pflanzenkeimlingen hat die Verfasserin mit H. Maggi danach gesucht, weil die Peroxydase- und Diastase-reaktionen²⁾, welche der Formaldehyd zeigt, den Gedanken aufkommen liessen, es möchte dieser Stoff, um den sich seit der Hypothese v. Baeyer's ein guter Teil des Interesses der Pflanzenphysiologen dreht, auch für die erwähnten „Fermentreaktionen“ verantwortlich zu machen sein. In diesem Fall hätten dann die Keimlinge mit zunehmendem Alter eine der Steigerung der Fermentreaktionen parallellgehende Zunahme der übrigen Formaldehydreaktionen in den nämlichen Zonen des Kapillarisationfeldes zeigen müssen. Aber die zu Differenzierungen und Isolierungen besonders geeignete kapillaranalytische Methode verlief in bezug auf die Aufsuchung des Formaldehyds vollkommen negativ. Berücksichtigt man ferner, dass der Formaldehyd als solcher nicht zu den natürlichen Nährstoffen der Pflanzen gehört, ja dass seine Verwertbarkeit, wenn von einer solchen überhaupt gesprochen werden kann, jedenfalls in keinem Verhältnis zu der Bedeutung dieses Stoffes als vermutetes Primärprodukt der Nitrat- und Karbonatassimilation steht, so wird man nicht umhin können, diese Vermutung fallen zu lassen. Weit wahrscheinlicher scheint es mir, an das Kaliumkarbonat selbst primär anzuknüpfen, da die Verwertung dieses wichtigen Düngemittels durch die Pflanze ausser Zweifel steht. Das resorbierte Kaliumkarbonat, wie dasjenige, welches sich als letztes Produkt der Oxydationsvorgänge im pflanzlichen Organismus selber bildet, würde nun in der besprochenen Weise

1) Baudisch, l. c. vorige Seite, Fussnote 1, S. 8.

2) In Bezug auf die diastatischen Wirkungen bestehen jedoch grosse quantitative Differenzen im Vergleich mit dem Effekt natürlicher Diastasen, so dass es — wohl in der Hauptsache infolge der Bildung schwer spaltbarer Reversionsdextrine — nur zu einer sehr unvollkommenen Spaltung kommt. Die unveränderte Stärke macht sich durch eine Rückbläuung der Systeme geltend in Gegenwart von zahlreichen Stoffen, die die Empfindlichkeit der Jodstärkereaktion zu steigern vermögen, gerade so wie dies Skrabal bei parziell dextrinisierten diastatischen Spaltgemischen gefunden hat. Chemikerzeitung 29, 550 (1905), Sitzungsber. d. K. Akad. d. Wissensch. Wien, Abt. IIb 116, 275 (1907); 120, 635 (1911).

als Kohlendioxydabsorbens fungieren, und der Überführung des Karbonats in Bikarbonat parallelgehend, käme es zu der Isomerisation zum Peroxyd und danach zum Zerfall in O_2 und die reaktive Gruppe $CH-OH$, welche gleichsam den Knotenpunkt bilden würde, durch welchen Nitrat- und Kohlensäureassimilation miteinander verknüpft sind. In bezug auf die Kohlensäureassimilation ist der weitere Fortgang im Abschnitt über die Kondensationsphase abgehandelt. In bezug auf die Nitratassimilation wäre entweder die Umlagerung der $CH(OH)$ -Gruppe in den tautomeren Formaldehyd und die weitere Addition desselben an das zuvor durch Lichtenergie aus Nitraten und Nitriten gebildete Nitrosylkalium anzunehmen, oder aber — und dies scheint mir aus demselben Grunde wie bei der Kohlensäureassimilation wahrscheinlicher als der Umweg über den Formaldehyd — es käme zur direkten Addition der $CH(OH)$ -Gruppe an das Nitrosylkalium, welches ja ebenfalls als ungesättigte Gruppe betrachtet werden kann. Hierbei würde die Formhydroxamsäure ohne weiteres als Additionsprodukt entstehen entsprechend der Gleichung:



Das beim Zerfall der Formhydroxamsäure bzw. ihrem Kalisalz neben NH_3 zurückgebildete Kaliumkarbonat würde nun wiederum in der besprochenen Weise in den Assimilationsmechanismus eingreifen, so dass also, soweit dieser Anteil in Frage kommt, der Assimilationsvorgang als Katalyse mit Kaliumkarbonat als Katalysator zu betrachten wäre. Die Untersuchungen von Baudisch über die Nitratassimilation würden in diesem Sinne nicht nur keinen Widerspruch zu der früher als am wahrscheinlichsten hingestellten Hypothese der Isomerisierung und des Peroxydzerfalls enthalten, sondern sie wären im Gegenteil eine wertvolle Ergänzung derselben, um so mehr, als die Beziehungen, welche zwischen Nitrat- und Kohlensäureassimilation bestehen ¹⁾ — Beziehungen, die von Baudisch zuerst als durch eine Koppelung dieser beiden wichtigen Assimilationsvorgänge veranlasst, gedeutet worden sind —, eine Menge neuer Gesichtspunkte eröffnen. Der nascierende Wasserstoff, dem Baudisch, mit Rücksicht auf die Befunde von Stoklasa und Zdobnicky (l. c.), die Hauptrolle im

1) Siehe Pagnoul, Ann. Agronom. t. 7 p. 5. 1881.

Reduktionsprozess der Karbonate zuzuschreiben geneigt ist, kann füglich weggelassen werden. Auch Stoklasa ¹⁾ selbst hat später auf diesen Reduktor verzichtet oder wenigstens ein Reduktionsschema aufgestellt, in welchem der Wasserstoff nicht figurirt ²⁾.

Auch könnte der Vorgang, durch welchen sich Baudisch im System $\text{KNO}_2 + \text{H}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} + \text{Licht} \mid \text{Wasserstoff entstehend}$ denkt, nur

den Charakter einer Nebenreaktion besitzen. Und wie seine Bildung, so wäre auch sein weiteres Eingreifen von sekundärer Bedeutung. Ausser den Produkten, welche durch Reaktion des Peroxyds mit dem Wasserstoff gebildet werden könnten, würde wohl namentlich die reaktive CH (OH)-Gruppe reduziert, wobei Methylalkohol und Methan diejenigen Reduktionsprodukte sind, die man direkt erwarten kann. Was zunächst den Methylalkohol betrifft, so würde sich durch dessen, wenn auch sekundäre Bildung das Schema realisieren lassen, welches Baudisch für die lichtchemische Nitrat- und Nitritreduktion ins Auge gefasst und durch seine Versuche als gangbar erwiesen hat. Aber auch für die Kohlensäureassimilation könnte der Methylalkohol als Reduktor in Frage kommen, und zwar nicht nur sekundär in dem Sinne, wie sich Baudisch die Koppelung der beiden Assimilationsvorgänge über Kaliumkarbonat und nascierenden Wasserstoff denkt, sondern durch eine direkte Methylalkohol-Karbonatreaktion. Schon im vorhergehenden habe ich diesbezügliche lichtchemische Versuche erwähnt, die trotz der sehr primitiven Versuchsanordnung eine deutlich stärkere Angreifbarkeit der Karbonat-Bikarbonat-Gemische gegenüber den Komponenten allein erkennen liessen, und ich habe diese Beobachtung als eine Stütze für die Annahme einer während der Umsetzung einsetzenden Isomerisierung des Kohlensäuremoleküls betrachtet. Als dasjenige Isomere, welches allen Anforderungen vollkommen zu genügen vermag, habe ich die dem Kohlensäureanhydrid

entsprechende Peroxydatform $\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array}$ bzw. das der Metakohlensäure entsprechende aus dem soeben erwähnten Peroxyd durch Wasseraddition gebildete sekundäre Peroxyd = $\text{C} \begin{array}{l} \text{O}-\text{OH} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$ angenommen.

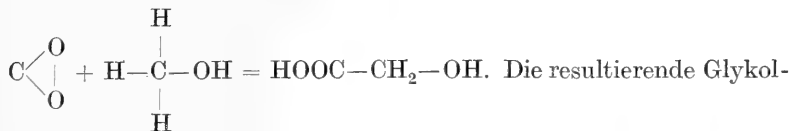
1) Stoklasa, Sebor und Zdobnicky, Biochem. Zeitschr. Bd. 41 S. 333. 1912.

2) $\text{K}_2\text{CO}_3 + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = 2 \text{KHCO}_3$
 $2 \text{KHCO}_3 + \text{Licht} = \text{K}_2\text{CO}_3 + \text{H}-\text{COOH} + \text{O}$

$\text{Licht} + \text{H}-\text{COOH} = \text{H}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} + \text{O}$

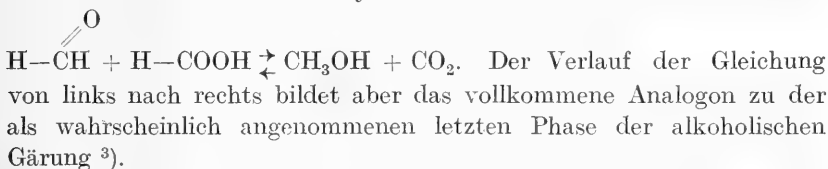
$n (\text{HCOH}) = (\text{HCOH})_n$.

In diesem Stadium könnte man sich nun, wie mir scheint, den Methylalkohol eingreifend denken, wobei das Kohlensäureanhydrid bzw. dessen Isomeres von Peroxydatstruktur $\text{C} \begin{matrix} \text{O}^1) \\ | \\ \text{O} \end{matrix}$ durch Aufspaltung der Peroxydbindung ein H des Methylalkohols an Sauerstoff binden kann, während der Methylalkoholrest an den Kohlenstoff treten würde.



säure, auf die auch von Baur (wenngleich in anderer Weise) ²⁾ als Assimilationszwischenprodukt zurückgegriffen worden ist, würde dann weiter in Ameisensäure und die ungesättigte >CH-OH -Gruppe bzw. eventuell in den mit dieser Gruppe tautomeren Formaldehyd zerfallen. Doch halte ich persönlich eine direkte Kondensation dieser Gruppe zu Glukose, Fruktose oder Inosit für wahrscheinlicher.

Diese Reaktion von Methylalkohol und Kohlensäure unter Bildung von Formaldehyd (oder seinem Tautomeren) und Ameisensäure würde auch aus dem Grunde Interesse besitzen, weil sie als Umkehrung der Reaktion zwischen Formaldehyd und Ameisensäure aufzufassen wäre:



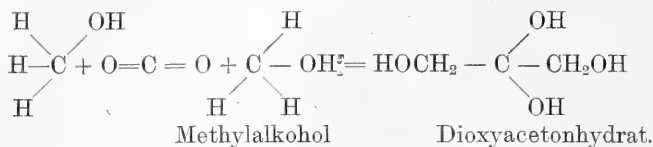
Ein Verlauf der Reaktion von rechts nach links und eine rückläufige Reaktion auch in den anderen Phasen unter Bildung von Zucker wäre demnach nichts anderes als die schon von Döbereiner und in unserer Zeit von van't Hoff vermutete Reversibilität der alkoholischen Gärung, d. h. Bildung von Zucker aus Alkohol und Kohlensäure. Bei überschüssigem Methylalkohol könnte derselbe mit der Kohlensäure auch noch in anderer Weise reagieren, wobei das für die Zuckersynthese (α -Akrose = dl-Fruktose) besonders wichtige

1) Ich habe mir gestattet, aus Gründen, deren Angabe hier zu weit führen würde, das Peroxyd in etwas anderer Weise zu formulieren, als dies bei Willstätter und Stoll geschieht.

2) Baur, Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 63 S. 683. 1909. Die Naturwissenschaften Bd. 1 S. 474. 1913.

3) Schade lässt die Glykolsäure aus Oxalsäure und Ameisensäure entstehen. Die weitere Umsetzung denkt er sich entweder über Formaldehyd und Ameisensäure oder direkt unter Zuckerbildung verlaufend.

Dioxyaceton ¹⁾ als Zwischenprodukt der Zuckerbildung auftreten würde, das zugleich die Umwandlung zu den Fetten über sein Reduktionsprodukt — das Glycerin — zu vermitteln vermag.



Die Reduktionen mit dem Methylalkohol scheinen mir für das Kohlensäureassimilationsproblem auch aus dem Grund interessant zu sein, weil der Methylalkohol nicht nur im allgemeinen eine grosse Verbreitung im Pflanzenreich besitzt, sondern weil speziell das Chlorophyll ein Ester dieses Alkohols ist. An der Stätte der Reduktionsarbeit selbst — im Chlorophyllkorn — würde also beständig ein gewisser hydrolytisch abgespaltener Anteil zu Reduktionszwecken verfügbar sein, und umgekehrt würde das Chlorophyll einen Baustein, dessen es bedarf, durch die sekundäre Reaktion zwischen der wichtigen Intermediärgruppe CH(OH) und dem Wasserstoff erhalten. Was das zweite mögliche Reduktionsprodukt der CH(OH)-Gruppe, das Methan, betrifft (welches sich auch aus dem soeben besprochenen Methylalkohol durch Wasserstoffeinwirkung bilden könnte), so ist demselben von Pollacci ²⁾, Stoklasa (l. c.), Löb (l. c.) und Maquenne eine mehr oder weniger grosse Bedeutung als Assimilationszwischenprodukt — oder-nebenprodukt — zugeschrieben worden. Maquenne ³⁾ hält das Methan sogar für das Hauptassimilationszwischenprodukt, aus welchem der zu Zucker kondensierbare Formaldehyd durch Oxydation entsteht. Dieser Gedanke dürfte zwar an Boden gewonnen haben, seit Hauser Methan quantitativ durch Ozon in Formaldehyd übergeführt hat und der in Pflanzen allgemein verbreitete Peroxydsauerstoff vielleicht dem Ozon ähnlich zu reagieren vermag. Solange jedoch hierfür der Beweis noch aussteht, spricht die grosse chemische Trägheit der Paraffine eher dagegen, dass der Assimilationsvorgang über Methan als Zwischenprodukt verläuft. Die Annahme von Kimpflin ⁴⁾ und die im vorigen entwickelte, dass die Methanbildung nur eine bei Wasser-

1) Wohl und Neuberg, Ber. 33 S. 3098. 1900, und vor allem die einschlägigen Arbeiten von Emil Fischer in den Ber. d. chem. Ges.; siehe auch ges. Abhandl.: Kohlehydrate und Fermente, l. c. im folgenden (S. 34).

2) Pollacci, Atti dell' istituto bot. della Univ. di Pavia (Ser. 2) Bd. 8 p. 1. 1902; Bd. 7 p. 101. 1901; Bd. 10 p. 9. 1904.

3) Maquenne, Bull. soc. chim., Paris, 5. April 1882.

4) Kimpflin, Essai sur l'assimilation photochlorophyllienne du Carbone, Thèse Lyon. 1908.

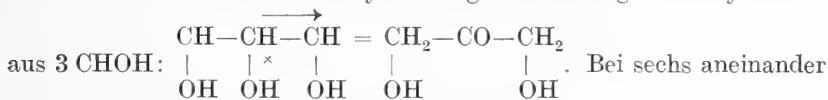
stoffüberschuss auftretende Nebenreaktion sei, wird daher wohl dem chemischen Empfinden im allgemeinen besser gerecht.

Die Kondensationsphase.

Nach der Abspaltung von Sauerstoff aus dem isomerisierten Kohlen- säuremolekül $\begin{matrix} \text{O—OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$ war die reaktive ungesättigte Gruppe $\begin{matrix} \diagdown \\ \text{CHOH} \\ \diagup \end{matrix}$

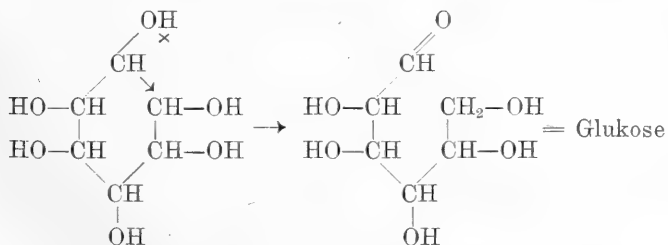
übrig geblieben, die uns schon des öfteren beschäftigt hat. Nunmehr handelt es sich darum, die weiteren Schicksale dieser Gruppe im Hauptprozess, der Kondensation der Kohlehydrate, kennen- zulernen.

Bei der Frage nach den primären Kondensationsprodukten ist in erster Linie zu berücksichtigen, dass gemäss der genialen v. Baeyer- schen Spannungstheorie bei Ketten von fünf und sechs Kohlenstoff- atomen die endständigen C einander so nahe stehen, dass sich die Kette fast von selbst zum Ring schliesst; so ist sowohl ein Austausch zwischen den Atomen der endständigen C wie ein Ringschluss in dieser Kondensationsphase am ehesten möglich. Bei einer geringeren Zahl von Kohlenstoffatomen würde dagegen vorwiegend nur ein Nachbar- atomaustausch in Frage kommen, so namentlich die Bildung des für die Zucker- wie für die Fettsynthese gleich wichtigen Dioxyacetons

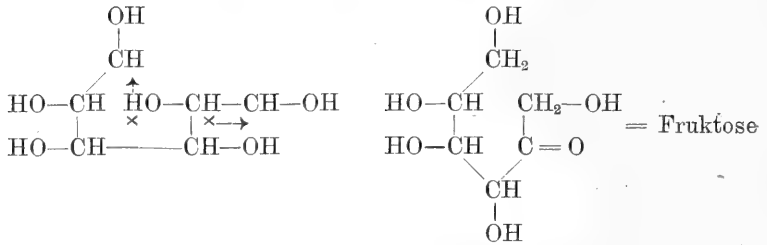


gelagerten CH (OH)-Gruppen wären die folgenden drei Fälle die wahr- scheinlichsten:

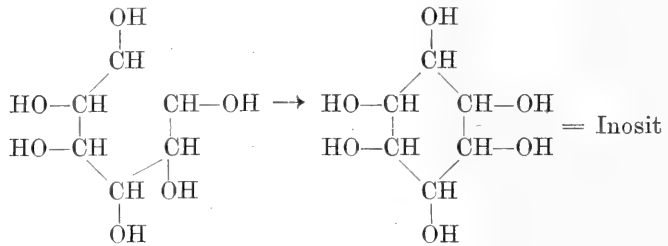
1. Eine endständige CH (OH)-Gruppe gibt ein H an die andere endständige CH (OH)-Gruppe ab, so dass also die eine Gruppe auf Kosten der anderen reduziert wird, und beide Gruppen abgesättigt, somit selbständig existenzfähig werden:



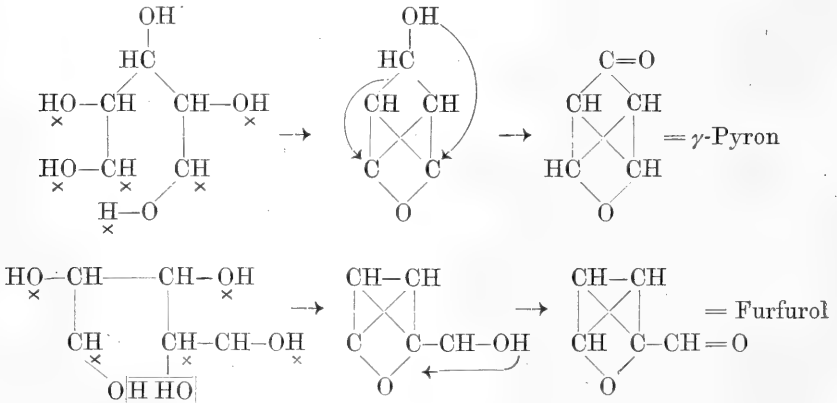
2. Beide endständigen CH (OH)-Gruppen werden auf Kosten der beiden H der einen Nachbargruppe reduziert:



3. Zwischen den ungesättigten endständigen Gruppen findet Bindung unter Ringschluss statt:

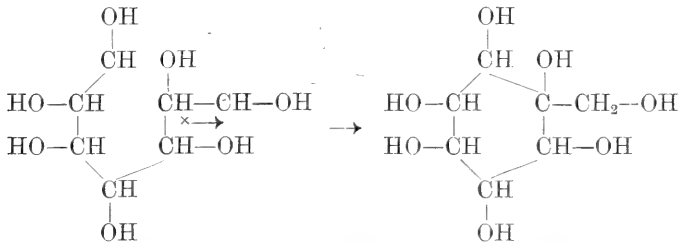


Bei der Kondensation von 5 CH (OH) könnte durch Wasserabspaltung und Wanderung von 2 H-Atomen der in vielen natürlichen Farbstoffen enthaltene γ -Pyroneering entstehen, oder wenn die Wasserabspaltung die zweitletzte CH (OH)-Gruppe betrifft, und 1 H der letzten Gruppe wandert, Furfurol:

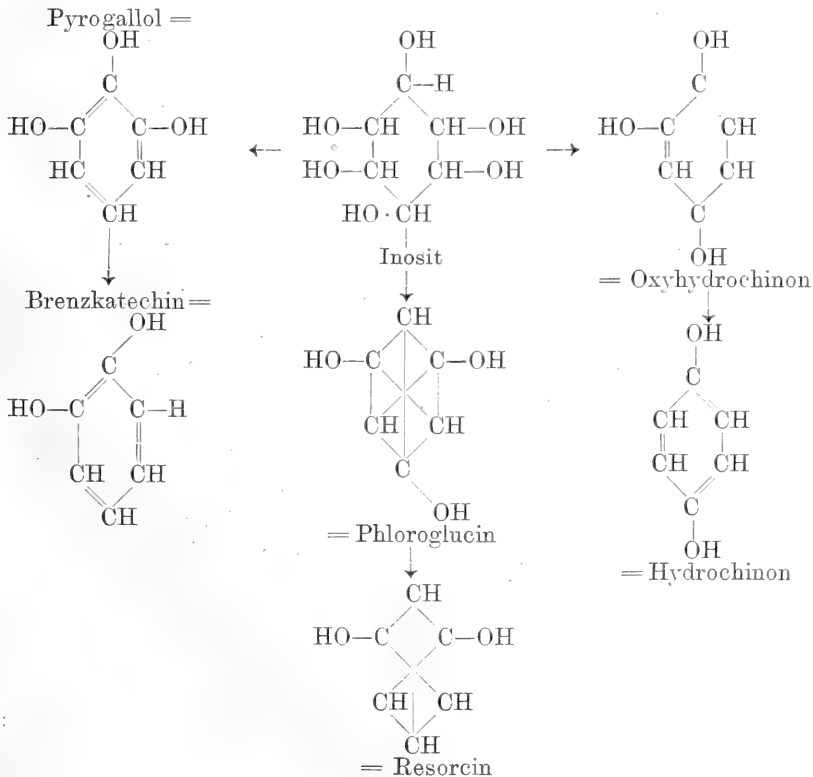


Ferner käme die Wasserstoffatomwanderung analog Schema 1 in Betracht unter Pentosebildung (Aldose), während Schema 2 infolge der grösseren Entfernung der betreffenden Kohlenstoffatome weniger in Frage kommt.

Bei sieben Kohlenstoffatomen wäre Ringschluss nach Schema 3 zu erwarten. Es würde dann die wichtige CH_2OH -Gruppe als Seitenkette im Inositring erscheinen, wobei das zur Reduktion des letzten CH (OH) erforderliche H der benachbarten CH (OH)-Gruppe entstammt:



Durch einfache Wasserabspaltung in verschiedener Richtung könnten weiterhin aus dem Inosit Triphenole: Phloroglucin, Oxyhydrochinon, Pyrogallol entstehen, die sich leicht zu Resorcin, Hydrochinon und Brenzkatechin oder zu Phenol reduzieren lassen.



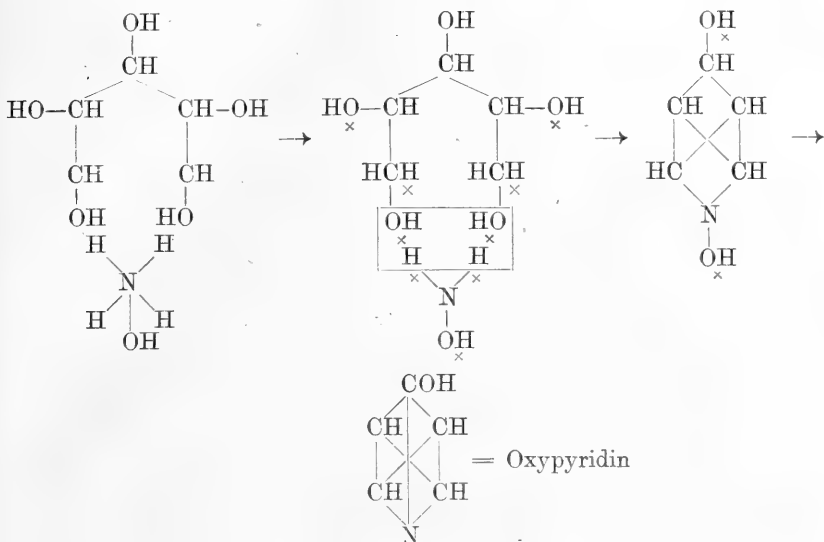
Bei der Kondensation von 7 CH (OH)-Gruppen würde, wie erwähnt, die eine endständige zur Seitenkette und über den entsprechenden substituierten Inosit würde man dann zu Phenolen mit der seitenständigen CH₂-OH-Gruppe oder der daraus durch Oxydation gebildeten Aldehyd- oder Karboxylgruppe gelangen. Guajakol, Protokatechualdehyd mit seinen Derivaten: Vanillin und Isovanillin, Gallussäure (Gerbsäure), Salicylalkohol, -aldehyd und -säure wären resultierende Derivate. Dass diese Stoffe häufig als Glykoside auftreten, ist leicht verständlich, wenn man bedenkt, dass wir im allgemeinen in der Pflanze ein Nebeneinander der verschiedenen, vorhin ins Auge gefassten Kondensationen zu erwarten haben, deren Produkte miteinander in Wechselwirkung zu treten vermögen. Verlaufen die Reaktionen 1 und 3 gleichzeitig, so kann neben Glukose Inosit selbst oder eines seiner Wasserabspaltungsprodukte gebildet werden. Ist eines dieser zur Bindung an Glukose geeignet, so resultiert das betreffende Glukosid zum Beispiel aus Phloroglucin und Glukose das Phloridzin bzw. Phloretin. Ebenso würden sich die Reduktionsprodukte der Triphenole, zum Beispiel das Hydrochinon, verhalten, welches mit Glukose das Glukosid Arbutin liefert usw.

Verlaufen 1 und 2 gleichzeitig, so müsste ein Gemisch von Glukose und Fruktose (Invertzucker) primär entstehen, das unter natürlichen Bedingungen Rohrzucker oder vielleicht ein entsprechendes Trisacharid (Raffinose) bilden würde. Vollzieht sich die Kondensation zu Rohrzucker sehr schnell, so würden dadurch die zahlreichen Befunde¹⁾, die auf Rohrzucker als Primärprodukt der Assimilation hinweisen, verständlich. Seltener dürfte 1 oder 2 oder 3 allein ohne Nebenreaktion realisiert sein. Glukose oder Fruktose oder Inosit wären dann die einzigen primären Reaktionsprodukte, und die Kondensationsprodukte von 1 und 2, Stärke resp. Inulin, würden dementsprechend nur das Glukose- resp. Fruktosemolekül enthalten.

Da schon diese einfachsten Kondensationen der CH (OH)-Gruppe eine Fülle verschiedenartiger Pflanzenstoffe zu geben vermögen, so muss die Zahl eine ausserordentlich grosse werden, sobald man ausserdem die Reaktionen mit Produkten, die anderen Vorgängen ihre Existenz verdanken, berücksichtigt. Allein die Einführung des von Baudisch beim Zerfall der Formhydroxamsäure oder auf anderem Wege gebildeten Ammoniaks vermag zu den verschiedensten Körperklassen zu führen. Durch Reaktion mit vier- und fünfgliedrigen CH (OH)-Ketten entstehen die entsprechenden heterocyclischen Ringe, zu denen

1) Perrey, Compt. rend. t. 94 p. 1124. 1882; Girard, ebenda t. 97 p. 1305. 1883; Brown und Morris, Journ. chem. soc. vol. 63 p. 604. 1893; Grüss, Biochemie und Kapillaranalyse der Enzyme, Davis und Sawjer, Bot. Zentralbl. Bd. 132 S. 60. 1916.

die Alkaloide der Pyrollidin- und Piperidinreihe in Beziehung stehen, so zum Beispiel:

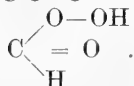


(In ganz analoger Weise wäre der Ringschluss durch die Reaktion mit Ammoniak auch bei 4 CH (OH)-Gruppen [Bildung von Pyrollidin- und Pyrolderivaten] durchführbar.) Es bedarf wohl nur des Hinweises, dass auch kompliziertere heterocyklische Ringsysteme (Chinolin, Indolkern usw.), ebenso wie mehrkernige Kohlenwasserstoffe bzw. ihre natürlich vorkommenden Derivate in solch einfachen Kondensationsmechanismen der CH (OH)-Gruppe ihre Bildungsursache besitzen können.

Statt unter Ringschluss mit den endständigen CH (OH)-Gruppen zu reagieren oder allgemeiner mit den zueinander im Sinne der Baeyer'schen Spannungstheorie am günstigsten für den Ringschluss gelegenen CH (OH), kann sich das Ammoniak auch nur mit einem H an der Wasserabspaltung beteiligen. Haben die CH (OH)-Ketten schon zuvor eine Umwandlung zu Oxysäuren erfahren, so resultieren die entsprechenden Aminosäuren, deren Kondensation zu Eiweiss folgen kann. Die Nukleine der Zellkerne und ihre Derivate würden ebenfalls in der Reaktionsfähigkeit des Ammoniak mit Kohlensäure selbst und mit den ersten Gliedern der aus der CH (OH)-Gruppe sich bildenden Kette ihren Ausgangspunkt finden. Das Auftreten der Phosphorsäure gibt zur Bildung besonderer Kondensationsprodukte Veranlassung. Fertige Körper, wie der Inosit (Phytinsäurebildung), werden von der Phosphorsäure ebenso gut mit Beschlag belegt wie die Produkte einer beginnenden Kondensation. So liefert das aus 3 CH (OH)-Gruppen

leicht durch Addition von 2 H an die endständige C sich bildende Glycerin, die Glycerinphosphorsäure, jene wichtige Komponente der Lecithine und anderer Lipide.

Der Umweg über Formaldehyd selbst ist also, wie die verschiedenen im vorigen erwähnten Kondensationsmöglichkeiten der CH (OH) Gruppe zeigen, nicht notwendig, aber wegen der Fähigkeit der CH (OH)-Gruppe zur Umlagerung in den tautomeren Formaldehyd auch nicht ausgeschlossen, ebensowenig wie die Umlagerung des vorausgegangenen ungesättigten Peroxyds zur gesättigten Perameisensäure



Die Rolle des Chlorophylls.

In den bisherigen Erörterungen hat das Chlorophyll nur eine beiläufige Erwähnung gefunden, trotzdem das Bild des Assimilationsprozesses in verschiedenen Phasen aufgerollt worden ist, und trotzdem mindestens eine dieser Phasen, vielleicht sogar alle, der Mitwirkung des Chlorophylls bedürfen. In welcher Weise wäre nun das Eingreifen des Chlorophylls in den Reaktionsmechanismus zu deuten? Die Ansichten, die hierüber geäußert worden sind, zeigen die grösstmögliche Heterogenität, wie dies nur unter anderem daraus hervorgeht, dass Plotnikow ¹⁾ das Chlorophyll als Katalysator fungieren lässt, während Weigert ²⁾ diese Auffassung auf das entschiedenste ablehnt. Wesentlich zur Entscheidung dieser Frage scheint mir einzig zu sein, ob das Chlorophyll im Verlaufe seiner Tätigkeit eine dauernde Veränderung erleidet. Dies dürfte kaum der Fall sein. Dem Gedanken ist zwar öfters Ausdruck gegeben worden, dass das Chlorophyll eine intermediäre Veränderung durchmacht, aber an der Regenerierungsfähigkeit ist nie gezweifelt worden. Das Chlorophyll würde also zum mindesten den Zwischenreaktionskatalysatoren an die Seite zu stellen sein. Es kann sich dabei um eine Zwischenreaktion in der Isomerisations-, der Reduktions- und der Kondensationsphase handeln. Die Isomerisationsphase betrifft die schon erwähnte Auffassung von Willstätter und Stoll ³⁾, dass sich zunächst eine Chlorophyllkohensäureverbindung bilde, in welcher unter dem Einfluss des Lichtes die Umlagerung des Kohensäureanteils in ein Isomeres von höherem Energiegehalt erfolge. Auf die Reduktionsphase ⁴⁾ würde sich die später wieder verlassene

1) Plotnikow, Photochemie. 1910 S. 122.

2) Weigert, Die chemischen Wirkungen des Lichtes. 1911 S. 99.

3) Willstätter und Stoll, Sitzungsber. d. Berl. Akad. math.-phys. Klasse. Nr. 20 S. 337. 1915.

4) Über die Annahme einer Bindung des CO₂ an Chlorophyll, welche der Reduktion dienen soll, siehe Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol.

Ansicht derselben Forscher beziehen, dass von den beiden grünen Blattfarbstoffen das Chlorophyll a: $C_{55}H_{72}O_5N_4Mg$ durch den beim Zerfall des Kohlensäureisomeren frei werdenden Sauerstoff zu Chlorophyll b: $C_{55}H_{70}O_6N_4Mg$ oxydiert wird, welches dann durch direkte Sauerstoffabgabe oder unter Vermittlung des zu Xanthophyll oxydierbaren Karotins wieder zu Chlorophyll a reduziert würde. Schon vor der weitgehenden Aufhellung, die das Gebiet der Blattfarbstoffe durch Willstätter erfahren hat, finden sich Vorläufer dieser Auffassung. So hat Timiriaseff¹⁾ angenommen, dass das Chlorophyll den aus dem Kohlensäuremolekül abgespaltenen Sauerstoff aufnehme und durch Entfernung dieses hemmenden Endproduktes der Dissoziationsreaktion²⁾ die weitere Sauerstoffabspaltung ermögliche. Eine ähnliche Funktion mag Euler³⁾ vorgeschwebt haben, wenn er das mit grosser Affinität zum Sauerstoff begabte Karotin⁴⁾ mit der Aufgabe betraut, den Sauerstoffdruck im Chloroplasten herabzusetzen. Auch Wiesner⁵⁾ und Kraus⁶⁾ haben die Oxydationsfähigkeit des Chlorophylls mit der Sauerstoffabgabe aus der Kohlensäure in Zusammenhang gebracht. Soweit diese Theorien mit der Bindung und nicht bloss mit der Begünstigung der Abspaltung des Sauerstoffes rechnen, ohne zugleich einen Zerfall des neugebildeten Produktes (sei es ein Oxydationsprodukt von Chlorophyll bzw. dieses selbst oder eines anderen Blattfarbstoffes) unter Sauerstoffentwicklung⁷⁾ anzunehmen, werden sie dem Einwand begegnen müssen, dass sie den bei der Assimilation frei werdenden Sauerstoff nicht berücksichtigen.

Für die Kondensation ist in Verbindung mit den vorausgehenden Phasen ebenfalls eine intermediäre Addition⁸⁾ an das Chlorophyll oder einen Begleitstoff desselben herangezogen worden. So hat Emil Fischer⁹⁾ eine Bindung der Kohlensäure, und zwar an Protein-

Chemie Bd. 3 S. 341. 1879; Tschirch, Untersuchungen über Chlorophyll 1884 S. 4; Hansen, Würzburger Arbeiten Bd. 3 S. 429. 1888; Hällström, Ber. Bd. 38 S. 2288. 1905; Baur, Die Naturwissenschaften Bd. 1 S. 475. 1913.

1) Timiriaseff, Proc. Roy. Soc. vol. 72 p. 424. 1904.

2) Gegen diese Auffassung kann eingewendet werden, dass O ein flüchtiges, das Reaktionsgemisch ja ohnehin verlassendes Endprodukt ist.

3) Euler, Pflanzenchemie II./III S. 126; vgl. ferner Skibata, Jahrb. f. wissensch. Bot. Bd. 51 S. 233. 1912.

4) Über Bindung der H_2CO_3 an Karotin siehe Étard, La Biochemie des Chlorophylles. 1906 p. 122.

5) Wiesner, Sitzungsber. d. Wiener Akad. Bd. 69 I S. 385. 1874.

6) Kraus, Flora 1875 S. 268.

7) Pfeffer, Osmotische Untersuchungen 1877 S. 166.

8) Siehe zum Beispiel Pfeffer, Pflanzenphysiologie, 1. Aufl., Bd. 1 S. 219; Euler, Pflanzenchemie II./III. S. 119, 210.

9) Emil Fischer (Organische Synthese und Biologie, Faraday Lecture, abgehalten 1907, 2. Aufl., 1912 S. 8) nimmt Dissoziation von Sauerstoff Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. 176.

körper, angenommen. Nach erfolgter O_2 -Abspaltung unter Bildung eines Formaldehydderivates würde sich dieses entweder in dem ursprünglichen asymmetrischen Komplex oder nach der Abspaltung und Neuanlagerung ¹⁾ zu Zucker polymerisieren. In einer früheren Abhandlung ²⁾ hatte es dagegen Emil Fischer offen gelassen, ob die Bindung an die optisch aktiven Stoffe des Chlorophyllkorns bei der Kohlensäure oder beim Formaldehyd einsetze.

Im übrigen tritt für die Kondensationsphase, für sich allein genommen, der Gedanke, dass das Chlorophyll als Zwischenreaktionskatalysator fungieren könne, mehr in den Hintergrund. Es ist dies um so merkwürdiger, als fast immer an den Formaldehyd als Zwischenkörper ³⁾ angeknüpft worden ist, und für dessen Kondensation zur Formose ⁴⁾ unter dem Einfluss von Metallverbindungen scheint mir eine Zwischenreaktionskatalyse in hohem Grade wahrscheinlich. Da das Mg und seine Verbindungen zu den Metallen gehört, welche die Formosebildung zu beschleunigen vermögen, so haben H. Maggi und ich die Auffassung vertreten ⁵⁾, dass das Magnesiumatom des Chlorophylls auf dem Wege einer intermediären Bindung an den Formaldehyd dessen Kondensation vermittele. Diese Auffassung erfährt durch Ersatz des Formaldehyds durch sein Tautomeres — die $CH(OH)$ -Gruppe — keine Veränderung.

Dass eine andersartige Bindung in Frage kommen könnte, scheint mir wenig wahrscheinlich. Eine Methylenbindung an Eiweiss, wie sie Bach ⁶⁾ angenommen hat, dürfte zu fest sein, um dem erwähnten Zweck zu genügen, und eine Methylenbindung an den Chlorophyllfarbstoff selbst, wie sie Schryver ⁷⁾ zur Entgiftung des Formaldehyds einführt, fällt ausser Betracht, da dieser Autor die Kondensation erst nach stattgefundenener Hydrolyse unter Rückbildung von Formaldehyd einsetzen lässt. Eine intermediäre Bindung der $CH(OH)$ -Gruppe an das Mg-Atom des Chlorophylls würde auch die wichtige

aus dem Chlorophyll bzw. einem Chlorophyllderivat unter dem Einfluss des Lichtes an.

1) Schroeder, Die Hypothesen über die chem. Vorgänge bei der Kohlensäureassimilation. Jena 1917 S. 65.

2) Emil Fischer, Ber. 27 S. 3189. 1894; Die Chemie der Kohlenhydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie. 1894 S. 29ff.

3) Über die Annahme einer Bindung von CO an Chlorophyll siehe v. Baeyer, Ber. Bd. 3 S. 63. 1870.

4) Loew, Journ. f. prakt. Chem. N. F. Bd. 33 S. 321. 1886; Ber. Bd. 22 S. 475. 1889; Emil Fischer, Ber. Bd. 21 S. 989. 1888; Bd. 22 S. 359. 1889; Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente. Berlin 1909 S. 13—16, 159—161.

5) Woker und Maggi, Ber. 50 S. 1191. 1917.

6) Bach, Moniteur scientifique, 4. Sér. t. 7 p. 669. 1893.

7) Schryver, Proc. Roy. Soc. Ser. B. vol. 82 p. 226. 1910.

Forderung berücksichtigen, welche Emil Fischer ¹⁾ an jeden Versuch, die Kohlehydratsynthese der grünen Pflanzen zu erklären, gestellt hat: Die Forderung, dass der Bildung optisch aktiver Körper aus inaktivem Ausgangsmaterial Genüge geleistet werde. Bindung an eine asymmetrische Substanz, wie sie der Chlorophyllfarbstoff selber darstellt, ist aber die Voraussetzung der asymmetrischen Synthese. Auch für den Fall, dass schon das Kohlensäuremolekül vor oder nach stattgefundenener Isomerisation durch Chlorophyll gebunden würde, hätte die Vorstellung, dass die Kondensation der CH(OH)-Gruppe mit der Bindung an das Mg-Atom des Chlorophylls einhergeht, den Vorteil, dass Loslösung und Neubindung im Verlauf der verschiedenen Phasen des Assimilationsprozesses nicht angenommen zu werden brauchte; denn nach der Auffassung von Willstätter ²⁾ wäre gegenüber der Kohlensäure das Magnesiumatom ebenfalls Anziehungsursache. Eine Bindung der Kohlensäure an den Lichtstrahlen absorbierenden Farbstoff würde in der Isomerisations- und Reduktionsphase, wie dies Hällström ³⁾ und Baur ⁴⁾ betont haben, dem Zweck entsprechen, die Kohlensäure der Lichtenergie zugänglich zu machen. Diese wichtige Aufgabe könnte aber ebensogut wie durch eine feste oder lockere chemische Bindung auch durch Lösung oder Absorption der Kohlensäure durch das Chlorophyll bewerkstelligt werden, und bei der Schwierigkeit, zwischen einer lockeren chemischen Verbindung und einem Lösungs- oder Adsorptionsvorgang gerade in solchen Systemen die Entscheidung zu treffen, dürfte man sich fragen, ob nicht auch die Chlorophyll-Kohlensäureverbindung, welche Willstätter und Stoll ⁵⁾ beschrieben haben, als eine Lösungs- oder Adsorptionserscheinung gedeutet werden könnte. Da Willstätter und Stoll (l. c.) einen Eintritt der Kohlensäure in das Chlorophyllmolekül selbst nicht für unbedingt notwendig erachten, so kann man wohl für jeden Modus — Bindung, Lösung, Adsorption —, welcher das Wesentliche: einen innigen Kontakt der Kohlensäure mit dem Lichtstrahlen absorbierenden Farbstoff ermöglicht, mit gleichem Rechte eintreten.

Lösung wie Adsorption würden sogar besser als eine chemische Bindung der Anforderung grösstmöglicher Konzentrationsvermehrung gegenüber dem Kohlensäuremolekül zu genügen vermögen, wodurch schon allein eine Reaktionsbegünstigung erzielt werden kann. Dazu

1) Emil Fischer, Ber. Bd. 27 S. 3189. 1894; Die Chemie der Kohlenhydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie. 1894 S. 29ff.

2) Willstätter, Liebig's Ann. Bd. 350 S. 50. 1906; Willstätter und Stoll, Chlorophyll S. 23ff.

3) Hällström, Ber. Bd. 38 S. 2288. 1905.

4) Baur, Die Naturwissenschaften Bd. 1 S. 475. 1913.

5) Willstätter und Stoll, Sitzungsber. d. Berl. Akad. Bd. 20 S. 338. 1915.

kommen noch andere Möglichkeiten, wie die bei Lösungsvorgängen häufigen Aktivierungen durch molekulare Aufteilung oder Umlagerung. Es könnte also eine Isomerisierung auch auf diesem Wege zustande kommen, der vielleicht für den aus dem Karbonat durch Hydrolyse abgespaltenen Kohlensäureanteil gangbar wäre; doch besteht keine Veranlassung, von dem im Abschnitt über die Isomerisationsphase angegebenen Weg abzuweichen, wonach K_2CO_3 als CO_2 -Absorbens fungieren und während der Überführung in Bikarbonat die Umlagerung in eine labile Zwischenform stattfinden würde. Nach vorausgegangener Lösung oder Absorption wären es die optischen Eigenschaften des Farbstoffes und die Art ihrer Nutzbarmachung, die in Frage kämen.

Dass das Chlorophyll rot fluoresziert und zugleich das Assimilationsmaximum im Rot liegt, dürfte mehr als ein zufälliges Zusammentreffen sein, und es muss zunächst die Frage aufgeworfen werden, ob ein ähnlicher Zusammenhang mit der Fluoreszenz auch bei anderen chemischen Prozessen vorkommt. Ein solcher Zusammenhang besteht bei den Sensibilisierungsphänomenen, denen auch die photodynamischen Wirkungen fluoreszierender Farbstoffe anzureihen sind ¹⁾. Bekannt ist, dass die photographische Platte durch Beimischung geeigneter fluoreszierender Farbstoffe rotempfindlich und gelbempfindlich wird. Der die Rotempfindlichkeit vermittelnde Sensibilisator würde bei der Assimilation dem Chlorophyll, der die Gelbempfindlichkeit vermittelnde dem Karotin entsprechen. Hier wie dort würde so für ein Spektralgebiet von geringer chemischer Wirksamkeit dieselbe Aktivität gegenüber dem Substrat — sei dies das Bromsilber oder das CO_2 -Molekül — erzielt, welche die kurzwelligen Strahlen für sich allein besitzen. Für die Kohlensäurereduktion kämen für sich allein überhaupt nur die sehr kurzwelligen Strahlen der Quarz-Quecksilber-Lampe ²⁾ in Betracht, die dem Sonnenlicht, wie es nach der atmosphärischen Absorption die Erdoberfläche trifft, vollständig fehlen. Nur ein sensibilisierender Farbstoff könnte daher imstande sein, die Energie des Sonnenlichtes — deren für die Umwandlung des stabilen Kohlensäuremoleküls in sein Isomeres von höherem Energiegehalt nicht zu entraten ist — für den pflanzlichen Organismus auszunutzen.

Mit der Auffassung des Chlorophylls als Sensibilisator der Kohlensäureisomerisation und als Zwischenreaktionskatalysator der Kondensationsphase könnte das Bild über die Funktionen des wichtigsten Blattfarbstoffes abgeschlossen werden. Aber es bliebe dann die Frage

1) Vgl. Woker, Die Katalyse. Allg. Teil. Stuttgart. 1910 S. 388ff. Bd. 11/12 der Sammlung: „Die chemische Analyse“.

2) Coehn und Sieper (Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 91 S. 347. 1916) geben als wirksam nur eine Wellenlänge von $\lambda < 254$ an.

nach der Natur der Sensibilisatorwirkung offen, die für den Mechanismus des Assimilationsvorgangs von Bedeutung ist. Fasst man die Sensibilisatorwirkung rein physikalisch auf, so kann sie wohl kaum anders denn als Resonanzphänomen gedeutet werden, als die zunächst in der Akustik, später im Gebiete der elektrischen Schwingungen (zum Beispiel abgestimmte Funkentelegraphie) beobachteten Folgen kräftiger Mitschwingung, die sich an jedem Gebilde äussern, welches von einer periodischen Erregung getroffen wird, deren Frequenz übereinstimmt mit der Schwingungszahl, die ihm selber zukommt.

Es setzt dies demnach für das Chlorophyll wie für jeden Farbstoff zunächst das Vorhandensein schwingender Atomgruppen voraus, deren Eigenfrequenz übereinstimmt mit der Schwingungszahl der absorbierten Lichtstrahlen, und die Absorption wäre also die erste Folge des Vorhandenseins solcher Atomgruppen von gleicher Frequenz. Die sensibilisierende Wirkung, welche nur bestimmten fluoreszierenden Farbstoffen eigentümlich ist, würde hinzukommen, sobald jenen schwingenden Atomgruppen im Molekül des Farbstoffes die notwendige Bewegungsfreiheit gewahrt ist, um in kräftige Mitschwingung zu geraten. Die sensibilisierende Wirkung wäre dann primär als eine mechanische, veranlasst durch die Stösse der heftig mitschwingenden Atomgruppen des Farbstoffs, zu deuten. Die Vorstellung, dass die Lichtenergie auf dem Umwege über die mechanische Energie der mitschwingenden Atomgruppen in chemische umgewandelt werde, entspricht den physikalischen Vorstellungen über das Wesen der Lichtabsorption. Auch ist für die Beteiligung des Chlorophylls beim Assimilationsvorgang von Reinke¹⁾ eine derartige Auffassung vertreten worden. Nichtsdestoweniger sei im folgenden auch eine, die vorige im gewissen Sinne ergänzende Auffassungsweise dargelegt, welche an die von Straub²⁾ vermutete chemische Veränderung bei fluoreszierenden Farbstoffen, insbesondere dem Eosin, während der photodynamischen Wirkung gegenüber Mikroorganismen anknüpft, und die um so interessanter ist, als sie auf prinzipiell verwandte Vorstellungen zurückzugreifen gestattet, die, wie früher erwähnt, Willstätter und andere Forscher über die chemische Beteiligung des Chlorophylls am Assimilationsvorgang entwickelt haben. Nach Straub wäre Träger jener photodynamischen Wirkung ein Peroxyd (Eosinperoxyd), welches sich in Gegenwart von Sauerstoff aus dem fluoreszierenden Farbstoff zu bilden vermöchte. An Stelle des freien Sauerstoffs würde bei der Assimilation der in der Kohlensäure gebundene Sauerstoff treten, und das Chlorophyll würde durch diese Wechselwirkung in ein Peroxyd

1) Reinke, Bot. Ber. Bd. 1 S. 418. 1883.

2) Straub, Münchn. med. Wochenschr. Bd. 51 S. 1093. 1904; Archiv f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 51 S. 383. 1904.

übergehen. Da nun wohl kaum anzunehmen ist, dass das unveränderte Kohlendioxidmolekül zur Abgabe von Sauerstoff ohne Zuhilfenahme sehr eingreifender Operationen veranlasst werden kann, und da auch ein aus anderer Sauerstoffquelle gebildetes Chlorophyllperoxyd gegenüber der unveränderten Kohlendioxid keine grosse Aktivität entfalten dürfte, hätte jedoch die Isomerisation der Kohlendioxid vorauszugehen, und für diese Phase käme also nach wie vor die Resonanzwirkung des sensibilisierenden Chlorophylls in Betracht. Nach stattgefundener Isomerisation könnte dann die Wechselwirkung des Kohlendioxidperoxyds mit dem Chlorophyll einsetzen, wobei letzteres zum Peroxyd, ersteres in das früher besprochene reaktive Reduktionsprodukt übergehen würde. Das Chlorophyllperoxyd würde dann durch freiwilligen Zerfall oder durch Reaktion mit dem peroxydischen Isomeren der Kohlendioxid unter Sauerstoffentwicklung in das ursprüngliche Chlorophyll zurückverwandelt. Doch wäre gegenüber dieser Auffassung einzuwenden, dass für die Reduktionsphase ein Chlorophyllperoxyd nicht erforderlich ist, da die Moleküle des Kohlendioxidisomeren wie andere Peroxyde auch für sich allein unter Sauerstoffentwicklung reagieren können. Dazu kommt, dass auch der naheliegende Vergleich eines Chlorophyllperoxyds mit dem „Chlorophyll b“ und des ursprünglichen Chlorophylls mit dem „Chlorophyll a“ Willstätter's auf die Schwierigkeit stösst, dass sich die beiden Chlorophylle ausser durch den Sauerstoffgehalt durch den Wasserstoffgehalt unterscheiden ¹⁾, wodurch die Annahme einer komplizierteren Reaktion als die der ausschliesslichen Sauerstoffabgabe aus einem Peroxyd wahrscheinlich wird, wenn man nicht bei dem hohen Molekulargewicht den gefundenen Unterschied im Wasserstoffgehalt als in die Fehlergrenze fallend betrachten will

1) Chlorophyll a: $C_{55}H_{72}O_5N_4 Mg$; Chlorophyll b: $C_{55}H_{70}O_6N_4 Mg$.

Studien zur Theorie der Reizvorgänge.

VI. Mitteilung:

Allgemeine Folgerungen aus den bisherigen Untersuchungen.

Von

Prof. Dr. phil. et med. **August Pütter**, Bonn.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. März 1919.)

Der Versuch, eine Theorie der Reizvorgänge aus einfachen physikalisch-chemischen Anschauungen über die Vorgänge des Stoffumsatzes und Stoffaustausches heraus zu entwickeln, hat zu einem vollen Erfolg geführt.

Wie in den vorigen Abhandlungen gezeigt wurde, lassen sich die Erscheinungen, die sich auf die Nullschwelle, die Unterschiedsschwellen und die Umstimmung beziehen, zahlenmässig richtig aus der Theorie herleiten.

In erster Linie wurden bisher die Erscheinungen am menschlichen Auge als Beispiele zur Prüfung der Theorie verwendet; aber die theoretischen Erörterungen gelten ebensogut für mechanische Reize (Drucksinn) und, mit geringen Erweiterungen, die nicht grundsätzlicher Art sind, auch für das ganze Heer der chemischen Reizwirkungen. Die Grundanschauungen bewähren sich nicht nur für die Sinne des Menschen, sondern auch in ihrer Anwendung auf pflanzliche Objekte und bekunden dadurch ihre Allgemeingültigkeit bzw. allgemeine Brauchbarkeit.

In der Abhandlung über die allgemeinen Grundlagen der Theorien konnten die Annahmen über die allgemeinen Reizwirkungen nur in groben Strichen gezeichnet werden. Nachdem sich die Anschauungen, die dort entwickelt wurden, so vortrefflich bewährt haben, und nachdem sie bei der Anwendung auf eine Reihe von Einzelfällen eine feinere Ausgestaltung erfahren haben, ist es jetzt möglich, die Lehre von den allgemeinen Wirkungen, die Reize auf lebende Systeme ausüben können, in viel eingehenderer Weise darzustellen.

1. Allgemeines über das Eingreifen der Reize in das Getriebe der Lebensvorgänge.

Es muss zunächst nochmals betont werden, dass es eine Grundannahme aller theoretischen Erörterungen über Reizwirkungen ist, die

in diesen Studien niedergelegt sind, dass die Reize ausschliesslich beschleunigend oder verlangsamend auf die Vorgänge des Stoffumsatzes und des Stoffaustausches einwirken. Die Reize bewirken keine qualitativen Veränderungen des Geschehens in den lebenden Systemen, sondern nur quantitative Veränderungen. Die Grössen, durch die der jeweilige Zustand eines lebenden Systems bestimmt ist, sind Funktionen der Intensität der Reize. Da diese Grössen keine qualitativen Veränderungen erfahren, können alle Einflüsse, den Reize auf sie ausüben, durch Zahlen zum Ausdruck gebracht werden, und infolgedessen bietet die Mathematik das gegebene Werkzeug zur Erforschung der Reizerfolge.

Die apodiktische Behauptung, dass alle Reize nur dadurch wirken, dass sie Plus- und Minusvariationen bestimmter Grössen hervorbringen, könnte Anstoss erregen. Dieser Anstoss ist beseitigt, wenn ich die Behauptung in die Form einer Begriffsbestimmung kleide und sage: meine theoretischen Erörterungen beziehen sich nur auf solche Reize, für die die Annahme zutrifft, dass sie ausschliesslich beschleunigend (in positivem oder negativem Sinne) auf die elementaren Vorgänge in den lebenden Systemen einwirken. Die weite Anwendbarkeit der Theorie, die auf dieser Grundlage erbaut ist, wird die Berechtigung, d. h. die Zweckmässigkeit, dieser Festsetzung zeigen.

Die Fälle von Reizvorgängen, die bisher theoretisch durchgearbeitet worden sind, liessen sich darstellen durch die Gleichung:

$$y = \frac{q}{r} \cdot \frac{1}{p+q} \left(a \cdot p + \frac{c \cdot r \cdot e^{-(p+q)t}}{r-p-q} + d \cdot e^{-rt} \right), \dots \quad (1)$$

wenn die Integrationskonstanten c und d bestimmt sind durch die Gleichungen:

$$c = x_0 (p+q) - a \cdot p \dots \dots \dots \quad (1a)$$

$$d = \frac{r(p+q) \cdot y_0}{q} - a \cdot p - \frac{c \cdot r}{r-p-q}, \dots \dots \dots \quad (1b)$$

wenn x_0 den Wert von x für die Zeit $t = 0$ bedeutet, und x durch die Gleichung:

$$x = \frac{a p + c \cdot e^{-(p+q)t}}{p+q} \dots \dots \dots \quad (2)$$

bestimmt ist.

Diese Fälle bestätigten die Berechtigung der Annahme, dass der jeweilige Erregungszustand eines lebenden Systems durch die Konzentration der „Erregungsstoffe“ (R-Stoffe) bestimmt ist. Die Konzentration der R-Stoffe wird gemessen durch die Grösse y .

Über die Bedeutung der Integrationskonstanten ist nichts weiter zu sagen, als was schon in der ersten Abhandlung ¹⁾ auseinandergesetzt wurde.

Die Grösse y hängt nach Gl. I ausser von der Zeit von vier Veränderlichen ab. An diesen Grössen, die wir als q , r , p und a bezeichnen, können sich die Wirkungen von Reizen geltend machen. Welcher Art die Wirkungen sind, hängt von der besonderen Beschaffenheit des einzelnen reizbaren Systems und von der Art des Reizes ab. Wir wollen zunächst nur die Wirkungen von Lichtreizen und Druckreizen betrachten, da sich für die chemischen Reize und Temperaturreize noch einige Besonderheiten ergeben.

a) Die Veränderung der Reaktionskonstante q .

Die Grösse q bedeutet die Reaktionskonstante, durch die die Geschwindigkeit gemessen wird, mit der die Umwandlung der „sensiblen“ Stoffe (S-Stoffe) in die Erregungsstoffe (R-Stoffe) erfolgt. Es zeigte sich, dass diese Grösse direkt proportional der Reizintensität J ist. Das ist die einfachste Annahme, die man über die Abhängigkeit einer Grösse von einer anderen machen kann. Die Beobachtungen haben bisher keinen Anlass zu der Annahme einer verwickelteren Abhängigkeit gegeben. Vor allem ist zu bemerken, dass die Grösse q nicht als Funktion der Zeit erscheint, während der die Intensität J auf das lebende System eingewirkt hat.

Die Geschwindigkeit der Umwandlung der S-Stoffe in die R-Stoffe ist in jedem Augenblick der gerade einwirkenden Reizintensität proportional. Die Vorgeschichte übt keinen Einfluss auf die Wirkung der Reizintensität; das chemische System reagiert ohne jede messbare Trägheit.

b) Die Veränderung des Diffusionskoeffizienten r .

Die zweite Grösse, die durch Reize verändert wird, ist r , der Diffusionskoeffizient, der die Geschwindigkeit misst, mit der die R-Stoffe durch die Oberflächenschicht des Reizraumes hindurchtreten. In den bisher betrachteten Fällen ist auch diese Grösse der Reizintensität J direkt proportional. Hier kommt aber noch ein neuer Umstand von grundsätzlicher Bedeutung hinzu: Die Grösse r ist auch eine Funktion der Zeit, während der die Intensität J auf das lebende System eingewirkt hat. Die grösste Veränderung, die r unter der Wirkung eines Reizes von konstanter Stärke erfährt, wird theoretisch erst nach unendlich langer Zeit erreicht. Dieser Unterschied des Einflusses von Reizen auf die Grössen q und r erscheint aus allgemeinen Er-

1) Dieses Archiv Bd. 171 S. 210ff. 1918.

wägungen heraus durchaus verständlich. Der Wert q misst die Geschwindigkeit des Umsatzes zweier gelöster Stoffe, die Grösse r dagegen eine Eigenschaft eines festen Körpers, denn jede Schicht, die eine Protoplasmamasse gegen eine andere oder überhaupt gegen ein anderes Mittel abgrenzt, hat die Eigenschaften einer Membran, eines festen Körpers. Die Beobachtung, dass die endgültige Veränderung, die ein Reiz bestimmter Stärke hervorzubringen vermag, erst nach langer Zeit praktisch vollständig erreicht wird, zeigt, dass die Oberflächenschicht „elastische“ oder, sagen wir besser: „gleichsam-elastische“ Eigenschaften hat.

Während q unter der Wirkung eines Reizes sofort seinen neuen, der Reizintensität entsprechenden Wert annimmt, hinkt r mit seiner Veränderung nach, und daher muss sich der Erfolg eines Reizes mit der Dauer seiner Einwirkung ändern.

Die Tatsache, dass die Vorgeschichte eines reizbaren Systems von wesentlicher Bedeutung für die Wirkung eines Reizes ist, findet ihre Erklärung darin, dass in dem heterogenen System, das eine lebende Einheit darstellt, Elemente mit gleichsam-elastischen Eigenschaften vorhanden sind, die träge den verändernden Einflüssen folgen und nach dem Aufhören der Einflüsse noch lange Zeit gleichsam-elastische Nachwirkungen erkennen lassen.

Solange nur Lichtreize und Druckreize in Betracht kommen, braucht für die Grösse der Veränderung, die nach unendlich langer Zeit durch einen Reiz an r hervorgebracht wird, keine verwickeltere Abhängigkeit von der Reizintensität gemacht zu werden; die Annahme der direkten Proportionalität reicht als erste Annäherung aus.

c) Die Veränderung der Konstante p und der Konzentration a .

In allen Rechnungen zur Theorie der Reizvorgänge, die in den vorigen Abhandlungen durchgeführt worden sind, haben wir $p = 1,0$ und $a = 100$ gesetzt. Die Resultate sind daher in besonderen Maassstäben für die Konzentration der R-Stoffe und für die Zeit ausgedrückt.

In der Festsetzung, dass $p = 1,0$ sein soll, ist gleichzeitig die Annahme enthalten, dass die Reize keine Wirkung auf die Zahl p ausüben. Eine solche Annahme ist zunächst nur zum Zweck der Vereinfachung der Rechnungen getroffen, und es wird nötig sein, von ihr abzugehen, wenn Beobachtungen vorliegen, die zu der Annahme zwingen, dass die Umwandlung der A-Stoffe in die S-Stoffe oder die Diffusion der A-Stoffe durch die Wand des Reizraumes hindurch durch die Reize oder durch die Konzentration der R-Stoffe beeinflusst wird.

Diese verwickelten Verhältnisse sollen hier zunächst beiseite gelassen werden.

2. Einfache Zahlenbeispiele.

Welche Mannigfaltigkeit des Verlaufes der Reizvorgänge sich bereits aus den verhältnismässig einfachen Wirkungen auf die Reaktionskonstante q und den Diffusionskoeffizienten r ergeben, lässt sich am besten an einigen Beispielfällen zeigen.

Der Zustand eines reizbaren Gebildes im Grundumsatz ist bestimmt durch die Grössen q_0 und r_0 . Die Konzentration der S-Stoffe (die Grösse x) und der R-Stoffe (die Grösse y) im Grundumsatz erhält man, wenn man in den Gleichungen, die x und y darstellen, die Reiz-

intensität $J = 0$ und die Zeit $t = \infty$ setzt. Es ist dann $x_0 = \frac{100}{1 + q_0}$

und $y_0 = \frac{100 q_0}{r_0 (1 + q_0)}$.

In welcher Weise sich diese Werte ändern, wenn q_0 und r_0 verschiedene Grössen annehmen, zeigt Tabelle 1. Als letzter Stab dieser Tab. 1 ist eine Grösse H aufgeführt; sie bedeutet die grösste Konzentration, die die R-Stoffe unter der Wirkung unendlich starker Reize annehmen würden, wenn die Reize nur auf q und nicht auf r verändernd einwirkten, d. h. wenn keine Umstimmung stattfände.

Tabelle 1.

	$q_0 = 0,001$	$= 0,01$	$= 0,1$	$= 1,0$	$= 10,0$	$H =$
	$y_0 =$	$y_0 =$	$y_0 =$	$y_0 =$	$y_0 =$	
$r_0 = 0,001$	99,999	990	9100	50 000	91 000	100 000
0,01	9,999	99	910	5 000	9 100	10 000
0,1	0,999	9,9	91	500	910	1 000
1,0	0,099	0,99	9,1	50	91	100
10,0	0,009	0,099	0,91	5	9,1	10
$x_0 =$	99,90	99,0	91	50	9,1	

Erfolgt die Veränderung von r durch die Reize langsam, oder ist sie nur gering, so wird dieser Wert H annähernd erreicht, während bei rascher Zunahme von r unter der Wirkung der Reize der grösste Wert, den y erreicht, weit hinter H zurückbleiben kann, wenn die Veränderung von r durch die Reize gross genug ist.

Wir wollen als Beispiel einen Fall wählen, in dem $q_0 = 0,1$ und $r_0 = 0,1$ ist, dann sind x_0 und y_0 beide $= 91,0$, und der Wert H ist 1000. Es soll ferner die Beizahl k in der Gleichung $y = q_0 (1 + k J)$ im Beispielfalle $= 1,0$ sein, und wir wollen dann die Erscheinungen verfolgen, die zu erwarten sind, wenn in der Gleichung

$$r = r_0 [1 + k' J (1 - e^{-k'' t})]$$

die Beizahl k' nacheinander die Werte: 1,0; 0,1; 0,01; 0,001 und 0,0001 annimmt. Die Beizahl k'' soll stets 0,01 sein.

Zunächst ist leicht zu berechnen, welchen Wert y unter der Wirkung verschieden starker Reize nach unendlich langer Zeit annimmt. Dieser Wert y_∞ ist:

$$y_\infty = \frac{100 q_0 (1 + J)}{(1 + q) r_0 (1 + k' J)}$$

Tab. 2 gibt die Ausrechnung dieser Gleichung für eine Anzahl von Reizintensitäten und für die fünf Fälle, die sich dadurch voneinander unterscheiden, dass die Umstimmung durch die Reize am grössten in Fall I ist, wenn $k' = 1,0$, und am geringsten in Fall V, wenn $k' = 0,0001$ ist.

In dem ersten Fall (I), in dem die umstimmende Wirkung des Reizes am stärksten ist, ist nach einer genügend langen Einwirkung eines Reizes die Konzentration der R-Stoffe stets, selbst bei den schwächsten Reizen, vermindert. Ein solches reizbares System würde gegenüber allen Reizintensitäten, von den schwächsten bis zu den stärksten, nur vorübergehende Erregung zeigen, niemals in dauernd gesteigerte Tätigkeit verfallen.

In den übrigen Fällen (II—V) bewirken die schwächeren Reize eine Dauererregung, die stärkeren nach vorübergehender Erregung eine Abnahme der Konzentration der R-Stoffe unter den Wert ($y_0 = 91,0$) des Grundumsatzes.

Tabelle 2.

$$k = 1,0 \quad t = \infty \quad q_0 = 0,1; \quad r_0 = 0,1.$$

$J =$	I $k' = 1,0$ $y_\infty =$	II $k' = 0,1$ $y_\infty =$	III $k' = 0,01$ $y_\infty =$	IV $k' = 0,001$ $y_\infty =$	V $k' = 0,0001$ $y_\infty =$
0	91,0	91,0	91,0	91,0	91,0
1	83,0	152,0	166,0	166,0	166,0
2	77,0	193,0	225,0	230,0	231,0
5	62,5	250,0	353,0	375,0	376,0
10	47,8	262,0	479,0	520,0	525,0
20	32,2	226,0	566,0	662,0	680,0
50	16,5	140,0	560,0	795,0	838,0
100	9,05	82,5	455,0	830,0	900,0
500	1,95	19,3	164,0	660,0	935,0
$1 \cdot 10^3$	0,99	9,8	90,0	495,0	900,0
$5 \cdot 10^3$	—	—	19,5	165,0	665,0
$1 \cdot 10^4$	—	—	9,8	90,5	500,0
$5 \cdot 10^4$	—	—	—	19,5	166,0
$1 \cdot 10^5$	—	—	—	9,8	91,0

Je schwächer die umstimmende Wirkung ist, desto stärker muss der Reiz sein, der nach genügend langer Einwirkung die Konzentration der R-Stoffe gegenüber dem Zustande des Grundumsatzes vermindert.

So geben in Fall II alle Reize, die schwächer als etwa $J = 100$ sind eine Dauererregung, in Fall III alle Reize, in denen $J < 1000$, in Fall IV, wenn $J < 10000$, und in Fall V, wenn $J < 100000$ ist.

Die stärkste Dauererregung, d. h. den höchsten Wert von y_{∞} , erhalten wir in Fall II bei einer Reizintensität von etwa $J = 10$, in Fall III bei $J = 20$, in Fall IV für $J = 100$ und in Fall V für $J = 500$.

Wollten wir den Erfolg einer Reizung nur an ihrem Dauererfolge messen, so würden wir in den Fällen II—V finden, dass mit steigender Reizintensität zunächst der Reizerfolg wächst, dann ein Maximum erreicht, hierauf fällt und endlich nicht mehr in einer Steigerung der Konzentration der R-Stoffe zum Ausdruck kommt, sondern in einer Herabsetzung.

In übersichtlicher Weise veranschaulicht die Kurvenschar in Abb. 1 dieses Verhältnis. Die der Abszissenachse parallelen Linien G und H

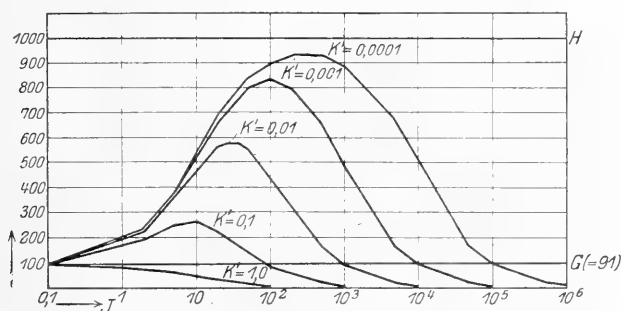


Abb. 1.

bedeuten die Höhe der Konzentration der R-Stoffe im Grundumsatz, d. h. für die Reizintensität $J = 0$ (Linie $G = 91$) und für die Reizintensität $J = \infty$ (Linie $H = 1000$) in dem Grenzfalle, dass der Reiz überhaupt keine Wirkung auf r hat, d. h. dass $k' = 0$ ist.

Je kleiner k' , d. h. je geringer die umstimmende Wirkung des Reizes ist, um so näher kommt der Wert der stärksten Dauererregung der Grösse H , und bei um so höherer Reizintensität wird diese grösste Höhe erreicht.

Eine vollständige Übersicht der Verhältnisse erfordert aber die Berechnung der Grösse y , die die Höhe der Erregung misst, für beliebige Zeiten. Für jeden der fünf Beispielfälle erhalten wir dann eine Kurvenschar, in der die Zeit als Abszisse und die Konzentration der R-Stoffe als Ordinate erscheint, und bei der jede einzelne Kurve die Verhältnisse für eine bestimmte Reizintensität darstellt.

In der folgenden Tab. 3 ist eine solche Rechnung durchgeführt, und zwar für den Fall I, in dem die Umstimmung am stärksten ist. Die

Ergebnisse zeigen alle wesentlichen Punkte, so dass eine Durchführung der Rechnung für die übrigen Beispielfälle nicht nötig erscheint.

Zunächst können wir die Zahlen der Tab. 3 in zwei Gruppen teilen. Die eine umfasst die Werte, die höher als 91 sind, d. h. höher als der Zahlenwert, durch den die Konzentration der R-Stoffe im Grundumsatz gemessen wird, die andere die Werte, die < 91 sind.

Die erste Gruppe bezeichnet die Fälle, in denen „Erregung“ durch die Reize stattfindet, die zweite die Fälle, in denen „Lähmung“ den Reizerfolg darstellt.

In unserem Beispielfalle bewirkt schon der schwache Reiz $J = 1,0$, wenn er lange genug einwirkt, eine Lähmung. Bei $t = 200$ ist der Wert von y kleiner als im Grundumsatz. Bei stärkeren Reizen wird die Zeit, während deren der Reiz erregend wirkt, immer kürzer.

Tabelle 3.

$q = 0,1(1 + J)$	$x_0 = 91$	$J = 1$	$c = 9,2$	$d = -44,66$
$r = 0,1[1 + J(1 - e^{-0,01t})]$	$y_0 = 91$	$J = 2$	$c = 18,3$	$d = -58,97$
		$J = 5$	$c = 45,6$	$d = -72,65$
		$J = 10$	$c = 91,1$	$d = -78,14$
		$J = 20$	$c = 182,1$	$d = -80,56$
		$J = 50$	$c = 445,1$	$d = -81,60$
		$J = 100$	$c = 890,1$	$d = -81,78$
		$J = 200$	$c = 1780$	$d = -81,95$
		$J = 500$	$c = 3560$	$d = -82,0$

t	$J=1$	$J=2$	$J=5$	$J=10$	$J=20$	$J=50$	$J=100$	$J=200$	$J=500$
0	91	91	91	91	91	91	91	91	91
1	99	104	117	134	156	163	146	118	88
2	104	115	140	165	189	191	164	134	81
5	116	139	182	220	240	205	145	86	37,8
10	130	162	209	234	218	140	83	45,5	19,2
20	140	164	193	185	147	84	48	25,9	10,7
50	126	129	154	105	75	40	22,2	11,8	4,84
100	102	103	125	68,5	50	25,9	14,2	7,6	3,1
200	90	83	70	54,0	37	18,9	10,4	5,4	2,25
∞	83	77	62,5	47,8	32,2	16,5	9,05	4,75	1,95

So wirkt $J = 10$ schon nach 100 Zeiteinheiten lähmend, $J = 20$ nach 50 Zeiteinheiten usw., bis wir schliesslich zu einem Reiz kommen, der schon nach einer Zeiteinheit den Wert von y herabsetzt, d. h. lähmend wirkt. In Tab. 3 ist der Reiz $J = 500$ ein solcher Reiz, der ohne vorherige Erregung lähmt.

Wir sehen hieraus, dass es reizbare Systeme geben kann, bei denen die Zeit der Erregung durch einen Reiz um so kürzer wird, je stärker der Reiz ist.

Hätten wir einen Beispielsfall durchgerechnet, bei dem die Umstimmung schwächer ist, zum Beispiel den Fall II oder III, so hätten wir für die schwachen Reize Dauererregung bekommen und erst für stärkere eine zeitliche Begrenzung der erregenden Wirkung.

Der zweite Punkt, den Tab. 3 erläutert, ist die Stärke der Erregung. Für jede Intensität ist der höchste Wert, den y unter ihrer Wirkung annimmt, fett gedruckt. Wie man sieht, nimmt die Stärke der Erregung zunächst mit steigender Reizintensität zu. Bei der Reizstärke $J = 1$ ist der höchste Wert von $y = 140$, bei $J = 5$ ist er 209, bei $J = 20$ hat er 240 erreicht. Wächst nun aber die Reizstärke weiter, so steigt der Wert von y nicht mehr, sondern fällt wieder. So entspricht der Reizstärke $J = 50$ als höchster Wert nur $y = 205$, der Reizstärke 100 nur $y = 164$, d. h. dieselbe Erregungsstärke, die wir auch bei $J = 2$ erhalten.

Es ist also zu erwarten, dass es reizbare Systeme gibt, bei denen die Reizwirkung bei schwachen Reizen mit wachsender Reizstärke zunimmt, dagegen bei starken Reizen mit wachsender Reizstärke abnimmt, so dass es eine Reizintensität gibt, bei der die Erregung ein Maximum erreicht.

Wir sehen in Tab. 3, dass der Reiz $J = 2$ und der Reiz $J = 100$ den Wert von y höchstens auf 164 bringen. Die beiden Reize sind also in bezug auf ihre stärkste erregende Wirkung einander gleich; sie unterscheiden sich aber dadurch, dass bei der Reizstärke 2 die Einwirkung 20 Zeiteinheiten lang erfolgen muss, damit $y = 164$ wird, während für $J = 100$ dieser Erfolg schon nach 2 Zeiteinheiten erreicht ist. Die „Reizmenge“ beträgt im ersten Falle 40, im zweiten 200.

Vergleichen wir die Erfolge verschieden starker Reize, die gleich lange auf das reizbare System einwirken, so sehen wir, dass die stärkeren Reize in derselben Zeit zuerst eine stärkere Erregung bewirken als die schwächeren, dass dann aber bei noch weiter wachsenden Reizstärken die Werte von y , durch die wir die Erregung messen, wieder kleiner werden.

Den höchsten Wert von y , der in unserem Beispielsfall $y = 240$ ist, erreichen wir nur, wenn ein Reiz von bestimmter Stärke ($J = 20$) während einer bestimmten Zeit ($t = 5$) einwirkt; alle anderen Kombinationen von Reizintensitäten und Zeiten geben geringere Erfolge. Wir können hiernach der Reizmenge, wie man das Produkt von Reizintensität und Reizzeit genannt hat, keine bestimmende Bedeutung für die Grösse des Reizerfolges beimessen.

3. Die Besonderheiten der chemischen Reize.

Wir haben bisher als einfachsten Beispielsfall den Fall einer Reizung betrachtet, bei der die Reizintensität im Beginn der Reizung sofort

mit voller Intensität auf alle Teile des reizbaren Gebildes einwirkt und mit unveränderter Intensität dauernd weiter wirkt. Dieser Fall ist für die chemischen Reize kaum zu verwirklichen.

Im allgemeinen steht ja die Oberflächenschicht des Reizraumes nicht in unmittelbarer Berührung mit dem Medium, in dem der Stoff gelöst ist, der als chemischer Reiz wirkt, sondern ist von ihm durch eine Membran getrennt, die an dem Reizvorgang keinen tätigen Anteil nimmt. Wird an der Aussenseite dieser Membran eine gewisse Konzentration des wirksamen Stoffes erzeugt, so dauert es eine bestimmte Zeit, bis die ersten Spuren des Stoffes die Membran durchdrungen und die lebende Oberflächenschicht des Reizraumes erreicht haben, und es dauert eine längere Zeit, bis sich ein stationärer Zustand ausgebildet hat, in dem in der Zeiteinheit stets die gleiche Menge der als Reiz wirkenden Verbindungen in das reizbare Gebilde eintritt. Der Reiz schwillt also innerhalb einer gewissen Zeit, die nicht vernachlässigt werden darf, an und erreicht dann erst seinen vollen Wert.

Aber auch wenn wir von dieser Verwicklung absehen, die dadurch entsteht, dass eine Membran, die am Vorgang der Reizung selber unbeteiligt ist, das eigentliche reizbare Gebilde umhüllt, und wenn wir uns vorstellen, dass im Beginn der Reizung sogleich die volle wirksame Konzentration an der Oberflächenschicht des Reizraumes herrschte, ergeben sich besondere Möglichkeiten für die Art der chemischen Reizung.

Im Augenblick des Reizbeginns wird ja nur die Oberflächenschicht von dem chemischen Reiz getroffen; erst später dringt der chemische Reiz ins Innere des Reizraums, wo er auf die Geschwindigkeit der chemischen Umsetzung der S-Stoffe in die R-Stoffe wirken kann.

Im einfachsten Falle erreicht die Konzentration der Stoffe, die als chemische Reize wirken, nach einer gewissen Zeit im Reizraum praktisch denselben Wert wie ausserhalb. In diesem Falle hätten wir nur einen Zeitabschnitt, in dem der Reiz noch keine bzw. nur eine geringe Wirkung auf die Grösse q , dagegen schon seine volle Wirkung auf die Oberflächenschicht, auf die Grösse r entfalten kann.

Es ist aber noch an eine weitere Möglichkeit zu denken: Wir können uns die Beschleunigung, die der Stoff X auf die Umwandlung der S-Stoffe in R-Stoffe ausübt, so vorstellen, dass er eine Zwischenreaktion bildet, bei der eine Verbindung entsteht, und können uns vorstellen, dass diese den Reizraum verlässt. In einem solchen Falle wird die Konzentration des chemischen Reizes im Reizraum nie so gross wie an der Oberfläche des Reizraumes, und die Reizung verläuft so, als ob auf den Wert r eine stärkere Reizintensität einwirkte als auf den Wert q .

Es kann aber auch dazu kommen, dass die Konzentration der als Reiz wirkenden Verbindungen im Reizraume grösser wird als an seiner Oberfläche, wenn sie sich zum Beispiel infolge besonderer Löslichkeitsverhältnisse der wirksamen Stoffe in der Substanz des Reizraums stärker anhäufen.

Jedenfalls sind die Möglichkeiten, die sich für chemische Reizungen ergeben, stets dadurch besonders mannigfaltig, dass die Wirkungen auf den Diffusionskoeffizienten (r) und die Reaktionskonstante q (und ebenso p) weder gleichzeitig einsetzen noch stets als Funktion der gleichen Konzentration des wirksamen Stoffes, d. h. als Funktion derselben Reizintensität J , erscheinen.

Am auffälligsten muss die Wirkung dieser Verhältnisse hervortreten, wenn die Veränderung von r früher einsetzt als die auf q , oder wenn r dauernd unter der Wirkung einer höheren Reizintensität steht als q . Die schematische Abb. 2

verdeutlicht die Erscheinungen, die dann hervortreten müssen. Schwache Reize müssen allein auf r wirken und daher den Wert von y_0 unter den Betrag hinabdrücken, den er im ungeretzten Zustande hatte (y_0). Erst bei einer gewissen Reizstärke wird wieder der Wert y_0 erreicht und bei weiter steigender Reizintensität überschritten. Wenn eine Steigerung von y über y_0 als Erregung zum Ausdruck kommt, so muss die Herabsetzung von y unter y_0 als das Gegenteil in die Erscheinung treten. Es wäre damit ein Verständnis für die hemmende Wirkung schwacher Reize gewonnen, wovon noch genauer die Rede sein soll.

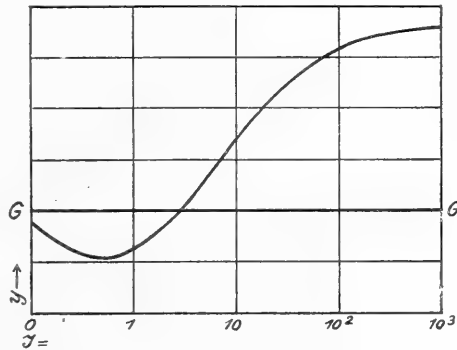


Abb. 2.

Ein Sonderfall, in dem die Konzentration, die auf q und r einwirkt, dauernd verschieden ist, verdient besondere Beachtung und sei genauer durchgerechnet, da er häufig vorkommt. Wir müssen an die Möglichkeit denken, dass der Stoff, der als chemischer Reiz wirkt, im Reizraume in irgendeiner Weise in eine unwirksame Form übergeführt wird, so dass als Reiz immer nur der unveränderte Anteil für die Beschleunigung (oder Verlangsamung) der Umwandlung der S-Stoffe in die R-Stoffe in Betracht kommt, während auf die Oberflächenschicht, auf den Diffusionskoeffizienten r , die volle, ausserhalb des Reizraums bestehende Konzentration zur Wirkung kommt.

Über die Art der Umwandlung im Reizraume brauchen wir keine ins einzelne gehende Annahme zu machen. Sie könnte in einer Neutralisation (bei Säuren oder Basen), in einer Oxydation, einer Paarung usw. bestehen.

Wir brauchen zur theoretischen Behandlung der Frage, wie eine solche Umwandlung in eine unwirksame Form wirken muss, nur die Annahme zu machen, dass die Geschwindigkeit der Umwandlung in jedem Augenblick proportional der Konzentration des wirksamen Anteils des Stoffes im Reizraum ist, und können dann die Konzentration des Stoffes im Innern des Reizraums als Funktion der Konzentration angeben, die der Stoff ausserhalb des Reizraums hat.

Die Aufgabe ist formal gleich der Aufgabe, die bei der Besprechung des Grundmodells der Reizvorgänge¹⁾ schon gelöst wurde. Wir brauchen nur die Vorgänge, die am oberen Gefäss ablaufen, zu betrachten.

Wir hatten ein Gefäss von der Höhe a , in dem sich bis zur Höhe x Wasser befindet. Der Wasserzufluss ist so geregelt, dass er nur auf der Strecke $(a-x)$ erfolgt. Seine Grösse ist proportional dieser Strecke $(a-x)$ und einem Faktor p , der die Grösse des Zuflusses pro Einheit der Strecke misst. Am Boden des Gefässes befindet sich ein Loch, durch das das Wasser ausfliesst, und der Ausfluss ist proportional der Höhe der Wassersäule x und dem Faktor q , der von der Grösse des Loches abhängig ist.

Jetzt ist p proportional der Konzentration zu setzen, die der Stoff ausserhalb des Reizraums hat. Wir nennen sie C . Die Grösse x bedeutet die jeweilige Konzentration des wirksamen Stoffes im Reizraume, die wir C' nennen wollen. Der Faktor q misst die Geschwindigkeit, mit der die Umwandlung des wirksamen Stoffes in die unwirksame Form erfolgt; wir wollen ihn hier s nennen. Wie früher gezeigt wurde, ist

$$x = \frac{a \cdot p + c \cdot e^{-(p+q)t}}{p + q}.$$

Bei Berechnung der Integrationskonstante ist $x_0 = 0$ zu setzen, solange es sich um eine Reizung handelt, die ein Element trifft, das bisher nicht unter der Wirkung dieser Reizart stand, so dass $c = -a \cdot p$ ist.

Es genügt vorläufig, die Konzentration C' für den stationären Zustand zu kennen, der erreicht wird, wenn $t = \infty$ ist.

$$\text{Es ist dann } x = \frac{a \cdot p}{p + q}.$$

Die Grösse a ist gleich der Konzentration C . Da $x = C'$ und $p = C$ ist (siehe oben), so erhalten wir die Gleichung:

$$C' = \frac{C^2}{C + s}.$$

1) Siehe dieses Archiv Bd. 171 S. 208ff. 1918.

Die folgende Tab. 4 zeigt, welche Werte die Konzentration innerhalb des reizbaren Elementes hat, wenn s die Zahlenwerte 1, 10, 100 und 1000 annimmt. Sie erreicht den halben Wert der Konzentration, die aussen herrscht, wenn $C = s$ ist, denn dann ist $C' = \frac{C^2}{2C} = \frac{C}{2}$.

Tabelle 4.

Zahlenwert des Ausdrucks $C' = \frac{C^2}{C+s}$.

$C =$	$s = 1,0$ $C' =$	$s = 10$ $C' =$	$s = 100$ $C' =$	$s = 1000$ $C' =$
0,1	0,0091	0,00099	0,0000999	—
1,0	0,5	0,091	0,0099	—
2,0	1,33	0,333	0,0394	—
5,0	4,18	1,67	0,238	0,025
10,0	9,1	5,0	0,91	0,099
20,0	19	13,3	3,33	0,393
50,0	49	41,8	16,6	2,38
100,0	99	91,0	50,0	9,1
200,0	199,5	190	133	33,3
500,0	—	490	418	166
1000,0	—	990	910	500

Ein Zahlenbeispiel mag zeigen, welche Folgen es für die Wirkung eines Reizes haben kann, wenn der Stoff, der als Reiz wirkt, im Innern des Reizraumes in eine unwirksame Form umgewandelt wird.

Wir wollen wieder nur den Erfolg einer Dauerreizung für $t = \infty$ untersuchen. Es ist dann $y = \frac{100q}{r(1+q)}$.

$$\begin{aligned} \text{Es sei } q &= 0,1(1+C') \\ r &= 0,1(1+0,1C). \end{aligned}$$

Der Gleichförmigkeit wegen wollen wir für C und C' auch hier J und J' setzen, da die Konzentrationen ja die Reizintensitäten bedeuten.

Es ist dann $J' = \frac{J^2}{J+s}$, und für q und r erhalten wir die Gleichungen

$$\begin{aligned} q &= 0,1 \left[1 + \frac{J^2}{J+s} \right] \\ r &= 0,1 [1 + 0,1J]. \end{aligned}$$

Wird $s = 0$, so haben wir den einfachen Fall, in dem der Stoff im Reizraume nicht in eine unwirksame Form übergeführt wird. Lassen wir s nacheinander die Werte 10, 100, 1000 annehmen, so erhalten wir Einblick in den Einfluss, den die immer rascher erfolgende Verarbeitung des Reizstoffes im Reizraume hat.

In Abb. 3 sind die Reizstärken, d. h. die Konzentrationen ausserhalb des Reizraumes, in logarithmischem Maassstabe als Abszissen, die

Werte von y_{∞} in linearem Maassstabe als Ordinaten aufgetragen. Die Linie G bedeutet die Konzentration der R-Stoffe im Grundumsatz. Die Kurven, die mit $s = 0$, $s = 10$ usw. bezeichnet sind, lassen leicht erkennen, in welcher Weise sich die Reizerfolge unterscheiden, wenn die reizbaren Systeme nur darin voneinander verschieden sind, dass der Stoff, der als Reiz wirkt, in ihnen mit verschiedener Geschwindigkeit verarbeitet, und zwar unwirksam gemacht, wird.

Während unter der Wirkung von Reizen in dem System, in dem $s = 0$ ist, d. h. in dem der Stoff, der die Reizung bewirkt, nicht umgesetzt wird, y bei schwachen Reizen stets wächst, haben wir für

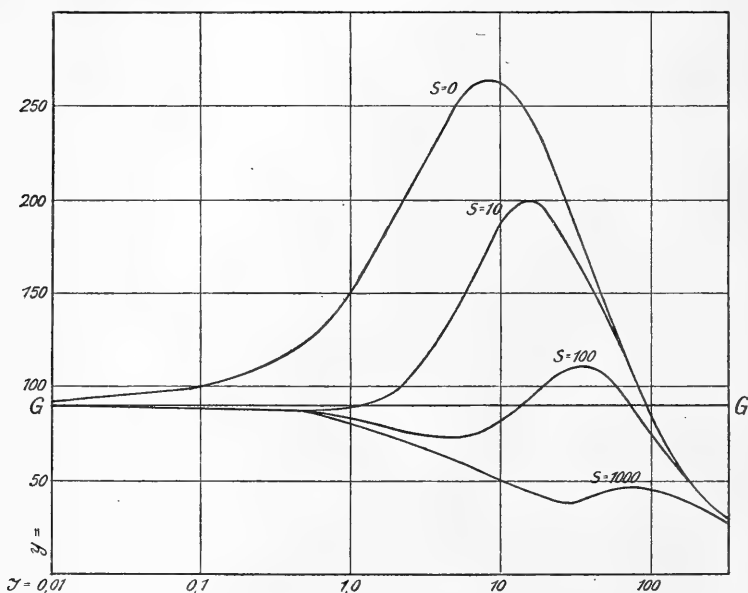


Abb. 3.

$s = 10$ oder 100 usw. bei schwachen Reizen eine Abnahme von y . Für eine Reizintensität $J = 1,0$, die bei $s = 0$ schon eine starke Zunahme von y bewirkt (starke Erregung), hat in dem Falle, wo $s = 10$ ist, y noch einen etwas geringeren Wert als im Grundumsatz (schwache Hemmung oder gar keine Wirkung), für $s = 100$ einen deutlich geringeren Wert (deutliche Hemmung). Ist $s = 100$, so bewirkt ein Reiz $J = 5,0$ sehr starke Hemmung, und $J = 10$ hemmt auch noch, während dasselbe System für $s = 0$ bei dieser Reizintensität in maximale Erregung geraten würde.

Wird s noch grösser, zum Beispiel $s = 1000$, so bekommen wir bei allen Reizintensitäten immer nur eine Abnahme von y unter y_0 , d. h. unter den Wert, den es im Grundumsatz hat.

Hiermit sind aber die Verwicklungen, auf die man bei chemischen Reizen gefasst sein muss, noch nicht erschöpft.

Wir hatten bisher die Wirkung einer bestimmten Reizintensität J auf r als proportional der Intensität des Reizes angesehen.

Wenn irgendein chemisch wirksamer Stoff auf die Oberfläche eines Körpers wirkt, so kommen häufig Erscheinungen zur Beobachtung, die wir als Adsorption bezeichnen. Es liegt sehr nahe, sich vorzustellen, dass die Stoffe, die als chemische Reize auf die Oberflächenschicht des Reizraumes wirken, an dieser Oberfläche adsorbiert werden. In diesem Falle würde die Grösse der Veränderung der Oberflächenschicht, die in der Zunahme des Diffusionskoeffizienten zum Ausdruck kommt, nicht mehr der Reizintensität J proportional sein, sondern einer gebrochenen Potenz von J , wie wir dies für die Adsorption kennen. Dem Gesetz der Adsorption entsprechend würden wir die Veränderung von r proportional $k \cdot J^b$ setzen, wobei nach den bisherigen Erfahrungen über Adsorption b zwischen 0,2 und 0,7 liegen würde.

Wir hätten also für r die Gleichung:

$$r = r_0 [1 + k' \cdot J^b (1 - e^{-k'' t})].$$

Diese Besonderheiten der chemischen Reize gewinnen für eine Theorie der Reizvorgänge höchste Bedeutung durch die überragende Rolle, die chemische Reize bei der Einwirkung lebender Systeme aufeinander spielen.

Gleichviel welcher Art die Reize sind, die auf die peripheren Sinneselemente einwirken, stets besteht der Reizerfolg darin, dass die Konzentration bestimmter wirksamer Stoffe in diesen peripheren Elementen durch die Reize verändert wird. Jede Reizart wird durch die aufnehmenden Teile der Sinneszellen in eine chemische Zustandsänderung, eine Konzentrationsänderung, übertragen. Diese Konzentrationsänderung der unmittelbar getroffenen Teile der Sinneszellen stellt den Reiz dar, der auf die weiteren Zellen oder Zellteile wirkt, die mittelbar durch die Reize verändert werden. Alle diese Reize, durch die sich die verschiedenen Zellstationen einer Zellkette, zum Beispiel einer Neuronenkette, beeinflussen, sind chemische Reize. Die Veränderung lebender Systeme durch chemische Reize stellt den allgemeinen Fall der Theorie der Reizvorgänge dar, demgegenüber die Wirkung von Lichtreizen, Temperaturreizen, mechanischen Reizen, so wichtig sie sind, doch als die Spezialfälle erscheinen.

Auch die Reizung lebender Systeme durch elektrische Reize erscheint nur als ein Sonderfall chemischer Reizung. Alle lebenden Gebilde sind Leiter zweiter Ordnung, d. h. sie leiten die Elektrizität nur unter Stoffverschiebungen. Geht ein elektrischer Strom durch ein lebendes Gebilde hindurch, so finden in der durchströmten Strecke Stoffwanderungen statt; es entstehen Konzentrationsänderungen gegenüber dem ungereizten

Zustände (dem Zustande des Grundumsatzes), und diese Konzentrationsänderungen sind es, die die Geschwindigkeit der Vorgänge des Stoffumsatzes und Stoffaustausches verändern, d. h. die die Reizwirkung des elektrischen Stromes hervorbringen. Die chemische Reizung, die mit Hilfe des elektrischen Stromes bewerkstelligt wird, bietet einige Besonderheiten. Die als Reiz wirksamen Konzentrationsänderungen entstehen an dem Ort, an dem sie ihre Reizwirkung entfalten; es ist nicht wie bei anderen chemischen Reizen, bei denen der wirksame Stoff häufig erst eine Membran durchdringen muss, bevor er nur zur Oberfläche des reizbaren Elementes gelangt. Die Konzentrationsänderung, die der elektrische Strom bewirkt, schwillt sehr rasch zu ihrem vollen Betrage an und verschwindet wieder, sobald der Strom unterbrochen wird.

Wir haben also in dem elektrischen Strom ein Mittel, eine chemische Reizung zeitlich genau zu begrenzen, was sonst mit gewöhnlichen chemischen Reizen nicht möglich ist.

Wenn wir im folgenden an Beispielfällen die Besonderheiten chemischer Reizwirkungen zeigen, so sind diese zum Teil auch bei elektrischen Reizungen zu erwarten und ferner bei Wirkungen, bei denen verschiedene Zellstationen eines Nervensystems aufeinander einwirken.

4. Zahlenbeispiele für chemische Reize.

Um die Besonderheiten zu zeigen, die sich bei chemischen Reizen ergeben, wollen wir wieder ein Zahlenbeispiel durchrechnen.

Für die Abhängigkeit der Grösse q von der Reizintensität J wollen wir wie bisher setzen:

$$q = 0,1 (1 + 0,1 J).$$

Für r wählen wir die Abhängigkeit von J , die sich unter der Annahme einer Adsorptionsverbindung ergibt, und setzen als Beispiel:

$$r = 0,1 [1 + J^{0,25} (1 - e^{-0,1 t})].$$

Die Grössen x und y sind wie immer:

$$x = \frac{100 + c \cdot e^{-(1+q)t}}{1 + q},$$

$$y = \frac{q}{r(1+q)} \left(100 + \frac{c \cdot r \cdot e^{-(1+q)t}}{r-1-q} + d \cdot e^{-rt} \right).$$

Zunächst wollen wir wieder untersuchen, welche Werte x und y bei verschiedenen Reizintensitäten annehmen, wenn $t = \infty$ wird. Es

$$\text{ist dann } x_{\infty} = \frac{100}{1 + q},$$

$$y_{\infty} = \frac{100 q}{r(1 + q)}.$$

Die umstehende Tab. 5 gibt die Resultate der Rechnung für eine grössere Reihe von Reizintensitäten, und Abb. 4 zeigt anschaulich, wie sich die Grösse y ändert, wenn Reize verschiedener Intensität dauernd auf ein solches reizbares System einwirken.

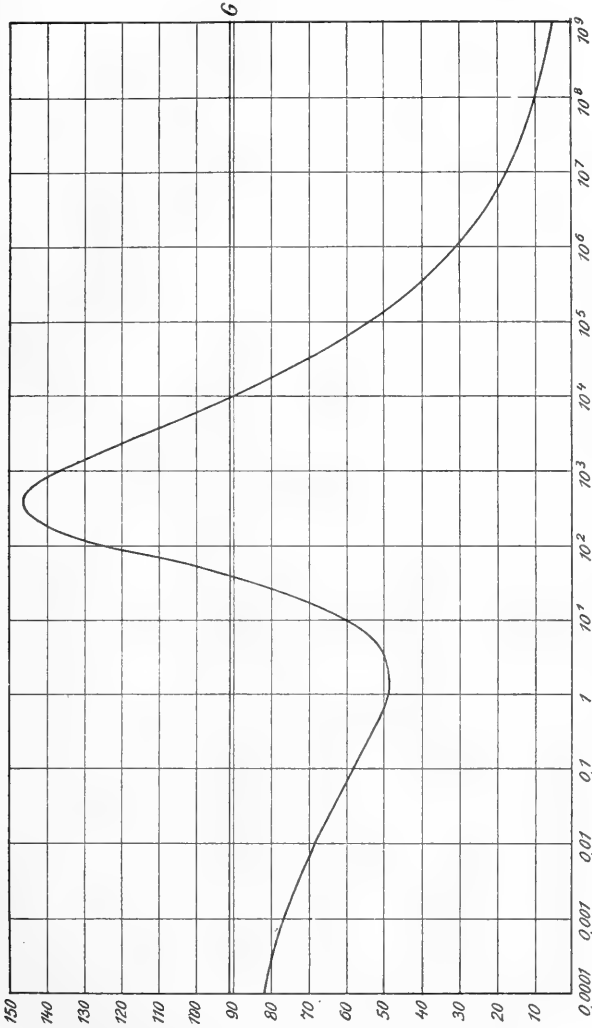


Abb. 4.

Für alle Reize, die schwächer sind als $J = 36$, nimmt y Werte an, die kleiner sind als $y = 91$, d. h. kleiner als der Wert von y im Grundumsatz. Am stärksten setzt ein Reiz $J = 1,0$ den Wert von y herab, nämlich auf $49,5$.

Unter der dauernden Wirkung eines Reizes von der Intensität

Tabelle 5.

Reizintensität $J =$	$y_{\infty} =$	$x_{\infty} =$
0,0000	91	91
0,0001	82	—
0,001	77	—
0,01	68,5	—
0,1	58,5	—
1,0	49,5	90
5,0	52	87
10	60	83
20	74	77
50	102	62,5
100	126	47,7
200	142	32,2
300	146	24,4
400	146	19,6
500	145	16,2
600	144	14,2
700	142	12,4
1000	137	9,0
10^4	90	0,99
10^5	53	0,099
10^6	30,8	0,0099
10^7	17,5	0,00099

$y = 36$ wird y ebenso gross wie im Grundumsatz, d. h. ebenso gross, als ob gar kein Reiz einwirkte.

Stärkere Reize lassen den Wert von y steigen, und zwar zunächst um so mehr, je stärker der Reiz ist, bis für $J = 360$ der höchste Wert von y mit 147 erreicht ist. Steigt die Reizintensität noch weiter, so sinkt der Wert von y wieder. Für $J = 1000$ ist er nur noch 137.

Schliesslich nimmt unter der Dauerwirkung eines Reizes $J = 9500$ die Konzentration der R-Stoffe (y) wieder den Wert an wie im Grundumsatz, und bei noch stärkeren Reizen sinkt y unter den Wert, den es im Grundumsatz hat. So wird, wenn der Reiz $J = 100000$ dauernd einwirkt, $y = 53$, für $J = 10^6$ $y = 30,8$, usw.

Es gibt also für ein solches reizbares System drei Reizintensitäten, unter deren Dauerwirkung $y = 91$ wird, nämlich die Werte $J = 0$, $J = 36$ und $J = 9500$.

Eine dauernde Zunahme der Konzentration der R-Stoffe, d. h. eine Dauererregung, findet unter der Wirkung von Dauerreizen nur statt, wenn die Reizintensitäten > 36 und < 9500 sind.

Alle Reize, die schwächer als 36 und stärker als 9500 sind, setzen y auf Werte herab, die geringer sind als der Wert von y im Grundumsatz. Bedeutet eine Zunahme von y über den Wert im Grundumsatz eine Erregung, so bedeutet eine Abnahme unter diesen Wert das Gegenteil der Erregung.

Wir wollen die Herabsetzung von y unter den Wert, den y im Grundumsatz hat, als „Hemmung“ bezeichnen, wenn sie durch schwache, als „Lähmung“, wenn sie durch starke Reize bewirkt wird.

An unserem reizbaren System würden also Dauerreize, die schwächer als $J = 36$ sind, „Hemmung“ bewirken, und zwar würde die stärkste Hemmung durch den Reiz $J = 1$ bewirkt werden.

Reize, die stärker als 9500 sind, würden bei dauernder Einwirkung lähmen, und zwar um so mehr, je stärker sie sind.

Um einen vollständigen Überblick über die Reizantwortungen unseres Systems zu bekommen, müssen wir nun noch den zeitlichen Verlauf seiner Änderungen verfolgen.

In Tab. 6 sind die nötigen Zahlen berechnet; Abb. 5 gibt die bildliche Darstellung der Verhältnisse.

Tabelle 6.

$$q = 0,1 (1 + 0,1 J); r = 0,1 [1 + J^{0,25} (1 - e^{-0,1 t})].$$

$t = 0$	$J = 1$	$J = 10$	$J = 15$	$J = 20$	$J = 40$	$J = 100$	$J = 500$	$J = 1000$	$J = 10^4$	$J = 10^5$	$J = 10^6$	$J = 10^7$
0	91	91	91	91	91	91	91	91	91	91	91	91
1	90	86	87	97	99	123	165	175	168	136	108	87
2	78	82	88	98	108	151	206	207	188	178	117	83
5	66,3	79	87	97	123	181	233	235	184	122	74	42,5
10	60,2	74	84	94	122	177	206	199	135	82	47,8	27,5
20	53,0	65,5	74	80	104	148	163	155	103	61	35,2	20,3
50	49,5	60,0	66	74	94	126	145	137	90	53	30,8	17,5
∞	49,5	60,0	66	74	94	126	145	137	90	53	30,8	17,5

Zunächst können wir wieder die Fälle, in denen $y > 91$ ist, von denen trennen, in denen $y < 91$ ist. Wie die Tab. 6 leicht erkennen lässt, haben wir zwei Gebiete, in denen $y < 91$ wird, also Hemmung bzw. Lähmung als Reizerfolg erscheint.

Die schwächsten Reize — in der Tab. 6 bis zur Intensität $J = 15$ — geben nur Hemmung, die um so stärker wird, je länger die Reize einwirken.

Etwas stärkere Reize — in der Tab. 6 der Reiz $J = 20$ — erregen bei kurzdauernder Wirkung, während sie bei längerer Einwirkung zur Hemmung führen. Für den Reiz $J = 20$ erreicht die erregende Wirkung nach zwei Zeiteinheiten ihren Höhepunkt und hört auf, wenn der Reiz etwa 15 Zeiteinheiten eingewirkt hat.

Nun folgen Reizstärken — in der Tab. 6 von $J = 40$ bis $J = 1000$ —, die nur Erregung hervorrufen, gleichviel, wie lange sie einwirken.

Die Stärke der Erregung hängt dabei von der Dauer und Stärke der Einwirkung des Reizes ab. Die stärkste Erregung tritt in diesem Beispielfall für die durchgerechneten Reizintensitäten etwa bei $t = 5$ ein. Wirken die Reize länger, so nimmt die Reizwirkung wieder ab.

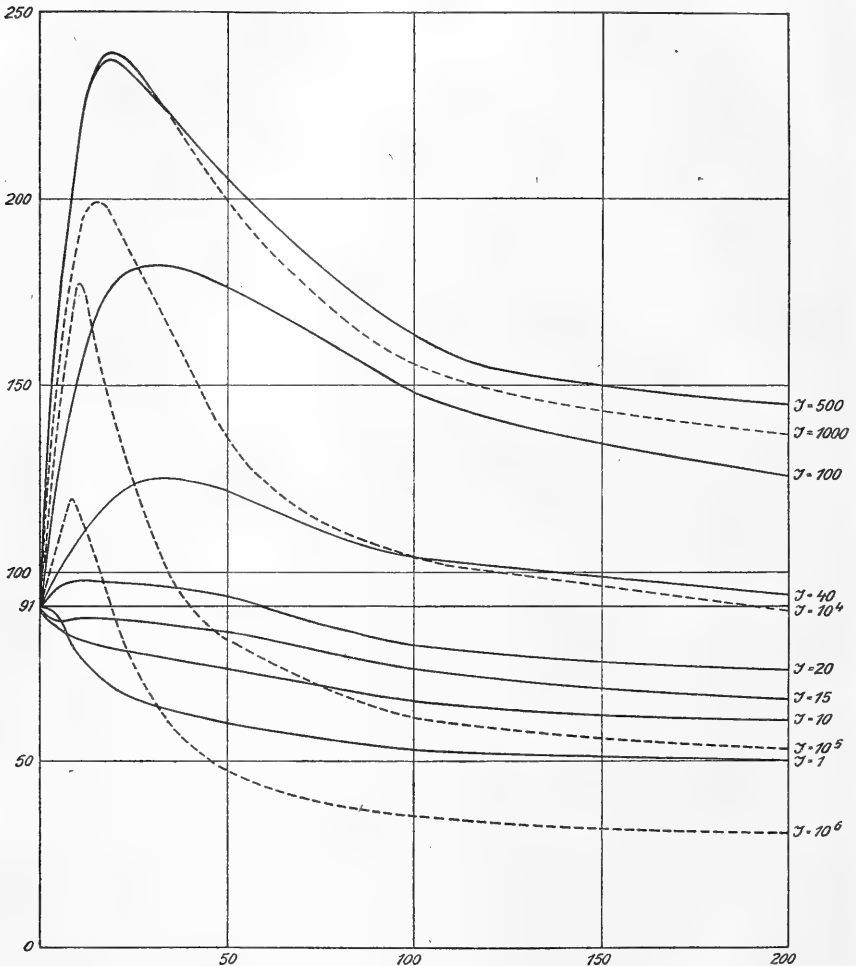


Abb. 5.

Die stärkste Erregung, in die das System überhaupt geraten kann, ist gemessen durch die Zahl 235 für y und wird erreicht, wenn ein Reiz von der Stärke 1000 fünf Zeiteinheiten lang einwirkt.

Werden die Reizintensitäten noch weiter gesteigert, so folgt auf eine anfängliche Erregung bei langer Einwirkung der Reize eine

Lähmung. Die stärkste Erregung wird im Bereich dieser Reizstärken — in der Tab. 6 die Intensitäten $J = 10^4$ bis $J = 10^7$ — immer schwächer mit wachsender Reizstärke, und tritt nach immer kürzerer Wirkungsdauer ein, bis wir schliesslich zu Reizen von solcher Stärke gelangen — $J = 10^7$ —, dass sie schon in der ersten Zeiteinheit den Wert von y verkleinern, d. h. ohne Erregung lähmen. In Abb. 5 sind die Kurven, die die abnehmende Wirkung starker Reize darstellen, gestrichelt eingezeichnet. Man sieht zum Beispiel, dass für eine Intensität von 1000 die Erregung zuerst stärker ist, als für $J = 500$, aber schon nach wenigen Zeiteinheiten schwächer wird. Für die Intensitäten, die > 1000 sind, bleibt die Erregungsgrösse von Anfang an hinter den Werten für die schwächeren Reize zurück.

5. Anwendungen.

Wenn wir Umschau halten, ob Beobachtungen bekannt sind, die dem Verständnis näher gerückt werden, wenn wir auf sie die theoretischen Anschauungen anwenden, die in den vorigen Abschnitten entwickelt wurden, so finden wir reiche Ausbeute.

Wofür die Theorie das Verständnis eröffnet hat, das ist die Tatsache, dass dieselbe Reizart, je nach der Stärke und Dauer ihrer Einwirkung, an demselben reizbaren System entgegengesetzte Erfolge hervorrufen kann.

Wir sahen ja, dass der Wert von y , die Konzentration der Erregungsstoffe im Reizraume, unter der Wirkung von Reizen nicht nur grösser, sondern auch kleiner werden kann, als er im ungereizten Zustande war.

Kommt die Zunahme von y in einer Erregung zum Ausdruck, so bedeutet die Abnahme das Gegenteil der Erregung. Wir kennen zwei Zustände, die wir als „Gegenteil“ der Erregung betrachten können, die Hemmung und die Lähmung. Ein Versuch, diese beiden Zustände theoretisch zu trennen, wird später gemacht werden.

Da wir in den Reaktionen der ganzen Organismen häufig nur einen abgeleiteten Erfolg der Veränderung der Konzentration der Erregungsstoffe sehen, kann es vorkommen, dass wir eine Herabsetzung, eine Verlangsamung, einer Lebenstätigkeit beobachten, wenn y zunimmt, dagegen bei abnehmendem y eine Steigerung, eine Beschleunigung.

Betrachten wir als Beispiel die Erscheinungen der Lichtwendigkeit der Pflanzen.

Krümmt sich ein wachsender Pflanzenteil unter der Wirkung mässiger einseitiger Belichtung nach der Lichtquelle hin, so kommt das dadurch zustande, dass das Wachstum auf der Seite, die der Lichtquelle zugewandt ist, gehemmt wird. Wir denken uns, dass die Konzentration von „Erregungsstoffen“ auf der belichteten Seite höher

ist, als sie im Dunkeln war, und auch höher als auf der Seite, die der Lichtquelle abgewendet ist. Um die Erscheinungen erklären zu können, müssen wir also annehmen, dass das Wachstum durch die „Erregungsstoffe“ verlangsamt wird, um so mehr, je höher ihre Konzentration (je grösser y) ist. Mit dieser Annahme erklären sich nun in der Tat die Erscheinungen der Lichtwendigkeit und auch die Bewegungen, die, zum Beispiel von Blüten, bei allseitiger Belichtung von gleicher Stärke ausgeführt werden, die sogenannten Photonastien.

Die schwächsten wirksamen Lichtintensitäten rufen bei den meisten Pflanzen, die überhaupt lichtwendig sind, eine Krümmung zum Licht hin hervor, eine positiv phototropische Reaktion. Ebenso regelmässig bewirken starke Lichtintensitäten eine Abwendung von der Lichtquelle, eine negativ phototropische Reaktion. Bei welcher Lichtintensität bzw. bei welcher Einwirkungsdauer einer gewissen Lichtintensität die Umkehr der Reaktion erfolgt, hängt von der Besonderheit des einzelnen Versuchsobjektes ab. So sind zum Beispiel die Wurzeln nur gegen ganz schwache Lichtintensitäten lichtzuwendig, schon gegen mittlere Lichtstärken stets lichtabwendig.

Theoretisch betrachtet, ist für die Umkehr der Reaktion maassgebend das Verhältnis der Lichtwirkung auf die chemischen Umsetzungen zu der Lichtwirkung auf die Schicht mit Membraneigenschaft, die den Stoffaustausch regelt, d. h. das Verhältnis der erregenden Wirkung im engeren Sinne, zu der umstimmenden Wirkung. Die negative Reaktion, die Krümmung vom Lichte fort, kommt ja erst dann zustande, wenn das Wachstum auf der Lichtseite stärker wird als auf der dem Licht abgewandten, schwächer beleuchteten. Wenn die negative Reaktion eintritt, so ist das also ein Ausdruck dafür, dass unter der Wirkung eines stärkeren Reizes y kleiner geworden ist als unter der Wirkung eines schwächeren.

Die Beobachtung, dass ein stärkerer Reiz eine schwächere Wirkung ausüben kann als ein schwächerer, ist eine der bezeichnendsten im Bereich der Wirkung von Reizen auf lebende Systeme. Ihre Erklärung ergibt sich unmittelbar aus der Theorie. Es ist ja nur der Anfang des Weges, der zu einem Zustande führt, bei dem ein starker Reiz ebenso wirkt, als ob gar keine Reizung stattfände.

In deutlichster Weise zeigen einige Vorgänge bei Blüten die Umkehrung der Reizwirkung. Bei *Tragopogon* (Bocksbart) und *Calendula* (Ringelblume) sind die Blüten in der Nacht geschlossen. Sie öffnen sich am Morgen, und zwar an hellen Tagen früher als an trüben, schliessen sich aber schon im Laufe des Vormittags wieder. Die Zeit, während deren sie geöffnet sind, ist bei starker Belichtung kürzer

als in gedämpftem Licht. Sehr intensives Licht veranlasst völlig geöffnete Blüten von *Calendula* zu einer Schliessbewegung.

Auch bei konstant erhaltener Lichtstärke folgt auf eine Öffnung der Blüte bei Dauereinwirkung des Lichts die Schliessung.

Hier haben wir ausgezeichnete Beispiele dafür, dass ein starker Reiz, oder sogar ein mittelstarker, wenn er lange einwirkt, denselben Zustand herbeiführt wie die Abwesenheit des Reizes. Im Dunkeln und in starkem oder dauerndem Licht schliessen sich die Blüten; nur als „Übergangsreiz“ bewirkt das Licht die Öffnung der Blüten.

Auch bei einigen Blättern ruft sehr intensives Licht Erscheinungen hervor, die unter dem Namen „Tagesschlaf“ bekannt sind. Zuweilen, zum Beispiel bei *Oxalis* (Sauerklee), gleicht die Stellung, die die Blätter dabei annehmen, durchaus der Nachtstellung. Also auch hier ruft intensives Licht den gleichen Erfolg hervor wie Dunkelheit.

Genau so wie bei den Pflanzen finden wir auch bei Protisten und Tieren, dass starke Reize den entgegengesetzten Erfolg haben können wie mittlere.

Aethalium septicum ist (nach Strasburger) für sehr geringe Lichtstärken lichtzuwendig, für alle höheren dagegen lichtabwendig.

Euglena ist bei gewöhnlichen Lichtstärken lichtzuwendig, bei sehr hohen lichtabwendig, wie Stahl fand. Nach Mast verhalten sich *Trachelomonas hispida*, *Chlamydomonas albovidis*, *Chlorogonium* und *Volvox* entsprechend.

Der Regenwurm (*Allolobophora*) gilt im allgemeinen als lichtabwendig; doch fand Adams¹⁾, dass dies nur für Lichtstärken von mehr als 0,012 Meterkerzen zutrifft. Für Licht (Bogenlampe) von 0,0011 Meterkerzen erwies sich der Wurm lichtzuwendig.

Unter den Schnecken bietet *Limax maximus* ganz ähnliche Verhältnisse. Sie ist bei hohen Lichtstärken stark lichtabwendig. Die Wirkung wird immer geringer mit abnehmender Lichtstärke, so dass bei einer gewissen Reizstärke gar keine Reaktion erfolgt. Wird die Lichtstärke noch weiter herabgesetzt, so wird die Schnecke lichtzuwendig, und zwar wird diese Lichtzuwendigkeit bis zu einer gewissen Lichtstärke hinab immer stärker, und erst dann bis zur absoluten Schwelle hin geringer.

Für die Weibchen von *Labidocera* gibt Parker²⁾ an, dass sie bei Beleuchtung mit vier Kerzen lichtzuwendig, dagegen schon bei Anwendung einer Beleuchtung von 100 Kerzen lichtabwendig seien.

Während beim Regenwurm, der Schnecke *Limax* und den *Labidocera* weibchen schon geringe Lichtstärken eine negative Wirkung ausüben,

1) American Journal of Physiology vol. IX p. 26—34. 1903.

2) Zitiert nach Radl. Die Originalarbeit aus U. S. Fish. Comp. Word's Hall Mass. 1902 war mir nicht zugänglich.

d. h. als „starke“ Reize wirken, bedarf es bei den Larven von *Polygordius* intensiven direkten Sonnenlichtes, um sie lichtabwendig zu machen, während sie bei allen gewöhnlichen Lichtstärken lichtzuwendig sind ¹⁾.

Noch schwerer ist diese Umkehr der Reizwirkung bei *Orchestia agilis* (Amphipode) zu erreichen. Nur wenn durch mehrstündigen Aufenthalt im Dunkeln die Erregbarkeit gesteigert war, sah Holmes ²⁾ für einige Minuten eine starke Lichtabwendigkeit, die rasch schwindet. Tiere, die im diffusen Licht gehalten wurden, waren selbst gegen direktes Sonnenlicht zuwendig.

Einige sehr lehrreiche Beobachtungen liegen über die Lichtreizbarkeit von Quallen vor.

Berger ³⁾ sagt in bezug auf *Charybdea*, sie sei sehr empfindlich gegen Licht, und zwar wirke mässig starkes Licht erregend, dagegen starkes Licht, ebenso wie Dunkelheit, hemmend auf die Bewegungen. Hier haben wir also die volle Analogie zu den Beobachtungen an pflanzlichen Objekten: starkes Licht und Dunkelheit bewirken den gleichen Reizerfolg.

Yerkes ⁴⁾ findet für *Gonionema* ebenfalls, dass sowohl Verstärkung wie Abschwächung eines Lichtes von mittlerer Stärke die Bewegungen dieser Qualle hemmt. Die Einschränkungen, die er gegenüber dem Ergebnis Berger's macht, beziehen sich nur auf Unterschiede des Reizerfolges, die durch verschiedene Zustände der Versuchstiere bedingt sind, worauf wir hier nicht eingehen wollen. Dagegen verlangen seine genauen Messungen über die Reaktionszeit der Quallen gegenüber verschieden starken Beleuchtungen besondere Beachtung. Der Nachweis seiner Behauptung, dass diese Reaktionszeiten um so kürzer seien, je stärker das Licht ist, scheint mir durch das angeführte Zahlenmaterial nicht erbracht. Wohl sind viele Fälle für ihre Richtigkeit anzuführen, aber daneben stehen andere, die nicht minder Berücksichtigung verdienen, und die deutlich zeigen, dass die Reaktionszeit schon bei mittleren Lichtstärken ihren kleinsten Wert erreichen und bei starker Beleuchtung wieder länger werden kann.

Die Abstufung der Lichtstärken war sehr grob; es werden nur unterschieden: schwaches Licht, d. h. Tageslicht an einem Fenster,

1) Jacques Loeb, Über künstliche Umwandlung positiv heliotropischer Tiere in negativ heliotropische und umgekehrt. Pflüger's Archiv Bd. 54 S. 81—107. 1893.

2) Samuel J. Holmes, Phototaxis in the Amphipoda Americ. Journ. of Physiol. vol. 5 p. 211—234. 1901.

3) F. W. Berger, Memoirs of the Biological Laboratory of Johns Hopkins University vol. IV p. 22. 1900.

4) R. M. Yerkes, American Journal of Physiol. vol. IX p. 279—307. 1903.

vor dem die Vorhänge zugezogen waren, mittleres Licht, d. h. zerstreutes Tageslicht am Fenster, und starkes Licht, d. h. direktes Sonnenlicht. Dafür, dass die Intensität des Lichtes in den verschiedenen Fällen gleich war, liegt keine Beobachtung vor, und die Annahme einer solchen Gleichheit ist recht unwahrscheinlich.

Die kürzesten Reaktionszeiten, die Yerkes in diesem Teil seiner Untersuchungen ¹⁾ mitteilt, sind 3,9—4,3 Sekunden. Es ist nun sehr bemerkenswert, dass in den Fällen, in denen das starke Licht längere Reaktionszeiten ergab als das mittlere, die Reaktionszeiten bei dem mittleren Licht schon sehr nahe dem kleinsten Wert von ca. 4 Sekunden waren.

Die folgende Tab. 7, die die Nummern 3—6 der Tab. III von Yerkes ¹⁾ gibt, zeigt deutlich, dass hier der stärkere Reiz erst nach längerer Zeit die Reaktion ausgelöst hat wie der schwächere.

Der Kritik, die Yerkes an seinen eigenen Beobachtungen übt, um dem Schluss zu entgehen, dass starken Lichtreizen längere Reaktionszeiten zugeordnet sein können wie schwächeren, kann ich um so weniger zustimmen, als er an anderen Stellen seiner Untersuchung viel geringere beobachtete Unterschiede als wirklich vorhanden betrachtet, und zwar offenbar mit Recht, da die ganze Arbeit einen sehr sorgfältigen Eindruck macht.

Da jetzt die theoretische Deutung dieser Verlängerung der Reaktionszeit, der Abschwächung der Reizwirkung mit steigender Reizstärke, keine Schwierigkeiten macht, vielmehr mit anderen Beobachtungen derselben Arbeit in bestem Einklange steht, wird Yerkes wohl gegen diese Verwendung seiner Zahlen keinen Einspruch erheben.

Wir haben hier also wieder einen der wichtigen Fälle, in denen die Reizwirkung mit steigender Reizstärke abnimmt. Dass dies nur der Anfang der Erscheinung ist, die wir eben bei Gonionema festgestellt und früher schon kennen gelernt haben, der Erscheinung, dass ein starker Reiz ebenso wirkt wie die völlige Abwesenheit des Reizes, darauf habe ich schon oben bei den Lichtreaktionen der Blüten hingewiesen.

Tabelle 7.

Nummer des Tieres bei Yerkes a. a. O. Tab. III S. 290	Schwaches Licht	Mittleres Licht	Starkes Licht
	Zeit in Sekunden	Zeit in Sekunden	Zeit in Sekunden
3	13,5	6,9	24,0
4	29,8	4,3	15,2
5	7,2	4,6	8,7
6	6,7	4,9	6,7

1) A. a. O. Tabelle III—V S. 290—292.

Auch dafür, dass eine bestimmte Lichtstärke im Beginn ihrer Einwirkung einen stärkeren Reizerfolg auslöst als bei Dauerwirkung, können wir aus der Physiologie der Wirbellosen ein Beispiel anführen. C. v. Hess ¹⁾ sah die Siphonen der Muschel *Psammobia* unter der Bestrahlung mit einer 25kerzigen Mattglasbirne (aus ca. 30 cm Entfernung) sich zuerst stark zusammenziehen. Nach einer Belichtung von 1—2 Minuten waren sie wieder länger geworden.

Dass längere Einwirkung mittlerer Lichtstärken denselben Erfolg haben kann wie kurze Einwirkung starker Lichter, zeigt die Beobachtung von Loeb ²⁾ an den Nauplien von *Balanus perforatus*, nach der diese Krebslarven, die bei schwachem Licht (Lampenlicht) stets lichtzuwendig sind, bei höheren Lichtstärken um so rascher lichtabwendig werden, je stärker das Licht ist.

Alle diese Erscheinungen, deren Mechanismus im einzelnen nicht stets der gleiche ist, sind insofern grundsätzlich gleich zu beurteilen, als sie auf einer Abschwächung der Lichtwirkung als Funktion der Lichtstärke und der Einwirkungsdauer beruhen und in vollkommener Analogie zu den Umstimmungserscheinungen des Menschauges stehen. Auf solche Analogien bei Pflanzen hat Pringsheim bereits hingewiesen.

Es bestehen freilich zwischen den einzelnen Fällen bei niederen Tieren und Pflanzen und zwischen diesen und den Umstimmungserscheinungen am menschlichen Auge grosse quantitative Unterschiede. Während wir für das menschliche Auge selbst bei den höchsten Lichtstärken, wie sie für längere Zeit nicht zu ertragen sind, nie den Zustand erreichen, dass der stärkere Reiz von Anfang an schwächer wirkt als der schwächere, und erst recht nicht den Zustand, dass unter der Dauerwirkung eines starken Reizes y so klein oder kleiner wird wie im Grundumsatz, ist bei Pflanzen wie auch bei manchen niederen Tieren dieser Zustand schon mit geringen Reizintensitäten zu erreichen. Es beruht das darauf, dass die umstimmende Wirkung des Lichtes bei diesen Objekten verhältnismässig stärker ist als die Wirkung, die den Stoffumsatz beschleunigt.

Für das menschliche Auge kann man nur aus dem Verlauf der Umstimmung bei mittleren Lichtstärken erschliessen, dass bei sehr hohen Lichtstärken y kleiner werden würde als im Grundumsatz, bei Lichtstärken, wie sie zu solchen Beobachtungen noch nicht verwendet worden sind und wohl auch nicht verwandt werden können, da schwere Schädigungen die Folge sein würden.

Entsprechende Erscheinungen sind auch bei Reizung mit anderen Reizarten bekannt. So gelingt es durch starke Zentrifugalkräfte, den Sinn der getropischen Reaktion der Wurzeln umzukehren.

1) C. v. Hess, Gesichtssinn in Handb. d. vergl. Physiol. Bd. IV S. 685.

2) Pflüger's Arch. Bd. 54 S. 81—107. 1893.

Schwache Zentrifugalkräfte bewirken eine positiv geotropische Krümmung der Wurzeln (Objekte: *Lupinus*, *Phaseolus*, *Helianthus*), sehr starke dagegen eine negativ geotropische Krümmung, wie wir sie sonst bei den Stengeln sehen.

Dass Berührungsreize je nach ihrer Stärke einen ganz verschiedenen Erfolg haben können, lehren die Beobachtungen Bauer's¹⁾ bei Ctenophoren (*Beröe ovata* und *B. Forskali*). Der Reizerfolg äussert sich in der Beeinflussung des Schlages der Ruderplättchen. Schwache Reize, zum Beispiel Berührung der Mundgegend mit einem Stäbchen, hemmen den Schlag der Plättchen, starke Reize, zum Beispiel Stechen oder Schneiden an derselben Stelle, beschleunigen, erregen ihn. Dass diese verschiedene Wirkung nicht an das Vorhandensein von nervösen Apparaten gebunden ist, lehren die Erfahrungen über die Reaktion von Protozoën (zum Beispiel Ciliate Infusorien) gegenüber schwacher und starker Berührung. Schwache Berührung hemmt die Wimperbewegung stark (positive Thigmotaxis), stärkere löst den Komplex von Bewegungen aus, der zum Zurückprallen des Tieres unter Seitwärtsdrehung des Körpers führt. Die Bewegung kommt durch Umkehr der Richtung des wirksamen Schlages der Körperwimpern zustande, während die Wimpern des Mundfeldes (Peristom) unbeeinflusst weiterschlagen und so eine Drehung des Körpers nach der Seite bewirken, die dem Mundfelde abgewandt ist.

Dass die langdauernde Wirkung eines Reizes bestimmter Stärke schwächere Reizerfolge bewirkt als die kurzdauernde, dafür können wir auch die thermonastischen Bewegungen einiger Blüten anführen, d. h. die Bewegungen, die sie bei allseitiger Temperaturerhöhung ausführen. Bei *Crocus* und *Tulipa* bewirkt Erwärmung eine Öffnung der vorher geschlossenen Blüten. Bei einer plötzlichen erheblichen Temperaturerhöhung (etwa um 10° C.) öffnen sich die Blüten sehr weit; bleibt dann aber diese Temperatur dauernd bestehen, so geht die Bewegung teilweise zurück. Bei langsamer Temperatursteigerung kann die Schliessbewegung schon wieder einsetzen, während die Temperatur noch steigt.

Besonders viele Beispiele dafür, dass ein Reiz zuerst erregt und dann lähmt, findet man bei den chemischen Reizen.

So werden durch Aconitin und Delphinin die sensiblen Nervenenden der Haut zuerst erregt, dann gelähmt, durch Veratrin nicht nur diese, sondern auch motorische und sekretorische Nervenenden. Der Lähmung, die das Atropin an allen parasymphathischen Nerven-

1) V. Bauer, Über die anscheinend nervöse Regulierung der Flimmerbewegung bei den Rippenquallen. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 10 S. 231. 1910.

enden hervorruft, geht eine Erregung voran. Das ist besonders leicht an den Endigungen des Vagus im Herzen zu beobachten. Die anfängliche Erregung dieser Enden kommt in einer Pulsverlangsamung, die endliche unvollständige oder vollständige Lähmung in einer Pulsbeschleunigung zum Ausdruck. Ist die Erregbarkeit dieser Endapparate in bestimmter Weise verändert, wie das zuweilen bei und nach einigen Infektionskrankheiten, zum Beispiel dem Typhus abdominalis, vorkommt, so kann man bei einer Dosis (1 mg per os), die am normalen Menschen nach kurzer Pulsverlangsamung eine starke Pulsbeschleunigung macht, als einzigen Erfolg eine langdauernde Pulsverlangsamung beobachten, also eine Dauererregung durch einen genügend wirkungsschwachen Reiz, der bei höherer Intensität lähmen würde.

Eine Reihe von Stoffen wirken auf die Ganglienzellen in geringer Konzentration erregend, in höherer lähmend. So erregen zum Beispiel Atropin, Kokain, Physostigmin, Apomorphin eine ganze Anzahl Zellarten des Gehirns, bevor sie sie lähmen. Einige Gifte entfalten diese Wirkung in auswählender Weise auf bestimmte Zellarten. So erregt zum Beispiel die Karbolsäure in geringer Konzentration die motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks, die sie in hoher Konzentration lähmt. Lobelin erregt die Zellen des Atemzentrums, bevor es sie lähmt, und Nikotin ruft dieselbe Wirkung an allen Ganglienzellen der autonomen Nervensysteme hervor.

Auf das Atemzentrum wirken die H-Ionen des Blutes in geringer Konzentration erregend, in höherer lähmend.

In dieselbe Gruppe der Erscheinungen dürften eine Reihe von Erfahrungen über Umkehrung der Wirkung einer Nervenreizung oder eines Pharmakons zu rechnen sein, wie zum Beispiel die Umkehrung des Depressorreflexes nach Strychnin, die Bayliss beschrieben hat, und die Umkehrung der Adrenalinwirkung, die Gentry Pearce¹⁾ bei beginnender Nervendegeneration an den Hinterbeinen des Frosches, Streuli²⁾ an der Blase des Kaninchens sah.

Während normalerweise Adrenalin in jeder überhaupt wirksamen Dosis die Gefässe des Froschbeins verengt, erhält man während der beginnenden Nervenentartung und auch bei Durchströmung des Präparates mit Ca-freien Salzlösungen durch schwache und mittlere Adrenalingaben starke Gefässerweiterung, erst durch grosse Gaben die typische Verengung. Bei der Blase des Kaninchens wirken grosse Adrenalinverdünnungen erregend, geringere Verdünnungen hemmend.

Die Angaben Streuli's gestatten, eine Vorstellung von der Grösse der wirksamen Konzentrationen zu gewinnen. In der Badflüssigkeit, in der die Blase untersucht wurde, herrschten eine Adrenalinkonzentrationen

1) Gentry Pearce, Zeitschr. f. Biol. Bd. 62 S. 243—294. 1913.

2) Heinrich Streuli, Zeitschr. f. Biol. Bd. 66 S. 167—228. 1915.

tration, die $1/16 \times 10^9$ betrug, wenn gerade die Grenze zwischen hemmender und erregender Dosis erreicht war. Eine Konzentration $1/40 \times 10^9$, also eine $2\frac{1}{2}$ mal geringere Konzentration, gab maximale Kontraktion der Blase; eine Konzentration von $1/80 \times 10^9$ nur noch ganz schwache Wirkung, und bei einer Verdünnung von $1/20 \times 10^{10}$ blieb jede Wirkung aus. Oberhalb der Konzentration $1/16 \times 10^9$ wirkten die untersuchten Lösungen stets hemmend bis hinauf zu einer Verdünnung von $1/80 \times 10^3$. Diese Erscheinungen lassen die Deutung zu, dass es sich hier um die einfache Umkehr der Wirkung handelte wie bei den oben angeführten Giften.

Nun machte aber Streuli die Beobachtung, dass die allerstärksten Adrenalinkonzentrationen, die er anwendete, und die etwa 1:40000 betrug, wiederum erregend, nicht hemmend einwirken. Leider wurde diese Erscheinung nicht systematisch weiter untersucht. Die niederen Konzentrationen, die gerade keine Hemmung mehr gaben, und die hohen, die eben eine Kontraktion bewirken, verhalten sich wie 1:2,5 Millionen. Wir hätten also bei ganz schwachen Konzentrationen Kontraktion, bei mittleren in grossem Umfang Hemmung und bei sehr hohen wieder Kontraktion und würden zur Erklärung auf das Schema der Wirkung chemischer Reize geführt, das uns das Verständnis dafür eröffnete, dass derselbe Reiz auf dasselbe Gebilde je nach seiner Stärke (und Wirkungsdauer) hemmend, erregend oder lähmend wirken kann. Da die mittelstarken Reize hemmend wirken, müssten wir annehmen, dass die Zunahme der Konzentration der R-Stoffe (die Zunahme von y) zu einer Abnahme des Erregungszustandes des Erfolgsorganes führt. Es würden dann ganz schwache und sehr starke Reize den Wert von y herabsetzen und dadurch eine Steigerung des Erregungszustandes der Blasenmuskulatur bewirken.

Für die Tatsache, dass chemische Reize, die bei grösserer Stärke lähmen, bei geringerer erregen, könnten leicht noch viele Beispiele gebracht werden. Die Verallgemeinerung aber, die gelegentlich aus diesen Erfahrungen gezogen worden ist, dass jeder chemische Reiz, der lähmt, zuerst eine erregende Wirkung haben müsse, ist — wie besonders betont sei — durchaus unbegründet. So lähmen zum Beispiel Kokain und Protoveratrin die sensiblen Nervenendigungen ohne vorhergehende Erregung, ebenso Curare die motorischen Enden für die quergestreifte Muskulatur. Die nervösen Zentren werden durch Chinin, Colchicin und Coniin ohne Anfangserregung gelähmt. Die Theorie lässt die anfängliche Erregung als einen möglichen, aber durchaus nicht notwendigen Fall erkennen.

Theoretisch wichtiger scheint die Frage, ob nicht jeder chemische Reiz, der bei geringer Intensität erregt, bei genügend grosser Stärke lähmend wirken müsse.

Die Antwort der Theorie auf diese Frage ist folgende: Wenn ein Stoff nur dadurch als Reiz wirkt, dass er die Grösse q , d. h. die Reaktionskonstante vergrössert, durch die wir die Geschwindigkeit der Bildung der R-Stoffe aus den S-Stoffen messen, so kann seine Wirkung nur darin bestehen, dass er y vergrössert, d. h. er erregt nur, ohne zu lähmen. Einen solchen Fall werden wir nie bei Stoffen beobachten, bei denen es möglich ist, hohe Konzentrationen zur Wirkung zu bringen; denn auch Stoffe, die sehr wenig „giftig“ sind, schädigen oder töten in genügend hohen Konzentrationen. Diese abtötende Wirkung darf aber nicht ohne weiteres als die Steigerung der Wirkung angesehen werden, die als Erregung merkbar wird, denn für sie können ganz neue Momente in Betracht kommen, die nichts mit der erregenden Wirkung schwacher Konzentrationen zu tun haben. Man braucht nur an die osmotischen Wirkungen zu denken, die viele Stoffe entfalten, und für die nur die Zahl, nicht die chemische Eigenart der gelösten Moleküle maassgebend ist.

Aber auch in dem allgemeinen Falle, in dem der chemische Reiz ausser auf q auch auf r einwirkt, d. h. in dem er auch die Durchlässigkeit der Wand des Reizraumes erhöht, braucht eine Lähmung durch hohe Konzentrationen nicht vorzukommen. Wie aus der Theorie hervorgeht, kann die Reizintensität, die bei dauernder Einwirkung eben eine Lähmung bewirkt, vieltausendmal höher sein als die Intensität, die eine eben merkliche Erregung veranlasst, und es kann sehr wohl vorkommen, dass die Löslichkeit eines Stoffes, der als chemischer Reiz wirkt, nicht so gross ist, dass dieses hohe Vielfache der eben lähmenden Konzentration herstellbar ist.

Wir haben hier wieder eine Eigentümlichkeit chemischer Reize, die darin besteht, dass es eine physikalische Grenze für ihre Intensität gibt. Während die Intensität eines Lichtes oder eines Druckes, die als Reize wirken, beliebig wachsen und wenigstens theoretisch unendlich gross werden kann, ist das bei einem chemischen Reiz nicht der Fall; vielmehr ist der stärkste Reiz von endlicher Intensität und ist begrenzt durch die Löslichkeit des wirksamen Stoffes in der Substanz des reizbaren Systems. Ist die Löslichkeit gering, so kann der Abstand zwischen dem schwächsten wirksamen und dem stärksten möglichen Reiz verhältnismässig eng werden.

Wenn wir auch aus grundsätzlichen Gründen die Wirkung des elektrischen Reizes zunächst bei diesen Studien noch nicht heranziehen wollten, so sei doch auf eine Erscheinung hingewiesen, die bei dauernder Einwirkung des konstanten Stromes auf den Nerven zu beobachten ist, und die in voller Analogie zu den Erscheinungen steht, die wir hier für andere Reizqualitäten festgestellt haben. Es handelt

sich um die depressive Kathodenwirkung, die Werigo¹⁾ zuerst ausführlich beschrieben hat. Die bekannte Steigerung der Erregbarkeit an der Kathode und in ihrer Nähe, die man beobachtet, wenn man eine Nervenstrecke der Wirkung eines Kettenstromes aussetzt, bleibt nur eine begrenzte Zeitlang bestehen; ja, bei sehr starken Strömen kann sie ganz ausbleiben. Bei nicht zu starken Strömen, bei denen die Erregbarkeitssteigerung an der Kathode zunächst deutlich ist, geht sie nach einigen oder mehreren Minuten in eine Herabsetzung der Erregbarkeit über. Nach der Öffnung des Stromes schwindet diese Minderung der Erregbarkeit nur ganz allmählich wieder. Die ganz entsprechende Erscheinung: zuerst Steigerung, dann Herabsetzung der Erregbarkeit an der Kathode, hat Biedermann am parallel-faserigen Muskel beobachtet. Dass es sich dabei um den Ausdruck eines echten Erregungsvorganges handelt, betont er ausdrücklich²⁾.

1) Br. Werigo, Die sekundären Erregbarkeitsveränderungen an der Kathode eines andauernd polarisierten Froschnerven. Pflüger's Arch. Bd. 31 S. 417—479. 1883.

2) W. Biedermann, Elektrophysiologie in Ergebnissen d. Physiol. Bd. 2 S. 103—266. 1903.

Zu den Theorien der Narkose.

Von

Prof. Dr. J. Traube,

Technische Hochschule, Charlottenburg.

(Eingegangen am 24. März 1919.)

Man kann gegenwärtig drei verschiedene Theorien der Narkose einander gegenüberstellen.

Die erste ist die bekannte Theorie von H. Meyer-Overton. Nach dieser Theorie ist der Teilungskoeffizient zwischen Lipoiden und Wasser für die Wirkungsstärke der Narkotika massgebend.

Die zweite Theorie rührt von mir her¹⁾. Sie nimmt an, dass die treibende Kraft der Osmose der bei nichtflüchtigen Narkoticiis durch die Oberflächenaktivität messbare Haftdruck derselben ist. Je geringer dieser Haftdruck gegenüber dem Wasser ist, um so mehr konzentrieren sich nach Gibbs die Stoffe in der Phasengrenzfläche, um so grösser ist ihre Chance und Tendenz, in die zweite Phase zu diosmieren. Diese Betrachtungen behalten ihre Gültigkeit auch bei Abwesenheit von Lipoiden. Eine Narkose ist auch für völlig lipidfreie Zellen möglich (Warburg und Schüler²⁾); indessen ist es anzunehmen, dass die Lipoide, da, wo sie vorhanden sind, sekundär eine erhebliche Rolle spielen. Erleichtert wird das Eindringen der Stoffe mit geringem Haftdruck in die Zellen dadurch, dass sie die Fähigkeit haben, Gele (Gelatine, Natriumcholat usw.) zu quellen und zu lösen, sowie deren Reibung zu verringern (Traube und Köhler³⁾, Shryver⁴⁾). Gellöslichkeit und narkotische Wirkung gehen einander parallel.

An den Ort ihrer Wirksamkeit im Innern der Zellen angelangt, wirken nun die Narkotika entsprechend den Vorstellungen der erweiterten Verworn'schen Theorie verlangsamend und völlig hemmend auf Oxydations- und andere chemische Vorgänge. Auch hier ist der Haftdruck- bzw. die Oberflächenaktivität für die Grösse der Wirkung maass-

1) Traube, dieses Arch. Bd. 153 S. 276. 1913; Berl. klin. Woch. 1915 Nr. 14.

2) Vgl. dies Arch. l. c. S. 283 u. 291.

3) Traube u. Köhler, Intern. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. Bd. 2 S. 42. 1915.

4) Shryver, Proc. Roy. Soc., London, Serie B Bd. 83 p. 96. 1910 u. Serie B Bd. 87 p. 366. 1914.

gebend (Warburg, Vernon) ¹⁾. Dabei dürfte die Flockung kolloider Fermente, die wiederum der Oberflächenaktivität parallel erfolgt (Battelli und Stern, Warburg, Moore und Roaf usw.) ²⁾, eine Rolle spielen. Nach einer neueren Arbeit von Freundlich und Rona ³⁾ dürfte diese Flockung sehr wahrscheinlich darauf beruhen, dass die flockende Wirkung der in den Zellen vorhandenen Salzionen durch die eindringenden Narkotika sensibilisiert wird. Die Zellen werden durch die Narkotika zu toten Räumen im Sinne Liebreichs ⁴⁾. Infolge der Anreicherung der Narkotika, wiederum entsprechend ihrem Haftdrucke an den Grenzflächen der Zellen, werden die elektrischen Potentiale und damit die bioelektrischen Ströme abgeschwächt (Grumbach, Abl usw.) ⁵⁾.

Osmose, Quellung, Oxydationshemmung und Hemmung sonstiger chemischer Reaktionen, Sensibilisation der Flockung sowie Herabdrückung der elektrischen Potentiale, ferner bis zu einem gewissen Grade auch die Adsorption und ebenso die Lipoidlöslichkeit sind einfache Funktionen des Haftdrucks. Derselbe ist messbar durch Oberflächenaktivität, Löslichkeitsbeeinflussung und zahlreiche andere physikalische Eigenschaften ⁶⁾, die gleichfalls sich als einfache Funktionen des Haftdrucks erwiesen haben.

In neuester Zeit ist nun eine dritte narkotische Theorie den beiden erwähnten Theorien gegenübergestellt worden. Ihre Verteidiger sind namentlich Höber und seine Schüler, Winterstein und andere ⁷⁾.

Diese Theorie nimmt an, dass durch die Narkotika bei Anwendung narkotischer Dosen eine Permeabilitätsverminderung erfolge, welche den Eintritt von Salzen und Wasser in die Zellen erschwere. Diese Permeabilitätsverminderung, namentlich der gehinderte Durchgang der Salzionen, wird als die Ursache der Narkose angesehen. In bezug auf die Abhängigkeit der Osmose der Narkotika von Haftdruck bzw. Oberflächenaktivität sowie der Abhängigkeit der katalytischen Wirkungen der Narkotika von der gleichen Grösse stellen sich die erwähnten Forscher, insbesondere Winterstein, auf den Standpunkt

1) Vgl. die Literatur Traube dieses Arch. Bd. 153 S. 289 u. 291. 1913.

2) Vgl. l. c. dieses Arch. Bd. 153 S. 300, 301 u. 309 u. f. 1913.

3) Freundlich und Rona, Biochem. Zeitschr. Bd. 81 S. 87. 1917.

4) Vgl. dieses Arch. Bd. 153 S. 297. 1913.

5) Vgl. dieses Arch. Bd. 153 S. 303. 1913.

6) Verh. d. d. physik. Ges. Bd. 10 1908 u. dieses Arch. Bd. 132 Bd. 511. 1910; Bd. 140 S. 109. 1911.

7) S. die Literatur bei Winterstein, Biochem. Zeitschr. Bd. 75 S. 48 u. 71. 1916.

meiner Theorie, während die Höber'sche Schule noch immer mit der Lipoidtheorie sympathisiert.

Was nun die Kritik der Theorien betrifft, so kann man doch wohl ohne Anmaassung behaupten, dass die Lipoidtheorie durch die Narkosetheorie des Haftdrucks widerlegt ist. Aus Warburg's Arbeiten und denen seiner Schüler folgt, dass auch in völlig lipoidfreien Zellen die Narkotika in derselben Reihenfolge wie in lipoidhaltigen wirksam sind, und aus meinen Arbeiten ergibt sich, dass die Berücksichtigung des Haftdrucks bzw. der Oberflächenaktivität uns ganz wesentlich weiter führt als lediglich Berücksichtigung der Lipoidlöslichkeit, welche übrigens einigermaßen, wie ich immer hervorhob, dem Haftdruck (an Wasser) parallel geht.

Nun wurde von mehreren Forschern ein besonderes Argument zu gunsten der Lipoidtheorie geltend gemacht:

Es zeigte sich, dass nach den Messungen von H. Meyer die Temperaturabhängigkeit der narkotischen Wirkung etlicher Narkotika mit der Temperaturabhängigkeit der Teilungskoeffizienten zwischen Öl und Wasser im Einklang stand, während dies, wie angenommen wurde, für den Temperaturkoeffizienten der gegen Luft gemessenen Oberflächenspannung der wässrigen Lösungen der Narkotika nicht der Fall war.

Für Äthylalkohol, Chloralhydrat und Aceton nahm die Wirkungsstärke zwischen 3° und etwa 30° gegenüber Kaulquappen zu und dementsprechend auch der Teilungskoeffizient zwischen Öl und Wasser, für Salizylamid, Benzamid und Monacitin dagegen nahmen mit wachsender Temperatur beide Grössen ab¹⁾.

Es liegen hier drei neuere Arbeiten vor: von Knaffl-Lenz²⁾, von Issekutz³⁾ und von Unger⁴⁾.

Die drei Autoren haben die Versuche Meyers mit den genannten Verbindungen durch Messung von Oberflächenspannungen bei verschiedenen Temperaturen gegen Luft und Paraffin bzw. Öl ergänzt und zum Teil, wie namentlich Unger, auch durch entsprechende Tierversuche nachgeprüft.

v. Knaffl-Lenz ist der Meinung, dass die Versuchsergebnisse weit besser mit der Lipoidtheorie als mit der Haftdrucktheorie im Einklang ständen, indessen, abgesehen von seinen Schlüssen, ist auch seine Versuchsanordnung nicht einwandfrei. Es scheint mir nicht, dass die Temperatur der Tropfen der Temperatur seines Kühlers entsprach, vor allem ist es nicht angängig, dass man die Abtropffläche in der Weise zuspitzt, wie dies geschehen ist. Es darf kein Emporziehen der Tropfen an der vertikalen seitlichen Fläche erfolgen.

v. Issekutz gelangt auf Grund seiner Oberflächenspannungsmessungen zu dem Schlusse, dass die Oberflächenaktivität der indifferenten Narkotika durch die Temperaturerhöhung stets in demselben Sinne geändert wird, wie ihre narkotische Wirksamkeit.

1) Vgl. die Tabelle in Biochem. Zeitschr. Bd. 89 S. 243. 1918.

2) v. Knaffl-Lenz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 84 S. 66. 1918.

3) v. Issekutz, Biochem. Zeitschr. Bd. 88 S. 213. 1918.

4) Unger, ebenda Bd. 89 S. 243. 1918.

Besonders gründlich sind die im Laboratorium des Herrn Winterstein ausgeführten Untersuchungen von Unger. Während Unger die Temperaturversuche und Schlüsse von H. Meyer an Kaulquappen bestätigen kann, ist dies weniger der Fall bei Versuchen mit einer Fischart *Leuciscus* und gar nicht bei narkotischen Versuchen am Nervus ischiadicus eines Froschnervmuskelpreparates. Auch Oberflächenaktivitätsmessungen führten zu keiner Übereinstimmung. Man kann daher nach Unger die Temperaturversuche in bezug auf Teilungskoeffizient, Wirkungsstärke der Narkotika sowie Oberflächenaktivität kaum wesentlich mehr zugunsten der Lipoidtheorie als zugunsten der Haftdrucktheorie verwerthen.

Ich möchte in bezug auf diese Versuche von H. Meyer und den genannten anderen Autoren bemerken, dass die Einwände, welche für die Insuffizienz der Lipoidtheorie sprechen, so erheblich und so mannigfaltig sind, dass auch eine Übereinstimmung der genannten Temperaturkoeffizienten sie nicht retten könnte. Vor allem ist ja darauf hinzuweisen, dass man den Teilungskoeffizienten nur stets zwischen Öl und Wasser bestimmt hat und Oberflächenspannungsmessungen gegen Luft, Paraffin oder Öl den wirklichen Verhältnissen nicht entsprechen.

Das verschiedenartige Verhalten von Benzamid, Salizylamid, Chloräthion gegenüber Alkohol, Aceton, Chloralhydrat kann vielleicht zusammenhängen mit der verschiedenen Flüchtigkeit, andererseits auch sehr verschiedenen Adsorptionsfähigkeit. Stoffe der Benzolreihe¹⁾ werden weit stärker adsorbiert, als ihrer Oberflächenaktivität entspricht. Der Einfluss der Temperatur auf die Wirkungsfähigkeit der Narkotika und verwandte Grössen dürfte aber gerade durch die Flüchtigkeit und Festigkeit der Adsorptionsbindung beeinflusst werden.

Wenn wir hiernach zu dem Ergebnis gelangen, dass die Haftdrucktheorie der Lipoidtheorie überlegen ist, so müssen wir etwas länger bei der Frage verweilen, ob wir es bei dieser Theorie belassen können, oder ob wir uns im Sinne Höber's, Winterstein's u. a. zu entscheiden haben, wonach zum mindesten eine Veränderung der Theorie in der Richtung anzustreben ist, dass man das Wesen des narkotischen Zustandes in einer Permeabilitätsverminderung anstatt in einer Permeabilitätserhöhung zu suchen hat.

Soweit die Versuche Höber's, Joel's und Osterhout's in Betracht kommen, habe ich mich hierzu in einer kleineren Mitteilung zur Theorie der Narkose (dieses Archiv Bd. 161 S. 530. 1915) bereits geäußert; namentlich indessen die Arbeiten Winterstein's²⁾ veranlassen mich, zu diesem Problem nochmals Stellung zu nehmen.

Das Problem ist deshalb gerade für mich um so bedeutungsvoller, als Winterstein annimmt, dass die durch die Narkotika herbeigeführte Permeabilitätsverminderung sich nicht nur auf Salzionen erstreckt, sondern auch auf das Wasser. Diese Frage interessiert nicht

1) Traube, Verh. d. d. physik. Ges. I. c.

2) I. c.

nur vom Standpunkte der Narkosetheorie, sondern vor allem vom Standpunkte der von mir vertretenen Osmosetheorie¹⁾.

Ich war immer der Ansicht, dass kristalloide Stoffe von geringem Haftdruck nicht nur selbst leicht diosmieren, sondern auch unter Quellungserscheinungen eine gewisse Wassermenge mit sich reissen.

Die Frage ist wichtig genug, um hier nochmals eingehend erörtert zu werden.

Angeregt durch Arbeiten von mir, hat Shryver²⁾ die Geschwindigkeit der Bildung eines Natriumcholatgels bei Gegenwart äquivalenter Mengen verschiedener Narkotika untersucht. Es zeigte sich, dass die Narkotika die Gelbildung entsprechend ihrer narkotischen Wirkungsstärke verzögern.

Shryver gelangte zu folgender Reihenfolge:

Chloroform	Propylalkohol
Chloralhydrat	Äthylurethan
Isoamylalkohol	Tert. Butylalkohol
Sec. Amylalkohol	Isopropylalkohol
Tert. Amylalkohol	Allylalkohol
Propylurethan	Methylurethan
Butylalkohol	Acetonitril
Methylpropylketon	Äthylalkohol.
Isobutylalkohol	

Chloroform wirkt auf die Gelbildung am stärksten verzögernd usw.

Die Reihe stimmt im wesentlichen überein mit der Reihe der narkotischen Wirksamkeiten nach Overton und einigermaassen auch mit der Reihe der Haftdrucke bzw. Oberflächenspannungen.

Gemeinsam mit meinem Schüler Köhler habe ich die Versuche von Shryver auf Gelatine ausgedehnt (s. l. c.).

Eine wässrige Lösung von 1,75% Gelatine wurde auf eine geeignete höhere Temperatur erwärmt und gleiche Mengen dieser Lösung wurden dann mit und ohne Zusatz entsprechender Narkotikummengen in gleich weiten Reagenzgläsern in schmelzendes Eis gestellt; alsdann wurden mit arretierbarer Sekundenuhr die Zeiten bestimmt, nach denen die Gelatinelösung soweit gelatiniert war, dass kleine Glasperlen nur noch bis zur halben Höhe in die Gelatine einsanken.

Von den zahlreichen Versuchen seien hier nur die folgenden wiederholt:

1) S. dieses Arch. Bd. 105 S. 541 u. 559. 1904; Bd. 123 S. 419. 1908; Bd. 132 S. 511. 1910 und Bd. 140 S. 109. 1912.

2) Shryver, Proc. Roy. Soc., London, Serie B Bd. 83 S. 96. 1910 und Bd. 87 S. 366. 1914; vgl. auch Traube u. Köhler, Intern. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. Bd. 1 S. 275. 1914.

Methylalkohol			Äthylalkohol			Isoamylalkohol		
Konzentration in Molen pro Liter	Zeit der Erstarrung	Beschleunigung in Sekunden	Konzentration in Molen pro Liter	Zeit der Erstarrung	Beschleunigung in Sekunden	Konzentration in Molen pro Liter	Zeit der Erstarrung	Beschleunigung in Sekunden
2,30	10' 15"	+ 60	1,26	11' 15"	0	0,42	14' 45"	- 210
1,64	10' 20"	+ 55	0,79	11' 15"	0	0,25	13' 35"	- 165
1,15	10' 20"	+ 50	0,15	11' 15"	0	0,17	13' 10"	- 115
0,23	11' 15"	0	0,09	11' 15"	0	0,08	12' 55"	- 100
0,00	11' 15"	0	0,00	11' 15"	0	0,04	11' 45"	- 30
—	—	—	—	—	—	0,02	11' 15"	0
—	—	—	—	—	—	0,00	11' 15"	0

Äthyläther			Chloräthyl			Chloroform		
Konzentration in Molen pro Liter	Zeit der Erstarrung	Beschleunigung in Sekunden	Konzentration in Molen pro Liter	Zeit der Erstarrung	Beschleunigung in Sekunden	Konzentration in Molen pro Liter	Zeit der Erstarrung	Beschleunigung in Sekunden
0,045	15' 00"	- 225	0,045	15' 45"	- 270	0,11	12' 40"	- 85
0,000	11' 15"	0	0,000	11' 15"	0	0,00	11' 15"	0

Diese Versuche führten zu folgender Zusammenstellung:

Stoffe, geordnet nach der Grösse der Verzögerung bzw. Beschleunigung der Gelatinierungsgeschwindigkeit

Narkotische Konzentration in Molen pro Liter nach Overton's Kaulquappenversuchen

Chloräthyl	0,004
Äthyläther	0,001
Chloroform	0,0014
Chloralhydrat	0,006
i-Amylalkohol	0,023
Urethan	0,041
i-Butylalkohol	0,045
Methyläthylketon	0,09
Äthylacetat (nicht neutral)	0,03
tert. Amylalkohol	0,057
Propylalkohol	0,11
Acetonitril	0,36
Äthylalkohol	0,39
Methylalkohol	0,57

Man erkennt, dass bis auf kleine Abweichungen eine nahezu völlige Parallelität zwischen narkotischer Wirkung und Gelatinierungsgeschwindigkeit besteht.

Es wurden nun die Versuche in umgekehrter Richtung ausgeführt, etwa 2,5%ige bzw. 6%ige Gelatinelösung, welche entsprechende Mengen von Narcoticis enthielt, wurde in schmelzendem Eis in gleicher Weise zum Gelieren gebracht und nach 24 Stunden in gleichweiten Reagenzgläsern in einem Thermostaten von 26° C. übergeführt. Als dann wurde die Zeit bestimmt, in welcher auf der Oberfläche der Gele befindliche Perlen zur halben Höhe in die Flüssigkeit einsanken.

Einige dieser Versuche seien hier wiedergegeben:

7 ccm 2,5% Gelatine + 3 ccm $\frac{1}{2}$ n-Lösung:

		Lösung der Gelatine nach	
1. Versuch:	i-Butylalkohol	29	Min. — Sek.
	i-Propylalkohol	33	„ — „
	Äthylalkohol	42	„ — „
	Wasser	42	„ — „
	Methylalkohol	48	„ 20 „
2. Versuch:	Wasser	9	„ 50 „
	Chloralhydrat	3	„ — „
	Urethan	6	„ 45 „
	Propionitril	7	„ 45 „
3. Versuch:	Wasser	11	„ 40 „
	Äthyläther	3	„ 45 „
	Chloräthyl	4	„ 50 „

4 ccm 6% Gelatine + 6 ccm $\frac{1}{4}$ n-Lösung:

		Lösung der Gelatine nach	
4. Versuch:	Wasser	11	Min. — Sek.
	Chloralhydrat	4	„ — „
	Urethan	6	„ 30 „
	Äthylalkohol	10	„ 30 „
5. Versuch:	Wasser	13	„ — „
	Tert. Amylalkohol	12	„ — „
	Propionitril	11	„ 30 „
6. Versuch:	Wasser	10	„ — „
	i-Amylalkohol	5	„ 30 „
7. Versuch:	Wasser	15	„ — „
	Chloroform, gesättigt	10	„ — „

Diese Versuche führten zu der folgenden Zusammenstellung¹⁾:

1) Traube, Berl. klin. Woch. 1915 Nr. 14, sowie Traube und Köhler, l. c. S. 44 u. 51.

Stoffe, geordnet nach der Lösungsgeschwindigkeit eines Gelatineegels	Narkotische Grenzkonzentration in Molen pro Liter für Kaulquappen nach Overton
Phenantren	0,00000037
Thymol	0,000055
Naphthalin	0,000065
Chloroform	0,0014
Chloralhydrat (reagiert sauer)	0,006
Äthyläther	0,001
Chloräthyl	0,0045
Sulfonal	0,0088
Trional	0,0064
i-Amylalkohol	0,023
Urethan	0,041
i-Butylalkohol	0,045
Methyläthylketon	0,09
Äthylacetat (nach Overton zum Teil verseift)	0,03
Tert. Amylalkohol	0,057
Propylalkohol	0,11
Acetom	0,26
Äthylalkohol	0,39
Methylalkohol	0,57

Die Geschwindigkeit der Gelatinelösung geht der narkotischen Kraft derart parallel, dass es höchst auffallend wäre, wenn zwischen der Quellfähigkeit von Kolloiden und der narkotischen Kraft der Narkotika nicht ein ursächlicher Zusammenhang bestände.

Eine Zunahme der Quellung bedeutet nun selbstverständlich Zunahme der Wasseraufnahme, und es bleibt nur die Alternative, dass entweder die Versuchsergebnisse von mir und Köhler, Shryver u. a. nicht richtig sind, d. h. also, dass Stoffe wie Chloroform, Chloräthyl, Äthyläther in den für die Narkose in Betracht kommenden Konzentrationen nicht quellend wirken, oder aber diejenigen haben Unrecht, welche für eine Verminderung zunächst der Wasserpermeabilität bei der reversiblen Narkose eintreten.

v. Knaffl-Lenz¹⁾ hat nun in einer neueren Arbeit, Beitrag zur Theorie der Narkose l. c., ohne auf eine Kritik der Versuche von mir und Köhler

1) Wenn ferner Knaffl-Lenz in seiner Arbeit: Über die kolloidchemischen Vorgänge bei der Hämolyse (Pflüger's Arch. Bd. 171 S. 51. 1918) zeigt, dass bei nicht zu langer Einwirkung von Äthylalkohol, Äthyläther etc. auf rote Blutkörperchen eine erhebliche Volumenvergrößerung stattfindet, und ebenso (S. 53) darauf hinweist, dass Seeigelleier in Benzol oder ätherhaltigem Seewasser eine Volumvergrößerung zeigten, sofern die Eier nicht mit Formalin oder Sublimat vorbehandelt waren, so lassen

sowie Shryver einzugehen, auf Grund vereinzelter Versuche behauptet, dass Narkotika wie Äthyläther auf ein Gelatinegel entquellend wirken. Derselbe bringt Gelatineblöckchen in einem kleinen Wäggläschen unter einem Glassturz mit Wasser gesättigten Ätherdämpfen zusammen und bemerkt hierzu: „Nach mehrstündiger Einwirkung hatten die Wäggläschen an Gewicht zugenommen und die Gele Wasser ausgepresst. Durch Aufsaugen des ausgepressten Wassers mittels Filtrierpapier und abermaliger Wägung wurde der durch Entquellung bedingte Wasserverlust der Gelatine bestimmt. Die so erhaltenen Werte sind insofern ungenau, als das allenfalls verdunstete Wasser nicht mit in Rechnung gezogen ist. Die Gewichtszunahme entspricht der Menge des aufgenommenen Narkotikums.“

Ich muss gestehen, dass diese Versuche (man vgl. die veröffentlichten Zahlen) mir derart roh erscheinen, dass ich die Schlussfolgerungen von Knafl-Lenz nicht anerkennen kann.

Winterstein hat nun l. c. in einer grösseren, zum Teil kritischen, zum Teil experimentellen Arbeit die Permeabilitätsfrage eingehend erörtert. Und da ich schon in einer früheren Mitteilung in diesem Archiv l. c. auf Höber's und Joel's Arbeiten eingegangen bin, und die von Winterstein besprochenen Versuche von Osterhout, Lepeschkin, Lillie u. a. mir nicht sehr beweiskräftig erscheinen, so möchte ich mich hier auf eine Besprechung von Winterstein's Versuchen beschränken.

Die erste Reihe von Versuchen Winterstein's findet in der Weise statt, dass Froschartorien einmal von einer isotonischen 0,7%igen Chlornatriumlösung in eine hypotonische 0,35%ige Chlornatriumlösung übertragen werden und dass alsdann diesen beiden Salzlösungen die gleiche Menge bestimmter Narkotika innerhalb der bei der eigentlichen Narkose wirksamen Konzentrationen zugesetzt wurde, also beispielsweise 4% Äthylalkohol usw.

Es zeigte sich nun, dass die Gewichtszunahme der Muskeln beim Einlegen in die Salzlösungen + Narkotikum wesentlich geringer war, als beim Einlegen in die Salzlösungen allein.

Da dieses Ergebnis aber zu nicht ganz eindeutigen Deutungen führte, so unternahm Winterstein weitere Versuche nach folgendem Prinzip:

Zwei kleine Glaszylinder von etwa 2 ccm Inhalt wurden mit vorher gewogenen Muskelmembranen bespannt. Der eine Zylinder wurde mit 0,7%iger Chlornatriumlösung, der zweite mit der gleichen Lösung, die noch einen bestimmten Prozentgehalt des auf seine Wirkung zu untersuchenden Narkotikums enthielt, gefüllt, und es wurde dann die Flüssigkeitsmenge in jedem durch Wägung bestimmt. Alsdann wurden beide Zylinder während einer bestimmten Zeit, in der Regel etwa eine Stunde, in eine hypotonische Lösung (meist destilliertes Wasser) getaucht, die für den Narkoseversuch wieder den gleichen Prozentgehalt des betreffenden Narkotikums aufwies, so dass, wie Winterstein annimmt, „die osmotische Druckdifferenz bei beiden Zylindern die gleiche war.“ „Es ergab sich in

diese Versuche doch keine andere Deutung zu, als dass hier die Narkotika eine quellende Wirkung auf das Ei bzw. die Blutkörperchen, und zwar besonders auf die Eiweissstoffe ausgeübt haben.

Übereinstimmung mit den obigen Versuchen am Sartorius, dass Alkohol (5—6 Vol.-Prozent) Chloroform (0,1—0,12 Vol.-Proz.), Äther (3 Vol.-Proz.), Urethan (3 Vol.-Proz.) in stark narkotischer Konzentration eine deutliche Herabsetzung der Wasseraufnahme mitunter auf einen Bruchteil der normalen bewirkte.“

Winterstein zeigt alsdann durch Chlortitration, dass nicht etwa eine Verminderung des osmotischen Druckgefälles auf eine vermehrte Salzpermeabilität zurückzuführen sei, und er gelangt zu dem Schlusse, dass nur eine Verminderung der Salzpermeabilität unter dem Einflusse des an der Membran adsorbierten Narkotikums eine Erklärung abgeben könne.

Den von Winterstein gezogenen Schlüssen kann ich indessen nicht zustimmen.

Zunächst ist es nicht richtig, dass durch den beiderseitigen Zusatz des Narkotikums das osmotische Gefälle keine Änderung erfährt. Wie aus älteren Versuchen von mir¹⁾ sowie Baeyer²⁾ folgt, wird durch Salzzusatz die Oberflächenspannung beispielsweise einer wässrigen Alkohollösung verringert. Der Haftdruck des in der 0,7%igen Chlornatriumlösung vorhandenen Alkohols ist daher geringer als desjenigen in den rein wässrigen Lösungen; daraus ergibt sich eine osmotische Gegenkraft, welche im Sinne einer Verringerung der Wasseraufnahme seitens der Salzlösung wirken muss.

Folgende stalagmometrischen Versuche wurden ausgeführt:

	Tropfenzahl
Wasser	53,9
2,8%ige Chlornatriumlösung	54,2
100 ccm Wasser + 6 Vol.-Proz. Äthylalkohol	67,8; 67,9
100 „ 0,7% NaCl-Lös. + 6 „ „	68,5; 68,6
100 „ 1,4% „ + 6 „ „	68,85; 68,85
100 „ 2,8% „ + 6 „ „	69,85; 69,85

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass durch den Zusatz der gleichen Menge des Narkotikums zu beiden Seiten der Membran die osmotische Kraft derart geändert wird, dass eine Permeabilitätsverminderung eintritt, aber es scheint mir zweifelhaft, in Anbetracht der kleinen Oberflächenspannungsdifferenzen, ob dieser Umstand ausreicht, um die Ergebnisse Winterstein's vollauf zu deuten. Winterstein hat ganz recht, wenn er annimmt, dass durch die Adsorption des Alkohols an der Membran eine Verringerung der Osmose eintreten müsse, denn es ist darauf hinzuweisen, dass die Reibung in Alkohol-wassergemischen weitaus grösser ist als in Wasser³⁾, aber anderer-

1) Traube, Journ. f. prakt. Chem., N. F. Bd. 31 S. 214. 1885; vgl. auch Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 42 S. 2187. 1909.

2) Baeyer, Biochem. Zeitschr. Bd. 13 S. 238. 1908.

3) Traube, Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 19 S. 871. 1886.

seits darf auch nicht vergessen werden, dass ja die Versuche Winterstein's: isotonische-hypotonische Lösung und beiderseits Narkotikum, ferner auch die Anwendung von Muskelmembranen keineswegs den tatsächlichen Verhältnissen bei der Narkose entsprechen, und vor allem sei darauf hingewiesen, dass die Permeabilitätsverminderung weitaus am grössten bei dem nicht oder nur sehr wenig quellenden Äthylalkohol (siehe weiter oben) gefunden wurde; hier wurde auch bei dem nachfolgenden Kontrollversuche mit reinen Salzlösungen keine Veränderung der Membran festgestellt; nahezu ebenso lagen die Verhältnisse bei dem wenig quellenden Urethan; dahingegen deuten die nachherigen Kontrollversuche mit Äthyläther und Chloroform auf Veränderungen der Membran hin, welche, wie mir scheint, sehr wohl verständlich werden, wenn man an die Quellfähigkeit der Membranen durch starke Narkotika erinnert.

Es scheint mir daher nicht, dass Winterstein's Versuche, und aus denselben Gründen ebensowenig die von ihm erwähnten Versuche Mac Clendon's, Lillie's u. a., geeignet sind, die aus der Parallelität von Quellung und narkotischer Wirkungen gezogenen Schlüsse auf eine Permeabilitätserhöhung zunächst für Wasser zu widerlegen.

Ich möchte nunmehr auf Arbeiten hinweisen, die mir in bezug auf die hier in Betracht kommende Frage nicht nur der Wasserpermeabilität, sondern auch der Permeabilität von Salzionen von grosser Bedeutung zu sein scheinen. Es sind Arbeiten von Harvey¹⁾ über das Eindringen von Natronhydrat in Seeigelleier und andererseits in pflanzliche Blattzellen von Elodea bei Gegenwart von Narcoticis wie Chloroform und Äthyläther.

Herrn J. Spek in Heidelberg verdanke ich den Hinweis auf diese Arbeiten²⁾.

1) Harvey Science, N. S. Bd. 32 S. 565. 1910; Journ. of exper. zoolog., Philadelphia Bd. 10 S. 538 u. 550. 1911.

2) Spek bemerkt in einer interessanten Arbeit über die Ursache der Gastrulainvagination usw. (Kolloid-chem. Beih. Bd. 9 S. 319. 1918): „Unsere gebräuchlichsten Mittel, partenogenetische Entwicklung künstlich auszulösen, sind Stoffe, die erstens imstande sind, die Quellung der Kolloide beträchtlich zu erhöhen, so besonders die Fettsäuren und Alkalien, aber auch z. B. Chloroform (die übrigen organischen Partenogenetika sind auf ihre Einwirkung auf die Quellung noch wenig untersucht worden) andererseits aber sehr lipoidlöslich sind [Fettsäuren, Chloroform, Xylol, Amylen usw.]“

„Ein Stoff, der die Membrankolloide aufquellen lässt, muss die Durchlässigkeit derselben erhöhen, denn gelöste Stoffe diffundieren um so leichter durch ein Kolloid, je wasserhaltiger es ist, je weiter die Partikelchen des Kolloides durch die Wassermoleküle auseinandergedrängt werden und je stärker die innere Reibung, die dem Eindringen des betreffenden Stoffes den grössten Widerstand bietet, hierdurch vermindert sind.“

Harvey konnte den Eintritt von Basen in die betreffenden tierischer und pflanzlichen Zellen mit Sicherheit feststellen mit Hilfe des Farbenwechsels von Neutralrot, welches die Zellen im Innern enthielten. Der rote Farbstoff nahm beim Eintritt von Natronhydrat eine gelbe Färbung an.

Harvey bemerkt unter anderem Science N. S. 32 S. 566. 1910: „If a concentration of NaOH which enters the egg in twenty minutes be one quarter saturated with chloroform, the NaOH enters in ten minutes. One quarter saturated chloroform in NaCl has no visible effect on the eggs even after one hour. The effect of dilute solutions of chloroform, which fail to cytolyze, on the eggs of Hippoönö, is to increase their permeability to NaOH. Indeed it may be shown in the same way, that small concentrations of chloroform increase the permeability of the leaf cells of Elodea, showing active protoplasmatic rotation and that the normal permeability is again regained when the leaves are returned to tap water. The above statements are equally true for ether.“

An einer anderen Stelle bemerkt Harvey (nach brieflichen Mitteilungen von Spek), dass Chloroform, Äther und Alkohol auch in geringen „amounts too small to have any irreversible effects“ wirksam sind.

Harvey weist auch hin: „On the swelling of the egg caused by chloroform“.

Es folgt somit aus Harvey's Versuchen, dass sowohl für pflanzliche wie tierische Zellen durch Narkotika wie Chloroform und Äther, und zwar in narkotischen, nicht schädigende Dosen unter Quellungserscheinungen eine Erhöhung der Durchlässigkeit für Natronhydrat erfolgt, und es ist wohl kaum zu bezweifeln, dass das, was für die Ionen des Natronhydrats gilt, auch für etliche andere Salzionen statthat.

Harvey's Ergebnisse stehen somit in bestem Einklang mit den Versuchen von Shryver sowie Traube und Köhler über Quellung von Kolloiden wie Natriumcholat und Gelatine.

Zwischen Gelatinequellung und narkotischer Wirkung besteht eine derartige Parallelität, dass man versucht sein möchte, auch dem folgenden Faktor einen wesentlichen Anteil an der Auslösung des narkotischen Zustandes zuzuschreiben.

Je mehr die Kolloide unter dem Einfluss von Narcoticis gequollen werden, um so grösser wird der sich einstellende Quellungsdruck sein. Dieser Quellungsdruck wird für verschiedene Zellen sehr verschieden sein und namentlich auch von dem Lipoidgehalt der Zellen

abhängig sein müssen. Die Annahme liegt nahe, dass die wahrscheinlich bedeutende Volumvergrößerung gerade der lipoiden Ganglienzellen und der daraus sich ergebende Druck den Narkosezustand erheblich beeinflussen kann; indessen möchte ich nicht so weit gehen, etwa anzunehmen, dass diese Druckdifferenzen und Druckverschiebungen die einzige Ursache der Narkose sind, sondern ich bleibe in dieser Beziehung der Meinung, dass in erster Linie die Verlangsamung und Aufhebung chemischer wie physikalischer, insbesondere auch elektrischer Vorgänge hierbei maassgebend sind.

Schliesslich möchte ich in wenigen Worten meine Ansichten über den Erregungszustand bei der Narkose hier mitteilen.

Kleine Mengen von Narcoticis wirken bekanntlich auf Tiere und ebenso auf Pflanzen erregend. Ich darf vielleicht darauf hinweisen, dass in einer gemeinsam mit Hedwig Rosenstein ausgeführten, gleichzeitig in der *Biochem. Zeitschr.* erscheinenden Arbeit über die Wirkung von Narcoticis auf Gerste usw. gefunden wurde, dass kleine Mengen von Stoffen mit geringem Haftdruck die Keimung sowie anscheinend auch teilweise das Wachstum günstig beeinflussen, während grössere Mengen, wie bei den Tieren, zu einer reversiblen und alsdann irreversiblen Narkose führen. Es hat sich eine auffallende Analogie auch in bezug auf den Wirkungsgrad der Narkotika für Tier und Pflanze bei unseren Versuchen ergeben.

Es gibt nun bei verschiedenartigen kolloid-physikalischen Vorgängen der Flockung und Quellung mancherlei Analoga, welche uns den Erregungszustand verständlicher erscheinen lassen. So wirkt nach Hofmeister ¹⁾ Äthylalkohol in Konzentrationen von 0,5—2% auf ein Gelatinegel quellungsfördernd, während derselbe in höheren Konzentrationen auf das betreffende Gel entquellend wirkt. Ebenso wirken kleine Mengen von Narcoticis auf Lecithin und gewisse Eiweissstoffe ²⁾ flockend, also dispersitätsvermindernd, während grössere Mengen lösend und dispersitätserhöhend wirken. So haben ferner Traube und Köhler ³⁾ gezeigt, dass in ganz minimalen Konzentrationen Säuren entquellend auf ein verdünntes Gelatinegel wirken, in grösseren Konzentrationen dagegen quellend; nach Hofmeister ⁴⁾ wirken Alkalisulfate, -tartrate, -zitate in sehr geringen Konzentrationen auf Gelatine quellend, in grösseren entquellend. Von mir ⁵⁾ wurde gefunden, dass

1) Vgl. Spek, *Kolloidchem. Beitr.* Bd. 9 S. 334. 1918.

2) Vgl. die Literatur Traube dieses Arch. Bd. 161 S. 532 u. 543. 1915.

3) Traube u. Köhler, l. c.

4) Hofmeister, *Arch. f. exp. Path.* Bd. 28 S. 210. 1891.

5) Traube, *Kolloidchem. Beih.* Bd. 3 S. 237. 1912.

kleinste Mengen etlicher Salze die Oberflächenspannung von Nachtblaulösungen vermindern, während grössere Mengen dieselben erhöhen. Erinnert sei ferner an die Wirkung von Säuren auf gewisse fermentative Vorgänge¹⁾. So wurde beispielsweise bei der Wirkung der Säuren auf die Hydrolyse des Rohrzuckers durch Invertase oder auf diejenige der Maltose durch Maltase zunächst eine Beschleunigung der fermentativen Vorgänge mit einem Optimum der Beschleunigung beobachtet. Alsdann folgte von einer bestimmten Konzentration ab eine Hemmung, die ein Maximum errichte.

Diese Fülle gleichartiger Tatsachen lassen den Gedanken naheliegend erscheinen, dass analoge in kolloid-physikalischem Sinne entgegengesetzte Vorgänge das Erregungs- und Narkosestadium bedingen.

Die Annahme liegt nahe, dass wenn in dem einen etwa narkotischem Stadium eine durch die Narkotika durch Sensibilisation hervorbrachte Flockung (siehe weiter oben) und somit Dispersitätsverminderung gewisse Fermente unwirksam macht, im Erregungsstadium kleinere Mengen derselben Narkotika möglicherweise den umgekehrten kolloid-physikalischen Vorgang auslösen könnten, und ebenso dürften die Verhältnisse sich darstellen in bezug auf die quellend und entquellend wirkenden verschiedenen Substanzmengen der Narkotika. Man kann sich so gewisse kolloidphysikalische Vorstellungen machen, welche die aufeinanderfolgenden Stadien der Erregung und Hemmung verständlich machen. Reaktionsbeschleunigende Vorgänge, welche etwa auf einer Dispersitätserhöhung von Fermenten beruhen könnten, gehen vermutlich den reaktionshemmenden Narkosevorgängen voraus.

1) Kopačevski, Intern. Zeitschr. phys.-chem. Biol. Bd. I S. 420 1914.

Über elektrischen Widerstand, Kapazität und Polarisation der Haut.

I.

Versuche an der Froschhaut.

Von

Martin Gildemeister.

(Aus der physikalischen Abteilung des physiologischen Instituts der
Universität Berlin.)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. März 1919.)

Einleitung.

Die Versuche, über die hier berichtet wird, schliessen sich an die Arbeiten von Galler¹⁾, mir²⁾ und Belouss³⁾ an. Die wichtigsten Resultate habe ich auf dem Physiologentage in Berlin (Mai—Juni 1914) vorgetragen; die ausführliche Veröffentlichung ist bisher durch die Zeitumstände verhindert worden.

Die Grundtatsachen, von denen hier ausgegangen wird, sind kurz folgende:

Anscheinende Veränderlichkeit der elektrischen Leitfähigkeit des Körpers. Der elektrische Leitungswiderstand des tierischen Körpers ist anscheinend sehr variabel. Wenn man den Gesamtkörper eines Kaltblüters (Frosch) oder Warmblüters (Mensch, Kaninchen, Meerschweinchen, Taube) mittels unpolarisierbarer Elektroden mit einer konstanten Stromquelle in Verbindung bringt und in den Kreis ein elektrisches Messinstrument einschaltet, so zeigt sich die Stärke des entstehenden Stromes sehr von der Durchströmungsdauer abhängig. Sie ändert sich im allgemeinen so, als ob der Leitungswiderstand, der zuerst verhältnismässig sehr hoch ist, allmählich kleiner würde, unter bestimmten Umständen aber auch im umgekehrten Sinne. Variiert man andererseits die Messspannung, so geht die Stromintensität ihr nicht proportional; vielmehr wird man zu dem Schlusse genötigt, dass der Gleichstromwiderstand auch eine Funktion

1) H. Galler, dieses Arch. Bd. 149 S. 156. 1912.

2) M. Gildemeister, dieses Arch. Bd. 149 S. 389. 1912.

3) A. Belouss, dieses Arch. Bd. 162 S. 507. 1915.

der Spannung (und Stromstärke) ist, und zwar derartig, dass er sich umgekehrt ändert wie sie.

Ausser von diesen und einigen anderen Variablen, die vorläufig übergangen werden können, hängt die Leitfähigkeit anscheinend auch von der Stromform ab; wenigstens findet man mit Wechselströmen nach der Kohlrausch'schen Methode viel kleinere Werte.

Diese augenscheinliche Veränderlichkeit des Körperwiderstandes, die durch Wegnahme der Haut fast vollständig aufgehoben werden kann und die deshalb in dieses Organ verlegt werden muss, ist eine den Klinikern lange bekannte Tatsache. Man könnte sich von den geschilderten Erscheinungen folgendes Bild machen: der wahre Leitungswiderstand ist derjenige, den man mit Wechselströmen misst. Schickt man aber einen Gleichstrom durch den Körper, so entstehen durch Elektroendosmose oder durch Verminderung von Elektrolytkonzentrationen an semipermeablen Membranen der Haut schlechtleitende Schichten, daher erscheint dann der Widerstand stark erhöht. Bei lange dauernder Durchströmung machen sich aber andere Einflüsse geltend, die Durchblutung der Haut ändert sich, die Hautporen werden weit usw., so dass der Widerstand sinkt, besonders bei grosser Stromstärke.

Diese Theorie, die in klinischen Lehrbüchern noch immer herrscht, hat der experimentellen Prüfung nicht standgehalten. Für unseren Zweck genügt es, nur einen Versuch anzuführen: misst man während der Durchströmung mit Gleichstrom den Wechselstromwiderstand, so findet man ihn nicht erhöht, wie es sein müsste, wenn der Gleichstrom nach obiger Hypothese die Leitfähigkeit verschlechtert hätte (Galler a. a. O.). Man muss also annehmen, dass die obigen Überlegungen nicht das Richtige treffen, dass entweder die Gleich- oder die Wechselstrommessung — oder vielleicht auch beide — falsche Resultate gibt, und dass mindestens der eine von den beiden Widerständen nur ein scheinbarer ist.

Erstes Modell. Vergleich des Körpers mit einer Polarisationszelle. Es ist nicht schwer, ein sich ähnlich verhaltendes physikalisch-chemisches Modell zu finden. Taucht man zum Beispiel zwei Platinplatten in Schwefelsäure und misst nach der Kohlrausch'schen Methode den Widerstand dieser Zelle, so erhält man einen verhältnismässig kleinen Wert. Viel grösser aber erscheint der Gleichstromwiderstand; denn eine konstante angelegte Spannung weckt elektromotorische Gegenkräfte, so dass der Strom viel schwächer wird, als es dem Leitungswiderstand entspricht. Es wird also ein hoher Gleichstromwiderstand vorgetäuscht, der sich sofort als nur scheinbar erweist, wenn man gleichzeitig eine Wechselstrommessung vornimmt.

Überträgt man diese Überlegungen auf den tierischen Körper, so muss man diesem eine hohe Polarisierbarkeit zuschreiben, wenn man die beobachteten Erscheinungen quantitativ auf Polarisation zurückführen will; man kommt zum Beispiel beim Menschen rechnermässig unter Umständen auf Gegenspannungen von mehreren Volt (Gildemeister a. a. O.), was von vornherein nicht sehr wahrscheinlich klingt.

Es ist aber noch eine andere Auffassung möglich. Um diese zu erläutern, wollen wir von einem Phänomen ausgehen, welches zwar schon oft beobachtet, aber noch fast gar nicht untersucht und vor allem nicht in seiner Bedeutung gewürdigt ist.

Das schlechte Minimum. Phasenverschiebung des Stroms gegen die Wechselspannung. Bei Wechselstrommessungen des Körperwiderstandes nach der Kohlrausch'schen Methode fällt auf, dass die Einstellung auf das Minimum des Tones sehr schwierig ist. Das Telephon schweigt nicht, und der Bereich

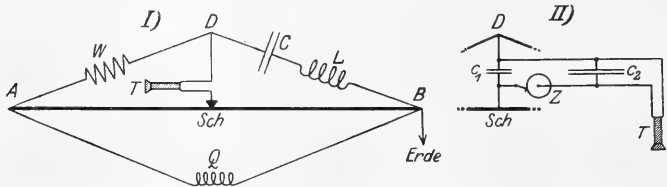


Abb. 1. I. Zur Frequenzbestimmung der Wechselströme. (Erklärung im Text.) II. „Schleifer“. C_1 kleiner, C_2 großer Kondensator, Z Metallwalze mit daran schleifendem Drähtchen, T Telephon.

schwächsten Tönens ist sehr breit und verwaschen. Daraus sind für unser Problem sehr wichtige Schlüsse zu ziehen; da aber die Bedingungen, von denen die Güte eines Tonminimums abhängt, in der physiologischen Literatur meines Wissens noch nicht besprochen sind, sei es mir gestattet, zunächst die einschlägigen physikalischen Verhältnisse kurz zu erörtern.

Eine Wheatstonesche Brücke (Abb. 1 I) werde durch praktisch widerstandslose Drähte von einer Wechselstromquelle Q gespeist, die reine Sinusströme von der Maximalspannung V liefere. Der Punkt B werde geerdet, so dass dort immer die Spannung Null herrscht. Dann wird der Punkt A abwechselnd auf die Spannung $+V$ und $-V$ kommen, während die maximalen Spannungswerte der auf den Weg $ASchB$ und ADB liegenden Punkte zwischen $\pm V$ und Null liegen werden. Wir werden nun zu einem Punkt D des Weges ADB einen solchen des Weges $ASchB$ finden können mit der Bedingung, dass die Spannungsschwankungen an beiden gleich sind. Wird dann in dem Verbindungszweige $DSch$ ein Strom fließen?

Sicher nicht, wenn die Spannungsschwankungen bei D und Sch nicht nur gleichen Betrag haben, sondern auch gleichphasisch ablaufen. Hat D in jedem Augenblick dieselbe Spannung wie Sch , so kann kein Strom zustande kommen. Das ist zum Beispiel der Fall, wenn sich in den vier Zweigen der Brücke nur „reine“ Ohmsche Widerstände befinden, zwischen denen die bekannte Proportion besteht.

Es ist aber möglich, den Weg ADB so einzurichten, dass in ihm die Ströme und deshalb auch die Spannungen am Punkte D zeitlich gegen die Ströme in $ASchB$ (mithin auch gegen die Spannungen bei Sch) verschoben sind. Herrscht dann am Punkte D in einem Augenblicke gerade die Spannung Null, so wird bei Sch die Nullzeit schon vorüber oder noch nicht erreicht sein, es wird also unter allen Umständen zu einem Strom zwischen diesen beiden Punkten kommen. Die Gleichheit der Spannungsschwankungen bei D und Sch ist also nicht hinreichend, um Stromlosigkeit im Verbindungswege zu sichern, sondern es muss dazu noch die Bedingung der Gleichphasigkeit kommen. Fehlt diese, so ist Stromlosigkeit im Brückenwege nicht zu erreichen. Und umgekehrt: gelingt es nicht, den Brückenstrom zum Verschwinden zu bringen, so lässt das auf Phasenverschiebungen schliessen.

Bedeutung der Phasenverschiebung. Befinden sich nun in drei Zweigen der Brückenordnung reine Ohmsche Widerstände, wie es bei der Kohlrausch'schen Methode sein soll (ein Rheostat und die beiden Teile des Messdrahtes), so treten Phasenverschiebungen erfahrungsgemäss in drei Fällen ein, nämlich wenn das zu messende Objekt hat:

- a) Selbstinduktion,
- b) Kapazität,
- c) Polarisation.

Im Falle a ist die Phase gegen diejenige der Stromquelle im Sinne des Zurückbleibens, in den Fällen b und c im Sinne der Voreilung verschoben. Daraus ergibt sich die wichtige Folgerung, dass man durch Hinzufügung einer Selbstinduktion zu einem mit Kapazität oder Polarisation behafteten Leiter (und umgekehrt) die Phasenverschiebung wird aufheben, also in unserem Falle das Tonminimum absolut und scharf wird machen können.

Für unser Problem folgt aus diesen Erörterungen, dass der tierische Körper eine der drei obengenannten Eigenschaften hat. Ob es sich um Selbstinduktion einerseits, um Kapazität oder Polarisation andererseits handelt, lehrt zum Beispiel folgender Versuch: Man misst den Widerstand nach Kohlrausch unter Benutzung einer Stromquelle, die Sinusströme gibt, schaltet vor den Körper eine variable Spule und sieht zu, ob dadurch das Minimum zu einem absoluten gemacht

werden kann, oder ob es noch schlechter wird. Tatsächlich gelingt es so, das Telephon zum völligen Schweigen zu bringen, der Körper hat also Kapazität oder Polarisisation.

Je grösser die Selbstinduktion der zur Kompensation nötigen Spule, desto mehr weicht das Objekt von einem reinen Widerstand ab, so dass man auf diese Weise auch quantitative Angaben machen kann. Davon soll später noch die Rede sein.

Ob es sich bei der Haut um Kapazität oder Polarisisation handelt, ist auf die bezeichnete Art nicht zu entscheiden; um hierüber Klarheit zu schaffen, sind andere Untersuchungen nötig. Ehe davon gesprochen wird, ist erst zu überlegen, ob auch die Annahme kondensatorischer Eigenschaften geeignet ist, die eingangs erwähnten Beobachtungen über die Variabilität des Widerstandes zu erklären.

Ein zweites Modell. Die Haut gilt als ein Organ besonders schlechter Leitfähigkeit. Legt man nun zwei Flüssigkeitselektroden an den Körper, so hat man folgende Reihenfolge: guter Leiter (Elektrodenflüssigkeit), schlechter Leiter (Haut), guter Leiter (Körperinneres),

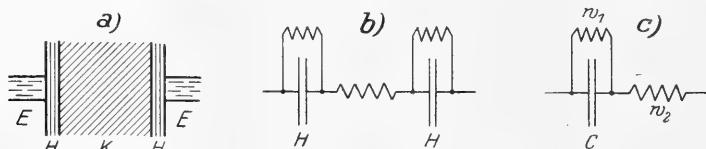


Abb. 2. Schemata des von der Haut bedeckten tierischen Körpers. E Elektroden, H Haut, K Körperinneres, w_1 und w_2 Widerstände, C Kondensator.

schlechter Leiter, guter Leiter (Abb. 2a). Darin kann man der Haut die Rolle eines Dielektrikums zuschreiben, dessen Belege die Elektrodenflüssigkeit bzw. das Körperinnere sind, man hat also zwei in Serie geschaltete Kondensatoren. Diese leiten hier aber auch in ansehnlichem Betrage den Gleichstrom, haben also schlechte Isolation, welchem Umstände man durch parallel geschaltete Widerstände Rechnung tragen kann. Wir hätten es also mit dem in Abb. 2b skizzierten System zu tun; da es aus zwei symmetrischen Teilen besteht, genügt es, das Schema Abb. 2c (die Hälfte davon) zu betrachten.

Der Gleichstromwiderstand desselben ist durch w_1 plus w_2 gegeben; der Wechselstrom dagegen gleicht sich zum Teil über den Kondensator aus, so dass wir einen kleineren Wechselstromwiderstand beobachten werden. Wegen der Kapazität entsteht eine Phasenverschiebung, das Minimum wird schlecht, kann aber durch eine Spule verbessert werden. Das trifft beim Körper alles zu.

Die Anfangszacke. Bemerkenswert ist das Verhalten dieses Modelles dem Beginn eines Gleichstromes gegenüber. Dann ist der Kondensator noch ungeladen, es wird in ihn also Elektrizität ein-

strömen, bis er die der Potentialdifferenz zwischen den Enden von w_1 entsprechende Ladung hat. Der Gleichstrom muss also im ersten Augenblick (Bruchteilen einer Sekunde) besonders hoch sein. Eine solche „Anfangszacke“ ist bei Versuchen bei Mensch und Tier oft beobachtet (zuerst von G. Gärtner¹⁾, dann von Garten, Piper u. a. bei Gelegenheit von leitengalvanometrischen Versuchen) und als Folge der elektrostatischen Körperkapazität gedeutet worden.

Aber auch eine Polarisationszelle zeigt eine solche Anfangszacke, weil im ersten Augenblick noch keine polarisatorische Gegenkraft vorhanden ist, so dass der Strom dann noch keine Schwächung erleidet. Ich habe mit einem Helmholtz'schen Pendel den Stromverlauf unmittelbar nach Anlegung einer konstanten Spannung bei Frosch, Mensch und einer Zelle, die aus zwei Zinkblechen in physiologischer Kochsalzlösung bestand, aufgenommen und kann keinen wesentlichen Unterschied erkennen (siehe Abb. 3).

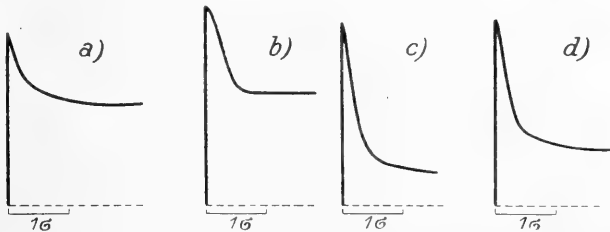


Abb. 3. Anfangszacken des Stromes bei Anlegung einer konstanten Spannung. a) Zink in Kochsalzlösung, 2 Volt; b) Froschhaut, 2 Volt; c) Froschhaut, 0,75 Volt; d) Mensch 5,25 Volt. $1 \sigma = \frac{1}{1000}$ Sek.

Also kann die Anfangszacke nicht die Frage: Kapazität oder Polarisation? entscheiden.

Es lässt sich darüber streiten, ob man die beiden Begriffe überhaupt reinlich trennen kann; und ich will hier nicht versuchen, eine scharfe Definition aufzustellen. Bei elektrostatischer Kapazität gerät ein Dielektrikum in einen elektrischen Spannungszustand, und es kann dadurch Elektrizität gespeichert werden. Auch ein polarisierbares System ist zu einer Elektrizitätsspeicherung fähig, aber durch Vermittlung von Ionen, und es kommt weniger auf die Dielektrizitätskonstante als die den Ionen eigentümlichen Eigenschaften, wie Wanderungsgeschwindigkeit, Wertigkeit usw. an. Für unseren Zweck genügt es, dass es einen quantitativ gut durchforschten Erscheinungskomplex gibt, bei dem man von elektrostatischer Kapazität spricht, und einen anderen mit gleichfalls gut bekannten Gesetzen, den man der (elektrolytischen) Polarisation zurechnet. Wir haben hier nur

1) G. Gärtner, Wiener Med. Jahrb. 1886, S. 161.

zu fragen, ob die quantitativen Beziehungen, die wir an der Haut (und anderen tierischen Geweben) finden, in das eine oder das andere Gebiet hineingehören. Das ist das Thema dieser Arbeit.

Hat die Haut elektrostatische oder Polarisationskapazität?

Es ist vielleicht nicht überflüssig, darauf hinzuweisen, dass es sich nicht nur um eine Doktorfrage handelt. Finden wir gemeine Kapazität, so ist das angeschnittene Gebiet von nur sehr mässigem physiologischen Interesse. Dass auch ein lebendes Gewebe nach Maassgabe seiner Konstanten unter geeigneten Bedingungen die Rolle eines Dielektrikums spielen kann, wird niemand bezweifeln, und der Nachweis der Tatsache regt nicht zu neuen Untersuchungen an. Finden wir aber elektrolytische Polarisation, so werden wir auf das wichtige Gebiet der Ionenwanderung und -verteilung im Körper geführt, auf die Fragen der Permeabilität und anderes mehr.

Die quantitativen Gesetze der Kapazität und der Polarisation. Bei dem in Abb. 2 c skizzierten Kapazitätsmodell ist, wie schon erwähnt, der scheinbare Gleichstromwiderstand grösser als derjenige gegenüber Wechselstrom. Er wird dargestellt durch die Summe $w_1 + w_2$. Von der angelegten Spannung und der Stromdauer ist er aber, da wir sowohl w_1 als auch w_2 ausdrücklich als konstant voraussetzen, unabhängig. Insofern entspricht das Modell nicht der Haut, bei welcher der Gleichstromwiderstand sich ja mit der Durchströmungsdauer ändert und außerdem desto kleiner gefunden wird, je höher die Spannung (und die Stromstärke). Wenn wir dieses Modell als zutreffend annehmen, müssen wir noch zu der Hypothese unsere Zuflucht nehmen, dass w_1 oder w_2 (oder beide) im Körper durch starke und lang dauernde Gleichströme veränderlich sind, durch Erwärmung, oder Elektroendosmose, oder Veränderung des Querschnittes der stromleitenden Wege oder dergleichen. Also ganz decken sich die Eigenschaften des zweiten Modells mit der Wirklichkeit nicht.

Der Wechselstromwiderstand desselben ist kleiner als $w_1 + w_2$. Solange das Minimum unscharf und nicht absolut ist, kann man bei der Messung nach Wheatstone nicht genau einstellen und deshalb (und aus anderen Gründen) von Wechselstromwiderstand eigentlich gar nicht sprechen. Es soll also angenommen werden, dass eine Selbstinduktion passender Grösse zur Beseitigung der Phaseverschiebung hinzugefügt ist. Die mathematische Analyse (siehe den Anhang) ergibt dann folgendes: Sind bei dem Modell Abb. 2 c die Werte von w_1 und w_2 sowie die Kapazität des Kondensators C gegeben, so ist eine desto kleinere Selbstinduktion L zur Verbesserung des Minimums nötig, je grösser die Frequenz N des Wechselstromes

(Gl. 1, S. 103). Der nach der bekannten Proportion aus dem Vergleichs-rheostaten und den beiden Abschnitten des Messdrahtes errechnete Widerstand W , selbstverständlich nach Abzug des Widerstandes der Zusatzspule, hängt auch von N ab; er liegt zwischen den Werten w_2 und $w_1 + w_2$ und wird desto kleiner, nähert sich also desto mehr w_2 , je grösser die Frequenz (Gl. 2, S. 103). Nennt man den Überschuss von W über w_2 Δw , so gilt (immer beim Schweigen des Telephons) die Gleichung:

$$\Delta w = kL$$

(k eine Konstante) (Gl. 4, S. 103).

Wir haben also eine Gleichung gewonnen, die erfüllt sein muss, wenn es sich um elektrostatische Kapazität handelt. Sie kann leicht geprüft werden, da sich Δw und L aus den Versuchsdaten ergeben.

Bei Polarisation liegen die Dinge anders. Jede Polarisationszelle zeigt, sofern nicht sekundäre Reaktionen eintreten (schlechtleitende Schichten u. dgl.) bei steigender Stromstärke ein Sinken des scheinbaren Gleichstromwiderstandes. Denn die Gegenspannung steigt nicht in dem Maasse wie die angelegte und pflegt schliesslich über ein gewisses Maximum nicht mehr hinauszugehen. Es ist also keine neue Hypothese nötig, um den Gang des Gleichstromwiderstandes des Tierkörpers verständlich zu machen, wenn man Polarisation annimmt.

Über das Verhalten des Wechselstromwiderstandes einer Polarisationszelle gibt es zahlreiche Veröffentlichungen; besonders zu nennen auf diesem Gebiete sind die Arbeiten von M. Wien ¹⁾ und von F. Krüger ²⁾, aus welcher letzterer die Literatur zu ersehen ist. Von Wien stammt auch der Kunstgriff, die Phasenverschiebung durch eine Selbstinduktion aufzuheben.

Aus den besagten Arbeiten geht hervor, dass auch hier der Wechselstromwiderstand (sobald der Brückenweig stromlos ist) variabel ist; er nimmt mit wachsender Frequenz gleichfalls ab. Die genaueren quantitativen Beziehungen richten sich nach den besonderen Versuchsbedingungen, worauf hier nicht eingegangen werden kann; in allen Fällen ist aber anscheinend (in jeder Versuchsreihe) der Quotient $\frac{\Delta w}{NL}$ konstant oder fast konstant ³⁾.

1) M. Wien, Ann. d. Physik Bd. 58 S. 37. 1896.

2) F. Krüger, Zeitschr. f. physikal. Chemie Bd. 45 S. 1. 1903.

3) In den zitierten Arbeiten ist nicht der Ausdruck $\frac{\Delta w}{NL}$, sondern $2\pi NC \Delta w$ berechnet und annähernd konstant gefunden worden. Das kommt aber auf dasselbe hinaus. Da die scheinbare Polarisationskapazität C aus N

Wir haben nun also das gesuchte Kriterium: handelt es sich um elektrostatische Kapazität in der Weise des Schemas Abb. 2 c, so wird $\frac{\Delta w}{L}$ konstant sein; haben wir aber mit Polarisation zu tun, so haben wir annähernd die Gleichung $\frac{\Delta w}{NL} = \text{konst.}$ zu erwarten. Dies ist in der vorliegenden Arbeit an der Froschhaut untersucht worden.

Methodik.

Es kam also darauf an, den Wechselstromwiderstand der Froschhaut bei verschiedenen bekannten Frequenzen, nach Kompensation der Phasenverschiebung durch eine Selbstinduktion bekannter Grösse, in der Wheatstoneschen Anordnung zu messen und ihn mit dem wahren Widerstand, d. h. demjenigen bei sehr hoher Frequenz, zu vergleichen. Diese Aufgabe erforderte umfangreiche technische Vorbereitungen.

Apparate der Art, wie sie die Physiko-Chemiker zu ähnlichen Arbeiten benutzt hatten, nämlich Saitenunterbrecher verschiedener Schwingungszahl, optische Telephone, Vibrationsgalvanometer u. dgl. standen mir nicht zur Verfügung. Es zeigte sich aber, dass auch einfachere Vorrichtungen ausreichen, wenn, wie es hier sicher der Fall war, eine grössere Genauigkeit als etwa 1% nicht notwendig war.

Wechselstromquellen¹⁾. Drei hölzerne gedeckte Orgelpfeifen, die auf etwa g^1 , g^2 und d^3 gestimmt waren, wurden von einem grossen, auf 1–1,5 Atmosphären mit Luft gefüllten Windkessel durch ein Reduzierventil sehr schwach angeblasen. Einige Zentimeter vor ihrer Öffnung stand ein Mikrophon, dessen Strom zu einem Telephontransformator geleitet wurde. Der aus den sekundären Klemmen desselben entnommene Wechselstrom erwies sich als für den vorliegenden Zweck genügend konstant hinsichtlich Intensität und Frequenz. Über die Art der Kontrolle siehe S. 94.

Er war so arm an Obertönen, dass zur Beurteilung des Minimums das Telephon verwendet werden konnte. Mit der Zeit bekommt man eine grosse Übung im Heraushören der einzelnen Töne aus Klängen, und es macht deshalb nicht viel, wenn manchmal der eine oder andere Oberton zum Vorschein kommt.

Die Hochfrequenzströme wurden von einer kleinen, selbst gefertigten Poulsenlampe geliefert. Bezüglich dieses sehr bequemen

und L nach der Thomsonschen Formel $C = \frac{1}{4\pi^2 N^2 L}$ ermittelt ist, kann für $2\pi NC\Delta w$ auch $\frac{\Delta w}{2\pi NL}$ gesetzt werden. Also $\frac{\Delta w}{NL} = \text{konst.}$

1) S. auch Anhang S. 104.

Wechselstromgenerators kann auf die früher gegebene Beschreibung¹⁾ verwiesen werden. Die Spannung des Speisestroms betrug 250 Volt, die Intensität, die durch Eisendrahtwiderstände in Wasserstoff (Variatoren der A. E. G., 70—210 Volt) konstant gehalten wurde, 1,9 Ampere. Über die Stärke des Wechselstroms s. S. 99. Die Kondensatoren hatte ich aus Schreibmaschinenpapier und Paraffin hergestellt (siehe S. 105). Welche Frequenzen zur Anwendung kamen, ist aus den Tabellen zu ersehen.

Messbrücke. In einem von der Tonquelle entfernten Zimmer befand sich die Wheatstonesche Brücke. Um die Empfindlichkeit zu erhöhen, wurde ein (sorgfältig graduierter) Messdraht erheblichen Widerstandes (17 Ohm) gewählt. Als Vergleichswiderstand diente bei den Messungen mit Mittelfrequenz ein gewöhnlicher Rheostat, dessen Kapazität und Selbstinduktion, wie besondere Messungen mit höheren Frequenzen lehrten, hier zu vernachlässigen war; kam Hochfrequenz zur Anwendung, so wurde er durch einen im Zickzack gespannten Konstantendraht (Asbestwiderstand von C. Schniewindt in Neuenrade, Westf.) ersetzt.

Variable Selbstinduktion. Die Herstellung derselben und ihre Experimentalkritik war ziemlich schwierig. Das schliesslich benutzte Modell hatte folgende Einrichtung:

Es wurden auf einem festen Träger und einem verschiebbaren Schlitten zwei Glasrohre von 15 cm Länge angebracht, wie die beiden Spiralen eines Induktoriums, das innere von 1,7 cm, das äussere von 2,7 cm Lumen. Zuerst wurde das engere mit zwei Lagen Kupferdraht (0,2 mm Stärke) umwunden, dann das äussere mit zwei etwas lockerer gewickelten Lagen desselben Drahtes, derartig, dass die Selbstinduktion beider Spulen möglichst gleich wurde. Die vier Drahtenden wurden zu einem Umschalter geführt, so dass die beiden Spulen gleich- oder gegenseitig geschaltet werden konnten. Das ergab, wenn man noch die Verschiebung der Spulen zu Hilfe nahm, eine Veränderlichkeit der Selbstinduktion von $3,6 \cdot 10^{-4}$ bis $3 \cdot 10^{-3}$ Henry. Die Eichung erfolgte von Millimeter zu Millimeter durch Vergleich mit einer Selbstinduktionsnormale mit Hilfe von Messdraht und Induktorium (Kohlrausch, Lehrb. der prakt. Physik, 11. Aufl., 117, 5). Dann wurden auf die beiden Röhren nochmals je vier Lagen desselben Drahtes gewickelt und die Selbstpotentiale der so entstandenen Spulen wieder möglichst gleich gemacht. Schliesslich wurde eine Einrichtung getroffen, um auch die ganzen sechslagigen Spulen nach Bedarf mit- oder gegeneinander-schalten zu können; dadurch stieg jetzt der Bereich der stetig veränderlichen Selbstinduktion des Aggregates auf $1,22 \cdot 10^{-2}$ Henry. In passender Entfernung von diesem Variometer, so dass keine merk-

1) M. Gildemeister, dieses Arch. Bd. 162 S. 489. 1915. Zeitschr. f. Sinnesphysiologie Bd. 50 S. 161. 1918.

liche gegenseitige Einwirkung stattfinden konnte, wurden nun noch vier feste Spulen von 1,10; 2,17; 4,31; $7,73 \cdot 10^{-2}$ Henry angebracht, die in beliebiger Kombination hinzugeschaltet werden konnten. Auf diese Weise konnte jedes Selbstpotential von $3,6 \cdot 10^{-4}$ bis $16,53 \cdot 10^{-2}$ Henry eingestellt werden (siehe auch Anhang S. 104).

Die Eichung der Apparate war auf mindestens 1% genau, was für den vorliegenden Zweck mehr als ausreicht. Da auf eine weitergehende Präzision nach der Art des Materials verzichtet werden konnte, brauchte auch auf die sonst bei physikalischen Aufgaben verwandter Art notwendige parallele Führung der Drähte u. dgl. keine übergrosse Sorgfalt verwendet zu werden.

Nullinstrument. Zur Auffindung derjenigen Schieberstellung und Spulengrösse, bei welcher der Ton verschwand, diente im Bereich der hörbaren Frequenzen das Telephon. Selbst wenn diesem einige Obertöne beigemischt sind, gelingt es doch mit fortschreitender Übung, sehr scharf auf den Grundton einzustellen. Kommt Hochfrequenz zur Anwendung, so sind natürlich besondere Maassregeln notwendig (siehe darüber den Anhang S. 105).

Frequenzbestimmung. Da die Frequenz der Wechselströme in die Rechnung eingeht, musste sie genau bekannt sein. Ein einfaches Messungsverfahren ergab sich aus folgender Überlegung: Befindet sich in einem Zweig der Wheatstoneschen Brücke, zum Beispiel in *DB* (Abb. 1), ein Kondensator *C*, in den anderen drei aber reine Widerstände, so wird das telephonische Minimum schlecht, weil die Phase voreilt. Fügt man eine Selbstinduktion *L* passender Grösse hinzu, so hebt man die Phasenverschiebung auf und erhält ein absolutes und scharfes Minimum. In diesem Falle besteht zwischen *C*, *L* und

der Frequenz *N* die Gleichung $N = \frac{1}{2\pi\sqrt{CL}}$ ¹⁾. Die variable Selbst-

induktion war vorhanden; ich brauchte also nur das Hautpräparat mit einem bekannten Kondensator zu vertauschen und konnte, nachdem das Minimum mit Messdrahtschieber und Spule absolut gemacht war, aus *C* und *L* die Frequenz berechnen. Ein Vorzug der Methode besteht auch darin, dass man während des Versuchs ohne wesentliche Veränderung der Anordnung sich davon überzeugen kann, ob die Frequenz konstant geblieben ist. Bei Hochfrequenz wird das Telephon durch das im Anhang beschriebene Nullinstrument ersetzt²⁾.

1) Siehe z. B. H. Starke, Experimentelle Elektrizitätslehre, 2. Aufl., S. 277.

2) Die Methode benutze ich seit Sommer 1913. Da sie nur eine Umkehrung des Wien'schen Verfahrens (a. a. O.) ist, aus *N* und *L* die Kapazität zu bestimmen, habe ich sie nicht für neu gehalten. Aus einer Veröffentlichung von Heydweiller und Hagemeister (Ber.

Die Elektroden sollten chemisch indifferent sein, einen von der Frequenz praktisch unabhängigen kleinen Widerstand haben und die Phase des Wechselstroms nicht merklich verschieben. Nach vielfachen Versuchen erwiesen sich als am geeignetsten gut plattinierte Platin- oder Silberbleche, die mit einer dünnen Schicht Ringergelatine überzogen waren. Die schliesslich benutzten Exemplare hatten folgende Einrichtung: Auf ein plattiniertes Silberblech war mit Guttaperchakitt ein Glasring von 15 mm innerem Durchmesser und 2–3 mm Höhe aufgekittet, und der Hohlraum wurde mit 10%iger Ringergelatine ausgegossen. Zwischen je zwei dieser Elektroden kam ein Stück einfacher oder doppelter Haut (Innen- auf Innenseite).

Präparat. Die Haut stammte von gut erhaltenen Winterfröschen (*Temporaria* und *Esculenta*); sie wurde sorgfältig abpräpariert und bis zum Versuch in zimmerwarmer Ringerlösung aufbewahrt. Für absolute Temperaturkonstanz konnte nach der Art der Versuchsanordnung nicht gesorgt werden, jedoch ist nicht anzunehmen, dass wesentliche Temperaturschwankungen während eines Versuches vorgekommen sind, weil die Haut beiderseits von den Elektroden bedeckt und deshalb der Verdunstung nicht ausgesetzt war.

Versuche.

Es sind im ganzen sieben Hautpräparate (A–G) gemessen worden. Die Ergebnisse sind aus den folgenden Tabellen zu ersehen.

Versuch A. *Temporaria*, Rückenhaut doppelt genommen.

Fre- quenz N	Kompen- sierende Selbstinduk- tion L in Henry ⁻³	Wider- stand Ohm	Δw Ohm	$\frac{\Delta w}{2\pi N L}$ ¹⁾	Kapazi- tät μF ²⁾	$\frac{\Delta w}{L}$	Reihen- folge
389	55,3	185,1	112,1	0,83	3,02	20	3
769	18,0	137,6	64,6	0,75	2,39	36	2
769	21,3	150,5	77,5	0,75	1,55	36	6
1 175	8,72	120,8	47,8	0,74	2,09	55	1
6 000	1,04	101,2	28,2	0,73	0,68	277	4
38 000	0,067	84,2	11,2	0,74	0,28	1670	5

Man sieht hier, dass bei steigender Frequenz das kompensierende Selbstpotential, wie es zu erwarten war, stark abnimmt. Ebenso nimmt auch der Widerstand ab. Anscheinend genügt selbst die Frequenz

d. D. Physik. Ges. 1916 S. 52) ersehe ich aber, dass sie bisher noch nicht angegeben war. Ihre Ergebnisse decken sich vollständig mit akustischen Bestimmungen.

1) Aus theoretischen Gründen ist im Nenner noch der Faktor 2π zugefügt.

2) Berechnet nach der Formel $C = \frac{1}{4\pi^2 N^2 L}$.

38000 noch nicht, um den Einfluss der Polarisation ganz zum Verschwinden zu bringen; deshalb ist durch graphische Extrapolation der wahre Widerstand zu 73 Ohm ermittelt und danach (durch Subtraktion von der dritten Spalte) Δw berechnet. Der Ausdruck $\frac{\Delta w}{2\pi NL}$ ist merklich konstant, wie es im Falle der Polarisation sein muss. Dagegen wächst der Quotient $\frac{\Delta w}{L}$, der im Falle elektrostatischer Kapazität konstant sein müsste, bis auf das mehr als 80fache. Dieser Versuch spricht also im Sinne unserer einleitenden Betrachtungen für Polarisation. Das Präparat war am Anfange des Versuches (vgl. die beiden Reihen für 769) noch nicht ganz mit den Elektroden im Gleichgewicht. Das ist verständlich, wenn man berücksichtigt, dass für die Aussen-seite der Froschhaut die Ringerlösung nicht die natürliche Bepflüßungsflüssigkeit ist.

Hier mögen zunächst zwei Versuche an Kondensatormodellen eingeschaltet werden, welche die Richtigkeit der in der Einleitung angestellten Betrachtungen erweisen.

Versuch I. Zwei Widerstände und ein Präzisionsglimmerkondensator werden nach Abb. 2c miteinander verbunden: $w_2 = 50$ Ohm, $w_1 = 100$ Ohm, $C = 1\mu F$. Also Grenzwert des Wechselstromwiderstandes für Hochfrequenz 50 Ohm. Theoretischer konstanter Wert von $\frac{\Delta w}{L} = 10 \cdot 10^{-3}$ Ohm/Henry (siehe Anhang Gl. 5, S. 103).

Frequenz N	Kompensierende Selbstinduktion in Henry ⁻³	Widerstand Ohm	Δw Ohm	$\frac{\Delta w}{2\pi NL}$	$\frac{\Delta w}{L}$
389	9,9	145,0	95,0	3,89	9,6
769	8,1	132,2	82,2	2,10	10,0
1175	6,6	116,6	66,8	1,37	10,0

Versuch II. Dieselbe Schaltung, aber $w_2 = 10$ Ohm, $w_1 = 1000$ Ohm, $C = 1\mu F$. Theoretischer konstanter Wert von $\frac{\Delta w}{L} = 1 \cdot 10^{-3}$ Ohm/Henry.

Frequenz N	Selbstinduktion Henry ⁻³	Widerstand Ohm	Δw Ohm	$\frac{\Delta w}{2\pi NL}$	$\frac{\Delta w}{L}$
389	145,1	160,9	150,9	0,43	1,04
769	41,6	54,8	44,8	0,22	1,08
1175	19,1	31,9	21,9	0,16	1,14

Die Übereinstimmung mit der Theorie ist in beiden Fällen befriedigend. Man vergleiche die konstante letzte und inkonstante vorletzte Spalte mit den gleichbezeichneten des Versuches A (und der folgenden B bis G), wo die Verhältnisse umgekehrt liegen.

Nun mögen die weiteren sechs Froschversuche mitgeteilt werden. Bei E bis G blieben die Elektroden vor dem Versuch mehrere Stunden mit der Haut in Berührung, was offenbar günstig auf die Konstanz der Resultate einwirkte.

Versuch	Frequenz N	Selbst- induktion Henry -3	Widerstand Ohm	A_w Ohm ¹⁾	$\frac{A_w}{2\pi N L}$	Kapazität μF	$\frac{A_w}{L}$	Reihenfolge
B	389	71,1	169,1	117,3	0,67	2,35	17	3
	769	22,0	110,1	58,3	0,55	1,95	26	2
	1 175	10,2	92,9	41,1	0,55	1,80	40	1
	1 175	11,0	97,0	45,2	0,55	1,67	41	4
	90 000		51,8					5
C	389	82,4	151,7	61,5	0,31	2,01	8	3
	769	21,9	124,1	33,9	0,32	1,95	15	2
	1 175	9,7	119,3	29,1	0,41	1,89	30	1
	1 175	11,2	118,0	27,8	0,34	1,64	25	4
	90 000		90,2					5
D	389	66,0	146,8	76,8	0,48	2,53	12	3
	769	19,2	119,1	49,1	0,53	2,23	26	2
	1 175	8,9	109,6	39,6	0,60	2,06	45	1
	1 175	9,6	110,9	40,9	0,58	1,91	43	4
	90 000		70,0					5
E	389	60,9	108,9	64,7	0,44	2,75	11	3
	769	17,9	80,2	36,0	0,42	2,39	20	2
	1 175	8,3	70,0	25,8	0,42	2,21	31	1
	1 175	8,6	70,4	26,2	0,41	2,14	30	4
	90 000		44,2					5
F	389	101,9	179,3	92,7	0,38	1,64	8	3
	769	28,3	140,1	53,5	0,39	1,51	19	2
	1 175	13,1	130,8	44,2	0,46	1,40	34	1
	1 175	13,4	[161,5] ²⁾	[74,9]				4
	90 000		86,6					5
G	389	79,1	164,0	94,6	0,49	2,12	12	3
	769	21,8	119,5	50,1	0,48	1,96	23	2
	1 175	10,5	104,5	35,1	0,45	1,75	33	1
	1 175	11,1	106,1	36,7	0,45	1,66	33	4
	90 000		69,4					5

1) Der Hochfrequenzwiderstand ist als der wahre angenommen.

2) Wahrscheinlich falsch protokolliert.

Versuch B. Temporaria, Oberschenkelhaut, doppelt genommen. Widerstand der Elektroden 39,7 Ohm. Präparat + Elektroden mit Induktorium gemessen ca. 144 Ohm.

Versuch C. Temporaria, Bauchhaut, doppelt genommen. Widerstand der Elektroden 78,2 Ohm. Mit Induktorium gemessen + Elektroden ca. 127 Ohm.

Versuch D. Esculenta, Rückenhaut, doppelt genommen. Elektroden 59,4 Ohm. Mit Induktorium + Elektroden ca. 120 Ohm.

Versuch E. Esculenta, Unterschenkelhaut, einfach genommen. Elektroden 34 Ohm.

Versuch F. Esculenta, Oberschenkelhaut, doppelt genommen. Elektroden 68,1 Ohm.

Versuch G. Esculenta, Bauchhaut, doppelt genommen. Elektroden 54 Ohm.

Die Betrachtung der Tabelle lehrt, dass der Ausdruck $\frac{\Delta w}{2\pi NL}$ in jedem Versuch so gut konstant bleibt, wie es bei den Versuchen, die eine geraume Zeit dauerten, nur verlangt werden kann, besonders in den letzten drei Fällen, bei denen einigermaßen Gleichgewicht eingetreten war. Dagegen war auch hier der Quotient $\frac{\Delta w}{L}$ sehr mit der Frequenz veränderlich, im Gegensatz zum Kondensatormodell.

Damit ist bewiesen, dass es sich bei der Froschhaut um Polarisation und nicht um elektrostatische Kapazität handelt.

Nach den Befunden der Physiko-Chemiker ist die Polarisationskapazität von Elektroden von der Dichte des Wechselstroms abhängig, und zwar derartig, dass sie nur bis zu einer gewissen oberen Stromdichte konstant bleibt (Initialkapazität). Die oben zitierten Untersuchungen von Wien, Krüger u. a. beziehen sich auf die Initialkapazität, und es musste deshalb festgestellt werden, ob die zulässige Stromdichte hier nicht überschritten war. Deshalb wurde bei den drei letzten Versuchen die Dichte stark variiert. Es wurde in den Stromkreis zwischen Transformator und Messdraht ein Messinstrument (Vakuumthermoelement von Siemens & Halske, verbunden mit einem empfindlichen Galvanometer) eingeschaltet. Konnte man so die Stromstärke in der unverzweigten Leitung, so war bei einer gewissen Schieberstellung auf dem Messdraht und bei bekanntem Vergleichswiderstand auch der Strom zu berechnen, der durch das Präparat ging. Beispiel: Versuch G, Frequenz 389. Stärke des Stroms, der den Enden des Messdrahtes zugeleitet wird, 1,4 Milliampere. Messdraht hat 17 Ohm, Rheostat +

Spule + Präparat im Augenblick der Kompensation 624 Ohm. Also Strom durch das Präparat gleich $1,4 \times 17 : (17 + 624) = 0,037$ MA. Dann wurde Telephon und Stromquelle vertauscht; dabei änderte sich nichts, weder am Widerstand noch an der Selbstinduktion. Stromstärke in der unverzweigten Leitung wieder 1,4 MA. Jetzt teilt sich dieser aber in einen Zweig durch den Rheostaten (300 Ohm) und den einen Abschnitt des Messdrahtes (8 Ohm), und einen durch das Präparat (314 Ohm) und den anderen Messdrahtabschnitt (9 Ohm), die Stromstärke im Präparat beträgt also $1,4 \times 308 : (308 + 331) = 0,67$ MA; sie ist also 18mal so gross als bei der anderen Schaltung. Da die Konstanten des Präparats sich dabei nicht ändern, befinden wir uns im Gebiet der von der Intensität unabhängigen, der Initialkapazität. Zugleich ist damit auch bewiesen, dass die Stromwärme keine Rolle spielt. Ähnlich verliefen einige andere Versuche, auch mit Hochfrequenz.

Besprechung der Ergebnisse.

Aus den Versuchen geht hervor, dass die in der Einleitung gestellte Frage im Sinne der Polarisation zu beantworten ist, und dass die Froshhaut Wechselströmen von der Frequenz 400—1200 gegenüber hinsichtlich der Abhängigkeit der Widerstandszunahme von der Frequenz denselben Gesetzen folgt wie metallische Elektroden in Elektrolyten. Nun kann bei solchen nach F. Krüger (a. a. O.) die Polarisationskapazität vier verschiedene Ursachen haben: 1. Konzentrationsveränderungen in gewissen Schichten mit Beteiligung der Diffusion (Diffusionskapazität); 2. lokale Verdichtung von Stoffen (Oberflächendichtigkeitskapazität); 3. Bildung elektrischer Doppelschichten; 4. nicht momentane Dissoziation. Die Grösse der Phasenverschiebung und die Veränderung der Kapazität beim Wechsel der Schwingungszahl folgen in den vier Fällen verschiedenen Gesetzen. Ich halte es für verfrüht, schon jetzt Hypothesen über die hier vorliegenden Ursachen auszusprechen; augenscheinlich sind die Vorbedingungen für 1 und 3 an den semipermeablen Membranen gegeben, gleichgültig, ob man diese nun mit Nernst und Cremer u. a. als durch ein zweites Lösungsmittel oder, wie es in der letzten Zeit besonders Bethe¹⁾ betont hat, durch eine poröse Scheidewand gebildet denkt. Die Entscheidung, ob es sich hier mehr um Diffusions- oder um Doppelschichtenpolarisationskapazität handelt, können erst weitere Versuche erbringen, etwa in der Art, wie sie Krüger an Metallelektroden angestellt hat.

Dass tierische Organe polarisierbar sind, steht seit Peltier's grund-

1) A. Bethe und Th. Toropoff, Zeitschr. f. physik. Chemie Bd. 88 S. 686. 1914; Bd. 89 S. 597. 1915.

legenden Versuchen ¹⁾ fest, insofern zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit scheinbar nichts Neues. Jedoch handelt es sich hier doch um Erscheinungen ganz anderer Grössenordnung als bei du Bois und Hermann ²⁾. Die Polarisation, welche diese Forscher beobachteten, lieferte im Vergleich zur angelegten Spannung (bis zu 30 Volt!) nur ganz geringe Potentiale, im günstigsten Falle etwa $\frac{1}{2}$ Volt. Hier ist gezeigt worden, dass die Polarisation äusserst stark sein kann, so stark, dass sie für den Ausfall elektrischer Messungen ausschlaggebend wird. Lehrreich ist in dieser Beziehung die folgende Tabelle. In der ersten Reihe ist der wahre Widerstand der Haut angegeben (Hochfrequenzwiderstand minus Elektroden), in der zweiten der mit der Frequenz 369 gemessene (gleichfalls minus Elektroden), in der dritten derjenige, der sich bei gewöhnlicher Messung mit Induktorium, ohne Kompensation des schlechten Minimums, ergab:

Versuch	B	C	D	E	F	G	} Ohm
Wahrer Widerstand	12,1	12,0	11,6	10,2	18,5	15,4	
Widerstand bei Frequenz 369	129,4	73,5	88,4	74,9	111,2	110,0	
Widerstand mit Induktorium	104	49	61				

Durch die Polarisation erscheint also der Wechselstromwiderstand bis auf das Zehnfache vermehrt. Der Gleichstromwiderstand weicht noch viel mehr von der Wirklichkeit ab.

Man sieht auch, dass die Messungen üblicher Art mit Induktorium und Telephon, wenigstens bei der Haut, über den Widerstand nichts aussagen können. Überhaupt sind Messungen, bei denen das Minimum schlecht ist nur mit grosser Vorsicht aufzunehmen.

Es liegt nun nahe, auch andere tierische Organe in derselben Weise zu untersuchen und dadurch die alte Streitfrage zu entscheiden, welche Rolle die Polarisation beim Nerven spielt³⁾. Jedoch ist das vorläufig technischer Schwierigkeiten halber leider unmöglich, da Objekte grossen Widerstandes die Brückenströme zu sehr schwächen und dadurch die Genauigkeit der Kompensationseinstellung beeinträchtigen. Auch wenn sich da ein Ausweg finden lässt, wozu Aussicht vorhanden ist, so bleibt doch das grundsätzliche Bedenken, dass sich im Nerven wahrscheinlich wenig polarisierbare Gewebe (Bindegewebe) im Nebenschluss zur eigentlichen Nervensubstanz befinden, wodurch zweifellos die quantitativen Beziehungen verändert werden.

1) Siehe E. du Bois-Reymond, Unters. üb. tier. El. Bd. 1 S. 376. 1848; Arch. f. (An. u. Physiol.) 1884, S. 1.

2) Siehe die Literatur im Artikel von Cremer, Nagel's Hdbch. d. Physiol., Bd. IV S. 911ff. 1909.

3) Siehe dazu die Erörterungen von Cremer, a. a. O., S. 916.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, auf einige Beziehungen zwischen unserem Thema und allgemein physiologischen Fragen hinzuweisen. Die nachgewiesene starke Polarisierbarkeit der Haut wird man nach dem heutigen Stande der Erkenntnis den Zellmembranen zuschreiben müssen. Ändern sich diese, so ändert sich auch die Polarisation, und umgekehrt. Eine hierher gehörige Tatsache ist schon bekannt: wie in der Arbeit von Belouss angegeben ist (a. a. O. S. 319), sinkt die Polarisationskapazität, wenn die menschliche Haut von einem einsteigenden Gleichstrom durchflossen wird, und umgekehrt. Man wird dabei an die Wirkung von Konzentrationsveränderungen an den Membranen denken, und es scheint, dass wir hier ein Mittel haben, um Eigenschaftsänderungen der Membranen (zum Beispiel Verdichtung und Auflockerung) bequem, ohne Schädigung und in vivo zu studieren. Was das für viele Probleme heissen will, braucht nur angedeutet zu werden; ich erwähne nur die Frage nach dem Einfluss der Narkotika. Andererseits hängt die Polarisierbarkeit eng mit den relativen Wanderungsgeschwindigkeiten der Ionen ausserhalb und innerhalb der Membran zusammen; sind zum Beispiel in dem Nernst-Riesenfeld'schen Schema¹⁾ die Überführungszahlen in beiden Phasen dieselben, so kommt es durch Strom zu keiner Konzentrationsveränderung der Elektrolyte an der Phasengrenze, also wird hier die Diffusionskapazität fehlen. Mithin wird es möglich sein, aus Polarisationsmessungen Schlüsse auf die relativen Wanderungsgeschwindigkeiten der Ionen im tierischen Gewebe zu ziehen.

Jedenfalls ergibt sich aus unserer Betrachtungsweise eine Fülle neuer Fragestellungen.

1) W. Nernst und E. H. Riesenfeld, Ann. d. Physik [4] Bd. 8 S. 600. 1902.

Mathematischer und technischer Anhang.

Der Körper als Kondensator mit schlechter Isolation betrachtet. Kompensierung der Phasenverschiebung dieses Modells durch eine Selbstinduktion. Wir haben oben (S. 88) gesehen, dass die Leitungseigenschaften des tierischen Körpers gegenüber Gleich- und Wechselströmen, abgesehen von der Veränderlichkeit des Gleichstromwiderstandes, auch verständlich werden, wenn wir ihn nach der Art des Schemas Abb. 2c aus Kondensatoren und Widerständen aufgebaut denken. Nun fragt es sich, wie die physikalischen Eigenschaften eines solchen Modells sind, insbesondere, ob die Phasenverschiebung, die der durchgeleitete Strom gegenüber einer angelegten Wechselspannung erleidet, durch eine Selbstinduktion kompensiert werden kann und nach welchen Gesetzen.

Man denke sich das Modell unter Zwischenschaltung einer Selbstinduktion L mit einer Wechselstromquelle von der Spannung $V = E \sin 2\pi Nt$ verbunden. Dann macht es keine Schwierigkeit, nach den Kirchhoff'schen Sätzen und den bekannten Gesetzen der Selbstinduktion und Kapazität eine Differentialgleichung für den Strom I in der unverzweigten Leitung aufzustellen. Das Integral hat die Form $I = A \sin(2\pi Nt + \varphi) + M + N$, worin M und N zwei Ausdrücke sind, die mit der Zeit verschwinden; für den stationären Zustand interessiert also nur das erste Glied der rechten Seite. Die Bedingung, dass keine Phasenverschiebung vorhanden sein soll, ergibt $\tan \varphi = 0$. Daraus erhält man eine Gleichung zwischen N , L , w_1 , w_2 und C . Berücksichtigt man diese, so findet man für A , die Amplitude des Wechselstroms, einen ziemlich einfachen Ausdruck, aus dem zu ersehen ist, dass A im Falle der Kompensation so gross ist, als ob der Widerstand den Wert $w_2 + \frac{L}{w_1 C}$ besitze. Da weiter der Widerstand für unendlich grosses N w_2 ist, so ergibt sich die Widerstandszunahme für Wechselstrom von der Frequenz N , gegenüber dem Hochfrequenzwiderstand w_2 , als $\frac{L}{w_1 C}$, wie oben S. 91 angegeben. Dort ist k für $\frac{1}{Cw_1}$ gesetzt, da ja w_1 und C als konstant angenommen werden.

Diese grundsätzlich nicht schwierige, aber langwierige Rechnung soll hier nicht ausgeführt werden. Viel einfacher und eleganter führt ein anderer Weg zum Ziel.

M. Wien hat in einer Arbeit¹⁾ darauf aufmerksam gemacht, dass man die Amplitude und Phase eines Wechselstroms in einem Leitersystem mit Selbstinduktionen und Kapazitäten berechnen kann, ohne auf die Differentialgleichungen zurückzugehen, wenn man für eine Selbstinduktion L den „Widerstandsoperator“ $2\pi NiL$, für eine Kapazität C $\frac{1}{2\pi NiC}$ einführt, und diese Ausdrücke behandelt wie gewöhnliche Ohmsche Widerstände ($i = \sqrt{-1}$). Man erhält durch Summierung der Widerstände und Operatoren im allgemeinen einen komplexen Ausdruck; der reelle Teil desselben ist gleich dem in diesem Fall zur Wirkung

1) M. Wien, Ann. d. Physik. Bd. 44 S. 689. 1891.

kommenden, dem „wirksamen“ Widerstand, die Phasenverschiebung ist aus dem imaginären Teil zu ersehen; da sie in unserem Falle Null sein soll, ist hier der imaginäre Teil gleich Null zu setzen.

Das Verfahren wird an unserem Beispiel klarer werden. Es sind hintereinander geschaltet ein Widerstand w_2 , eine Selbstinduktion L , für die der Operator $2\pi NiL$ einzuführen ist, und zwei zueinander parallel liegende Leiter, der Widerstand w_1 und die Kapazität C , an deren Stelle

$\frac{1}{2\pi NiC}$ zu setzen ist. Da der Gesamt Widerstand zweier paralleler Leiter a und b bekanntlich $a b : (a + b)$ ist, hat man für den letzten Leiterteil $\frac{w_1 \cdot \frac{1}{2\pi NiC}}{w_1 + \frac{1}{2\pi NiC}}$ zu setzen. Der Gesamt widerstand W der ganzen Anord-

nung ist also $w_2 + 2\pi NiL + \frac{w_1 \cdot \frac{1}{2\pi NiC}}{w_1 + \frac{1}{2\pi NiC}}$. Bringt man alles auf einen

Nenner und macht diesen schliesslich durch Erweiterung mit $1 - 2\pi NiC w_1$ reell, so wird $W = w_2 + \frac{w_1}{1+S} + 2\pi iN \left(L - \frac{Cw_1^2}{1+S} \right)$, worin S für $4\pi^2 N^2 C^2 w_1^2$ gesetzt ist. Stellt man die Bedingung, dass durch passende Wahl von L die Phasenverschiebung aufgehoben sein soll, so hat man den imaginären Teil gleich Null zu setzen; daraus folgt:

$$L_{\text{komp.}} = \frac{Cw_1^2}{1+S} \dots \dots \dots 1)$$

$$W_{\text{komp.}} = w_2 + \frac{w_1}{1+S} \dots \dots \dots 2)$$

Durch Verbindung von Gl. 1 und 2 folgt für den wirksamen Widerstand im Falle der Kompensation

$$W_{\text{komp.}} = w_2 + \frac{L}{Cw_1} \dots \dots \dots 3)$$

Für wachsendes N wird auch S immer grösser, $L_{\text{komp.}}$ konvergiert mithin bei zunehmender Frequenz nach Gl. 1 gegen Null, W aber gegen w_2 (Gl. 3). Es ist also der Hochfrequenzwiderstand

$$W_{(N=\infty)} = w_2.$$

Führt man schliesslich für den Überschuss des bei endlicher Frequenz gefundenen Widerstandes $W_{\text{komp.}}$ über den Hochfrequenzwiderstand w_2 die Bezeichnung Δw ein, so ergibt sich aus Gl. 3

$$\Delta w = \frac{L}{Cw_1} = kL \dots \dots \dots 4)$$

Es ist also

$$\frac{\Delta w}{L} = \frac{1}{Cw_1} = \text{konst.} \dots \dots \dots 5)$$

Diese Gleichung ist den Versuchen zugrunde gelegt worden (siehe S. 96).

Von Interesse ist noch die scheinbare Kapazität c des Modells, die sich aus der Frequenz N und der Selbstinduktion L nach der Thomson'schen

Formel $c = \frac{1}{4\pi^2 N^2 L}$ berechnet. Es ist $c = C + \frac{1}{4\pi^2 N^2 Cw_1^2}$, also

immer grösser als die wahre Kapazität, sich dieser aber mit steigender Frequenz immer mehr nähernd.

Man könnte nun einwenden, dass das in Abb. 2c dargestellte Modell zu einfach sei; man habe sich noch einen Widerstand w_3 in der Zuleitung zum Kondensator zu denken. Dadurch ändert sich aber nichts Wesentliches im Endresultat; die Gleichung 5 heisst dann $\frac{\Delta w}{L} = \frac{1}{C(w_1 + w_3)} =$ konst. Die Versuche beweisen also, dass auch ein solches kompliziertes Modell den Tatsachen nicht gerecht wird.

Einzelheiten zur Methodik. Wechselstromquellen. Mir stehen jetzt bessere Stromgeneratoren zur Verfügung als im Frühjahr 1914. Sehr bequem ist der Larsen'sche akustische Wechselstromerzeuger¹⁾, den man leicht improvisieren kann. Er ist durch elektrische Resonanz noch bedeutend zu verbessern. Näheres darüber und über ein neues Modell der Poulsenlampe wird demnächst in der Elektrotechnischen Zeitschrift veröffentlicht werden.

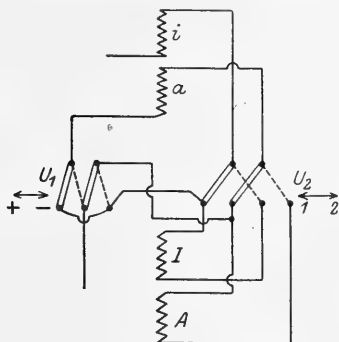


Abb. 4. Schaltungsschema der variablen Selbstinduktion. i kleine innere, a kleine äussere Spule (je 2 Lagen Draht), I grosse innere, A grosse äussere Spule (je 4 Lagen). Durch den Umschalter U_2 wird entweder nur a und i (I) oder ausserdem noch A und I eingeschaltet (2). U_1 schaltet die Spulenhälften gleich- oder gegensinnig.

Variable Selbstinduktion. Das Schaltungsschema derselben ist aus Abb. 4 zu ersehen. Ihr Messbereich kann nach unten noch erweitert werden, wenn man eine Einrichtung trifft, um die beiden Spulenhälften auch parallel schalten zu können.

Es musste experimentell festgestellt werden, ob die Selbstinduktion und der Widerstand sich merklich mit der Frequenz ändern, da beide Grössen ja in die Rechnung eingehen. Das geschah auf folgende Weise: a) Die Selbstinduktion wurde nach Maxwell (Kohlrausch, Lehrb. d. prakt. Physik, 11. Aufl. S. 537 Nr. 4a) in der Wheatstone'schen Brücke mit einem Luftkondensator bei verschiedenen Frequenzen unter Benutzung des Hörtelephons bzw. des im nächsten Abschnitt beschriebenen Schleifers verglichen. Ergebnis: keine merkliche Änderung bis zur Frequenz 20000. Bei höheren Frequenzen

wurde das Selbstinduktionsvariometer niemals benutzt, sondern nötigenfalls kleine Flachspulen aus „Hochfrequenzlitze“ (bestehend aus vielen dünnen isolierten, miteinander verdrehten Drähten), deren Selbstpotential erfahrungsgemäss in weiten Grenzen von der Frequenz unabhängig ist. b) Der Widerstand des Variators stieg, wie bei allen Spulen, merklich mit der Frequenz. Die Messungen erfolgten gleichfalls in der Wheatstone'schen Brücke in der Schaltung der Abb. 1, also mit dazugeschaltetem Kondensator. Speist man die Brücke mit Sinusströmen und stellt auf absolutes Minimum ein, so ergibt sich aus der Schieberstellung, wenn man links einen von der Frequenz unabhängigen Widerstand (dünnen Zickzackdraht) hat, nach der

1) F. Larsen, Elektrotechn. Zeitschr. 1911, S. 284.

bekanntem Proportion der wirksamen Widerstand von Spule + Kondensator. Hat man einen Luftkondensator oder bei Niederfrequenz einen guten Glimmerkondensator, so kann man den Energieverbrauch in diesem vernachlässigen und erhält also unmittelbar die Widerstandszunahme der Spule. Die Zunahme betrug im ungünstigsten Falle 0,3 Ohm und wurde in Rechnung gezogen.

Kondensatoren. Ausser Luft- und Präzisionsglimmerkondensatoren kamen in einzelnen Fällen zur Frequenzbestimmung selbstgefertigte Paraffinpapierkondensatoren zur Verwendung. Es gelang, solche herzustellen, deren Kapazität, verglichen mit Luftkondensatoren, fast gar nicht von der Frequenz abhängig war. Verfahren: gutes Schreibmaschinenpapier wird langsam durch auf 150° C. erhitztes offizinelles Paraffinum solidum (Schmelzpunkt 68—72° C.) gezogen, bis keine Blasen mehr aufsteigen. Nach dem Erkalten werden immer zwei Papierschichten und ein Blatt Aluminiumstanniol übereinandergeschichtet, und einerseits die geraden, andererseits die ungeraden Metallblätter miteinander verbunden und nach aussen abgeleitet. Zum Schlusse wird das Ganze, nicht mehr als 5 mm dicke Pack in demselben Paraffin (sehr wesentlich!) auf der Kante stehend längere Zeit auf 150° C. erhitzt, bis keine Luftblasen mehr entweichen, und darin erkalten lassen. Die guten Eigenschaften rühren wohl von der Abwesenheit der Luft und der beträchtlichen Dicke, also geringen Belastung des Dielektrikums her. Käufliche Papierkondensatoren erwiesen sich als viel schlechter. Die selbstgefertigten vertrugen ohne merkliche Erwärmung viertelstundenlang Wechselspannungen von 2000 Volt. Sie wurden auch, je zwei in Serie geschaltet, im Schwingungskreis der Poulsenlampe benutzt. Neuerdings habe ich erfahren, dass die Firma C. Meirowski in Porz bei Köln für den letzteren Zweck geeignete „Pertinax“-Kondensatoren anfertigt.

Nullinstrument. Um bei Frequenzen, die über der Hörgrenze lagen, die Kompensation akustisch vornehmen zu können, was viele Vorteile bietet, diente ein der Technik der drahtlosen Telegraphie entnommener „Schleifer“, der auch zwischen die Punkte *D* und *Sch* der Abb. 1 eingeschaltet wurde (siehe Abb. III). Unmittelbar mit diesen Punkten wird zunächst ein kleiner Kondensator c_1 von einigen Hundertstel μF verbunden (der manchmal auch ohne wesentliche Beeinträchtigung der Wirkung fehlen kann). Parallel zu diesem liegt ein Telephonkondensator c_2 von 2 μF , und wieder parallel zu diesem ein Telephon *T*. Zwischen beiden Kondensatoren ist dann die Vorrichtung angebracht, die der Anordnung den Namen gegeben hat, nämlich ein blanker rotierender Messingzylinder *Z* mit einem daran schleifenden feinen Kupferdrähtchen. Ich verwandte dazu die Achse des Windrades eines Kymographiums.

Solange zwischen *D* und *Sch* noch Spannungen bestehen, ladet und entladet sich der Kondensator c_1 abwechselnd. Macht dann der Draht bei *Z* Kontakt, so strömt die Ladung nach c_2 über und gleicht sich durch das Telephon aus, sobald der Kontakt bei *Z* zufällig unterbrochen wird. Man hört also, wenn noch nicht scharf auf das Minimum eingestellt ist, im Telephon ein eigentümliches Kratzen und Rauschen, das im Augenblick der gewünschten Einstellung schweigt.

Für die Bewilligung des zu diesen Versuchen benutzten Helmholtz'schen Pendels bin ich dem Kuratorium der Gräfin Luise Bose-Stiftung in Berlin zu grossem Danke verpflichtet.

Über einige Hilfsapparate für die Prüfung der Atmung am Tiere.

Von

Dr. E. Impens, Elberfeld.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. April 1919.)

Bei der Prüfung einiger secaleähnlichen Präparate auf ihre Einwirkung auf die Bronchialmuskulatur habe ich mich einiger Apparate bedient, welche sich für ihren Zweck gut bewährt haben und deren Beschreibung denjenigen, die sich mit solchen Untersuchungen befassen müssen, zweifellos von Nutzen sein kann¹⁾.

Für die graphische Registrierung der Luftbewegungen in der Trachea ist die alte Einrichtung von Paul Bert noch die einfachste und brauchbarste; sie besteht bekannterweise aus einem Marey'schen Tambour, welcher durch Vermittlung einer grossen Flasche, die als Luftvorrat dient, mit der Trachea in möglichst kurzer Verbindung ist. Der Fehler dieses Apparates besteht in der verhältnismässig rasch eintretenden Verschlechterung der Luft in der Flasche, besonders wenn dieselbe nicht recht gross genommen wird. Die Versuche müssen dementsprechend oft unterbrochen werden, um die Luft zu erneuern. In vielen Fällen ist empfohlen worden, die Flasche wegzulassen und das Tier durch einen nach Bedarf mehr oder weniger eng einzustellenden Schlitz der Trachealkanüle in der freien Atmosphäre ein- und ausatmen zu lassen. Dieses Verfahren ist wenig empfehlenswert, weil der Spalt in der Kanüle ziemlich eng eingestellt werden muss, wenn man eine einigermaassen zuverlässige Registrierung der Atembewegungen haben will.

Ich habe nun den Paul Bert'schen Apparat dadurch vervollkommenet, dass ich an der Flasche eine Einrichtung für Absorption

1) Die hier besprochenen Apparate sind im Prinzip nicht alle neu und es mögen ähnliche Einrichtungen wohl schon Verwendung gefunden haben; so z. B. die Zwischenschaltung von einem Gummiballon in gewissen Fällen von Marey, die Kohlensäureabsorption mit Sauerstoffnachfüllung bei der Sauerstoffkonsumbestimmung nach Regnault-Reiset. Da diese Einrichtungen in der speziellen Form und Zusammensetzung, wie ich sie gebraucht habe, in den geläufigen Handbüchern für Laboratoriumstechnik nicht erwähnt sind, habe ich es für nicht überflüssig gehalten, dieselben zu beschreiben.

der gebildeten Kohlensäure und für die entsprechende Zufuhr von Sauerstoff angebracht habe. Dadurch kann der Versuch beliebig lang ohne jede Unterbrechung ausgedehnt werden und die eingeatmete Luft erfährt keine störende Veränderung in ihrer Zusammensetzung.

Der Apparat, wie ich ihn aufgebaut habe, besteht nun aus der T-röhrenförmigen Trachealkanüle *T*, welche einerseits mit dem Marey'schen Tambour *M* durch den Schlauch *R* verbunden ist, andererseits mittels der kurzen Leitung *S* in die Luftglocke *V* mündet, aus der gesagten Luftglocke *V*, der Sauerstoffflasche *O* und der Druckausgleich- und Messvorrichtung *WZ* (siehe Abb. 1). Die vorne durch die durchbohrte Glasplatte *D* dicht verschlossene Glocke *V* enthält einen ihren ganzen Querschnitt einnehmenden, mit Kalistangen und Natronkalk gefüllten Drahtkorb *K*, welcher sich nahe an der Einmündung der Leitung *S* befindet.

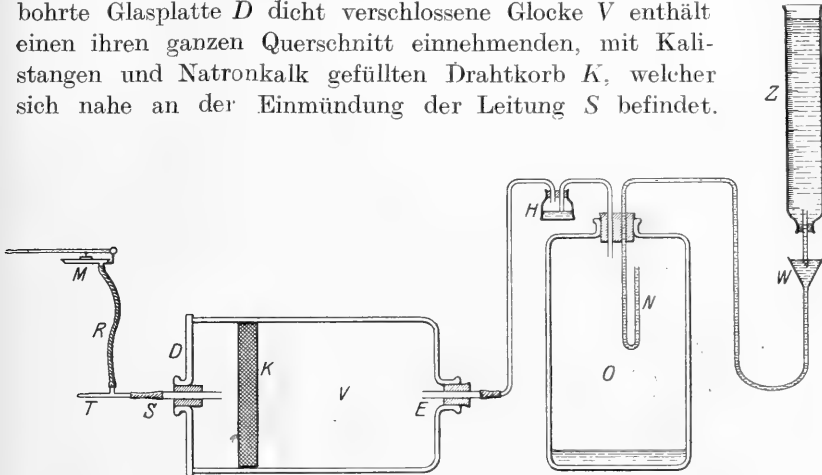


Abb. 1.

Durch die am entgegengesetzten Ende der Glocke angebrachten Leitung *E*, in welcher das Müller'sche Wasserventil *H* eingeschaltet ist, ist die Glocke in Verbindung mit der reinen Sauerstoff enthaltenden Flasche *O*; andererseits ist diese letztere Flasche durch das Niveaurohr *N* mit dem Trichter *W* verbunden. Niveaurohr und Trichter sind mit Wasser gefüllt, so dass die Wasserhöhe in *W* genau mit der Öffnung des Niveaurohrs in *O* übereinstimmt. In das Wasser des Trichters *W* taucht das schräg geschnittene Ausflussrohr des mit Wasser gefüllten, umgekehrt hängenden als Mariotte'sche Flasche fungierenden Messzylinders *Z*. Die ausgeatmete Luft streicht über das Alkali des Korbes *K* — die Kohlensäure wird dort fixiert und durch Sauerstoff aus der Flasche *O* ersetzt. In diese Flasche fließt eine entsprechende Menge Wasser durch das Niveaurohr nach, und an der Höhe des Wassers im Messzylinder *Z* kann der Sauerstoffverbrauch abgelesen werden. Bei gleichbleibender Temperatur im

Versuchszimmer kann demnach dieser Apparat annähernde Angaben über den Sauerstoffkonsum liefern.

Um die Atembewegungen des Brustkorbes von aussen zu registrieren, habe ich mich in der Abb. 2 wiedergegebenen Apparates bedient. Ein Gummikissen von länglicher viereckiger Form *S* wird auf der Brust des Versuchstieres mit Hilfe eines undehnbaren Gurtes *G* befestigt; das Innere des Kissens ist in Verbindung durch die Leitung *A*, in welcher das T-Stück *B* eingeschaltet ist, mit dem Gummiballon *H*. Dieser Ballon befindet sich in der durch einen doppelt durchbohrten Kork verschlossenen kleinen Flasche *F*. Das obere Ende des T-Stückes *B* wird durch eine Klemme abgesperrt. Die Flasche *F* ist andererseits mit dem Marey'schen Tambour *T* durch die mit dem T-Stück *C* versehene Leitung *D* verbunden; das obere Ende dieses T-Stückes ist ebenfalls durch eine Klemme verschlossen. Vor dem Versuch werden die Klemmen geöffnet, durch *B* Luft in das Gummikissen *S* eingeblasen,

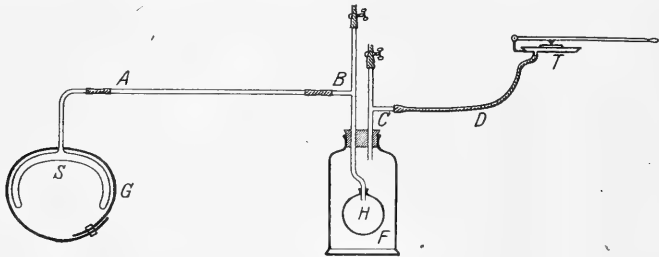


Abb. 2.

bis es sich genügend an die Brustwand angeschmiegt hat; dann werden beide Klemmen geschlossen und der Apparat ist in diesem Augenblick gebrauchsfertig.

Diese Anordnung hat den Vorteil, dass in das Gummikissen genügend Luftdruck gegeben werden kann, ohne dass der Marey'sche Tambour eine unnötige Spannung erleidet.

In einigen Versuchen hielt ich es für zweckmässig, um eine Verengerung der Bronchien feststellen zu können, die künstliche Atmung von der Pleurahöhle aus durch alternative Vergrösserung und Verminderung des Luftdrucks in derselben auszuführen, während die Atembewegungen von der Trachea aus mit Hilfe des ersteren oben beschriebenen Apparates registriert wurden.

Um diese Art der künstlichen Atmung einzuleiten, wird auf folgende Weise verfahren: In der vorderen Brustwand des Versuchstieres wird auf jeder Seite nach Inzision der Haut und der darunter liegenden äusseren Muskulatur eine kleine Öffnung durch den Intercostalmuskel bis in die Pleurahöhle angebracht und mit einer Kanüle, wie sie die

Abb. 3 zeigt, versehen. Die untere ovale Platte *A*, deren Durchbohrung mit einem feinmaschigen Gitter verschlossen ist, wird vorsichtig durch die Öffnung in die Brustwand eingeführt; die Haut und die äusseren Weichteile werden auf Seite geschoben und die bewegliche Platte *B* mit Hilfe der Mutter *C* angedrückt, so dass die von der interkostalen Muskulatur gebildete Wand zwischen beide Platten gepresst wird und ein luftdichter Verschluss entsteht.

Beide Kanülen werden durch Gummischläuche mit den einen spitzen Winkel bildenden Schenkeln eines Y-Rohres, dessen dritter Scheitel zu dem Zylinder einer Luftpumpe leitet, verbunden.

Bevor man aber die Pleurahöhle mit der Luftpumpe verbindet, ist die kollabierte Lunge durch Ansaugen in mittlere Entfaltung zu bringen; ausserdem ist darauf zu achten, dass im Augenblick, wo die Pumpe in Betrieb gesetzt wird, die Bewegungsrichtung des Zylinders mit der Atmungsphase übereinstimmt. Die auf diese Weise betätigte Lüftung der Lungen gibt zufriedenstellende Ergebnisse.

Es bleibt mir nur noch übrig, ein Wort über die Luftpumpe, welche ich für diese Versuche sowohl als auch für die Ausführung der künstlichen Atmung in der üblichen Weise durch die Trachea gebraucht habe, zu sagen.

Diese Luftpumpe ist sehr einfacher Bauart und besteht aus zwei parallelen senkrechten Glaszylindern von 100 ccm Inhalt *A* und *B* (Abb. 4), welche oben durch eine Metallkappe dicht verschlossen sind, unten in den mit Quecksilber gefüllten Gefässen *D* und *C* tauchen. Der Boden der Metallkappen ist durchbohrt und mit dem rechtwinklig gebogenen Schlauchansatz *E* bzw. *F* versehen. Beide Glaszylinder sind an einer wagerechten Metallleiste *G* fest aufgehängt; die Leiste ihrerseits wird durch ein Kurbel- und Pleuelstangensystem *HM* in senkrechte Bewegung gebracht, so dass die Zylinder im Quecksilber abwechselnd gehoben und gesenkt werden. Durch Änderung der Kurbellänge kann die Hubhöhe und mit ihr das Volum der von der Pumpe beförderten Luft nach Belieben variiert werden.

Die Schlauchansätze *E* und *F* sind in Verbindung mit den entsprechenden Ventilkaparen *IK* und *I'K'*

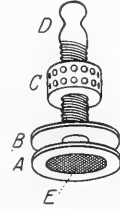


Abb. 3.

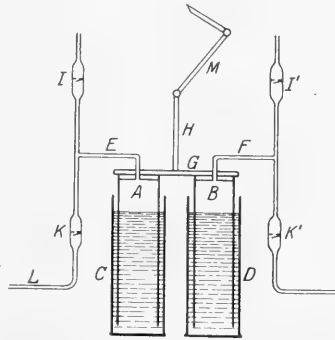


Abb. 4.

Für die gewöhnliche Art der künstlichen Atmung, bei welcher die Einatmung unter dem Druck der Pumpe, die Ausatmung aber spontan durch die Elastizität der Lunge und des Brustkorbes geschieht, wird nur ein Zylinder gebraucht. Die Luft wird bei Hebung des Zylinders *A* durch das Einlassventil *I* eingesogen, bei darauf folgender Senkung des Zylinders durch das Ventil *K* in die Leitung *L* zu der Trachealkanüle gepresst. An der Trachealkanüle ist ein Auslassventil angebracht, welches während der Einatmungsphase geschlossen ist, sich aber am Ende derselben automatisch öffnet und bis zum Schluss der Ausatmung offen bleibt. Dieses Ventil wird durch eine längere Auslösevorrichtung, wie man sie für Objektivverschlüsse an photographischen Apparaten hat, welche durch ein an der Stange *H* passend angebrachtes Daumenpaar angetrieben wird, bestätigt.

Will man in gewissen Fällen die Ausatmung ebenfalls aktiv ausführen, so wird das Einlassventil *I'* des zweiten Zylinders durch eine Schlauchleitung mit dem Auslassrohr des Trachealventils verbunden.

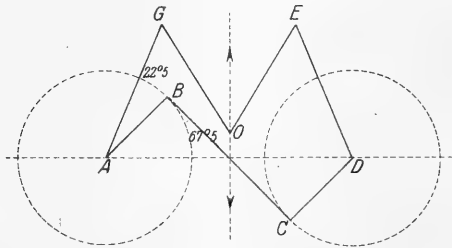


Abb. 5.

Für die künstliche Atmung von der Pleurahöhle aus, wie ich sie schon beschrieben habe, genügt ein Pumpenzylinder, der unmittelbar ohne Ventil mit den Pleurakanülen verbunden wird.

Bei der Konstruktion der Luftpumpe kann man für die Stange *H*, welche die Zylinder trägt und in Bewegung setzt, eine Hülsen- oder Schlittenführung verwenden. Indes habe ich vorgezogen, eine geradlinige Führung anzubringen, die ich zum Schluss hier noch erklären möchte.

Ihr Prinzip beruht auf folgender Tatsache: Sind zwei gleich lange Hebel *AB* und *CD* (Abb. 5), welche um die Achsen *A* und *D* drehbar sind und in einer Ebene liegen, derart durch eine doppelt so lange Stange *BC* an den Enden *B* und *C* gelenkig miteinander verbunden, dass diese Stange mit den Hebeln einen rechten Winkel bildet, wenn diese Hebel in der Stellung, wie in der Abbildung angegeben, mit der Verbindungslinie der beiden Achsen *A* und *D* einen Winkel von 45 Grad bilden, so legen die Punkte *B* und *C*, wenn der eine Hebel in Bewegung gesetzt wird, praktisch gleiche, aber entgegengesetzt gerichtete Strecken zurück. Dieses gilt aber allein für den begrenzten Fall, dass die Bewegung des Punktes *B* nur zwischen den 22,5. und den 67. Grad auf dem Kreise um *A* stattfindet; darüber hinaus hört die Kongruenz der Bewegungen der beiden Punkte *B* und *C* auf.

Sind nun zwei andere gleich lange und mit der Verbindungslinie AD einen gleichen, aber entgegengesetzt gerichteten Winkel bildende, um die Achsen A und D drehbare Hebel AG und DE mit den Hebeln AB und CD fest verbunden, so dass sie sich solidarisch mit denselben bewegen, und weiter die beiden Endpunkte dieser Hebel ihrerseits mit den gleich langen, um die bewegliche Achse O drehbaren Hebeln OG und OE gelenkig verbunden, so kann der Punkt O zwangsmässig nur eine geradlinige, auf die Verbindungslinie AD senkrecht gerichtete Bewegung ausführen, soweit die Bewegung des Punktes B in den oben angegebenen Grenzen bleibt.

Bringt man zwei solcher Vorrichtungen in einer Ebene parallel übereinander an und verbindet die beiden Achsen O und O' durch eine Stange, so kann diese Stange nur eine geradlinige Bewegung vollführen.

Ist nun diese Stange die auf dem Schema der Luftpumpe bezeichnete Stange H , so werden die beiden Zylinder zwangsmässig senkrecht und geradlinig geführt. Diese Führung, welche tadellos funktioniert, kann noch in verschiedener Kombination für viele andere Zwecke Verwendung finden.

Bemerkung zur Arbeit von Knud Sand über experimentellen Hermaphroditismus.

Von

Prof. Dr. Alexander Lipschütz, Bern.

In Heft I Bd. 173 dieses Archivs berichtet Sand über den Befund eines penisartigen Organs bei maskulierten Ratten. Ich möchte bemerken, dass ich schon im Jahre 1916 gezeigt habe, dass bei der Maskulierung die Clitoris des Meerschweinchens sich in ein penisartiges Organ umwandelt. Den Befund konnte ich an einem der Versuchstiere erheben, die Herr Professor Steinach operiert hatte, und die er mir in entgegenkommender Weise für verschiedene andere Beobachtungen in seinem Laboratorium zur Verfügung stellte. Ich habe über meinen Befund in einer Abhandlung berichtet, die ich am 1. Dezember 1916 der Akademie der Wissenschaften in Wien (Sitzung der mathematisch-naturwissenschaftlichen Klasse) vorgelegt habe ¹⁾. Sand hat jedoch, wie ich mit Vergnügen feststelle, seinen Befund an Ratten unabhängig von mir erhoben.

1) ¹⁾ Vgl. Lipschütz, Entwicklung eines penisartigen Organs beim maskulierten Weibchen. (Mitteilung aus der Biologischen Versuchsanstalt der Akademie der Wissenschaften in Wien. Physiologische Abteilung, Vorstand E. Steinach.) Akademischer Anzeiger Nr. 27, 1916. — Ferner Lipschütz, Umwandlung der Clitoris in ein penisartiges Organ bei der experimentellen Maskulierung. Archiv für Entwicklungsmechanik 1918, Bd. 44. (Bei der Redaktion eingegangen am 17. Dezember 1916.)

Die Akkommodation des Alciopidenauges.

Von

Prof. Dr. **Reinhard Demoll**, München.

Mit Tafel I und II und 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 13. Januar 1919.)

Die Augen von *Alciopa* erfuhren in letzter Zeit von Hesse¹⁾ (1899) und neuerdings von mir²⁾ (1909) eingehende Untersuchungen. Hinsichtlich der Augenmuskulatur ergab meine Untersuchung eine vollständige Bestätigung der Ergebnisse von Hesse. Das Bild, das wir uns von der Akkommodation des Auges machten, war jedoch etwas verschieden, hatte aber auf beiden Seiten nur den Wert einer Vermutung. Nun hatte sich in diesem Jahre v. Hess mit dieser Frage beschäftigt. Seine Ergebnisse veranlassen mich, auf meine frühere Untersuchung zurückzukommen, einmal, weil seine Beobachtungen der Linsenbewegung bei elektrischer Reizung mir eine wichtige Stütze für meine Auffassung des Akkommodationsvorganges zu sein scheinen, und dann, weil v. Hess selbst auf Grund eigener unzutreffender histologischer Befunde eine neue Hypothese aufstellt und die Ansicht vertritt, dass die älteren Auffassungen von Hesse und von mir „leicht als irrig dargetan werden können“ (S. 1489 Münchner Med. Wochenschr. 1914, Bd. 27).

Meine eigene Auffassung ergibt sich aus den beigegebenen Textabbildungen, die ich meiner früheren Arbeit entnehme. Danach beruht die Akkommodation auf der Tätigkeit von Meridionalfasern (in der Textabbildung ist ihre Lage mit *M* bezeichnet), deren Kontraktion eine Verringerung des Querdurchmessers und eine Verlängerung der Hauptachse des Auges bedingt. Gleichzeitig mit dieser Verlängerung (Abb. 1c) wird die Linse nach vorn geschoben, so dass der Abstand von der Retina wächst; es liegt also eine aktive Nahakkommodation vor. Bei Nachlassen der Kontraktion der Muskeln mag wohl die Elastizität des Augapfels ohne weiteres wieder die frühere Form bedingen.

Es wurde von Hesse zum erstenmal darauf hingewiesen, dass die Zellen der inneren Cornea ihrer Gestalt und ihrer Färbbarkeit nach

1) Die Augen der polychäten Anneliden. Zeitschr. wiss. Zool. 1899 S. 65.

2) Zoolog. Jahrb. Abtlg. Anat. 1909 Bd. 27.

von gewöhnlichen Epithelzellen abweichen und so Veranlassung geben, in ihnen kontraktile Elemente zu vermuten. Ich habe mich dieser Ansicht von Hesse angeschlossen, und glaubte mir die Kontraktionswirkung dieser Zellschicht so erklären zu müssen, dass sie zu einer Abflachung der Cornea, damit zu einer Ausbuchtung der nachgiebigen Zone, in der die Meridionalmuskelfasern liegen, führen. So würden

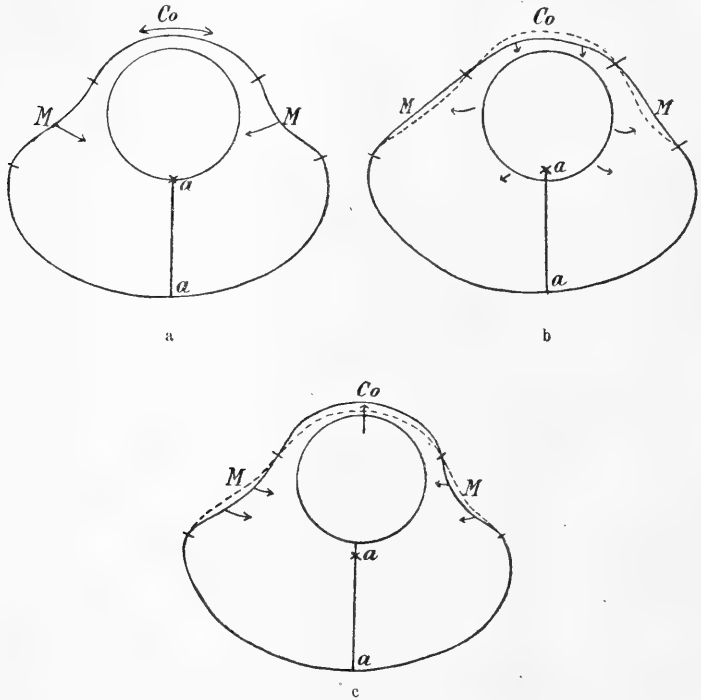


Abb. 1. Schema zur Erläuterung der Hypothese hinsichtlich der Wirkungsweise der Akkomodationsmuskeln. *Co* Cornea *M* Bezirke der meridionalen Muskelfasern. *a* Ruhezustand. Mittlere Entfernungseinstellung. *b* Kontraktion der inneren Cornea. Dadurch wird die Linse der Retina nahe gebracht und der Bezirk *M* passiv nach aussen gewölbt = Ferneinstellung. *c* Kontraktion der Meridionalfasern. Linse und Cornea werden distal vorgedrängt = Naheinstellung. Die Pfeile in *b* und *c* geben die Druckwirkung an, in *a* die Kontraktionsrichtung der Muskeln.

sie schliesslich eine Zurückdrängung der Linse gegen die Retina hin bewirken (Abb. 1*b*). Durch ihre Tätigkeit würde demnach nicht nur nach Aufhören einer Nahakkommodation die Wirkung der Elastizität des Augapfels unterstützt und dadurch das Auge in den ursprünglichen Zustand zurückgeführt werden, sondern es könnte noch darüber hinaus zu einer aktiven Fernakkommodation beitragen.

Ich hatte dann in einem besonderen Abschnitte die Frage untersucht, inwiefern bei Alciopa eine derartige doppelte aktive Entfernungsanpassung entstanden sein mochte.

Ich schrieb damals S. 681: „Alciopa besitzt keine Extremitäten, um die Beute festzuhalten und sie zum Munde zu führen. Sie ist darauf angewiesen, sie sicher zu erschnappen. Dies setzt aber ein scharfes Sehen des Objekts in dem Moment voraus, in welchem dieses erfasst werden soll. Nun liegt aber die Öffnung des ausgestülpten Schlundrohres in ganz unbedeutendem Abstand von den Augen. Mithin ist hier eine maximale Nahakkommodation erwünscht. Vielleicht ist man geneigt, dieselbe Betrachtung auch auf die Fische anzuwenden, die ebenfalls die Beute erschnappen und dennoch nur zwei Akkommodationsstellungen haben. Hierzu ist anzuführen, dass bei den Fischen durch ihre geradlinigere Fortbewegungsart ein Sehen der Objekte direkt vor der Mundöffnung nicht so unbedingt nötig erscheint wie bei dem mehr schlangartigen Schwimmen der Alciopoden. Weiter kommt hinzu, dass der absolute Objektstand bei den Fischen stets viel grösser ist als bei den Alciopoden. Nehmen wir einen kleinen Raubfisch von der Länge von 20 cm. Man wird annehmen müssen, dass er im Augenblicke des Zuschnappens die von ihm abgelegene Hälfte des Beutetieres scharf sieht. Daraus ergibt sich etwa eine Einstellung auf 5 cm Objektstand. Nehmen wir die 100fache Entfernung (5 m) als Maass für die Ferneinstellung, so ergibt sich eine Differenz der Dioptrienstärke — die hier als Maass für die Linsenbewegung gelten mag — von $20 - \frac{1}{5} = 19\frac{4}{5}$ D. Nehmen wir anderseits für Alciopa eine Naheinstellung auf 5 mm an — ein Wert, der eher zu hoch als zu niedrig bemessen ist — und eine Ferneinstellung auf 50 cm, so ergibt sich eine Dioptrien Differenz von $200 - 2 = 198$ D. Daraus geht hervor, dass bei Wechsel der Einstellung innerhalb geringerer Entfernungen ungleich stärkere Ortsveränderungen der Linse nötig werden. Dieses Moment scheint mir nicht unwesentlich bei der Beurteilung der drei Akkommodationsstellungen der Alciopiden zu sein.“

v. Hess kommt zu einer hiervon vollständig abweichenden Auffassung. Veranlasst wurde er dazu durch seine Beobachtungen bei Reizung der Augen vermittels Elektroden. Weiterhin versucht er nun durch erneute anatomische und histologische Untersuchung des Objekts die morphologischen Daten mit seiner Hypothese in Einklang zu bringen.

Er schreibt in seiner neuesten Publikation hierüber (Pflüger's Arch. Bd. 172 S. 454 unten, 1918): „Reizt man nun, ohne die Elektroden mit dem Auge selbst in Berührung zu bringen, mit schwachen Strömen, so sieht man regelmässig an der unteren Hälfte der Augenhüllen, gerade nach unten von der Linse, eine leichte Zusammenziehung der Hülle mit Bildung feinsten Fältchen; dabei werden auch die seitlich angrenzenden Teile der Augenhülle bis zur Hornhautbasis ein wenig herangezogen. An den nach oben und seitlich von der Linse gelegenen Teilen der Augenhülle sowie an der übrigen Hornhaut sind niemals Bewegungen sichtbar, auch nicht bei Reizung mit starken Strömen. Die Veränderungen in der unteren Hälfte der Augenhüllen sind bis nahe an den „Pupillarsaum“ sichtbar, der zuweilen auch noch deutliche, wenn auch wenig ausgiebige Lageveränderungen zeigt.“

An genügend frischen Augen, die so liegen, dass die Linse im Profil sichtbar ist, sieht man bei jeder Reizung die Linse deutlich, wenn auch wenig, nach vorn, das ist hornhautwärts rücken. Man kann einerseits das Hervortreten der Linse aus der Pupillenöffnung, andererseits die Annäherungen des vorderen Linsenscheitels an die Hornhaut an solchen Augen beliebig oft zur Anschauung bringen. Das Vorrücken der Linse bei Reizung erfolgt ziemlich rasch und plötzlich, während die Rückkehr in die Ruhelage nach Aufhören der Reizung etwas langsamer vor sich geht. Diese Versuche sind an ganz frischen, noch gut gefüllten Augen vorzunehmen; wenn man ein enukleirtes Auge längere Zeit hindurch oft gereizt hat, so fallen die Hüllen allmählich zusammen, und obschon die Muskeln bei Reizung sich auch jetzt noch gut zusammenziehen, sind die Lageveränderungen der Linse an so deformierten Augen nicht mehr einwandfrei zu verfolgen.

Die mitgeteilten Beobachtungen bringen den Nachweis, dass die Alciopiden eine positive Nahakkommodation besitzen, die durch Vorrücken der in ihrer Form unveränderten Linse und Vergrößerung des Abstandes zwischen ihr und der Netzhaut herbeigeführt wird.“

Mit diesem Reizeffekt bringt v. Hess die Glaskörperdrüse (s. Abb. 8 unten, Tafel II) in Beziehung.

Er schreibt darüber S. 459: „Diese Glaskörperausstülpung finde ich nun gerade an jener Stelle der unteren Augenwand, an der allein, wie die elektrische Reizung uns zeigte (s. oben), Muskeln vorhanden sind, deren Kontraktion in entsprechenden Gestaltsveränderungen der Umgebung zum Ausdruck kommt; wenn sich diese Muskeln zusammenziehen, müssen sie einen gewissen Druck auf jene Ausstülpung ausüben, etwa so wie auf einen mit Flüssigkeit gefüllten Gummiballon. Dadurch gelangt etwas von ihrem ausserhalb der Bulbushülle befindlichen Inhalte in den Glaskörperraum, wodurch die der vorderen Glaskörperfläche leicht beweglich aufliegende Linse etwas nach vorn gehoben werden muss. Mit dem Nachlassen der Muskelkontraktion tritt der zähflüssige Inhalt wieder in die Ausstülpung zurück.“

Da er durch diese Auffassung der Glaskörperdrüse eine den gewöhnlichen Drüsen fremde Aufgabe zuschreibt, andererseits aber doch nicht bestreiten möchte, dass hier ein wirkliches Drüsenorgan vorliegt, so schreibt er in einer Anmerkung hierzu:

„Die Frage, ob dem merkwürdigen Gebilde neben der von mir nachgewiesenen akkommodativen auch eine sekretorische Funktion zukommt, wird durch meine Befunde natürlich nicht berührt; im allgemeinen haben sezernierende Gebilde in der Tierreihe ein ganz anderes Aussehen als die hier in Rede stehende Ausstülpung.“

Es wird sich also hier nicht darum handeln, zu entscheiden, ob Drüse oder mit unveränderter Glaskörpermasse erfüllter Ballon, sondern die Frage wird zu lauten haben: Liegt hier nur eine Drüse vor oder ein den v. Hess'schen Anforderungen genügendes Organ, gleichgültig, ob diesem ausserdem noch Drüsenfunktionen zukommen?

Ich stelle nun einander gegenüber die Forderungen, die die Hypothese von v. Hess und die, die meine Hypothese an die Morphologie

des Auges stellt und lasse den Leser selbst an der Hand der beigegebenen Photogramme entscheiden, welche Forderungen erfüllt werden.

	Die Auffassung von v. Hess verlangt:	Meine Auffassung verlangt:
1. Glaskörperdrüse.	Eine zum mindesten teilweise Anfüllung der Drüse mit nicht veränderter Glaskörpermasse.	Normalen Drüsencharakter.
2. Akkommodationsmuskel	Anordnung der Muskulatur, die ein Auspressen der Glaskörperdrüse möglich erscheinen lässt.	1. In Höhe der lentikulären Retina (Abb. 1 <i>LR</i> , Abb. 8 unten) vor der Glaskörperdrüse meridional das Auge vollständig umschliessende Muskelzüge. 2. Kontraktilität der Zelle der inneren Retina.
3. Mechanismus der Linsenverschiebung.	Linse vor dem Glaskörper liegend, von diesem nicht umschlossen.	Lage der Linse vor oder in dem Glaskörper gleichgültig.

Zur Beurteilung (Punkt 1) der Frage nach dem Charakter der Glaskörperdrüse und ihrer rein sekretorischen Tätigkeit, sei auf Abb. 4, ferner auch auf 2 und 3 *Gl. D.* verwiesen. Ihre Lage ist aus dem schematischen Bild Abb. 8 zu ersehen. Das Wichtigste ist, dass der Inhalt der Drüse sich in zwei nicht scharf voneinander zu unterscheidende Bezirke trennt, von denen der eine, zentrale, wesentlich dünnere sekretartige und dem Glaskörper ähnlichere Beschaffenheit aufweist als der deutlich plasmatische periphere Teil. Es könnte demnach in der Tat der Gedanke auftauchen, dass hier die mittlere Partie bei Akkommodation in den Glaskörperaum ausgepresst wird und nachher wieder zurückströmt. Doch wird eine solche Anschauung unmöglich gemacht durch den Umstand, dass in dieser flüssigen Phase der Drüsenmasse stets der Kern, und zwar nicht der „Kern“ und auch nicht der „sogenannte Kern“, wie ihn v. Hess stets nennt, sondern der, wie in Abb. 4 ersichtlich, typische und wohl nicht als solcher zu verkennende Kern liegt. In Abb. 2 liegt ein Anschnitt des Auges vor, wie aus der Retina und Cornea zu ersehen ist, daher ist dort der Kern nicht getroffen (Taf. Abb. 2 und 3).

Der zweite Punkt handelt von den Akkommodationsmuskeln. Was hier v. Hess an Tatsachen bringt, ist folgendes:

Er schreibt S. 458: „Die ganze Ausstülpung (nämlich der Glaskörperdrüse) ist von einem zarten, kernarmen Häutchen alleseitig umschlossen. Als Muskeln, deren Zusammenziehung den Inhalt der Ausstülpung nach dem Glaskörper hin drängt (s. unten), sind wohl in erster Linie die zwischen

der Ausstülpung und dem Greeff'schen Organ sichtbaren Fasern anzusprechen.“ (Greeff'sches Organ = lentikuläre Retina.)

Die zweite Stelle, die von Muskulatur handelt, ist bereits oben zitiert. Wir lesen dort: „Diese Glaskörperausstülpung finde ich nun gerade an jener Stelle der unteren Augenwand, an der allein, wie die elektrische Reizung uns zeigte, Muskeln vorhanden sind usf.“

Damit sind die positiven Angaben über Muskulatur erschöpft. Was sonst noch bei v. Hess über Akkommodationsmuskeln zu finden ist, beschränkt sich darauf, die von Hesse und mir festgestellten histologischen Befunde beiseite zu schieben.

Man beachte im vorhergehenden, dass v. Hess aus der elektrischen Reizung (von mir durch Sperrdruck hervorgehoben) auf die Lage der Muskeln schliesst.

Stellen wir uns nun auf den Standpunkt, dass die Angaben von Hess richtig wären, die zum Ausdruck bringen, dass „in erster Linie“ „die zwischen der Ausstülpung und dem Greeff'schen Organ sichtbaren Fasern“ für die Akkommodation in Betracht kommen, so wäre auch unter diesen Bedingungen nicht einzusehen, wie eine Kontraktion ein Auspressen des Glaskörperinhalts zur Folge haben sollte. Man vergegenwärtige sich (auf der Abb. 8 C), wirkliche Längsmuskelfasern zögen von der Glaskörperdrüse nach vorn zu in der Richtung nach der lentikulären Retina. Für die von v. Hess geforderte Wirkung einer Auspressung der Drüse wäre der Faserverlauf der denkbar ungünstigste. Doch ist es belanglos, hierüber Betrachtungen anzustellen, da derartige Muskeln überhaupt nicht vorhanden sind, und die, die existieren, in anderer Weise verlaufen. Sie sind auf dem Schema Abb. 8 in Querschnitt getroffen, als schwarze, kurze Striche erkenntlich, die in einer Reihe angeordnet, oben und unten sich zwischen die Epidermis und zwischen das Auge etwa in Höhe der lentikulären Retina und von da noch etwas nach hinten schieben. Die Photographie lassen sie deutlich erkennen; am besten kommen sie auf Anschnitten zum Ausdruck, so in Abb. 4 *M. M.*; dort wird deutlich, dass sie in starker Lage das Auge umziehen. Wir finden sie wieder in Abb. 2 und 3 links vollständig quer geschnitten; rechts im Bild (immer mit *M. M.* bezeichnet) etwas schräg angeschnitten. In Abb. 1 sind sie ebenfalls noch gut als vollständig das Auge meridional umschliessende, also als Ringmuskeln zu erkennen. Dass diese Muskeln — man betrachte nochmals Abb. 4 — nur das Auge, nicht aber die Drüse zusammenpressen, bedarf keiner weiteren Erläuterung. Wohl sieht man auf der Abbildung einige wenige Fasern, die in der oberen Umgrenzung der Drüse eingelagert sind, während die ganze übrige Drüse (Abb. 3 und 4 lassen dies deutlich erkennen) ohne jede Muskelhülle in ein synzytiales Parenchym eingebettet ist. Diese spärlichen

Muskelfasern, die auf der Abb. 4 zu erkennen sind, strahlen von der Basis des in der Nähe festsitzenden Tentakels aus, und hier glaube ich die Quelle des v. Hess'schen Irrtums zu finden. Ich vermute, dass bei der elektrischen Reizung die Kontraktion der Akkommodationsmuskeln äusserlich kaum oder gar nicht mit den Mitteln, die v. Hess angewandt hat, zu erkennen ist, dass also nur ihr Effekt, die Linsenverschiebung, unter diesen Umständen wahrgenommen werden kann. In der v. Hess beobachteten feinen Fältelung im unteren Teil des Auges dagegen, die er auf Kontraktion der Akkommodationsmuskeln zurückgeführt hat, vermute ich eine Wirkung der Kontraktion der Muskelfasern, die von der Basis der Tentakeln ausgehen und natürlich ebenso gut gereizt werden wie die Akkommodationsmuskeln, zumal da die Elektroden mit dem Auge direkt gar nicht in Berührung kommen, sondern nur in das Wasser eintauchen.

v. Hess wirft mir vor, dass ich zu apodiktisch eine Vermutung als Behauptung aufstelle (S. 450):

„Während Hesse das Hypothetische der seiner Theorie zugrunde liegenden morphologischen Annahmen ausdrücklich betont, betrachtet Demoll (1909) diese Annahmen über die Natur der fraglichen beiden Fasergruppen als Tatsachen, obschon er sich auf die Untersuchung gehärteten Materials beschränkt und sich der Darstellung von Hesse nur anschliesst. Er beschreibt „in dem Bezirk zwischen dem Rande der Hauptretina und der Cornea reichlich Muskelfasern, die die distale Hälfte der Augenblase meridional und teilweise auch in Art einer Schraubenlinie umziehen.“

Dieser Satz, den er nach meiner Arbeit zitiert, bezieht sich — wie ja daraus ohne weiteres zu ersehen — auf die meridionale Muskulatur. Dass ich Gebilde, wie sie in Abb. 4 mit *M. M.* bezeichnet sind, als Muskelfasern anspreche und hier nicht mit „Vermutungen“ und mit „es scheint, dass“ arbeite, wird mir wohl kaum ein Histologe verübeln. Hinsichtlich der Muskelfunktion der inneren Cornea habe ich mich jedoch nicht positiver ausgedrückt wie auch Hesse, da ich mich ihm hinsichtlich seiner Auffassung voll angeschlossen habe und weiter auch betonte, dass ich hierfür wie Hesse in der verschiedenen Färbbarkeit ein wichtiges Argument sehe. Was den Akkommodationsvorgang schliesslich selbst betrifft, habe ich ihn deutlich als Hypothese bezeichnet. Ich glaube daher, dass auf meiner Seite apodiktische Behauptungen nicht vorliegen.

Was nun den Charakter der Zellen der inneren Cornea anlangt, so war natürlich das färberische Verhalten nicht das einzig Maassgebende, um in ihnen kontraktile Elemente zu sehen. Die Abb. 2 und 3 *I. R.* lassen im Anschnitt den von dem normalen Epithel abweichenden und zu dem Typus der Muskelfasern hinneigenden morphologischen Charakter dieses Gewebes erkennen.

In seiner Abhandlung hat v. Hess festgestellt, dass die Linse nicht direkt an die Hornhaut anstösst. Daran anschliessend schreibt er S. 453 unten:

„Den vorher erwähnten Akkommodationshypothesen von Hesse und Demoll lag die Annahme zugrunde, die Linse liege der Hornhaut unmittelbar an; dies ist ein Irrtum, der entweder auf Beobachtung an nicht tadellos konserviertem Material oder, soweit frisches in Betracht kommt, auf Beobachtung in Luft zurückzuführen ist, wo eine unmittelbare Berührung zwischen Hornhaut und Linse vorgetäuscht werden kann.“

Einige Seiten später allerdings scheint er sich wieder zu erinnern, dass dasselbe von mir auch ausdrücklich hervorgehoben wurde. Dort lesen wir das Gegenteil über meine Ansicht (S. 459):

„Während also nach Demoll's Beschreibung und Abbildung die Linse von dem nach ihm bis zur hinteren Hornhautfläche reichenden Glaskörper allseitig vollständig umgeben sein sollte, ruht sie nach Hesse in einer Art Vertiefung der vorderen Glaskörperoberfläche.“

Diese Angabe trifft den Sachverhalt. Auf dem Schema, das ich meiner früheren Arbeit beigegeben habe, war in derselben Weise, wie auf dem hier in Abb. 8 niedergelegten, deutlich gemacht, dass die Linse nicht direkt an die Cornea anstösst, sondern vollständig von dem Glaskörper umgeben wird. Dass Hesse dies früher nicht beachtete, ist sehr leicht erklärlich, wenn man die Abb. I betrachtet, die erkennen lässt, dass die Glaskörpermasse, die sich zwischen Linse und Cornea hindurchschiebt, bei der Fixierung meist zu einem feinen Strang zusammenfällt; nur die eigentümlich zackigen Umrisse des vorderen Linsenrandes und die einzelnen Granula, die hier isoliert im Raume liegen, deuten darauf hin, dass durch Schrumpfung das Bild verändert sein musste.

Es kommt als weitere Komplikation hinzu, dass der präretinale Raum, wie in Abb. 8 angegeben, seitwärts sich zwischen Glaskörper und Augenwandung als feinste Spalte einschiebt. Dieser Spaltraum, der zum Beispiel in Abb. I rechts sehr deutlich hervortritt, des weiteren auch in Fig. 5 und 6 (P. S.) wird von v. Hess, seiner Zeichnung nach zu schliessen, die das Auge wiedergibt, nicht gefunden.

Nun sollte man meinen, dass v. Hess sich meiner Ansicht ganz angeschlossen hätte hinsichtlich der Einbettung der Linse in den Glaskörper. Dies ist jedoch keineswegs der Fall. Es würde dies auch seiner Auffassung von der Akkommodation die grössten Schwierigkeiten bereitet haben. Denn so wie die morphologischen Tatsachen liegen, müsste die im Glaskörper ganz eingebettete Linse bei Vermehrung der Glaskörperflüssigkeit durch Auspressen der Drüse von allen Seiten gleichmässigen Druck empfangen. könnte also eine Ortsveränderung nicht vornehmen. Diese Schwierigkeiten konnten für v. Hess nicht bestehen, da er annimmt, dass die Linse zwar, wie bei Betrachtung des ganzen Auges zu ersehen ist, von der Hornhaut durch einen

deutlichen Zwischenraum getrennt ist, dass aber dieser Zwischenraum nicht von Glaskörpermasse erfüllt wird. Von welcher Substanz aber der von ihm deutlich erkannte Zwischenraum zwischen Linse und Hornhaut ausgefüllt wird, sagt er nicht. Versuchen wir, uns an seiner Abbildung zu orientieren, so sehen wir dort nur, wie die Zeichnung der granulierten Glaskörpermasse etwa im Äquator der Linse unvermittelt, d. h. ohne Abgrenzung durch Membran aussetzt und an ihrer Stelle ein Nichts tritt, ein Spaltraum mit nicht ausgefüllter Fläche, der zwischen Linse und Cornea hindurchläuft. Eine Abschliessung gegen diesen Raum hat er also selbst nicht finden können. So bleibt er uns die Antwort schuldig auf die Frage: Grenzt hier der Glaskörperraum ohne abgrenzende Wand an einen Luftraum oder an einen Raum, der mit irgendeiner wässrigen Flüssigkeit erfüllt ist? Ich glaube nicht, dass er auf Grund seiner Abbildung Nr. 2 in seiner Arbeit das erstere behaupten wird. Wenn aber irgendeine Flüssigkeit, die in freiem Austausch mit dem Glaskörper steht, sich hier anschliesst, so gilt dasselbe, wie wenn der Glaskörper selbst die Linse allseitig umschliessen würde; d. h. wir müssen dann ein Vorrücken der Linse auf Grund eines Einspritzens von Glaskörperflüssigkeit von der Drüse aus schon aus diesem Grunde ablehnen.

Falls aber v. Hess doch der Ansicht sein sollte, dass hier ein luft-erfüllter Raum existiert, so würde er uns die Antwort auf die zweite Frage schuldig bleiben: wie es kommt, dass die Linse mit der Grösse des Auges, also mit der Grösse des Tieres ständig wächst, und zwar nicht einseitig, sondern ringsum? Dies Moment allein fordert schon — wie ich bereits in der ersten Arbeit hervorgehoben habe — die Annahme, dass die Linse allseitig von Glaskörpermasse umgeben ist.

Ich glaube hiermit dem Leser selbst die Möglichkeit gegeben zu haben, zu beurteilen, welche von beiden Hypothesen den Vorzug verdient. In der Beobachtung von v. Hess, dass bei Reizung mit Elektroden eine Vorwanderung der Linse, mithin eine aktive Nahakkommodation stattfindet, sehe ich eine wichtige Stütze meiner Auffassung. Das, was v. Hess irreführt hat, die Faltenbildung auf der unteren Seite, war — wie sich aus den anatomischen und histologischen Tatsachen ergibt — jedenfalls ein falscher Indikator für die Tätigkeit der Akkommodationsmuskeln. Es scheint mir — wie schon ausgeführt —, dass die Kontraktion der Tentakelmuskeln diese Veränderung hervorbringt.

Schliesslich sei hier noch eine Bemerkung von v. Hess über die Nebenretina angefügt. Er schreibt darüber S. 458:

„Bei manchen meiner Präparate kam mir die Frage, ob dieses Gebilde auch als eine Art Stütze dienen könne, auf der die Linse mit ihrem unteren Pole aufliegt. Es findet sich ausschliesslich unten, dehnt sich nach den

Seiten nur eine kleine Strecke weit aus, sein oberer Rand liegt in nächster Nähe des unteren Linsenrandes: eine solche Stütze würde also wesentlich dazu beitragen können, Zerrungen zu verringern, wie sie insbesondere beim akkommodativen Vor- und Zurückkrücken der Linse an der vorderen Glaskörperfläche leicht stattfinden können, da die Linse an letzterer gewissermaassen frei schwebend befestigt ist. Die Beantwortung dieser Frage muss ich dem Histologen überlassen; vom physiologischen Standpunkte stehen der Auffassung des Gebildes als Nebenretina, soweit ich sehe, keine Bedenken entgegen. Für die Erörterung des Akkommodationsmechanismus ist die Frage nach seiner Natur ohne Belang.“

Danach gibt er selbst zu, dass er sich histologisch nicht so intensiv mit diesen Gebilden befasst hat. Unter diesen Umständen hätte der Satz, der von der Ausdehnung dieses Gebildes handelt: „es findet sich ausschliesslich . . .“ weniger apodiktisch sein dürfen. Zumal, da ich früher ausdrücklich eine grössere Ausdehnung beschrieben habe. Ich hatte auf Grund von vielen Schnittserien und mühsamen Rekonstruktionen festgestellt, dass sich diese Nebenretina median vorn bis etwa zur horizontalen Hauptebene des Auges ausdehnt.

Der nervöse Charakter dieses Gebildes lässt sich bei günstiger Schnittserie meist an einer Unzahl von Schnitten feststellen. In Abb. 5 und 6 ist deutlich das Auslaufen der Retinazellen in Nervenfasern und die Vereinigung derselben zu einem Nervenstrang zu ersehen.

Ich habe in meiner ersten Arbeit wohl erkannt, dass hier Retinazellen vorliegen, konnte mir jedoch damals über die Form der Rezeptoren nicht ganz klar werden. Die anscheinend sehr harten und durch das Mikrotommesser häufig feine aufgesplitterten Cuticularröhren haben mir damals einen Stiftchensaum vorgetäuscht. Neuerdings konnte ich mich nun einwandfrei überzeugen, dass hier dieselbe Form der Rezeptoren vorliegt wie in der Hauptretina, nämlich cuticulare Röhren, die nach ihrem freien Ende zu eine trompetenförmige Öffnung zeigen.

Das mit stärksten Vergrösserungen hergestellte Photogramm (Abb. 7) zeigt (bei X) eine recht gut erhaltene, nicht gesplitterte derartige Röhre. Auch in der Abb. 6 (X) ist eine solche zu erkennen. Auf dem Übersichtsbild Abb. 8 sind diese entsprechend eingetragen.

Erklärung der Abbildungen.

<i>A. C.</i> = äussere Cornea.	<i>P. R.</i> = Präretina.
<i>G. L.</i> = Glaskörper.	<i>P. S.</i> = Spalt, in dem sich die präret. Masse fortsetzt.
<i>Gl. D.</i> = Glaskörperdrüse.	<i>R.</i> = Rezeptoren.
<i>I. C.</i> = innere Cornea.	<i>R. Z.</i> = Retina-Zellen.
<i>L. R.</i> = lenticuläre Retina.	<i>S.</i> = Synzytiales Parenchym.
<i>M. M.</i> = Meridionale Muskelfaser.	<i>S. S.</i> = Sekretstrom.
<i>N.</i> = Nerv der lentic. Retina.	
<i>P.</i> = Pigment.	

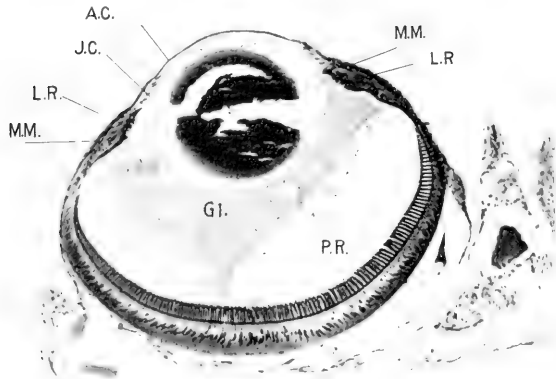


Abb. 1.

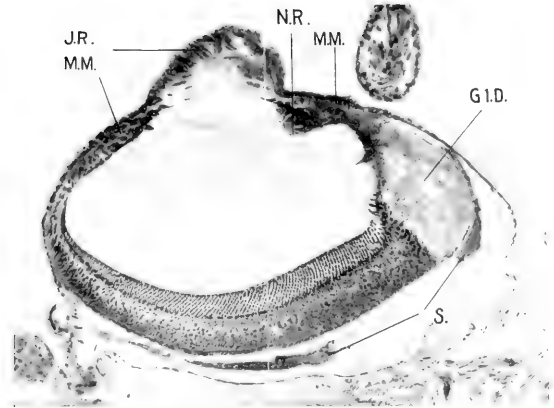


Abb. 3.

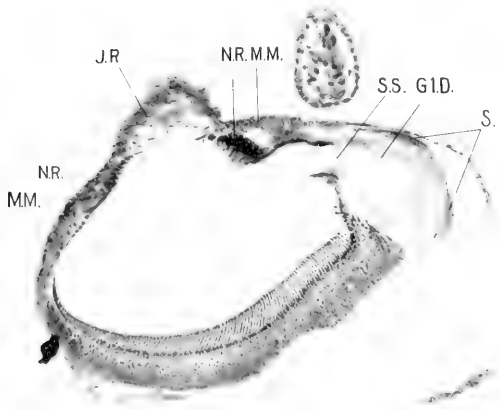


Abb. 2.

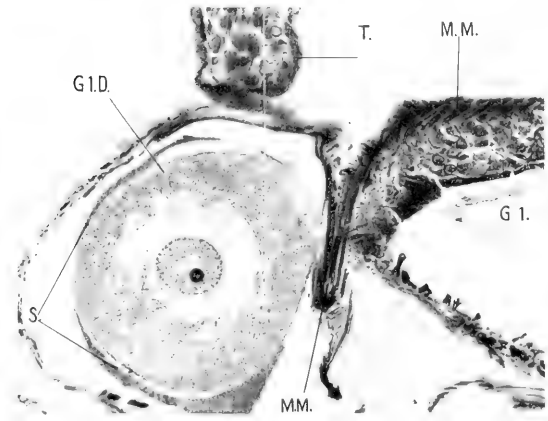
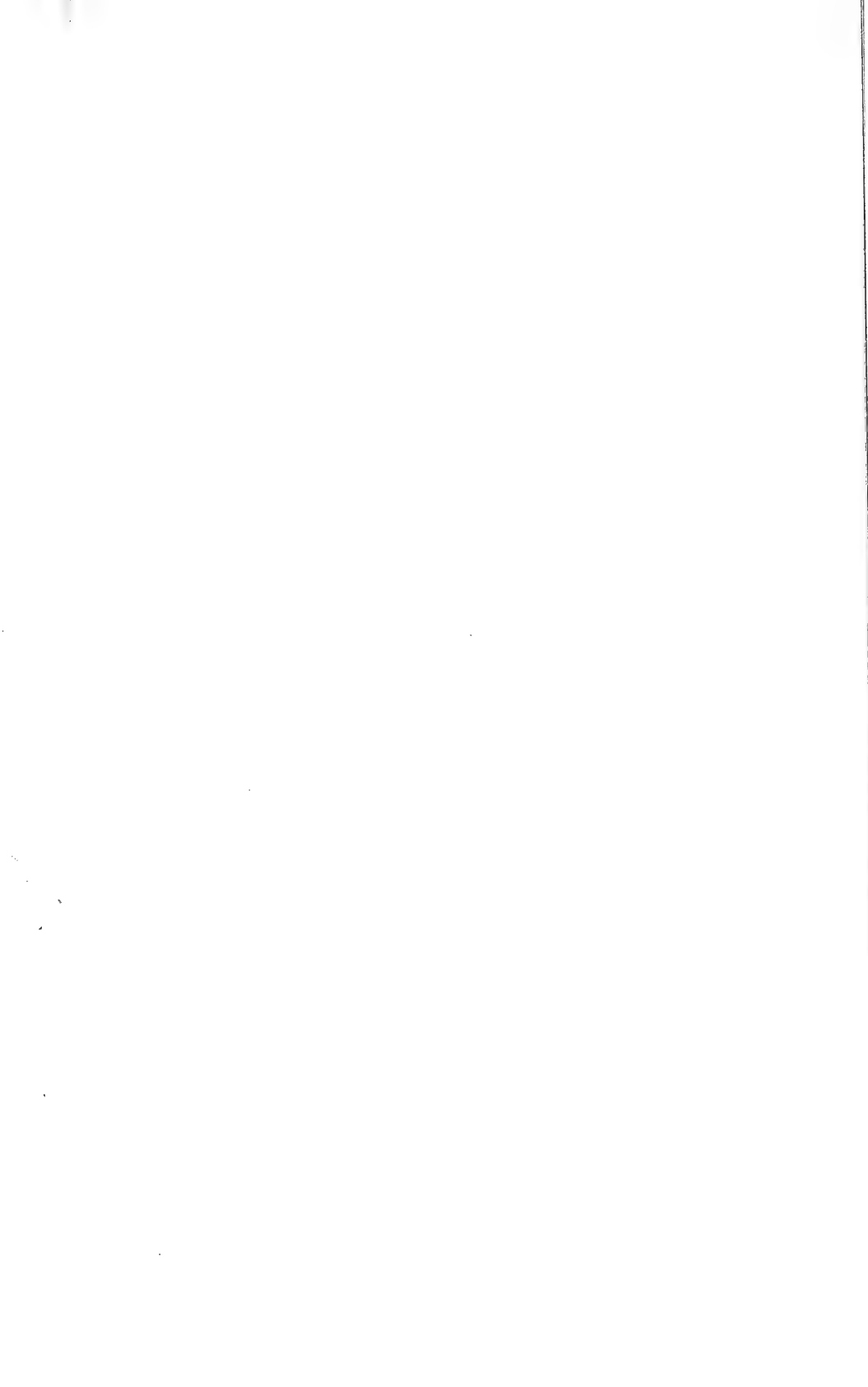


Abb. 4.



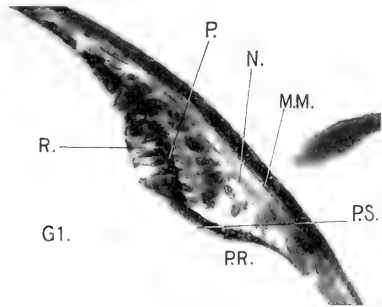


Abb. 5.



Abb. 7.

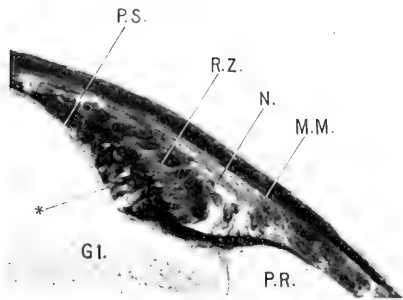


Abb. 6.

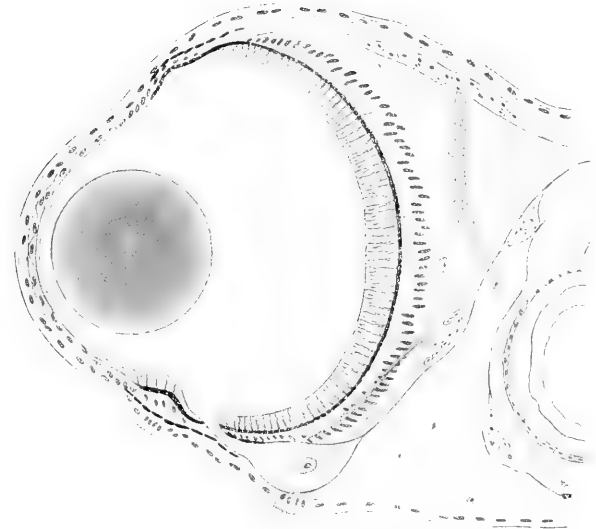


Abb. 8.

Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse.

Eine kritische Studie

Von

Prof. Dr. **Paul Hári**, Budapest.

(Aus dem physiologisch-chemischen Institut der Universität Budapest.)

(Eingegangen am 25. Februar 1919.)

In unserer schnellebigen Zeit werden oft Befunde als erwiesen erachtet, ehe sie gründlich nachgeprüft wurden, und so vielfach in Lehr- und Handbücher übernommen, wodurch die Unsicherheit, die ohnehin auf dem Gebiete der chemischen Physiologie sich fühlbar macht, noch vermehrt wird. Nachstehend sollen einige Angaben und Folgerungen von G. Mansfeld, die sich auf die Tätigkeit der Schilddrüse beziehen, richtiggestellt werden.

Schilddrüse und Eiweissumsatz.

Dass durch Hypoplasie, Entartung oder Entfernung der Schilddrüse der Eiweissumsatz erheblich eingeschränkt wird, wurde durch Beobachtungen an Menschen und Versuche an Tieren einwandfrei bewiesen, und dass hieraus umgekehrt auf eine gewisse Teilnahme der Schilddrüse am Eiweissumsatz des normalen Organismus gefolgert werden kann, ist natürlich nicht zu bezweifeln. Näheres ist jedoch hierüber noch wenig bekannt. Die Untersuchungen von Eppinger, Falta und Rudinger¹⁾ haben nebst bemerkenswerten Befunden über den Zusammenhang verschiedener Drüsen mit innerer Sekretion auch zu dem Ergebnis geführt, dass in schilddrüsenlosen Tieren verschiedene Eingriffe von einem wesentlich anderen Erfolg auf den Stoffwechsel begleitet sind als an normalen, im Besitze ihrer Schilddrüse befindlichen Tieren. So fanden sie zum Beispiel, dass der am normalen Tier stets beobachtete Abfall der Eiweisszersetzung nach der Einfuhr von Kohlenhydraten oder Fetten am schilddrüsenlosen Tier wesentlich geringer ist resp. ganz ausbleiben kann; ferner, dass

1) H. Eppinger, W. Falta und C. Rudinger, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66 S. 1. 1908.

Adrenalin, das am Normaltier einerseits zu Glykosurie, andererseits zu einer Steigerung der Eiweisszersetzung im Hunger führt, am schilddrüsenlosen Tier unwirksam bleibt; endlich, dass auch die gewöhnlich sehr starke Steigerung des Hungereiweissumsatzes des pankreaslosen Tieres ausbleibt, wenn ihm vorher die Schilddrüse exstirpiert wurde.

Offenbar unter dem Eindruck dieser Mitteilungen haben es M. und seine Mitarbeiter unternommen, an die Frage über den Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Eiweisszersetzung näher heranzutreten. Dass jedoch ihr Unternehmen infolge der mangelhaften Einrichtung und Ausführung ihrer Versuche als gescheitert betrachtet werden muss, soll in nachstehendem gezeigt werden.

In einer ersten Reihe von Versuchen ¹⁾ sollte gezeigt werden, dass bei dem durch den O₂-Mangel erzeugten erhöhten Eiweisszerfall nicht die bisher angenommene „... direkte Schädigung der Protoplasmas vorliegt, sondern die gesteigerte N-Ausscheidung die Folge einer erhöhten Schilddrüsenfunktion ist“ ²⁾. In diesen Versuchen wurde teils an normalen, teils an schilddrüsenlosen Kaninchen Sauerstoffmangel durch Blausäurevergiftung, oder durch Atmen in verdünnter Luft, oder durch Blutentnahme erzeugt und aus den Versuchsergebnissen gefolgert, „dass das normale Tier auf O₂-Mangel . . . stets mit einer bedeutenden Eiweisszersetzung reagiert ³⁾ . . .“, hingegen: „An Tieren, welche ihrer Schilddrüse beraubt wurden, sehen wir auch nicht eine Spur von gesteigertem Eiweisszerfall, als Beweis dessen, dass die gesteigerte Eiweisszersetzung infolge O₂-Mangel an die Funktion dieses Organs gebunden ist“ ⁴⁾.

Die Versuche, durch die obiges bewiesen werden soll, sind hierzu gänzlich ungeeignet, und zwar aus folgenden Gründen:

a) Der grösste Teil dieser Versuche krankt unheilbar an folgendem Übelstand: die Werte für den Harn-N, der täglich gesondert bestimmt wurde, weisen Tage hindurch eine solche Gleichmässigkeit auf, dass ihnen kein Vertrauen geschenkt werden kann. Denn es betrug zum Beispiel die N-Ausscheidung in Gramm an nacheinander folgenden Tagen zum Beispiel in den Versuchen:

1) G. Mansfeld und Friedrich Müller, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. I. Mitteilung. Die Ursache der gesteigerten Stickstoffausscheidung infolge Sauerstoffmangels. Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 143 S. 157. 1911.

2) l. c. S. 158; auch im Original gesperrt.

3) l. c. S. 165.

4) l. c. S. 166; auch im Original gesperrt.

VII ¹⁾	XXIV ²⁾	VIII ³⁾	X ⁴⁾	XIII ⁵⁾
0,53	0,89	0,79	0,85	0,75
0,53	0,89	0,79	0,85	0,75
0,54	0,90	0,79	0,85	0,75
0,53	0,89	0,79	0,85	0,75
0,54	0,89	0,79	0,85	0,75
0,54	0,89	—	0,85	0,75

Wohlgermerkt, die Versuchstiere VII und VIII werden ausdrücklich als Hungertiere bezeichnet; bezüglich der übrigen hier beispielsweise angeführten ist es aber sehr wahrscheinlich, dass es Hungertiere waren, da M. sonst von seinen gefütterten Tieren immer auch angibt, wieviel Stickstoff sie eingeführt erhielten. Eine dermassen gleichmässige Eiweisszersetzung resp. N-Ausscheidung ist an Hungertieren noch nie beschrieben worden, ist auch in dem Fall undenkbar, wenn, wie in M.'s Versuchen, zur Erzielung einer besseren und gleichmässigen Diurese täglich genau dieselbe Menge Wasser per os eingeführt und der Harn täglich abgegrenzt wird.

Dass dem so ist, geht, wenn es überhaupt eines Beweises bedürfte, aus M.'s an anderen Stellen mitgeteilten Versuchen⁶⁾ hervor, in denen zur Erzielung einer gleichmässigen Diurese ebenso vorgegangen und der Harn täglich abgegrenzt wurde und trotzdem nichts von dem obigen sonderbaren Verhalten des Harn-N zu sehen ist.

Es kann sich in M.'s obigen Versuchen nur um einen systematischen, argen Versuchsfehler handeln, dessen Natur hinterher allerdings nicht mehr festgestellt werden kann; da aber derselbe Fehler nicht nur in obigen Beispielen, sondern mehr oder minder auch in 14 von insgesamt 22 Versuchsreihen figuriert, wird man bemüssigt sein, die Versuche, was immer sie auch ergeben mögen, als verfehlt zu bezeichnen resp. ihnen jede Beweiskraft abzuspochen.

b) Bei solchem Stand der Dinge ist es beinahe überflüssig, zu erwähnen, dass M. eine der Grunderfordernisse solcher vergleichender Versuche, nämlich die relative Gleichheit der Giftdosen, unerfüllt liess; solchen Versuchen geht aber jede Beweiskraft ab. Es erhielten nämlich in den Versuchen V—IX die schilddrüsenlosen Tiere

1) l. c. S. 161.

2) l. c. S. 171.

3) l. c. S. 162.

4) l. c. S. 163.

5) l. c. S. 164.

6) Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. III. Mitteilung. Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 152 S. 52. 1913. (Anmerkung.); und V. Mitteilung. Ebenda Bd. 161 S. 403.

durchwegs mehr, bis beinahe dreimal soviel, Blausäure als die normalen Tiere:

Normaltiere ¹⁾	Schilddrüsenlose Tiere ²⁾ .
Nr. V, 1600 g, erhielt 1 mg; also 0,6 mg pro 1 kg.	Nr. VII, 1400 g, erhielt 2 mg; also 1,4 mg pro 1 kg.
„ VI, 2000 g, erhielt 1 mg; also 0,5 mg pro 1 kg.	„ VIII, 2000 g, erhielt 2 mg; also 1,0 mg pro 1 kg.
	„ IX, 1750 g, erhielt 1,5 mg; also 0,8 mg pro 1 kg.

c) Ferner kann auch nicht unerwähnt bleiben, dass in der Versuchsgruppe I—IV, in der die gefütterten Tiere Blausäure erhielten, einem einzigen normalen Tiere drei schilddrüsenlose und, umgekehrt, in den Versuchen XXIV—XXVI mit Abklemmung der Karotiden zwei normalen Tieren ein einziges schilddrüsenloses gegenübergestellt ist.

M. hielt es für notwendig, die von ihm an Kaninchen erhobenen Befunde auch an Hunden nachzuprüfen ³⁾. Auch diesem Versuche kommt keine Beweiskraft zu; denn hier sind einem einzigen Normaltier (A.), an dem O₂-Mangel durch mechanische Behinderung der Atmung erzeugt wurde, wieder nur ein schilddrüsenloses Tier (B.) gegenübergestellt, das auf dieselbe Weise dyspnoisch gemacht wurde, und ein zweites (C.), das Blausäure erhielt.

Bezüglich der Versuche mit dem mechanisch erzeugten O₂-Mangel sei nur beiläufig folgendes erwähnt: M. führte an seinen Tieren die Tracheotomie aus und liess sie noch vor den eigentlichen Versuchen durch eine Trachealkanüle atmen. Am Tage des Versuches wurde diese mit einer luftdicht schliessenden Kanüle vertauscht und durch Anziehen einer Schraubenklemme das luftzuführende Rohr bis zur deutlichen Dyspnoë verengt. — Genau dasselbe Verfahren wurde bereits von A. Fränkel ⁴⁾ vor 42 Jahren eingeschlagen.

Analoge Mängel weist auch eine weitere Reihe von Versuchen ⁵⁾ auf, in denen normale und schilddrüsenlose Kaninchen Chloroformwasser erhielten, aus welchen Versuchen gefolgert wird, „... dass auch die Wirkung chlorierter Narkotika auf den Eiweissstoffwechsel

1) l. c. S. 161.

2) l. c. S. 161—162.

3) G. Mansfeld, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. VIII. Mitteilung. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 161 S. 502. 1915.

4) A. Fränkel, Über den Einfluss der verminderten Sauerstoffzufuhr zu den Geweben auf den Eiweisszerfall im Tierkörper. Virchow's Archiv Bd. 67 S. 273. 1876.

5) Elisabeth Hamburger, Über die Wirkung chlorierter Narkotika auf den Eiweissumsatz. Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. IV. Mitteilung. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 152 S. 56. 1913.

von der Tätigkeit der Schilddrüse bedingt ist, gerade so, wie wir es für die Stoffwechselwirkung des O_2 -Mangels kennen gelernt haben¹⁾.

Die Grundbedingung vergleichender Versuche, nämlich gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, ist auch hier ausser acht gelassen, was aus folgendem hervorgeht:

a) Die beiden Normaltiere I und II haben 6—7 ccm Chloroformwasser per os, hingegen die schilddrüsenlosen Tiere IV, V und VI 2—3 ccm subkutan erhalten (bloss III erhielt 6 ccm per os). Versuche, in denen die Art der Giftapplikation nicht dieselbe ist, sind von vornherein nicht vergleichbar.

Dem Umstande, dass durch die Art der Einführung eines Giftes dessen Wirkung ausschlaggebend beeinflusst werden kann, ist dadurch scheinbar Rechnung getragen, dass die normalen Tiere per os weit mehr Chloroformwasser erhielten als die schilddrüsenlosen Tiere — mit Rücksicht auf die zu erwartende schnellere resp. intensivere Wirkung — von der subkutanen Dosis. Doch muss gefragt werden: Gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass, wenn eine gewisse Dosis Chloroformwasser einmal subkutan eingespritzt wird, ein anderes Mal jedoch die zwei- bis dreifache Dosis per os gereicht wird, beide Male genau dieselbe Giftwirkung zustande kommt? Und darf dies speziell bezüglich der Einwirkung auf die Eiweisszersetzung angenommen werden?

b) M.'s Versuchsergebnisse sind auch darum anfechtbar, weil sich normale Tiere einerseits und schilddrüsenlose andererseits zur Zeit der Chloroformeingabe mit Ausnahme eines Versuchspaares nicht in derselben, ja überwiegend in einer recht verschiedenen Hungerperiode befanden, während es doch bekannt ist, dass gerade in dem Eiweissbestand und in der Eiweisszersetzung der Tiere mit fortschreitendem Hunger tiefgreifende Veränderungen statthaben, demzufolge auch Eingriffe, die eine Veränderung im Eiweissstoffwechsel zu erzeugen geeignet sind, wenn sie zu verschiedenen Zeiten ausgeführt werden, nicht vom selben Erfolg begleitet sein müssen. Das Chloroformwasser wurde beigebracht

dem Normaltiere	dem schilddrüsenlosen Tiere
I. am 4. Hungertag	III. am 4. Hungertag
II. „ 4. „	IV. „ 7. „
	V. „ 8. „
	VI. „ 8. „

c) Was endlich die beiden gefütterten schilddrüsenlosen Kaninchen VII und VIII anbelangt, die an drei einander folgenden Tagen je 20 ccm Chloroformwasser per os erhielten, darf ich wohl bloss auf die Tatsache hinweisen, dass diesen schilddrüsenlosen gefütterten Tieren

1) l. c. S. 60.

überhaupt keine gefütterten Normaltiere gegenübergestellt sind. Diese Versuche sind also erst recht nicht beweisend.

Nachdem M. bewiesen zu haben glaubt, dass Sauerstoffmangel ¹⁾, prämortaler Hungerzustand ²⁾ und chlorierte Narkotika ³⁾, die am normalen Tier zu einer gesteigerten Eiweisszersetzung führen, diese Wirkung am schilddrüsenlosen Tier nicht auszuüben vermögen — eine Behauptung, die ich an entsprechenden Stellen widerlegt habe —, legt er sich in einer weiteren Arbeit ⁴⁾ die Frage vor, „ob die gesteigerte Eiweisszersetzung im infektiösen Fieber ebenso wie diejenige nach Sauerstoffmangel (Mansfeld) die Folge erhöhter Schilddrüsentätigkeit ist ...“ ⁵⁾.

Den Schluss, den M. aus diesen Versuchen zieht, wollen wir hier gleich vorwegnehmen; er lautet:

„... dass an allen normalen Tieren das experimentell erzeugte Fieber von einer wesentlichen Steigerung des Eiweissstoffwechsels begleitet war, an schilddrüsenlosen Tieren jedoch kein einziges Mal eine Mehrzersetzung von Eiweiss erfolgte“ ⁶⁾.

Demgegenüber muss ich ebenfalls hier bereits vorwegnehmen, dass diese Behauptung durchaus unbewiesen ist und teils auf verfehlten Versuchsanlagen, teils auf falsch gedeuteten Versuchsergebnissen beruht.

Die M.'schen Versuche wurden teils an gefütterten, teils an hungernden Kaninchen, teils an hungernden Hunden angestellt.

A. Bei der Deutung der an gefütterten Kaninchen erhaltenen Versuchsergebnisse ist M. dem Irrtum verfallen, dass er die N-Bilanzen der normalen und schilddrüsenlosen Tiere berechnet, bevor und nachdem sie in künstliches Fieber versetzt wurden, und aus der Veränderung der Bilanzen auf eine gesteigerte Eiweisszersetzung bei normalen, auf eine unveränderte Eiweisszersetzung bei schilddrüsenlosen Tieren schliessen will. Des grösseren Nachdruckes halber stellt M. die N-Bilanzen, die er in der nachfolgend reproduzierten kleinen Tabelle ⁷⁾ zusammenfasst, auch in jeder Versuchsreihe graphisch dar.

1) I. Mitteilung.

2) III. Mitteilung.

3) IV. Mitteilung.

4) G. Mansfeld und Z. Ernst, Über die Ursache der gesteigerten Eiweisszersetzung und Wärmebildung im infektiösen Fieber. Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. V. Mitteilung. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 161 S. 399. 1915.

5) l. c. S. 429.

6) l. c. S. 429. Auch im Original gesperrt.

7) l. c. S. 409. Die Versuchsnummern sind von mir in die Tabelle eingefügt.

Änderung der täglichen N-Bilanz im Fieber gegenüber der Norm

Normales Tier		Schilddrüsenloses Tier	
N-V	- 0,39	N-VI	+ 0,08
N-VII	- 0,49	N-VIII	+ 0,09
N-IX	- 0,47	N-X	- 0,02

Abgesehen davon, dass die Aufstellung einer N-Bilanz am gefütterten Tier bloss aus dem Nahrungs- und Harn-N ohne Berücksichtigung des Kot-N ein Ding der Unmöglichkeit ist (bei M. fehlen die Daten für den Kot-N durchwegs), ist es, wie erwähnt, verfehlt, am gefütterten Tier bloss aus der N-Bilanz auf die Eiweisszersetzung zu folgern, wo es doch klar ist, dass als Maass der Eiweisszersetzung bloss der Harn-N und (am gefütterten Tier) keineswegs die N-Bilanz gelten kann.

Es soll sofort gezeigt werden, dass N-Bilanz und Eiweisszersetzung, das ist der Harn-N, sich gänzlich verschiedenartig verändern können resp. auch in M.'s Versuchen sich verändern. Dass die Bilanzen seiner normalen und schilddrüsenlosen Tiere sich ungleich verhielten, ist einfach dadurch begründet, dass die normalen Tiere, sobald sie fieberisch wurden und deshalb ihre Fresslust abnahm, durchwegs weniger Stickstoff als vorher einführten, während an den schilddrüsenlosen Tieren in zwei von drei Versuchen die Stickstoffzufuhr unverändert resp. noch etwas gesteigert war. Es betrug die tägliche N-Einfuhr in Gramm

	am normalen Tier			am schilddrüsenlosen Tier		
	N-V	N-VII	N-IX	N-VI	N-VIII	N-X
Im Vorversuch .	0,97	1,00	0,89	0,67	0,26	0,90
Im Fieber . . .	0,71	0,42	0,44	0,76	0,09	0,89
Änderung . . .	- 0,26	- 0,38	- 0,45	+ 0,09	- 0,17	- 0,01

Bei diesem Sachverhalt ist es nur selbstverständlich, dass sich die Bilanz der normalen Tiere verschlechtern, die der schilddrüsenlosen Tiere aber kaum verändern musste, ohne dass jedoch hieraus auf irgendeine Veränderung der Eiweisszersetzung gefolgert werden dürfte. Denn diese, nach dem Verhalten des hierfür allein maassgebenden Harn-N beurteilt, verhielt sich ganz anders, wie aus der nachstehenden kleinen Tabelle, zusammengestellt aus M.'s Daten, ersichtlich ist.

	Harn-N pro Tag am Normaltier			Harn-N pro Tag am schilddrüsenlosen Tier		
	N-V	N-VII	N-IX	N-VI	N-VIII	N-X
Im Vorversuch .	1,02	0,75	0,60	1,10	0,83	0,59
Im Fieber. . . .	1,14	0,66	0,63	1,11	0,57	0,60
Änderung. . . .	+ 0,12	- 0,09	+ 0,03	+ 0,01	- 0,26	+ 0,01

Am normalen Tier V nimmt der Harn-N im Fieber um etwa 12% zu; dieser Zunahme wird durch die 12% betragende Abnahme am Normaltier VII die Wage gehalten; die Zunahme von 0,03 g am Normaltier IX dürfte aber kaum in Betracht kommen, da ja der zulässige Versuchsfehler nicht viel geringer ist. Es lässt sich also an M.'s Normaltieren eine Zunahme der Eiweisszersetzung im Fieber nicht konstatieren. An den schilddrüsenlosen Tieren VI und X ist die Eiweisszersetzung im Fieber ebenfalls unverändert; dass aber am schilddrüsenlosen Tier VIII ein bedeutender Abfall in der Eiweisszersetzung eintrat, ist eine einfache Folge dessen, dass dieses Tier im Fieber nur täglich 0,09 (!) g N zu sich nahm, also sich beinahe im Hungerzustand befand, wo bekanntlich die Eiweisszersetzung anfangs stark abzufallen pflegt.

Also lässt sich der von M. postulierte Gegensatz zwischen normalen und schilddrüsenlosen Tieren in den von ihm mitgeteilten Versuchen nicht aufrechterhalten.

B. Zu weiteren Versuchen wurden hungernde Kaninchen verwendet; diese Versuche sind ebenfalls als verfehlt zu bezeichnen, und zwar aus zwei Gründen:

a) Es sind da drei Versuche als brauchbar angeführt, und zwar zwei an normalen Tieren, und einer am schilddrüsenlosen Tier; ein dritter Normalversuch (XXI.) wird von M. als verfehlt bezeichnet¹⁾. Es wird also hier ein einziges schilddrüsenloses Tier zwei normalen gegenübergestellt; dass auf diese Weise kein Beweis geführt werden kann, wird wohl nicht bezweifelt werden können.

b) Das in solchen vergleichenden Versuchen unerlässliche Erfordernis, gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, ist hier wieder vernachlässigt, indem in den zwei Normalversuchen Coli-Filtrat, im schilddrüsenlosen jedoch Dysenterie-Toxin appliziert wurde! Solche Versuche lassen sich überhaupt nicht vergleichen.

Es folgen nun sechs weitere Versuchsreihen an hungernden Hunden, deren N-Wechsel vor und nach erzeugtem Fieber geprüft wurde. Auch

1) l. c. S. 412.

diese Versuche sind nicht beweisend, da sie folgende schwere Mängel aufweisen:

a) Es wurde den beiden normalen Tieren XXII ¹⁾ und XXIII ²⁾, im Gegensatz zu allen übrigen Tieren, nicht Coli-Filtrat, sondern Gärtner's Toxin resp. Dysenterie-Toxin eingespritzt, also können sie mit den schilddrüsenlosen Tieren, die Coli-Filtrat erhielten, nicht verglichen werden.

b) Somit verbleiben noch die Versuche XXIV und XXVI am normalen, XXV und XXVII am schilddrüsenlosen Tier (XXIV und XXVII wurden am selben Tier erst im normalen, dann im thyreopriven Zustände ausgeführt). M. berechnet aus den Ergebnissen dieser Versuche einen Anstieg des Harn-N am normalen Tier zu 29 resp. 35%, am schilddrüsenlosen Tier zu 3 resp. 6%.

Die Art der Berechnung, mittels deren M. zu diesem Ergebnis gelangt, ist nicht einwandfrei. M. berechnet zunächst einen Mittelwert für die dem Fieber vorangehende Vorperiode, und indem er die Werte der Fieberperiode mit dem Mittelwert der Vorperiode vergleicht, ermittelt er die Veränderung der Eiweisszersetzung im Fieber. Was die Vorperiode anbelangt, ist eine Berechnung aus allen Tagen schlechterdings nicht zu umgehen resp. direkt geboten, wenn die Werte der einander folgenden Tage eine fortschreitend sinkende Tendenz zeigen, wie in Versuch XXVI, resp. wenn sie im grossen und ganzen gleichmässig sind, wie in Versuch XXVII. Wenn aber an den beiden ersten Beobachtungstagen die Werte solche Schwankungen aufweisen wie 2,69, 1,53, 2,04 (Versuch XXV) oder 2,87 und 1,81 (Versuch XXIV), dann müssen diese hohen Initialwerte ausser Rechnung gelassen werden. Am Normaltier XXIV hat M. dies auch getan, am schilddrüsenlosen Tier XXV jedoch unterlassen; wo doch hier nicht nur die beiden ersten, sondern auch der dritte Wert wegbleiben muss, weil erst vom vierten Beobachtungstag angefangen eine gewisse Gleichmässigkeit der Werte sich zeigt. Dadurch, dass M. am schilddrüsenlosen Tier XXV die ganz unregelmässig schwankenden hohen Werte der ersten 3 Tage der Vorperiode mit in Rechnung bringt, wird der Mittelwert der Vorperiode unnatürlich erhöht und dementsprechend der ganz beträchtliche Anstieg des Harn-N dieses schilddrüsenlosen Tieres im Fieber künstlich herabgedrückt.

Ebenso unrichtig ist aber auch die Berechnung der Steigerung des Harn-N in der Fieberperiode, indem M. den Harn-N der Fieberperiode an beiden Normaltieren aus zwei Tagen, an beiden schilddrüsenlosen Tieren jedoch aus drei Tagen berechnet, wie aus nachstehender Tabelle zu ersehen ist, in der M.'s Berechnungen zusammen-

1) l. c. S. 424.

2) l. c. S. 420.

gestellt sind. (Die Klammern in der Tabelle deuten dies an und sind auch im Originaltext vorhanden.)

	Normaltiere		Schilddrüsenlose Tiere	
	Versuch XXIV	Versuch XXVI	Versuch XXV	Versuch XXVII
Mittelwert vor der Injektion . . .	2,15	3,12	1,75	1,47
nach der Injektion {	2,82 } 29% 2,76 } Steigerung 2,29	4,20 } 35% 4,28 } Steigerung 3,34	1,86 } 3% 1,99 } Steige- 1,61 } rung	1,54 } keine 1,50 } Steige- 1,35 } rung

Diese Art der Berechnung lässt sich auf keinerlei Weise begründen und ist nur geeignet, die Ergebnisse zu verschieben. Denn, wenn man objektiv rechnen und die ganze Periode der Steigerung berücksichtigen will, muss man genau umgekehrt, als M. es tut, vorgehen, nämlich an den Normaltieren die Werte vom 3. Tag, 2,29 (Tier XXIV) resp. 3,34 (Tier XXVI), mit in Rechnung ziehen, weil sie gegen den Mittelwert der Vorperioden noch eine Steigerung aufweisen; an den schilddrüsenlosen Tieren jedoch die Werte vom 3. Tag, 1,61 (Tier XXV) resp. 1,35 (Tier XXVII), weglassen, weil sie der Vorperiode gegenüber keine Steigerung mehr aufweisen. Dann ergibt sich für die Normaltiere eine Zunahme von 22 und 19%, für die schilddrüsenlosen Tiere jedoch, wenn man in Versuchsreihe XXV die ersten 3 Tage aus dem weiter oben angeführten Grunde weglässt (wie M. richtigerweise in Versuch XXIV die ersten 2 Tage weglässt), eine Zunahme von 23 resp. 3%. Es beträgt also, die Zunahme richtig berechnet:

am normalen Tier	am schilddrüsenlosen Tier
Nr. XXIV 22%	Nr. XXV 23%
„ XXVI 19%	„ XXVII 3%

Daraus nun, dass von zwei schilddrüsenlosen Tieren eines (XXVII) sich anders verhält als normale Tiere, lassen sich schlechterdings keine beweisenden Schlüsse ziehen.

Ebenso unbegründet ist auch die Art der Berechnung des Versuches am Normaltier XXII, in dem eine Zunahme der Eiweisszersetzung um 30% konstatiert wird. Dies Ergebnis erhält M. dadurch, dass er von den der Injektion folgenden Tagen bloss den ersten, höchsten Wert in Betracht zieht. Da, wie oben erwähnt war, in allen übrigen Versuchen konsequenterweise die Steigerung aus 2—3 der Injektion folgenden Tagen berechnet wird, ist es nicht gerechtfertigt, in Versuch XXII einen einzigen Versuchstag herauszugreifen.

bloss, weil er den Höchstwert aufweist. Führt man die Berechnung so aus wie in den übrigen Versuchen, so erhält man für die Fieberperiode eine Steigerung von bloss 18%.

c) Endlich blieben noch Versuche XXII (am normalen) und XXVIII (am schilddrüsenlosen Tiere) zu besprechen. Bezüglich dieser Versuche war oben schon bemerkt, dass am normalen Tier Gärtner'sches Toxir, am schilddrüsenlosen jedoch Coli-Filtrat verwendet wurde, daher die Versuchsergebnisse überhaupt nicht verglichen werden können. Trotzdem seien diese Versuche eingehender besprochen, weil an diesen beiden Tieren ausser dem Harn-N auch der respiratorische Gaswechsel bestimmt wurde und aus diesen Ergebnissen weitgehende, jedoch ganz und gar ungerechtfertigte Schlüsse gezogen wurden.

Durch Untersuchung des Gesamtstoffwechsels in Respirationsversuchen nach Zuntz-Geppert wollte M. an diesen beiden Tieren beweisen, dass die Schilddrüse „... überhaupt für die ganze gesteigerte Wärmebildung im Fieber die Verantwortung trägt“¹⁾. Aus den Ergebnissen seiner Versuche berechnet er eine Steigerung der Wärmeproduktion am normalen Tier um 25%, am schilddrüsenlosen Tier um 3% und folgert hieraus, „... dass am schilddrüsenlosen Tier während eines zweitägigen Fiebers die Wärmebildung ... überhaupt nicht erhöht war, dass also die fieberhafte Temperatur nach Entfernung der Schilddrüse einzig und allein durch verminderte Wärmeabgabe zustande kam“²⁾.

Diese Folgerungen sind gänzlich unbegründet und beruhen auf einer nicht entsprechenden Versuchsanordnung und einer verfehlten Berechnungsart.

Wer je Respirationsversuche nach der Methode von Zuntz-Geppert ausgeführt hat, wird die Schwierigkeiten erfahren haben, die einer solchen Ausführung am nicht-narkotisierten oder nicht-curarisierten Tiere beinahe unüberwindlich im Wege stehen. Die nicht zu vermeidende Ungleichmässigkeit im Verhalten des Versuchstieres — einmal vollkommene Ruhe, ein anderes Mal Unruhe mit ausgiebigen Muskelbewegungen — können solche Unterschiede im Stoffverbrauche zeitigen, durch die die Versuchsergebnisse ausschlaggebend beeinflusst, verändert, ja verzerrt werden, so dass jeder Vergleich unmöglich wird.

Man beachte bloss, dass der von M. berechnete Energieumsatz am Normaltier XXI zwischen dem 21. und 24. November, also vor dem Fieber, Werte aufweist, die zwischen 306 und 201 kg-Cal. pro 24 Stunden schwanken. Diese bis zu 50% betragenden Unterschiede, die bei der Reduktion auf die Körpergewichtseinheit des Hungertieres sich bloss

1) l. c. S. 421; auch im Original gesperrt.

2) l. c. S. 429; auch im Original gesperrt.

etwas verringern; rühren jedenfalls bloss zu einem Teil von dem an Hungertieren nach den ersten Hungertagen oft beobachteten Abfall des Energieverbrauches, zum grösseren Anteil jedoch offenbar davon her, dass sich das Tier an den späteren Hungertagen ruhiger als an den ersten verhielt.

Wenn es nun auch durchaus wahrscheinlich ist, dass am Fiebertag eine Steigerung des Energieumsatzes stattgefunden hat, lässt sich die auf Rechnung des Fiebers zu setzende Steigerung nicht einmal annähernd feststellen. Denn einerseits ist über das Verhalten des Tieres am Fiebertag in den Versuchsprotokollen nichts angegeben, andererseits genügt es, vor Augen zu halten, dass die Lungenventilation in dem Versuch, der knapp vor der Injektion ausgeführt wurde, 874 ccm pro Minute betragen hatte, in dem Versuche jedoch, der 2½ Stunden nach der Injektion ausgeführt wurde, auf 2075 ccm angestiegen war, um erst im Laufe der nächsten Tage allmählich wieder auf 811 ccm abzufallen. Eine solche Beschleunigung der Atembewegung ist aber an sich bereits geeignet, den Umsatz im Vereine mit der ohnehin wahrscheinlichen Unruhe des fiebernden und stürmisch atmenden Tieres derart zu steigern, dass nicht einmal schätzungsweise zu ermessen ist, welcher Anteil der Steigerung auf den Fieberumsatz, welcher Anteil auf den Zuwachs aus grobmuskulärer Ursache entfällt. Ich wiederhole ausdrücklich, dass an eine Steigerung des Umsatzes am Normaltier XXI am Fiebertage nicht zu zweifeln ist; betone jedoch, dass eine Berechnung dieser Steigerung aus M.'s Daten aus oben genannten Gründen ganz illusorisch ist.

Was nun das schilddrüsenlose Tier XXVIII anbelangt, ist zunächst gar nicht zu begreifen, dass hier keine Zunahme der Wärmeproduktion stattfinden soll, wo doch laut den Daten in M.'s Tabelle der stündliche O₂-Verbrauch 1½ Stunden vor der Injektion 1704 ccm, 3 Stunden nach der Injektion bereits um 30%, am nächsten Tage gar um beinahe 50% mehr betragen hatte und ein störendes Moment (wie etwa die enorme Zunahme der Lungenventilation beim Normaltiere) nicht vorhanden war.

Auch wenn man den O₂-Verbrauch der Fiebertage nicht mit dem unmittelbar vor der Injektion festgestellten O₂-Verbrauch vergleicht, sondern mit dem Mittelwert aus sämtlichen vorausgegangenen Versuchen, was ja viele vorziehen werden, lässt sich für den 1. Fiebertag eine Steigerung von 15, für den 2. Tag eine solche von zirka 26% berechnen.

Vergleicht man nicht bloss den O₂-Verbrauch, sondern den Gesamtstoffwechsel, und zwar auf Grund der von M. selbst berechneten und nachfolgend wiedergegebenen Werte, kommt man zu einem ähnlichen Resultat:

	pro 24 St. kg-Cal.	Steigerung
24. Mai	224	} Mittelwert: 223
25. „	204	
26. „	241	
27. „	248 (Fieber)	11 %
28. „	251 „	13 %
29. „	265	19 %
30. „	262	17 %
31. „	298	29 %

Wie kommt es trotzdem, dass M. keine Steigerung findet? Einfach so, dass er die den Fiebertagen folgenden aussergewöhnlich hoher Werte der Nachperiode vom 30. und 31. Mai (die um 17 resp. 29% höher sind als der Mittelwert der fieberfreien Vorperiode) zu den Werten der Vorperiode hinzuschlägt und zu einem Mittelwert vereinigt. Das ist aber vollkommen unbegründet, denn wenn es auch richtig ist, dass das Tier am 30. und 31. Mai keine Temperatursteigerung mehr aufwies, kann es doch, wo sein Umsatz um 17 resp. 29% gegen die Norm (Vorperiode) gesteigert war, nicht als in normalem Zustand befindlich erachtet werden. Hier gingen eben Temperatursteigerung und erhöhter Stoffzerfall, beide durch die Intoxikation herbeigeführt, nicht bis zum Ende parallel einher, sondern der Stoffzerfall war auch nach dem Abklingen des Fiebers immer noch erhöht, ja, an diesem Tier sogar noch weiter angestiegen.

Dass auch M. dort, wo er von Fieber spricht, sich nicht streng an den Befund einer erhöhten Körpertemperatur hält, geht aus nachstehenden, aus seinen Tabellen zusammengestellten Daten hervor. In seinen Tabellen¹⁾ sind nämlich folgende Maximaltemperaturen eingetragen resp. folgende Tage als Fiebertage bezeichnet:

Normales Tier XXII	Schilddrüsenloses Tier XXVII
21. Oktober . . . 38,6	26. Mai . . . 38,2
22. „ . . . 38,4	27. „ . . . 39,9 Fieber
23. „ . . . 38,2	28. „ . . . 39,1 „
24. „ . . . 38,0	29. „ . . . 38,2 „
25. „ . . . 40,2 Fieber	30. „ . . . 38,2
26. „ . . . 38,3 „	31. „ . . . 38,2
27. „ . . . 37,8	
28. „ . . . 37,8	
29. „ . . . 37,8	

Wie dem immer sei, keinesfalls dürfen die Werte der Nachperiode, die bis 30% höher als die Werte der Vorperiode sind, als Normal-

1) l. c. S. 424, 425 und 428.

werte angesehen werden, und keinesfalls wird man mit M. diese Werte mit denen der Vorperiode zu einem Mittelwert vereinigen und die Werte von den Fiebertagen mit diesem falschen Mittelwert vergleichen dürfen.

Es ist also einerseits M.'s Behauptung, „dass am schilddrüsenlosen Tier . . . die Wärmebildung im Gegensatz zum normalen überhaupt nicht erhöht“¹⁾ ist, vollständig unbegründet, andererseits fehlt auch seiner Schlussfolgerung, wonach „. . . die fieberhafte Temperatur nach Entfernung der Schilddrüse einzig und allein durch verminderte Wärmeabgabe zustande . . .“ käme²⁾, jede Basis.

Voranstehend wurde über eine grosse Reihe von Versuchen berichtet, durch die der Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und Eiweisszeretzung erhärtet werden soll. Ein solcher Zusammenhang ist, wie eingangs bereits erwähnt, schon seit längster Zeit bekannt und, wie ebenfalls bereits erwähnt, neuerdings auch für komplizierte Verhältnisse (verschiedene Einwirkungen an schilddrüsenlosen Tieren) geprüft worden.

Die zahlreichen Fehler in den Versuchen von M., die sowohl in der Einrichtung und Ausführung dieser Versuche als auch in der Berechnung der Versuchsergebnisse nachzuweisen sind, nehmen jenen Versuchen jede Beweiskraft, fördern daher unsere Erkenntnis nicht darüber hinaus, was bereits bisher bekannt oder vermutet wurde. Ja, mangels an Beweiskraft sind sie nicht einmal geeignet, bereits Bekanntes zu bestätigen.

Blutbildung und Schilddrüse.

Dass die Schilddrüse auf die Bildung der roten Blutkörperchen auf irgendeine Weise Einfluss hat, ist eine längst bekannte und experimentell festgestellte Tatsache, die auch Eingang in alle Lehrbücher der Physiologie gefunden hat. Die Frage ist jedoch noch nicht geklärt, und wird ihr Stand noch immer am besten durch Noorden³⁾ charakterisiert: „. . . es scheinen in der Tat gewisse Beziehungen der Schilddrüse zu den blutbereitenden Organen zu bestehen; . . . Doch sind die feineren Beziehungen jedenfalls indirekte und durch das Experiment nicht genügend geklärt.“ Bei diesem Stande der Dinge musste sich naturgemäss ein grösseres Interesse den vor wenigen Jahren erschienenen Experimentalarbeiten von Mansfeld⁴⁾ und später seines Mitarbeiters

1) l. c. S. 429.

2) l. c. S. 429; auch im Original gesperrt.

3) Carl v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. II. Aufl. Bd. II S. 318. 1907.

4) G. Mansfeld, Blutbildung und Schilddrüse. Beiträge zur Physio-

Neuschloss¹⁾ zuwenden, die sich mit obigem Thema beschäftigten und eine Reihe neuer Tatsachen gefunden haben wollen.

Nachdem M. in einer vorangehenden Mitteilung²⁾ bewiesen zu haben glaubt, dass „der O₂-Mangel mässigen Grades seine Wirkung auf den Eiweissstoffwechsel durch eine Reizung der Schilddrüse bewirkt“³⁾, legt er sich die Frage vor, „ob nicht auch noch andere Wirkungen des Sauerstoffmangels, in erster Linie diejenigen auf die Blutbildung, in einer gesteigerten Schilddrüsentätigkeit ihre nähere Ursache finden“⁴⁾.

Aus den Ergebnissen der weiter unten zu besprechenden Versuche ziehen die Autoren eine Reihe von Schlüssen, die, wenn sie richtig wären, einen Fortschritt in der Erkenntnis der physiologischen Funktion der Schilddrüse, namentlich bezüglich ihrer langvermuteten Rolle bei der Blutbildung bedeuteten. Leider ist dem nicht so, denn, wie in nachstehendem gezeigt werden soll, handelt es sich hier um mühsame, jedoch grossenteils mangelhaft eingerichtete und berechnete Versuche, deren Ergebnisse auch irrig gedeutet sind.

Wirkung des Höhenklimas, des anämischen Serums, des Eisens und des Arsens auf das Blut normaler und schilddrüsenloser Kaninchen. Die Prüfung der Wirkung des Höhenklimas erfolgte so, dass an Kaninchen — teils mit, teils ohne Schilddrüse — eine Blutkörperchenzählung vorgenommen wurde, worauf sie nach einem über 1000 m hoch gelegenen Ort kamen und 20 Tage dort blieben; nach ihrer Rücksendung fand wieder eine Zählung der Blutkörperchen statt. Das Ergebnis der Höhenversuche (M.) war: eine Vermehrung der Blutkörperchen am normalen, eine Verringerung am schilddrüsenlosen Tier. Hieraus wird geschlossen, dass „... das Höhenklima mit seinem verminderten O₂-Partialdruck die Organe der Blutbildung dann erst zu erhöhter Tätigkeit reizt, wenn die Schilddrüse ihre Arbeit leistet. Ist dieses Organ entfernt, so führt O₂-Mangel zu keiner Vermehrung an Sauerstoffträgern“⁴⁾, weil, wie es an einer anderen Stelle heisst, „... der O₂-Mangel auf die Stelle der Blutbildung

logie der Schilddrüse. II. Mitteilung. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 152 S. 23. 1913.

1) S. Neuschloss, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. VII. Mitteilung. Über den Mechanismus der Eisen- und Arsenwirkung. Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiologie Bd. 161 S. 492. 1915.

2) G. Mansfeld und Friedrich Müller, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. I. Mitteilung. Die Ursache der gesteigerten Stickstoffausscheidung infolge Sauerstoffmangels. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 143 S. 157. 1912.

3) l. c. S. 23.

4) l. c. S. 26.

selbst hemmend einwirkt und erst dann zu einer gesteigerten Blutbildung führt, wenn die Schilddrüse an ihrem Platze ist . . .¹⁾.

Dieselbe Wirkung und derselbe Wirkungsmechanismus wird auch dem anämischen (Carnot'schen) Serum und in N.'s Mitteilung auch dem Eisen zugeschrieben, nämlich eine Zunahme der Blutkörperchenzahl am normalen, eine Abnahme am schilddrüsenlosen Tier.

Nebenbei sei bemerkt, dass die Versuchseinrichtung, die M. zur Prüfung der Wirkung der Höhenluft anwendet, schon lange vor ihm an normalen Kaninchen von anderen Autoren benutzt wurde, die auch zu demselben Ergebnis gelangten; so von Mercier²⁾, Guillemard und Moog³⁾.

Es ist auch irrtümlich, wenn N. sagt: es „. . . finden sich in der Literatur keine Angaben darüber, ob auch an Tieren mit normalem Blut durch Eisen eine Vermehrung der Erythrocyten stattfindet“⁴⁾. Denn Hoffmann⁵⁾ hat an vier jungen normalen Kaninchen, die Eisen erhielten, nach 10—17 Tagen eine Zunahme um 9—11% beobachtet; an den Kontrolltieren (ohne Eisen) jedoch keine Veränderung (— 6, + 4, ± 0%).

Die eingangs zitierten Schlüsse von M. und N. wären gerechtfertigt:

a) wenn in den Versuchen alle Kautelen eingehalten wären, die speziell bei Untersuchungen über Veränderungen der Blutbestandteile geboten sind;

b) wenn für die Verringerung der Blutkörperchen in schilddrüsenlosen Tieren andere, bereits bekannte Ursachen ausgeschlossen werden können.

ad a) Als ein Mangel der M.- und N.'schen Versuche ist hervorzuheben, dass für die unentbehrlichen Kautelen offenbar nicht gesorgt war. Zu solchen Untersuchungen dürften nur Tiere desselben Wurfes einerseits im normalen, andererseits im schilddrüsenlosen Zustande genommen werden; weiterhin muss dafür gesorgt sein, dass nicht nur die Art der Ernährung, die Zusammensetzung des Futters der normalen und schilddrüsenlosen Tiere dieselbe, sondern das Futter, das beiden Tiergruppen vorgelegt wird, identisch sei. Es muss also mit so vorbildlich peinlicher Sorge gearbeitet werden, wie Bürker⁶⁾ es tut.

1) l. c. S. 25.

2) Refer. in Virchow-Hirsch's Jahresber. 1895, Bd. I S. 263.

3) Refer. daselbst 1906, Bd. I S. 187.

4) l. c. S. 493.

5) A. Hoffmann, Die Rolle des Eisens bei der Blutbildung. Virchow's Archiv Bd. 160 S. 235. 1900.

6) K. Bürker, Die physiologischen Wirkungen des Höhenklimas. Archiv f. d. ges. Physiologie Bd. 105. 1904.

Bürker hat „sechs . . . Kaninchen derselben Herkunft von annähernd derselben Grösse und Haarfarbe gewählt und bezeichnet . . . Sie wurden zu dem Versuch mit demselben Futter (Heu und Hafer), das ihnen auf der Schatzalpe gereicht werden sollte, und von dem ein Teil heruntergeschickt worden war, in Tübingen vorgefüttert“.

Von ähnlichen Kautelen ist in M. und N.'s Mitteilung nichts erwähnt, welcher Umstand ihren Versuchen bereits ein gut Teil ihrer Beweiskraft benimmt.

ad b) Die Abnahme der Blutkörperchen im schilddrüsenlosen Tiere kann auf eine einfachere, natürlichere Ursache zurückgeführt werden, und eine Hemmung im schilddrüsenlosen Tier durch den O_2 -Mangel usw. braucht nicht angenommen zu werden. M.'s Schluss gegenüber drängt sich nämlich der natürliche Einwand auf, ob nicht die Tiere durch die Thyreoidektomie allein schon eine bedeutende, fortschreitende Einbusse an ihrem Erythrocytenbestand erleiden, sei es dass sie in der Ebene, oder im Höhenklima, unter Eisenbehandlung usw. sich befinden. Denn ist dies der Fall, so kommt die Wirkung der Höhenluft, des Eisens usw. im schilddrüsenlosen Tier einfach darum nicht zur Geltung, weil sie durch die thyreoprive Verringerung der Blutkörperchen verdeckt resp. überkompensiert wird. Dieser Einwand liesse sich nur durch den Nachweis widerlegen, dass die Schilddrüsenlosigkeit allein zu keinem ansehnlichen Blutkörperchenverlust führt. Insofern dieser Beweis nicht erbracht ist, ist M.'s Annahme einer Hemmung der Blutkörperchenbildung durch Höhenluft usw. unbegründet.

Besagten Einwand wirft auch M. auf, hält ihn jedoch für widerlegt durch eigene Versuche, in denen „wohl eine mässige Verarmung des Blutes an roten Blutkörperchen stattfindet, dieselbe jedoch selbst nach 4 Wochen niemals mehr als 9% betrug“¹⁾. Da Versuchen, dessen Daten und Belege nicht mitgeteilt sind, keine Beweiskraft zukommt, ist der Einwand nicht als widerlegt zu betrachten, um so weniger, da, wie erwähnt, zum Beispiel über die Ernährung der Tiere in der Ebene und in der Höhe (siehe oben Bürker's Kautelen) nichts mitgeteilt ist, während doch gerade diesbezügliche Unterschiede bei den kleinen Tieren gerade ausschlaggebende Differenzen zeitigen können.

Wie steht es eigentlich um unser Wissen bezüglich der Wirkung der Thyreoidektomie auf die roten Blutkörperchen? Eine ganze Reihe von Autoren hat eine erhebliche Abnahme derselben konstatiert.

Biedl²⁾ sagt ganz im allgemeinen: „Man sieht eine fortschreitend erheblichere Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen und des

1) l. c. S. 26.

2) Artur Biedl, Innere Sekretion. II. Aufl., I. Teil 1913. S. 155.

Hãmoglobins.“ D'Amore, Falcone und Geoffredi¹⁾ finden an Hunden eine geringe Abnahme, Formanek und Haskovec²⁾ an 15 thyreoidektimierten Hunden „eine systematische Abnahme“, Lãvy³⁾ an Hunden eine Abnahme bis hãchstens 25%, Mezinãescu⁴⁾ an Hunden eine Abnahme um ca. 30% und darãuber; desgleichen auch Kishi⁵⁾ an Hunden und Katzen. Im Gegensatz zu den genannten Autoren fanden Gluzinski und Lemberger⁶⁾, dass wohl ein 6 Monate alter Hund auf Thyreoidektomie mit einer enormen Verringerung der Blutkãrperchen reagierte, ein 5—7 Jahre alter Hund hingegen mit einer ansehnlichen Steigerung! (Siehe auch weiter unten Konradi's Versuche.)

Doch soll bei dem Unterschied, der zwischen Hund und Katze einerseits und Herbivoren (namentlich Kaninchen) andererseits in der anatomischen Lagerung der Epithelkãrperchen und daher auch, wie wir heute wissen, bezãglich mancher Folgen einer Schilddrãsen-Extirpation bestehen, von den meisten älteren Versuchen, desgleichen auch von der sicher festgestellten Tatsache der verringerten Blutkãrperchenzahl an myxãdematosen Menschen abgesehen werden; hingegen mit Nachdruck auf Esser's⁷⁾ Hunde- und Kaninchenversuche hingewiesen werden, in denen keine der notwendigen Kautelen ausser acht gelassen wurde.

Esser entfernte sieben Hunden die Schilddrãse auf der einen Seite vollstãndig, auf der anderen Seite (zur Schonung der Epithelkãrperchen) bloss zu drei Vierteln. Von den sieben Hunden zeigten sich bloss an zweien, und auch da bloss anfangs, leichte Anfãlle von Tetanie; die übrigen Hunde blieben, wie auch selbstredend alle vier Kaninchen (an denen die Epithelkãrperchen verschont blieben), ganz wohlbefindend. Es sind daher alle diese Versuche gleichmãssig be-

1) D'Amore, L., C. Falcone und G. Geoffredi, Ref. im Zentralbl. f. allg. Path. und path. Anat. V. 1894.

2) Formanek und Haskovec, Beitrag zur Lehre über die Funktion der Schilddrãse. Wien 1896. Nãdler, Referiert bei Esser (s. unten).

3) A. G. Levy, Die im Blut von Hunden nach Entfernung der Thyreoidea auftretenden Verãnderungen. Journal of pathol. and bacter. 1898. Ref. in Maly's Jahresber. f. Tierchemie Bd. 28 S. 429. 1898.

4) D. Mezinãescu, Les modifications du sang aprãs l'exstirpation du corps thyroïde. Arch. de mãd. exp. et d'anat. path. 1 sãrie. t. XIV p. 266. 1902.

5) K. Kishi, Beitrãge zur Physiologie der Schilddrãse. Virchow's Archiv Bd. 176 S. 260. 1904.

6) W. A. Gluzinski und J. Lemberger, Über den Einfluss der Entfernung der Schilddrãse auf den Stoffwechsel im tierischen Organismus. Ref. in Maly's Jahresber. f. Tierchemie 1899, S. 492.

7) Esser, Blut und Knochenmark nach Ausfall der Schilddrãsenfunktion. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 89 S. 576. 1907.

weisend, und um so beweiskräftiger, da E. wie folgt vorging: „zu Kontrolltieren, bei denen ich zu gleicher Zeit wie bei den Versuchstieren Blutuntersuchungen vornahm, . . . nahm ich Tiere desselben Wurfes, . . . die natürlich in gleicher Weise wie die Versuchstiere gepflegt und ernährt wurden“¹⁾. —

Die Ergebnisse der Esser'schen Versuche, an denen nur zu bedauern ist, dass bloss die Ergebnisse je zweier Versuchsreihen mitgeteilt sind, waren die folgenden: an einem thyreoopriven Hunde nahm die Blutkörperchenzahl in 24 resp. 34 resp. 44 Tagen um 7 resp. 16 resp. 21 % ab; am zweiten Hund in 24 resp. 34 resp. 47 Tagen um 14 resp. 12 resp. 23 %; an einem Kaninchen in 26 resp. 43 Tagen um 15 resp. 21 %, am anderen in 26 resp. 43 resp. 55 Tagen um 8 resp. 7 resp. 25 %.

Der oben erwähnte Einwand ist also nur allzu begründet, denn Esser's Versuche beweisen sicher, dass die Thyreoidektomie allein schon nicht nur an Hunden, sondern auch an Kaninchen zu einer Verringerung der Blutkörperchenzahl führt, somit auch erwiesen ist, dass dies auch an M.'s und N.'s Kaninchen eingetreten ist. Allerdings reicht die Anzahl der Esser'schen Versuche bei weitem nicht hin, um aus ihren Ergebnissen mit Sicherheit auf die Grösse des Verlustes folgen zu können; denn auch in den weit zahlreicheren Hunderversuchen ist das Zahlenergebnis ein sehr divergierendes. Immerhin sind aber Esser's Befunde geeignet, den oben formulierten Einwand als zu Recht bestehend erscheinen zu lassen.

Wenn demnach an den schilddrüsenlosen Tieren M.'s und N.'s in der Höhenluft, während der Eisenbehandlung usw. eine Verringerung der Blutkörperchen stattfindet, so wird man diese Verringerung dem Schilddrüsenverlust allein zuschreiben müssen, insolange nicht durch eine grössere Anzahl von Versuchen festgestellt ist, dass der durch die Thyreoidektomie allein verursachte Blutkörperchenverlust geringer ist als der durch M. und N. beobachtete. Und auch in dem Falle, dass dieser Verlust als geringer sich herausstellt, wird man höchstens auf eine etwas verlangsamte Regeneration etwa im Sinne von Noorden's Andeutung schliessen dürfen (ob etwa auch auf erhöhten Zerfall, soll jetzt dahingestellt bleiben), doch keineswegs auf eine hemmende Einwirkung des O₂-Mangels, des Eisens „auf die Stätte der Blutbildung“ im Sinne von M. und N. Diese Annahme ist daher unerwiesen und überflüssig.

Regeneration des Blutkörperchen am künstlich anämisch gemachten normalen und schilddrüsenlosen Kaninchen.

1) l. c. S. 587.

Dass der Schilddrüse bei der Bildung der Blutkörperchen eine gewisse, jedoch in ihren Einzelheiten und in ihren Zusammenhängen zurzeit noch nicht bekannte Rolle zukommt, ist, wie gesagt, selbstverständlich. M. geht jedoch viel weiter und will aus nachfolgend zu besprechenden Versuchen den Beweis erbringen, dass die Regeneration in Abwesenheit der Schilddrüse äusserst mangelhaft vor sich geht. Es soll nun gezeigt werden, dass auch dieser Schluss unbewiesen ist; ja, es soll gerade aus diesen Versuchen gezeigt werden, dass die Regeneration auch am schilddrüsenlosen Tier eine recht kräftige sein kann.

M. und N. zählten die Blutkörperchen von normalen wie auch von schilddrüsenlosen Kaninchen, machten sie anämisch, stellten die Blutkörperchenzahl wieder fest, hielten die normalen Tiere in der Ebene, setzten je eine Gruppe der schilddrüsenlosen Tiere der Einwirkung der Höhenluft oder des Eisens oder des Arsens aus und zählten dann wieder an allen Tieren die Blutkörperchen.

Die Ergebnisse dieser Versuche will ich weiter unten gruppenweise besprechen; zunächst soll jedoch auf folgende Momente hingewiesen werden, die zur Beurteilung aller Versuche wichtig sind: 1. auf die Art, wie die Anämie erzeugt wurde; 2. auf die Art der Berechnung der Versuche.

ad 1. Die Anämisierung der Kaninchen geschah durch subkutane Einspritzung von Phenylhydrazin, — ein Weg, den bereits Astolfini¹⁾, Ritz²⁾, Tiberti³⁾ und andere eingeschlagen haben. Dieser Modus der Anämisierung mag ja gegenüber der Blutentziehung auf operativem Wege — die von den meisten Autoren verwendet wird — manche Vorteile haben; zu bedenken wäre jedoch, dass so prompt auch die Wirkung eintritt, deren Abklingen nicht präzise vorausszusehen ist. Es ist also auch, wenn man nach der Ph.-Einspritzung 48 Stunden lang wartet, wie M. und N. es getan haben, nicht sicher, ob der Prozess der Blutkörperchenzerstörung nicht zu einer Zeit noch andauert, wo die Zählung der Blutkörperchen vorgenommen und die so gewonnene Zahl als fixer Ausgangspunkt betrachtet wird. Man könnte diese Schwierigkeit nur umgehen, wenn man durch fortlaufende Zählungen an jedem einzelnen Tier vor dem eigentlichen Versuch festzustellen sucht, wann die Umkehr (infolge der entgegenwirkenden Regeneration)

1) G. Astolfini, Über die Wirkung einiger Eisenpräparate auf die Phenylhydrazin-Anämie. *Lo sperimentale* 59. Ref. in *Maly's Jahresber. f. tier. Chemie* Bd. 35 S. 160. 1905.

2) H. Ritz, Studien über Blutregeneration bei experimentellen Anämien. *Folia hämatologica* Bd. 8 S. 186. 1909.

3) N. Tiberti, Sur la regeneration extramedullaire du sang dans l'anémie experimentale produite par la phenylhydrazine. *Arch. ital. de biologie* t. 54 p. 56. 1910.

ungefähr erfolgt. Diese Vorsicht ist von M. und N. nicht geübt worden; wie notwendig sie aber ist, ist aus dem Bedenken M.'s zu ersehen, die er selbst gegen vier seiner Versuche aus analogen Gründen äussert (siehe weiter unten).

ad 2. Was die Berechnung der Versuche anbelangt, muss konstatiert werden, dass M.'s und N.'s Ergebnisse schon aus dem Grunde nicht standhalten, weil dieselben insgesamt unrichtig berechnet sind. M. und N. berechnen nämlich den Grad der Regeneration aus dem Verhältnis zwischen der Zahl der durch die Anämisierung verlorenen und durch Höhenluft, Eisen, Arsen wiedergebildeten Blutkörperchen. Diese Art der Berechnung ist jedoch hier durchaus nicht am Platz und geeignet, ein falsches Bild von der Regeneration zu geben. Diese Berechnung wäre richtig, wenn etwa zu ermitteln wäre, ob und inwieweit die Geschwindigkeit der Regeneration von der Grösse des vorangegangenen Blutverlustes abhängt. Hiervon ist aber hier nicht im mindesten die Rede; hier handelt es sich um das Ausmaass oder die Geschwindigkeit der Regeneration am anämischen Tier während eines bestimmten Zeitraumes. Diese werden aber wiedergegeben durch das Verhältnis zwischen Blutkörperchenzahl des bereits anämischen Tieres nach und vor der Einwirkung des zu prüfenden Faktors (Höhenluft usw.), oder aber durch die Regenerationszeit, d. h. die Zeitdauer, deren es zur Herstellung der früheren Blutkörperchenzahl bedarf.

Welch abweichendes Ergebnis sich durch die unrichtige M.'sche Berechnungsergibt, ist aus nachfolgender schematischer Zusammenstellung ersichtlich, in der einmal (A.) die erlangte Blutkörperchenzahl, ein anderes Mal (B.) der Blutkörperchenverlust konstant gesetzt sind.

		Blutkörperchenzahl			Regeneration in %	
		ursprünglich	nach Anämisierung	nach der Regenerationszeit	nach Mansfeld berechnet	richtig berechnet
A	1	100	80	90	50	12
	2	100	65	90	71	38
	3	100	50	90	80	80
	4	100	35	90	85	137
	5	100	20	90	87	350
B	6	100	40	55	15	37,5
	7	100	40	70	30	75
	8	100	40	85	45	112,5
	9	100	40	100	60	150

Nach M.'s Berechnung wäre die Regeneration in den Fällen 3, 4 und 5 der Gruppe A annähernd, in 4 und 5 sogar beinahe identisch stark, wenn die Blutkörperchenzahl von 50 resp. 35 resp. 20 jedesmal

auf 90 angestiegen ist, wo es doch klar ist, dass die Regeneration im Falle 4 beinahe doppelt, im Falle 5 aber mehr als viermal so stark als im Falle 3 gewesen ist.

Etwas besser steht es um die Fälle der Gruppe B, indem hier die Werte zwar gegen den richtigen Wert verschoben sind, doch die Verschiebung eine gleichmässige ist.

Da die Höhe des durch die Anämisierung gesetzten Verlustes in M.'s und N.'s Versuchen ebenso auch wie der durch die Regeneration erlangte Zuwachs selbstredend von Versuch zu Versuch durchaus verschieden sind, müssen auch infolge der falschen Berechnungsart die Verschiebungen resp. die Abweichungen von der Wahrheit ganz unberechenbar hoch: einmal unbedeutend, ein anderes Mal sehr beträchtlich, sein.

Ich habe aus den in den beiden Mitteilungen enthaltenen Daten in allen Versuchsreihen die Regeneration richtig berechnet und dann in jeder Versuchsreihe den Mittelwert gezogen. Um dem Blutkörperchenverlust, den die Tiere infolge der Thyreoidektomie erlitten, gerecht zu werden, habe ich ferner an diesen Ziffern eine Korrektur in der Höhe von je + 10% angebracht, da eigentlich nur die so korrigierten Werte einen Vergleich mit den Normalwerten gestatten. Die Korrektur von 10% ist natürlich eine willkürlich gewählte, doch jedenfalls eher zu niedrig als zu hoch gegriffen, wenn man bedenkt, dass zwischen der ersten und zweiten Zählung mehrere Wochen vergangen sind.

In M.'s Versuchen ist nämlich wohl angegeben, dass die Kaninchen 20 Tage lang in der Höhenluft gehalten wurden und 24 Stunden nach der Rückkunft die zweite Zählung vorgenommen wurde, jedoch nichts über den Zeitpunkt der ersten Zählung am schilddrüsenlosen Tier (offenbar vor der Exstirpation). Da ja bis zur Heilung der Wunde immerhin einige Tage vergingen, dürfte diese Zeitdauer annähernd 4 Wochen betragen haben, also so viel, als nach Esser's Versuchen zu einer ansehnlichen Verringerung der Blutkörperchen genügt.

In N.'s Eisen- und Arsenversuchen dauerte die Regeneration (damit ist die Dauer der Medikation gemeint) 12 Tage. Wenn die erste Zählung vor der Operation vorgenommen wurde, so waren es insgesamt mehr als 2 Wochen, sonst annähernd 2 Wochen. Die Korrektur von 10% ist um so eher gerechtfertigt, da N. in seiner — zwei Jahre nach der M.'schen erschienenen — Mitteilung bereits angibt, dass die 11% Abnahme an den mit Arsen behandelten schilddrüsenlosen Tieren keine Arsenwirkung bedeute: „die Abnahme der Blutkörperzahl erfolgt in diesem Maasse auch schon allein durch die Entfernung der Schilddrüse“¹⁾.

1) l. c. S. 498.

Um wieder auf unsere Berechnung zurückzukommen, ergab es sich dabei, dass leider gerade in den Höhenversuchen an anämischen normalen und schilddrüsenlosen Tieren ein solcher Mittelwert schlechterdings nicht zu ziehen ist (was übrigens von M. auch angedeutet wird). Da nämlich M. selbst je zwei Versuche von den je fünf Höhenversuchen als mit einem Fehler behaftet (Zählung vor Ablauf von 48 Stunden nach Phenylhydrazin) bezeichnet, verbleiben nur noch je drei Versuche. Die Regeneration an den normalen Tieren dieser Reihe beträgt, richtig berechnet, 23, 67 und 151%. Aus solchen Werten, sintemal es nur deren drei sind, lässt sich natürlich kein Mittelwert ziehen, der die Basis eines Vergleiches mit den schilddrüsenlosen Tieren abgeben könnte, die ihrerseits wieder bloss durch drei brauchbare Versuche vertreten sind. Der Unterschied zwischen normalen und schilddrüsenlosen Tieren ist zwar bedeutend, verliert jedoch an Beweiskraft infolge der bei der Lösung ähnlicher Probleme allzu geringen Zahl (je drei!) von brauchbaren Versuchen, um so mehr, da ja hier noch eine ganze Reihe von anderen Faktoren (verminderte Fressluft, andersartiges Futter usw.) mit im Spiele gewesen sein konnte.

Aus diesem Grunde konnten die Höhenversuche in nachfolgender Zusammenstellung, in der alle übrigen Versuche an anämisch gemachten Tieren richtig berechnet sind, keinen Platz finden.

Versuchs-Nr. 1)	Nach der Anämisierung	Regeneration am anämischen			Autor
		normalen Kaninchen	schilddrüsenlosen Kaninchen		
			%	berechnet %	
I	Keine weitere Behandlung . . .	83	32	42	M.
II	Keine weitere Behandlung . . .	44	20	30	N.
III	Eisenbehandlung	57	96	106	N.
IV	Arsenbehandlung	63	8	18	N.

Es sollen nun die einzelnen Versuchsgruppen, jede für sich, besprochen werden.

Regeneration in anämischen Tieren in der Ebene und in der Höhe, die ohne weitere Behandlung blieben. Aus seinen Ergebnissen folgert M., dass „nach Giftanämien . . . an schilddrüsenlosen Tieren die Regeneration der roten Blutkörperchen eine im Vergleich zu normalen Tieren äusserst träge“ ist, „indem sie in der Ebene ein Drittel, in der Höhe sogar nur ein Zehntel jener Werte

1) Von mir so bezeichnet.

erreicht, welche unter gleichen Bedingungen an normalen Tieren beobachtet wurden“¹⁾).

Demgegenüber ergibt sich aus meiner obigen Zusammenstellung, dass in zwei zu verschiedenen Zeiten an normalen anãmischen Tieren ausgefãhrten Versuchsreihen I und II, die in der Ebene ohne weiteren Eingriff gehalten wurden, die Regeneration ebenfalls eine sehr verschiedene war: in I doppelt so intensiv (83 %) als in II (44 %).

Aus diesem Grunde lãsst es sich auch nicht sicher konstatieren, ob die Regeneration am schilddrãsenlosen Tier geringer als am normalen sei. Sobald man nãmlich die Werte der schilddrãsenlosen Tiere entsprechend ihrem Blutkãrperchenverlust korrigiert und dann die schilddrãsenlose Reihe I (42 %) und II (30 %) mit der Normalreihe II (44 %) vergleicht, besteht kein nennenswerter Unterschied zwischen normalen und schilddrãsenlosen Tieren. Vergleicht man aber dieselben schilddrãsenlosen Reihen mit der Normalreihe I (83 %), so ist der Unterschied wohl ansehnlich, doch nicht grãsser als zwischen den beiden Normalreihen selbst, daher auch nicht beweisend. Der Unterschied zwischen normalen und schilddrãsenlosen Tieren wãre offenbar noch weit geringer, wãrde wahrscheinlich ganz verschwinden, wenn der durch die Thyreoidektomie allein verursachte Blutkãrperchenverlust bekannt gewesen wãre und voll in Abzug gebracht werden kãnnte. Habe ich doch bloss eine wahrscheinlich viel zu geringe Korrektur von 10 % angebracht!

Es ist also vãllig unbewiesen, dass die Regeneration am anãmischen schilddrãsenlosen Tier in der Ebene „unvergleichlich trãger vor sich geht als in der Norm“²⁾, wie sich M. ausdrãckt. Vielmehr wird man sagen mãssen, dass ein Unterschied nicht nachzuweisen ist.

ãber das Verhalten anãmischer Tiere in der Hãhenluft lãsst sich bei den (S. 142) erwãhnten Mãngeln dieser Versuchsreihe ãberhaupt nichts sagen.

Regeneration in anãmischen Tieren mit und ohne Eisenbehandlung. Gerade bei den Eisen- resp. auch Arsenversuchen zeigt es sich, welch grosse Vorsicht man bei Schlãssen walten lassen muss, die aus den Ergebnissen solch naturgemãss komplizierter und in ihrem Verlauf schwer kontrollierbarer Versuche gezogen werden sollen.

Ich will bloss beispielsweise darauf hinweisen, dass, wenn nicht zwei Jahre nach M.'s Verãffentlichung N.'s Versuche hinzugekommen wãren, man aus den Versuchen an Normaltieren bei einiger Phantasie auf die Idee kommen kãnnte, dass am normalen anãmischen Tier

1) l. c. S. 37.

2) l. c. S. 31.

durch die Einwirkung von Eisen resp. Arsen die Regeneration um 31 resp. 24% verzögert wird:

Normal-Eisenlos	Normal-Eisen	Normal-Arsen
Vers.-Reihe I. 83%	Vers.-Reihe III. 57%	Vers.-Reihe IV. 63%,

oder umgekehrt, wenn M.'s Versuche nicht existierten, bloss die von N., um 30 resp. 43% beschleunigt ist:

Normal-Eisenlos	Normal-Eisen	Normal-Arsen
Vers.-Reihe II. 44%	Vers.-Reihe III. 57%	Vers.-Reihe IV. 63%.

Man könnte ferner aus einem Vergleich zwischen normalen und schilddrüsenlosen Tieren folgern, dass das schilddrüsenlose Tier mit Eisen weit besser regeneriert als das normale mit Eisen:

Normal-Eisen	Schilddrüsenlos-Eisen
Vers.-Reihe III. 57%	Vers.-Reihe III. 106%.

Und so weiter! Von alledem kann natürlich keine Rede sein (und um jeden Missverständnis vorzubeugen, sei hier hervorgehoben, dass M. und N. diese Schlüsse nicht gezogen haben). Hier soll nur betont werden, dass in derlei Versuchen auch relativ grosse Unterschiede oft nichts bedeuten, und dass man aus obigen Eisenversuchen nichts anderes folgern kann, als dass ein sicherer Unterschied zwischen anämischen normalen und anämischen schilddrüsenlosen Tieren in der Regeneration der Blutkörperchen unter Eisenbehandlung nicht besteht. Dies würde auch mit Zahn's¹⁾ Befund übereinstimmen, der in drei tadellosen Versuchspaaren (gleichartige Kaninchen desselben Wurfs für Eisen- und eisenlose Versuche) die Blutkörperchenzahl anämisch gemachter Tiere vollkommen parallel sich verändern sah, ob Eisen gegeben wurde oder nicht. Da er genau dasselbe in anderen Versuchsreihen auch bezüglich des Hämoglobins fand, steht er nicht an zu sagen, dass Eisen keine Einwirkung auf sekundäre Anämien ausübe. Z. hält sogar Hoffmann's²⁾ Versuche nicht für beweisend, weil dessen Zahlenunterschiede zu unbedeutend und „noch vollständig in die Grenzen der bei Kaninchen normalen Schwankungen fallen“.

Dass in der durch Eisen bewirkten Regeneration anämischer Tiere zwischen normalen und schilddrüsenlosen Tieren kein Unterschied besteht, wird übrigens auch von N. hervorgehoben. Nur ist es wieder ganz unbegründet, mit N. anzunehmen, dass durch die Anämie die

1) Alfred Zahn, Experimentelle Untersuchungen über Eisenwirkung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 104 S. 245. 1917.

2) l. c. Hier S. ... besprochen.

„Stätten der Blutbildung erst für Eisen sensibilisiert“¹⁾ werden. Sind denn diese Stätten nicht ebenso gut auch ohne Eisen an den normalen Tieren sensibilisiert, wo sie nichts (I und II) resp. Arsen (IV) erhielten und die Regeneration ebenfalls eine sehr ausgiebige war? Freilich muss zu dieser Theorie Zuflucht genommen werden, wenn einmal der Satz der hemmenden Einwirkung des Eisens auf schilddrüsenlose Tiere aufgestellt und festgehalten wird, — ein Satz, den ich oben widerlegt habe.

Wie prekär übrigens in Eisenversuchen nicht nur die aus den Ergebnissen gezogenen Schlüsse, sondern auch Versuchsergebnisse selbst in ihrer Bewertbarkeit sind, soll noch an der Hand des folgenden Befundes von Eger²⁾ gezeigt werden.

Eger machte Hunde durch wiederholte Blutverluste anämisch und verglich nun die Zeitdauer, deren es zu Regeneration der Blutkörperchen resp. des Hämoglobins bei verschiedenen Nahrung bedurfte. Er fand, dass die Regeneration „. . . bei verhältnismässig eisenarmer Nahrung nur langsam, unvollständig, mitunter gar nicht“ erfolgt. „Der Zusatz von anorganischem Eisen beschleunigt den Blutersatz, ist aber nicht so wirksam als eine Nahrung, die genügende Mengen organisch gebundenen Eisens enthält (Fleisch)“³⁾. Dürfte nicht bei M. und N., in der einen oder anderen Versuchsreihe, zum Beispiel in den fraglichen Höhenversuchen, ein ähnlicher oder analoger Unterschied bezüglich der Zusammensetzung der Nahrung figuriert haben?

Regeneration an anämischen normalen und schilddrüsenlosen Tieren unter Arseneinwirkung. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind unschwer zu deuten, und keineswegs lassen sich aus ihnen die von N. gezogenen Schlüsse aufrechterhalten.

Während, wie wir oben sahen, das schilddrüsenlose anämische Tier, ob sich selbst überlassen oder aber mit Eisen behandelt, soweit sich durch obige Versuchseinrichtung überhaupt ermitteln lässt, seine Blutkörperchen ebenso rasch wie das anämische Normaltier regeneriert, zeigen die Arsenversuche, dass im schilddrüsenlosen Tier die Regeneration erheblich verlangsamt ist. Von Versuchsfehlern in der Richtung der bereits öfter erwähnten Kautelen, woran man auch hier denken kann, will ich absehen und die Versuchsergebnisse resp. die Unterschiede zwischen normalen und thyreopriven Tieren gelten lassen; doch muss ich fragen: Ist denn Hemmung der Blutbildung und Ausbleiben der Zunahme der Blutkörperchenzahl dasselbe? Ist

1) l. c. S. 497.

2) Eger, Über die Regeneration des Blutes und seiner Komponenten nach Blutverlusten und die Einwirkung des Eisens auf diese Prozesse. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 32 S. 335. 1897.

3) l. c. S. 358.

es nicht unbegründet und vorderhand überflüssig, eine Hemmung der Blutbildung anzunehmen? Ausser, man will einfach diesen Ausdrück statt jenen gebrauchen. Eine Hemmung in dem Sinne, wie sie für physiologische Prozesse angenommen wird, müsste erst bewiesen werden, um so eher, da ja das Ausbleiben der Regeneration in den mit Arsen behandelten schilddrüsenlosen Tieren, ohne eine neue Theorie in Anspruch zu nehmen, einfach und ungezwungen aus der Wirkungsweise des Arsens auf die Blutkörperchen erklärt werden kann. Es wird nämlich vielfach angenommen¹⁾, dass das Arsen sogar in kleinen Gaben, wenn es fortgesetzt zugeführt wird, zu einem Zerfall von roten Blutkörperchen führt und erst später durch die im Blute kreisenden Zerfallsprodukte die Regeneration der Blutkörperchen angeregt wird; für grössere Arsendosen ist aber ein ausgiebiger Zerfall sicher nachgewiesen²⁾. Ob und inwieweit Blutkörperchenzerfall und Regeneration einander die Wage halten, resp. welches der beiden Prozesse dem anderen gegenüber überwiegt, wird nur von dem Grade der Giftwirkung abhängen. Es müsste also zu einer einfachen Erklärung von N.'s Befunden nur der Beweis erbracht werden, dass dieselbe Dosis von Arsen, einmal dem normalen, einmal dem schilddrüsenlosen Tier beigebracht, am letzten eine stärkere Giftwirkung ausübt, um zu verstehen, warum im normalen Tiere eine rasche Regeneration, im schilddrüsenlosen hingegen nicht oder bloss in geringem Grade stattfindet.

Dieser Beweis ist aber in dem sehr schönen Versuche von Jeandelize und Perrin³⁾ bereits erbracht, die in wirklich exakter Weise gezeigt haben, dass sich an thyreoidektomierten Kaninchen nach Applikation derselben Arsendosen Temperaturabfall, Appetitlosigkeit und Durchfall stärker, und der Tod viel rascher als an normalen Tieren einstellen. Die Autoren waren so vorsichtig, eine durch operative Shockwirkung bedingte erhöhte Giftempfindlichkeit auszuschliessen, indem sie an Kontrolltieren den Haut-

1) E. Kuhn und W. Aldenhoven, Die ausschlaggebende Bedeutung der verminderten Sauerstoffspannung der Gewebe für die Anregung der Blutbildung. Deutsche med. Wochenschr. Bd. 35 S. 1958. 1909. — R. Marchesini, Beitrag zur Kenntnis usw. Ref. in Maly's Jahresber. f. Tierchemie Bd. 28 S. 156. 1898. — Ritz l. c.

2) S. Saneyoshi, Über den Wirkungsmechanismus des Arsens bei Anämien. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 13 S. 40. 1913. — S. Bettmann, Über den Einfluss des Arsens auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchens. Ziegler's Beiträge zur patholog. Anat. u. allg. Path. Bd. 23 S. 377. 1898.

3) P. Jeandelize et M. Perrin, Moindre resistance des lapins thyreoidectomés à l'intoxication par l'arsenate de soude. I. Mitteilung. Comptes r. d. l. S. B. t. 64 p. 233. 1908. II. Mitteilung. Ibidem p. 235.

schnitt, die Loslösung der Schilddrüse von der Luftröhre vornahmen, die Schilddrüse jedoch im Tiere belassen und richtig keine erhöhte Giftwirkung konstatierten.

Da sich demnach die Ergebnisse in den mit Arsen behandelten Tieren auf diese Weise viel einfacher erklären lassen, liegt auch hier keine Veranlassung vor, eine spezifische Hemmung der Blutkörperchenbildung anzunehmen.

Es wurde in vorangehendem gezeigt, dass die Folgerungen, die M. und später N. aus ihren Versuchen ziehen, einer näheren Prüfung nicht standhalten. Es sprechen jedoch auch andere Erfahrungen dagegen, dass die Blutbildung derzeit auf einen einheitlichen Mechanismus, der von der Schilddrüse aus beherrscht würde, sich zurückführen liesse (bezüglich der Eisenwirkung an anämischen Tieren wird dies auch von N. zugegeben). Denn wie liesse sich, wenn es wirklich die Schilddrüse wäre, die da eine Hauptrolle spielt, der Befund Konradi's¹⁾ deuten, der an jungen, zwei und drei Monate alten Hunden die Thyreoidektomie ausgeführt und an diesen sowohl als auch an entsprechenden Kontrolltieren bei den Monate hindurch häufig wiederholten Blutkörperchenzählungen gefunden hat, dass in der Zunahme der Blutkörperchenzahl, die mit dem Wachstum einhergeht, die thyreopriven Tiere den normalen kaum nachstehen?

Oder aber die von Gibelli²⁾ gefundene Tatsache, dass ein anämisches Serum, das, normalen Tieren eingespritzt, bereits an den nächsten Tagen zu einer sehr bedeutenden Vermehrung der Erythrocyten führt, am anämischen Tier zunächst unwirksam bleibt und erst später nach einer wiederholten Einspritzung eine Steigerung der Blutkörperchenzahl bewirkt?

Im Zusammenhange mit seinen Ausführungen beschreibt M. auch seine Versuche, in denen er normalen Kaninchen Schilddrüsenextrakt einspritzte und „eine mächtige Neubildung von roten Blutkörperchen . . .“ sah, „niemals jedoch während oder kurz nach der Behandlung“³⁾. Dieser Befund ist interessant, doch nicht neu; denn bereits im Jahre 1894 fand Donath⁴⁾, dass die Blutkörperchenzahl von Kaninchen, denen Glycerinextrakt von Kalb- oder Schaf-Schilddrüsen

1) Konradi, Daniel, Einfluss der Thyreoidektomie auf das Blut. Magyar Orvosi Archivum Bd. 10 S. 368. 1909. (Ungarisch.)

2) Gibelli, Camillo, Über den Wert des Serums anämisch gemachter Tiere bei der Regeneration des Blutes. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 65 S. 284. 1911.

3) l. c. S. 37.

4) J. Donath, Zur Wirkung der Schilddrüse. Virchow's Archiv Bd. 144 S. 253. Supplement.

in kleinen Dosen eingebracht wird, um 9–15% ansteigt; nach grossen Dosen erfolgt allerdings beinahe ausnahmslos eine Verringerung. Ferner hat Lépine¹⁾ an Ziegen nach Schaf-Schilddrüsenextrakt ebenfalls eine Steigerung der Blutkörperchenzahl beobachtet.

M. selbst hat einen Widerspruch in der (nach seiner Auffassung) doppelten Rolle der Schilddrüse gefunden, da er ja sowohl die unter gewissen Umständen eintretende Steigerung der Eiweisszersetzung als auch die mit einer Eiweissretention einhergehende Blutbildung der Wirkung der Schilddrüse zuschreibt. Auf seine Ausführungen hier näher einzugehen, ist nach dem, was ich weiter oben bezüglich der Blutbildung, an anderer Stelle bezüglich der Eiweisszersetzung entgegenhielt, überflüssig; nur will ich auf einen der beiden Stoffwechselversuche reflektieren, die von M. zur Klärung des vermeintlichen Widerspruches mitgeteilt werden. Erstens muss ich bemerken, dass die Retention von Stickstoff während der Schilddrüsenbehandlung, die M. in seinem Versuche nachweisen will, von Schöndorff²⁾ bereits im Jahre 1897 in einer längeren Versuchsreihe festgestellt wurde; zweitens, dass es doch nicht angeht, eine Stickstoffbilanz aufzustellen resp. einen Stickstoffansatz eines gefütterten Tieres zu berechnen, in einem Versuch, den der Autor selbst wie folgt beschreibt: „Ein Fehler des Versuches lag darin, dass es unmöglich war, den N-Gehalt des Kotes zu bestimmen, da so junge Hunde keinen geformten Kot entleeren und denselben im Käfig derart verschmieren, dass . . .“³⁾.

Wir wollen resumieren. Das, was eingangs nach v. Noorden zitiert wurde, ferner das, was Horsley⁴⁾ über das obliegende Problem äussert: „. . . in den bisherigen Experimenten noch kein Beweis dafür liegt, dass die Schilddrüse zur Blutbildung in direkter Beziehung steht, dass aber die Blutbildung indirekt von der Integrität der Schilddrüse abhängig ist . . .“, ist im grossen und ganzen heute noch wahr. Ail was darüber in den besprochenen Arbeiten mitgeteilt oder gefolgt wird, ist entweder nicht neu oder, wenn neu, so nicht erwiesen.

1) Jean Lépine, Étude de l'hyperglobulie dans le thyreoidisme experimental. Compt. r. d. Soc. Biol. t. 54 p. 1301. 1902.

2) Bernhard Schöndorff, Über den Einfluss der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 67 S. 395. 1897.

3) l. c. S. 43.

4) Zitiert bei Fritz de Quervain, Über die Veränderungen des Zentralnervensystems bei experimenteller Kachexia strumiprima der Tiere. Virchow's Arch. Bd. 133 S. 496. 1893.

Über die prämortale Steigerung der Eiweisszersetzung.

Da Mansfeld in einer früheren Mitteilung¹⁾ bewiesen zu haben glaubt, dass „der Eiweisszerfall, hervorgerufen durch O₂-Mangel, nur bei normalen Tieren, nicht aber an schilddrüsenlosen Tieren in die Erscheinung tritt“ — eine Behauptung, deren Unhaltbarkeit oben gezeigt wurde —, wollte er in einer weiteren Arbeit²⁾ untersuchen, „ob auch die prämortale Eiweisszersetzung von der Tätigkeit der Schilddrüse bedingt ist . . .“³⁾. Nach M. war „zu erwarten, dass schilddrüsenlose Tiere ohne Steigerung der Eiweisszersetzung den Hungertod sterben. Dass dies in der Tat der Fall ist, beweisen die . . . an Kaninchen ausgeführten Versuche“⁴⁾; denn von den drei normalen und vier schilddrüsenlosen Kaninchen, die bis zu ihrem Tode hungerten, zeigten die schilddrüsenlosen „ . . . wohl eine geringe Steigerung des Eiweissumsatzes in den letzten 2 Tagen . . .; dieselbe ist jedoch im Vergleich zu der an normalen Tieren beobachteten verschwindend klein . . .“⁵⁾. Aus diesen Ergebnissen wird gefolgert, dass „in jener Erscheinung, welche wir prämortale Eiweisszersetzung nennen, die Schilddrüse eine wesentliche Rolle spielt“⁶⁾.

Bei einer flüchtigen Betrachtung der Versuchsergebnisse hat es auch den Anschein, als ob jene Folgerungen richtig wären. Geht man jedoch näher auf die Sache ein, so stellt sich heraus, dass die Beweisführung unannehmbar ist, demzufolge auch die Schlüsse, die aus den Versuchsergebnissen gezogen werden, falsch oder zum mindesten weit übertrieben sind. Dies soll in nachstehendem gezeigt werden.

Vor allem glaube ich, dass M. das Wesen der prämortalen Steigerung der Eiweisszersetzung (die der Kürze halber fürderhin als P. S. E.-Z. bezeichnet werden soll) missverstanden hat, indem er dieselbe als einen bloss kurz (zwei Tage) vor dem Tod eintretenden Prozess sui generis anzusehen scheint. Darum sei es gestattet, zunächst über diese Frage Klarheit zu schaffen.

Was unter P. S. E.-Z. zu verstehen ist, geht aus nachstehender Literaturübersicht sofort klar hervor.

1) G. Mansfeld und Friedrich Müller, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. I. Mitteilung. Die Ursache der gesteigerten Stickstoffausscheidung infolge Sauerstoffmangels. Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 143 S. 157. 1911.

2) G. Mansfeld und Elisabeth Hamburger, Über die Ursache der prämortalen Eiweisszersetzung. Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. III. Mitteilung. Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 152 S. 50. 1913.

3) l. c. S. 51.

4) l. c. S. 52.

5) l. c. S. 55.

6) l. c. S. 56.

Eine auffallende Steigerung der Eiweisszersetzung eines verhungerten Tieres wurde zum ersten Male von Frerichs¹⁾ beschrieben; auf eine Steigerung der Eiweisszersetzung (fürderhin bloss E.-Z.) gegen das Lebensende des Tieres wurde zuerst von Carl Voit²⁾ an einer vor dem zu gewärtigenden Hungertode getöteten Katze aufmerksam gemacht. Obwohl nun Voit's Versuch denen der späteren Autoren, die ihre Tiere tatsächlich den Hungertod sterben liessen, nicht ganz gleichgestellt werden kann, machten sich die Autoren Voit's Erklärungsweise, dass die zunehmende E.-Z. durch den Schwund des Körperfettes veranlasst wird, mit Ausnahme von Schulz³⁾ zu eigen, und erst später kamen weitere Erklärungsversuche hinzu. Auf diese sowie auf die lebhaftete Kontroverse, die Schulz' Einwurf hervorrief, soll hier nicht eingegangen werden; denn hier handelt es sich vorderhand bloss um die Präzisierung der Frage, was unter der P. S. E.-Z. zu verstehen sei. Rubner⁴⁾ sagt bereits ausdrücklich, dass die E.-Z. an Kaninchen 3—4 Tage vor dem Hungertode anzusteigen pflegt. Der erste, der das Wort prämortale E.-Z. benützt ist, soviel ich ausfindig machen konnte, May⁵⁾. Er sagt wörtlich: „Für die spätere Hungerperiode tritt . . . ein allmähliches langsames Absinken der E.-Z. ein, bis zu dem Augenblicke, wo . . . ein entsprechender, schroff in die Höhe gehender Eiweisszerfall das herannahende Ende, das Verhungern, anzeigt. Der Zeitpunkt des Eintrittes dieser prämortalen Steigerung der N-Ausfuhr hängt von dem Fettgehalt der betreffenden Tiere ab.“ Auch E. Voit⁶⁾ sagt: „Die Kurve des Eiweisszerfalles verläuft anfänglich nahezu horizontal; sie steigt kaum merklich an. Im Moment, wo der Eiweisszerfall 16% des Energiebedarfes deckt, ändert sich aber die Richtung; sie geht nunmehr steil in die Höhe . . .“.

Bei Heymans⁷⁾ ist es an der Hand zahlreicher Versuche scharf ausgesprochen, was auch bei früheren Autoren schon mehr oder weniger

1) Fr. Th. Frerichs, Über das Maass des Stoffwechsels usw. Virchow's Archiv, Jahrg. 1848. S. 479.

2) Carl Voit, Über die Verschiedenheiten der Eiweisszersetzung beim Hungern. Zeitschr. f. Biologie Bd. 2 S. 326. 1866.

3) Fr. N. Schulz, Über das Wesen der prämortalen Stickstoffsteigerung. Münchener med. Wochenschr. 1899, S. 509; Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels bei unzureichender Ernährung. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 76 S. 379. 1899.

4) Max Rubner, Über den Stoffverbrauch im hungernden Pflanzenfresser. Zeitschr. f. Biologie Bd. 17 S. 214. 1881.

5) Richard May, Der Stoffwechsel im Fieber. Zeitschr. f. Biologie Bd. 30 S. 31. 1894.

6) E. Voit, Einfluss des Körperfettes auf den Eiweisszerfall im Hungerzustand. Münchener med. Wochenschr. 1896, S. 1132.

7) J. E. Heymans, Recherches experimentales sur l'inanition chez le lapin. Archives de pharmacodynamie. t. 2 p. 348. 1896.

betont wird, dass die E.-Z. sich bei hungernden Kaninchen sehr verschiedenartig gestalten kann (siehe weiter unten!), jedoch kein Wort davon, dass der Eintritt der Steigerung an einen gewissen Tag oder an gewisse Tage gebunden wäre.

Auch Schulz¹⁾ sagt ausdrücklich: „... die Menge des täglich umgesetzten Eiweisses nimmt erst langsam, dann rapid zu ...“, desgleichen auch Kaufmann²⁾: „Die Eiweisszersetzung nimmt ... in manchen Fällen nicht gleichmässig bis zum Hungertode ab, sondern man sieht zumeist an den letzten Hungertagen eine allmähliche Zunahme des Eiweisszerfalles.“ Endlich sagt Tigerstedt³⁾: man „beobachtet bei hungernden Tieren nicht selten⁴⁾, dass die N-Abgabe nach einer vorübergehenden Abnahme wieder beginnt anzusteigen und allmählich Werte erreicht, welche die Anfangswerte wesentlich übertreffen“. Dass hierunter die P. S. E.-Z. gemeint ist, geht aus einer weiteren Stelle bei T. hervor, wo er direkt den Ausdruck „prãmortale Steigerung des Eiweisszerfalles“ gebraucht.

Alle diese Aussprüche von Autoren führe ich bloss an, um zu zeigen, dass unter P. S. E.-Z. nicht etwas zu verstehen sei, was wesentlich verschieden ist von dem, was sich schon lange vor dem Hungertod einstellen kann. Es ist bei einem dem Hungertod geweihten Tier von den verschiedensten Umständen abhängig, ob überhaupt resp. wann die Steigerung der E.-Z. sich einstellen wird; manchmal ist es früher, manchmal später der Fall. Geschieht es an den letzten vier oder gar zwei Lebenstagen, so kann man die Steigerung folgerichtig auch als prãmortal bezeichnen; hat die Steigerung früher oder gar bereits beim Beginne des Hungerns eingesetzt, so ist es nicht folgerichtig, diesen Ausdruck zu gebrauchen.

Demzufolge ist es auch nicht angãngig, die auf den Harn-N bezüglichen Daten der Hungerversuche ganz willkürlich in zwei Abschnitte zu zerlegen: in einen „prãmortalen“ Abschnitt, der bei M.'s Berechnung auf zwei Tage vor dem Tode beschrãnkt ist, und einen vorangehenden, der alle früheren Tage umfasst, und dann die Mittelwerte der beiden Abschnitte zu vergleichen. Zu welchen Irrtümern diese Berechnungsart führen kann, soll weiter unten des näheren besprochen werden.

Um zu beweisen, dass beim Entstehen der P. S. E.-Z. die Schilddrüse eine wesentliche Rolle spielt, würde man erst den Beweis er-

1) l. c.

2) Martin Kaufmann, Über die Ursache der Zunahme der Eiweisszersetzung während des Hungerns. Zeitschr. f. Biologie Bd. 41 S. 78. 1901.

3) R. Tigerstedt in Nagel's Handbuch der Physiologie Bd. I S. 386 und 388.

4) Von mir gesperrt!

bringen müssen: 1. dass die P. S. E.-Z. ausser an Kaninchen auch an anderen Tierarten (Hund, Katze, Meerschweinchen, Huhn) immer oder wenigstens in überwiegender Zahl der Fälle eintritt, wenn die Tiere im Besitze ihrer Schilddrüse sich befinden; 2. dass der Verlauf der N-Ausscheidung, wie sie am normalen Tiere beobachtet wird, am schilddrüsenlosen Kaninchen nicht vorkomme, und umgekehrt; 3. dass die Art der Berechnung der Versuchsergebnisse eine grundsätzlich richtige sei; 4. dass die E.-Z. am schilddrüsenlosen Tiere gegen das Lebensende hin nicht zunimmt.

I. Steigerung der Eiweisszersetzung an verschiedenen Tierarten.

Ich habe in umstehender Tabelle I die mir zugänglichen Literaturangaben über die E.-Z. verhungerner Tiere zusammengestellt, dabei aber keine Rücksicht darauf genommen, ob in den betreffenden Arbeiten der gesamte Harn-N oder bloss Harnstoff resp. an Hühnern Harnsäure bestimmt wurde; denn über die Veränderung der E.-Z. gibt ja welcher immer der genannten Harnbestandteile hinreichenden Aufschluss.

Man ersieht aus Tabelle I Folgendes:

Von drei Hunden fand bloss an einem eine ausgesprochene Steigerung in den letzten Lebenstagen statt und auch diese nicht an den beiden letzten Tagen; an einem anderen Hund trat die Steigerung weit früher, an einem dritten überhaupt nicht ein.

Von vier Katzen wiesen zwei eine ausgesprochene prämortale Steigerung auf, zwei eine kontinuierliche Abnahme. (Auch an zwei weiteren Katzen Böhlingk's¹⁾ nahm die E.-Z. bis zum letzten Beobachtungstag ab; in die Tabelle konnten diese Versuche bloss darum nicht aufgenommen werden, weil die Daten der letzten Hungertage fehlen.)

Von fünf Hühnern beginnt an drei Tieren die Steigerung am 5. resp. 6. Tage vor dem Tode, an einem vierten 13 Tage vorher, an einem fünften Tier findet ein deutlicher Abfall statt.

Also ist bei den oben angeführten Tierarten die kurz vor dem Tode eintretende Steigerung der E.-Z. durchaus nicht als Regel zu betrachten, ja, sie tritt entschieden bloss in der Minderzahl aller Fälle ein. (Dabei lässt sich vom Meerschweinchen, das nur durch einen Versuch repräsentiert wird, getrost absehen.) Das allein beweist schon die Unhaltbarkeit der M.'schen Schilddrüsentheorie, ausser man wollte behaupten, dass eben nur die Kaninchen-Schilddrüse

1) Böhlingk folgert gar aus seinen Versuchen, dass an Katzen die Steigerung der E.-Z. durchwegs fehlt.

Tabelle I¹⁾.
Versuche an verschiedenen Tierarten.

Tierart	Tag des Hungertodes	Die Eiweisszersetzung			Autor und Versuchsnummer in der Original- mitteilung
		beginnt anzusteigen		steigt nicht an, sondern	
		am 2.—4. Tag vor dem Tode Tag	früher als 4 Tage vor dem Tode Tag		
Meer- schweinchen	9			fällt ab	Rubner ⁴⁾
Huhn.	9		6		Schimanski ⁵⁾ ; 2
"	9			fällt ab	Kuckein ⁶⁾ ; I
"	11		5 ²⁾		Schimanski ⁵⁾ ; 1
"	12		5		Kuckein ⁶⁾ ; II
Hund.	20		5		Schulz u. Main- zer ⁷⁾ ; IV
Huhn.	35		13 ³⁾		Schimanski ⁵⁾ ; 3
Katze	38			fällt ab	Böhtlingk ⁸⁾ ; 4
Hund.	38		12		Schöndorff ¹¹⁾ ; Periode XII
Katze	41	2 oder 3			Böhtlingk ⁸⁾ ; 3
"	42			fällt ab	" 6
"	45		6		" 2
Hund.	60			fällt ab	Falck ⁹⁾ ; IV

1) In diese Tabelle sind nicht aufgenommen: Falck's Hund I, weil an den letzten Lebenstagen ganz unwahrscheinlich kleine Werte verzeichnet sind; C. Schmidt's¹⁰⁾ Katzenversuch, in dem so manche Momente (wie Abortus während der Versuchsdauer usw.) störend auftraten; Carl Voit's¹²⁾ Katze, die getötet wurde; Böhtlingk's Katze I und V, weil die Daten der letzten Versuchstage fehlen.

2) Am letzten Tage starker Abfall.

3) Am letzten Tage starker Abfall.

4) Max Rubner, Biologische Gesetze.

5) H. Schimanski, Der Inanitions- und Fieberstoffwechsel der Hühner. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3 S. 396. 1879.

6) Franz Kuckein, Beitrag zur Kenntnis des Stoffverbrauches beim hungernden Huhn. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 18 S. 17. 1882.

7) Fr. N. Schulz u. J. Mainzer, Über den Verlauf der Phosphorsäureausscheidung beim Hunger. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 32 S. 268. 1901.

8) R. R. de Böhtlingk, Des rapports quantitatives de certains substances dans l'urine des animaux soumis au jeune complet. Arch. des sciences biol. del'institut de méd. exp. St. Petersburg. t. 8 p. 483. 1901.

9) Ferdinand August Falck, Physiolog. Studien über die Ausleerungen des auf absolute Karenz gesetzten Hundes. Beiträge zur Physiologie, Hygiene usw. Hrsg. von C. Ph. Falck und F. A. Falck. 1875.

10) F. Bidder und C. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Zitiert bei Falck und Schimanski.

11) Bernhard Schöndorff, Über den Einfluss der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 67 S. 395. 1897.

12) l. c.

die Eigentümlichkeit hat, die P. S. E.-Z. zu ermöglichen! Jedoch soll auch diese etwaige Behauptung sofort widerlegt werden.

2. Gibt es einen durchgehenden prinzipiellen Unterschied in dem Verlaufe der Steigerung der Eiweisszersetzung an normalen und schilddrüsenlosen Tieren?

Um diesen Punkt näher zu beleuchten, habe ich zunächst in umstehender Tabelle II die mir zugänglichen Versuche an normalen verhungerten Kaninchen zusammengestellt, wobei ich besonders auf die, wie es mir scheint, zu wenig gewürdigten 32 Versuche von Heymans hinweisen möchte.

Wenn man von einigen derselben, die als unvollkommen zu bezeichnen sind (siehe die Anmerkung am Fuss der Tabelle II), absieht, bleibt immer noch eine sehr stattliche Anzahl von Versuchen. Auch diese weisen wohl manche kleinen Mängel auf, so zum Beispiel, dass der Harn in allen Versuchsreihen nicht täglich, sondern überwiegend bloss von 3 zu 3 Tagen gesammelt wurde; ferner, dass es aus den Versuchsprotokollen nicht immer klar ersichtlich ist, ob in den letzten 24 Stunden vor dem Hungertode der Harn untersucht wurde oder nicht; endlich, dass der Harn nicht mit dem Katheter entnommen wurde, was in M.'s Versuchen täglich geschah. Da es sich aber hier um einen gröberen Vergleich — und nicht etwa zum Beispiel um eine Berechnung des Energieumsatzes — handelt, kann man die Versuchsergebnisse voll gelten lassen, um so eher, weil, wie der Autor ausdrücklich hervorhebt, alle Tiere vor dem Beginne des Hungerns wochenlang gleichmässig ernährt und bezüglich ihrer Gesundheit beobachtet wurden.

Da an Kaninchen bei weitem mehr Versuche als an welcher anderer Tierart immer ausgeführt wurden, und da speziell M. an Kaninchen experimentiert, sind die in Tabelle II enthaltenen Daten von besonderem Wert. Es stellt sich da zunächst heraus, dass eine Steigerung der E.-Z., die richtig als prä mortal bezeichnet werden kann, hier entschieden weit häufiger als an anderen Tierarten vorkommt. Von insgesamt 37 Fällen fehlt eine Steigerung bloss zweimal, in weiteren 6 Fällen tritt sie bereits zu Beginn des Hungerns ein (ist also nicht als prä mortal zu bezeichnen); in den übrigen 29 Fällen ist sie wohl prä mortal, doch tritt sie bloss in der einen Hälfte der Fälle tatsächlich 2—4 Tage vor dem Hungertode, in der anderen Hälfte bereits 5—9 Tage früher ein. Da es nicht möglich ist, Heymans' Versuchsprotokolle auch nur auszugsweise anzuführen, muss ich mich darauf beschränken, möglichst genau nach dem französischen Originaltext mitzuteilen, was er aus seinen Versuchsergebnissen ableitet: „Die Mehrzahl der Kaninchen zeigt während

Tabelle II¹⁾.
Kaninchenversuche.

Tag des Hunger- todes	Die Eiweisszersetzung beginnt			Autor und Versuchsnummer in der Originalmitteilung
	anzusteigen		abzufallen vor dem Tode Tag	
	am 2.—4. Tag vor dem Tode Tag	früher, als 4 Tage vor dem Tode Tag		
3	vonAnfangher			Frerichs ³⁾
3	2			Rubner ⁴⁾ ; IV
6	vonAnfangher			Heymans ⁵⁾ ; XXXI, XXXII
7			3	Kaufmann ⁶⁾
9	3			Schulzu.Mainzer ⁵⁾ ; II
9	vonAnfangher			Heymans ⁵⁾ ; XXVII, XXVIII, XXX
9	4			Rubner ⁴⁾ ; II
10	4			Schulzu.Mainzer ⁶⁾ ; III
11		5		I
12	3			Heymans ⁵⁾ ; XXI, XXII, XXIV, XXVI
14	3			Heymans ⁵⁾ ; XIX
14		6		XVII, XVIII
15				Böhtlingk ⁷⁾ ; 2
15		7		5
15	3			Heymans ⁵⁾ ; XV, XVI
16		9		XIV
17		9		Böhtlingk ⁷⁾ ; 6
18		6		Heymans ⁵⁾ ; VII ⁴⁾ , VIII, X
18		9		Heymans ⁵⁾ ; VI
18		5		Böhtlingk ⁷⁾ ; 4
19	4			Rubner ⁴⁾ ; III
19		6		V
19	3 oder 4			Koll ⁸⁾
21.			4	Böhtlingk ⁷⁾ ; 3
21		9		Heymans ⁵⁾ ; III, IV
24		6		I

1) In diese Tabelle sind nicht aufgenommen: Rubner's Nr. I, weil die Abgrenzung des Harns sehr unsicher war; Böhtlingk's Nr. 1, weil die Daten der beiden letzten Tage fehlen; Heymans' Nr. II, weil die Daten der letzten Tage fehlen; Nr. V, IX und XI, weil die Tiere nach dem letzten Beobachtungstag zu essen bekamen und am Leben blieben (Nr. III bekam auch nach dem letzten Beobachtungstag zu essen, starb jedoch kurz darauf, ging also tatsächlich an Inanition zugrunde); Nr. XII, weil es nach H.'s Angabe krank gewesen ist; Nr. XIII, weil es eines Tags unversehens zu Futter gelangte; Nr. XX und XXV, weil die Daten der letzten Versuchstage unvollständig sind; Nr. XXIII, weil das Tier vorangehend zu einem Giftwirkungsversuch verwendet wurde; Nr. XXIX, weil es im Gegensatz zu allen übrigen Tieren H.'s ein junges Tier war.

3) Frerichs spricht auch von einem zweiten Kaninchenversuch, der ganz ähnlich verlaufen ist. 4) l. c. (Zeitschr. f. Biologie Bd. 17).

5) l. c.

6) l. c.

7) l. c.

8) Koll, Die subkutane Fetternährung. Habil.-Schr. Würzburg 1897.

einer ersten Periode des Hungerns eine Zunahme der Harnstoffausscheidung; dieser folgt ein um so schärfer ausgesprochener Abfall, je länger die Inanitionsdauer ist; gegen das Lebensende hin erfolgt beinahe immer eine Steigerung, die um so schärfer ausgesprochen ist, je rascher der Tod eintritt . . . Tritt der Tod rapid ein, so fällt die zweite Periode (des Abfalles) aus, und die Harnstoffausscheidung wächst ununterbrochen bis zum Tode an.“

Es geht also aus Heymans' Versuchen hervor, dass der Verlauf der E.-Z. auch an Kaninchen durchaus kein einheitlicher ist, sofern nur dieser in einer hinreichend grossen Zahl von Versuchen beobachtet wird; namentlich dass an normalen hungernden Kaninchen (die also im Besitz ihrer Schilddrüsen sind) das, was als P. S. E.-Z. sensu strictu bezeichnet werden muss, auch vollständig fehlen kann.

Nun können wir daran gehen, die schilddrüsenlosen Kaninchen M.'s mit den normalen aus der Tabelle II zu vergleichen. Zu diesem Behufe muss man bloss jeweils die Daten eines schilddrüsenlosen Tieres von M. mit denen eines entsprechenden Normaltieres aus Tabelle II zusammenlegen, um sofort zu sehen, dass jede Form des Verlaufes der E.-Z. der schilddrüsenlosen Tiere auch an normalen Tieren zur Beobachtung kommt (Tabelle III).

Die zum Vergleiche herangezogenen Normalversuche habe ich so gewählt, dass sie möglichst von derselben Versuchsdauer wie die schilddrüsenlosen seien. Dabei habe ich der besseren Übersicht und des besseren Vergleiches halber in den M.'schen Versuchen von längerer Dauer vorgezogen, die auf die N-Ausscheidung bezüglichen Daten zu Mittelwerten von je drei Tagen gruppiert wiederzugeben, weil auch die Daten der zum Vergleich herangezogenen Heymans'schen Versuche so angegeben sind.

Aus Tabelle III ist ohne weiteres zu ersehen, dass in keinem einzigen der schilddrüsenlosen Fälle ein Verlauf der E.-Z. zu beobachten ist, der nicht auch beim normalen, im Besitz seiner Schilddrüse befindlichen Kaninchen vorkäme.

Ja, es ist trotz der relativ geringen Anzahl von Versuchen, die an anderen Tierarten ausgeführt wurden, wodurch es sehr erschwert ist, Versuche von möglichst gleicher Dauer — einerseits normal, andererseits schilddrüsenlos — zusammenzulegen, doch möglich gewesen, wenigstens zwei von M.'s vier schilddrüsenlosen Tieren mit je einem Normaltier aus Tabelle I zu vergleichen.

Tabelle III.
Vergleich zwischen normalen Kaninchen, Hund, Huhn und schilddrüsenlosen Kaninchen.

Versuchsreihe	Normal			Schilddrüsenlos			Anmerkungen
	Hunger- tag	Eiweiss- zersetzt; pro 24 St.	Versuchs- reihe	Hunger- tag	Eiweiss- zersetzt; pro 24 St.		
Heymans Kaninchen Nr. I	1-3	0,9	M. IV Nr. IV	2	0,71	An beiden Tieren zunächst eine ausgesprochene Depression (am Normaltier stärker); dann an beiden Tieren ein ausgesprochener Anstieg an den letzten 6 Tagen (am Normaltier stärker). An beiden Tieren bleibt der Letztwert hinter dem Anfangswert zurück.	
	4-6	0,6		3-5	0,76		
	7-9	0,3		6-8	0,55		
	10-12	0,3		9-11	0,65		
	13-15	0,2		12-14	0,44		
	16-18	0,3		15-17	0,41		
	19-21	0,6		18-20	0,35		
	22-24	0,7		21-23	0,42		
				24-26	0,47		
				27-29	0,56		
Heymans Kaninchen Nr. III	1-3	1,4	M. V Nr. V	2	1,23	An beiden Tieren zunächst eine ausgesprochene Depression, mit nachfolgendem Anstieg an den letzten 8-9 Tagen (am schilddrüsenlosen Tier stärker, am normalen gering).	
	4-6	1,7		3-5	0,94		
	7-9	1,4		6-8	0,71		
	10-12	1,1		9-11	0,79		
	13-15	1,2		12-14	0,71		
	16-18	1,2		15-17	0,80		
	19-21	1,2		18-20	0,89		
				21-23	0,93		
Rubner Kaninchen Nr. II	1	1,17	M. VI Nr. VI	1	—	An beiden Tieren starker Anstieg am 6. Hungertag; an beiden Tieren ist die Eiweisszersetzung der letzten drei Lebenstage gleichmässig, mit Ausnahme des letzten Tages des normalen Tieres, wo ein Abfall stattfindet.	
	2	1,93		2	—		
	3	1,93		3	—		
	4	1,15		4	1,86		
	5	1,78		5	1,90		
	6	2,54		6	2,65		
	7	3,04		7	—		
	8	3,07		8	2,89		
	9	2,25		9	2,67		
				10	2,90		

Heymans Kaninchen Nr. XVII	1-3	0,9	M. Nr. VII	1	—	Am 5. und letzten Lebenstag des schilddrüsenlosen Tieres ist die Eiweisssetzung gleich gross; desgleichen am 4.—6. und den drei letzten Lebenstagen des normalen Tieres. An beiden Tieren eine Zwischenperiode mit merklicher Depression.			
	4-6	1,9		2	—				
	7-9	1,5		3-4	—				
	10-12	1,5		5-6	1,26				
	13-15	2,0		7-8	1,00				
				9-10	1,00				
				11-12	1,12				
				13-14	1,29				
				15-16	—				
Schöndorff Hund	1	8,2	M. Nr. V	2	1,23	An beiden Tieren eine ausgesprochene Depression mit nachfolgendem Anstieg; an beiden Tieren wird am letzten Tag ungefähr der Anfangswert erreicht.			
	2-4	6,6		3-4	0,90				
	5-7	4,8		5-6	0,82				
	8-10	5,0		7-8	0,68				
	11-13	5,5		9-10	0,78				
	14-16	5,2		11-12	0,76				
	17-19	5,0		13-14	0,71				
	20-22	6,1		15-16	0,79				
	23-25	5,2		17-18	0,83				
	26-28	5,8		19-20	0,83				
	29-31	6,2		21-22	0,83				
	32-34	6,3		23	1,14				
	35-37	7,5							
	38	8,7							
	Schimanski Huhn 2	1		—	M. Nr. VI		1	—	An beiden Tieren fortdauernder Anstieg vom 4. Hungertag angefangen. Gegen Ende zu ist der Anstieg flacher.
		2		0,97			2	—	
		3		2,86			3	—	
4		3,89	4	1,86					
5		5,48	5	1,90					
6		4,81	6	2,65					
7		5,39	7	2,89					
8		4,46	8	2,67					
		9	2,90						
		10	—						

Dabei mussten die Daten der langdauernden Versuche an Kaninchen V und am Schöndorff'schen Hunde wieder entsprechend zusammengefasst werden (siehe die beiden unteren Reihen in Tabelle III).

Aus diesen Daten geht ohne weiteres hervor, dass das Verhalten schilddrüsenloser Kaninchen nicht nur an normalen Kaninchen, sondern auch am normalen Hund und am normalen Huhn angetroffen wird.

3. Die Berechnung des Grades der Eiweisszersetzung.

M. berechnet die Zunahme der E.-Z. an den normalen Tieren zu 110 resp. 182 resp. 127 %, an den schilddrüsenlosen Tieren hingegen zu 15 resp. 21 resp. 19 resp. 17 %. Für den ersten Blick ist der Unterschied zwischen normalen und schilddrüsenlosen Tieren ein überzeugender. Bei näherem Zusehen stellt sich jedoch, teilweise auf Grund des bereits früher Ausgeführten heraus, dass die von M. gewählte Art der Berechnung eine unrichtige ist.

a) Vor allem ist es ein Mangel der Berechnung, dass der Harnstickstoff nicht auf die Einheit des Körpergewichtes reduziert ist. Wenn man bedenkt, dass ein hungerndes Kaninchen in 30 Tagen über 50 % seines ursprünglichen Gewichtes einbüßen kann ¹⁾, so wird es klar, dass an M.'s schilddrüsenlosen Tieren Nr. IV und V, die 29 resp. 23 Tage lang am Leben geblieben sind, die absoluten N-Werte kein richtiges Bild von dem Fortschreiten der E.-Z. liefern können, resp. dass die richtigerweise auf die Körpergewichtseinheit reduzierten Werte eine noch viel bedeutendere Steigerung ergeben würden. An den kurzlebigen Tieren würde die Verschiebung der Werte selbstredend eine weit geringere sein.

b) Ein weit bedeutenderer Mangel der M.'schen Berechnung besteht darin, dass der Mittelwert der beiden letzten Lebenstage mit dem von sämtlichen vorangehenden Hungertagen verglichen und der so berechnete Zuwachs in Prozenten des vorangehenden Mittelwertes ausgedrückt wird. Diese Art der Berechnung wäre ja richtig, wenn die E.-Z. hungernder Tiere bis einige Tage vor dem Tode im grossen und ganzen eine gleichmässige wäre (wie etwa ihre Wärmeproduktion) und der Anstieg immer erst an den letzten Lebenstagen stattfände. Das ist aber durchaus nicht der Fall. Denn es ist aus Tabelle II ersichtlich, dass auch an Kaninchen die Steigerung in der Mehrzahl der Fälle nicht erst an den letzten zwei Tagen, sondern häufig 5—6 Tage vor dem Tode oder noch früher einsetzt. Rechnet man aber so, wie M. es tut, so wird man für die Steigerung der E.-Z. einen um

1) K. Katsuyama, Über die Ausscheidung der Basen im Harn des auf absolute Karenz gesetzten Kaninchens. Zeitschr. f. physiolog. Chem. Bd. 26 S. 549. 1898/99.

so geringeren Wert erhalten, je früher und je stärker dieselbe einsetzt. Es geht dies aus nachstehenden, von mir selbst konstruierten schematischen Beispielen hervor:

	Beispiel I	Beispiel II	Beispiel III
6. Tag vor dem Tode	1,7	1,7	1,7
5. „ „ „ „	1,8	1,8	1,8
4. „ „ „ „	1,4	2,0	2,9
3. „ „ „ „	1,5	2,5	3,6
Vorletzter Tag	3,8	3,8	3,8
Letzter Tag	4,2	4,2	4,2
Steigerung	150%	100%	60%

Man erhält also nach M.'s Art der Berechnung im Beispiele III den geringsten Wert für die Steigerung der E.-Z., wiewohl sie evidenterweise stärker als in den anderen war, und zwar erhält man den geringen Wert nur, weil die Kurve der E.-Z. hier weniger steil als in beiden anderen endet.

Demgegenüber ist es klar, dass man ein richtiges Bild der Vorgänge nur wird erhalten können, wenn man den ganzen Verlauf der N-Ausscheidung vor Augen hält und nicht nur die Mittelwerte aus unnatürlich abgegrenzten Versuchsperioden vergleicht.

4. Findet an schilddrüsenlosen Tieren keine bedeutende Steigerung der Eiweisszersetzung statt?

Will man nicht in M.'s Fehler verfallen, so muss man, um ein richtiges Urteil über die E.-Z. im schilddrüsenlosen Tier zu erhalten, den Lauf derselben während der ganzen Hungerperiode verfolgen. Verfährt man so, dann stellt sich heraus, dass M.'s Behauptung, wonach die E.-Z. an schilddrüsenlosen Tieren „... im Vergleich zu der an normalen Tieren beobachteten verschwindend klein...“¹⁾ sei, durchaus unrichtig ist.

Um dies zu beweisen, wollen wir die vier schilddrüsenlosen Tiere der Reihe nach kurz betrachten.

Am schilddrüsenlosen Tier IV steigt die E.-Z., nachdem sie zwischen dem 18. und 21. Hungertag eine Depression bis auf etwa 0,34 g N pro Tag erreicht hat, auf 0,61 g am letzten Tag, erfährt also eine Steigerung um etwa 79%; am schilddrüsenlosen Tier V sinkt die E.-Z. zwischen dem 12. und 14. Hungertag auf etwa 0,71 g, um dann bis zum letzten Tag auf 1,14, also um 52%, anzusteigen.

Also ist die Steigerung der E.-Z. an den schilddrüsenlosen Tieren keine geringe, sondern eine sehr ansehnliche.

1) l. c. S. 55.

Wie verhält es sich mit den schilddrüsenlosen Tieren VI und VII? Es ist klar, dass wir es bei Tier VI mit einem der schon von Heymans an normalen Kaninchen beschriebenen Fälle zu tun haben, in denen die Steigerung der E.-Z. sehr früh und sehr stark einsetzt und die mittlere Periode der Depression ausfällt. Da die Daten der ersten drei Hungertage fehlen, ist leider nicht genau zu sagen, wann der Anstieg begonnen hat; soviel ist jedoch sicher, dass die E.-Z. eine sehr intensive war, denn sie erreicht bereits am 4. und 5. Hungertag Werte wie bei keinem einzigen der übrigen M.'schen Kaninchen, was um so auffallender ist, da dieses Tier das geringste Gewicht unter allen hatte:

Hunger- tag	Normal			Schilddrüsenlos			
	Tier I	Tier II	Tier III	Tier IV	Tier V	Tier VI	Tier VII
	1500 g	1600 g	1400 g	1800 g	1650 g	1300 g	? g
4	1,05	0,85	0,46	0,78	0,95	1,86	1,26
5	0,76	0,70	0,47	0,75	0,87	1,90	1,20

Es ist also als sicher anzunehmen, dass an Tier VI eine weitere starke Steigerung nur aus dem Grunde nicht stattfand, weil sie bereits sehr früh, zu einer Zeit, wo sonst eine Depression einzutreten pflegt, schon ausnehmend stark war. Für dieses Tier VI eine Steigerung von bloss 19% zu berechnen, ist nur möglich, wenn man die Steigerung der beiden letzten Tage als etwas wesentlich Verschiedenes von der bereits früher eingetretenen Steigerung ansieht und von derselben künstlich abtrennt, was selbstverständlich zu einem ganz falschen Rechnungsergebnis resp. zu einer Verzerrung des Sachverhaltes führen muss, wie dies aus dem auf S. 163 aufgestellten konstruierten Beispiel hervorgeht.

Dasselbe, was für Tier VI soeben ausgeführt wurde, gilt, wenn auch nicht so klar ins Auge springend, für das schilddrüsenlose Tier VII, bei dem gar die Daten der ersten vier Versuchstage fehlen, das aber am 5. Hungertag ebenfalls höhere Werte aufweist als die normalen Tiere.

Es ist nach alledem nicht daran zu zweifeln, dass die E.-Z. gegen das Lebensende auch am schilddrüsenlosen Tier eine bedeutende Steigerung erfährt, wenn auch nicht verkannt werden darf, dass diese Steigerung nicht so steil verläuft und oft nicht so hohe Endwerte erreicht wie am normalen Tier. Sicher ist jedoch, dass M.'s Erwartung, „dass schilddrüsenlose Tiere ohne Steigerung der E.-Z. den Hungertod sterben,“ durch seine Versuche nicht bestätigt wurde. Dasselbe gilt selbstverständlich auch für den Schluss, der von M. in einer weiteren Mitteilung¹⁾ aus einem einzigen Versuche am schilddrüsenlosen Hund

1) G. Mansfeld, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. VIII. Mitteilung. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 161 S. 502. 1915.

gezogen wurde: „... auch am Hund tritt der Hungertod ein, ohne dass der Eiweissbestand vorher in erhöhtem Maasse angegriffen würde, falls das Tier seiner Schilddrüse beraubt ist“. —

Die Schilddrüsentheorie der P. S. E.-Z. dürfte nach alledem als erledigt zu betrachten sein; trotzdem muss auf einen bereits kurz gestreiften Umstand noch zurückgekommen werden, der, obwohl er nicht geeignet ist, der Richtigkeit meiner Beweisführung einen Abbruch zu tun, doch immerhin einer Klärung bedarf, nämlich: Wie kommt es, dass an M.'s normalen Kaninchen eher die kurze Lebensdauer von 12 resp. 10 Tagen mit der mehr gegen das Ende zu gedrängten Steigerung der E.-Z. prävaliert (zwei von drei Fällen) und bloss ein Tier eine mehr gedehnte Form des ganzen Verlaufes aufweist, von M.'s schilddrüsenlosen Tieren, aber zwar wieder zwei bloss 9 resp. 10 Tage am Leben blieben, an anderen zwei Tieren jedoch eine auffallend lange Lebensdauer von 29 resp. 23 Tagen und ein sehr gedehnter Verlauf der E. Z. zu konstatieren ist?

Es könnte sich da auch um einen blossen Zufall handeln, um so eher da die Anzahl der Versuche eine relativ beschränkte ist. Jedoch ist dieser Zufall schon aus dem Grunde nicht wahrscheinlich, weil es sogar unter den zahlreichen normalen Kaninchen Heymans' nur wenige gab, die diesen gedehnten Verlauf aufwiesen.

Da sich, wie aus der Tabelle III ersichtlich ist, M.'s langlebige schilddrüsenlose Tiere bezüglich ihrer E.-Z. ähnlich wie langlebige normale Tiere anderer Autoren, M.'s kurzlebige aber so wie die entsprechenden normalen Tiere anderer Autoren verhielten, so ist es nicht zu bezweifeln, dass Lebensdauer des Hungertieres und Ausmaass resp. Verlauf der E.-Z. miteinander zusammenhängen. Dieser Zusammenhang ist so auffallend, dass Marinesco und Parhon¹⁾ — allerdings etwas voreilig und auf Grund einer allzu geringen Zahl von nicht viel besagenden Versuchen — geradezu eine lebensverlängernde Wirkung der Thyreoidektomie auf hungernde Tiere annehmen, und zwar mit der Begründung, dass in schilddrüsenlosen Tieren infolge des herabgesetzten Eiweissstoffwechsels der Eiweissbestand länger erhalten bleibt. Die lebensverlängernde Wirkung der Thyreoidektomie soll natürlich dahingestellt bleiben; doch muss zugegeben werden, dass auch Heymans' Kaninchen den Hunger in der Regel um so länger ertrugen, je weniger Eiweiss sie täglich zersetzen, resp. je flacher die Steigerung der E.-Z. verlief.

Jetzt brauchen wir bloss an die Tatsache des herabgesetzten Eiweissstoffwechsels im thyreopriven Tiere zu denken — der ja auch durch

1) G. Marinesco et C. Parhon, L'influence de la thyreoidectomie sur la survie des animaux en état d'inanition. Comptes rend. d. l. S. Biolog. t. 67 p. 146. 1909.

Ver Ecke¹⁾ an gefütterten Hunden nach partieller Thyreoidektomie (Schonung der Epithelkörperchen), durch Maier²⁾ am hungernden Kaninchen, und durch Eppinger, Falta und Rudinger³⁾ am Hund, endlich von mehreren Autoren am myxödematösen Menschen nachgewiesen wurde —, um zu folgendem Schluss zu gelangen: Da die Exstirpation der Schilddrüse zu einer Verringerung der E.-Z. führen kann (jedoch durchaus nicht muss), ist es zu erwarten, dass es an schilddrüsenlosen Tieren relativ häufiger zu einem langgedehnten Verlauf der E.-Z. kommt, genau so wie an normalen Tieren, deren Eiweissverbrauch (infolge grossen Fettreichtums oder aus anderen Gründen) geringer ist als an anderen normalen Tieren.

Fassen wir das zusammen, was über die Erfüllung der auf S. 155 aufgestellten vier Postulate vorangehend ausgeführt wurde, so ergibt sich:

1. dass hungernde Tiere, verschiedenen Arten angehörend, ohne eine prämortale Steigerung der E.-Z. sterben können, auch wenn sie im Besitze der normal funktionierenden Schilddrüse sich befinden;

2. dass der an hungernden normalen Kaninchen beobachtete Verlauf der E.-Z. auch an schilddrüsenlosen hungernden Tieren zur Beobachtung kommt;

3. dass die Berechnungsart, wie sie von M. geübt wird, nämlich nur die zwei letzten, dem Tode vorangehenden Tage mit dem Mittelwert aller vorangehenden zu vergleichen, eine von vornherein verfehlte und geeignet ist, zu falschen Schlüssen zu führen;

4. dass, im Gegensatz zu M.'s Behauptung, auch am schilddrüsenlosen hungernden Kaninchen eine sehr bedeutende Steigerung der E.-Z. stattfindet.

Dass über den Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Eiweissstoffwechsel noch manches zu klären gibt, braucht wohl nicht hervor gehoben werden: man denke unter anderem nur an die erwähnten merkwürdigen Befunde, die Eppinger, Falta und Rudinger erhoben, indem sie fanden, dass am hungernden schilddrüsenlosen Hund der Eiweissstoffwechsel durch Zufuhr von Fett und Kohlenhydraten

1) A. Ver Ecke, Étude sur l'influence de la secretion interne du corps thyroide sur les échanges organiques. Arch. de Pharmacodyn. t. 4 p. 81. 1898.

2) E. Maier, Weitere Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels thyreoidektomierter Kaninchen. Diss., Würzburg 1897. Ref. in Maly's Jahresber. f. tier. Chem. Bd. 30 S. 613. 1900.

3) l. c.

nicht eingeschränkt wird, während dies doch am normalen Tier in der Regel beobachtet wird. Hat man das Recht, hieraus zu folgern, dass es am normalen Tiere die Schilddrüse es ist, die den Eiweissstoffwechsel unter obigen Umständen herabdrückt?

Wenn die in Obigem erfolgte Widerlegung der M.'schen Ausführungen und Folgerungen noch einer weiteren Unterstützung bedürfte, sei es mir gestattet, noch auf folgendes hinzuweisen:

M. kommt auf Grund von Versuchen, die er an hungernden schilddrüsenlosen Kaninchen ausführen liess, in seiner I. Mitteilung im Jahre 1911 zu folgendem Schluss: „Es ergab sich aus diesen Versuchen, dass nach Exstirpation der Schilddrüse die Eiweisszersetzung vor dem Hungertode genau in gleicher Weise in die Höhe geht als bei normalen Tieren . . .“¹⁾. Zwei Jahre später, in der hier besprochenen III. Mitteilung wird behauptet: es „war . . . zu erwarten, dass schilddrüsenlose Tiere ohne Steigerung der Eiweisszersetzung den Hungertod sterben. Dass dies in der Tat der Fall ist, beweisen die folgenden an Kaninchen ausgeführten Versuche“²⁾. Also genau das Gegenteil des vorher Gesagten. Da muss abergefragt werden: Sind die Versuche an schilddrüsenlosen hungernden Kaninchen der I. Mitteilung dieselben, die in der III. Mitteilung besprochen werden, oder nicht? Wenn es dieselben sind, so ist erwiesen, dass aus Versuchen mit so dehnbaren Ergebnissen keinerlei Schlüsse zu ziehen sind. Handelt es sich jedoch in der III. Mitteilung um neuere Versuche, so ist erwiesen, dass man derlei komplizierte Fragen nur durch eine weit grössere Anzahl von Versuchen und nur mit Berücksichtigung der einschlägigen Literatur lösen kann, so man nicht Gefahr laufen will, durch eine erste, allzu kleine Gruppe von Versuchen zu einem bestimmten Resultat zu kommen, durch eine weitere Gruppe jedoch zu dem genau entgegengesetzten.

1) l. c. S. 169.

2) l. c. (von mir gesperrt).

Über die Wirkung des Novokains auf den normalen und den tetanusstarrten Skelettmuskel und über die Entstehung der lokalen Muskelstarre beim Wundstarrkrampf.

Von

G. Liljestrand (Stockholm) und R. Magnus.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 5. April 1919.)

Inhalt.	Seite
I. Einleitung.	168
II. Die Wirkung des Novokains auf den Skelettmuskel im Zustand der Enthirnungsstarre	171
III. Die Wirkung kleiner Novokaindosen auf den Skelettmuskel normaler Katzen	183
IV. Die Wirkung des Novokains auf den tetanusstarrten Skelettmuskel	187
V. Weitere Beobachtungen über die tetanische Muskelstarre	202
VI. Zusammenfassung der Ergebnisse	206

I. Einleitung.

Im Jahre 1916 haben E. Meyer und L. Weiler¹⁾ einen Fall von Starre der Bauchmuskulatur beschrieben, die sich im Anschluss an eine Tetanusinfektion entwickelte und noch nach 2 Jahren fortbestand. Diese Starre blieb nach intralumbaler Einspritzung von 0,02 g Stovain in den Lumbalsack, wonach eine Hautanästhesie bis zur Mammillarlinie (entsprechend dem fünften Thorakalsegment) auftrat, unverändert bestehen, während die Nerven für die Bauchmuskeln nicht höher als aus dem siebenten Thorakalsegment entspringen. Ebensovienig liess sie sich durch Einspritzung von 1 cem Curarelösung (entsprechend 8,5 mg Curare bzw. 2 mg Curarin) lösen. Dagegen schwand die Starre nach Einspritzung von 10–15 cem einer 1%igen Novokainlösung in den Muskel, wonach aber die direkte elektrische Muskelelregbarkeit unverändert blieb. Die mit dem ballistischen Elastometer gemessene Muskelhärte nahm dabei deutlich ab. Während die Haut nicht hyperästhetisch war, empfand der Patient den Einstich der Nadel in den Muskel als äusserst schmerzhaft. In zwei weiteren

1) Erich Meyer und Leo Weiler, Über Muskelstarre und Koordinationsstörung bei Tetanus. Münchner med. Wochenschr. 1916 S. 1525.

Fällen von frischem Tetanus konnten Meyer und Weiler durch Einspritzen von 10—15 ccm 1%igem Novokain in die Masseteren ein Nachlassen der Kieferklemme erzielen. Sie schliessen aus diesen Beobachtungen, dass die tetanische Muskelverkürzung nicht auf myosinischen Schwielen beruhen kann, dass es sich nicht um eine vom zentralen Nervensystem hervorgerufene Kontraktion handelt, und dass die Starre nicht durch aktive Muskelkontraktion hervorgerufen wird, vielmehr müsse es sich um einen eigenartigen, von der gewöhnlichen Kontraktion verschiedenen Verkürzungszustand handeln. Novokain (und Kokain) sollen die Kontraktilität des Muskels unverändert lassen, aber die Elastizität desselben in besonderer Weise verändern.

A. Fröhlich und H. H. Meyer¹⁾ haben in einer Kritik dieser Arbeit darauf hingewiesen, dass es durch Injektion von Curare in den Warmblütermuskel nicht gelingt, eine Lokalcuraresierung herbeizuführen, solange es nicht zur Allgemeinvergiftung kommt. Ferner zeigten sie, wie schon früher Finkelstein²⁾ und Baglioni und Pilotti³⁾, dass bei der Lumbalanästhesie durch Stovain die verschiedenen Gefühlsqualitäten nicht gleichmässig aufgehoben werden, dass daher bei vorhandener Analgesie die übrigen sensiblen Bahnen und vor allem die motorischen Wurzeln nicht gelähmt zu sein brauchen. Daher sei in den Versuchen von E. Meyer und Weiler weder durch Curare noch durch Lumbalinjektion von Stovain die zentrale Innervation des Muskels ausgeschaltet. Ferner haben Fröhlich und Meyer drei Katzen mit Tetanustoxin vergiftet und nach eingetretener lokaler Muskelstarre Novokain injiziert. Bei einer Katze von 650 g schwand nach Einspritzung von 4—4½ ccm 1%igem Novokain die Tetanusstarre des Gastrocnemius teilweise, aber nicht gänzlich. Bei einer Katze von 3000 g wurde durch 4 ccm 1%igem Novokain die Starre des Gastrocnemius nicht vermindert. Zwei Tiere wurden nach Eintritt der lokalen Muskelstarre dezerebriert, so dass die tetanischen Muskeln unter den kombinierten Einfluss der tetanischen und der Enthirnungsstarre gerieten. Einspritzung von 1% Novokain in die tetanusstarrten Gastrocnemii hob die Starre nicht auf, während diejenigen (Oberschenkel-)Muskeln, welche sich nur unter dem Einfluss der Enthirnungs-

1) A. Fröhlich und H. H. Meyer, Über die Muskelstarre bei der Tetanusvergiftung. Münchner med. Wochenschr. 1917 S. 289.

2) R. Finkelstein, Neurologische Beobachtungen und Untersuchungen bei der Rückenmarksanästhesie mittels Kokain und Stovain. Münchner med. Wochenschr. 1906 S. 397.

3) S. Baglioni und G. Pilotti, Neurologische Untersuchungen bei der menschlichen Lumbalanästhesie mittels Stovain. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 23 S. 869. 1909.

starre befanden, durch die gleiche Lösung zur Erschlaffung gebracht wurden. Meyer und Fröhlich schliessen hieraus, dass durch die von E. Meyer und Weiler verwendeten Novokaindosen die gesamte sensible und motorische Innervation des Muskels bei erhaltener Muskelerregbarkeit ausgeschaltet worden sei. Die tetanische Muskelstarre wird durch eine Einwirkung des Tetanusgiftes auf das Rückenmark verursacht; nach einigen Tagen kann sich hieran eine durch die Dauerverkürzung bedingte, mit Atrophie einhergehende sekundäre myogene Verkürzung anschliessen. In dem Falle von E. Meyer und Weiler habe es sich nur um die erste Art der Verkürzung gehandelt, die also nach Lähmung aller Nerven durch Novokain aufhören musste.

In einer weiteren Mitteilung¹⁾ haben dann Erich Meyer und Weiler zu dieser Kritik Stellung genommen. Sie teilen mit, dass man beim Menschen durch intramuskuläre Curareinjektion eine Parese hervorrufen kann, und geben an, dass nach der von ihnen verwendeten Stovaindosis (0,04 statt der in der ersten Arbeit genannten 0,02 g) völlige Muskellähmung im anästhetischen Bezirk nach Lumbalinjektion eingetreten sei. Ferner berichten sie über einen weiteren Tetanusfall, an welchem genauere Beobachtungen gemacht werden konnten. Es handelte sich um eine Starre des linken Biceps. Die indirekte faradische Erregbarkeit wurde durch Reizung des Plexus brachialis bestimmt. Nach Einspritzung von 20 ccm 1%igem Novokain in den linken Biceps erfolgte vollständige Lösung der Starre, dabei blieb aber die aktive Beweglichkeit und die grobe Kraft unvermindert erhalten. Ebenso wenig wurde die indirekte faradische Erregbarkeit herabgesetzt. Auch auf der gesunden rechten Seite erfolgte auf Einspritzung derselben Novokaindosis in den Biceps keine Abnahme der indirekten Erregbarkeit. In den starren Muskel konnten sogar bis zu 60 ccm der Novokainlösung injiziert werden, ohne dass sich grobe Kraft und indirekte Erregbarkeit änderten. Erst auf 80 ccm erfolgte Abnahme der indirekten Erregbarkeit und der groben Kraft. Der durch Einspritzung von 50 ccm Novokainlösung zur Erschlaffung gebrachte tetanische Biceps beteiligte sich danach noch an einem allgemeinen tetanischen Anfall. Durch Novokaineinspritzung in die Masseteren liess sich die Kieferklemme lösen, dabei konnte der Patient aber noch kräftige Kau- bewegungen ausführen. Nach der Ansicht von Meyer und Weiler ist also Novokain ohne Wirkung auf die Kontraktilität des Muskels. Wo das Mittel angreift, lassen sie unentschieden, weisen aber auf die Möglichkeit hin, dass es auf die von Boeke im

1) Erich Meyer und L. Weiler, Weitere Untersuchungen über die tetanische Muskelverkürzung. Münchner med. Wochenschr. 1917 S. 1569.

Muskel beschriebenen akzessorischen Nervenendigungen einwirken könne. Sicher ist aber nach ihrer Meinung eine Dauerinnervation, die auf dem Wege der motorischen Nerven dem Muskel zufließt, als Ursache der langdauernden tetanischen Starre auszuschließen.

Bei dieser ganzen widerspruchsvollen Diskussion fällt auf, dass das Novokain zur Aufklärung der Natur der tetanischen Muskelstarre benutzt wird, ohne dass vorher seine Wirkung auf den innervierten und durchbluteten normalen Muskel des Warmblüters hinreichend untersucht wurde. Ehe man namentlich die zuletzt angeführten Befunde von Erich Meyer und Weiler und die gegenteiligen Ansichten von Fröhlich und H. Meyer gegeneinander abwägen kann, muss festgestellt werden, ob am nicht tetanusstarren normalen Muskel das Vermögen zur Dauerkontraktion (zentralbedingter Tonus) und zur aktiven Bewegung durch Novokain in verschiedener Weise beeinflusst wird. Hierbei muss vor allem die Wirkung der verschiedenen Novokaindosen quantitativ festgestellt werden. Wir haben deshalb zunächst bei Katzen im Zustand der Enthirnungsstarre geprüft, ob es gelingt, die Starre ganz oder teilweise zu lösen, ohne die Erregbarkeit vom Nerven aus zu beeinträchtigen, und den Mechanismus einer derartigen Wirkung aufzuklären. Erst danach sind wir dazu übergegangen, entsprechende Versuche mit den gleichen Novokaindosen am tetanusstarren Muskel auszuführen, die uns dann auch zu einer ganz anderen Erklärungsweise des Einflusses von Novokain auf die Tetanusstarre geführt haben, als sie von den früheren Untersuchern angenommen wurde. Wir waren uns dabei von vornherein bewusst, dass die Enthirnungsstarre und die Tetanusstarre durchaus nicht wesensgleich zu sein brauchen, wie schon aus der Angabe von Fröhlich und H. Meyer¹⁾ und von Semerau und Weiler²⁾ hervorgeht, dass der tetanusstarre Muskel stromlos sei.

II. Die Wirkung des Novokains auf den Skelettmuskel im Zustand der Enthirnungsstarre.

Die zu den Versuchen verwendeten Katzen wurden ätherisiert, die Karotiden abgebunden, die Vagi durchschnitten, das Rückenmark am zwölften Brustwirbel freigelegt, die Dezerebrierung zwischen vorderen und hinteren Vierhügeln ausgeführt, und das ganze Gehirn proximal vom Enthirnungsschnitt ausgeräumt. Darauf wurde die Äthernarkose ab-

1) A. Fröhlich und H. H. Meyer, Untersuchungen über die Aktionsströme anhaltend verkürzter Muskeln. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26 S. 269. 1912. — Vgl. auch Münchner med. Wochenschr. 1917 S. 290.

2) M. Semerau und L. Weiler, Elektromyograph. Untersuchungen am tetanischkranken starren Muskel. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 33 S. 69. 1918.

gestellt und das Tier mit künstlicher Atmung liegen gelassen, bis sich eine gute Enthirnungsstarre ausgebildet hatte. Sämtliche Prüfungen wurden an den Vorderbeinen, und zwar am Triceps (Ellbogenstrecker) ausgeführt. War die Starre gering, so wurde sie durch Durchtrennung des Rückenmarks am zwölften Brustwirbel (meist beträchtlich) verstärkt.

Das Novokain wurde stets in den Triceps der einen Seite injiziert, das andere Bein diente dann zum Vergleich. In den Triceps dieses Vergleichsbeines wurde in den meisten Versuchen eine ebenso grosse Menge physiologischer Kochsalzlösung eingespritzt; dieses erwies sich stets als wirkungslos. Bei der intramuskulären Injektion wurde immer sorgfältig darauf geachtet, dass die Spitze der Nadel sich im Muskelbauche befand und nicht subkutan lag. Wenn am Anfang des Versuches das eine Bein eine stärkere Enthirnungsstarre im Ellbogen zeigte als das andere, so wurde Novokain stets in das erstere injiziert. Gewöhnlich zeigten aber beide Beine gleiche Starre.

Als Maass der Starre und der Novokainwirkung wurde der Vergleich mit dem Bein der Gegenseite benutzt. Dabei wurde entweder das Tier in Rückenlage gebracht, die beiden Oberarme parallel gestellt und nun der Winkel gemessen, den der Unterarm mit demselben bildete. Oder es wurde der Winkel bestimmt, bei welchem zuerst bei passiver Beugung des Ellbogens ein Widerstand fühlbar wurde. Oder es wurden beide Arme mit gleichmässigem Druck im Ellbogen gebeugt und der Winkel der beiden Ellbogen danach gemessen. Auf diese Weise war es möglich, ein möglichst objektives Maass der Enthirnungsstarre in den verschiedenen Stadien des Versuches zu gewinnen.

Ausserdem wurde vor und nach Novokain der Einfluss verschiedener Kopfstellungen auf den Tricepstonus¹⁾ untersucht. Beim Vorhandensein von deutlichen tonischen Labyrinthreflexen tritt beim Umlegen des Tieres aus der Seiten- in Rückenlage eine starke Streckung beider Vorderbeine ein, deren Grad auf die oben angegebene Weise gemessen werden kann. Beim Kopfdrehen in Seitenlage reagiert vor allem das obere Bein (Streckung, wenn der Scheitel nach unten gedreht wird; Abnahme des Strecktonus, wenn der Scheitel nach oben gedreht wird); wenn die Labyrinthreflexe überwiegen, reagiert das unten liegende Vorderbein im gleichen Sinne, wenn die Halsreflexe überwiegen, dagegen im umgekehrten Sinne. Man tut daher gut, die Prüfung des Einflusses von Kopfdrehen in Seitenlage nacheinander in beiden Seitenlagen vorzunehmen.

In denjenigen Fällen, in welchen nach Novokaineinspritzung der Tricepstonus bei symmetrischer Kopfstellung in Seitenlage schon voll-

1) R. Magnus und A. de Kleyn, Die Abhängigkeit des Tonus der Extremitätenmuskeln von der Kopfstellung. Pflüger's Archiv Bd. 145 S. 455. 1912.

ständig geschwunden ist, kann man ihn durch Verstärkung der tonischen Innervation durch Kopfdrehen oder durch Umlegen des Tieres in Rückenlage häufig noch zum Vorschein rufen und seine Intensität messen.

Zur Prüfung der aktiven Beweglichkeit diene entweder der gekreuzte Streckreflex, ausgelöst durch Kneifen der Pfote des Vorderbeines der Gegenseite. In einzelnen Fällen liess sich auch durch Beklopfen des Endgliedes des zu prüfenden Vorderbeines eine reflektorische Streckung des Ellbogens durch Tricepskontraktion hervorrufen. Dieser Reflex soll im folgenden als „Tricepsreflex“ bezeichnet werden. Er ist beim dezerebrierten Tiere nur in Ausnahmefällen auszulösen, während er beim dekapitierten Tier gewöhnlich mit grösster Deutlichkeit nachweisbar ist. Manchmal gelingt es auch, nach dem Auslösen des gleichseitigen Beugereflexes (auf Kneifen der Pfote des Versuchsbeines) eine Rückstosskontraktion („Rebound-contraction“ von Sherrington) hervorzurufen, welche dann ebenfalls als Beweis für das Vorhandensein zentraler motorischer Innervation benutzt werden kann.

Bei allen diesen Prüfungen muss man sorgfältig darauf achten, dass es sich im Einzelfalle wirklich um eine Kontraktion bzw. um Enthirnungsstarre im Triceps, d. h. im Ellbogen, handelt, und dass nicht etwa die beobachteten Bewegungen des Armes durch Kontraktion der Schultermuskeln hervorgerufen werden. Denn diese sind natürlich, wenn der Triceps durch Novokain bereits völlig gelähmt ist, noch unverändert erregbar.

Am Schluss des Versuches wurde dann in einer Reihe von Versuchen beiderseits der Plexus brachialis freigelegt und die indirekte Erregbarkeit des Triceps vom Nerven aus mit dem faradischen Strom geprüft. Zu diesem Zwecke wurden die Muskeln, welche das Schulterblatt mit dem Rumpfe verbinden, vom Rücken aus durchschnitten, der Brachialplexus sorgfältig vom umgebenden Bindegewebe gesäubert und der Erfolg oder Nichterfolg der Reizung durch Besichtigung des freigelegten Triceps kontrolliert. Zum Schlusse wurde beiderseits die direkte Erregbarkeit des Triceps gemessen. Zu den Versuchen diene ein nach Kronecker geeichtes Induktorium.

Das Ergebnis der Versuche mag durch einige Protokolle veranschaulicht werden.

Versuch XV, am 10. Dezember 1918. Katze 1,23 kg. Äther, Karotiden abgebunden, Vagi durchtrennt, Freilegung des Rückenmarkes am zwölften Brustwirbel. Dezerebrierung mit Ausräumung des Grosshirns.

9 h 50'. Ende der Operation, Äther abgestellt. Gute Starre der vier Beine. Spontanatmung.

10 h 40'. Stärkste Starre der vier Beine. Auf Kopfdrehen in Seitenlage starke Hals- und Labyrinthreflexe. Auf Umlegen in Rückenlage deutliche Labyrinthreflexe. In Seitenlage bei symmetrischer Kopf-

stellung linkes Vorderbein maximal gestreckt, rechts Ellbogenwinkel 135°.

- 10^h 48'. In den linken Triceps wird 1 ccm 1%iges Novokain, in den rechten 1 ccm 0,9%iges NaCl eingespritzt.
- 10^h 54'. In Rückenlage Ellbogenwinkel links 110°, rechts 135° (das vorher stärker gestreckte linke Vorderbein hat also jetzt geringeren Tricepstonus als das rechte).
- 10^h 56'. In Rückenlage Ellbogen links 90°, bietet geringen Widerstand gegen Beugen, rechts 135°, bietet starken Widerstand gegen Beugen. Auf Kopfdrehen in rechter Seitenlage reagiert das linke Vorderbein stark (Scheitel unten maximale Streckung, Mittelstellung 90°, Scheitel oben 45°).
- 11^h 00'. 1/2 ccm 1%iges Novokain in den linken, 1/2 ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps eingespritzt.
- 11^h 05'. In Seitenlage Ellbogen links 90°, geringer Widerstand beim Beugen, rechts 135°, starker Widerstand beim Beugen. Auf Kopfdrehen in Seitenlage starke Reaktion des linken Vorderbeines im Ellbogen, wie 10^h 56'.
- 11^h 12'. In rechter Seitenlage bei symmetrischer Kopfstellung Ellbogen links 45°, rechts 135°. Bei Kopfdrehen mit Scheitel unten Ellbogen links 90°, bei Scheitel oben 0°.

Darauf Freilegung des Plexus brachialis und des Triceps beiderseits. Faradische Reizung, zwei Akkumulatoren, kein Extradwiderstand im sekundären Kreis.

Erregbarkeit rechts (Normalseite):	indirekt 20	Kronecker,
	direkt 200	„
Erregbarkeit links (Novokainseite):	indirekt 15	„
	direkt 150	„

Ergebnis: Nach Einspritzung von I und von 1 1/2 ccm Novokain in den Triceps erfolgt eine sehr starke Abnahme der hochgradigen Streckstarre. Reaktion auf Kopfdrehen erhalten, führt aber zu geringeren Tonusgraden als vorher. Indirekte und direkte Erregbarkeit des Triceps vollständig unvermindert.

Versuch XI, am 2. Dezember 1918. Katze 1,3 kg. Äther, Karotiden abgebunden, Vagi durchtrennt. Dezerebrierung mit Ausräumung der vorderen Schädelgrube.

- 6^h 55'. Ende der Operation. Gute Starre.
- 7^h 25'. Deutliche Starre der Vorderbeine, links etwas kräftiger als rechts. In Rückenlage rechter Ellbogen 90°, linker 130°. In Seitenlage gute Reaktion beiderseits auf Kopfdrehen.
- 7^h 30'. Kräftige Starre der Vorderbeine, links stärker als rechts.
- 7^h 35'. 1 ccm 1%iges Novokain in den linken Triceps injiziert.
- 7^h 38—42'. Tonusunterschied der beiden Vorderbeine verschwunden. Deutliche Reaktion beider Vorderbeine auf Kopfdrehen in Seitenlage.
- 7^h 44'. 1/2 ccm 1%iges Novokain in den linken Triceps eingespritzt.
- 7^h 54'. Starre beiderseits gleich. Linkes Bein reagiert noch deutlich auf Kopfbewegungen, wenn auch schwächer als das rechte. 1/2 ccm 1%iges Novokain in den linken Triceps.
- 8^h 00'. Starre im linken Ellbogen geringer als im rechten, aber immer noch kräftig. Das linke Vorderbein zeigt noch schwache Reaktion auf Kopfdrehen.
- 8^h 01'. 1/2 ccm 1%iges Novokain in den linken Triceps.

8^h 07'. Starre im linken Triceps sehr gering (hat auch im rechten Triceps abgenommen). Tricepsreflex auf Beklopfen der Pfote links deutlich, rechts kräftig. Auf Kopfdrehen keine Reaktion des linken Triceps, deutliche Reaktion des rechten Triceps.

Beiderseits Freilegung des Plexus brachialis und Triceps. Faradische Reizung, zwei Akkumulatoren, kein Extrawiderstand im sekundären Kreis.

Erregbarkeit rechts (Normalseite):	indirekt	50—60	Kronecker,
	direkt	425	"
Erregbarkeit links (Novokainseite):	indirekt	60	"
	direkt	825	" ¹⁾

Ergebnis: Nach 1 ccm 1%igem Novokain beginnt die Starre abzunehmen, nach 2½ ccm ist sie fast ganz geschwunden. Reaktion auf Kopfdrehen aufgehoben. Tricepsreflex dagegen deutlich. Indirekte Erregbarkeit unverändert erhalten.

Versuch XII, am 6. Dezember 1918. Katze 1,15 kg. Äther, Karotiden abgebunden, Vagi durchtrennt. Freilegung des Rückenmarks am zwölften Brustwirbel. Dezerbrieren mit Ausräumung der vorderen Schädelgrube. 10^h 30'. Ende der Operation. Starre der Vorderbeine.

11^h 08'. Durchtrennung des Rückenmarks am zwölften Brustwirbel. Enorme Starre der Vorderbeine und des Nackens. Beugung der Vorderbeine kaum möglich. Kopfdrehen in Seitenlage bewirkt Labyrinthreflexe.

11^h 13'. 1 ccm 1%iges Novokain in den linken, 1 ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps.

11^h 18'. In Seitenlage mit symmetrischer Kopfstellung Ellbogen links 90°, rechts 135°. Auf Kopfdrehen mit Scheitel unten maximale Starre beider Vorderbeine. Gekreuzter Streckreflex auf das linke Bein deutlich.

11^h 25'. 1 ccm 1%iges Novokain in den linken, 1 ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps. (Die Novokaineinspritzung ist wahrscheinlich nicht in, sondern neben den Muskel erfolgt.)

11^h 30'. In Rückenlage Starre rechts maximal, links sehr gering. In rechter Seitenlage Starre rechts 90°, links 0°. Auf Kopfdrehen mit dem Scheitel nach unten rechts Starre maximal, links deutlich geringer. Gekreuzter Streckreflex auf das linke Vorderbein (Ellbogen) deutlich.

11^h 39'. ½ ccm 1%iges Novokain links, ½ ccm 0,9%iges NaCl rechts.

11^h 46'. In Seitenlage Starre links noch nicht ganz geschwunden, aber viel geringer als rechts. Starke Reaktion beiderseits auf Kopfdrehen, aber auch bei Scheitel unten ist die Starre links viel geringer als rechts. Streckreflex links positiv.

11^h 52'. 1 ccm 1%iges Novokain in den linken, 1 ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps.

11^h 58'. Starre links noch nicht vollständig geschwunden. Linkes Bein wird gestreckt gehalten, lässt sich aber total beugen, während rechts bei gleichem Druck der Ellbogen einen Winkel von 135° bildet. Deutliche Reaktion auf Kopfdrehen in Seitenlage.

12^h 03'. 1 ccm 1%iges Novokain links, 1 ccm 0,9%iges NaCl rechts.

1) Die einzelnen Teile der Tricepsoberfläche sind immer sehr verschieden empfindlich gegen den faradischen Strom, so dass bei der Ermittlung der direkten Muskelerregbarkeit auf kleine Unterschiede kein Wert gelegt werden darf.

- 12^h 08'. Im linken Vorderbein ist noch immer etwas Starre vorhanden, deutliche Reaktion auf Kopfdrehen, deutlicher gekreuzter Streckreflex.
- 12^h 12'. 1 ccm 1%iges Novokain links, 1 ccm 0,9%iges NaCl rechts.
- 12^h 17'. Zustand unverändert.
- 12^h 21'. 1 ccm 1%iges Novokain links, 1 ccm 0,9%iges NaCl rechts.
- 12^h 26'. In Rückenlage Tonus im linken Triceps verschwunden (bei deutlichem Tonus der linken Schultermuskeln), im rechten Triceps stark. Reaktion auf Kopfdrehen in Seitenlage links minimal (aber noch deutlich), rechts sehr stark. Gekreuzter Streckreflex auf das linke Vorderbein verschwunden.
- 12^h 31'. $\frac{1}{2}$ ccm 1%iges Novokain links, $\frac{1}{2}$ ccm 1%iges NaCl rechts.
- 12^h 37'. Starre im linken Ellbogen verschwunden, rechts sehr stark. Auf Kopfdrehen in Seitenlage reagiert der linke Triceps höchstens minimal, die linke Schulter deutlich; der rechte Triceps maximal. Gekreuzter Streckreflex verschwunden.
- Beiderseits wird der Plexus brachialis und der Triceps freigelegt. Faradische Reizung, zwei Akkumulatoren, kein Extrawiderstand.
- Erregbarkeit rechts (Normalseite): indirekt 400 Kronecker,
direkt 1500 „
- Erregbarkeit links (Novokainseite): indirekt 3000 unwirksam,
direkt 2000 wirksam.

Ergebnis: Sehr starke Starre. Diese wird durch 1 ccm 1%iges Novokain bereits deutlich vermindert, während die Reaktion auf Kopfdrehen und der gekreuzte Streckreflex erhalten bleiben. Auf 2 ccm ist die Starre minimal, die Reaktion auf Kopfdrehen und der Streckreflex deutlich vorhanden. Dieser Zustand ist auch nach $5\frac{1}{2}$ ccm noch unverändert erhalten. Erst auf $6\frac{1}{2}$ ccm verschwindet der gekreuzte Streckreflex, auf 7 ccm die Reaktion auf Kopfdrehen. Die indirekte Erregbarkeit des linken Triceps ist erloschen, die direkte fast unvermindert erhalten.

Diese Versuche zeigen, und alle anderen Experimente haben es bestätigt, dass kleine Novokaindosen, intramuskulär eingespritzt, die Enthirnungsstarre sehr beträchtlich vermindern, ohne sie in den meisten Fällen vollständig aufzuheben. In diesem Zustand ist aber die aktive Beweglichkeit noch unverändert erhalten, und bei indirekter faradischer Reizung vom Plexus aus findet man dieselben Schwellenwerte wie am unvergifteten Muskel. Erst beträchtlich grössere Dosen Novokain heben die indirekte Erregbarkeit des Muskels und damit natürlich auch die letzten Reste von Enthirnungsstarre und die aktive Beweglichkeit auf. Die direkte faradische Erregbarkeit ist dann aber noch erhalten und häufig kaum vermindert.

Im einzelnen haben sich folgende Verhältnisse ergeben. Einspritzung von $\frac{1}{4}$ ccm 1%igem Novokain in den Triceps erwies sich als wirkungslos. Die kleinste Dose, welche eine Herabsetzung der Enthirnungs-

starre bewirkte, war $\frac{1}{2}$ ccm. Unter sieben Versuchen war eine Dosis von 1 ccm nur einmal nicht genügend, die Enthirnungsstarre zu vermindern, so dass 2 ccm eingespritzt werden mussten. (Das Gewicht der Versuchstiere war meist zwischen 1 und 1,3 kg. Von einer Berechnung der Dosen auf 1 kg Körpergewicht wird Abstand genommen, weil eigentlich nur das Gewicht des injizierten Triceps in Betracht kommt, der auch bei Tieren gleichen Gewichtes nicht gleich schwer ist.) Während die Herabsetzung der Enthirnungsstarre nach der Injektion der genannten kleinen Dosen in allen Fällen sehr deutlich und unzweifelhaft ist, ist der Grad der Starre, welcher dann noch zurückbleibt, in den verschiedenen Versuchen sehr wechselnd. War die Starre vorher gering, so kann sie nach Novokain fast vollständig schwinden, so dass sie kaum noch nachweisbar bleibt. Handelt es sich dagegen um ein Tier mit beträchtlichem Tricepstonus, so kann auch nach der Injektion noch eine deutliche Starre zurückbleiben, die allerdings dann immer sehr viel geringer ist als vorher. Die Gründe für dieses wechselnde Verhalten können erst weiter unten auseinandergesetzt werden. Auch wenn nach den kleinen Novokaindosen die Enthirnungsstarre fast vollständig geschwunden ist, kann man meist durch geeignete Lagerung des Kopfes (Rückenlage, Kopfdrehen in Seitenlage) die tonischen Hals- und Labyrinthreflexe auf die Gliedermuskeln zum Vorschein rufen und dadurch den Tonus des schlaffen Triceps wieder steigern. Der Grad, bis zu welchem dieses möglich ist, hängt, solange die indirekte Erregbarkeit des Triceps nicht abgenommen hat, davon ab, wie stark diese Reflexe bei dem betreffenden Versuchstier ausgesprochen sind, was von Fall zu Fall wechselt und am Beginn jedes Versuches festgestellt werden muss.

Zur völligen Aufhebung der indirekten Muskeleerregbarkeit vom Plexus aus sind bei Tieren von 1—1,3 kg 7—8 ccm 1%iges Novokain erforderlich. In einem Falle war bei einem Tiere von 1,5 kg nach 8 ccm noch eine geringe Spur von Erregbarkeit vorhanden (4000 Kronecker gegenüber 20 Kr. auf der Normalseite). Andererseits war einmal bei einer Katze von 1,9 kg nach 4 ccm 1%igem Novokain die indirekte Erregbarkeit bereits erloschen.

Die kleinsten Dosen, bei welchen die indirekte Erregbarkeit abnahm, ohne jedoch vollständig zu erlöschen, waren 3 ccm bei einer Katze von 1,9 kg (2000 Kronecker gegen 100 Kr. auf der Normalseite) und 2 ccm bei einem Tiere von 0,75 kg (1000 Kr. gegen 100 Kr. auf der Normalseite). In dem letzteren Falle war noch eine schwache Reaktion des betreffenden Triceps auf Kopfdrehen und beim gekreuzten Streckreflex vorhanden. Andererseits war in einem Versuche bei einem Tiere von 1,5 kg nach 8 ccm Novokain noch eine schwache Reaktion bei Plexusreizung erhalten (3000 Kr. gegen 20 Kr. auf der Normalseite).

Wenn also auch im Einzelfalle die Dosen etwas wechseln, so ist doch die wesentliche Tatsache über jeden Zweifel erhaben, dass nach kleinen Novokaindosen die Starre beträchtlich abnimmt, ohne dass die aktive Beweglichkeit und die indirekte Erregbarkeit vermindert ist, und dass erst beträchtlich grössere Novokaindosen erforderlich sind, um aktive Beweglichkeit und indirekte Erregbarkeit aufzuheben. Damit ist für die Enthirnungsstarre der Befund, den Erich Meyer und Weiler am tetanusstarrten Muskel des Menschen erhoben haben, vollinhaltlich bestätigt.

Es fragt sich nun, wie diese Tatsache zu erklären ist. Dazu ist es nötig, die Entstehung der Enthirnungsstarre zu erörtern. Durch Sherrington ¹⁾ ist nachgewiesen worden, dass dieselbe ein tonischer Reflex ist, welcher hauptsächlich durch proprioceptive Erregungen zustande kommt, die in den tonisch kontrahierten Muskeln selber ihren Ursprung nehmen. Ausser dieser Hauptquelle spielen aber noch andere Dauererregungen eine Rolle. Zunächst proprioceptive Erregungen von anderen Muskeln desselben Gliedes und des Gliedes der Gegenseite, ferner Impulse von Hautnerven der Extremität, tonische Einflüsse vom Hals und den Labyrinthen und ausserdem noch von den anderen Körperregionen ²⁾. Schematisch können wir also sagen, dass die Enthirnungsstarre entsteht erstens auf Grund von proprioceptiven Erregungen, die von dem tonisch kontrahierten Muskel selbst ausgehen, und zweitens auf Grund von einer grossen Gruppe von anderen afferenten Impulsen. Die proprioceptiven Erregungen, welche vom betreffenden Muskel selber ausgehen, spielen für die Enthirnungsstarre in allen Fällen eine sehr grosse Rolle. Die Impulse von den anderen Quellen addieren sich je nach der Lage des Einzelfalles in verschiedenem Grade hinzu.

Die in unseren Versuchen beobachtete Wirkung des Novokains auf den Skelettmuskel wird demnach verständlich, wenn man annimmt, dass kleine Dosen nach intramuskulärer Einspritzung ausschliesslich die sensiblen Nervenenden im Muskel selber lähmen. Dann werden die proprioceptiven Erregungen, welche von diesem Muskel selber ausgehen, aufgehoben und damit die wichtigste Quelle der Enthirnungsstarre beseitigt. Die Folge ist, dass die Starre abnimmt. Aber sie braucht nicht ganz zu schwinden, weil sensible Erregungen von anderen Körperteilen noch einwirken können. Vor

1) C. S. Sherrington, *Integrative action of the nervous system* p. 338. 1906. — *Flexion reflex of the limb etc.* Journ. of Physiol. vol. 40 p. 28. 1910.

2) R. Magnus und W. Storm van Leeuwen, *Akute und dauernde Folgen des Ausfalles der tonischen Hals- und Labyrinthreflexe.* Pflüger's Archiv Bd. 159 S. 213 ff. 1914.

allem ist das der Fall für die Erregungen vom Hals und den Labyrinth, welche je nach der Erregbarkeit des Tieres ihre Wirkung noch entfalten können. In diesem Zustand ist die aktive Beweglichkeit vom Zentralnervensystem aus und die indirekte Erregbarkeit vom Plexus aus noch unvermindert erhalten. Erst sehr viel grössere Dosen lähmen die motorischen Nervenenden im Muskel und heben dadurch aktive Beweglichkeit und indirekte Erregbarkeit auf. Durch die von uns verwendeten Dosen tritt eine Lähmung des Muskels selber dagegen nicht ein.

Diese Hypothese ist experimenteller Prüfung zugänglich. Schaltet man die Sensibilität des zum Versuche benutzten Muskels durch Durchschneidung der zugehörigen Hinterwurzeln aus und erzeugt danach durch Dezerebrieren eine Enthirnungsstarre, so muss Einspritzung von kleinen Dosen Novokain ohne jeden Einfluss auf die Starre sein, während natürlich die grossen Dosen durch Lähmung der motorischen Nervenenden Starre, aktive Beweglichkeit und indirekte Erregbarkeit aufheben. Die Versuche haben ergeben, dass dieses tatsächlich der Fall.

Von vornherein war es nicht sicher, dass diese Experimente zum gewünschten Ziele führen würden, weil nach Hinterwurzeldurchschneidung die Starre der zugehörigen Muskeln gering zu sein pflegt. Wenn man den Einfluss von Novokain untersuchen will, muss man aber an Muskeln arbeiten, welche zu Anfang eine deutliche tonische Kontraktion zeigen. Es ist nun möglich gewesen, durch Durchschneidung des Rückenmarks im untersten Brustteil und durch geeignete Lagerung des Kopfes bei den Tieren hinreichend starke Starre des Triceps zu erzielen.

Folgendes Versuchsbeispiel möge das Ergebnis veranschaulichen:

Versuch XVI, am 11. Dezember 1918. Katze 1,27 kg. Äther, Karotiden abgebunden, Vagi durchtrennt, Freilegung des Rückenmarks am zwölften Brustwirbel. Beiderseits werden die Hinterwurzeln extradural vom sechsten Halssegment bis zum zweiten Brustsegment durchtrennt¹⁾, Vorderwurzeln intakt gelassen. Dezerebrierung mit Ausräumen der vorderen Schädelgrube.

10^h 25'. Ende der Operation, Tier schlaff.

10^h 55'. Gute Starre der Hinterbeine, Vorderbeine schlaff. Durchtrennung des Rückenmarks am zwölften Brustwirbel. Darauf sofort kräftige Starre der Vorderbeine, welche auf Kopfdrehen in Seitenlage gute Hals- und Labyrinthreflexe zeigen.

11^h 04—11'. In Seitenlage mit symmetrischer Kopfstellung hat das linke Bein deutlichen Tonus (90°), das rechte Vorderbein ist schlaff. Auf Kopfdrehen mit Schädel unten bekommt bei rechter Seitenlage das linke Vorderbein eine Starre von 135°, in linker Seitenlage das rechte Vorderbein 90°. Das linke Vorderbein hat also stärkere Starre als das rechte.

1) Der Triceps wird bei der Katze von C₈ und Th₁ innerviert. S. u. S. 198 und Polimanti, zit. nach v. Rynberk, Erg. d. Anatomie 18. 733. 1908.

- 11 h 13'. 1 $\frac{1}{2}$ ccm 1%iges Novokain in den linken, 1 $\frac{1}{2}$ ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps.
- 11 h 23'. $\frac{1}{2}$ ccm 1%iges Novokain in den linken, $\frac{1}{2}$ ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps.
- 11 h 33'. $\frac{1}{2}$ ccm 1%iges Novokain in den linken, $\frac{1}{2}$ ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps.
- 11 h 44'. $\frac{1}{2}$ ccm 1%iges Novokain in den linken, $\frac{1}{2}$ ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps.
- 11 h 51'. 1 ccm 1%iges Novokain in den linken, 1 ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps.
- 11 h 59'. 1 ccm 1%iges Novokain in den linken, 1 ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps.
- 12 h 08'. 1 ccm 1%iges Novokain in den linken, 1 ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps.
- 12 h 13'. Nach Einspritzung von 6 ccm Novokain in den linken Triceps ist der Zustand vollständig ungeändert. Der linke Triceps hat immer noch mehr Tonus als der rechte. Derselbe nimmt in Rückenlage und in rechter Seitenlage mit Scheitel unten auf 135° zu.
- 12 h 15'. 1 ccm 1%iges Novokain in den linken, 1 ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps.
- 12 h 21'. Der Strecktonus im linken Ellbogen hat etwas abgenommen, ist aber immer noch stärker als im rechten (90° in rechter Seitenlage mit Scheitel unten).
- 12 h 25'. 1 ccm 1%iges Novokain in den linken, 1 ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps.
- 12 h 30'. Der Tonus im linken Ellbogen hat weiter abgenommen, ist aber noch nicht ganz geschwunden.
- 12 h 32'. 1 ccm 1%iges Novokain in den linken, 1 ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps.
- 12 h 38'. In Rückenlage deutlicher Tonus im rechten Ellbogen, keine Spur von Tonus im linken Ellbogen. Auf Kopfdrehen in rechter Seitenlage zeigt der linke Ellbogen noch eine ganz minimale Reaktion.

Beiderseits Freilegung des Plexus brachialis und des Triceps. Faradische Reizung, zwei Akkumulatoren, kein Extrawiderstand im sekundären Kreis.

Erregbarkeit rechts indirekt 200 Kr. direkt 600 Kr.
 „ links „ 2000 „ negativ, „ 600—800 „

Sektion: Beiderseits Hinterwurzeln von C₆ bis Th₂ durchtrennt, alle Vorderwurzeln intakt.

Ergebnis: Nach Durchtrennung der Hinterwurzeln für den Triceps tritt genügende Enthirnungsstarre auf. Intramuskuläre Einspritzung von kleinen Novokaindosen ist ohne jeden Einfluss auf die Starre. Selbst nach 6 ccm 1%igem Novokain ändert sich dieselbe nicht. Erst 7 ccm vermindert die Starre, 8 ccm hebt sie auf. Danach ist die indirekte Erregbarkeit erloschen, die direkte fast unvermindert erhalten.

Nachdem dieser Versuch der Erwartung vollständig entsprochen hatte, dass nach Ausschaltung der sensiblen Nerven kleine Novokaindosen ohne jeden Einfluss auf die Enthirnungsstarre sind und erst grosse Dosen, welche die motorischen Nervenenden im Muskel lähmen, die Starre aufheben, war noch festzustellen, ob tatsächlich sich nach

den kleinsten Novokaindosen, welche gerade eben die Starre vermindern, auch bereits eine Herabsetzung der indirekten Erregbarkeit des desensibilisierten Muskels nachweisen lässt. Auch dieses ist der Fall, wie nachfolgender Versuch zeigt.

Versuch XX, am 18. Dezember 1918. Katze 1,5 kg. Äther, Karotiden abgebunden, Vagi durchtrennt. Freilegung des Rückenmarkes am zwölften Brustwirbel. Extradurale Durchschneidung der Hinterwurzeln links von C_5 bis Th_2 , rechts von C_6 bis Th_2 . (Ausserdem wird, wie die später vorgenommene Sektion zeigte, links noch die Vorderwurzel von Th_2 durchschnitten, welche sich aber an der Innervation des Triceps nicht mehr beteiligt.) Dezerebrierung mit Ausräumen der vorderen Schädelgrube. Operationsdauer 37 Minuten.

10^h 02'. Ende der Operation. Geringer Tonus im linken Triceps. Spontane Atmung.

10^h 40'. In Rückenlage Tricepstonus links 135°, rechts 90°. Auf Kopfdrehen in Seitenlage sehr starke Reaktion des linken, keine Reaktion des rechten Ellbogens.

10^h 45'. Durchtrennung des Rückenmarkes am zwölften Brustwirbel. Zunahme der Starre der Vorderbeine. In Rückenlage maximale Streckung beider Vorderbeine; das linke ist vollständig steif, das rechte bietet gegen passive Beugung etwas weniger Widerstand. Kopfdrehen in Seitenlage macht starke Labyrinthreflexe an beiden Vorderbeinen. Da das linke Vorderbein den stärkeren Strecktonus hat, wird in dieses Novokain eingespritzt.

Von 10^h 54' bis 11^h 47' werden im ganzen 7 ccm 1%iges Novokain in den linken und 7 ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps eingespritzt, ohne dass sich der Zustand ändert. Noch immer hat das linke Bein stärkeren Strecktonus im Ellbogen als das rechte. In Rückenlage erfolgt deutliche Tonuszunahme beider Beine, links aber stärker als rechts. Auf Kopfdrehen in Seitenlage reagieren beide Vorderbeine kräftig.

11^h 54'. 1 ccm 1%iges Novokain in den linken, 1 ccm 0,9%iges NaCl in den rechten Triceps.

12^h 04'. Das linke Vorderbein reagiert noch auf Kopfdrehen in Seitenlage, hat aber in Rückenlage deutlich weniger Strecktonus im Ellbogen als das rechte.

Freilegung des Plexus brachialis und Triceps beiderseits. Faradische Reizung, ein Akkumulator, kein Extrawiderstand.

Erregbarkeit rechts indirekt 20 Kr., direkt 250—500 Kr.

„ links „ 3000 „ „ 300—350 „

Ergebnis: Nach Denervierung des Triceps ist Einspritzung von 7 ccm 1%igem Novokain ohne jede Wirkung auf die Enthirnungsstarre. Nach 8 ccm beginnt die Starre nachzulassen. Dabei ist die indirekte Erregbarkeit vom Nerven aus beträchtlich herabgesetzt, die direkte praktisch ungeändert.

In demselben Sinne fielen zwei weitere Versuche aus. In dem einen war bei einer Katze von 1,15 kg die Starre im desensibilisierten Triceps (C_6 — Th_2) nach 3 ccm 1%igem Novokain noch unvermindert und begann nach 4 ccm abzunehmen; dabei war die indirekte Erregbarkeit von 20 Kr. auf der Kontrollseite bis auf 2000 Kr. auf der

Novokainseite herabgesetzt. In dem anderen Versuche war bei einer Katze von 2,65 kg die Starre im desensibilisierten Triceps (C_5 — Th_2) nach 4 ccm 1%igem Novokain ganz unvermindert, nach 5 ccm war eine ganz unsichere und zweifelhafte Andeutung von Tonusabnahme vorhanden, nach 6 ccm wurde eine geringe Abnahme deutlich. Der Triceps hatte aber noch Enthirnungsstarre und zeigte Hals- und Labyrinthreflexe. Die indirekte Erregbarkeit war von 20 (Normalseite) bis auf 4000 Kr. (Novokainseite) herabgesetzt ¹⁾).

Diesen vier positiven Versuchen, welche übereinstimmend zeigen, dass nach Durchtrennung der zugehörigen Hinterwurzeln kleine Novokaindosen ohne Wirkung auf die Enthirnungsstarre sind, und dass erst solche Dosen die Starre vermindern bzw. aufheben, welche die motorischen Nervenenden im Muskel lähmen, steht ein Versuch gegenüber, der im umgekehrten Sinne ausfiel. Hier war bei einem Tier von 1,15 kg nach $3\frac{1}{2}$ ccm 1%igem Novokain eine geringe Abnahme des Tricepstonus eingetreten, während die indirekte Erregbarkeit sich nicht geändert hatte (beiderseits 15 Kr.). Bei dieser Katze hatte der Tonus des Versuchsmuskels schon vor der Novokaininjektion eine Tendenz zur Abnahme gezeigt. Da es in Experimenten an dezerebrierten Tieren nicht selten vorkommt, dass die Starre in einem oder in beiden Beinen ohne direkt erkennbare Ursache abnimmt, sind wir berechtigt, das Ergebnis dieses Versuches als Zufallsresultat und nicht als Folge der Novokaininjektion aufzufassen, um so mehr, als die übrigen vier Versuche durchaus übereinstimmend und positiv ausfielen.

Die Versuche haben somit zu folgendem Ergebnis geführt:

Novokain in kleinen Dosen (im Mittel 1 ccm 1% bei Tieren von etwa 1 kg) in den Triceps dezerebrierter Katzen eingespritzt, lähmt die proprioceptiven sensiblen Muskelnerven und vermindert dadurch die (reflektorisch bedingte) Enthirnungsstarre. Bis zu welchem Grade dieselbe abnimmt, hängt davon ab, in welchem Ausmaasse sich im Einzelfalle noch andere reflektorische Einflüsse am Zustandekommen der Starre des betreffenden Triceps beteiligen. In diesem Stadium lassen sich durch Vermittelung des Zentralnervensystems noch kräftige Reflexe auf den Triceps hervorrufen. Bei faradischer Reizung des Plexus brachialis zeigt sich die indirekte Erregbarkeit quantitativ unvermindert.

1) In diesem letzteren Versuch war die Starre der Vorderbeine auch nach Durchtrennung des Rückenmarkes am zwölften Brustwirbel zunächst zu gering, um die Wirkung von Novokain untersuchen zu können. Es wurde daher 0,08 mg Strychninnitrat intravenös eingespritzt. Diese Dosis steigert nach den Erfahrungen von Magnus und Wolf (Pflüger's Arch. Bd. 149 S. 447. 1913) die Enthirnungsstarre beträchtlich, ohne die Reflexerregbarkeit störend zu erhöhen. Ausserdem nehmen die tonischen Hals- und Labyrinthreflexe stark zu, ändern aber ihren Charakter nicht. Dieser Erfolg trat auch in dem geschilderten Versuch mit grösster Deutlichkeit ein, so dass jetzt die Novokainwirkung untersucht werden konnte.

Grosse Dosen Novokain (in den meisten Fällen 6—8 ccm 1% bei Katzen von etwa 1 kg) lähmen auch die motorischen Nervenenden im Muskel und heben damit die Enthirnungsstarre völlig auf. Reflexe auf den Triceps sind nicht mehr auszulösen, die indirekte Erregbarkeit erlischt. Dagegen ist der Muskel selbst (meist unvermindert) noch direkt erregbar.

III. Die Wirkung kleiner Novokaindosen auf den Skelettmuskel normaler Katzen.

Die bisher geschilderten Versuche gaben zu der Frage Anlass, ob es auch bei normalen, nicht dezerebrierten Tieren gelingt, durch kleine Novokaindosen die proprioceptive sensible Innervation eines bestimmten Muskels vorübergehend bei erhaltener aktiver Beweglichkeit auszuschalten und die Ausfallerscheinungen zu studieren. Auch diese Experimente wurden hauptsächlich am Triceps der Katze angestellt.

Spritzt man einer Katze in den Triceps des einen Vorderbeines 0,8—1,5 ccm, im Mittel 1 ccm pro Kilogramm einer 1%igen Lösung von Novokain — HCl, so entwickelt sich nach etwa 5 Minuten eine ganz auffallende Störung. Der Strecktonus des Ellbogens der injizierten Seite nimmt beträchtlich ab oder schwindet gänzlich, so dass passive Beugung des Unterarmes auf keinen Widerstand mehr stösst. Steht das Tier auf dem Boden, so kann man auf das Schulterblatt der Normalseite einen sehr kräftigen Druck ausüben, ohne dass das Tier einknickt, während bei Druck auf das Schulterblatt der injizierten Seite das Vorderbein sofort nachgibt. Packt man das Tier am Becken und Nacken und lässt es allein mit dem normalen Vorderbein auf dem Tische stehen, so trägt dieses Vorderbein den Körper, während derselbe Versuch mit dem Vorderbein der injizierten Seite nicht gelingt und der Vorderkörper des Tieres auf den Tisch fällt, weil der Ellbogen widerstandslos nachgibt. Wenn das Tier läuft, so hinkt es auf dem betreffenden Vorderbein, indem es mit demselben im Ellbogen einknickt. Statt mit den Zehenballen tritt es mit der ganzen Sohle, ja häufig sogar mit dem ganzen Unterarm bis zum Ellbogen auf. Indem hierbei der Vorderkörper des Tieres sich dem Boden nähert, ist der Schritt, den dabei das intakte Vorderbein ausführt, verkürzt, während der Schritt mit dem injizierten Bein, während dessen das Normalbein den Vorderkörper in normalem Abstand vom Grunde stützt, länger ausfällt ¹⁾. Infolgedessen findet das Laufen mit den Vorderbeinen im Jambentakt statt. Überhaupt können die Tiere trotz des Tonusverlustes im einen Triceps sehr schnell laufen. Sie straucheln dabei wohl einmal nach der Seite des injizierten Beines, kommen aber doch

1) Nicht zu verwechseln mit der S. 186 besprochenen Ataxie.

schnell vorwärts. Die aktive Kontraktionsfähigkeit des betreffenden Triceps ist dabei vollständig erhalten. Davon kann man sich erstens beim Laufen des Tieres überzeugen, wobei der Ellbogen stark gebeugt und gestreckt wird. Je nach dem Temperament der betreffenden Katze kann man die aktive Beweglichkeit auf verschiedene Weise prüfen. Beim Halten in der Luft in Bauch- oder Rückenlage, bei Versuchen des Tieres, zu kratzen, beim Kneifen der Pfote des anderen Beines, bei starker Dorsalbeugung des Kopfes, wenn das Tier auf dem Tische sitzt, und dergleichen kommt es zu kräftiger Streckung des Ellbogens durch aktive Kontraktion des Triceps, wovon man sich durch Betasten desselben und durch den Widerstand bei Beugung des Ellbogens überzeugen kann. Diese Kontraktion ist aber immer nur von kurzer Dauer, solange eben die betreffende kurze Bewegung ausgeführt wird, und macht dann wieder dem früheren Zustand der Tonuslosigkeit Platz.

Der Grad, bis zu welchem im Einzelfalle der Tonus des eingespritzten Triceps schwindet, wechselt in den verschiedenen Versuchen. Meist ist der Tonus vollständig aufgehoben, oder es sind, im Vergleich zur Normalseite, nur noch geringe Spuren vorhanden. In einzelnen Fällen bleibt etwas mehr Tonus zurück, wobei es dann zweifelhaft bleibt, ob die Dosis ungenügend war, oder ob der Triceps in diesem Falle seinen Tonus reflektorisch mehr aus anderen Quellen bezog. Stets aber war in allen Versuchen ein ausserordentlich deutlicher Tonusverlust des injizierten Triceps nachzuweisen.

Die Deutung der Versuche stösst nach den Ergebnissen der vorhergehenden Abschnitte auf keine Schwierigkeiten. Der Tonus des Skelettmuskels ist nach Bröndgeest reflektorisch bedingt. Sherrington vor allem hat betont, dass die hauptsächlichste Tonusquelle für einen einzelnen Muskel in den proprioceptiven Erregungen zu suchen ist, die aus diesem Muskel selbst stammen. Ausserdem kommen aber, genau wie bei der Enthirnungsstarre (siehe oben S. 178), von anderen Körperstellen ausgehende reflektorische Erregungen hinzu. Durch die verwendeten kleinen Novokaindosen werden die sensiblen proprioceptiven Nervenenden im Triceps gelähmt, ohne dass die Funktion der motorischen Nervenenden beeinträchtigt wird. Der Erfolg ist, dass der proprioceptive tonische Reflex vom Triceps auf den Triceps aufgehoben wird, und dass nur noch der Rest von Tonus überbleibt, welcher von anderen sensiblen Nerven ausgelöst wird, und welcher von Fall zu Fall an Stärke wechselt.

Der Schluss, dass der Tonus eines bestimmten Skelettmuskels eine Folge hauptsächlich der sensiblen Erregungen aus diesem Muskel selber sei, beruht bisher auf Versuchen mit Durchschneidung der Hinterwurzeln, wobei es natürlich niemals möglich gewesen ist, die proprio-

ceptiven Bahnen von einem einzelnen Muskel getrennt zu durchschneiden. Daher sind die hier geschilderten Experimente von besonderem Interesse, weil es in ihnen zum ersten Male gelungen ist, die Proprioceptoren eines einzelnen Muskels bei erhaltener Motilität zu lähmen und die Folgezustände festzustellen. Das Ergebnis ist über Erwarten deutlich ausgefallen und spricht für die Richtigkeit der Anschauung von Sherrington: der Tricepstonus ist hauptsächlich ein proprioceptiver Reflex vom Triceps selbst.

Durchschneidet man die Hinterwurzeln zu einem Vorderbein, so ist der Triceps in den ersten Tagen ganz schlaff bei erhaltener aktiver Beweglichkeit. Nach etwa einer Woche bekommt der Muskel aber wieder Tonus, der im Laufe der Zeit dann weiter zunimmt und durch tonische Reflexe aus anderen Körpergegenden bedingt ist. Bei diesem und ähnlichen Versuchen erhebt sich die Frage, ob der erste tonuslose Zustand des Muskels ausschliesslich durch die Durchtrennung der sensiblen Nerven oder durch den Schock der Operation bedingt ist, und ob andererseits der nach einiger Zeit wieder auftretende Tonus auf Abklingen des Schocks beruht oder darauf, dass die Zentren des betreffenden Muskels für die anderen afferenten Erregungen im Laufe der Zeit erregbarer werden. Es erhebt sich also hier dieselbe Frage, wie sie von Munk ¹⁾, Trendelenburg ²⁾ u. a. für die Folgen der Querdurchtrennung des Rückenmarkes erörtert worden ist. Der Ausfall der hier geschilderten Versuche spricht sicherlich dafür, dass die proprioceptiven Erregungen vom Muskel selbst in der Norm den Hauptanteil an dem Entstehen des Muskeltonus besitzen, dass nach ihrem Fortfall der Muskel ganz oder nahezu schlaff wird, und dass, wenn nach einer Hinterwurzel durchschneidung nach einiger Zeit wieder Muskeltonus auftritt, dieses auf einer zunehmenden Erregbarkeit der betreffenden motorischen Zentren für afferente Erregungen beruht. Denn man kann sich nicht vorstellen, dass nach der peripheren Lähmung der sensiblen Muskelnerven durch Novokain Schock im Zentrum auftritt.

Hierfür spricht auch, dass mit dem Abklingen der Novokainwirkung alsbald die Funktion sich wieder vollständig herstellt. Gewöhnlich dauert der oben geschilderte Symptomenkomplex 15—20 Minuten. Nach $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde sind Tonus und Bewegungen im injizierten Vorderbein wieder völlig normal.

Die bisherige Schilderung gilt im wesentlichen für den Triceps. Dasselbe Symptomenbild lässt sich aber, wenn auch nicht mit der-

1) H. Munk, Über das Verhalten der niederen Teile des Cerebrospinalsystems nach der Ausschaltung höherer Teile. Berl. Akad. Sitzungsber. 1909 (2), 1106.

2) W. Trendelenburg, Die Methode der reizlosen Ausschaltung am Gehirn und die Theorien der physiol. Hirnpathologie. Z. ges. exp. Med. Bd. 3 S. 328. 1914.

selben Deutlichkeit, am Gastrocnemius hervorrufen, wie ein Versuch zeigte, in welchem Tonusverlust des betreffenden Fussgelenkes bei passiver Beugung, Sohlenstand, Einknicken beim Laufen, Hinken und Sohlengang bei erhaltener aktiver Beweglichkeit beobachtet wurde. Doch ist nach den bisher gemachten Erfahrungen für Demonstrationen der Triceps vorzuziehen, bei welchem der geschilderte Erfolg mit grosser Regelmässigkeit eintritt, während am Hinterbein die anatomische Anordnung der Muskeln derartig ist, dass wahrscheinlich Tonusverluste eines einzelnen Muskels weniger schwere Symptome machen.

Nach Durchschneidung der Hinterwurzeln zu einem Vorderbein ist neben der Muskelschlaffheit die hervorstechendste Folgeerscheinung die Ataxie, welche sich in einem abnorm grossen Ausmaasse der Bewegungen äussert, so dass beim Laufen die Vorderpfote sehr weit nach oben und vorn, manchmal bis über das Ohr hinaus, gehoben wird. Nach Novokaininjektion in den Triceps tritt eine derartige Ataxie niemals auf. Es war deshalb zu untersuchen, ob, wenn man ausser dem Triceps noch einige andere wichtige Muskeln und Gelenke des Armes asensibel macht, dann Ataxie auftritt. Zu diesem Zwecke wurden in verschiedenen Kombinationen und insgesamt der Triceps, Biceps, Supraspinatus, Infraspinatus, Subscapularis sowie Schulter-, Ellbogen- und Handgelenk mit Novokain eingespritzt. Danach trat völlige Erschlaffung des Ellbogens, Erschlaffung der Schulterstrecker, unvollständige Erschlaffung der Schulterbeuger auf. Das betreffende Vorderbein konnte in Schulter und Ellbogen gut aktiv bewegt werden und nahm beim Stehen und Laufen ganz abnorme Stellungen an. Die oben erwähnten ausfahrenden ataktischen Bewegungen waren aber nicht zu beobachten. Ob das Auftreten derselben durch die erhaltene Sensibilität der übrigen, nicht eingespritzten Muskeln (oder der Haut?) verhindert wurde, ist ohne besondere Versuche nicht zu entscheiden.

Die in diesem Abschnitte beschriebenen Versuche haben gezeigt, dass durch Einspritzung kleiner Novokaindosen (durchschnittlich 1 ccm pro Kilogramm 1%iger Lösung) in den Triceps von Katzen bei völlig erhaltener aktiver Beweglichkeit Erschlaffung des Muskels, Tonusverlust und dadurch bedingte charakteristische Bewegungsstörungen auftreten, welche auf eine vorübergehende Lähmung der proprioceptiven Muskelnerven zurückgeführt werden müssen.

Da es demnach durch Novokaineinspritzung in den Muskel möglich ist, einen Zustand vorübergehend zustande zu bringen, der bisher beim Menschen nur durch die Förster'sche Operation (Hinterwurzeldurchschneidung) erreicht werden konnte, so erscheint es wünschenswert, dieses Verfahren auch klinisch zu verwenden, sei es zu diagnostischen

Zwecken, um festzustellen, ob eine vorhandene Muskelspannung durch proprioceptive Reflexe bedingt ist oder auf Kontraktur beruht, sei es bei orthopädischen Maassnahmen, wenn man einen Muskelspasmus vorübergehend aufheben will, was bisher nur durch tiefste Allgemein-narkose möglich war bzw. die Tenotomie nötig machte. Über die praktischen Ergebnisse dieses Verfahrens beim Menschen kann hoffentlich in einer folgenden Mitteilung berichtet werden ¹⁾).

IV. Die Wirkung des Novokains auf den tetanusstarren Skelettmuskel.

Nachdem sich in den bisher geschilderten Versuchen ergeben hatte, dass kleine Novokaindosen die proprioceptiven Muskelnerven lähmen, und dass es hierdurch sowohl beim normalen wie beim dezerebrierten Tier zu einer hochgradigen Muskeler schlaffung bei völlig unverändert erhaltener Motilität kommt, musste nunmehr untersucht werden, ob diese selbe Wirkung auch am tetanusstarren Muskel eintritt, und welcher Einfluss dadurch auf die Starre ausgeübt wird.

Im ganzen wurden bei elf Katzen, deren Gewicht von 0,6—3,7 kg schwankte, Dosen von 0,3—1 ccm einer $\frac{1}{4}$ %igen Lösung eines gut wirksamen Tetanustrockentoxins in den Muskelbauch des Triceps eingespritzt. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass sich die Starre anfangs ausschliesslich auf den injizierten Triceps beschränkt und erst sehr spät und in schwächerem Grade auf benachbarte Muskeln, den Biceps und die Schultermuskeln, übergreift. Die Starre begann, je nach der Grösse der Tiere und der Höhe der Dosis, nach 2—3 Tagen, nur einmal war (bei einem Tiere von 1,3 kg) bereits nach 24 Stunden der erste Anfang der Starre nachzuweisen. Wir haben dann die Tiere in wechselnden Zeiten nach dem Starrebeginn, bis zu 7 Tagen nachher, untersucht. Niemals kam es dabei zu allgemeinem Tetanus, nur in einem Falle befand sich das Tier gerade an der Grenze des Auftretens von allgemein gesteigerter Reflexerregbarkeit.

Die Starre entwickelte sich in der Weise, dass anfangs nur ein gesteigerter Widerstand gegen passive Beugung im Ellbogengelenk nachweisbar war, dass aber der Ellbogen bei Willkürbewegungen des Tieres und nach Kneifen der Pfote noch vollständig gebeugt werden konnte, wobei der vorher deutlich starre Muskel vorübergehend total erschlaffte; daran schloss sich dann ein Stadium, in welchem der Triceps bei derartigen Beugebewegungen nur noch teilweise, aber nicht mehr vollständig erschlaffte, und schliesslich erfolgte (nach 5 bis

1) Inzwischen hat sich herausgestellt, dass man in Fällen von spastischer Lähmung am Menschen durch Einspritzen von 1 %igem Novokain die Spasmen bei erhaltener aktiver Beweglichkeit aufheben oder hochgradig vermindern kann. (Klinik von Prof. Winkler.)

6 Tagen) weder spontan noch auf Pfotenknreifen eine Beugung des Ellbogens und eine Erschlaffung des Triceps. Daraus folgt, dass im Beginn der Starre der Triceps bei Beugebewegungen des Ellbogens noch durch reciproke Innervation (Sherrington) gehemmt werden kann, dass also die durch Sherrington gefundene Aufhebung der reciproken Hemmung durch Tetanustoxin ¹⁾ in den ersten Stadien der Starrentwicklung noch nicht vorhanden ist und sich erst allmählich ausbildet, also ein sekundärer Prozess ist, welcher erst später dazu kommt.

Die Starre war in allen unseren Fällen rein zentral bedingt und war nicht durch die von Gumprecht ²⁾ und von Fröhlich und H. Meyer ³⁾ beschriebene sekundäre Verkürzungskontraktur kompliziert. Sie schwand nach Durchschneidung des Plexus brachialis vollständig (in zwei Fällen nach zweitägiger Dauer der Starre, einmal nach 3 Tagen, zweimal nach 5 Tagen). In einem Versuche liess sie sich durch Einspritzung einer grossen Novokaindosis, welche die indirekte Erregbarkeit des Triceps vom Nerven aus vernichtete, vollständig aufheben.

Nach unseren Erfahrungen können wir daher die Methode der intramuskulären Impfung mit Tetanustoxin für das Studium der lokalen Muskelstarre durchaus empfehlen.

In einer ersten Versuchsreihe wurden die Katzen einseitig injiziert und darauf in sehr verschiedenen Stadien von eben beginnender bis zu hochgradiger Starre von mehrtägiger Dauer untersucht. Wir haben die Tiere nicht dezerebriert, weil die Enthirnungsstarre das Bild der Tetanusstarre sonst getrübt hätte. Sie wurden vielmehr dekapitiert. Man erhält dann ein sehr gutes Reflexpräparat ohne Enthirnungsstarre, bei welchem der Unterschied zwischen dem tetanusstarrten Triceps der einen und dem völlig schlaffen, aber reflektorisch gut erregbaren Triceps der anderen Seite ausserordentlich deutlich ist und sowohl durch den Widerstand gegen passive Beugung im Ellbogen wie durch die verschiedene Haltung der Vorderbeine bei symmetrischer Rückenlage des Tieres mit Schärfe festzustellen ist. Zur Gewinnung eines zahlenmässigen Ausdruckes bestimmten wir auch hier jedesmal den Winkel, bei welchem bei passiver Beugung im Ellbogen zuerst ein muskulärer Widerstand im Triceps fühlbar wurde. Dann wurde in den tetanusstarrten Triceps 1%ige Novokainlösung eingespritzt und

1) C. S. Sherrington, On reciprocal innervation of antagonistic muscles. 8. note. Proc. Roy. Soc. B. vol. 76 p. 269. 1905.

2) F. Gumprecht, Versuche über die physiol. Wirkungen des Tetanusgiftes im Organismus. Pflüger's Arch. Bd. 59 S. 105. 1894.

3) A. Fröhlich u. H. H. Meyer, Untersuchungen über den Tetanus. Schmiedeberg's Arch. Bd. 79 S. 55. 1915.

festgestellt, bei welchen Novokaindosen eine teilweise und eine vollständige Lösung der Starre erfolgte. Meist wurde zur Kontrolle auf der normalen Seite die gleiche Menge 0,9%ige Kochsalzlösung injiziert, die stets ohne jede Wirkung blieb.

Zur Prüfung der reflektorischen Erregbarkeit des Triceps benutzen wir entweder den gekreuzten Streckreflex auf Kneifen der Pfote des gegenseitigen Vorderbeines, meist aber den hierfür sehr geeigneten, auf S. 173 beschriebenen „Tricepsreflex“ auf Beklopfen des Endgliedes des zu prüfenden Vorderbeines, worauf eine Streckung des Ellbogens erfolgt, die durch Tricepskontraktion bedingt ist, welche sich meist durch Betasten des Triceps durch die Haut hindurch als solche direkt fühlen lässt.

Nach vollständiger Lösung der Starre wurde beiderseits der Plexus brachialis freigelegt, der Triceps von Haut entblösst und der Schwellenwert für die indirekte faradische Erregbarkeit des Triceps und für die direkte Erregbarkeit in Kronecker-Einheiten festgestellt.

Die folgenden Protokolle mögen als Beispiele für das Verhalten bei beginnender und bei sehr hochgradiger Tetanusstarre dienen:

Versuch IX. Kätzchen von 1 kg.

18. Nov. 11^h vorm. Injektion von 0,35 ccm $\frac{1}{4}$ %iger Tetanustoxinlösung in den rechten Triceps.
19. „ Noch keine Starre mit Sicherheit nachzuweisen.
20. „ 9^{1/2}h. Deutliche Starre im rechten Triceps. Widerstand im Ellbogen bei etwa 90°. Streckstand des rechten Vorderbeines, wenn das Tier frei in der Luft gehalten wird. Das Bein kann aber aktiv ziemlich vollständig gebeugt werden. Das Tier läuft gut.
20. „ 10^h. Äthernarkose, Tracheotomie, Vagi durchtrennt, Karotiden abgebunden. Dekapitieren nach Sherrington. Danach Äther abgestellt. Tonische Starre im rechten Ellbogen deutlich. Widerstand bei etwa 70–45°.
20. „ 11^h 15'. Lebhaftere Reflexe des Hintertieres (Patellarreflexe, Kratzreflex, Laufbewegungen). Linkes Vorderbein in Rückenlage vollständig gebeugt, ohne Tonus. Am rechten Vorderbein steht der Unterarm senkrecht nach oben, Ellbogen 135°, deutliche Starre des Triceps. An beiden Vorderbeinen lebhaftere gleichseitige Beugreflexe.
20. „ 11^h 30'. $\frac{1}{2}$ ccm 1%iges Novokain in den rechten Triceps, $\frac{1}{2}$ ccm phys. NaCl-Lösung in den linken Triceps injiziert.
20. „ 11^h 35'. Stellungsunterschied der beiden Vorderbeine noch deutlich. Widerstand gegen passive Beugung im rechten Ellbogen etwas vermindert.
20. „ 11^h 37'. $\frac{1}{2}$ ccm 1%iges Novokain in den rechten, $\frac{1}{2}$ ccm NaCl in den linken Triceps.
20. „ 11^h 42'. Stellungsunterschied beider Vorderbeine verschwunden. Bei passiver Beugung noch ein etwas grösserer Widerstand im rechten Ellbogen als im linken.
20. „ 11^h 45'. $\frac{1}{2}$ ccm 1%iges Novokain in den rechten, $\frac{1}{2}$ ccm NaCl in den linken Triceps.
20. „ 11^h 50'. In Ruhe kein Stellungsunterschied und kein Widerstandsunterschied im rechten und linken Ellbogen. Auf Kneifen beider

- Vorderpfoten rechter Ellbogen etwas mehr gestreckt als links, aber kein stärkerer Widerstand rechts als links. Tricepsreflex beiderseits deutlich. Nach einer Minute Stellungsunterschied verschwunden.
20. Nov. 11^h 55'. $\frac{1}{4}$ ccm 1%iges Novokain rechts, $\frac{1}{4}$ ccm NaCl links in den Triceps.
20. „ 12^h. Stellungsunterschied völlig geschwunden. Kein Widerstandsunterschied gegen passives Beugen beider Ellbogen, auch nicht nach Pfotenkneifen. Tricepsreflex beiderseits deutlich.

Präparation des Plexus brachialis und Freilegung des Triceps beiderseits. Faradische Reizung, zwei Akkumulatoren, kein Extrawiderstand im sek. Kreis.

Erregbarkeit: indirekt links 400 Kr., rechts 600 Kr.,
 „ direkt „ 800 „ „ 1750 „

Danach Tricepsreflex beiderseits noch deutlich vorhanden, verschwindet auf Durchtrennung des Plexus.

Ergebnis: Die 2 Tage nach intramuskulärer Toxineinspritzung deutlich ausgesprochene lokale Starre des Triceps ist nach dem Dekapitieren unverändert erhalten. Sie nimmt nach Einspritzung von $\frac{1}{2}$ ccm 1%igem Novokain wenig, nach 1 ccm fast völlig ab und ist nach $1\frac{3}{4}$ ccm total aufgehoben. Dabei lässt sich aber der Muskel im Tricepsreflex noch unverändert gut vom Zentrum aus erregen, die indirekte und direkte faradische Erregbarkeit sind noch gut erhalten (wenig herabgesetzt).

Versuch X. Katze 1,9 kg.

18. Nov. 11^h vorm. 0,35 ccm $\frac{1}{4}$ %iges Tetanustoxin in den rechten Triceps.
19. „ Keine Starre.
20. „ Starre im rechten Triceps wird deutlich.
21. „ Starre stärker.
22. „ Sehr starke Starre im rechten Triceps. Starker Widerstand bei 90°. Kann noch gut springen und klettern, setzt aber die rechte Vorderpfote manchmal mit dem Rücken auf.
23. „ Sehr kräftige Starre des rechten Ellbogens, nicht im Fussgelenk, dagegen wahrscheinlich etwas in der Schulter, nicht im Biceps. Läuft und klettert unter Mitbenutzung des rechten Vorderbeins, welches dabei noch bis auf 90° gebeugt werden kann. Bei Kopfsenken in Fussstellung kann der rechte Ellbogen selbst bis auf 70° gebeugt werden. Sonst ist der Widerstand des Ellbogens aber bei 135°. Starre ausserordentlich kräftig. Kein allgemeiner Tetanus, keine Steigerung der Reflexerregbarkeit.
23. „ 10^h. Dekapitieren in Äthernarkose, die danach abgestellt wird. Sofort danach beiderseits gute Tricepsreflexe. Widerstand im rechten Ellbogen bei 80°.
23. „ 10^h 31'. 1 ccm 1%iges Novokain rechts, 1 ccm Ringer links in den Triceps¹⁾.
23. „ 10^h 36'. Starre nur wenig vermindert, Widerstand bei 50°. Tricepsreflex beiderseits gut.
23. „ 10^h 38'. 1 ccm 1%iges Novokain rechts, 1 ccm Ringer links in den Triceps.

1) Die Dosis wurde doppelt so gross genommen als im vorigen Versuch, weil das Tier etwa doppelt so schwer war.

23. Nov. 10^h 44'. Starre hat deutlich abgenommen, ist aber nicht völlig geschwunden. Widerstand bei 40—45°. Tricepsreflex deutlich. Die Starre ist zum grösseren Teil geschwunden, aber ein zweifelloser Rest ist noch vorhanden.
23. „ 10^h 46'. 1 ccm 1%iges Novokain rechts, 1 ccm Ringer links in den Triceps.
23. „ 10^h 53'. Starre gering, aber doch noch etwas vorhanden. Geringer Widerstand bei etwa 30°. Tricepsreflex rechts sehr deutlich, stärker als links. In Rückenlage ist der rechte Ellbogen nur wenig mehr gestreckt als der linke.
23. „ 10^h 58'. 1 ccm 1%iges Novokain rechts, 1 ccm Ringer links in den Triceps.
23. „ 11^h 8'. Starre rechts vollständig geschwunden. Kein Stellungsunterschied in Rückenlage, kein Widerstandsunterschied im rechten und linken Ellbogen. Tricepsreflex links deutlich; rechts erfolgt dagegen keine Bewegung im Triceps, nur in der Schulter.
- Beiderseits Freilegung des Plexus brachialis und des Triceps.
- Faradische Erregbarkeit: indirekt links 100—150 Kr.,
rechts unerregbar (2000 Kr. unsichere Reaktion),
direkt links 900 Kr., rechts 1500 Kr.

Ergebnis: Die Starre des Triceps beginnt 2 Tage nach der Toxininjektion und ist nach 5 Tagen sehr stark ausgebildet. Sie bleibt nach dem Dekapitieren erhalten. Nach 1 ccm 1%igem Novokain wird sie wenig, nach 2 und 3 ccm dagegen sehr beträchtlich und bis auf einen kleinen Rest vermindert. Dabei ist die reflektorische Erregbarkeit des Triceps vom Zentrum aus noch unvermindert erhalten. Erst auf 4 ccm schwindet die Starre vollständig, die reflektorische Erregbarkeit und die indirekte faradische Erregbarkeit vom Nerven aus sind dann erloschen, die direkte Muskeleerregbarkeit dagegen erhalten.

Die übrigen Versuche führten zu dem gleichen Ergebnis. Sie sind hier in Tabellenform zusammengestellt.

Nr.	Gewicht kg	Novokain- dosis ccm	Dosis pro kg ccm	Indirekte Er- regbarkeit		Direkte Erreg- barkeit		Starre schwindet
				Novokain- seite	Normal- seite	Novokain- seite	Normal- seite	
4	0,60	1 ³ / ₄	2,9	500	250	2000	1000	fast völlig
7	1,25	1 ¹ / ₂	1,2	70	50	2250	1750	total
24	3,6	3	0,8	15	25	1000	1000	fast völlig
29	1,3	1	0,8	50	50	400	500	total
30	3,4	4	1,2	20	20	400	400	„
31	2,7	5	1,85	10	20	200	300	„

Die Versuche 4 und 7 dieser Tabelle sind genau in der gleichen Weise angestellt wie die oben ausführlich als Protokolle wiedergegebenen Versuche 9 und 10. In den übrigen Versuchen 24—31 war das Tetanus-

toxin beiderseits in den Triceps injiziert; nach Entwicklung der Starre wurde dekapitiert und darauf Novokain nur an einer Seite eingespritzt (an der anderen Seite wurden die Hinterwurzeln durchschnitten), so dass am Schlusse die faradische Erregbarkeit mit und ohne Novokain an zwei Muskeln verglichen werden konnte, welche beide unter dem Einflusse von Tetanustoxin gestanden hatten. Gerade in diesen letzteren vier Versuchen ist nun durch Novokain Dosen, welche die Starre dreimal total und einmal fast völlig zum Verschwinden brachten, wobei stets die Erregbarkeit des Muskels vom Zentrum aus unbeeinträchtigt blieb, die indirekte faradische Erregbarkeit des Triceps vom Nerven aus quantitativ unvermindert geblieben. Diese Versuche sind also gerade besonders beweisend. In den Versuchen 4—10, in welchen das Toxin nur einseitig injiziert worden war, fand sich auf der Seite der Tetanusstarre nach Injektion kleiner Novokain Dosen meist eine etwas, wenn auch nur unbedeutend geringere indirekte und direkte Erregbarkeit als auf der Normalseite. Hierdurch wird es wahrscheinlich, dass diese leichte Verminderung der Erregbarkeit nicht auf Kosten des Novokains, sondern des Tetanustoxins zu setzen ist, besonders da durch Gumprecht gezeigt wurde, dass bei längerer Dauer der Tetanusstarre die Erregbarkeit des Muskels durch den elektrischen Strom allmählich abnimmt.

Diese Versuche zeigen also übereinstimmend, dass es durch die verwendeten kleinen Novokain Dosen gerade so wie bei der Enthirnungsstarre so auch bei der Tetanusstarre gelingt, die Dauerkontraktion des Muskels entweder total oder in anderen Versuchen bis auf einen kleinen unbedeutenden Rest zum Verschwinden zu bringen, ohne die reflektorische Erregbarkeit vom Zentrum aus zu beeinträchtigen, und ohne die indirekte faradische Erregbarkeit vom Nerven aus wesentlich zu vermindern. Letztere kann vielmehr quantitativ unverändert bleiben.

Damit ist der tatsächliche Befund, den E. Meyer und Weiler am Biceps des Menschen erhoben haben, vollinhaltlich beim Tiere bestätigt worden.

Nachdem sich herausgestellt hatte, dass man die lokale tetanische Muskelstarre beim dekapitierten Tiere durch kleine Novokain Dosen lösen kann, welche den Muskel und den motorischen Nerven nicht lähmen, musste nunmehr geprüft werden, ob dasselbe auch beim intakten Tiere mit erhaltenem Gehirn gelingt. Es ergab sich, dass dieses tatsächlich der Fall ist.

Zwei Versuchsprotokolle mögen als Beispiel dienen.

Versuch XXIX. Katze 1,28 kg.

14. Jan. 1919 5¹/₂ h. Einspritzung von je 0,4 ccm 1/4%iger Tetanustoxinlösung beiderseits in den Triceps.
16. „ Beginnende Starre des rechten Triceps, links noch keine Starre.
17. „ Beiderseits Starre im Triceps. Bei Rückenlage des Tieres Ellbogen links 90°, rechts 170°.
17. „ 4^h 57'. 1 ccm 1%iges Novokain in den rechten Triceps.
17. „ 5^h. In Rückenlage linker Ellbogen 90°, rechter Ellbogen 45° (?). Starkes Einknicken beim Laufen im rechten Ellbogen. Kurz darauf Starre vollständig geschwunden. Sohlengang rechts. Bei Druck auf das linke Schulterblatt beim stehenden Tiere fühlt man einen kräftigen Widerstand, bei Druck auf das rechte Schulterblatt dagegen keinen Widerstand, und das Tier knickt ein. Wird das Tier an Kopf und Becken gehalten und mit einem Vorderbein auf den Tisch gestellt, so kann es auf dem linken Vorderbein stehen, auf dem rechten dagegen nicht und knickt sofort ein. Sehr starkes Hinken mit dem rechten Vorderbein beim Laufen. — Der rechte Ellbogen kann aber aktiv völlig gestreckt werden.
17. „ 5^h 7'. Läuft schnell durch das Zimmer unter starkem Hinken mit dem rechten Vorderbein. Rechter Triceps völlig schlaff. Beim Kneifen der linken Pfote wird der rechte Ellbogen völlig gestreckt.
17. „ 5^h 15'. Tonus im rechten Triceps kehrt allmählich zurück. Hinkt nicht mehr. Kein Sohlengang. In Rückenlage beide Ellbogen 90°.
17. „ 5^h 30'. Starre im rechten Ellbogen rechts wieder stärker als links.

Versuch XXX. Katze 3,4 kg.

20. Jan. 1919 2¹/₂ h. Injektion von je 1 ccm 1/4%igem Tetanustoxin beiderseits in den Triceps.
23. „ Beginnende Starre im rechten Triceps.
24. „ Beiderseits Starre im Triceps.
27. „ Sehr deutliche Starre beiderseits (ca. 110—135°).
27. „ 3^h 44'. 5 ccm 1%iges Novokain (1,5 ccm pro Kilogramm) in den rechten Triceps.
27. „ 3^h 46'. Einknicken mit dem rechten Vorderbein beim Laufen. Rechter Ellbogen passiv völlig beugbar, was vorher nicht möglich war. Sohlengang des rechten Vorderbeines.
27. „ 3^h 50'. Tonus des rechten Triceps völlig geschwunden. Kann auf dem rechten Vorderbeine nicht mehr stehen und knickt sofort ein. Stärkstes Hinken. Tritt beim Laufen mit dem rechten Vorderbein bis zum Ellbogen auf. Aktive Streckung des rechten Ellbogens deutlich vorhanden.
27. „ 4^h 10'. Starre des rechten Triceps beginnt zurückzukehren.
27. „ 5^h 45'. Rechter Ellbogen 135°, starke Starre des rechten Triceps.

Diese beiden Versuche zeigen, dass Einspritzen von kleinen Novokaindosen (0,8—1,5 ccm 1%ige Lösung pro Kilogramm) in den tetanusstarrten Triceps diesen in genau derselben Weise zur Erschlaffung bringt, wie das beim Triceps normaler Katzen der Fall ist und oben S. 183 eingehend geschildert wurde. Auch die Bewegungsstörungen sind genau die gleichen wie bei normalen Tieren.

Das Ergebnis sämtlicher derartiger Versuche ist in nachstehender Tabelle zusammengefasst.

Nr.	Dauer der Starre Tage	Gewicht der Tiere kg	Novokaindosis ccm		Erschlaffung des Triceps
			total	pro kg	
24	2	3,6	2	0,55	völlig
25	2	3,7	2	0,54	etwas
—	—	—	3	0,8	deutlich
—	3	—	3	0,8	„
29	2	1,3	1	0,8	völlig
30	5	3,4	5	1,5	„
31	1	2,7	4	1,5	„

Man sieht, dass bei vier Tieren die verwendeten kleinen Novokaindosen zu völliger Erschlaffung des in Tetanusstarre befindlichen Triceps führten, während bei einem Tiere die Erschlaffung deutlich, aber nicht total war. Auch hierin verhält sich der also tetanisch starre Muskel wie der normale Muskel.

Da nun in den vorhergehenden Abschnitten gezeigt werden konnte, dass die verwendeten kleinen Novokaindosen den Muskel und den motorischen Nerven intakt lassen, dagegen die proprioceptiven sensiblen Nervenenden im Muskel lähmen, und dass hierauf die am normalen Skelettmuskel beobachteten Novokainwirkungen beruhen, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass auch die Lösung der lokalen Muskelstarre beim Tetanus durch Novokain auf der peripheren Lähmung sensibler Muskelnerven beruht.

Wenn dieser Schluss richtig ist, dann würde sich daraus weiter ergeben, dass die lokale Muskelstarre beim Tetanus ausgelöst und unterhalten wird durch sensible Erregungen, welche grösstenteils in den starren Muskeln selbst ihren Ursprung nehmen, und welche nur deshalb zu der abnorm starken Muskelstarre führen, weil durch das Tetanusgift das Zentrum in einen Zustand von Übererregbarkeit versetzt worden ist. (Denn die Annahme, dass das Tetanusgift die sensiblen Nervenenden im Muskel direkt erregt, darf als widerlegt angesehen werden¹⁾.)

Um diese Folgerung auf ihre Richtigkeit zu prüfen, war es nötig, den Einfluss der Durchschneidung der Hinterwurzeln auf die lokale Tetanusstarre zu untersuchen und am selben Tier den Erfolg der Hinterwurzel-durchschneidung mit dem der Novokaineinspritzung zu vergleichen.

1) C. Brunner, Deutsche med. Wochenschr. 1894, S. 100. — F. Gumprecht, Deutsche med. Wochenschr. 1894, S. 546 und Pflüger's Arch. Bd. 59 S. 105. 1894. — H. Meyer und F. Ransom, Schmiedeberg's Arch. Bd. 49 S. 369. 1903.

Um einen guten Vergleich zu ermöglichen, wurde zunächst bei vier Katzen beiderseits Toxin in den Triceps eingespritzt und nach Entwicklung einer guten Tetanusstarre an beiden Vorderbeinen die zugehörigen Hinterwurzeln auf einer Seite durchschnitten. Darauf wurden die Tiere dekapitiert und in der üblichen Weise untersucht. Als Beispiel diene folgendes Protokoll:

Versuch XXX. Katze 3,4 kg.

20. Jan. 1919 2 $\frac{1}{2}$ h. Injektion von je 1 ccm $\frac{1}{4}$ oigem Tetanustoxin in den rechten und linken Triceps.
23. „ Beginnende Starre im rechten Triceps.
24. „ Starre beiderseits im Triceps.
25. „ Deutliche, aber noch nicht maximale Starre der beiden Triceps. Beide Ellbogen können auf Pfotenkneifen noch völlig gebeugt werden. Ellbogen rechts 110°, links 70°.
27. „ Sehr deutliche Starre beiderseits (110—135°). Linkes Vorderbein kann nicht mehr ganz gebeugt werden (bis etwa 70°). Rechtes Vorderbein kann noch nahezu gebeugt werden. Prüfung der Novokainwirkung am intakten Tier siehe oben S. 193.
28. „ Starre beiderseits sehr kräftig, links 135°, rechts 90°. Links ist aktive Beugung nur bis 70—90°, rechts bis 30° möglich. Beide Ellbogen können aktiv völlig gestreckt werden. Noch keine allgemein gesteigerte Reflexerregbarkeit.
28. „ 9 $\frac{1}{2}$ 30'. Äthernarkose. Karotiden abgebunden, Vagi durchtrennt. Auf der linken Seite werden die Hinterwurzeln von C₅ bis Th₂ unter Schonung der Vorderwurzeln durchtrennt und die Wunde geschlossen. Sofort danach in mitteltiefer Äthernarkose starke Starre im rechten Triceps, während der linke Triceps völlig schlaff ist. Darauf Dekapitieren. Äthernarkose abgestellt. Danach lebhafte Reflexe des Hintertieres. Gute Starre im rechten Triceps (90°), während die anderen Muskeln des rechten Vorderbeines tonuslos sind. Linker Triceps ganz schlaff.
28. „ 10 $\frac{1}{2}$ 15'. Ende der Operation.
28. „ 10 $\frac{1}{2}$ 35'. Gute Starre des rechten Triceps, linkes Vorderbein ganz schlaff. Lebhafte Reflexe des Hintertieres.
28. „ 11 $\frac{1}{2}$ 20'. Dasselbe. Passive Bewegungen des rechten Ellbogens lösen lebhafte Bewegungen der Hinterbeine aus.
28. „ 11 $\frac{1}{2}$ 30'. 4 ccm 1oiges Novokain in den rechten Triceps (1,2 ccm pro Kilogramm).
28. „ 11 $\frac{1}{2}$ 35'. Starre des rechten Triceps fast völlig geschwunden.
28. „ 11 $\frac{1}{2}$ 37'. Starre des rechten Triceps völlig geschwunden. Wird das Tier am Hinterkörper kräftig angepackt und hin und her bewegt, so kehrt der Tonus des rechten Triceps vorübergehend etwas zurück. Passive Bewegungen des rechten Ellbogens lösen jetzt keine Reflexe auf das Hintertier mehr aus.

Präparation beiderseits des Plexus brachialis und Freilegung des Triceps. Induktorium mit einem Akkumulator.

Faradische Erregbarkeit des Triceps:

Indirekt: links 20 Kr., rechts 20 Kr.,

Direkt: „ 400 „ „ 400 „

28. „ 12 $\frac{1}{2}$ 05'. Starre im rechten Triceps kehrt zurück. Linker Triceps völlig schlaff.
28. „ 2 $\frac{1}{2}$ 07'. Sehr schöne Starre im rechten Ellbogen, über 90°. Bei passiven Bewegungen desselben lebhafte Bewegungen der Hinter-

beine. Linker Triceps völlig schlaff. Das Tier ist gegen Ende des Versuches an der Grenze der allgemeinen Reflexsteigerung.

28. Jan. 2^h 40'. Nach Durchschneidung des rechten Plexus brachialis rechtes Vorderbein völlig schlaff.
28. „ 2^h 45'. Trachea abgeklemmt. Bei den Erstickungskrämpfen erfolgt maximale Streckung des linken Ellbogens durch Kontraktion des desensibilisierten linken Triceps.

Sektion: Links Hinterwurzeln von C₅ bis Th₂ völlig durchtrennt, alle Vorderwurzeln intakt.

Die übrigen drei Versuche hatten genau das gleiche Ergebnis. Sie wurden 1, 2 und 4 Tage nach dem ersten Auftreten der lokalen Muskelstarre angestellt.

Hieraus ergibt sich also, dass Durchschneidung der Hinterwurzeln nach dem Eintritt der Muskelstarre dieselbe aufhebt, und dass der Muskel dann auch nach dem Dekapitieren schlaff bleibt. Injiziert man dann in den tetanusstarken Muskel der Normalseite eine kleine Novokaindosis, so erschlafft auch dieser Muskel. Diese Erschlaffung war in drei unserer Versuche (Nr. 29, 30 und 31) total, so dass der Triceps an beiden Seiten gleich schlaff war. In einem Versuche (Nr. 24) blieb nach Novokain noch eine Spur von Tonus zurück, so dass der Triceps auf der Seite der Hinterwurzeldurchschneidung schlaffer war als auf der Novokainseite.

Diese Versuche zeigen, dass die lokale Muskelstarre nach Tetanusvergiftung sowohl durch kleine Novokaindosen wie durch Hinterwurzeldurchschneidung aufgehoben wird, und stützen die Schlussfolgerung, dass die Wirkung kleiner Novokaindosen bei der Tetanusstarre auf der Lähmung der sensiblen Muskelnerven und dem dadurch bedingten Fortfall proprioceptiver Erregungen beruht, welche die lokale Muskelstarre reflektorisch unterhalten.

Gegen die Versuche mit Hinterwurzeldurchschneidung bleibt der Einwand übrig, dass durch diese Operation ein so grosser Schock gesetzt werde, dass hierdurch die Erschlaffung des tetanischen Muskels vorgetäuscht wird. Dieser Einwand war zu der Zeit, als Brunner und Gumprecht ihre grundlegenden Versuche ausführten, berechtigt, hat aber bei der jetzigen Art des Vorgehens einen grossen Teil seiner Bedeutung verloren. Jeder, der viel an dekapitierten Tieren experimentiert, weiss, wie auffallend gering an derartigen Präparaten die Schockerscheinungen selbst nach den schwersten Eingriffen am Zentralnervensystem sind. Hochgradiger Schock wird schon dadurch ausgeschlossen, dass die lokale Starre im Vorderbein der anderen Körperseite so kräftig nach der Wurzeldurchschneidung bleibt, und dass auch die Reflexe hier nicht abgeschwächt sind. Wenn aber das Tetanustoxin die lokale Muskelstarre durch alleinige direkte Einwirkung auf das Rückenmark hervorriefe, ohne dass sensible Erregungen von der

Peripherie dazukämen, und wenn die Tricepserschaffung nach Hinterwurzeldurchschneidung allein durch den Schock der Operation hervorgerufen würde, so müsste es bei derartigen Tieren unmöglich sein, vom Zentrum aus durch direkte zentrale Erregungsmittel tonische Muskelkontraktionen hervorzurufen. Das ist nun aber wohl möglich. Bei der Erstickung erfolgt jedesmal kräftige tonische Kontraktion des desensibilisierten Triceps, deren Angriffspunkt bekanntlich im Rückenmark liegt (Versuch Nr. 24, 30 und 31). Ausserdem liessen sich in Versuch Nr. 24 lebhaft reflektorische Kontraktionen des betreffenden Triceps von anderen Körperstellen aus auslösen. Der Einwand, dass die Resultate der Hinterwurzeldurchschneidung durch Schock wesentlich getrübt seien, kann daher vernachlässigt werden.

Um aber ganz sicher zu gehen, wurde in einem weiteren Versuche zuerst die einseitige Hinterwurzeldurchschneidung und erst 10 Tage später die intramuskuläre Tetanustoxin-Impfung vorgenommen. Im Gegensatz zu früheren Experimenten wurde das Gift an beiden Vorderbeinen injiziert, weil man nur dann Gelegenheit hat, am gleichen Tier die Tetanusstarre des normalen und desensibilisierten Muskels zu vergleichen. Den Erfolg ersieht man aus nachstehendem Protokoll.

Versuch XXXIII. Kätzchen 0,9 kg.

21. Jan. 1919. $\frac{1}{4}$ mg Atropin. Äther-Chloroformnarkose. An der rechten Seite werden die Hinterwurzeln von C₇, C₈, Th₁ und Th₂ durchschnitten, Vorderwurzeln intakt.
22. „ Rechtes Vorderbein schlaff, aktiv beweglich. Ausgesprochene Ataxie mit weitem Ausfahren nach vorn beim Laufen. Radiale Zehe sensibel, entsprechend der nicht durchschnittenen Hinterwurzel C₆¹⁾.
23. „ Rechtes Vorderbein noch schlaff, bekommt aber doch gelegentlich schon wieder etwas Tonus in Schulter und Ellbogen. Aktive Beweglichkeit sehr gut. Sehr starke Ataxie.
27. „ Kann auf dem rechten Vorderbein allein etwas stehen, knickt aber deutlich ein. Strecktonus im rechten Ellbogen sehr gering, aber doch manchmal deutlich. Aktive Beugung und Streckung des rechten Ellbogens sehr deutlich. Läuft auf vier Pfoten. Starke Ataxie.
28. „ Tonus im rechten Vorderbein sehr wechselnd, manchmal in Schulter und Ellbogen deutlich vorhanden, manchmal vollständig fehlend.
31. „ Klettert unter starken Mitbewegungen des rechten Vorderbeines bis auf die Schulter. Rechtes Vorderbein noch immer schlaff, wird aber manchmal sehr deutlich tonisch innerviert. Besonders lässt sich dieses durch bestimmte Kopfstellungen hervorrufen.
1. Febr. 0,3 ccm $\frac{1}{4}$ % iges Tetanustoxin in den rechten und den linken Triceps.
3. „ Im linken Triceps deutlich beginnende Starre, Ellbogen kann noch aktiv gebeugt werden. — Der rechte Ellbogen ist schlaffer

1) C. S. Sherrington, Transact. Roy. Soc. B. vol. 184 p. 685. London 1893.

als der linke, manchmal ganz schlaff, manchmal hat er deutlichen Tonus, wie auch vor der Toxineinspritzung.

5. Febr. Sehr gute aktive Beweglichkeit des rechten Vorderbeines, Sohlengang. Starre im linken Ellbogen sehr deutlich. — Auf dem rechten Vorderbein kann die Katze nicht stehen, sondern knickt sofort im Ellbogen ein. Der rechte Triceps ist viel schlaffer als der linke, hat aber manchmal, nicht immer, deutlichen Tonus. Wenn aber das rechte Vorderbein schlaff ist, ist keine Spur von Starre im rechten Ellbogen fühlbar. Zustand also wie vor der Toxininjektion. Aktive Beweglichkeit des rechten Ellbogens vortrefflich.
6. „ Deutliche Starre des linken Triceps. Starre 90°. — Sehr schöne aktive Beweglichkeit des rechten Vorderbeines mit starker Ataxie. Im rechten Vorderbein sicher keine Starre. Tier kann nicht auf dem rechten Vorderbein allein stehen. Rechter Ellbogen bekommt bei willkürlicher Streckung schönen Tonus.
6. „ 10^h 18'. Injektion von 1 ccm 1% igem Novokain in den rechten Triceps.
6. „ 10^h 25'. Zustand ganz ungeändert. Rechter Ellbogen aktiv beweglich, gut streckbar, bekommt dabei deutlichen Tonus, sonst Triceps aber ganz schlaff. Tier kann nicht auf dem rechten Vorderbein stehen. Klettert gut auf die Schulter.
6. „ 10^h 30'. Dasselbe. Durch die verwendete Novokaindosis ist also der Zustand des desensibilisierten rechten Triceps nicht verändert.
7. „ Zustand unverändert.
8. „ Dasselbe. Starre des linken Ellbogens 90°. Keine Starre im rechten Triceps. Das Tier kann auf dem rechten Vorderbein allein nicht stehen und knickt sofort ein, Sohlengang, Ataxie. Tonus des rechten Triceps sehr wechselnd, manchmal deutlich vorhanden, manchmal völlig fehlend.
8. „ 9^h 50'. In Äthernarkose dekapitiert. Äther abgestellt.
8. „ 10^h 10'. Sehr deutliche Starre im linken Triceps (90°). Keine Spur von Starre im rechten Ellbogen.
8. „ 11^h 10'. Andauernd derselbe Zustand. Sehr deutliche Starre im linken Triceps, keine Spur von Starre im rechten Triceps.
8. „ 11^h 21'. Erstickung. Dabei prächtige steife Streckung des rechten Ellbogens durch Tricepskontraktion. Danach wieder künstliche Atmung. Starre links 90°, rechts Null.

Darauf werden, da nach Sherrington¹⁾ die proprioceptiven sensiblen Muskelnerven jeweils denselben Weg nehmen und in dasselbe Rückenmarkssegment eintreten wie die afferenten motorischen Nerven, die Vorderwurzeln nach Herausnahme des Rückenmarkes faradisch gereizt und der Effekt auf den blossgelegten Triceps beobachtet. Wirkungslos ist die Reizung von C₄, C₅, C₆, C₇ (vielleicht eine minimale Spur wirksam?) und Th₂. Kontraktion des Triceps erfolgt bei Reizung von C₈ (sehr stark) und von Th₁ (deutlich).

Also ist durch die vorgenommene Hinterwurzel durchschneidung C₇—Th₂ der Triceps vollständig desensibilisiert gewesen.

1) C. S. Sherrington: Expts. in examination of the peripheral distribution of the fibres of the posterior roots of some spinal nerves. Trans. Roy. Soc. B. vol. 184 p. 641. London 1893.

Ergebnis: Nach einseitiger Hinterwurzel durchschneidung (C_7 bis Th_2) tritt an dem zugehörigen Vorderbein Tonusverlust und Ataxie bei ungestörter aktiver Beweglichkeit ein. Das Tier kann auf dem Beine dauernd nicht allein stehen, wenn auch vorübergehend deutlicher Tonus im Ellbogen fühlbar ist. Nach beiderseitiger Einspritzung von Tetanustoxin in den Triceps beginnt auf der Normalseite nach 2 Tagen die lokale Starre, die in 6 Tagen allmählich an Stärke zunimmt. An der desensibilisierten Seite ist keine Tetanusstarre nachweisbar. Das Tier kann nicht einmal auf diesem Beine allein stehen, der Zustand des Triceps ändert sich während der Beobachtungsdauer nicht nachweislich. Einspritzung einer kleinen Novokaindosis ist auf der desensibilisierten Seite (5 Tage nach der Toxininjektion) ohne jede Wirkung auf den Triceps. Nach dem Dekapitieren zeigt der Triceps der Normalseite deutliche Tetanusstarre, während der Triceps auf der desensibilisierten Seite keine Spur von Starre zeigt, aber bei der Erstickung mit kräftiger Kontraktion reagiert.

Dieser Versuch zeigt auf das deutlichste, dass auch, wenn man den Schock der (einseitigen) Hinterwurzel durchschneidung abklingen lässt und nun auf beiden Seiten gleiche Dosen von Tetanustoxin intramuskulär einspritzt, auf der Normalseite Starre eintritt, während sie innerhalb der Beobachtungszeit auf der desensibilisierten Seite ausbleibt.

Hieraus folgt, dass die tetanische Muskelstarre ganz oder wenigstens grösstenteils ausgelöst wird durch afferente Erregungen, die in das (durch das Tetanustoxin in den Zustand der Übererregbarkeit versetzte) Zentralnervensystem einströmen.

Durch Hinterwurzel durchschneidung werden sämtliche sensiblen Impulse, die von einem Körperabschnitte ausgehen, ausgeschaltet. Durch intramuskuläre Novokaineinspritzung werden nur die proprioceptiven Muskelnerven vorübergehend (und ohne dass die Möglichkeit von Schock besteht) gelähmt. Da auch hiernach (bei unveränderter zentraler und peripherer Motilität) die Starre ganz oder grösstenteils schwindet, so folgt, dass auch die Tetanusstarre, solange sie lokalisiert bleibt und nicht mit allgemeiner Reflexsteigerung gepaart geht, überwiegend unterhalten wird durch afferente proprioceptive Impulse, welche von den starren Muskeln selbst ausgehen. Wir haben also hier grundsätzlich denselben Vorgang wie beim Entstehen des normalen Muskeltonus und der Enthirnungsstarre, nur dass der Zustand des Zentralorganes örtlich durch das Gift verändert ist¹⁾.

1) Im Zustande hochgradiger lokaler Tetanusstarre kann man durch passive Bewegungen des starren Gliedes häufig sehr deutliche „proprioceptive“ Reflexe auf die anderen Gliedmaassen — Beuge- und Streckbewegungen — auslösen.

Dass der Angriffspunkt des Giftes bei der lokalen Muskelstarre wirklich das Zentrum und nicht etwa, wie Autokratow¹⁾ und Courmont und Doyon²⁾ wollten, die sensiblen Nervenenden im tetanuskranken Gliede sind, nehmen wir nach den Versuchen von Gumprecht³⁾ und von Hans Meyer, Ransom und Fröhlich⁴⁾ als feststehend an. Es folgt das daraus, dass Rückenmarksimpfung lokalen Tetanus erzeugt, und zwar nach sehr viel kürzerer Inkubationszeit als bei peripherer Einspritzung, und dass nach Sperrung der Nerven mit Antitoxin periphere Tetanustoxinjektion keine lokale Starre mehr hervorruft.

Die oben geschilderten Versuche, nach denen Hinterwurzdurchschneidung eine vorhandene Starre aufhebt und vorherige Hinterwurzdurchschneidung den Eintritt der Starre verhindert, stehen im Einklang mit alten Versuchen von Autokratow¹⁾ und von Courmont und Doyon²⁾. Dagegen liegen einige Versuche in der Literatur vor, die dem anscheinend widersprechen. Allerdings muss man hier alle diejenigen Experimente ausschalten, bei denen nach Hinterwurzdurchtrennung das Toxin in das Rückenmark selbst eingespritzt wurde. Denn dann bekommt man das Bild des Tetanus dolorosus, das mit heftigen sensiblen Erregungen im Rückenmark selbst gepaart geht und daher für die Deutung des Entstehens des normalen lokalen Tetanus nicht herangezogen werden kann, bei dem der Tetanus dolorosus fehlt. Vielmehr kann man hier nur Versuche benutzen, in denen periphere Tetanusimpfung und Hinterwurzdurchschneidung kombiniert wurden und danach lokaler Tetanus auftrat. Dieser Forderung genügen zwei Versuche:

1. Versuch von Gumprecht (Deutsche med. Woch. 1894, S. 546 und Pflüger's Archiv Bd. 59 S. 105. 1894). — Am 6. Februar werden einem Hunde von 6,5 kg auf der rechten Seite die Hinterwurzeln vom zweiten Lumbal- bis zum letzten Sacralsegment durchschnitten, was später bei der Sektion kontrolliert werden konnte. Am 7. Februar wird in das aasensible rechte Hinterbein das Filtrat einer Tetanusboullionkultur eingespritzt. Da dieses ohne deutlichen Effekt bleibt, erhält das Tier am 19. Februar eine nochmalige Injektion mit einer Tetanuskultur. Am 23. Februar findet sich das rechte Hinterbein in steifer Streckstellung, sinkt allerdings in der Ruhe herunter, geht aber sofort auf Händeklatschen und (am folgenden Tage) auf Beklopfen des linken sensiblen Hinterbeines in steifste Streckstellung über. Am 28. Februar allgemeiner Tetanus.

In diesem Falle blieb also die lokale Muskelstarre im desensibilisierten Beine zunächst aus und trat erst zusammen mit der allgemeinen Reflexsteigerung auf.

2. Versuch von Fröhlich und H. Meyer (Schmiedeberg's Arch. Bd. 79 S. 67. 1915). — Kleines Kätzchen. Am 6. Juni 1907 Durchschneidung aller Hinterwurzeln beiderseits vom zweiten Lumbal- bis zum letzten Sacralsegment und des Filum terminale. — Am 10. Juni Ein-

1) Autokratow, Rech. expér. sur le mode de production des contractures dans le Tétanos. Arch. de méd. expér. t. 4 p. 700. 1892.

2) Courmont u. Doyon, Mécanisme de production de contracture du Tétanos. Arch. de physiol. t. 25 p. 64. 1893.

3) F. Gumprecht, Versuche über die physiol. Wirkungen des Tetanusgiftes im Organismus. Pflüger's Arch. Bd. 59 S. 105. 1894.

4) H. Meyer u. F. Ransom, Unters. über den Tetanus. Schmiedeberg's Arch. Bd. 49 S. 369. 1903. — A. Fröhlich u. H. Meyer, Unters. über den Tetanus. Schmiedeberg's Arch. Bd. 79 S. 55. 1915.

spritzung der enormen Dosis von 135 000 + ms Tetanustoxin in den linken Ischiadicusstamm. — Am 12. Juni das injizierte Bein stark extendiert, steif. Typischer lokaler Tetanus.

Leider fehlt in diesem Versuche die Kontrolle der Hinterwurzel durchschneidung durch die Sektion oder eine genaue Sensibilitätsprüfung.

Diese Versuche zeigen, dass es gelingt, nach Hinterwurzel durchschneidung durch maximale Tetanusvergiftung die Rückenmarkszentren in einen Zustand zu versetzen, dass sie auch von anderen afferenten Nerven aus erregt werden können, was natürlich hier nicht bestritten wird. Da aber die Kontrollimpfung mit Tetanusgift auf der anderen Seite in beiden Versuchen fehlt, so lässt sich nicht beurteilen, ob das Normalbein nicht früher oder stärker reagiert hätte. Die in unserer Arbeit bewiesene Tatsache, dass durch Tetanustoxin vergiftete Rückenmarkszentren am schnellsten und leichtesten von den eigenen Proprioceptoren aus erregt werden, besonders wenn man mit mässigen Toxindosen arbeitet, wird durch diese Versuche nicht widerlegt.

Betrachtet man nun auf Grund der gewonnenen Resultate die Beobachtungen von E. Meyer und Weiler am Menschen, so ergibt sich, dass auch beim Menschen die Tetanusstarre, und zwar auch nach monate- und jahrelangem Bestehen, hauptsächlich durch proprioceptive Reflexe der starren Muskeln (Rectus abdominis, Biceps, Masseteren) selbst unterhalten wird; denn sie lässt sich durch intramuskuläre Injektion von Novokain bei unverändert erhaltener motorischer Innervation lösen.

Die Erklärungsversuche von E. Meyer und Weiler, dass Novokain eine unbekannte Wirkung auf den Muskel besitzt, und von H. Meyer und Fröhlich, dass durch die betreffenden Novokaininjektionen die gesamte motorische und sensible Innervation des Muskels ausgeschaltet sei, werden durch die hier erhaltenen Ergebnisse hinfällig und überflüssig.

Interessant ist, dass die Starre beim Menschen sich noch nach so langer Dauer (bis über 2 Jahre) durch kleine Novokaindosen unter Erhaltung der Motilität lösen lässt. Daraus kann man schliessen, dass es nicht zur sekundären peripheren Kontraktur gekommen ist, dass daher eine solche nicht aufzutreten braucht, ebenso wie auch wir bei unseren Experimenten niemals eine derartige Kontraktur gesehen haben.

Die in diesem Abschnitte geschilderten Versuche haben demnach zu folgendem Ergebnisse geführt:

Die lokale Tetanusstarre lässt sich sowohl am normalen wie am dekapitierten Tiere durch kleine Novokaindosen, welche die proprioceptiven Muskelnerven lähmen, die motorische Innervation aber quantitativ intakt lassen, ganz oder bis auf einen kleinen Rest aufheben. Dasselbe wird durch vor- oder nachherige Durchschneidung der

Hinterwurzeln erreicht. Nach Durchtrennung der zugehörigen Hinterwurzeln ist intramuskuläre Einspritzung kleiner Novokaindosen in den tetanusstarrten Muskel ohne jeden Einfluss. Die lokale Tetanusstarre wird zum grössten Teil bedingt bzw. unterhalten durch proprioceptive Impulse, welche von dem starren Muskel selbst dem durch das Tetanusgift affizierten Zentrum zufließen. Die klinischen Beobachtungen von E. Meyer und Weiler über die Lösung der tetanischen Muskelstarre beim Menschen erklären sich ebenfalls durch die dabei eintretende Lähmung der sensiblen Muskelnerven.

V. Weitere Beobachtungen über die tetanische Muskelstarre.

Nachdem sich ergeben hatte, dass die tetanische Muskelstarre durch afferente, hauptsächlich proprioceptive Erregungen unterhalten wird, erhob sich erneut die Frage, wie sie sich in Allgemeinnarkose verhält. Schon Courmont und Doyon¹⁾ sahen eine Abnahme des lokalen Tetanus in Chloroformnarkose, während andererseits Fröhlich und Hans Meyer²⁾ in einer Äthernarkose, die so weit vertieft war, dass alle erkennbaren Reflexe schwanden, die lokale Tetanusstarre des Gastrocnemius der Katze erhalten fanden.

Nach unseren Erfahrungen verhält sich die Tetanusstarre bei der Äther- und Chloroformnarkose ungefähr so wie die „Narkosestarre“. Sie ist bei ausgesprochener Narkosestarre deutlich vorhanden, nimmt mit abnehmender Narkosestarre allmählich ab und ist jedenfalls bis auf geringe Reste geschwunden, wenn die Narkosestarre bei Vertiefung der Narkose verschwindet. Es ist möglich, dass die Tetanusstarre in ihren letzten Resten noch etwas resistenter gegen die Narkose ist als die Narkosestarre, aber gross ist der Unterschied jedenfalls nicht.

Der Verhalten in der Chloroformnarkose erhellt aus folgendem Versuchsbeispiel.

Katze von etwa 2 kg.

3. März 1919. 1 ccm $\frac{1}{4}$ oiges Tetanustoxin in den rechten Triceps.
5. „ Beginnende Starre.
6. „ Deutliche Starre im rechten Triceps, der auf Pfotenkneifen noch vollständig gebeugt wird.
8. „ Starke Starre im rechten Triceps, der nicht mehr vollständig gebeugt wird. Leichte Starre der Schulterbeuger.
10. „ Leichte Starre im Biceps.
13. „ Rechter Ellbogen beim Pfotenkneifen nur noch bis auf 90° gebeugt. Passive Bewegungen der rechten Schulter bewirken proprioceptive

1) a. a. O.

2) A. Fröhlich u. H. Meyer, Über die Muskelstarre bei der Tetanusvergiftung. Münch. med. Woch. 1917, S. 289.

Reflexe auf die Hinterbeine und das linke Vorderbein. Keine allgemeine Reflexsteigerung. Starre des rechten Triceps wird durch 2 ccm 1%iges Novokain intramuskulär fast völlig gelöst.

15. März. Starke Starre des rechten Triceps, deutliche, aber geringere Starre des rechten Biceps, der Schultermuskeln und der Beuger des Handgelenkes. Keine allgemeine Reflexsteigerung.

Nachmittag 3^h 10'. Tiefe Chloroformnarkose bis zum Erlöschen aller Reflexe. Tier völlig schlaff. Spontane Atmung. Starre des rechten Vorderbeines geschwunden. (CHCl₃-Gehalt des Blutes etwa 0,04—0,06%.)

15. „ 3^h 19'. Narkose beendet.
 15. „ 3^h 28'. Schwache Narkoselaufbewegungen. Linkes Vorderbein schlaff. Im rechten Triceps eine Spur Widerstand (ca. 0,036%).
 15. „ 3^h 30'. Beginn der Narkosestarre in den Hinterbeinen und im linken Triceps. Schwache Starre im rechten Triceps (ca. 0,028%).

Cornea- und Ohrreflex positiv. Patellarreflex schwach. Kurz darauf Beugereflex. Nunmehr ist die Starre im rechten Triceps deutlich (aber noch nicht stark), die anderen Gelenke des rechten Vorderbeines sind noch schlaff (0,023%).

15. „ 3^h 33'. Starre im linken Triceps deutlich, im rechten Triceps stark (nicht maximal). Schwache Starre in der rechten Schulter. Laufbewegungen (über 0,019%).

15. „ 3^h 35'. Starre im rechten Triceps ++, in den rechten Schulterbeugern +, in den Schulterstreckern —, im rechten Biceps schwach.

Der linke Triceps hat deutliche, die linke Schulter schwache Narkosestarre. Beugereflex und gekreuzter Streckreflex positiv.

In einem anderen Versuche wurde die Tetanusstarre des Triceps nach dreitägiger Dauer durch tiefe Chloroformnarkose bis zum Atemstillstand (ca. 0,06% Chloroform im Blute) vollständig aufgehoben und war beim Wiedererwachen aus der Narkose im Stadium der Narkoselaufbewegungen bei vorhandener Narkosestarre des Quadriceps sehr stark ausgebildet (0,02—0,028% Chloroform im Blute).

In diesen Versuchsprotokollen ist auf Grund der Analysen von Storm van Leeuwen¹⁾ jedesmal der Chloroformgehalt des Blutes in Gewichtsprozenten angegeben, der bei den einzelnen Narkosegraden gefunden wird. Es ergibt sich, dass bei tiefer Narkose und schlaffer Muskulatur (0,04—0,06% Chloroform) die Tetanusstarre verschwindet und etwa gleichzeitig mit der Narkosestarre oder nur wenig früher (bei etwa 0,036—0,028%) zurückkehrt. Bei etwa 0,02% Chloroform im Blute ist sie bei deutlicher Narkosestarre kräftig ausgesprochen.

In der Äthernarkose liegen die Verhältnisse etwas anders. Hier dauert nach den Feststellungen von Storm van Leeuwen²⁾ die Narkosestarre viel länger und ist selbst beim Atemstillstand nicht immer völlig geschwunden. Der Atemstillstand tritt bei Katzen etwa

1) W. Storm van Leeuwen, Quantitative pharmak. Unters. über die Reflexfunktionen des Rückenmarkes an Warmblütern. I. Mitt. Pflüger's Arch. Bd. 154 S. 307. 1913. II. Mitt. Ibid. Bd. 159 S. 291. 1914. IV. Mitt. Bd. 165 S. 594. 1916.

2) W. Storm van Leeuwen, III. Mitt. Pflüger's Arch. Bd. 165 S. 84. 1916. IV. Mitt. Ibid. Bd. 165 S. 594. 1916.

bei 0,164% Äther im Blute ein, während die oberste Grenze für die Narkosestarre bei 0,18% liegt. Die Tetanusstarre verhält sich etwa ebenso. In einem Versuche war die Tetanusstarre noch vorhanden, als mit Äther bis zum Atemstillstand narkotisiert war. In einem anderen Falle wurde ebenfalls bis zum Atemstillstand narkotisiert, dabei schwand sowohl die Narkose- als auch die Tetanusstarre. In einem dritten Versuche atmete das Tier noch spontan, während sowohl die Narkose- als die Tetanusstarre gelöst waren; als dann in den Hinterbeinen wieder etwas Narkosestarre auftrat, kehrte auch die Tetanusstarre zurück, und als der Patellarreflex wieder auszulösen war, war die Tetanusstarre im Triceps sehr stark. Im allgemeinen lässt sich sagen, dass man durch Äther die Tetanusstarre nicht lösen kann, wenn man nicht ungefähr bis zum Atemstillstand oder über diesen hinaus narkotisiert.

Die Narkosestarre beruht bekanntlich auf der Lähmung der höheren Hirnteile und ist mit der Enthirnungsstarre Sherrington's wesensgleich. Sie ist also wie diese hauptsächlich abhängig von den proprioceptiven Impulsen, die von den starren Muskeln selber ausgehen. Hierdurch wird es verständlich, dass die Tetanusstarre der Narkosestarre ziemlich genau parallel geht. Da nach der Tetanusvergiftung sich die Rückenmarkszentren in einem Zustande der Übererregbarkeit für proprioceptive Impulse befinden, so ist es nicht zu verwundern, dass bei der Narkose die Tetanusstarre, wenigstens in ihren letzten Resten, etwas später schwindet als die Narkosestarre der nichttetanischen Extremitäten.

Durch Fröhlich und H. Meyer¹⁾ ist gezeigt worden, dass der Warmblütermuskel im Zustande der Tetanusstarre bei elektrographischer Untersuchung stromlos ist. Semerau und Weiler²⁾ haben kürzlich diesen Befund für den Menschen bestätigt. Als sich aus den hier geschilderten Versuchen ergeben hatte, dass die Tetanusstarre reflektorisch unterhalten wird, erschien es wünschenswert, das Phänomen aus eigener Anschauung kennenzulernen. Dank dem freundlichen Entgegenkommen von Professor J. K. A. Wertheim Salomonson in Amsterdam, der hierfür sein besonders empfindliches Instrumentarium zur Verfügung stellte und die Aufnahmen selbst machte, sind wir in der Lage, ebenfalls die Angabe von Fröhlich und Meyer zu bestätigen.

Versuch XXIV. Katze 3,6 kg.

4. Jan. 1919. Einspritzung von je $\frac{1}{2}$ ccm $\frac{1}{4}\%$ igem Tetanustoxin in den Triceps beider Vorderbeine.

7. „ Beginnende Starre beiderseits.

1) A. Fröhlich und H. Meyer, Unters. über die Aktionsströme anhaltend verkürzter Muskeln. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26 S. 269. 1912.

2) M. Semerau u. L. Weiler, Elektromyograph. Unters. am tetanisch-kranken starren Muskel d. Menschen. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 33 S. 69. 1918.

8. Jan. Deutliche Starre beiderseits. Die Vorderbeine können auf Pfotenkniefen noch gebeugt werden.

Äthernarkose, die so weit vertieft wird, dass das Stadium der Narkoselaufbewegungen durchlaufen wird. Geringe Narkosestarre der Hinterbeine, bei Beugung im Knie tritt der erste fühlbare Widerstand bei 90° auf. Der Quadriceps ist bei der elektrographischen Untersuchung völlig stromlos. Dabei liegt das Hinterbein in Streckstellung, der Quadriceps ist also nicht gespannt. Die Ableitung erfolgt mit unpolisierbaren Elektroden von der enthaarten befeuchteten Haut.

Bei dieser Tiefe der Narkose haben die beiden Triceps noch starke Starre. Ableitung mit unpolisierbaren Elektroden von der mit Strontiumsulfid enthaarten Haut über dem linken Triceps. Die eine Elektrode liegt über dem distalen Muskelende, die andere auf zwei Drittel des Muskelbauches.

Empfindlichkeit der Saite 10 mm per Millivolt. Widerstand der Saite 9000 Ohm. Feldstärke ca. 32000 Gauss. Saitendicke $1,3 \mu$. Saitenlänge 5,6 cm. Vergrößerung 1340 fach. Zeit $\frac{1}{100}$ Sekunde.

Auf der Aufnahme (Abb. 1) sieht man das Elektrokardiogramm. In den Zwischenpausen ist die Saite völlig ruhig.

Eine zweite Aufnahme hatte genau das gleiche Ergebnis.

Wir kommen also zu dem überraschenden Ergebnis, dass im Zustande der Tetanusstarre der Muskel reflektorisch, und zwar hauptsächlich durch proprioceptive Impulse, in einen Zustand von Dauerverkürzung gerät, während welchem keine elektrischen Stromschwankungen vom Muskel abgeleitet werden können. Das Instrumentarium war hinreichend empfindlich, um auch die kleinsten Schwankungen zu zeigen, wenn sie vorhanden gewesen wären; ist doch sogar das Elektrokardiogramm bei einfacher Ableitung vom Triceps deutlich zum Vorschein gekommen.

Dass ähnliche Verhältnisse auch bei reflektorischer Erregung menschlicher Muskeln ohne Tetanusvergiftung zu finden sind, lehrt eine kürzlich

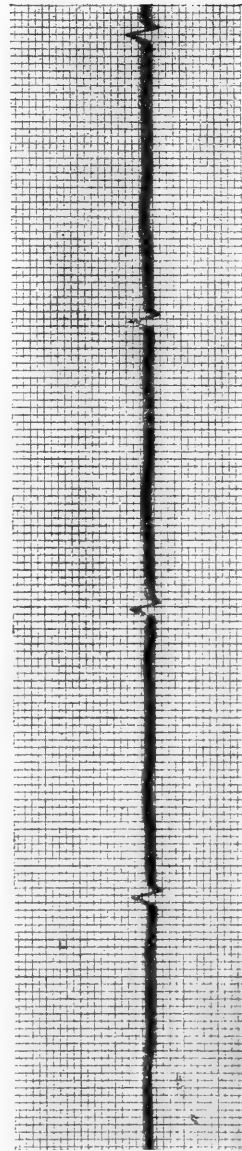


Abb. 1.

erschienene Mitteilung von Wertheim Salomonson¹⁾, welcher bei Patienten den Babinski'schen Reflex auslöste und gleichzeitig das Mechanogramm und Elektrogramm des Extensor hallucis longus aufzeichnete. Die Saite zeigt zunächst 0,11—0,66 Sekunden lang lebhaft Schwingungen, und 0,10—0,14 Sekunden nach dem Beginn dieser Schwingungen fängt die Muskelkontraktion an, zuerst sehr langsam, dann sich steiler erhebend und schliesslich in einen 2—3 Sekunden anhaltenden kräftigen Kontraktionszustand übergehend. Während dieses letzteren ist der Muskel völlig stromlos²⁾.

Alle diese Tatsachen werden bei der so dringend nötigen Neubearbeitung der Physiologie des zentral innervierten Warmblütermuskels Berücksichtigung finden müssen. Vorläufig erscheint es noch verfrüht, sich in Hypothesen über die Deutung der Befunde zu ergehen.

Nur eine Tatsache mag in diesem Zusammenhange noch (anhangsweise) mitgeteilt werden. Bei einer Diskussion unserer Befunde äusserte ein Kollege, anknüpfend an die Lehre de Boer's von der Abhängigkeit des Muskeltonus vom Sympathicus, die Vermutung, dass die Tetanusstarre auf dem Wege über den Sympathicus auf den Muskel übermittelt werde. Auch E. Meyer und Weiler haben etwas Derartiges für möglich gehalten. Wir haben daher bei zwei Katzen mit voll entwickelter lokaler Tetanusstarre des Triceps, welche auch nach dem Dekapitieren kräftig erhalten blieb, das Ganglion stellatum der vergifteten Seite vom Rücken aus nach der Methode von Anderson³⁾ exstirpiert. Danach blieb in beiden Fällen die Starre genau so stark wie vorher. Dagegen wurde der Triceps nach Durchschneidung des Brachialplexus völlig schlaff. Für eine sympathische Entstehung der Tetanusstarre hat sich demnach — entsprechend unserer Erwartung — kein Anhaltspunkt gefunden.

VI. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Bei dezerebrierten Katzen wird die Enthirnungsstarre des Triceps durch intramuskuläre Einspritzung von kleinen Novokaindosen ($\frac{1}{2}$ —1 ccm 1% bei Tieren von 1 kg) hochgradig vermindert, aber in den meisten Fällen nicht völlig aufgehoben. Dabei ist die aktive Beweglichkeit unverändert erhalten, und bei indirekter faradischer Reizung vom Plexus aus findet man dieselben Schwellenwerte wie am unvergifteten Muskel. Auch die tonischen Hals- und Labyrinthreflexe wirken noch auf den Triceps.

Erst beträchtlich grössere Novokaindosen (4—8 ccm 1%) heben die

1) J. K. A. Wertheim Salomonson, Sur le réflexe de Babinski. Psychiatr. en Neurolog. Bladen 1918 (Winkler-Festschrift).

2) Anm. bei der Korrektur: Bornstein und Sängler (D. Z. f. Nervenheilkunde Bd. 52 S. 1. 1914) fanden in einem Falle von amyotrophischer Lateralsklerose den spastisch kontrakturierten Biceps ebenfalls stromlos.

3) H. K. Anderson, Journ. of Physiol. vol. 31. 1904. Physiol. Soc. 21. Mai.

indirekte Erregbarkeit des Muskels und damit die letzten Reste der Enthirnungsstarre und die aktive Beweglichkeit auf. Die direkte faradische Erregbarkeit des Muskels ist dann noch erhalten.

Durchschneidet man die Hinterwurzeln zu einem Vorderbein und erzeugt danach durch Dezerebrieren eine Enthirnungsstarre, an der sich das desensibilisierte Bein beteiligt, so ist intramuskuläre Einspritzung kleiner Novokaindosen ohne jede Wirkung auf die Starre. Erst grosse Novokaindosen, welche die indirekte Erregbarkeit vom Nerven aus beeinträchtigen, vermindern die Starre und heben sie auf.

Demnach lähmt Novokain, in kleinen Dosen intramuskulär eingespritzt, die proprioceptiven sensiblen Muskelnerven und vermindert dadurch die (reflektorisch bedingte) Enthirnungsstarre. Bis zu welchem Grade dieselbe abnimmt, hängt davon ab, in welchem Ausmaasse sich im Einzelfalle noch andere reflektorische Einflüsse am Zustandekommen der Starre des betreffenden Triceps beteiligen.

Novokain in grossen Dosen lähmt die motorischen Nervenenden im Muskel und hebt dadurch die Starre sowie die reflektorische und indirekte Erregbarkeit völlig auf. Die direkte Muskeleerregbarkeit bleibt erhalten.

Einspritzung von kleinen Novokaindosen in den Triceps normaler Katzen führt zu vorübergehendem Tonusverlust bis zu völliger Erschlaffung bei gut erhaltener aktiver Beweglichkeit. Es ergibt sich daraus eine sehr charakteristische Störung im Stehen und Laufen. Ataxie konnte nicht beobachtet werden.

Der normale Tonus des Triceps (und anderer Muskeln) wird hauptsächlich unterhalten von den proprioceptiven Erregungen, welche von diesen Muskeln selber ausgehen. Nach Hinterwurzeldurchschneidung bildet sich nach einiger Zeit ein Zustand aus, in welchem die motorischen Zentren auf sensible Impulse von anderen Körpergegenden erregbar werden, so dass dann wieder ein gewisser Grad von reflektorischem Tonus möglich wird; dieser wird dann durch intramuskuläre Einspritzung von kleinen Novokaindosen nicht weiter beeinträchtigt.

Nach intramuskulärer Einspritzung von Tetanustoxin in den Triceps entwickelt sich die lokale Starre anfänglich allein in dem injizierten Muskel. Dieser kann bei Beugebewegungen im Ellbogen zunächst noch aktiv erschlaffen, später ist das nicht mehr möglich. Danach werden auch der Biceps und die Schultermuskeln von Starre ergriffen. In allen beobachteten Fällen war die Starre rein zentral bedingt und nicht durch sekundäre periphere Kontraktur kompliziert.

Kleine Novokaindosen, welche die proprioceptiven Muskelnerven lähmen, die motorische Innervation aber völlig intakt lassen, heben die tetanische Muskelstarre im Triceps der Katze sowohl bei intakten wie bei dekapitierten Tieren total oder fast vollständig auf, wobei die aktive Beweglichkeit unvermindert erhalten bleibt.

Auch durch Hinterwurzel durchschneidung wird die ausgebildete lokale Tetanusstarre aufgehoben, während die Zentren des betreffenden Triceps reflektorisch und durch zentrale Erregungsmittel erregbar bleiben.

Wird nach einseitiger Hinterwurzel durchschneidung gewartet, bis sich im desensibilisierten Bein wieder Tonus zu entwickeln beginnt, und spritzt man dann Tetanustoxin in den Triceps beider Vorderbeine, so entsteht nur in dem Arm mit erhaltener Sensibilität eine deutliche lokale Muskelstarre, während der desensibilisierte Triceps (am intakten Tier und nach dem Dekapitieren) bei erhaltener aktiver Beweglichkeit keine Tetanusstarre zeigt. Einspritzung einer kleinen Novokaindosis in den desensibilisierten Triceps ist dann wirkungslos.

Die lokale Muskelstarre beim Tetanus wird ausgelöst und unterhalten durch sensible Erregungen, welche grösstenteils in den starren Muskeln selbst ihren Ursprung nehmen, und welche deshalb zu der abnorm starken Muskelstarre führen, weil das Tetanusgift die Zentren in einen Zustand von Übererregbarkeit versetzt hat. Die Wirkung des Novokains in kleinen Dosen beruht darauf, dass die proprioceptiven Erregungen aus dem injizierten Muskel aufgehoben werden, und dass dadurch die wichtigste Quelle für die lokale Starre abgeschnitten wird.

Aus einigen in der Literatur vorliegenden Versuchen lässt sich schliessen, dass man durch maximalste Tetanusvergiftung die Rückenmarkszentren in einen Zustand versetzen kann, in welchem sie auch von anderen afferenten Nerven aus in hochgradige Dauererregung versetzt werden können. Nach den von uns angewendeten Dosen trat dieses aber nicht ein.

Die klinischen Beobachtungen von Erich Meyer und Weiler, nach denen man mit Novokain die tetanische Starre auch beim Menschen lösen kann, ohne die aktive Beweglichkeit zu beeinträchtigen, findet durch diese Versuche ihre Erklärung. Aus ihnen ergibt sich ferner, dass die Tetanusstarre beim Menschen auch noch nach monate- und jahrelangem Bestehen durch proprioceptive Erregungen unterhalten wird, ohne dass es zu sekundärer Kontraktur zu kommen braucht.

Die Tetanusstarre verhält sich bei Allgemeinnarkose ungefähr wie die (ebenfalls durch proprioceptive Reflexe bedingte) „Narkosestarre“. Sie schwindet in tiefer Chloroformnarkose bei noch guter Atmung, während sie in Äthernarkose erst durch solche Dosen aufgehoben wird, welche die Atmung lähmen bzw. gefährden.

Während der reflektorisch ausgelösten tetanischen Dauerverkürzung des Triceps lassen sich im Muskel mit dem Saitengalvanometer keine Stromschwankungen nachweisen (Bestätigung der Beobachtungen von Fröhlich und H. Meyer).

Nach Exstirpation des Ganglion stellatum bleibt die lokale Tetanusstarre des Triceps unverändert bestehen.

Über die Einwirkung eines die alkoholische Gärung beschleunigenden, in Alkohol löslichen Produktes aus Hefe auf niedere Organismen.

I. Mitteilung.

Von

Emil Abderhalden und **Adrienne Koehler.**

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Halle a. S.)

(Eingegangen am 15. Mai 1919.)

Der eine von uns (Abderhalden) hat gemeinschaftlich mit H. Schaumann¹⁾ gezeigt, dass aus Reinzuchtbetriebshefe und aus untergärer Hefe mit Hilfe von absolutem Alkohol sich Stoffe ausziehen lassen, die in wässriger Lösung die Gärung verschiedener Kohlehydrate und ferner der Brenztraubensäure sehr stark beschleunigen. Ferner wurde gezeigt, dass diese Wirkung sich sowohl bei lebenden Hefezellen als auch bei Trockenhefe nachweisen lässt. Bei Verwendung von lebenden Hefezellen konnte gezeigt werden, dass die Menge der Substrate, die gespalten wird — es handelte sich in der Hauptsache um Traubenzucker, Fruchtzucker und Rohrzucker —, bei Anwendung gleicher Hefemengen ganz bedeutend grösser ist, wenn der erwähnte Hefeauszug zugesetzt wird. Die Versuche wurden so ausgeführt, dass je 10 g Kohlehydrat zu 250 ccm Wasser zugesetzt und ferner 1 g lebende Hefe verwandt wurde. Sobald die Gärung stark nachliess, wurde von neuem Kohlehydrat in der gleichen Menge zugesetzt und mit dieser Zugabe so lange fortgefahren, bis sich die Gärung durch Substratzusatz nicht mehr wesentlich steigern liess²⁾. Diese letztere Beobachtung führte zu der Fragestellung, ob der Hefeauszug die Hefezellen als solche beeinflusst und etwa vermehrte Sprossung bewirkt. Wie die folgenden Versuche zeigen, war das in der Tat der Fall. Wir haben dann weiterhin geprüft; ob der Hefeextrakt in seiner Wirkung auf die Hefezellen beschränkt ist, oder aber, ob er auch auf andere Organismenarten einwirkt. Im Folgenden sind die Versuche mit *Colpoda cucullus* und mit Algen mitgeteilt. Ferner haben wir Versuche über die Resistenz von Organismen mit und ohne Hefeextrakteinwirkung auf diese angestellt.

1) Z. f. Fermentforschung Bd. 2 S. 120. 1918.

2) Emil Abderhalden, Ebenda Bd. 3 (im Druck). 1919.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind die folgenden: Sowohl die Hefezellen als *Colpoda cucullus* als auch die Alge *Ulothrix* zeigten unter der Einwirkung des Hefeextraktes vermehrtes Wachstum. Ferner war die Resistenz gegenüber den angewandten Stoffen Methylenblau und salzsaurem Chinin gesteigert. Die Versuche müssen selbstverständlich noch weiter ausgebaut werden. Wir haben sie in erster Linie unternommen, um nachzuforschen, ob im Hefeextrakt Stoffe vorhanden sind, die ganz allgemein auf Zellen der verschiedensten Arten einwirken. Es ist zu hoffen, dass es durch eine Weiterführung der Versuche und eine genaue Analyse der einzelnen im Hefeextrakt vorhandenen Stoffe gelingen wird, die Natur der die Zellteilung anregenden Verbindungen festzustellen. Es sind Versuche im Gange, auch aus anderen Zellarten gewonnene Produkte in der gleichen Weise zu prüfen, um festzustellen, ob es Stoffe gibt, die nur bei ganz bestimmten Zellarten einwirken, und solche, die eine mehr allgemeine Wirkung besitzen.

I. Versuche mit Hefezellen.

Wir verwandten dazu obergärige Hefe. Die ersten Kulturversuche, die ausgeführt wurden, zeigten, dass der Zustand der Hefe von ausschlaggebender Bedeutung für die Ergebnisse der unten mitgeteilten Versuche ist. Es dürfen nur Hefepräparate verwendet werden, die ganz frisch sind, und die sich unter günstigen Bedingungen vermehren. Leider bedingten die Zeitverhältnisse, dass die Hefe, die wir der Güte der Hochschulbrauerei in Berlin verdanken, oft schon geschädigt in Halle ankam. Infolgedessen waren die Resultate nicht immer gut. In der letzten Zeit haben wir stets grosse Unterschiede in der Entwicklung zwischen den reinen Hefezellen, den Pepton-Hefezellen auf der einen und den Hefeextrakt-Hefezellen auf der anderen Seite gefunden. Die Zellen waren bei den letzteren viel öfter vermehrt als bei den Pepton-Hefezellen und den Hefezellen, die ohne Zusatz gezüchtet waren. Vergleiche die Übersicht über einige dieser Versuche S. 216. Die Versuchsanordnung war stets die folgende: Es wurden Hefezellen mit und ohne Zusatz von Hefeextrakt auf ihr Vermehrungsvermögen und auf sonstige Erscheinungen im Wachstum untersucht. Um den Einwand auszuschliessen, dass etwa stickstoffhaltige Produkte in ihrer Eigenschaft als Bausteine die beobachteten günstigen Wirkungen entfaltet haben könnten, haben wir Kontrollversuche mit Zusatz von Peptonlösung ausgeführt, und zwar gaben wir stets dem Stickstoffgehalt des Hefeextraktes entsprechende Mengen hinzu.

Der Hefeauszug war aus der Trockenhefe in der folgenden Weise gewonnen worden: Die an der Luft getrocknete Hefe wurde mit ab-

solualem Alkohol ausgekocht. Das Alkoholextrakt wurde dann unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft und der Rückstand wieder mit absolutem Alkohol ausgezogen. Das alkoholische Filtrat wurde wiederum unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Vor der Anwendung wurde diese Lösung durch eine Schicht Asbestpulver mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe filtriert. Es war dies notwendig, weil die Hefeextraktlösung Formelelemente enthielt, die bei der Beobachtung unter dem Mikroskop stören konnten. Bemerkenswert sei noch, dass das Hefeextrakt aufgeköcht werden kann, ohne dass seine Wirkung beeinträchtigt wird.

Die ersten Versuche sind mit Kulturen im hängenden Tropfen durchgeführt worden. Zu diesem Zwecke wurde Hefe in 6%iger Rohrzuckerlösung aufgeschwemmt. Von dieser Aufschwemmung wurde ein kleiner Tropfen auf ein Deckglas übertragen. Wir benutzten von den so hergestellten Präparaten nur diejenigen, bei denen sich im Tropfen nur eine einzige Hefezelle befand. Bei den eigentlichen Versuchen gaben wir einen etwa gleich grossen Tropfen stark verdünnten Hefeextraktes hinzu. Die Verdünnung wurde mit 6%iger Rohrzuckerlösung hergestellt. Die Konzentration betrug $\frac{1}{25}$ der ursprünglichen Lösung. Bemerkenswert sei, dass die unverdünnte Hefeextraktlösung einen Stickstoffgehalt von 0,19% hatte. Zu weiteren Versuchen gaben wir, wie schon erwähnt, eine Peptonlösung, deren Stickstoffgehalt mit dem des Extraktes übereinstimmte, hinzu. Um das Eintrocknen der Tropfen und die damit verbundenen Konzentrationsänderungen zu verhindern, legten wir das Deckglas auf einen hohlgeschliffenen Objektträger und dichteten mit Vaseline ab. Von grösster Bedeutung ist, dass bei der Durchführung der Versuche möglichst steril gearbeitet wird, denn Bakterienwachstum hemmt das Wachstum der Hefezellen stark.

Bei einer zweiten Versuchsanordnung haben wir in kleinen Kölbchen zu 6%iger Rohrzuckerlösung von einer gleichmässigen Suspension von Hefezellen gleiche Anteile hinzugegeben. Ein Teil der Kölbchen blieb ohne weiteren Zusatz, ein anderer Teil erhielt in wechselnder Menge Hefeextraktlösung. Zu einer dritten Reihe gaben wir die dem Stickstoffgehalt der zugesetzten Hefeextraktlösung entsprechende Peptonmenge. Bei weiteren Versuchen wurde Kaliumphosphat hinzugegeben, um zu prüfen, ob eventuell die günstige Wirkung auf das Hefewachstum der Phosphorsäure zuzuschreiben ist. Von Zeit zu Zeit wurden Proben aus den Kölbchen unter dem Mikroskop betrachtet und auf diese Weise Sprossvorgänge festgestellt und verglichen. Ferner wurden Zählungen der Zellen mittels der Zeiss'schen Zählkammer vorgenommen. Diese Versuche sind noch nicht abgeschlossen. Es sei aber schon erwähnt, dass es sich herausstellte, dass grössere Konzentrationen von Hefeextrakt hemmend wirken, während verdünnte Lösungen

eine stark anregende Wirkung auf Zellteilung und Wachstum ausüben. Verschiedene Heferasen sind gegenüber verschiedenen Konzentrationen des Hefeextraktes verschieden resistent. Es soll später über die gemachten Erfahrungen noch berichtet werden.

Die Versuche im hängenden Tropfen ergaben übereinstimmend, dass Hefeextrakt in der angewandten Verdünnung anregend auf die

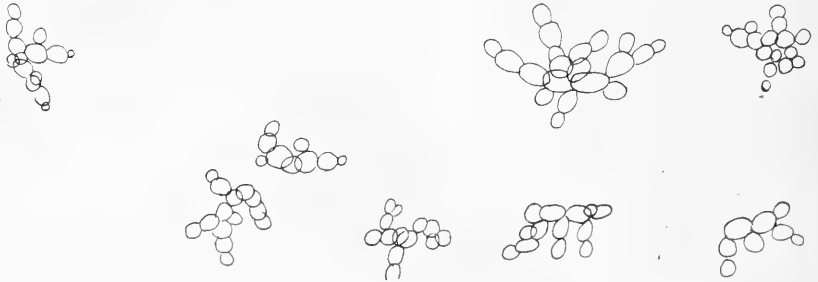


Abb. 1. Hefezellen mit $\frac{1}{25}$ Hefeextrakt behandelt.

Hefezellen wirkt, und zwar in der Weise, dass die Zellteilung ganz bedeutend begünstigt wird. Es handelt sich bei der Vermehrung der Hefeextraktkulturen nicht nur um eine Vermehrung einer Zelle auf zwei bis drei solcher, worauf die Vermehrung der Kontrollen stets nach Ablauf mehrerer Tage beschränkt blieben, sondern es erfolgte eine Aussprossung unter Bildung ganzer Sprosszellkolonien. Diese

starke Vermehrung konnten wir schon makroskopisch an der Trübung des Tropfens erkennen. Leider sind die meisten Beobachtungen durch das Auftreten von Bakterien gestört worden, so dass langfristige Versuche nur in wenigen Fällen ausgeführt werden konnten. Abb. 1 und 2 zeigen Kulturen mit und ohne Hefeextraktzusatz. Eine Kolonie konnte während 14 Tagen beobachtet werden.



Abb. 2. Kontrolle zu Abb. 1.

Die Kolonie war am 20. Februar 1919 angelegt. Am 21. Februar hatten sich die Zellen auf je fünf bis sechs vermehrt, während die Kontrollkulturen zum Teil nur je einmal ausgesprosst hatten. Die lebhafteste Sprossung hielt bei den Hefeextraktkulturen noch während mehrerer Tage an und führte zu einer stattlichen Sprossenkolonie. Die Kontrolltropfen wiesen dagegen keine weitere Vermehrung der Zellen auf. Am 4. März zeigten sich an den Kolonien Stadien, die an eine Askusbildung, wie sie bisher nur bei auf Gipsblöcken gezüchteter Hefe beobachtet worden ist, erinnerten.

Zwischen einer Anzahl von Zellen bestanden bügelartige Verbindungen. Eine Anzahl von Zellen entsandte schlauchartige Fort-

sätze, an die sich andere Zellen anlegten. Abb. 3 zeigt diese Art des Wachstums. Die Zellen waren von stark lichtbrechenden Körperchen verschiedener Grösse angefüllt, die man etwa als Kern und Askussporen deuten konnte. Bei den anderen Kulturen wurden diese Körperchen vermisst. Einige

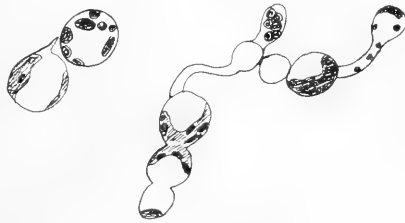


Abb. 3. Ascusähnliches Zellwachstum unter Einfluss von Hefeextrakt ($1/25$).

auf Seite 216 mitgeteilte Protokolle mögen die Ergebnisse der gemachten Beobachtungen wiedergeben.

II. Versuche mit *Colpoda cucullus*.

Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei den Hefezellen. Aus einem 1—2 Tage alten Heuaufguss wurde zunächst mit sterilem Infus aus einer Zelle eine Uhrglaskultur angelegt, um eine Übertragung von Flagellaten in die endgültige Kultur möglichst zu vermeiden. Aus dieser Kultur wurde dann ein einziges Tier an einem hängenden Tropfen sterilen Heuinfuses isoliert. Auch hier wurde Hefeextrakt resp. Pepton zugegeben und gegen Verdunstung abgeschlossen. Als die geeignetste Konzentration erwies sich bei diesen Versuchen die Verdünnung von 1:6 des Hefeextraktes. Höhere Konzentration bewirkt innerhalb weniger Minuten Schädigungen. Sie machten sich zunächst in der veränderten Bewegung der Tiere kund. Bald verlangsamte sich diese. In kurzer Zeit trat dann der Tod ein.

Nach 24 Stunden setzte die erste Teilung ein, und zwar liess sich ein Unterschied zwischen der Hefeextraktkultur und der Kontrolle nicht feststellen. Dieses Ergebnis änderte sich, indem in den meisten Fällen nach 2 Tagen schon zu bemerken war, dass die Hefeextraktkultur eine viel regere Teilung aufwies. Vom dritten Tage an war das bei allen Tieren der Fall. Die Hefeextraktkulturen wiesen im Durchschnitt 20—50 Tiere mehr auf als die Kontrollkulturen. Bemerkt sei noch, dass die Peptonkulturen gegenüber den Kulturen mit Infus allein auch eine kleine, aber unwesentliche Steigerung in der Zahl der Zellen zeigten. Vgl. Abb. 4—7.

Es ist klar, dass mit der Feststellung einer gesteigerten Zellvermehrung die Beobachtung nicht erschöpft ist. Es muss vielmehr unser Bestreben sein, Einblick in etwaige Besonderheiten der neugebildeten Zellen zu erhalten, um dadurch festzustellen, ob das Hefeextrakt bestimmte morphologische Veränderungen bedingt. Die von uns beobachteten Verschiedenheiten — die Zellen waren zum Teil bei Anwendung von Hefeextrakt grösser und träger beweglich als die

Pepton- und Infustiere — sind einstweilen nicht spruchreif, weil die Möglichkeit besteht, dass durch den Zusatz physikalische Veränderungen (osmotischer Druck, Quellungserscheinungen) in Frage kommen.



Abb. 4. Colpoda cucullus. Kontrolle mit Pepton.

Um physiologische Unterschiede an den Tieren der verschiedenen Kulturen feststellen zu können, haben wir die Resistenz gegenüber Methylenblau und salzsaurem Chinin geprüft. Auch diese Versuche müssen

noch weiter ausgedehnt werden¹⁾. Das Methylenblau wurde in einer Konzentration von $\frac{\text{Mol.}}{3000}$ angewandt. In dieser Konzentration trat der Tod der Tiere erst nach einiger Zeit ein und gestattete so Vergleichsbeobachtungen. Von acht Versuchen, die mit gleich alten



Abb. 5. Colpoda + Hefeextrakt $\frac{1}{6}$ vom 10. März.



Abb. 6. Colpoda + Hefeextrakt $\frac{1}{6}$ vom 18. Februar, gefärbt am 27. Februar.



Hefeextrakt-, Pepton- und Infuskulturen unter ganz genau gleichen äusseren Bedingungen angestellt wurden, war bei sieben das Resultat ein übereinstimmendes. Es verhielten sich die Hefeextraktkulturen



Abb. 7. Colpoda + Hefeextrakt $\frac{1}{6}$ vom 18. Februar, gefärbt am 28. Februar.

gegenüber dem Methylenblau widerstandsfähiger als die Tiere der anderen Kulturen. Im Durchschnitt lebten die Hefeextrakttiere in der Methylenblaulösung $\frac{1}{2}$ Stunde länger als die

Tiere der anderen Kulturen. Ein Unterschied in der Aufnahme des Farbstoffes war nicht zu beobachten. Es verhielten sich die

1) Weitere Versuche mit biogenen Aminen (Betain, Cholin, Acetylcholin, Phenyläthylamin, p-Oxyphenyläthylamin, Imidazolyl-äthylamin, Adrenalin sind bereits im Gange (Abderhalden).

einzelnen Individuen in allen Kulturen in dieser Beziehung verschieden.

Versuche mit salzsaurem Chinin ($\text{Mol}/_{1000}$) fielen gleich aus. Auch hier waren die Hefeextraktkulturen widerstandsfähiger.

Es sind auch einige Versuche unternommen worden, um die Gewöhnung der Tiere an die Einwirkung von höheren Konzentrationen des Hefeextraktes zu studieren. Sie sind jedoch noch zu keinem Abschluss gelangt. Sie sind dadurch stark erschwert, dass das Auftreten von Bakterien das Wachstum der Hefezellen stark beeinflusst, und man infolgedessen besonderer Maassnahmen bedarf, um langlebige Kulturen zu gewinnen. Auch diese Versuche werden fortgesetzt.

III. Versuche mit Algen.

Zu diesen Versuchen wurde *Ulothrix* verwandt, und zwar wählten wir kurze Zellfäden von weniger als fünf Zellen aus. Als Nährlösung benutzten wir MgSO_4 0,125 g, CaNO_3 0,5 g; K_2HPO_4 0,125 g; KCl 0,06 g gelöst zu 500 ccm Wasser. In ihr wurden die Zellfäden im



Abb. 8. *Ulothrix* unter Einwirkung von Hefeextrakt $1/_{25}$.



Abb. 9. Kontrolle zu Abb. 8 u. 9 mit Pepton.

hängenden Tropfen untersucht und dann, wie üblich, die Zusätze zugegeben. Die Hefeextraktlösung wurde in der Verdünnung $1/_{25}$ angewandt. Auch hier trat eine deutliche Steigerung der Zellvermehrung gegenüber den Kontrollkulturen auf. (Vgl. Abb. 8—9.)



Abb. 10. *Ulothrix* unter Einwirkung von Hefeextrakt $1/_{25}$ (wie bei Abb. 8).

Es sind ferner Versuche im Gange, um die Wirkung von Inkretstoffen (aus Schilddrüse, Thymus usw.) in gleicher Weise auf ihre Wirkung gegenüber einzelligen oder doch einfacher zusammengesetzten Organismen zu prüfen. Es ist die Frage zu entscheiden, ob es sich um Stoffe handelt, die auf ganz verschiedene Zellarten gleichartig wirken oder aber, ob eine auf bestimmte Zellen lokalisierte Wirkung vorliegt.

Protokolle einiger Versuche.

Versuche über Einwirkung von Hefeextrakt ($1/25$) auf Hefezellen im hängenden Tropfen.

Datum der Kultur	Anzahl der Kulturen	Hefeextraktkulturen	Peptonkontrollen	Vermehrte Kulturen	
				Hefeextraktkulturen	Peptonkontrollen
10. Februar	26 hängende Tropfen	18	8	3	2
13. "	11 " "	7	4	4	0
17. "	19 " "	11	8	2	0
20. "	17 " "	9	8	3	2
21. "	34 " "	22	12	3	1
24. "	20 " "	16	4	6	1
17. März	31 " "	15	16	4	0
28. April	28 " "	14	14	12	3
3. Mai	22 " "	10	12	10	2
4. "	20 " "	10	10	9	0
5. "	20 " "	10	10	8	2
6. "	18 " "	8	10	8	2

Kulturen von *Colpoda cucullus* mit Hefeextrakt ($1/6$).

Versuch	Datum	Anzahl der Tiere		Bemerkungen
		Im $1/6$ Hefeextrakt tropfen	Im Kontrolltropfen (Pepton $1/8$ 0/0)	
A. 12. Febr.	13. Februar	Teilungscyste à 4 Tiere	4	
	14. "	14	14	
A. 13. Febr.	14. Februar	8	12	Es wurden 2 Tiere in den Tropfen gebracht.
B. 13. "	nachmittags	8	20	
	14. Februar	8	4	
A. 13. Febr.	15. Februar	zirka 100	zirka 30	
B. 13. "	15. "	14	12	
E. 18. Febr.	19. Februar	4	Teilungscyste à 4 Tiere	
	nachmittags	4	4	
	20. Februar	zirka 50	zirka 20	
A. 18. Febr.	19. Februar	1 Teilungscyste	4	
	nachmittags	4	4	
	20. Februar	zirka 50	zirka 20	
D. 18. Febr.	19. Februar	6 Tiere und Teilungscyste à 4 Tiere	16	
	nachmittags	22	14	
	20. Februar	zirka 60—70	zirka 40—50	

Kulturen von Colpoda cucullus mit Hefeextrakt (1/6). (Fortsetzung.)

Versuch	Datum	Anzahl der Tiere		Bemerkungen
		Im 1/6 Hefeextrakttropfen	Im Kontrolltropfen (Pepton 1/8 0/0)	
B. 24. Febr.	25. Februar	6 Tiere in Teilung	6	
	28. „	zirka 60—70	zirka 12	
A. 26. Febr.	27. Februar nachmittags	2	6	
	28. Februar	5	7	
		12	30	
A. 10. März	11. März nachmittags	1	4	
		7	4	
	12. März	25	20	
	13. „	60—70	20	
B. 10. März	11. März nachmittags	5	1	
		6	4	
	12. März	20	20	
	14. „	zirka 100	zirka 20—30	

Versuche über die Einwirkung des Hefeextraktes (1/25) auf Ulothrix.

Datum der Kultur	Anzahl der Kulturen	Hefeextrakt-kulturen	Pepton-kulturen	Vermehrte Kulturen	
				Hefeextrakt-kulturen	Pepton-kulturen
7. März	5 hängende Tropfen	4	1	3 ++	1 +
8. „	3 „ „	2	-1	2 ++	1 +
13. „	5 „ „	2	3	1 +	0
17. „	31 „ „	15	16	4 +++	0

Resistenzversuche mit Methylenblau an Colpoda cucullus.

Zeit des Ansatzes des Versuchs	Zeit der Beobachtung	Konzentration	Zustand der Tiere nach Zusatz von Methylenblau, und zwar der	
			Hefeextrakttiere	Infustiere
3 h 30'	4 h 4 h 15'	mol/10 000		Normal beweglich. Langsam beweglich. Minderzahl normal be- wegl., vereinzelt unbe- wegl., Mehrzahl Orts- bewegung.
	4 h 35' 5 h 6 h			Nur noch Ortsbewegung. Ortsbewegung. Etwas erholt.

Resistenzversuche mit Methylenblau an Colpoda cucullus. (Fortsetzung.)

Zeit des An-satzes des Ver-suchs	Zeit der Be-obach-tung	Konzentration	Zustand der Tiere nach Zusatz von Methylenblau, und zwar der	
			Hefeextrakttiere	Infustiere
3 h 57'	4 h 15' 4 h 30' 5 h		Gut beweglich. Beweglich. Gut beweglich.	
4 h	4 h 20' 4 h 50' 5 h 55'		Lebhaft beweglich. Langsam beweglich. Langsam beweglich.	
9 h 15'	9 h 55'	mol/5000	sich windend beweglich.	Windend beweglich.
9 h 35'	9 h 50' 11 h 30'	mol/5000		Mehrzahl unbewegl. oder langs. beweglich, Ortsbewegung. Dasselbe Bild.
9 h 47'	9 h 55' 11 h 10' 11 h 30'	mol/3000	Taumelnd beweglich. Beweglich. Gut beweglich.	

Resistenzversuche mit Methylenblau an Colpoda cucullus.

Zeit des An-satzes des Ver-suchs	Zeit der Be-obach-tung	Zustand der Tiere nach Zusatz von Methylenblau, und zwar der		
		Hefeextrakttiere	Infustiere	Peptontiere
9 h 48'	9 h 55' 11 h 30'		Zuckend, unbeweglich, wenige mit Ortsbewegung. Langsam beweglich und unbeweglich.	
11 h 10'	11 h 20'	Erregt beweglich.	Tot.	
12 h	12 h 15' 12 h 40' 3 h 45'	Gut beweglich. Noch gut bewegl. Einige unbeweglich. Mehrzahl beweglich.	Mehrzahl unbeweglich, andere Ortsbewegung. Tot.	
11 h 20'	11 h 30' 12 h	Gut beweglich. Windend beweglich, vereinzelt unbeweglich.	Tot.	

Resistenzversuche mit Methylenblau an Colpoda cucullus. (Fortsetzung.)

Zeit des An-satzes des Ver-suchs	Zeit der Be-obach-tung	Zustand der Tiere nach Zusatz von Methylenblau. und zwar der		
		Hefeextrakttiere	Infustiere	Peptontiere
11 h 45'	11 h 45'	Normal beweglich.	Erregt beweglich.	
	12 h 15'	" "	" "	
	12 h 30'	" "	Langsam und win-dend beweglich.	
11 h 30'	11 h 40'	Langsam od. win-dend beweglich.		Abgerundet oder unbeweglich.
	12 h 10'	Mehrzahl beweglich, andere Orts-bewegung.		Tot.
12 h	12 h 10'	Mehrzahl abgerun-det, andere lang-sam beweglich.		Alles abgerundet. unbeweglich.
11 h 20'	11 h 25'	Erregt beweglich.		Unbeweglich, ab-gerundet.
	11 h 30'	Langsam oder tau-melnd beweglich, keine unbeweglich.		Unbeweglich.
	11 h 55'	Mehrzahl unbe-weglich od. Orts-bewegung, doch mehrere noch langsam beweglich.		Alles tot.
	12 h 20'	Tot.		
11 h 40'	11 h 50'	Erregt und normal beweglich.		Mehrere unbeweglich, andere tau-melnd oder win-dend.
	12 h 20'	Normal und lang-sam beweglich, keine unbeweglich.		Mehrzahl unbe-weglich, andere langsam beweglich oder Orts-bewegung.

Resistenzversuche mit Chinin hydrochloricum an Colpoda cucullus.

Zeit des An-satzes des Ver-suchs	Zeit der Be-obach-tung	Konzentration	Zustand der Tiere nach Zusatz von Chinin. und zwar der	
			Hefeextrakttiere	Peptontiere
10 h 20'	11 h 30'	mol/1000	Erregt beweglich, ab-gerundet, taumelnd oder Ortsbewegung.	Taumelnd oder Orts-bewegung, viele ab-gerundet.
	12 h		Abgerundet. Tot.	

Resistenzversuche mit Chinin hydrochloricum an *Colnoda cucullus*. (Forts.)

Zeit des An- satzes des Ver- suchs	Zeit der Be- obach- tung	Konzentration	Zustand der Tiere nach Zusatz von Chinin, und zwar der	
			Hefeextrakttiere	Peptontiere
11 h 50'	12 h		Noch gut bewegliche Tiere vorhanden, einige abgerundet.	Tot.
	12 h 15'		Noch einige langsam beweglich.	Tot.
11 h 35'	11 h 40'		Erregt beweglich. Alles abgerundet.	Erregt beweglich. Mehrzahl abgerundet u. rotierend, einige noch beweglich.
	11 h 50'			
	12 h 10'		Tot.	Mehrzahl abgerundet, wenige Ortsbewegung.
11 h 30'	11 h 35'		Gut und erregt beweglich.	Windend oder langsam beweglich.
	12 h		Gut beweglich, Mehrzahl langsam bewegl., mehrere unbeweglich.	Langsam beweglich.
	12 h 25'		Langsam bewegl. oder Ortsbewegung, mehrere unbeweglich.	Tot.
11 h 30'	12 h		Langsam beweglich u. vereinzelt unbeweglich.	Mehrzahl unbeweglich, andere Ortsbewegung.
	12 h 25'		Langsam beweglich.	Tot.
11 h 40'	12 h 5'		Normal beweglich.	Taumelnd beweglich.
	12 h 20'		Gut beweglich.	Langsam beweglich, vereinzelt windend beweglich.

Reflexus cochleopalpebralis und Ohr-Lidschlagreflex.

Von

Dr. S. Galant, Bern-Belp.

(Eingegangen am 21. Mai 1919.)

In einer ausführlichen und interessanten Arbeit: „Ein unbekannter Lidschlag- und Tränenreflex“, veröffentlicht im Bd. 173 (S. 224) dieses Archivs, bemüht sich Bruno Kisch, ein allseitiges Bild der Reflexe der Augenzone, die vom Ohr aus ausgelöst werden können, zu geben. Er führt eine Menge Autoren (unter anderen v. Bechterew) an, die sich mit derselben Frage beschäftigt haben, die aber die von ihm angegebenen Lidschlag- und Tränenreflexe entweder überhaupt nicht erwähnt oder sich über sie nicht genügend klar ausgesprochen hätten. Kisch will nun absolute Klarheit in der Frage schaffen. Er läßt aber einen Reflex fort, der auch in einem vom Ohr auslösbaren Lidschlag besteht und der von v. Bechterew (1903) beschrieben ist: den Reflexus cochleopalpebralis. Diesen Reflex hat Bélinow neu in Erinnerung gebracht bei Gelegenheit der Demonstration eines von ihm konstruierten Apparates, Mikrotympan genannt, der zur Auslösung dieses Reflexes dient, in der Sechsten Hauptversammlung der Vereinigung schweizerischer Hals- und Ohrenärzte in Basel¹⁾. Der Reflexus cochleopalpebralis besteht in einem Lidschlag, ausgelöst durch eine Lärmerzeugung im Gehörgang, zum Beispiel durch die Bárány'sche Trommel. Der neu konstruierte Apparat von Bélinow eignet sich besser zur Auslösung des Reflexus cochleopalpebralis und erweist seine Dienste dort, wo die Bárány'sche Lärmtrommel versagt. Das Mikrotympan ist eine kleine Trommel, auf welche automatisch aus verschiedener Höhe und dadurch bei verschiedener Stärke ein kleiner Hammer herunterfällt. Die Resultate Bélinow's sind folgende: Der Reflexus cochleopalpebralis ist ein physiologischer Reflex und tritt bei fast allen normal hörenden Menschen auf. Er fehlt bei Labyrinthzerstörung und bei Facialislähmung mit Entartungsdegeneration. Bei psychoneurotischer Taubheit und in Fällen von Simulation ist

1) Bélinow, Über die klinische Bedeutung des Reflexus cochleopalpebralis. Demonstration des „Mikrotympans“. Corresp.-Blatt für Schweizer Ärzte Nr. 37 S. 1253. 1918.

der Reflex vorhanden, und darum ist es nach Bélinow so wichtig, den Reflex zu prüfen, da er zu Entlarvung von Simulation dienen kann.

Wir sehen also, dass ein physiologischer Lidschlagreflex, ausgelöst vom Ohr aus, also ein Ohr-Lidschlagreflex schon vor der Veröffentlichung der Arbeit Kisch's unter dem Namen Reflexus cochleopalpebralis bekannt war. Dass der Reflexus cochleopalpebralis v. Bechterew und der Ohr-Lidschlagreflex von Kisch grundverschiedene Erscheinungen sind, erscheint mir nicht einleuchtend. Es liegt vielmehr auf der Hand, dass man sie identifizieren kann, und dass der Hauptunterschied in der Auslösungsweise besteht. Man könnte noch von dem Ohr-Lidschlagreflex Kisch's, da er auf eine andere Weise als der Reflexus cochleopalpebralis ausgelöst wird, höchstens als von einer Varietät dieses letzteren sprechen, wie es Robert Bing die so verschiedenen Auslösungsweisen des Babinski'schen Reflexes zu nennen vorgeschlagen hat ¹⁾. Dabei ist zu bemerken, dass die Auslösung durch die Bárány'sche Lärrtrommel oder das Bélinowsche Mikrotympan viel praktischer ist, da man sich dabei des Spiegels nicht zu bedienen braucht, wie es in vielen Fällen bei der Auslösungsweise Kisch's geschehen muss.

1) Robert Bing, Über die Varietäten des Babinski'schen Zehenreflexes und ihre diagnostische Bedeutung. Korresp.-Blatt für Schweizer Ärzte S. 1217. 1915.

Untersuchungen über die Gewöhnung an Gifte.

I. Mitteilung:

Das Wesen der Chininfestigkeit bei Protozoen.

Von

S. Neuschlosz.

(Mitteilung aus dem pharmakologischen Institut der Universität in Budapest.
Direktor: Professor Dr. A. v. Bókay.)

(Eingegangen am 20. März 1919.)

Einleitung.

Unsere Kenntnisse über das Wesen der Giftgewöhnung bei niederen Organismen sind recht mangelhaft. Die ersten diesbezüglichen Angaben verdanken wir Effront ¹⁾, dem es nachzuweisen gelang, dass an Flusssäure gewöhnte Hefe die Fähigkeit besitzt, das eindringende Fluor in der Form von unlöslichem CaFl_2 festzulegen und unwirksam zu machen. In der Asche von an Fluorammonium gewöhnter Hefe konnte er weit grössere Mengen von Kalk nachweisen als bei normaler Hefe derselben Herkunft.

Derselbe Autor ²⁾ hat auch die Ursache der Formaldehydgewöhnung der Hefe aufgeklärt, indem er zeigte, dass dieselbe auf einer Zerstörung des Giftes durch die Zellen beruht. Ähnliche Ergebnisse hatten auch die Untersuchungen Gimel's ³⁾ über die Gewöhnung der Hefe an schwefelige Säure. Dieses Gift wird durch Oxydation seitens der adaptierten Zellen unschädlich gemacht.

Anders verhält sich die Sache nach Pulst's ⁴⁾ Untersuchungen bei der Kupfergewöhnung von *Penicillum glaucum*. Hier wird die Giftfestigkeit durch die Zellwand bedingt, welche infolge der Gewöhnung für das Kupfer undurchgängig wird.

Über die Giftgewöhnung bei Protozoen liegen die Versuche von Davenport und Neal ⁵⁾ mit Sublimat und Chinin und die von Neu-

1) Effront, Koch's Jahresberichte über die Fortschritte in der Lehre von den Gärungsorganismen Bd. 2 S. 154. 1891.

2) Effront a. a. O.

3) Gimel, Koch's Jahresberichte Bd. 16 S. 229. 1905.

4) Pulst, Jahrbuch für wissenschaftliche Botanik Bd. 37 S. 205. 1902.

5) Davenport and Neal, Arch. f. Entwicklungsmechanik der Organismen Bd. 2 S. 564. 1896.

haus¹⁾ mir Arsen, Antimon, Quecksilber und Kupfer vor, doch wurde eine experimentelle Analyse der beschriebenen Gifffestigkeit von den genannten Autoren nicht unternommen. Wichtige Beiträge zur Giftgewöhnung der Protozoen lieferten die Untersuchungen von Ehrlich²⁾ und seiner Schüler über arzneifeste Trypanosomen, doch auch hier ist das Wesen der Giftgewöhnung unaufgeklärt geblieben; denn die Erklärung Ehrlich's — die Gifffestigkeit beruhe auf einem durch subletale Dosen hervorgerufenen Rezeptorenschwund — kann nur als eine Umschreibung der Tatsachen angesehen werden.

Das ganze vorliegende Tatsachenmaterial ins Auge fassend, erscheinen etwa folgende Möglichkeiten der Giftgewöhnung bei niederen Organismen zu bestehen: 1. eine Bindung und Überführung des Giftes in eine unwirksame (eventuell unlösliche) Form (Fluorgewöhnung der Hefe); 2. eine Zerstörung des Giftes durch die gewöhnten Zellen (Formaldehydgewöhnung der Hefe); 3. das Undurchdringlichwerden der Zellwand für das Gift infolge der Gewöhnung (Kupfergewöhnung bei *Penicillium*). Ob es noch andere Ursachen der Giftgewöhnung ausser den erwähnten gibt, kann derzeit nicht gesagt werden. Die von manchen Forschern³⁾ angenommene Abstumpfung der Giftempfindlichkeit der Zellen ist eine rein hypothetische Vorstellung und sagt nichts über das Wesen der Giftgewöhnung aus. Eine Abstumpfung muss notwendigerweise mit einer physikalischen oder chemischen Veränderung der giftempfindlichen Zellen einhergehen, und gerade diese Veränderung macht das Wesen der Giftgewöhnung aus. Die Art und Weise, wie sich die gewöhnte Zelle des Giftes entledigt, muss für jedes einzelne Gift und wohl auch für jede einzelne Zellart gesondert untersucht werden. Es schien daher eine lohnende Aufgabe zu sein, den Mechanismus der Giftgewöhnung bei einzelligen Organismen einer systematischen Untersuchung zu unterziehen.

Versuchsordnung.

Als Versuchsobjekt habe ich zu diesem Zwecke ein Protozoon, namentlich das Ciliat-Infusor *Paramecium* gewählt. Die Wahl fiel auf Protozoen wegen dem grossen Interesse, welches diesen Lebewesen in der menschlichen Pathologie zukommt, auf *Paramecium*

1) Neuhaus, Archives Int. de Pharm. et Therapie t. 20 p. 393. 1910.

2) Ehrlich, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft Bd. 42 S. 17. 1909. — Ehrlich, Beiträge zur exper. Pathologie und Chemotherapie. Leipzig 1909. — Ehrlich und Gonder, Exp. Chemotherapie in Prowazek's Handbuch der pathogenen Protozoen. Leipzig 1914.

3) Santesson, Skandinavisches Archiv für Physiologie Bd. 25. 1911. — Lewin, Nebenwirkungen der Arzneimittel. Berlin 1909. — Cloëtta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 50 S. 453. 1903.

wegen seiner grossen Empfindlichkeit den meisten Giften gegenüber, dann aber auch wegen der Leichtigkeit, mit welcher es verschafft, isoliert und kultiviert werden kann.

Paramaecium caudatum konnte in grossen Mengen in dem südlich von Budapest befindlichen toten Donauast gefunden werden. Die Tiere wurden auf die übliche Weise ¹⁾ isoliert und in etwa 100 ccm grossen Kölbchen mit zugeschliffenem Glasstöpsel, in Heuinfus kultiviert. Alle 2—3 Tage wurden durch Überimpfen einiger Exemplare in frisches Heuinfus neue Kulturen angelegt. Sämtliche zu den Versuchen verwendete Tiere sind Nachkommen eines einzigen Exemplares, bilden also eine reine Linie. Zu den Versuchen wurden die Tiere jedesmal zentrifugiert, von den Resten der Nährlösung reingewaschen und in destilliertem Wasser suspendiert. Ein vorsichtiges Zentrifugieren schadet den Tieren gar nicht, wovon ich mich häufig überzeugen konnte. Die Suspensionen mit destilliertem Wasser — wozu dann in bekannter Konzentration das Gift hinzugefügt wurde — sind so gemacht worden, dass die Zahl der Paramäcien in einer Volumeinheit eine recht grosse war, jedoch die freie Beweglichkeit der Tiere sicher nicht einschränkte. Die Mischungen sind zuerst in Reagensgläsern, in den später zu beschreibenden Versuchen mit grösseren Flüssigkeitsmengen in Kolben mit zugeschliffenem Stöpsel hergestellt worden. Nach Hinzufügen des Giftes wurde dann bis zum Ende des Versuches etwa jede Minute ein Tropfen der Suspension mittels einer Pipette abgehoben und bei Lupenvergrösserung (zehnmal) auf einem Objektträger untersucht. Sämtliche Kulturen und Versuche sind bei Zimmertemperatur von etwa 20° C. ausgeführt worden.

Es wurde jedesmal die Lebensdauer der Paramäcien in verschiedenen Konzentrationen des Giftes festgestellt. Als Zeichen des Todes wurde das Aufhören der aktiven Lokomotion genommen. Dass diese Annahme eine rein willkürliche ist, ist ohne weiteres klar. Die Beweglichkeit der Paramäcien hört früher auf als das Leben; die Lähmung ist in den meisten Fällen zuerst noch reversibel und kann durch Versetzung der vergifteten Paramäcien in ein giftfreies Medium wieder aufgehoben werden, wovon wir uns wiederholt überzeugen konnten. Diese Reversibilität der Giftwirkung hält einige Minuten an, nach welcher Zeit dieselbe nicht mehr rückgängig gemacht werden kann. Für mich hat es sich aber gar nicht darum gehandelt, den genauen Zeitpunkt des eingetretenen Todes festzustellen, sondern eine leicht fassbare und genau feststellbare Phase der Giftwirkung festzuhalten, um den zeitlichen Verlauf der Vergiftung bei den verschiedenen Giftkonzentrationen ver-

1) Pütter, Tigerstedt's Handbuch der physiologischen Methodik. I, 1. Leipzig 1908.

gleichem zu können. Ob dieser Zeitpunkt der des Todes oder der einer anderen, zeitlich festlegbaren und dem Tode naheliegenden Erscheinung ist, war für meine Versuche ohne Belang.

Da die Resistenz der einzelnen Paramäcien trotz ihrer gemeinsamen Abstammung den Giften gegenüber recht grossen individuellen Schwankungen unterworfen ist ¹⁾, wurden bei jedem Versuch zwei Momente notiert: der Zeitpunkt, zu welchem das erste gelähmte Tier gesehen wurde, und der, zu welchem keine mehr sich bewegen konnte. Die unten angegebenen Zeiten sind aus den arithmetischen Mittel dieser beiden Zeitpunkte berechnet worden. Da die Giftempfindlichkeit der Paramäcien auch von äusseren, zum Teil schwer kontrollierbaren Bedingungen abhängt, wie Temperatur, Beleuchtung usw., mussten die miteinander zu vergleichenden Versuche einer Serie gleichzeitig nebeneinander ausgeführt werden.

Normale Chininempfindlichkeit der Paramäcien.

Als erste zu analysierende Giftgewöhnung wählte ich die an Chinin, die infolge ihrer Bedeutung für die Therapie der Malaria ein besonderes Interesse beansprucht. Die erworbene Chininfestigkeit der Malaria-Parasiten ist ja eines der Haupthindernisse einer erfolgreichen Therapie der Malaria. Chininfeste Malariaparasiten wurden zum ersten Male von Sitt ²⁾ erwähnt, dann von Neiva ³⁾, Nocht und Werner ⁴⁾ u. a. Morgenroth und Rosenthal ⁵⁾ führten auf experimentellem Wege nach Ehrlich's Verfahren Chininfestigkeit bei Naganatrypanosomen in der Ratte herbei und zeigten, dass dieselben auch in Vitro eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen das Gift innehatten als normale Trypanosomen. Dass auch freilebende Protozoen gegen Chinin gefestigt werden können, wissen wir aus den Versuchen von Davenport und Neal ⁶⁾ an *Stentor coeruleus*, doch ist die von den genannten erreichte Festigkeit nur gering.

Bevor ich meine Versuche über Chininfestigkeit anfangen konnte, musste ich zuerst die normale Resistenz meiner Paramäcien gegen Chinin feststellen. Den Mittelwert vieler, gut übereinstimmender Versuche mit Berücksichtigung aller oben angeführten Gesichtspunkte gibt die erste Kolonne der Tabelle I wieder. Verwendet wurde immer eine neutrale Lösung von Chininum hydrochloricum.

1) Siehe hierzu auch Neuhaus a. a. O.

2) Sitt, *Journal of the American Medical Assoc.* vol. 1. Chicago 1908.

3) Neiva, zitiert nach Morgenroth und Rosenthal.

4) Nocht und Werner, *Deutsche medizinische Wochenschrift* Nr. 34. 1910. — Werner, daselbst Nr. 39.

5) Morgenroth und Rosenthal, *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* Bd. 71 S. 501. 1912.

6) Davenport and Neal a. a. O.

Tabelle I.

Lebensdauer normaler und gewöhnter Paramäcien in Chininlösungen von verschiedener Konzentration.

Konzentration der tödenden Chininlösung	Normale Paramäcien Lebensdauer	Gewöhnte Paramäcien	
		Chininkonzentration der letzten Nährlösung: 1:200 000	Chininkonzentration der letzten Nährlösung: 1:20 000
		Lebensdauer	Lebensdauer
1: 100	0'	1'	2'
1: 200	3'	4'	6'
1: 400	5'	9'	9'
1: 800	9'	12'	14'
1: 1 600	14'	23'	35'
1: 3 200	21'	30'	48'
1: 6 400	26'	38'	1 h 25'
1: 12 800	32'	51'	1 h 47'
1: 25 600	43'	1 h 13'	2 h 56'
1: 51 200	1 h 3'	1 h 48'	∞
1: 102 400	2 h 5'	2 h 36'	∞
1: 204 800	∞	∞	∞

Es zeigt sich also, dass das Chinin in der Konzentration von 1:100 die Paramäcien augenblicklich tötet, während die Schwelle der Chininwirkung bei Paramäcien etwa bei einer Konzentration von 1:100 000 liegt. Irgendeine mathematische Funktion zwischen der Konzentration der Giftlösung und der Lebensdauer konnte nicht festgestellt werden.

Die Chiningewöhnung.

Um eine Gewöhnung der Paramäcien an Chinin herbeizuführen, wurde folgendermaassen vorgegangen. Es ist zuerst zu der Nährlösung derselben eine geringe Menge Chininum hydrochloricum zugefügt worden, so dass die Gesamtkonzentration an Chinin 1:10 000 000 betrug. Ausgehend von dieser Lösung ist dann die Giftkonzentration langsam und sukzessive erhöht worden. Von etwa 1:100 000 aufwärts konnte bei jeder Steigerung der Konzentration an den Paramäcien eine vorübergehende Depression beobachtet werden, die in einer Herabsetzung der Bewegungsgeschwindigkeit und Teilungsintensität zum Ausdruck kam und manchmal nach einigen Stunden, manchmal -- besonders bei den höheren Konzentrationen -- erst in einigen Tagen wich. Die Tiere gewannen dann ihre Beweglichkeit und Vermehrungsfähigkeit vollkommen wieder. Bei vorsichtiger Steigerung der Konzentrationen konnte ein Absterben der Paramäcien gänzlich vermieden werden. Eine Erhöhung der Konzentration ist jedesmal nur dann vorgenommen worden, wenn die Tiere die Depression gänzlich überwunden und sich an die vorhergehende Giftkonzentration vollkommen akklimatisiert

hatten. Die während der Gewöhnung durchgelaufene Konzentrationskala war die folgende: 1:1000000, 1:500000, 1:300000, 1:200000, 1:150000, 1:100000, 1:80000, 1:50000, 1:30000, 1:20000, 1:15000, 1:10000, 1:8000, 1:5000, 1:4000, 1:3000, 1:2000, 1:1500, 1:1000.

Die Grenze der Anpassungsfähigkeit scheint bei 1:10000 zu liegen, denn grössere Konzentrationen konnten unseren Erfahrungen nach niemals ohne Schaden auf die Dauer ausgehalten werden. Die erreichte Chininfestigkeit der gewöhnten Paramäcien wurde ebenso festgestellt, wie es bei der Resistenzbestimmung der normalen Paramäcien geschehen ist. Hierbei zeigte es sich, dass die tatsächliche Festigkeit der Paramäcien in destilliertem Wasser immer geringer war, als man aus der Chininkonzentration der letzten, gut vertragenen Nährlösung hätte schliessen können. Offenbar konnte das Chinin in der Nährlösung nicht seine volle Giftwirkung entfalten. Die Erklärung dieser Erscheinung ist in den Bakterienballen und in den kolloidal gelösten Substanzen, welche die Nährlösung enthält und die einen Teil des gelösten Chinins zu adsorbieren scheinen, zu suchen. Über die Lebensdauer gefestigter Paramäcien in Chininlösungen von verschiedener Konzentration gibt die zweite und dritte Kolonne der Tabelle I Auskunft, die ebenfalls die Mittelwerte vieler Versuche enthält. Die Versuchsordnung war die oben beschriebene.

Wenn wir nun die einzelnen Kolonnen der Tabelle I miteinander vergleichen, ergeben sich folgende Tatsachen: Die Resistenz der Paramäcien gegen Chinin lässt sich durch sukzessive Gewöhnung wesentlich steigern. Konzentrierteren Lösungen gegenüber, als die zur Gewöhnung verwendeten waren, erweisen sich jene Paramäcien resistenter, die durch Lösungen verhältnismässig höherer Konzentration gewöhnt worden sind. Die Beobachtung von Davenport und Neal¹⁾, dass zu konzentrierte gewöhnende Lösungen die Protozoen anstatt gegen das Gift abzuhärten, sie im Gegenteil empfindlicher machen, konnte ich an Paramäcien nicht bestätigen. Diese Beobachtung scheint auf die unrichtige — nicht sukzessive steigende — Art der Gewöhnung zurückzuführen zu sein, welche die genannten Autoren angewendet hatten. Denselben Grund wird wohl auch die geringe Chininfestigkeit haben, welche sie erzielen konnten.

Beeinflussbarkeit der Chininfestigkeit durch Arsen.

Eine interessante und für das Wesen der Chininfestigkeit bedeutungsvolle Beobachtung hat im Jahre 1911 Bilfinger²⁾ gemacht, indem

1) Davenport and Neal a. a. O.

2) Bilfinger, Medizinische Klinik Nr. 13 S. 486. 1911.

es ihm gelang, die Chininfestigkeit eines Malariastammes mit Salvarsan zu brechen. Diese Beobachtung konnten dann Morgenroth und Rosenthal¹⁾ an Naganatrypanosomen in manchen Fällen, wenn auch nicht immer bestätigen. Es fragte sich daher, ob auch die erworbene Chininfestigkeit der Paramäcien mit Arsenikalien zu beeinflussen ist. Wenn das der Fall wäre, so müssten gewöhnte Paramäcien in der Gegenwart von Arsenmengen, die allein unschädlich sind, Chininkonzentrationen, denen gegenüber sie sich sonst als gefestigt erwiesen haben, unterliegen. Um diese Vermutung zu prüfen, musste erst die Wirkung des Arsens auf die Paramäcien allein untersucht werden. Der Vorgang war hierbei derselbe, den wir bei den Chininversuchen oben beschrieben haben. Die Wirkung des Arsens in verschiedenen Konzentrationen zeigt die Tabelle II. Verwendet worden ist arsenig-saures Natron.

Tabelle II.

Lebensdauer der Paramäcien in Arsenlösungen von verschiedener Konzentration.

Konzentration der tödenden Lösungen: Na_3AsO_3	Lebensdauer der Paramäcien
1: 100	3'
1: 200	23'
1: 400	30'
1: 800	1 h 10'
1: 1600	3 h 10'
1: 3200	6 h
1: 6400	> 24 h
1: 12800	∞

Es ergibt sich daher, dass eine Konzentration von 1:12800 von Na_3AsO_3 die Paramäcien auf die Dauer unbeeinflusst lässt. Um die obenerwähnte Frage zu entscheiden, konnten wir also Na_3AsO_3 in einer Konzentration von 1:20000 ruhig verwenden, ohne Gefahr zu laufen, dass die Paramäcien unabhängig vom Chinin bereits vom Arsen getötet oder zumindest geschädigt werden. Dies haben wir dann auch getan. Es wurden jedesmal drei Versuchsreihen aufgestellt. Die erste ist mit normalen, nicht chininfesten Paramäcien unter steigenden Chininkonzentrationen ausgeführt worden, die zweite ebenso mit an Chinin gewöhnten Tieren, die dritte ebenso wie die zweite, nur enthielt jedes Gefäß ausser dem in steigenden Mengen angewendeten Chinin jedesmal auch Na_3AsO_3 in der Konzentration von 1:20000. Die zur zweiten und dritten Versuchsreihe verwendeten Paramäcien stammten jedesmal aus demselben Kulturgefäß. Verwendet worden sind nur jene Chininkonzentrationen, bei denen nach unseren früheren Er-

1) Morgenroth und Rosenthal a. a. O.

fahrungen der Resistenzunterschied zwischen normalen und gewöhnten Paramäcien recht scharf zutage tritt. Der Mittelwert dieser Versuche ist aus Tabelle III ersichtlich.

Tabelle III.

Lebensdauer normaler und gewöhnter Paramäcien in verschiedenen Chininkonzentrationen mit und ohne Zusatz von Na_3AsO_3 .

Konzentration der tötenden Lösung	Normale Para- mäcien Lebensdauer	Gewöhnte Paramäcien	
		Ohne Arsen Lebensdauer	Mit Na_3AsO_3 (1:20 000) versetzt Lebensdauer
1: 5 000	23'	1 h 4'	28'
1: 10 000	31'	1 h 35'	36'
1: 20 000	40'	3 h 1'	44'
1: 40 000	59'	∞	1 h 6'
1: 80 000	1 h 47'	∞	1 h 59'

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass das Arsen die Chininfestigkeit gewöhnter Paramäcien brechen und ihre ursprüngliche Chininempfindlichkeit fast vollkommen wieder herstellen kann. Eine Überempfindlichkeit, wie sie Morgenroth und Rosenthal¹⁾ bei mit Salvarsan behandelten chininfesten Trypanosomen beobachteten, konnte nicht festgestellt werden. Die Empfindlichkeit der gewöhnten, mit Arsen behandelten Paramäcien scheint im Gegenteil etwas, wenn auch nur wenig hinter der normaler Paramäcien zurückzubleiben. Der Unterschied zwischen der Resistenz gewöhnter Paramäcien mit und ohne Arsen tritt klar hervor.

Das Wesen der Chiningewöhnung.

Hiermit war der erste Teil der gestellten Aufgabe, der Nachweis der Chininfestigkeit gewöhnter Paramäcien und ihre Beeinflussbarkeit durch Arsen, erledigt. Wir konnten uns zu unserer eigentlichen Frage, der näheren physikalischen oder chemischen Analyse des Gewöhnungsvorganges, wenden.

Für den Mechanismus einer Giftgewöhnung haben wir anfangs drei Möglichkeiten aufgezählt: die Zerstörung des Giftes durch die gewöhnte Zelle, die Bindung desselben in einer unwirksamen Form und das Undurchgängigwerden der Zellwand für das Gift. Bei einem hochmolekularen Gifte, wie es das Chinin ist, musste zuerst an die erste Möglichkeit gedacht und eine experimentelle Prüfung derselben vorgenommen werden.

1) Morgenroth und Rosenthal a. a. O.

Der einfachste Weg zu diesem Zwecke war die Verfolgung des Schicksals des zu den Paramäcien zugefügten Chinins. Im Falle gewöhnnte Paramäcien die Fähigkeit erlangten, das Chinin zu zerstören, musste der Chiningehalt der sie umgebenden Lösung — eine genügende Anzahl von Paramäcien vorausgesetzt — während des Versuches abnehmen. Um diese Möglichkeit zu prüfen, wurde die Chininkonzentration der Lösung vor Hinzufügen der Paramäcien festgestellt, die Verdünnung, welche dieselbe durch die Zugabe einer genau abgemessenen Menge Paramäciensuspension erfuhr, berechnet und nach Abschluss des Versuches die Chininkonzentration abermals bestimmt. Ein Vergleich der Differenz in der Chininkonzentration bei normalen und gewöhnnten Paramäcien musste die Richtigkeit unserer Vermutung entscheiden.

Voraussetzung dieses Verfahrens war eine verlässliche und möglichst genaue quantitative Methode zur Bestimmung des Chinins in wässrigen Lösungen. Als geeignet erwiesen sich hierzu die Methoden von Heikel¹⁾ einerseits und von Gordin²⁾ andererseits, die abwechselnd verwendet worden sind. Über die Einzelheiten der genannten Verfahren muss auf die Originalarbeiten verwiesen werden. Um die Brauchbarkeit derselben zu prüfen, wurde die Chininmenge in einer genau bekannten Lösung von Chininum hydrochloricum bestimmt. Diese Analyse fiel wie folgt aus: 0,2127 g Chininum hydrochloricum wurden in genau 1000 ccm gelöst. Von dieser Lösung wurde dann in vier Proben zu 50 ccm das Chinin nach Gordin, in anderen vier nach Heikel bestimmt. Die berechnete Menge Chinin in 50 ccm der Lösung betrug 0,0087 g. Die nach Gordin ausgeführten Bestimmungen ergaben: 0,0091 g, 0,0085 g, 0,0086 g und 0,0089 g, die nach Heikel ausgeführten: 0,0086 g, 0,0090 g, 0,0087 g und 0,0085 g. Die Fehlergrenze der beiden Methoden beträgt also etwa 5%.

Unsere Versuchsanordnung gestaltete sich folgendermaassen: Zu 25 ccm einer recht dichten Paramäciensuspension wurden 100 ccm einer genau bekannten Chininlösung hinzugefügt, so dass die Gesamtkonzentration jedesmal ungefähr 1:5000 betrug. In dieser Konzentration ist der Unterschied in der Lebensdauer gewöhnnter und ungewöhnnter Paramäcien, wie wir das aus unseren früheren Versuchen wussten, ein recht beträchtlicher; wir konnten also hoffen, auch bei der Chininzerstörung grosse Ausschläge zu bekommen. Bei noch geringeren Konzentrationen, wo der Unterschied noch schärfer hervortritt, hätte die geringe Menge des vorhandenen Chinins zu grosse Fehler in der Bestimmung verursacht. Die Lebensdauer der Paramäcien in jeder einzelnen Lösung wurde auf die oben beschriebene Weise fest-

1) Heikel, Chemikerzeitung Nr. 32. 1908.

2) Gordin, Berichte der deutschen chem. Gesellschaft Nr. 32. III. 1:99.

gestellt, nach Ablauf des Versuches die Paramäcien durch Filtrieren oder Zentrifugieren entfernt und in der nunmehr reinen wässrigen Lösung das Chinin in zweimal 50 ccm bestimmt. Dass die vorhandenen Lösungen nach Entfernung der Paramäcienleiber als reine wässrige Lösungen angesehen werden konnten, habe ich wiederholt mit zu diesem Zwecke ausgeführten Versuchen festgestellt. Die von den Paramäcien während der kurzen Versuchszeit von weniger als einer Stunde etwa in die Lösung sezernierte Stoffwechselprodukte waren jedenfalls in zu geringer Menge vorhanden, um die Chininbestimmung erheblich zu beeinflussen. Dass die in einem Teil der Versuche gleichzeitig zugefügte Na_3AsO_3 die Bestimmung nicht störte, habe ich auch gesondert festgestellt. Um den nach der Heikel'schen Methode vorgeschriebenen Niederschlag mit Kaliumquecksilberjodid nicht kolloidal ausfallen zu lassen, wurden die abgemessenen 50 ccm Flüssigkeit vor der Fällung am Wasserbade auf wenige Kubikzentimeter eingengt, wodurch das Verfahren wesentlich an Genauigkeit gewann.

Gleichzeitig mit der Frage, ob das Chinin durch gewöhnliche Paramäcien zerstört wird, untersuchten wir auch, ob dazugefügtes Arsen irgendeine Wirkung auf das Schicksal des Chinins ausübt, und ob die festgestellte Eigentümlichkeit des Arsens, die Chininfestigkeit gewöhnlicher Paramäcien zu brechen, auf dieser Grundlage eine Erklärung findet. Bei diesen Versuchen wurde in den Versuchsgefäßen bei gleichbleibender Flüssigkeitsmenge und Chininkonzentration noch eine Konzentration an Na_3AsO_3 von 1:20000 hergestellt. Die Ergebnisse sämtlicher hierher gehörigen Versuche sind in der Tabelle IV zusammengestellt.

Unsere Versuche zeigen also, dass die Chininkonzentration der Flüssigkeit, in welchem an Chinin gewöhnliche Paramäcien sich befunden haben, im Durchschnitt um 80% abnimmt, während normale nichtgewöhnliche Paramäcien die Chininkonzentration unbeeinflusst lassen; der durchschnittliche Verlust von 4,5% ist innerhalb der Fehlergrenzen, so dass derselbe keine Folgerungen zulässt; jedoch spricht der Umstand, dass alle acht Bestimmungen einen Verlust an Chinin aufweisen, doch dafür, dass auch normale Paramäcien das Chinin in ganz geringem Grade zum Verschwinden bringen. Ferner konnte gezeigt werden, dass gleichzeitig anwesende geringe Mengen von Arsen die erwähnte Tätigkeit der Paramäcien zu hemmen imstande sind, so dass der Chininverlust durch gewöhnliche Paramäcien in der Gegenwart von Na_3AsO_3 den durch normale Paramäcien bedingten kaum übersteigt (8%).

Mit diesen Ergebnissen ist eine Ursache für die Chininfestigkeit gewöhnlicher Protozoen gegeben. Dass das verschwundene Chinin tatsächlich durch die gewöhnlichen Paramäcien zerstört worden ist, erhärtet

Tabelle IV.
Durch normale und gewöhnliche Paramäcien herbeigeführter Verlust an Chinin in der tödenden Chininlösung, mit und ohne Zusatz von Arsen.

Versuchsnummer	Normale Paramäcien			Gewöhnliche Paramäcien					
	Berechneter, ursprünglicher Chinin Gehalt der Lösung %	Lebensdauer	Chiningerhalt der Lösung nach dem Versuch %	Ohne Arsen		Mit 1 : 20000 Na_3AsO_3 versetzt			
				Lebensdauer	Chiningerhalt der Lösung nach dem Versuch %	Lebensdauer	Chiningerhalt der Lösung nach dem Versuch %		
11	0,0286	24'	0,0276	3	56'	89	—		
12	0,0286	44'	0,0268	6	1 h 46'	85	—		
13	0,0286	26'	0,0277	3	1 h 6'	87	—		
14	0,0206	28'	0,0186	9	1 h 5'	65	0,0183		
15	0,0206	25'	0,0192	7	55'	88	0,0197		
16	0,0206	31'	0,0204	1	1 h 2'	80	0,0170		
18	0,0206	25'	0,0198	4	1 h 18'	81	0,0193		
19	0,0206	25'	0,0201	2	56'	86	0,0196		
	Mittelwert:	28'	Mittelwert:	4,5	1 h 8'	Mittelwert:	80	Mittelwert:	8

die Tatsache, dass es uns auf keine Weise gelang, das Chinin aus den toten und abzentrifugierten Paramäcienleibern wiederzugewinnen und nachzuweisen. Es wurden zu diesem Zwecke die Paramäcien mit Quarzsand zerrieben, mit Lauge versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt, ein anderes Mal mit verdünnter Salzsäure stundenlang gekocht. Sämtliche Extraktionsversuche blieben erfolglos: Es konnte in den Extrakten mit Kaliumquecksilberjodid keine Spur von Chinin nachgewiesen werden. Es muss daher auf eine Zerstörung des Chinins durch die Paramäcien geschlossen werden.

Auf welche Weise diese Zerstörung vor sich geht, ist natürlich noch keineswegs klar. Jedenfalls liegt es nahe, an Abwehrfermente zu denken. Dass niedere Organismen die Bildung ihrer Fermente nach dem augenblicklichen Bedarf regulieren können, ist ja bekannt¹⁾, und da könnte es uns gar nicht wundernehmen, wenn sie auch gegen das ihnen zugefügte Chinin Fermente zu mobilisieren imstande wären. Dass der tierische Organismus gegen Alkaloide gerichtete spezifische, fermentartige Abwehrstoffe zu produzieren vermag, beweisen unter anderen die Untersuchungen von Fleischmann²⁾, Metzner³⁾ und Schinz⁴⁾ über die Atropinresistenz bei Kaninchen.

An dieser Stelle sei auch kurz die von Löwenstein und mir⁵⁾ und unabhängig von uns von Teichmann⁶⁾ beschriebene Chinin-gewöhnung bei Menschen erwähnt, die nach unseren Versuchen auch auf gesteigerte Zerstörung des Chinins im Organismus zurückzuführen ist. Ähnliche Ergebnisse zeitigten auch die Versuche von Löwenstein und Kosian⁷⁾ an Hunden. Die Richtigkeit dieser Befunde ist von Hartmann und Zilla⁸⁾ einerseits, von Giemsa und Halberkamm⁹⁾ andererseits bestritten worden, so dass die Frage als unentschieden angesehen werden muss. Ich hoffe, auf dieselbe demnächst mit neuem Versuchsmaterial eingehend zurückkehren zu können, will sie daher hier nur gestreift haben.

Eine ganz neue Beleuchtung erfährt durch unsere Ergebnisse auch die Beeinflussbarkeit der Chininfestigkeit durch Arsen. Arsen hemmt nach den Angaben der Tabelle IV die Zerstörung des Chinins in Mengen, welche die sonstige Lebenstätigkeit der Paramäcien vollkommen un-

1) Siehe Pringsheim, Die Variabilität niederer Organismen. Berlin 1910.

2) Fleischmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 62 S. 518. 1910.

3) Metzner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 68 S. 110. 1912.

4) Schinz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 81 S. 193. 1917.

5) Löwenstein u. Neuschlosz, Zeitschrift f. Hyg. u. Infkr. Bd. 84. 1917. — Neuschlosz, Münchener med. Wochenschrift Nr. 37 u. 39. 1917.

6) Teichmann, Deutsche med. Wochenschrift Nr. 36. 1917.

7) Löwenstein und Kosian, Zeitschr. f. Hyg. u. Infkr. Bd. 84. 1917.

8) Hartmann und Zilla, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 83. 1918.

9) Giemsa und Halberkamm, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene Bd. 24. 1918.

beeinflusst lassen (s. Tab. III). Es ist also eine ganz elektive Wirkung des Arsens, welcher wir gegenüberstehen. Und als elektive Wirkung desselben ist auch die durch Arsen bedingte Hemmung der Dissimilationsprozesse, namentlich der Oxydationen der Zelle, bekannt¹⁾. In diesem Sinne muss auch die Hemmung der Chininzerstörung als Beeinflussung des Dissimilationsvermögens der Zelle gedeutet werden.

Zusammenfassung.

Als Ergebnis unserer Arbeit lässt sich kurz folgendes sagen:

1. *Paramaccium caudatum* erweist sich Chinin gegenüber als recht empfindlich. Der Schwellenwert der tödlichen Konzentration ist ungefähr 1:100000, das die Paramäcien in etwa 2 Stunden tötet.

2. Durch sukzessives Gewöhnen an immer steigende Konzentrationen lässt sich eine hochgradige Festigung der Paramäcien gegen Chinin herbeiführen. Die Festigung ist um so erheblicher, je konzentrierter die letzte gewöhnende Lösung war.

3. Durch gleichzeitiges Hinzufügen geringer — an sich unschädlicher — Mengen von Na_3AsO_3 lässt sich die Chininfestigkeit der Paramäcien brechen und die ursprüngliche Chininempfindlichkeit wiederherstellen.

4. Gefestigte Paramäcien erlangen die Fähigkeit, das Chinin zu zerstören; diese Fähigkeit geht normalen Paramäcien fast vollkommen ab.

5. Arsen, das die Chininfestigkeit der Paramäcien bricht, hemmt auch die Zerstörung des Chinins durch dieselben.

1) Onaka, Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 70 S. 433. 1911. — Siehe auch Otto Loewi, Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels Bd. 2 S. 755. Berlin 1909.

Weitere Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung¹⁾.

II. Mitteilung²⁾.

Von

Emil Abderhalden.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Halle.)

Mit Tafel III—VI.

(Eingegangen am 5. Mai 1919.)

Die Forschungen der letzten Jahre haben immer mehr Material für die Annahme erbracht, dass der gesamte Stoffwechsel in Abhängigkeit von bestimmten exogenen Nahrungsstoffen steht. Je tiefer in das ganze Forschungsgebiet vorgedrungen wird, um so mehr zeigt es sich, dass die Verhältnisse nicht einfach liegen. Schon der Umstand, dass die einzelnen Tierarten auf das Fehlen bestimmter Stoffe ganz verschieden antworten, und ferner die Ausfallserscheinungen nicht durch dieselben Stoffe zu beheben sind, zeigt, dass von einer Vielheit von Substanzen gesprochen werden muss. Mir scheint immer mehr die Annahme am wahrscheinlichsten, dass man die sogenannten Nutramine als Reizstoffe aufzufassen hat, auf die bestimmte Zellarten im Organismus eingestellt sind. Es liegt in gewissem Sinne eine Wechselbeziehung vor, die über den Zellstaat des einzelnen Individuums hinaus sich auf die Aussenwelt erstreckt. Vielleicht handelt es sich im einzelnen Falle um eine Anpassungserscheinung. Mit der Nahrung werden diese Stoffe normalerweise aufgenommen. Sie begleiten die einzelnen Nahrungsstoffe und sind vielleicht notwendig, damit deren Verwendung im Organismus in die richtigen Bahnen gelenkt wird. Allem Anschein nach wirken diese Stoffe, oder viele davon, auf die Verdauungsdrüsen ein. Ferner ist ein Einfluss auf die Darmperistaltik unverkennbar. Darüber hinaus sind ohne Zweifel Einflüsse auf das Nervensystem und speziell auf das sympathische erkennbar.

Das ganze erwähnte Forschungsgebiet steht ohne Zweifel in engsten Beziehungen zu dem Problem der Wechselbeziehungen der

1) Ausgeführt mit Mitteln der Kaiser Wilhelm-Gesellschaft.

2) I. Mitteilung: Dieses Archiv Bd. 162 S. 99. 1915.

einzelnen Organe zueinander. Zurzeit stellen wir uns vor, dass die einzelnen Zellarten Stoffe hervorbringen, die ausserhalb des Zellverbandes in anderen Zellarten bestimmte Funktionen in die Wege leiten oder doch beeinflussen. Wir nehmen an, dass sogenannte Inkrete der Lymphbahn oder Blutbahn übergeben werden, worauf sie dann eine Fernwirkung dadurch entfalten können, dass sie zu bestimmten Zellen in Beziehung treten. Wir dürfen uns diese Beziehungen nicht zu einseitig vorstellen. Sie brauchen nicht nur chemischer Natur zu sein. Es ist sehr wohl möglich, dass physikalische und physikalisch-chemische Einflüsse sich geltend machen. Vor allen Dingen muss man an Beziehungen zu den Kolloiden der Zellen denken. Vor allem wäre es möglich, dass durch die Inkrete auch die Durchlässigkeit der sogenannten Zellmembranen, das heisst der Grenzschicht in den Zellen in typischer Weise beeinflusst würde. Überblickt man das ganze grosse Forschungsgebiet rein sachlich, dann muss man anerkennen, dass zurzeit die Hypothesen noch einen sehr weiten Spielraum haben, während das tatsächlich Festgestellte noch einen kleinen Raum einnimmt. Um so mehr muss es unser Bestreben sein, aus den einzelnen Organen Stoffe zu isolieren, die rein sind und ganz bestimmte Wirkungen entfalten. Wahrscheinlich wird sich dabei herausstellen, dass der Organismus nicht mit einzelnen Stoffen, sondern mit Gemengen von solchen arbeitet. Vor derartigen Studien schreckte die Vorstellung zurück, dass die Inkrete hochmolekulare, kompliziert gebaute Stoffe sein sollten. Dieser Gedanke wurde immer wieder genährt, weil bestimmt behauptet wurde, dass zum Beispiel das wirksame Prinzip der Schilddrüse ein jodhaltiger Eiweisskörper sei.

Da nun die Schilddrüse auch dann bestimmte Wirkungen im Organismus hervorbringt, wenn sie verfüttert wird, so musste der Verdacht geweckt werden, dass vielleicht doch die wirksamen Stoffe — die sogenannten Inkrete — einfacherer Natur sein könnten, als man bis jetzt angenommen hatte. Dieser Gedankengang veranlasste meine Studien über das Verhalten von vollständig abgebauten Organen gegenüber verschiedenen Funktionen im Organismus höherer Tiere und auf das Wachstum und die Entwicklung verschiedener niederer Tierarten. Der Plan war vollständig klar vorgezeichnet. Zunächst musste festgestellt werden, ob gänzlich eiweiss- und peptonfreie Organbestandteile noch irgendwelche spezifische Wirkungen haben. Der Abbau wurde zunächst durch Autolyse vollzogen. Dabei erhält man allerdings keine vollständige Spaltung. Dieser Weg wurde beschritten, um fremdartige Zusätze zu vermeiden. In der Folge wurde dann der Abbau der einzelnen Organe so durchgeführt, dass Autolyse und Verdauung mit Pankreas- und Darmsaft zusammen durchgeführt wurden. In einigen Fällen wurde die Verdauung durch Magensaft eingeleitet.

Von Zeit zu Zeit wurden die Verdauungssäfte von neuem zugesetzt. Gewöhnlich dauerte die einzelne Verdauung 1—2 Monate. Das Fortschreiten des Abbaues wurde an Hand der Biuretreaktion kontrolliert. Zur Kontrolle wurden stets Versuche ausgeführt, bei denen die unveränderten Organe direkt verwendet wurden.

Bei späteren Versuchen wurden die Organe mit Säure abgebaut. Dieser Weg wurde nicht sofort beschritten, weil die Erfahrung gezeigt hat, dass zahlreiche Stoffe das Kochen mit Säuren nicht vertragen. Der Abbau durch Fermente ist auf alle Fälle der mildere. Der Abbau mit Säure wurde in folgender Weise durchgeführt: Die Organe wurden blutfrei gewaschen und dann ganz fein zerkleinert. Nunmehr wurden sie auf Filtrierpapier vom aussen anhaftenden Wasser befreit und dann mit der zehnfachen Menge 5%iger Schwefelsäure bei der Temperatur des Wasserbades so lange gekocht, bis vollständige Lösung eingetreten war. Im Durchschnitt musste vier- bis sechsmal 8 Stunden gekocht werden. Später wurde die Schwefelsäure 10%ig angewandt. Das Hydrolysat wurde filtriert und die Schwefelsäure sehr sorgsam mit Baryt entfernt. Hierbei wurde peinlich genau darauf geachtet, dass die Reaktion niemals alkalisch wurde. Die schwefelsäure- und barytfreie Lösung wurde vom Bariumsulfat durch Filtrieren getrennt und dann bei 40° des Wasserbades und einem Druck von ungefähr 15 mm Hg zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und dann zu den Versuchen verwendet.

In einigen Fällen wurden die Organe, bevor sie hydrolysiert wurden, mit verschiedenen Lösungsmitteln, wie Alkohol, Aceton, Chloroform, ausgezogen und die Extrakte für sich geprüft. In anderen Fällen wurde der oben erwähnte Destillationsrückstand, der die Spaltprodukte aus den Organen enthielt, mit den gleichen Lösungsmitteln behandelt. Ferner wurden Fällungen erzeugt, das heisst, die alkoholische Lösung wurde zum Beispiel mit Aceton gefällt. Niederschlag und nichtgefällter Anteil wurden dann getrennt auf Wirksamkeit geprüft. Diesen Versuchen kommt zunächst keine ausschlaggebende Bedeutung zu, denn die Erfahrung hat gezeigt, dass unreine Stoffe sehr leicht andere mit niederreißen oder aber in Lösung halten. Von einer reinlichen Trennung kann keine Rede sein. Ja, gleich durchgeführte Trennungsmethoden können, wie der direkte Versuch zeigt, unter Umständen zu ganz verschiedenen Resultaten führen. Wir legen deshalb auf die aus derartigen Versuchen gezogenen Schlussfolgerungen keinen allzu grossen Wert.

Vor allen Dingen müsste in jedem einzelnen Falle geprüft werden, ob eine isolierte Substanz, die sich als unwirksam erweist, auch im genuinen Zustande diese Eigenschaft besitzt, oder aber erst durch die ganze Behandlungsmethode unwirksam geworden ist. Erweist es sich

ferner, dass aus einem Gemisch abgetrennte Substanzen andere Wirkungen zeigen als dieses, dann muss ebenfalls festgestellt werden, ob nicht die angewandte Methode schuld an der ganzen Veränderung ist. Man darf nicht einfach mit allen möglichen Lösungsmitteln trennen und sich damit begnügen, die besonderen Wirkungen der einzelnen Fraktionen zu prüfen. Die gegebene Versuchsordnung für die Entscheidung derartiger Fragestellungen ist die folgende: Hat man eine Substanz, die sich als wirksam erweist, und gelingt es, aus ihr eine unwirksame und eine wirksame Komponente abzutrennen, von denen die letztere eine andere Wirkung hat als das Gemisch, dann muss festgestellt werden, ob nach Vereinigung der getrennten Komponenten wieder die ursprüngliche Wirkung zustande kommt, oder aber, ob durch die angewandte Methode sich eine Veränderung einer oder beider Komponenten nachweisen lässt. Solange nur die abgetrennten Produkte für sich untersucht werden, wird man nie zu klaren Schlüssen kommen. Wir teilen deshalb unsere reichlichen, nach dieser Richtung ausgeführten Versuche noch nicht mit, weil sie von dem erwähnten Gesichtspunkte aus noch nicht spruchreif sind.

Die von mir gefundene Tatsache, dass vollständig eiweissfreie, tief abgebaute Organe qualitativ die gleiche Wirkung auf das Wachstum und die Entwicklung von Kaulquappen ausüben, wie die nicht abgebauten Gewebe, ist von J. M. Rogoff und David Marine¹⁾ und Romeis²⁾ vollständig bestätigt worden. Auch diese Forscher konnten zeigen, dass hydrolysierte Organe in der genannten Beziehung wirksam sind. Romeis hat darüber hinaus versucht, bestimmte Stoffe aus den Organen zu isolieren, und die Frage zu entscheiden, ob bestimmte Körperklassen für die Wirkung verantwortlich gemacht werden können. Er hat damit den gleichen Versuchsplan betreten, den ich auf breiter Grundlage durchführen wollte. Selbstverständlich hat jeder Forscher auf dem ursprünglich von Gudernatsch eröffneten Forschungsgebiete freie Bahn. Ich würde die folgenden Versuchsergebnisse gern noch zurückgehalten haben, um im Laufe der Zeit zu einem abgerundeten Ergebnis zu kommen. Die von Romeis mitgeteilten Untersuchungen veranlassen mich jedoch, jetzt schon diejenigen Resultate mitzuteilen, die in sich abgeschlossen sind.

Es sei auch darauf hingewiesen, dass Abelin³⁾ die wichtige Beobachtung gemacht hat, dass ein eiweissfreies jodarmes Schilddrüsenpräparat ebenso auf den Stoffwechsel wirkte, wie ein eiweisshaltiges,

1) J. M. Rogoff und David Marine, J. Pharm. Therap. Bd. 9 S. 57. 1916.

2) Benno Romeis, Z. f. die gesamte experim. Medizin. 6. und Dieses Archiv Bd. 173 S. 422. 1919.

3) J. Abelin, Biochem. Zeitschr. Bd. 80 S. 259. 1917.

das heisst, auch er hat feststellen können, dass die Wirkung der Schilddrüse nicht an das Vorhandensein eines jodhaltigen Eiweisskörpers geknüpft ist.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass die Inkretionsorgane geringe Inkretmengen in freiem Zustand in sich enthalten. Laugt man frische Organe mit Wasser aus, so erhält man in ihm wirksame Stoffe. Ihre Menge ist jedoch sehr gering. Sie steigt mit zunehmender Autolyse. Wird ein Organ durch Auskochen mit Wasser von allen löslichen Bestandteilen befreit, dann gewinnt man bei seiner Hydrolyse wieder wirksame Stoffe. Es geht daraus hervor, dass die Inkretstoffe in den Organen zum kleinsten Teil frei, zum grössten Teil in Bindung vorhanden sind.

Ich möchte noch ganz besonders hervorheben, dass die ausgeführten Untersuchungen auf keinen Fall etwas über die gesamte Funktion der geprüften Organe aussagen können. Es werden ja immer nur Teilfunktionen geprüft, so zum Beispiel Einflüsse auf das Wachstum und die Metamorphose von niederen Tieren, oder es wird der Einfluss auf die glatte Muskulatur für sich festgestellt. Selbstverständlich kann ein bestimmter Einfluss beobachtet oder aber vermisst werden, und trotzdem kann das geprüfte Produkt in anderer Beziehung unwirksam oder aber wirksam sein. Man kann somit einstweilen auch nicht die gesamte pharmakologische Prüfung der einzelnen Inkrete, zum Beispiel durch Kaulquappenversuche, ersetzen. Es ist von grösster Bedeutung, dass die einzelnen Stoffe auch am höher organisierten Tiere und vor allen Dingen an überlebenden Organen geprüft werden. Je mehr verschiedenartige Beobachtungen vorliegen, um so weiter wird unser Blick für die Beurteilung der Funktionen der einzelnen Organe werden.

Meine eigenen Studien sind in der Hauptsache in den Jahren 1914 bis 1918 ausgeführt worden. Sie werden auch in diesem Jahre fortgesetzt. Es sei ausdrücklich hervorgehoben, dass es notwendig ist, die Zahl der Versuche möglichst gross zu gestalten und vor allen Dingen möglichst viele Kontrollversuche durchzuführen. Es hat sich gezeigt, dass auch ohne Zusatz von besonderen Substanzen eigenartige Erscheinungen im Wachstum und in der Metamorphose vorkommen. Unter 1000 Kaulquappen waren immer 10—20, die in dieser Richtung Abnormitäten zeigten. Wir haben beschleunigte Metamorphosen beobachtet, das heisst, es bekamen Kaulquappen innerhalb der ersten 10 bis 14 Tage alle vier Beine, während die überwiegend grosse Mehrzahl der Versuchstiere unter denselben Bedingungen ihre Metamorphose beträchtlich später vollendete. Die sich rasch entwickelnden Tiere blieben klein. Sie waren meist auch heller gefärbt. Wieder andere zeigten ein gesteigertes Wachstum, oder besser ausgedrückt,

ihre Körpergrösse nahm bedeutend zu, während die Metamorphose im Rückstand blieb. Es wird von grösstem Interesse sein, festzustellen, ob diesen Erscheinungen Anomalien in der Funktion der Schilddrüse und der Thymusdrüse oder anderer Organe zugrunde liegen. Histologische Untersuchungen sind bereits im Gange. Bemerkt sei noch, dass es vorkommen kann, dass alle Abkömmlinge aus einem bestimmten Laichklumpen sich anormal entwickeln. Selbstverständlich sind derartige Tiere nicht zu den Versuchen verwandt worden.

Bezüglich der mitgeteilten Abbildungen sei noch hervorgehoben, dass, wo nichts besonderes vermerkt ist, die Tiere 8–14 Tage unter dem Einflusse der betreffenden Substanz standen.

Die Versuche sind vor allen Dingen auch auf Axolotl, Tritonen und Wasserkäfer, ferner auf Copepoden ausgedehnt worden, und endlich sind mehrere Tausend von Wolfsmilchschwärmer-Raupen als Versuchstiere herangezogen worden. Die Absicht war, festzustellen, ob es möglich ist, die Raupen als solche in ihrem Wachstum zu beeinflussen. Ferner war die Möglichkeit gegeben, dass die Verpuppung früher oder später erfolgte, und endlich sollte geprüft werden, ob die Farbe der Raupen sich durch die Art der dargereichten Zusätze beeinflussen lässt. Bekanntlich zeigen die Wolfsmilchschwärmer-Raupen ein ausserordentlich buntes Bild. Es scheint, als ob durch Verabreichung von alkoholischem Hefeextrakt die Zahl der dunkelgefärbten Raupen zunimmt, doch möchte ich einstweilen keine bestimmten Angaben machen. Auch hier gilt es, mehr Erfahrung zu sammeln. Die Raupen sind alle gezeichnet und gemalt worden, um so ein zuverlässiges Vergleichsmaterial für spätere Versuche zu haben.

Hinzufügen möchte ich noch, dass zahlreiche Versuche über den Einfluss der Färbung der Raupen auf diejenige der Schmetterlinge gemacht worden sind. Es gibt bei den Wolfsmilchschwärmer-Raupen ganz besondere Typen von Färbungen, zum Beispiel solche, deren Grundfarbe schwarz ist und die eine schwarze Rückenlinie besitzen. Andere haben eine rote Rückenlinie, wieder andere sind in der Hauptsache rötlich gefärbt. Es sind besonders die Seitenflecke rötlich. Wieder andere sind in der Hauptsache gelb bis gelbgrün gefärbt. Alle diese Färbungen kommen auch kombiniert vor. Wir haben eine grosse Zahl von solchen bestimmt gefärbten Raupen ausgesucht und dann verfolgt, was aus ihnen wurde. Es liess sich ein Zusammenhang der Färbung der Flügel der Schmetterlinge mit der Färbung der Raupen nicht feststellen.

Als besonderer Befund, der zufällig erhoben wurde, sei erwähnt, dass beim Auflegen von Schmetterlingsflügeln auf eine photographische Platte ohne jede Belichtung ein positives

Bild entsteht¹⁾. Wir haben diesen Versuch oft wiederholt; das Resultat war immer das gleiche, nur wurde ab und zu einmal ohne erkennbare Ursache auch ein negatives Bild erhalten. Auch die entschuppten Schmetterlingsflügel geben positive Bilder. Wir sind dabei, festzustellen, worauf diese Erscheinung beruht. In Frage kommt in erster Linie der Kalium- und der Purinbasengehalt der Flügel. Es soll auch geprüft werden, ob bereits die Raupen diese Einwirkung auf die photographische Platte zeigen. Die im vergangenen Jahr in dieser Richtung ausgeführten Versuche haben kein endgültiges Ergebnis gezeitigt.

Wir haben vorläufig Versuche mit Purinbasen, Nukleinen, Nukleinsäuren und Nukleoproteiden ausgeführt und ferner geprüft, ob auch dann Bilder entstehen, wenn die Schmetterlinge bzw. die genannten Substanzen der photographischen Platte nicht direkt aufliegen. Dass die letzteren bei direkter Berührung mit der Platte Wirkungen zeigen, ist nicht überraschend! Es könnte sich hierbei um direkte chemische Einflüsse handeln. Die Seite 244 und 245 mitgeteilte Übersicht gibt einige der erhaltenen Resultate wieder. Die Versuche werden fortgesetzt.

Endlich interessierte die Frage, ob der Schmetterling als solcher irgendwie durch besonders gefütterte Raupen beeinflusst wird. Untersucht wurde die Grösse und die Farbe der Schmetterlinge. Ein einheitliches Resultat wurde leider nicht erhalten. Raupen, die Hypophysensubstanzen erhalten hatten, ergaben zum Teil auffallend grosse Schmetterlinge. Ein Teil zeigte einen sehr grossen Körper, die Flügel dagegen waren ganz klein. Ferner zeigten auffallend viele Tiere rötlich gefärbte Vorderflügel. Tiere, die Schilddrüsensubstanz aufgenommen hatten, waren zum Teil auffallend klein und dabei wohl ausgebildet. Einzelne Tiere zeigten auf den Hinterflügeln ein sehr breites schwarzes Band. Zahlreiche Tiere zeigten unvollkommen entwickelte Flügel. Auffallend klein blieben die Tiere, die Nebennierensubstanz aufgenommen hatten. Auch hier waren zahlreiche missgestaltete Tiere vorhanden. Auffallend grosse Tiere wurden bei den Hodenversuchen beobachtet. Die Thymustiere zeigten besonders zahlreich auffallend blasse Vorderflügel. Mit Hefeextrakt — gewonnen durch Auskochen von Hefe mit Alkohol und Eindampfen der alkoholischen Lösung und Lösen des Rückstandes in Wasser — wurden im Durchschnitt auch recht grosse Tiere erhalten. Auffallend waren besonders die lebhaften Farben sowohl der Raupen, als der Schmetterlinge. Die Strumaschmetterlinge waren im Durchschnitt klein. Das gleiche war bei den Sarkomtieren der Fall. Bei Verabreichung von abgebautem Carcinom wurden auffallend viele

1) Die gleiche Beobachtung hat kürzlich G. Wolf in der Naturforschenden Gesellschaft in Basel mitgeteilt, wie ich einer Zeitungsnotiz entnehme.

missgestaltete Schmetterlinge beobachtet. Mit Ovarium gefütterte Raupen ergaben Schmetterlinge, die besonders oft rötliche Vorderflügel besaßen. In keinem einzigen Falle war jedoch das Resultat ein einheitliches. Es mag sein, dass die ausserordentlich schwierige Zufuhr der Substanzen an den unregelmässigen Resultaten schuld ist. Die Versuche wurden in der Weise vorgenommen, dass die zu prüfenden Substanzen in 1%iger Lösung durch Zerstäuber auf die Wolfsmilchpflanzen geblasen wurden. Die Substanzen wurden während des Tages stündlich aufgeblasen. Die Wolfsmilchpflanzen selbst wurden täglich erneuert. Es ist natürlich unter diesen Verhältnissen sehr schwer, für eine regelmässige und in allen Fällen gleich gute Aufnahme der Substanzen Sorge zu tragen.

Endlich haben wir versucht, Einfluss auf die Entwicklung von Ameisen zu gewinnen. Auch hier ist ein abschliessendes Urteil noch nicht möglich.

Ich möchte noch ausdrücklich betonen, dass der Plan für diese ganzen Versuche nicht nur von dem Gesichtspunkte aus aufgenommen worden ist, eine Basis zum Studium der Wirkung der einzelnen Inkretstoffe zu gewinnen, sondern es sollte gleichzeitig die Möglichkeit geschaffen werden, die Inkrete mehrerer Organe in Mischungen anzuwenden. Eine geregelte Aufnahme der einzelnen Produkte war nur denkbar, indem man sie einzeln löste und dann ihre Lösungen in bestimmten Anteilen mengte. Ich bin überzeugt, dass auf diesem Wege in Zukunft am besten die Zusammenhänge der einzelnen Organe sich klarstellen lassen.

Leider sind wir von der Reindarstellung der einzelnen Inkretstoffe noch weit entfernt. Die ganzen Versuche sind dadurch ausserordentlich gehemmt, dass zurzeit die einzelnen Organe nur sehr schwer erhältlich sind. Dazu kommt noch der grosse Mangel an Chemikalien, der noch auf lange Zeit hinaus die wissenschaftliche Forschung sehr stark beschränken wird. Solange man nicht die einzelnen Substanzen als einheitlich definieren kann, kann man derartige Studien nur als Vorläufer für spätere exaktere betrachten. Sie stellen nur eine Stufe an einer Stufenleiter dar, die noch sehr viele Sprossen nach oben zeigt.

Besonders erwähnen wollen wir noch, dass sehr viele Untersuchungen ausgeführt worden sind, um bereits bekannte Substanzen auf ihre Wirkungen auf Wachstum und Entwicklung, speziell von Kaulquappen, zu prüfen. Die Untersuchung der einzelnen Monoamino-säuren ergab, dass diesen keine spezifische Wirkung auf Wachstum und Entwicklung zukommt.

Zu den einzelnen mit Kaulquappen ausgeführten Versuchen ist ganz allgemein noch folgendes zu bemerken:

Platten	Eingelegt am	Entwickelt am	Gegenstand	Art der Auflage	Negative	Nummer	Bemerkungen
Hauf, ortho- chromatische	15. Mai	17. Mai	Adenin	Direkt auf der Platte	Mittel belicht	I	
"	15. "	17. "	Xanthin	" " "	"	II	
"	15. "	17. "	Hypoxanthin	" " "	" Stark	III	
"	15. "	17. "	Guanin	" " "	" Mittel	IV	
"	15. "	17. "	Kernsubstanz aus Thymusdrüse	" " "	" Schwach	V	
"	15. "	17. "	Nucleinsaures Na	" " "	" Mittel	VI	
"	15. "	17. "	Harnsäure	" " "	"	VII	
"	17. "	19. "	Wolfsmilch- schwärmerschmet- terling	Über der Platte schwebend	" Ganz schwach	VIII	
"	17. "	19. "	Nucleinsaures Na	Auf Seidenpapier	Schwach	IX	
"	17. "	19. "	Kernsubstanz Thymus	" "	"	X	
"	19. "	21. "	Schmetterlings- flügel	Direkt auf der Platte	" Stark	XI	
"	19. "	21. "	Schmetterlings- flügel	Auf Seidenpapier a. Platte	" Etwas ver- schwommen	XII	
"	19. "	21. "	Schmetterlings- flügel	Schwebend über Platte	"	XIII	
"	22. "	24. "	Hypoxanthin	Auf Seidenpapier a. Platte	" Sehr wenig und schwach	XIV	
"	22. "	24. "	Xanthin	" " "	" Schwach	XV	
"	22. "	24. "	Adenin	" " "	" Mittel	XVI	
"	22. "	24. "	Guanin -	" " "	"	XVII	
"	28. "	30. "	Xanthin	Auf dünnem Schreibpapier	" Sehr schwach	XVIII	
"	28. "	30. "	Hypoxanthin	" " "	"	XIX	

Platten	Bingelegt am	Entwickelt am	Gegenstand	Art der Auflage	Negative	Nummer	Bemerkungen
Haut, orthochromatische	28. Mai	30. Mai	Guanin	Auf dünnem Schreibpapier	Mittel	XX	
"	28. "	30. "	Adenin	" "	Wenig	XXI	
"	28. "	30. "	Nucleinsaures Na	" "	—	XXII	Fehlerhafte Platte
"	28. "	30. "	Kernsubstanz Thymus	" "	Schwach	XXIII	
"	31. "	2. Juni	Guanin	Auf mittelstarkem Schreibpapier	—	XXIV	
"	31. "	2. "	Adenin	Auf mittelstarkem Schreibpapier	Einige schwache Punkte	XXV	Evtl. Plattenfehler
"	31. "	2. "	Kernsubstanz Thymus	Auf mittelstarkem Schreibpapier	—	XXVI	
"	31. "	2. "	Nucleinsaures Na	Auf mittelstarkem Schreibpapier	—	XXVII	
"	31. "	2. "	" "	Auf dünnem Schreibpapier	Ganz schwache Andeutung	XXVIII	
"	3. Juni	5. "	Adenin	Auf mittelstarkem Schreibpapier	—	XXIX	
"	3. "	5. "	Schmetterlingsflügel	Auf mittelstarkem Schreibpapier	Sehr schwach	XXX	
"	3. "	5. "	Schmetterlingsflügel	Über mittelstarkem Schreibpapier schwebend	—	XXXI	
"	11. "	13. "	Adenin	Auf Filtrierpapier	—	XXXII	Platte ist wahr-scheinlich vom Druck des Filtrierpapiers an-gegriffen
"	11. "	13. "	Xantlin	" "	—	XXXIII	
"	11. "	13. "	Guanin	" "	—	XXXIV	
"	11. "	13. "	Schmetterlingsflügel	" "	—	XXXV	

Die Versuchstiere wurden zu Gruppen vereinigt, und zwar bestanden diese aus einer grösseren Anzahl von Kontrolltieren, und dann folgten diejenigen Versuchstiere, die Zusätze erhielten. Jede Gruppe entstammte demselben Laich. Es handelte sich um Laich von *Rana temporaria*, *Rana esculenta*, *Pelobates fuscus*, *Bombinator igneus*, *Bufo vulgaris*, *B. calamita*. Sämtliche Versuchstiere befanden sich unter genau denselben Versuchsbedingungen. Sie wurden in Glasschalen (Durchmesser 14,3 cm, Höhe 4,6 cm) in 200 ccm Wasser gehalten. Das Wasser wurde täglich oder alle zwei Tage gewechselt, um zu verhindern, dass Zersetzungsprozesse die zugefügten Stoffe beeinflussten. Ausserdem wollten wir stets über die Konzentration der angewandten Stoffe genau unterrichtet sein. Das Wasser wurde nie frisch aus der Leitung verwendet. Es wurde vielmehr schon am vorhergehenden Tage im gleichen Raume aufbewahrt. Diese Vorsichtsmassregel wurde angewandt, um Störungen im Wohlbefinden der Tiere durch schroffe Temperaturänderungen zu vermeiden. Bei einigen Versuchen wurden Algen zugesetzt, bei anderen nicht. Es zeigte sich, dass die besten Resultate dann erhalten wurden, wenn der Zusatz von Algen oder anderer Nahrung unterblieb. Handelte es sich darum, die Tiere möglichst lange am Leben zu erhalten, dann mussten Algen dem Wasser zugefügt werden. Wir haben einzelne Versuchstiere 10 Monate beobachtet können. Die Zahl der Versuche ist eine ausserordentlich grosse. Die Versuchstiere wurden täglich gemessen, und zwar wurde festgestellt: die Rumpflänge, die Schwanzlänge und die Rumpfbreite, wobei der breiteste Teil des Rumpfes gemessen wurde. Die gemachten Beobachtungen decken sich in vielen Teilen mit den bereits mitgeteilten Ergebnissen.

I. Einfluss von Schilddrüsensubstanz auf Wachstum und Entwicklung.

Zur Verwendung kam vollständig abgebaute Schilddrüsensubstanz — hydrolysiert durch Fermentwirkung oder durch verdünnte Schwefelsäure. Ferner wurde Schilddrüse nur schwach verdaut, und zwar durch Pankreassaft während 3 Tagen, und dann das gewonnene Produkt der Dialyse unterworfen und das Dialysat verwendet. Ferner sind Versuche ausgeführt worden, um den Einfluss von Schilddrüsen von Basedow-Kranken zu prüfen, und endlich sind auch Strumen dazu verwandt worden. Was die letzteren Versuche anbetrifft, so sind sie noch nicht zahlreich genug. Es scheint, als ob die Basedow-Schilddrüsen-Substanzen in vermehrtem Maasse auf die Kaulquappen einwirkten. Vor allen Dingen starben auffallend viele Tiere. Bei Verwendung von Strumen waren die Resultate ungleichmässig, zum Teil blieb die die Metamorphose

beschleunigende Wirkung ganz aus. Es entstanden Tiere, die mehr den Typus der Thymustiere zeigten. Bei manchen Fällen schien eine Kombination von Wirkungen vorhanden zu sein. Die Tiere entwickelten sich schneller als die normalen, wurden aber gleichzeitig auch grösser. In diesen Fällen konnte man annehmen, dass neben der veränderten Schilddrüse noch normales Schilddrüsengewebe vorhanden gewesen und zur Verarbeitung gekommen ist. Vergleiche dazu die Abbildungen auf Tafel III—IV, 73—82.

Wir möchten auf diese Versuche keinen allzu grossen Wert legen, weil einerseits die Zahl der Versuche noch zu klein ist und andererseits die verwandten Organe histologisch nicht genügend geprüft worden sind. Vergleichbare Resultate werden sich erst dann erreichen lassen, wenn ganz gleichartige Gewebe zur Verwendung kommen. Vielleicht lässt sich auf dem betretenen Wege genauer feststellen, ob in den Fällen des Versagens der Schilddrüse im Organismus eine richtige Hyper- oder Hypofunktion vorliegt oder aber eine Dysfunktion.

Die mit den Schilddrüsensubstanzen erhaltenen Resultate waren bei allen verwendeten Batrachiern ganz gleichmässige. Wir haben jedoch den Eindruck gewonnen, dass es nicht unwesentlich ist, wann die Einwirkung auf die Kaulquappen stattfindet. In der ersten Zeit der Entwicklung scheint der Einfluss nicht so wesentlich zu sein als in späteren Entwicklungsstadien. Auch hierüber müssen noch mehr Erfahrungen gesammelt werden. Es wäre von grösstem Interesse, zu erfahren, ob zum Beispiel die Schilddrüsensubstanz ganz besonders dann ihre Wirkung zeigt, wenn es sich um die Entwicklung des Skelettes handelt. Die Haupterscheinung ist ohne Zweifel die starke Beeinflussung des Stoffumsatzes der Tiere. Es handelt sich bei der Einwirkung der Schilddrüsensubstanz nicht nur um eine stark beschleunigte Metamorphose, sondern es bleiben die Tiere zugleich klein. Sie nehmen an Körpergewicht sehr stark ab. Sobald man grössere Dosen von Schilddrüsenstoffen auf die Tiere einwirken lässt, erhält man eigenartige Entwicklungsstörungen. Ihr Studium wird von grösstem Interesse sein. Es ist ganz gut denkbar, dass bestimmte Missbildungen, die sich auch beim Fötus der Säugetiere und des Menschen zeigen, auf ein Versagen entsprechender Drüsen mit Inkreten zurückzuführen sind. Die gemachten Beobachtungen seien an Hand einiger Protokolle belegt. Wir bemerken dazu, dass im ganzen 500 genaue Protokolle aufgenommen worden sind. Ferner geben die Abbildungen 1—30 auf Tafel III ein Bild der stattgefundenen Veränderungen. Man erkennt, dass der Hinterleib stark verschmälert ist. Das gleiche erkennt man bei den mit Schilddrüsen-dialysat behandelten Tieren, wie die Abbildungen 52—68 der Tafel III zeigen. Auf Tafel IV (84—88) sind Kaulquappen dargestellt, bei denen

grössere Dosen von Schilddrüsensubstanz zu pathologischen Veränderungen geführt haben. Bei den meisten dieser Fälle kam es nicht zur Entwicklung der vorderen Extremitäten, während die hinteren ausserordentlich rasch hervorsprossen. Die Tiere gingen meist sehr bald zugrunde. Gelang es, sie länger am Leben zu erhalten, dann erwiesen sie sich im Gegensatz zu den „normalen“ Schilddrüsentieren als sehr träge und wenig beweglich.

Auf Tafel III sind in Abb. 31 a und b zwei Axolotl abgebildet. Das Tier *a* war der Schilddrüsensubstanzwirkung ausgesetzt, *b* ist das gleichalterige normale Tier (Alter 4 Wochen). Vgl. auch die Tabellen: Gruppe I—IV S. 249—252.

II. Einfluss von Thymussubstanz auf Wachstum und Entwicklung.

Bei Verwendung von Thymussubstanz war der Erfolg immer derselbe. Die Tiere nahmen dauernd an Körpergrösse zu, ohne dass es zum Beginn bzw. zur Fortsetzung der Entwicklung kam. Wir haben einzelne Tiere, die mit vollständig abgebauter Thymussubstanz gefüttert worden waren, bis 8 Monate am Leben erhalten. Die Tiere wuchsen dabei immer weiter, und es entstanden Riesenkaulquappen. Wir haben von *Rana esculenta* bedeutend grössere Kaulquappen erhalten, als sie bei *Pelobates* vorkommen. Einige Tiere zeigten insofern ein besonderes Verhalten, als der Rumpf sich mehr und mehr der Kugelform näherte. Die Tiere vermochten dann im Wasser das Gleichgewicht nicht mehr zu halten. Sie schwammen zum Teil in Seitenlage, zum Teil in Rückenlage. Bei diesen Tieren wurde ein auffallend grosses Herz gefunden. Es zeigte noch embryonale Züge. Bei vielen war auch der Ruderschwanz zu einer ganz aussergewöhnlichen Länge angewachsen.

Bei den Axoloteln war der Einfluss im grossen und ganzen nicht so ausgesprochen. Immerhin wurden auch hier ein paar ausgesprochene Fälle von verlangsamter Entwicklung beobachtet.

Auf Tafel IV sind eine Reihe von unter dem Einfluss von Thymussubstanz stehender Tiere abgebildet, und zwar sind alle Kaulquappen vom gleichen Alter, wie diejenigen, die auf Tafel III (Schilddrüsenwirkung) dargestellt sind.

Auch hier mögen einige Protokolle einen Einblick in die Ergebnisse der vorgenommenen Messungen der Körperlänge und -breite geben. (Tabellen Gruppe I—IV S. 253—256.)

III. Einfluss von Hypophysensubstanz auf Wachstum und Entwicklung.

Die Ergebnisse mit Hypophysensubstanzen sind nicht einheitlich ausgefallen. Wir erhielten zum Teil eine sehr starke Zunahme des

I. Gruppe.

Gemessen am 1. Mai 1917, eine Woche nach Einwirkung der Inkretstoffe.

Alle Maasse sind in Zentimetern angegeben. Jeder Einzelversuch bestand aus 20 Tieren. Die einzelnen Werte sind Durchschnittswerte. Die Kaulquappen waren bei allen hier in Tabellenform mitgetheilten Versuchen 3—4 Wochen alt.

Ohne Zusatz				Schilddrüse unangebaut				Schilddrüse durch Fermente abgebaut				Schilddrüse durch Säure abgebaut				Basedow-Schilddrüse unangebaut			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite
80	0,54	1,26	0,60	1,75	0,50	1,25	0,48	1,80	0,58	1,22	0,52	1,54	0,54	1,00	0,40	1,20	0,38	0,82	0,25
79	0,55	1,24	0,58	1,80	0,52	1,28	0,50	1,80	0,58	1,22	0,51	1,80	0,40	1,40	0,52	1,44	0,32	1,12	0,32
68	0,49	1,19	0,61	1,69	0,51	1,18	0,51	1,69	0,52	1,17	0,50	1,62	0,32	1,30	0,48	1,45	0,40	1,05	0,38
75	0,51	1,24	0,59	1,71	0,53	1,18	0,52	1,75	0,61	1,14	0,49	1,88	0,47	1,41	0,49	1,43	0,41	1,04	0,41
90	0,60	1,30	0,58	1,58	0,56	1,02	0,56	1,80	0,44	1,36	0,44	1,90	0,60	1,30	0,32	1,44	0,44	1,00	0,40
10	0,61	1,49	0,58	1,62	0,61	0,01	0,58	1,69	0,40	1,29	0,48	1,95	0,63	1,62	0,40	1,42	0,41	1,01	0,39
25	0,68	1,57	0,59	1,75	0,60	1,15	0,40	1,69	0,45	1,24	0,56	1,66	0,54	1,12	0,39	1,40	0,45	0,95	0,38
12	0,65	1,47	0,61	1,80	0,50	1,30	0,45	1,65	0,46	1,19	0,50	1,68	0,60	1,08	0,45	1,53	0,45	1,08	0,41
24	0,70	1,54	0,61	1,76	0,51	1,25	0,51	1,64	0,44	1,20	0,52	1,66	0,62	1,04	0,42	1,58	0,58	1,00	0,40
30	0,69	1,61	0,60	1,82	0,60	1,22	0,42	1,68	0,49	1,19	0,51	1,68	0,58	1,10	0,50	1,32	0,42	0,90	0,42
86	0,55	1,31	0,58	1,81	0,62	1,19	0,39	1,75	0,45	1,30	0,48	1,62	0,56	1,06	0,51	1,25	0,35	0,90	0,48
90	0,60	1,30	0,56	1,78	0,58	1,20	0,41	1,72	0,48	1,24	0,42	1,64	0,52	1,12	0,52	1,45	0,39	1,06	0,49
90	0,60	1,30	0,62	1,79	0,50	1,29	0,45	1,69	0,49	1,20	0,40	1,66	0,66	1,00	0,38	1,46	0,46	1,00	0,51
95	0,66	1,29	0,62	1,70	0,45	1,25	0,40	1,68	0,48	1,20	0,48	1,72	0,64	1,08	0,32	1,58	0,48	1,10	0,52
98	0,67	1,31	0,61	1,72	0,44	1,28	0,48	1,78	0,40	1,38	0,51	1,80	0,55	1,25	0,48	1,67	0,56	1,11	0,50
96	0,68	1,28	0,61	1,68	0,50	1,18	0,42	1,85	0,51	1,34	0,50	1,45	0,43	1,02	0,40	1,72	0,61	1,11	0,45
13	0,71	1,42	0,58	1,66	0,45	1,21	0,40	1,78	0,52	1,26	0,45	1,30	0,40	0,90	0,35	1,68	0,60	1,08	0,44
12	0,73	1,39	0,56	1,54	0,44	1,10	0,48	1,60	0,40	1,20	0,40	1,40	0,38	1,02	0,40	1,44	0,45	0,99	0,38
10	0,75	1,35	0,61	1,45	0,45	1,00	0,49	1,66	0,42	1,24	0,48	1,48	0,42	1,06	0,44	1,20	0,40	0,80	0,35
01	0,70	1,31	0,54	1,60	0,49	1,11	0,36	1,65	0,45	1,20	0,51	1,45	0,40	1,05	0,45	1,00	0,35	0,65	0,29
00	0,70	1,30	0,58	1,75	0,50	1,25	0,38	1,68	0,47	1,21	0,52	1,45	0,39	1,06	0,46	1,45	0,35	1,10	0,45
00	0,72	1,28	0,61	1,42	0,42	1,00	0,42	1,71	0,41	1,30	0,58	1,68	0,48	1,20	0,44	1,56	0,48	1,08	0,38
10	0,71	1,39	0,58	1,90	0,60	1,30	0,44	1,75	0,45	1,30	0,48	1,62	0,40	1,22	0,52	1,52	0,52	1,00	0,41
88	0,80	1,58	0,61	1,32	0,40	0,92	0,30	1,45	0,35	1,10	0,42	1,44	0,40	1,04	0,51	1,58	0,52	1,06	0,42
4	0,72	1,42	0,62	1,65	0,48	1,17	0,54	1,68	0,48	1,20	0,48	1,40	0,40	1,00	0,48	1,44	0,42	1,02	0,38
3	0,80	1,30	0,66	1,71	0,58	1,13	0,52	1,65	0,45	1,20	0,49	1,59	0,51	1,08	0,51	1,68	0,56	1,12	0,41
6	0,75	1,41	0,59	1,82	0,60	1,22	0,58	1,70	0,60	1,10	0,51	1,48	0,42	1,06	0,45	1,25	0,40	0,85	0,44
9	0,72	1,47	0,58	1,70	0,45	1,25	0,52	1,66	0,46	1,20	0,52	1,52	0,52	1,00	0,38	1,18	0,38	0,80	0,42

II. Gruppe.

Gemessen am 10. Mai 1918, 10 Tage nach der Einwirkung der Inkretstoffe.
Rana esculenta.

Ohne Zusatz				Schilddrüse unabgebaut				Schilddrüse mit Fermenten abgebaut				Schilddrüse mit Säure ab- gebaut				Thymusdrüse mit Fermenten abgebaut			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite
1,66	0,62	1,04	0,68	1,68	0,62	1,06	0,54	1,80	0,48	1,32	0,45	1,73	0,60	1,13	0,34	1,90	0,65	1,25	0,66
1,70	0,45	1,25	0,70	1,62	0,60	1,02	0,56	2,10	0,66	1,44	0,48	1,58	0,54	1,04	0,42	2,78	0,92	1,86	0,7
2,40	0,67	1,73	0,72	1,64	0,61	1,03	0,61	2,00	0,67	1,33	0,49	1,32	0,44	0,88	0,43	3,10	0,95	2,15	0,8
2,41	0,75	1,66	0,72	1,75	0,63	1,12	0,52	1,75	0,78	0,97	0,42	1,34	0,40	0,94	0,45	3,15	0,92	2,23	1,0
2,61	0,72	1,89	0,73	1,81	0,65	1,16	0,45	1,32	0,48	0,84	0,51	1,45	0,42	1,03	0,51	2,90	0,90	2,00	0,7
2,58	0,78	1,80	0,74	1,69	0,60	1,09	0,51	1,44	0,50	0,94	0,58	1,48	0,43	1,05	0,48	3,12	0,93	2,19	0,8
2,61	0,73	1,88	0,72	1,82	0,62	1,20	0,48	1,20	0,45	0,75	0,48	1,61	0,45	1,16	0,42	3,44	0,98	2,46	0,6
2,00	0,70	1,30	0,70	1,92	0,60	1,32	0,49	1,38	0,46	0,92	0,61	1,87	0,42	1,45	0,43	3,22	1,00	2,22	0,7
2,45	0,84	1,61	0,78	2,22	0,75	1,47	0,53	1,45	0,42	1,03	0,59	2,00	0,60	1,40	0,44	2,40	1,02	1,38	0,7
2,40	0,80	1,60	0,72	2,00	0,70	1,30	0,44	1,33	0,40	0,93	0,56	2,12	0,71	1,41	0,45	2,87	1,03	1,84	0,7
2,38	0,80	1,58	0,78	1,89	0,68	1,21	0,32	1,44	0,40	1,04	0,52	1,89	0,72	1,17	0,32	2,92	1,00	1,92	0,8
2,20	0,72	1,48	0,70	1,72	0,62	1,10	0,22	1,52	0,41	1,11	0,49	2,45	0,75	1,70	0,34	3,00	1,00	2,00	0,7
2,24	0,73	1,51	0,71	1,75	0,58	1,17	0,34	1,58	0,48	1,10	0,48	2,01	0,70	1,31	0,44	2,64	0,99	1,65	0,9
2,12	0,70	1,42	0,71	1,82	0,60	1,22	0,52	1,52	0,50	1,02	0,58	1,89	0,65	1,24	0,45	2,34	0,92	1,42	0,9
2,10	0,70	1,40	0,73	1,95	0,65	1,30	0,42	1,48	0,51	0,97	0,56	1,88	0,65	1,23	0,32	2,54	0,84	1,70	0,8
2,20	0,71	1,49	0,74	1,89	0,69	1,20	0,32	1,61	0,50	1,11	0,71	1,72	0,62	1,10	0,38	2,10	0,70	1,40	0,7
2,32	0,80	1,52	0,70	1,72	0,70	1,02	0,33	1,63	0,52	1,11	0,65	1,64	0,61	1,03	0,36	2,12	0,70	1,42	0,7
2,41	0,82	1,59	0,68	2,13	0,65	1,48	0,32	1,75	0,53	1,22	0,62	1,72	0,63	1,09	0,34	2,44	0,80	1,64	0,8
2,40	0,81	1,59	0,69	2,12	0,68	1,44	0,34	1,64	0,52	1,12	0,61	1,44	0,58	0,86	0,41	2,49	0,82	1,67	0,6
2,20	0,75	1,45	0,70	2,00	0,62	1,38	0,22	1,62	0,48	1,14	0,66	1,23	0,40	0,83	0,33	2,45	0,84	1,61	0,7
2,21	0,79	1,42	0,72	1,89	0,60	1,29	0,24	1,58	0,49	1,09	0,48	1,89	0,70	1,19	0,48	2,51	0,84	1,67	0,7
2,20	0,72	1,48	0,73	1,28	0,45	0,83	0,44	1,44	0,50	0,94	0,49	1,10	0,30	0,80	0,51	2,66	0,80	1,86	0,6
2,10	0,71	1,39	0,74	1,54	0,42	1,12	0,51	1,32	0,51	0,81	0,48	1,44	0,40	1,04	0,48	2,89	0,90	1,99	0,7
2,10	0,72	1,38	0,70	1,66	0,43	1,23	0,45	1,58	0,52	1,06	0,51	1,50	0,42	1,08	0,45	3,15	0,95	2,20	0,7
2,15	0,73	1,42	0,70	1,76	0,50	1,26	0,48	1,62	0,50	1,12	0,52	1,48	0,51	0,97	0,48	3,20	0,95	2,25	0,6
2,16	0,74	1,42	0,69	1,70	0,50	1,20	0,49	1,72	0,50	1,22	0,58	1,50	0,50	1,00	0,49	3,10	0,96	2,14	0,6
2,18	0,77	1,41	0,66	1,69	0,51	1,18	0,45	1,81	0,53	1,28	0,54	1,66	0,61	1,05	0,48	3,48	0,90	2,58	0,7
2,20	0,78	1,42	0,68	1,58	0,52	1,06	0,48	1,43	0,48	0,95	0,52	1,72	0,63	1,09	0,49	3,22	0,95	2,27	0,7
2,25	0,72	1,43	0,66	1,44	0,45	0,99	0,43	1,45	0,40	1,05	0,58	1,75	0,62	1,13	0,49	3,00	1,00	2,00	0,7
2,10	0,75	1,35	0,72	2,13	0,60	1,53	0,48	1,50	0,40	1,10	0,61	1,20	0,40	0,80	0,48	3,00	1,00	2,00	2,7

III. Gruppe.

 Gemessen am 16. April 1917, 20 Tage nach der Einwirkung der Inkretstoffe.
Rana temporaria.

Ohne Zusatz				Schilddrüse unabgebaut				Schilddrüse mit Fermenten abgebaut				Schilddrüse mit Säure ab- gebaut				Thymusdrüse mit Fermenten abgebaut			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite
28	0,92	1,36	0,70	1,87	0,91	0,96	0,50	1,66	0,90	0,76	0,54	1,64	0,90	0,74	0,65	2,64	0,98	1,66	1,05
54	0,82	1,72	0,72	1,87	0,75	1,12	0,45	1,24	0,72	0,52	0,45	1,89	0,85	1,04	0,62	2,68	1,00	1,68	1,01
63	0,85	1,78	0,71	1,86	0,78	1,08	0,44	1,34	0,69	0,65	0,44	1,90	0,82	1,08	0,61	2,90	1,01	1,89	0,98
74	0,88	1,86	0,72	1,96	0,72	1,24	0,45	1,35	0,69	0,66	0,46	1,92	0,75	1,17	0,70	3,12	1,00	2,12	0,99
58	0,82	1,76	0,69	2,00	0,60	1,40	0,40	1,86	0,72	1,14	0,54	2,00	0,72	1,28	0,65	2,78	1,02	1,76	1,00
64	0,72	1,92	0,75	2,02	0,65	1,37	0,51	1,88	0,71	1,17	0,52	2,12	0,70	1,42	0,62	3,45	1,03	1,42	0,75
83	0,78	1,05	0,79	2,05	0,65	1,40	0,52	1,89	0,73	1,16	0,45	2,20	0,75	1,55	0,58	3,25	1,04	2,21	0,89
75	0,75	2,00	0,76	2,07	0,68	1,39	0,51	1,90	0,71	1,19	0,48	2,12	0,65	1,47	0,61	2,98	1,05	1,93	0,85
44	0,82	1,62	0,77	2,09	0,72	1,27	0,45	1,90	0,70	1,20	0,49	2,14	0,62	1,52	0,52	2,96	1,08	1,88	0,91
45	0,91	1,54	0,72	2,11	0,71	1,40	0,44	1,89	0,75	1,14	0,50	2,15	0,68	1,47	0,69	3,43	1,10	2,33	0,93
34	0,92	1,42	0,75	2,24	0,70	1,54	0,50	1,90	0,72	1,18	0,58	2,10	0,75	1,35	0,52	3,40	1,20	2,20	0,92
28	0,94	1,34	0,76	2,04	0,85	1,19	0,42	1,75	0,69	1,06	0,48	2,12	0,89	1,23	0,32	3,52	1,40	2,12	0,78
30	0,93	1,37	0,72	2,04	0,82	1,22	0,48	1,60	0,70	0,90	0,52	2,18	0,90	1,28	0,44	3,20	1,45	1,75	0,82
45	0,98	1,47	0,69	2,65	0,84	1,81	0,42	1,63	0,72	0,91	0,58	2,10	0,72	1,38	0,62	3,12	1,23	1,89	0,88
28	0,94	1,54	0,71	2,12	0,90	1,22	0,44	1,68	0,71	0,97	0,59	2,10	0,72	1,38	0,54	3,14	1,24	1,90	0,84
51	0,92	1,59	0,72	1,86	0,78	1,08	0,48	1,72	0,77	0,95	0,63	2,05	0,70	1,35	0,52	3,25	1,25	2,00	0,89
44	0,91	1,63	0,78	1,24	0,82	0,42	0,45	1,72	0,74	0,98	0,64	2,00	0,89	1,11	0,44	3,30	1,34	1,96	0,99
44	0,89	1,75	0,81	1,54	0,81	0,73	0,61	1,73	0,72	1,01	0,64	2,12	0,72	1,40	0,32	3,35	1,27	2,08	0,91
55	0,75	1,90	0,80	1,55	0,82	0,73	0,72	1,74	0,71	1,03	0,61	2,01	0,69	1,42	0,45	3,36	1,32	2,04	1,04
44	0,77	2,07	0,82	1,23	0,85	0,37	0,48	1,75	0,73	1,02	0,62	2,00	0,82	1,18	0,46	3,28	1,10	1,18	1,05
45	0,72	2,03	0,81	1,31	0,80	0,51	0,49	1,78	0,77	1,01	0,63	2,05	0,81	1,24	0,62	3,30	1,38	1,92	0,99
39	0,78	1,91	0,69	1,44	0,85	0,59	0,51	1,79	0,72	1,07	0,63	2,02	0,80	1,22	0,68	3,29	1,54	1,75	0,92
25	0,75	2,00	0,62	1,45	0,82	0,63	0,61	1,78	0,70	1,08	0,62	2,13	0,80	1,33	0,67	3,40	1,60	1,80	0,98
28	0,73	1,95	0,62	1,50	0,88	0,62	0,62	1,70	0,73	0,97	0,63	2,14	0,82	1,32	0,68	3,10	1,28	1,82	0,92
28	0,75	1,93	0,63	1,52	0,90	0,62	0,72	1,68	0,71	0,97	0,68	2,15	0,76	1,39	0,71	3,18	1,10	2,08	0,92
24	0,72	1,92	0,70	1,64	0,82	0,82	0,71	1,71	0,74	0,97	0,38	2,10	0,72	1,38	0,66	3,00	1,00	2,00	0,98
22	0,77	1,35	0,71	1,62	0,80	0,82	0,70	1,69	0,75	0,94	0,44	2,14	0,69	1,45	0,63	3,12	1,02	2,10	0,92
24	0,78	1,76	0,62	1,63	0,88	0,75	0,72	1,90	0,76	1,14	0,54	2,15	0,70	1,45	0,62	3,12	1,65	1,47	0,91
24	0,70	1,94	0,61	1,75	0,84	0,91	0,73	1,83	0,78	1,05	0,52	2,20	0,82	1,38	0,32	3,14	1,72	1,42	0,98

IV. Gruppe.

Gemessen am 15. Mai 1918, 14 Tage nach der Einwirkung der Inkretstoffe.
Bufo vulgaris.

Ohne Zusatz				Schilddrüse unabgebaut				Schilddrüse mit Fermenten abgebaut				Schilddrüse mit Säure ab- gebaut				Thymusdrüse mit Fermenten abgebaut			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite
1,84	0,65	1,19	0,52	1,22	0,61	0,61	0,38	1,46	0,76	0,70	0,38	1,22	0,65	0,57	0,66	1,98	0,80	1,18	0,8
1,63	0,62	1,01	0,61	1,00	0,50	0,50	0,42	1,22	0,68	0,54	0,44	1,46	0,70	0,76	0,54	2,15	0,70	1,45	0,6
1,63	0,65	0,98	0,52	1,21	0,68	0,53	0,42	1,34	0,62	0,72	0,56	1,48	0,75	0,73	0,44	2,10	0,75	1,35	0,7
1,62	0,63	0,99	0,48	1,11	0,60	0,51	0,48	1,42	0,67	0,75	0,48	1,49	0,78	0,71	0,45	2,15	0,82	1,33	0,7
1,44	0,62	0,82	0,46	1,12	0,52	0,60	0,42	1,45	0,72	0,73	0,51	1,50	0,75	0,75	0,40	2,05	0,70	1,35	0,7
1,46	0,62	0,84	0,48	1,13	0,58	0,55	0,43	1,46	0,78	0,78	0,61	1,42	0,80	0,62	0,51	1,92	0,68	1,24	0,8
1,48	0,63	0,85	0,42	1,20	0,53	0,67	0,50	1,48	0,75	0,73	0,71	1,44	0,78	0,66	0,58	1,89	0,62	1,27	0,4
1,50	0,68	0,82	0,45	1,32	0,62	0,70	0,51	1,50	0,75	0,75	0,25	1,46	0,72	0,74	0,52	1,90	0,92	0,98	0,8
1,50	0,50	1,00	0,48	1,22	0,72	0,50	0,48	1,44	0,75	0,69	0,48	1,48	0,75	0,73	0,58	1,85	0,62	1,23	0,7
1,50	0,52	0,98	0,42	1,00	0,62	0,38	0,42	1,62	0,72	0,90	0,44	1,42	0,72	0,70	0,59	1,90	0,64	1,26	0,7
1,52	0,51	1,01	0,43	1,80	0,80	1,00	0,48	1,66	0,78	0,88	0,45	1,53	0,74	0,79	0,62	1,92	0,65	1,27	0,7
1,51	0,51	1,00	0,42	1,02	0,46	0,56	0,41	1,66	0,88	0,78	0,46	1,52	0,78	0,74	0,63	1,94	0,65	1,29	0,7
1,65	0,52	1,13	0,41	1,32	0,68	0,64	0,48	1,62	0,90	0,72	0,47	1,52	0,80	0,72	0,62	1,95	0,65	1,30	0,6
1,52	0,53	0,99	0,38	1,12	0,58	0,54	0,50	1,44	0,78	0,66	0,48	1,44	0,80	0,64	0,68	2,10	0,71	1,39	0,6
1,54	0,50	1,04	0,39	1,00	0,50	0,50	0,22	1,32	0,72	0,60	0,48	1,23	0,65	0,58	0,42	2,10	0,68	1,42	0,6
1,62	0,61	1,01	0,48	1,02	0,50	0,52	0,24	1,32	0,70	0,62	0,45	1,22	0,62	0,60	0,40	2,12	0,65	1,47	0,6
1,72	0,62	1,10	0,42	1,23	0,60	0,63	0,32	1,22	0,75	0,47	0,46	1,44	0,71	0,73	0,43	2,20	0,65	1,55	0,6
1,80	0,68	1,12	0,48	0,98	0,45	0,55	0,44	1,35	0,69	0,66	0,72	1,40	0,82	0,58	0,48	2,15	0,65	1,50	0,6
1,72	0,70	1,02	0,50	0,75	0,30	0,45	0,28	1,36	0,60	0,76	0,61	1,50	0,62	0,88	0,53	2,44	0,80	1,64	0,7
1,84	0,71	1,13	0,52	0,99	0,45	0,54	0,32	1,41	0,70	0,71	0,61	1,52	0,68	0,84	0,52	1,80	0,60	1,20	0,7
1,80	0,72	1,08	0,52	1,01	0,51	0,50	0,21	1,20	0,60	0,60	0,46	1,54	0,70	0,84	0,60	1,60	0,52	1,08	0,4
1,44	0,60	0,84	0,49	1,02	0,52	0,50	0,31	1,25	0,60	0,65	0,32	1,61	0,71	0,90	0,60	1,78	0,54	1,24	0,4
1,46	0,62	0,84	0,48	1,08	0,52	0,56	0,38	1,26	0,65	0,61	0,44	1,24	0,72	0,52	0,62	1,85	0,58	1,27	0,6
1,50	0,61	0,89	0,49	1,09	0,53	0,56	0,41	1,28	0,72	0,56	0,45	1,10	0,70	0,40	0,61	1,92	0,65	1,27	0,6
1,50	0,62	0,88	0,48	1,05	0,55	0,50	0,38	1,31	0,72	0,59	0,32	1,12	0,52	0,60	0,41	1,80	0,60	1,20	0,6
1,50	0,63	0,87	0,49	1,25	0,65	0,60	0,41	1,29	0,71	0,58	0,31	1,13	0,54	0,59	0,38	1,60	0,52	1,08	0,5
1,45	0,64	0,81	0,48	1,34	0,71	0,63	0,51	1,44	0,80	0,64	0,44	1,14	0,51	0,63	0,32	1,58	0,51	1,07	0,5
1,42	0,62	0,80	0,45	1,02	0,52	0,50	0,42	1,00	0,52	0,48	0,51	1,15	0,50	0,65	0,31	1,60	0,50	1,10	0,5
1,44	0,63	0,81	0,46	1,04	0,54	0,50	0,34	1,23	0,60	0,63	0,51	1,18	0,50	0,68	0,30	1,77	0,58	1,19	0,5
1,43	0,61	0,82	0,48	1,05	0,54	0,51	0,23	1,24	0,76	0,58	0,52	1,22	0,50	0,72	0,38	1,79	0,59	1,20	0,5
1,42	0,50	0,92	0,40	1,00	0,50	0,50	0,12	1,38	0,74	0,64	0,53	1,23	0,51	0,72	0,39	1,85	0,60	1,25	0,6

I. Gruppe.

Gemessen am 1. Mai 1917, eine Woche nach der Einwirkung der Inkretstoffe.
Rana fusca.

Ohne Zusatz				Thymusdrüse unabgebaut				Thymusdrüse durch Fermente abgebaut				Thymusdrüse durch Säure abgebaut			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite
1,75	0,56	1,19	0,62	2,00	0,79	1,21	1,00	1,95	0,65	1,30	0,85	1,99	0,79	1,20	0,78
1,80	0,62	1,08	0,60	1,86	0,66	1,20	0,96	2,15	0,70	1,45	0,86	2,54	0,80	1,74	0,76
1,98	0,75	1,23	0,59	1,95	0,66	1,29	0,90	2,38	0,78	1,60	0,91	2,34	0,74	1,60	0,77
1,95	0,65	1,33	0,63	2,25	0,75	1,50	0,99	2,45	0,80	1,65	0,99	2,32	0,75	1,57	0,80
1,76	0,76	1,00	0,58	2,30	0,60	1,70	0,68	2,51	0,85	1,66	0,75	2,10	0,70	1,40	0,75
1,97	0,75	1,22	0,61	2,40	0,80	1,60	0,89	2,11	0,70	1,41	0,68	2,37	0,69	1,68	0,69
1,85	0,58	1,27	0,65	2,86	1,16	1,70	0,69	1,89	0,89	1,00	0,78	2,41	0,66	1,75	0,75
1,90	0,65	1,25	0,62	2,66	1,06	1,60	0,71	1,90	0,65	1,25	0,72	2,32	0,72	1,60	0,85
1,85	0,65	1,20	0,61	2,23	0,83	1,40	0,75	1,98	0,70	1,28	0,85	2,18	0,68	1,50	0,90
1,82	0,60	1,22	0,63	2,20	0,89	1,31	0,70	1,95	0,65	1,30	0,92	2,00	0,60	1,40	0,77
1,88	0,62	1,26	0,65	2,44	0,90	1,54	0,69	2,34	0,74	1,60	0,82	1,80	0,55	1,25	0,72
1,90	0,60	1,30	0,66	2,89	1,04	1,85	0,71	2,25	0,70	1,55	0,69	1,65	0,45	1,20	0,75
1,78	0,50	1,28	0,58	2,14	0,84	1,30	0,89	2,60	0,80	1,80	0,72	1,82	0,50	1,32	0,77
1,80	0,62	1,18	0,61	1,85	0,85	1,00	1,00	2,75	1,00	1,75	0,78	1,92	0,62	1,30	0,80
1,82	0,62	1,20	0,66	1,98	0,80	1,18	0,75	2,81	1,10	1,71	0,88	2,00	0,80	1,20	0,75
1,75	0,65	1,10	0,62	2,44	0,90	1,54	0,89	2,79	1,00	1,79	0,82	3,12	1,38	1,74	0,89
1,60	0,60	1,00	0,56	2,76	1,04	1,72	0,80	2,75	1,10	1,65	0,90	2,68	0,90	1,78	0,90
1,89	0,62	1,27	0,58	2,75	1,00	1,75	0,81	2,22	0,72	1,50	0,89	2,71	0,90	1,81	0,90
1,95	0,68	1,27	0,61	2,70	1,00	1,70	0,82	2,10	0,62	1,48	0,82	2,75	0,92	1,83	0,90
2,55	0,65	1,90	0,71	2,45	0,90	1,55	0,85	1,90	0,60	1,30	0,82	2,81	0,90	1,91	0,92
2,20	0,68	1,52	0,60	2,44	0,89	1,55	0,79	1,89	0,60	1,29	0,72	2,91	1,00	1,91	0,91
2,15	0,70	1,45	0,56	2,48	0,90	1,58	0,74	1,77	0,70	1,07	0,65	2,42	0,90	1,52	0,75
2,00	0,65	1,35	0,54	2,50	0,90	1,60	0,75	1,98	0,88	1,10	0,71	2,32	0,70	1,62	0,69
1,98	0,60	1,38	0,61	2,61	0,86	1,75	0,65	2,24	0,75	1,49	0,58	2,00	0,60	1,40	0,77
1,90	0,62	1,28	0,63	2,20	0,60	1,60	0,85	2,44	0,80	1,64	0,61	2,12	0,72	1,40	0,69
1,95	0,61	1,34	0,62	2,00	0,61	1,39	0,69	2,20	0,73	1,47	0,72	2,10	0,70	1,40	0,66
1,98	0,66	1,32	0,60	1,98	0,60	1,38	0,71	2,12	0,75	1,37	0,78	2,00	0,70	1,30	0,60

II. Gruppe.

Gemessen am 10. Mai 1918, 10 Tage nach der Einwirkung der Inkretstoffe.
Rana esculenta.

Ohne Zusatz				Thymusdrüse unabgebaut				Thymusdrüse, mit Fermenten abgebaut				Thymusdrüse mit Säure ab- gebaut				Schilddrüse mit Fermente abgebaut			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Grösste Rumpfbreite
2,00	0,65	1,35	0,69	2,34	0,72	1,62	0,75	2,46	0,81	1,65	0,68	3,10	1,00	2,10	0,82	1,56	0,54	1,02	0,6
2,34	0,72	1,62	0,68	2,44	0,81	1,63	0,81	2,45	0,82	1,63	0,62	3,40	1,15	2,25	0,84	1,34	0,48	0,86	0,4
2,36	0,75	1,61	0,71	2,12	0,70	1,42	0,92	2,60	0,84	1,76	0,71	3,12	1,01	2,11	0,85	1,56	0,51	1,05	0,4
2,30	0,80	1,50	0,72	2,38	0,82	1,56	0,82	2,63	0,82	1,81	0,72	3,00	1,00	2,00	0,80	1,24	0,41	0,83	0,3
2,40	0,80	1,60	0,74	2,48	0,84	1,64	0,83	2,45	0,81	1,64	0,75	2,48	0,81	1,67	0,72	1,12	0,40	0,72	0,3
2,54	0,81	1,73	0,72	2,86	0,92	1,94	0,66	2,46	0,83	1,63	0,79	2,38	0,80	1,58	0,70	1,54	0,51	1,03	0,3
2,61	0,82	1,79	0,73	3,12	0,91	2,21	0,78	2,39	0,82	1,57	0,73	2,40	0,80	1,60	0,71	1,76	0,52	1,24	0,3
2,32	0,85	1,47	0,72	3,11	1,00	2,11	0,89	2,48	0,90	1,58	0,81	2,89	0,90	1,99	0,70	1,75	0,54	1,21	0,3
2,41	0,88	1,53	0,77	2,89	1,00	1,89	0,91	2,43	0,83	1,60	0,80	2,12	0,71	1,41	0,70	1,70	0,44	1,26	0,3
1,90	0,70	1,20	0,72	3,15	0,99	2,16	0,92	2,65	0,84	1,81	0,82	2,73	0,84	1,89	0,75	1,84	0,61	1,23	0,3
2,10	0,70	1,40	0,65	3,22	1,10	1,12	0,93	2,00	0,70	1,30	0,92	2,10	0,70	1,40	0,73	1,54	0,52	1,02	0,3
1,89	0,71	1,18	0,63	3,89	1,25	2,64	0,92	2,12	0,71	1,41	0,95	2,48	0,81	1,67	0,78	1,50	0,50	1,00	0,3
2,00	0,65	1,35	0,64	3,45	1,31	2,14	0,93	2,10	0,70	1,40	0,72	2,51	0,83	1,68	0,69	1,52	0,50	1,02	0,3
1,89	0,65	1,24	0,64	3,20	1,22	1,98	0,99	3,00	0,95	2,05	0,75	2,63	0,86	1,77	0,71	1,64	0,52	1,12	0,3
2,15	0,70	1,45	0,62	3,00	1,00	2,00	1,00	2,65	0,88	1,77	0,71	2,63	0,84	1,79	0,72	1,87	0,62	1,25	0,3
2,20	0,72	1,48	0,66	3,00	1,02	1,98	1,00	2,10	0,71	1,39	0,69	2,24	0,72	1,52	0,70	1,90	0,61	1,29	0,3
2,15	0,73	1,42	0,64	2,58	0,82	1,76	0,92	2,12	0,71	1,61	0,68	2,18	0,77	1,41	0,78	1,72	0,60	1,12	0,3
2,16	0,72	1,44	0,62	2,61	0,83	1,78	0,92	2,24	0,75	1,59	0,69	2,36	0,80	1,56	0,70	1,54	0,51	1,03	0,3
2,00	0,70	1,10	0,63	2,23	0,80	1,43	0,93	2,25	0,76	1,49	0,69	2,32	0,78	1,54	0,72	1,43	0,50	0,93	0,3
2,05	0,71	1,34	0,48	2,25	0,75	1,50	0,90	2,14	0,71	1,43	0,68	2,00	0,70	1,30	0,62	1,51	0,51	1,00	0,3
2,32	0,72	1,40	0,48	2,34	0,72	1,62	0,92	2,12	0,72	1,40	0,64	2,10	0,70	1,40	0,61	1,54	0,51	1,03	0,3
2,40	0,80	1,60	0,53	2,38	0,73	1,65	0,86	2,28	0,74	1,54	0,75	2,38	0,82	1,56	0,78	1,48	0,50	0,98	0,3
2,25	0,75	1,50	0,68	2,75	0,90	1,85	0,84	2,29	0,77	1,52	0,72	2,42	0,80	1,62	0,70	1,24	0,46	0,78	0,3
2,30	0,72	1,58	0,65	2,89	0,92	1,97	0,92	2,12	0,72	1,40	0,70	2,10	0,71	1,39	0,68	1,54	0,52	1,02	0,3
2,44	0,82	1,62	0,59	2,90	0,95	1,95	0,84	3,12	0,98	2,14	0,79	1,98	0,69	1,31	0,72	1,63	0,53	1,10	0,3
2,45	0,81	1,64	0,61	2,36	0,75	1,61	0,82	3,24	0,99	2,25	0,80	2,18	0,72	1,46	0,86	1,52	0,50	1,02	0,3
2,50	0,80	1,70	0,63	2,44	0,82	1,62	0,81	3,00	0,98	2,02	0,89	3,12	0,98	2,14	0,79	1,63	0,51	1,12	0,3
2,40	0,80	1,60	0,65	2,46	0,83	1,63	0,82	3,18	0,92	2,26	0,88	2,98	1,00	1,98	0,80	1,64	0,53	1,11	0,3
2,35	0,80	1,55	0,66	2,54	0,82	1,72	0,89	3,00	0,98	2,02	0,82	3,12	1,00	2,12	0,85	1,75	0,58	1,17	0,3
2,42	0,80	1,62	0,72	2,67	0,85	1,82	0,91	2,54	0,82	1,72	0,72	3,12	0,98	2,14	0,88	1,89	0,62	1,27	0,3

III. Gruppe.

Gemessen am 16. April 1917, 20 Tage nach der Einwirkung der Inkretstoffe.
Rana temporaria.

Ohne Zusatz				Thymusdrüse unabgebaut				Thymusdrüse mit Fermenten abgebaut				Thymusdrüse mit Säure ab- gebaut				Schilddrüse mit Fermenten abgebaut			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite
2,34	0,82	1,52	0,68	2,86	0,90	1,94	1,00	2,87	0,95	1,92	0,89	2,84	0,92	1,92	0,92	1,87	0,92	0,95	0,68
2,65	0,90	1,75	0,70	2,75	0,98	1,77	0,98	3,00	0,92	2,08	0,90	2,66	0,89	1,67	0,80	1,86	0,72	1,14	0,52
2,84	0,82	1,02	0,62	3,40	1,00	2,40	0,89	3,12	0,94	2,18	0,90	2,74	0,90	1,84	0,82	1,75	0,74	1,01	0,45
2,26	0,75	1,51	0,61	2,89	1,02	2,87	0,88	3,15	0,99	2,16	0,98	2,89	0,90	1,99	0,84	1,69	0,60	1,09	0,32
2,32	0,72	1,60	0,77	2,91	1,03	2,88	0,89	3,10	1,05	2,05	0,92	2,75	0,92	1,83	0,82	1,55	0,64	0,91	0,45
2,58	0,72	1,86	0,62	2,95	1,05	2,90	0,92	3,10	1,10	2,00	0,99	2,69	0,98	1,71	0,85	1,58	0,45	1,13	0,44
2,63	0,82	1,81	0,54	3,15	1,05	3,10	0,95	3,10	1,20	1,90	1,00	2,80	0,99	1,81	0,79	1,63	0,51	1,12	0,48
2,64	0,84	1,80	0,52	3,44	1,09	2,35	0,92	3,05	1,10	1,85	1,00	2,95	1,00	1,95	0,88	1,74	0,52	1,22	0,45
2,50	0,82	1,68	0,54	3,45	1,25	2,20	0,98	3,00	1,00	2,00	1,00	2,96	1,05	1,91	0,82	1,75	0,58	1,17	0,48
2,54	0,81	1,73	0,62	3,46	1,45	2,01	0,92	3,05	1,05	2,00	1,00	3,00	1,04	1,96	0,45	1,66	0,51	1,15	0,49
2,63	0,88	1,85	0,68	3,48	1,45	2,03	0,91	2,89	1,08	1,81	1,08	3,12	1,05	2,07	0,68	1,54	0,50	1,04	0,52
2,64	0,84	1,80	0,62	3,66	1,46	2,20	0,92	2,85	1,10	1,75	1,00	2,96	1,23	1,73	0,78	1,32	0,42	0,90	0,32
2,62	0,88	1,74	0,63	3,75	1,44	2,31	0,98	2,95	1,15	1,80	1,22	2,98	1,02	1,96	0,99	1,32	0,42	0,90	0,25
2,60	0,84	1,76	0,64	3,72	1,43	2,29	1,00	3,02	1,16	1,86	1,23	3,12	1,08	1,04	1,00	1,20	0,40	0,80	0,32
2,68	0,90	1,78	0,62	3,70	1,40	2,30	1,25	3,05	1,10	1,95	1,40	3,10	1,14	2,96	0,98	1,68	0,42	1,26	0,38
2,74	0,92	1,82	0,63	3,69	1,44	2,25	1,30	3,08	1,10	1,98	1,28	3,12	1,32	1,80	1,00	1,54	0,52	1,02	0,43
2,72	0,99	2,73	0,68	3,20	1,43	1,77	1,20	3,09	1,13	1,96	1,28	3,10	1,24	1,86	0,98	1,53	0,53	1,00	0,42
2,84	0,92	1,92	0,67	3,15	1,42	1,73	1,10	3,12	1,14	1,98	1,00	3,00	1,34	1,66	0,97	1,82	0,61	1,21	0,44
2,82	0,93	1,89	0,70	3,18	1,32	1,86	1,20	3,06	1,12	1,88	0,89	3,12	1,02	2,10	0,89	1,72	0,68	1,04	0,45
2,84	0,98	1,86	0,70	3,33	1,20	1,13	1,10	3,12	1,10	2,02	0,90	3,15	1,09	2,06	0,77	1,88	0,66	1,22	0,48
2,81	0,92	1,89	0,64	3,34	1,32	2,02	1,60	3,22	1,09	2,13	0,99	3,18	1,18	2,00	0,92	1,92	0,66	1,26	0,49
2,44	0,84	1,60	0,82	3,66	1,33	2,33	1,02	3,12	1,05	2,07	0,92	3,10	1,19	1,91	0,91	1,68	0,63	1,05	0,52
2,12	0,72	1,40	0,75	3,75	1,53	2,22	1,03	3,00	1,06	1,94	0,89	3,15	1,20	1,95	0,93	1,75	0,62	1,13	0,44
2,28	0,74	1,54	0,54	3,89	1,20	2,69	1,00	3,12	1,10	1,92	0,82	3,10	1,25	1,85	0,99	1,80	0,63	1,17	0,48
2,63	0,84	1,79	0,42	3,62	1,10	2,52	0,90	3,00	1,15	1,85	0,82	3,15	1,24	1,86	0,92	1,79	0,68	1,11	0,48
2,74	0,92	1,82	0,45	3,54	1,12	2,42	1,20	3,25	1,20	2,05	0,94	2,95	1,05	1,90	0,98	1,92	0,69	1,23	0,52
2,85	0,98	1,87	0,54	3,44	1,14	2,30	1,32	3,10	1,22	1,88	0,82	2,67	1,03	1,64	0,94	1,90	0,70	1,20	0,38
2,90	0,99	1,91	0,58	3,20	1,23	1,97	1,21	3,10	1,23	1,87	0,75	2,68	1,09	1,59	0,99	1,92	0,72	1,20	0,44
2,92	0,98	1,94	0,48	3,15	1,41	1,74	1,52	3,00	1,25	1,75	0,88	2,75	1,11	1,64	0,99	1,93	0,70	1,23	0,49
2,84	0,98	1,86	0,53	3,16	1,00	2,16	1,34	3,12	1,26	1,86	0,92	2,89	1,18	1,71	1,20	1,94	0,79	1,15	0,51

IV. Gruppe.

Gemessen am 15. Mai 1918, 14 Tage nach Einwirkung der Inkretstoffe.
Bufo vulgaris.

Ohne Zusatz				Thymusdrüse unabgebaut				Thymusdrüse mit Fermenten abgebaut				Thymusdrüse mit Säure abgebaut				Thymusdrüse Dialysat			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Rumpfbreite
1,64	0,61	1,03	0,54	2,04	1,00	1,04	1,00	2,44	0,90	1,54	0,89	2,93	1,00	1,93	0,91	2,00	1,01	0,99	0,90
1,72	0,62	1,10	0,52	2,11	0,80	1,31	0,90	2,42	0,92	1,50	0,68	3,12	1,10	2,02	0,99	1,98	0,90	1,08	0,84
1,63	0,63	1,00	0,50	2,12	0,72	1,40	0,80	2,44	0,85	1,59	0,72	3,00	1,20	1,80	0,94	1,99	0,85	1,14	0,75
1,54	0,66	0,88	0,50	2,48	0,81	1,67	0,80	2,48	0,80	1,68	0,77	3,00	1,25	1,75	0,85	1,98	0,88	1,10	0,80
1,62	0,58	1,04	0,48	2,32	0,75	1,57	0,80	2,50	0,82	1,68	0,70	2,86	1,46	1,40	0,82	1,78	0,87	0,91	0,72
1,62	0,54	1,08	0,32	2,00	0,70	1,30	0,75	2,53	0,90	1,63	0,81	2,54	1,24	1,30	0,84	1,89	0,80	1,09	0,71
1,63	0,48	1,25	0,44	2,10	0,71	1,39	0,72	2,54	0,84	1,70	0,69	2,66	1,24	1,42	0,84	1,90	0,70	1,20	0,66
1,68	0,50	1,18	0,45	2,00	0,72	1,28	0,70	2,55	0,85	1,70	0,67	2,52	0,99	1,53	0,82	1,75	0,75	1,00	0,60
1,69	0,52	1,17	0,46	2,12	0,68	1,44	0,62	2,66	0,90	1,76	0,70	2,40	1,00	1,40	0,75	1,80	0,72	1,08	0,60
1,71	0,51	1,20	0,42	2,18	0,68	1,50	0,60	2,10	0,72	1,48	0,65	2,42	0,87	1,55	0,82	2,12	0,72	1,40	0,62
1,22	0,62	0,60	0,41	1,98	0,60	1,38	0,52	2,12	0,78	1,34	0,68	2,40	0,89	1,51	0,80	2,02	0,71	1,31	0,60
1,86	0,63	1,23	0,48	1,89	0,62	1,27	0,50	2,14	0,79	1,35	0,70	2,32	0,90	1,22	0,85	2,15	0,69	1,46	0,62
1,92	0,62	1,30	0,42	2,44	0,88	1,56	0,50	2,18	0,77	1,41	0,70	2,12	0,95	1,17	0,75	2,16	0,66	1,50	0,61
1,78	0,61	1,17	0,48	2,64	0,84	1,80	0,75	2,20	0,78	1,52	0,71	2,00	0,80	1,20	0,77	2,46	0,70	1,76	0,62
1,82	0,60	1,22	0,45	2,77	0,89	1,88	0,78	2,18	0,72	1,46	0,80	2,14	0,81	1,33	0,72	2,13	0,72	1,41	0,62
1,81	0,60	1,21	0,48	2,64	0,90	1,74	0,90	2,00	0,70	1,30	0,90	2,15	0,82	1,33	0,70	1,98	0,73	1,25	0,62
1,75	0,60	1,15	0,50	2,44	0,89	1,55	0,72	1,98	0,70	1,28	0,92	2,00	0,80	1,20	0,71	1,75	0,75	1,00	0,60
1,82	0,61	1,21	0,45	2,42	0,84	1,58	0,74	1,78	0,85	0,93	0,82	2,00	0,75	1,25	0,70	1,60	0,78	0,82	0,62
1,84	0,61	1,23	0,40	2,41	0,80	1,61	0,70	1,99	0,90	1,09	0,88	2,18	0,70	1,48	0,65	1,78	0,80	0,98	0,62
1,92	0,62	1,30	0,51	2,40	0,85	1,55	0,72	2,14	0,81	1,33	0,84	2,17	0,72	1,45	0,62	1,80	0,82	0,98	0,67
1,82	0,60	1,22	0,50	2,22	0,84	1,38	0,73	2,14	0,88	1,26	0,82	2,11	0,71	1,40	0,63	1,75	0,82	0,93	0,62
1,88	0,62	1,26	0,42	2,32	0,84	1,48	0,71	2,15	0,85	1,30	0,88	2,05	0,75	1,30	0,68	1,89	0,85	1,04	0,67
1,92	0,63	1,29	0,43	2,12	0,90	1,22	0,78	2,18	0,88	1,30	0,90	2,18	0,72	1,46	0,80	1,90	0,83	1,07	0,73
1,75	0,54	1,21	0,48	2,14	0,75	1,39	0,70	2,12	0,72	1,40	0,92	2,12	0,76	1,36	0,81	2,10	0,84	1,26	0,72
1,81	0,66	1,15	0,51	2,18	0,70	1,48	0,70	2,48	0,88	1,60	0,90	2,18	0,74	1,44	0,72	2,15	0,82	1,23	0,82
1,81	0,62	1,19	0,42	2,19	0,71	1,48	0,78	2,32	0,84	1,48	1,00	2,48	0,80	1,68	0,69	2,14	0,88	1,26	0,90
1,75	0,50	1,25	0,48	2,20	0,70	1,50	0,72	2,22	0,82	1,40	0,70	2,50	0,82	1,68	0,68	2,10	0,90	1,20	0,90
1,80	0,52	1,28	0,44	2,14	0,71	1,43	0,70	2,25	0,84	1,41	0,60	2,18	0,80	1,38	0,80	2,12	0,60	1,52	0,70
1,88	0,63	1,25	0,44	2,12	0,71	1,41	0,69	2,00	0,81	1,19	0,94	2,12	0,78	1,34	0,92	2,14	0,67	1,47	0,77

Wachstums, wobei gleichzeitig die Metamorphose zum Teil gehemmt war. In anderen Fällen war die Metamorphose sehr stark beschleunigt. Man hatte in vielen Fällen den Eindruck einer Thymuswirkung kombiniert mit Schilddrüsenwirkung, wobei bald die eine Wirkung, bald die andere überwog. Zum Teil war das Grössenwachstum ein ganz ausserordentliches. Bei vier von zehn Riesentieren war eine stark vergrösserte Hypophyse vorhanden. Die gleiche Beobachtung wurde an drei spontan zu auffallend grossen Tieren entwickelten Kaulquappen von *Rana esculenta* gemacht.¹⁾ Die übrigen sieben der erwähnten zehn Riesenlarven hatten keine vergrösserte Hypophyse. Manchmal traten auch hier Missbildungen auf. Sie sind in der Tafel V (Abb. 117 a) dargestellt. Wie schon erwähnt, waren die Resultate ungleich. In manchen Fällen war überhaupt keine besondere Wirkung feststellbar. Die Versuche können zurzeit nicht als abgeschlossen betrachtet werden. Es muss eine Trennung der bekannten drei funktionell so verschiedenen Teile der Hypophyse angestrebt werden. Es ist wohl möglich, dass das unterschiedliche Verhalten darauf zurückzuführen ist, dass alle drei Drüsenanteile zugleich aber in verschiedenem Ausmasse zur Wirkung gekommen sind.

IV. Einfluss von Geschlechtsdrüsensubstanz auf Wachstum und Entwicklung.

Wir haben einerseits Hodensubstanz auf ihre Wirkung auf Kaulquappen geprüft, und ferner aus Ovarien gewonnene Produkte. Bei den letzteren haben wir zum Teil die Corpora lutea getrennt von der übrigen Eierstocksubstanz untersucht. Die Ergebnisse waren leider auch hier keine so gleichmässigen wie bei den Schilddrüsen- und Thymusdrüsensubstanzversuchen. Bei der Verwendung von Hoden fanden wir in den meisten Fällen ein rascheres Wachstum, während die Metamorphose nicht wesentlich beeinflusst schien. Vgl. Tafel V, Abb. 120—122.

Besonders unregelmässig waren die Resultate mit aus Ovarien gewonnenen Substanzen. Auffallend häufig erhielten wir kleine, zum Teil missgestaltete Tiere. Sie glichen zum Teil den Schilddrüsentieren, indem die Entwicklung überstürzt verlief, doch waren in Einzelheiten Unterschiede vorhanden, wie schon ein Vergleich der Abbildungen auf Tafel V, Abb. 123—128 zeigt.

V. Einfluss von Nebennierensubstanzen auf Wachstum und Entwicklung.

Die Nebennierentiere fielen meist schon dadurch auf, dass sie beständig in ausserordentlich lebhafter Bewegung waren. Sie blieben

¹⁾ Vgl. auch hierzu Amandus Hahn, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 80 Abt. I. 1. 1912.

zum Teil sehr klein. Bei einer Reihe von Tieren trat ein eigenartiges Phänomen auf, das auf Tafel V in Abbildung 129—32 dargestellt ist. Zunächst bemerkte man, dass die äussere Haut sich abzuheben begann. Nach einiger Zeit erblickte man den Körper der Tiere in der Tiefe einer dünnen, mit wasserklarer Flüssigkeit erfüllten Blase. Die Tiere lebten in diesem Zustande bis 6 Wochen. Es hatte sich offenbar ein Transsudat gebildet, das die Haut am ganzen Körper abgehoben hatte. Es ist naheliegend, an eine Wirkung des Adrenalins auf die Blutgefässe zu denken. Wir konnten allerdings bis jetzt denselben Zustand mit Adrenalin selbst nicht hervorrufen. Erwähnt sei ferner, dass mehrfach bei Schilddrüsen- und Thymustieren ganz ähnliche Erscheinungen zu beobachten waren.

VI. Einfluss von Plazentasubstanz auf Wachstum und Entwicklung.

Verfütterung von Plazentagewebe wirkte ausserordentlich beschleunigend auf die Entwicklung von Kaulquappen. Es entstanden innerhalb weniger Tage vollentwickelte Fröschehen bzw. Krötschen. Im Gegensatz zur Schilddrüsensubstanz-Wirkung war die rasche Entwicklung nicht mit einer starken Steigerung des Verbrauchs von Körperstoffen verknüpft. Während die typischen Schilddrüsentiere „Geigenform“ annehmen, das heisst besonders im hinteren Teil des Körpers auffallend schmal sind, war das bei den Plazentatieren nicht der Fall. Sie entwickelten sich zu ganz normal aussehenden Tieren. Abgebaute Plazenta hatte qualitativ die gleiche Wirkung, nur war die Beschleunigung des Wachstums nicht so bedeutend. Versuche, durch Auszüge mit organischen Lösungsmitteln die wirksamen Substanzen zu isolieren, sind auch hier ausgeführt worden. Über die erhaltenen Resultate soll berichtet werden, sobald mehr Erfahrungen vorliegen.

Wir haben weiterhin noch Versuche mit aus Pankreas und Nieren gewonnenen Stoffen durchgeführt, und ferner geprüft, ob nicht vielleicht Abbaustufen aus Organen, die innensekretorisch vorläufig noch wenig in Frage gezogen sind, wie Muskeln, Haut, Lunge, Milz usw. auch bestimmte Wirkungen auf die Kaulquappen ausüben. Es war dies nicht der Fall. Ferner haben wir Peptone der verschiedensten Abkunft (aus Haaren, Federn, Seide usw.) auf Kaulquappen einwirken lassen, um zu sehen, ob nicht vielleicht ähnliche Erscheinungen hervorgerufen werden, wie bei der Anwendung der oben beschriebenen, spezifisch wirkenden Organsubstanzen. Wir führten eine grosse Anzahl derartiger Versuche durch, um uns zu überzeugen, ob wirklich spezifische Wirkungen den beobachteten Er-

gebniissen zugrunde liegen. Diese Peptone vermochten zum Teil wohl Hemmungen in der Entwicklung zu bewirken, jedoch wurden keine „Thymustypen“ erhalten.

Eine sehr grosse Anzahl von Untersuchungen war der Frage gewidmet, ob es möglich ist, durch Kombination verschiedener Organsubstanzen eine besondere Wirkung zu entfalten. Wir hatten die Hoffnung, auf diesem Wege das Zusammenspiel der Inkrete studieren zu können. Zu diesen Versuchen verwandten wir ausschliesslich die vollständig abgebauten Organe, sei es, dass sie mit Hilfe von Fermenten, sei es mit Hilfe verdünnter Schwefelsäure zerlegt worden waren. Es ist sehr schwer, aus den erhaltenen Resultaten irgend welche Schlüsse zu ziehen. Es zeigte sich immer wieder, dass im besonderen die Thymus- und Schilddrüsenwirkung überall da überwiegt, wo Substanzen aus diesen Organen zur Anwendung kamen. Eine Reihe von Abbildungen auf der Tafel VI mag einige dieser Ergebnisse illustrieren. Es handelt sich ausschliesslich um Tiere, die 14 Tage unter der Wirkung der betreffenden Substanzen gestanden hatten. Die abgebildeten Tiere sind alle gleichalterig.

Erwähnt seien schliesslich noch einige Versuche, die mit Sarkomen und Karzinomen ausgeführt worden sind, und zwar verwendeten wir zum Teil unabgebaute, zum Teil abgebaute Gewebe. Wir haben dabei mehrfach Störungen in der ganzen Entwicklung beobachtet. Die Zahl der Versuche ist jedoch zu klein. Tabelle V (Abb. 135—139) zeigt einige Resultate dieser Versuche. Wir haben ferner auch Hefesubstanz auf ihre Wirksamkeit auf Wachstum und Entwicklung von Kaulquappen geprüft. Es zeigte sich, dass die letztere beschleunigt wird, jedoch in der Hauptsache nur in den ersten Tagen.

Wenn wir alle Ergebnisse zusammenfassen, dann kommen wir zu dem Resultat, dass unzweifelhaft bewiesen ist, dass man bei Kaulquappen regelmässig mit bestimmten Organsubstanzen einen ganz spezifischen Einfluss auf das Wachstum und die Entwicklung gewinnen kann. Am ausgesprochensten und regelmässigsten sind die Erscheinungen bei Schilddrüsen- und Thymussubstanz. Typische Erscheinungen sahen wir ferner, jedoch nicht regelmässig, bei Verwendung von Hypophysen-, Hoden-, Ovarien- und Nebennierensubstanz. Bei Verwendung von Hypophysen- und Hodensubstanz beobachteten wir ein verstärktes Wachstum. Die Entwicklung verhielt sich dabei unregelmässig. Bei Verwendung von Ovariensubstanz erhielten wir im allgemeinen schmale und lange Tiere mit beschleunigter Entwicklung. Durch Kombination der aus verschiedenen Organen gewonnenen Substanzen erzielten wir ganz deutliche Beeinflussungen der einzelnen wirksamen Stoffe. Meist überwiegt die Wirkung der einen Substanz. Oft gelingt es aber auch, eine kombinierte

Wirkung zu beobachten. So erhält man mit Thymusdrüse allein starkes Wachstum und verlangsamte Entwicklung. Wendet man Thymussubstanz und Schilddrüsensubstanz in geeigneter Kombination an, dann erhält man eine raschere Entwicklung und gleichzeitig auch vermehrtes Wachstum. Würden wir die Inkretstoffe kennen, dann könnten wir sie genau dosieren und dann auch die Mengenverhältnisse, unter denen sie die eine oder andere Wirkung zeigen, ganz genau angeben.

Das bemerkenswerteste Ergebnis der ganzen Forschung ist das, dass die beobachteten Erscheinungen aufgetreten sind, gleichgültig, ob wir die Organe selbst verwandten oder aber die durch Hydrolyse aus ihnen gebildeten Produkte. Damit ist bewiesen, dass die wirksamen Stoffe einfacherer Natur sein müssen. Im allgemeinen ist der Einfluss der nicht abgebauten Organe quantitativ demjenigen der gleichen Menge abgebauten Gewebes überlegen.

Die ausgeführten Untersuchungen bedürfen noch weiterer Ausarbeitung. Es muss vor allen Dingen in exakter Weise festgestellt werden, welche morphologische Wirkung durch die einzelnen Inkretstoffe hervorgerufen werden. Wir haben bis jetzt die Tiere in der Hauptsache beobachtet und gemessen. In Zukunft werden wir die einzelnen organischen Veränderungen genau zu studieren haben. Versuche in dieser Richtung sind auf breiter Grundlage bereits im Gange ¹⁾.

Erwähnen möchten wir, dass auch Versuche mit den entsprechenden Kaltblüterorganen ausgeführt worden sind. Wegen der Kleinheit der betreffenden Organe ist bis jetzt ein sicheres Ergebnis noch nicht gewonnen.

Erklärung der Tafeln.

Tafel III.

- | | |
|--|---|
| <p>Abb. 1—72: Schilddrüsentiere. Die Tiere 1 und 2 erhielten unabgebaute Schilddrüse. 3—6 wurden mit verdauter Schilddrüsensubstanz gefüttert. 7—15 erhielten mit verdünnter Schwefelsäure bereitete Abbauprodukte aus Schilddrüse. Die Abb. 16—30 zeigen ältere Stadien von Schilddrüsentieren (Abb. 27—30 sind um die Hälfte vergrößert). In Abb. 31a und b sind Axoloti</p> | <p>wiedergegeben; a ist das Schilddrüsen-, b das Kontrolltier.
 Abb. 32—47: Schilddrüsentiere (Kaulquappen von Bufoarten).
 Abb. 48—51 normale Tiere (Kontrolltiere).
 Abb. 52—68: Schilddrüsentiere. Verabreicht wurde Dialysat von anverdauter Schilddrüse.
 Abb. 69—72: gleichaltrige Kontrolltiere.
 Abb. 73—80: Strumatiere.</p> |
|--|---|

¹⁾ Vgl. hierzu auch die wichtigen Studien von B. Romeis, Zeitschr. f. die gesamte experim. Med. Bd. 5 S. 99. 1916 u. Bd. 6 S. 101. 1918.

Tafel IV.

- Abb. 81—82: Strumatiere (Fortsetzung von Tafel III).
 Abb. 84—88: Schilddrüsentiere. Einwirkung grösserer Mengen von abgebauter Schilddrüsen-substanz.
 Abb. 89—105: Thymustiere. Tiere 89—98 unter der Wirkung vollständig abgebauter Thymus in den ersten 4—6 Wochen. Tiere 99—104 standen 2—6 Monate unter dem Einfluss dieser Produkte. a und b geben jeweilen zwei Ansichten des gleichen Tieres wieder.
 Abb. 105a zeigt ein Thymustier u. 105b das gleichaltrige Kontrolltier.
 Abb. 106a und b stellen besondere Formen von Thymustieren dar.
 Abb. 107b zeigt einen Axolotl unter Thymuswirkung: Tier 107a ist das gleichaltrige Kontrolltier. Tier 108a ist das Kontrolltier zum Thymustier 108b.

Tafel V.

- Abb. 109b: Thymustier. Die beiden anderen Tiere (a) sind gleichaltrige, normal ernährte Tiere.
 Abb. 110a: Thymustier, b Kontrolltier.
 Abb. 111—115: a Hypophysentier und b das Kontrolltier.
 Abb. 116: a Hypophysentier, b gleichaltriges Ovarientier, c Kontrolltier.
 Abb. 117a: Hypophysentiere, Missbildungen.
 Abb. 117: Kontrolltier zu 117a.
 Abb. 118: Grösstes Tier, Hypophysentier, die übrigen Abbildungen stellen normal ernährte, gleichaltrige Tiere dar.
 Abb. 119a: normal ernährtes Tier, b und c Hypophysentiere.
 Abb. 120—122: a normal ernährte Tiere, b Hodentiere.
 Abb. 123—128: Ovarientiere.
 Abb. 129—132: Nebennierentiere. Die Abbildungen zeigen die eigenartige Ablösung der Haut.
 Abb. 133—134: Weitere Nebennierentiere.
 Abb. 135—138: Sarkomtiere.
 Abb. 139a: Sarkomtier, b Kontrolltier.

Tafel VI.

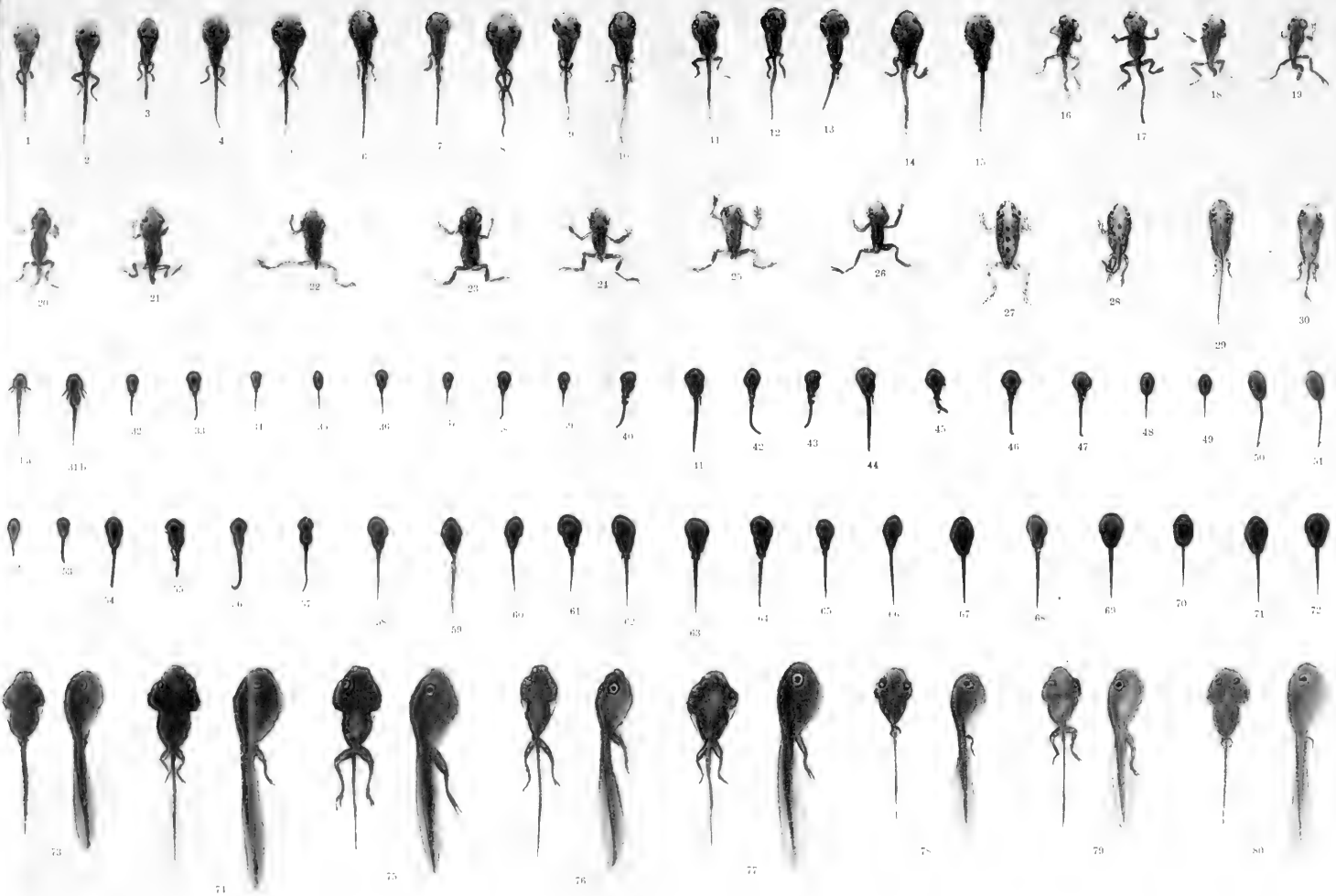
Wirkung der Verabreichung von abgebauten Gewebesubstanzen aus mehreren Organen.

- Abb. 140: Thymus-Schilddrüsentier, a Schilddrüsentier, b normales Tier.
 Abb. 141: Verfütterung von Thymus + Schilddrüse.
 Abb. 141a: Verfütterung von Schilddrüse + Ovarium + Thymus + Hypophyse + Hoden.
 Abb. 141b: Verfütterung von Schilddrüse + Hypophyse.
 Abb. 142a: Ovarium + Hypophyse + Hoden verfüttert.
 Abb. 142b: Schilddrüse + Thymus + Hoden verfüttert.
 Abb. 142c: Ovarium + Thymus verabreicht.
 Abb. 143: Ovarium + Hoden + Hypophyse.
 Abb. 144a: Schilddrüse + Hypophyse.
 Abb. 144b: Thymus + Hypophyse.
 Abb. 144c: Hypophyse + Hoden.
 Abb. 144d: Thymus + Hoden.
 Abb. 144e: Hypophyse + Thymus + Hoden.
 Abb. 144f: Thymus + Schilddrüse + Hoden.
 Abb. 144g: Thymus + Ovarium.
 Abb. 145a: Ovarium.
 Abb. 145b: Schilddrüse.
 Abb. 145c: Hypophyse.
 Abb. 146: Thymus.
 Abb. 146a: Thymus + Hypophyse.
 Abb. 146b: Schilddrüse + Hypophyse.
 Abb. 147a: Ovarium + Hypophyse.
 Abb. 147b: Ovarium + Schilddrüse.

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Abb. 147c: Ovarium + Thymus. | Abb. 154a: Ovarium. |
| Abb. 148a: Hypophyse + Ovarium. | Abb. 155a: Hoden. |
| Abb. 148b: Hypophyse + Thymus. | Abb. 155b: Schilddrüse. |
| Abb. 149a: Hypophyse + Thymus. | Abb. 155c: Nebenniere. |
| Abb. 149b: Hypophyse + Schilddrüse. | Abb. 155d: Kontrolltier. |
| Abb. 149c: Thymus. | Abb. 156a: Hypophyse. |
| Abb. 150: Ovarium + Hypophyse + Hoden. | Abb. 156b: Hoden. |
| Abb. 151a: Hypophyse + Schilddrüse. | Abb. 156c: Schilddrüse. |
| Abb. 151b: Hypophyse + Thymus. | Abb. 156d: Nebenniere. |
| Abb. 151c: Schilddrüse. | Abb. 157a: Thymus. |
| Abb. 151d: Thymus. | Abb. 157b: Schilddrüse. |
| Abb. 152a: Struma. | Abb. 158a: Hypophyse + Ovarium. |
| Abb. 152b: Struma + Schilddrüse. | Abb. 158b: Schilddrüse + Ovarium. |
| Abb. 153a: Thymus. | Abb. 158c: Schilddrüse. |
| Abb. 153b: Nebenniere. | Abb. 159a: Schilddrüse + Hypophyse. |
| Abb. 153c: Hypophyse + Hoden. | Abb. 159b: Thymus + Hypophyse. |
| Abb. 153d: Hypophyse + Nebenniere. | Abb. 159c: Schilddrüse + Hoden. |
| Abb. 154: Hypophyse. | Abb. 159d: Thymus + Ovarium. |
| | Abb. 159e: Thymus + Ovarium. |
| | Abb. 159e: Thymus. |

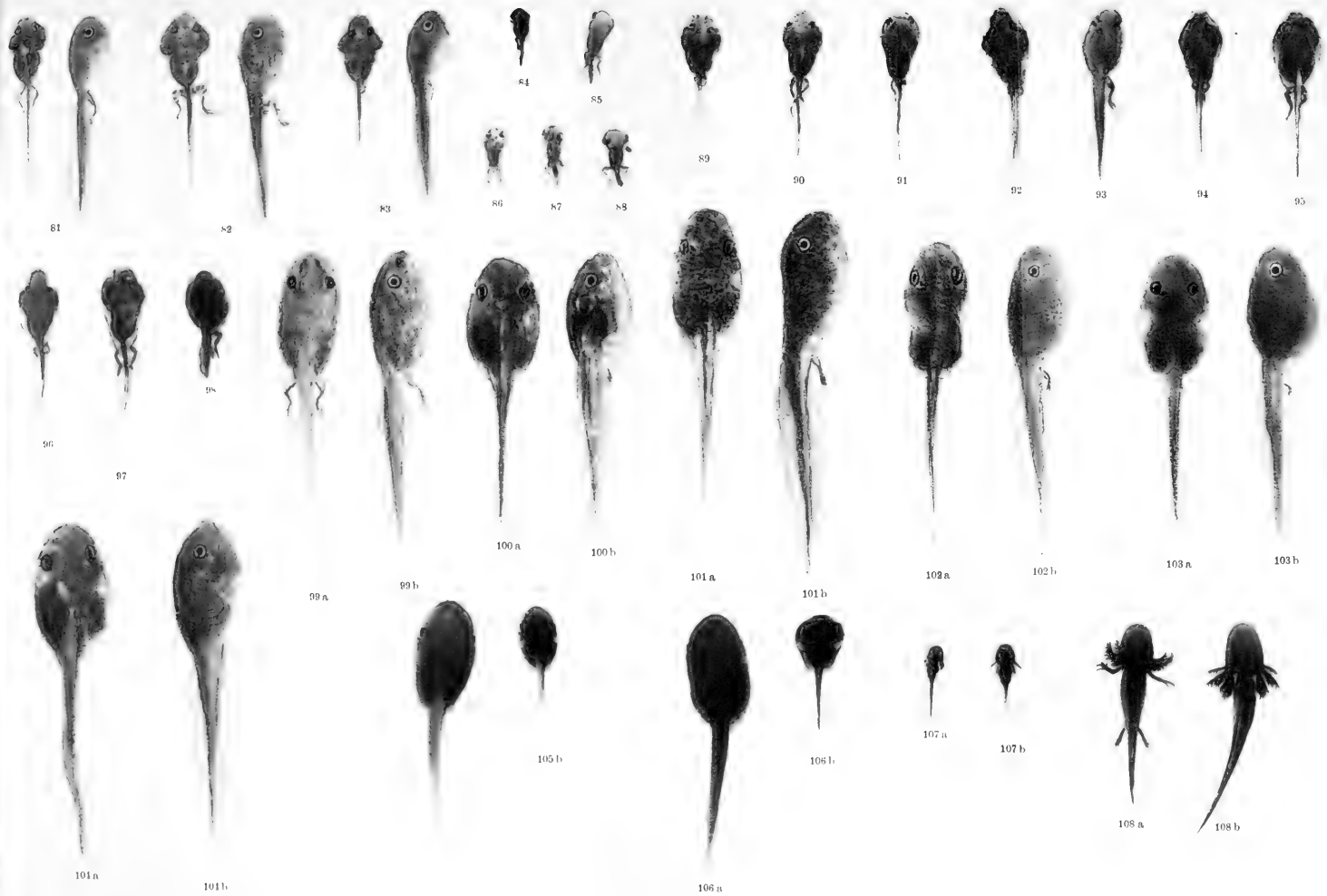
Versuche an Axoloteln.

- | | |
|------------------------|-------------------|
| Abb. 160a: Hypophyse. | Abb. 161: Hoden. |
| Abb. 160b: Nebenniere. | Abb. 162: Thymus. |



Lichtdruck von A. Fritsch, Berlin W.





Lithdruck von A. Frisch, Berlin W

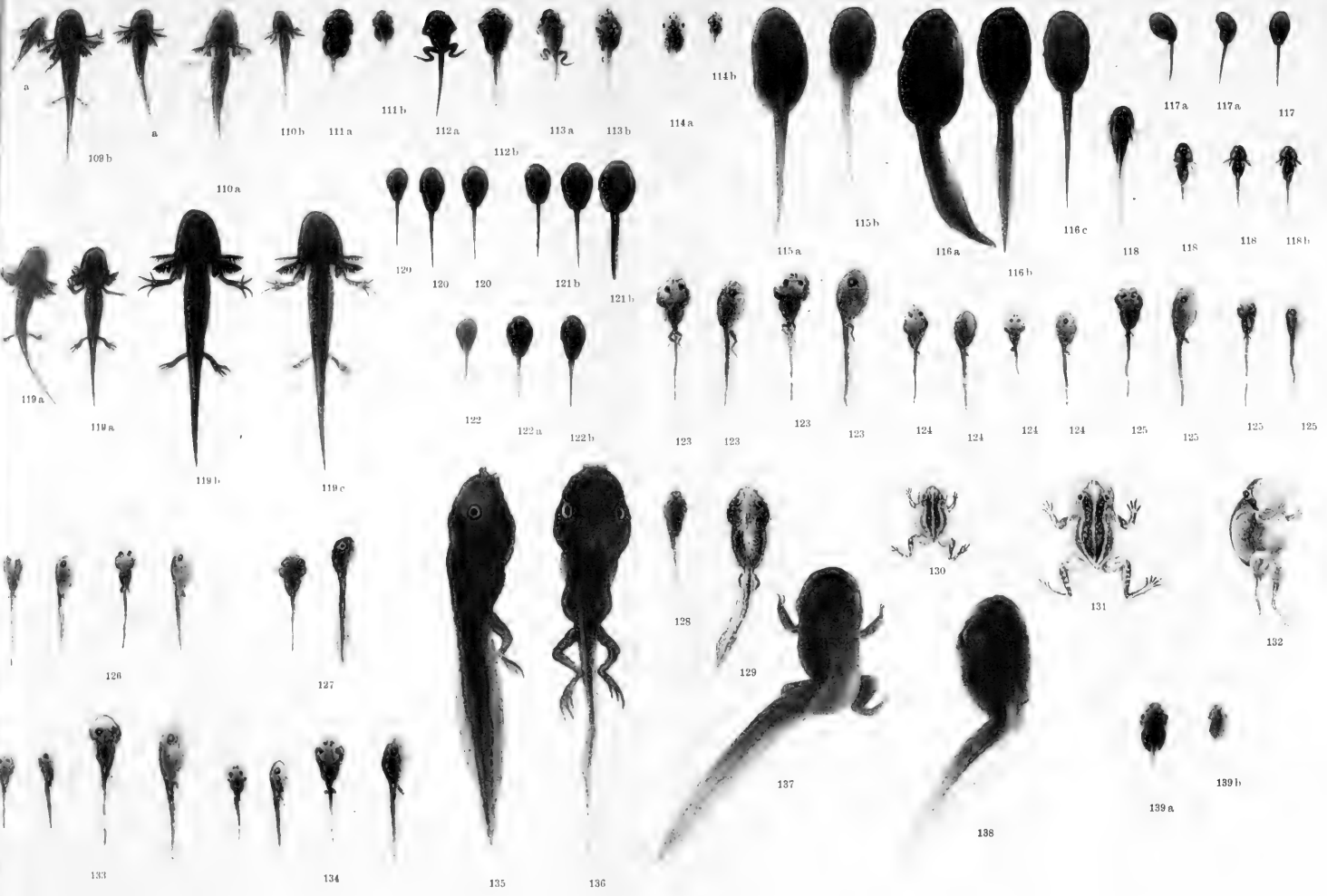
105 a

106 a

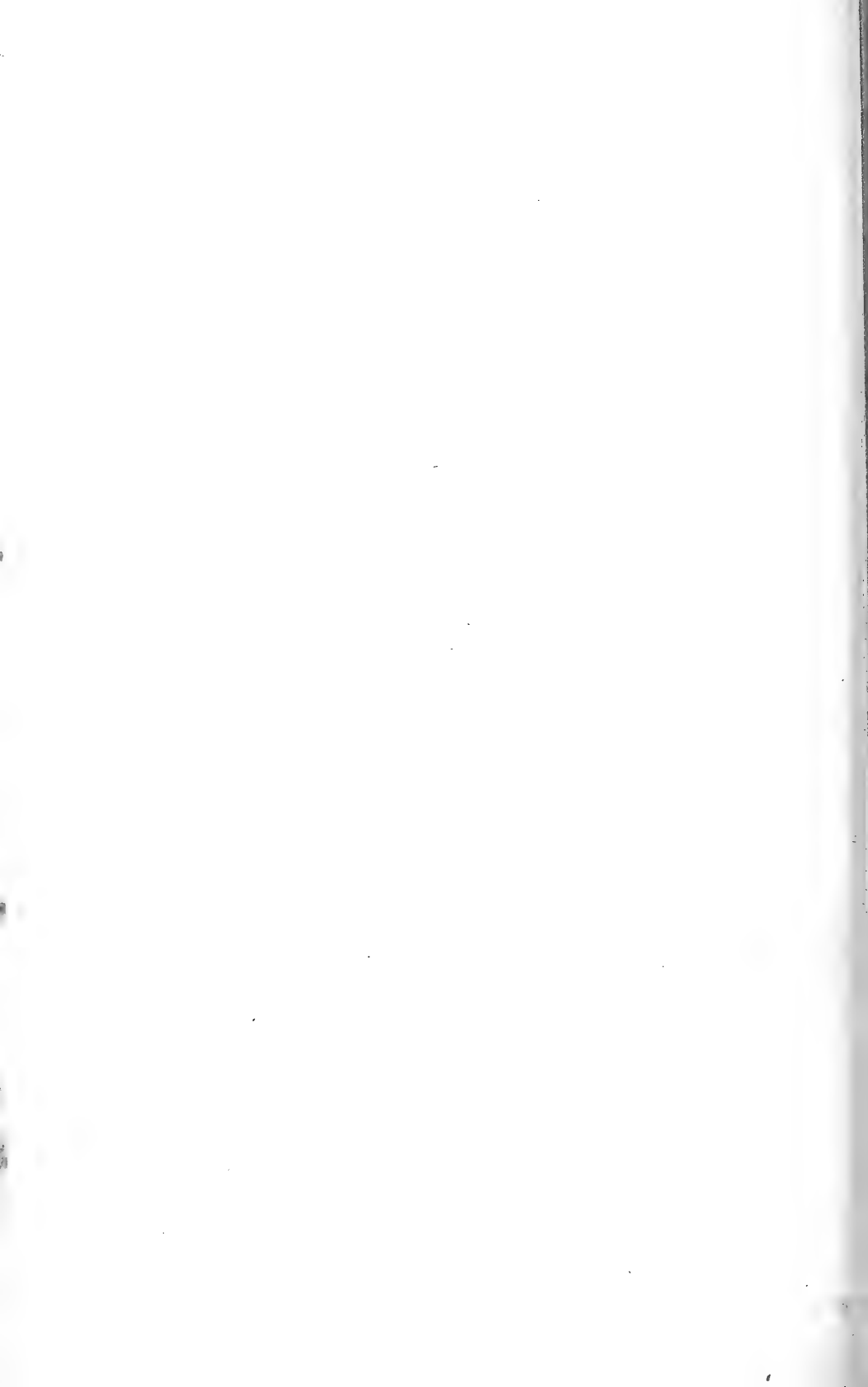
108 a

108 b



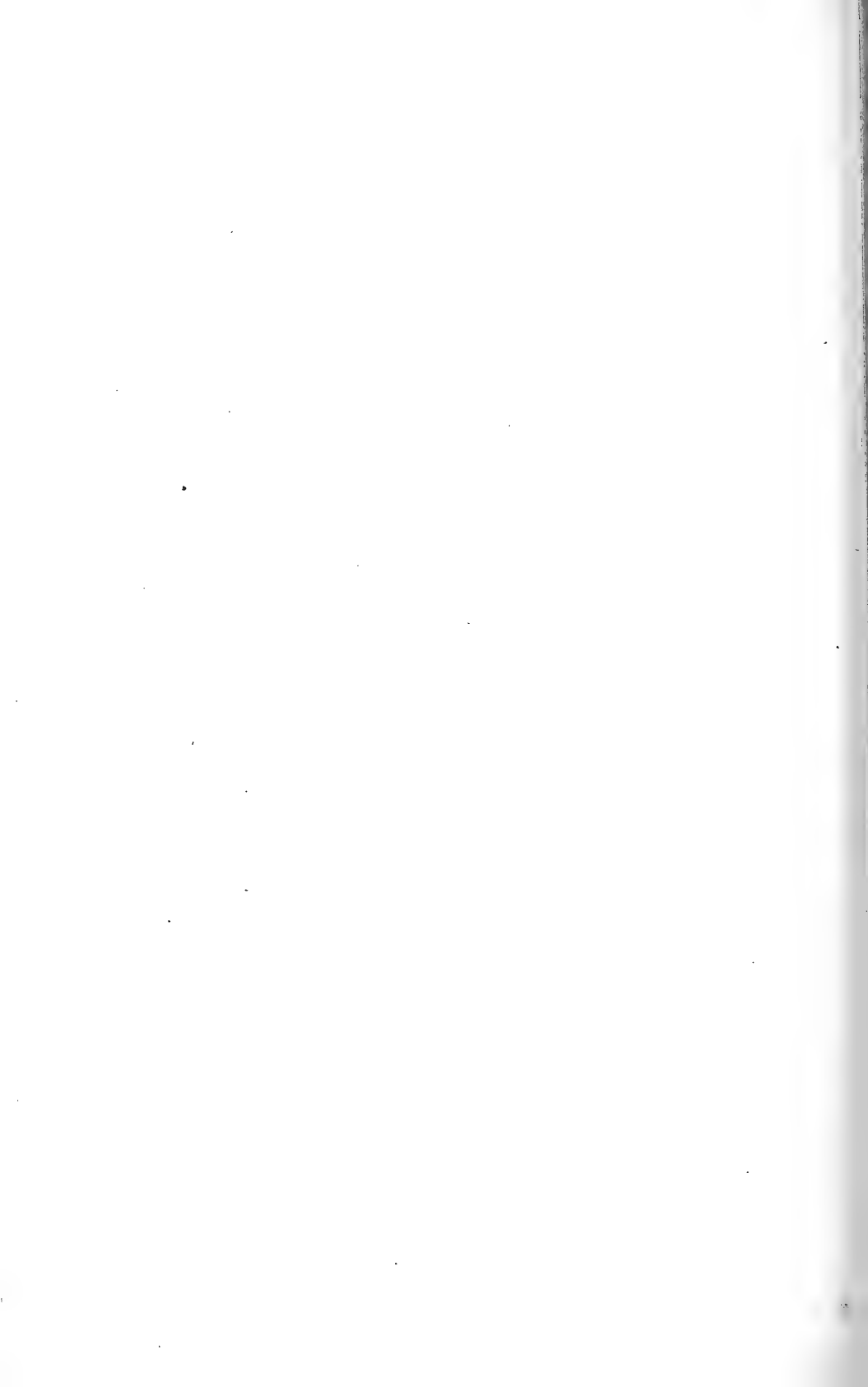


Lithdruck von A. Fritsch, Berlin W





Lithdruck von A. Fritsch, Berlin W



Das Blut der Haustiere mit neueren Methoden untersucht.

I.

Untersuchung des Pferde-, Rinder- und Hundesblutes.

Von

P. Kuhl, approb. Tierarzt aus Bensheim a. d. Bergstrasse.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Giessen.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 13. Mai 1919.)

	Inhalt.	Seite
1.	Einführung	263
2.	Bisherige Untersuchungen	264
3.	Neue Untersuchungen	270
	a) Methoden	270
	b) Resultate	275
4.	Zusammenfassung	283

1. Einführung.

Die Untersuchungen Marloff's¹⁾ über die Zählung der Erythrocyten im Blute verschiedener Tiere haben ergeben, dass die mit den älteren Apparaten, besonders mit der am meisten verwendeten Thomassen Zählkammer ermittelten Zahlen mit um so grösseren Fehlern behaftet sind, je grösser das Senkungsbestreben der betreffenden Erythrocyten in der Verdünnungsflüssigkeit ist. Der Fehler kann zum Beispiel bei den relativ schweren Erythrocyten des Frosches volle 136 % erreichen, d. h. um diesen Wert fallen die Zahlen zu hoch aus.

Diese für die Erythrocytenzählung bedeutsame Tatsache wurde in folgender Weise ermittelt. Es wurde unter möglichst gleichen Bedingungen in derselben Blutmischung eine Zählung nach der Thomassen und nach der von dem genannten Fehler freien Bürker'schen Methode durchgeführt. Der sich ergebende Fehler wurde in Beziehung zur Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten gesetzt; da diese bei gegebener Verdünnungsflüssigkeit eine Funktion des Hämoglobingehaltes eines Erythrocyten ist, so wurde der Hämoglobingehalt des Blutes bestimmt, und aus diesem Werte und der Erythrocytenzahl der Gehalt eines Erythrocyten an Hämoglobin berechnet. Je grösser

1) R. Marloff, Die früheren Zählungen der Erythrocyten im Blute verschiedener Tiere sind teilweise mit grossen Fehlern behaftet. Dieses Archiv Bd. 175 S. 355. 1919.

nun letzterer Wert ausfiel, um so grösser auch die Senkungsgeschwindigkeit und der Zählfehler.

Für die uns hier interessierenden Blutarten seien die von Marloff erzielten Werte mitgeteilt.

Blutart	Erythrocytenzahl in Millionen nach		Unterschied in Prozenten	Hämoglobin-gehalt in Gramm in 100 cem. Blut	Hämoglobin-gehalt eines Erythrocyten in 10 ⁻¹² g	Fallzeit für 0,100 mm Kammerhöhe	Senkungsgeschwindigkeit in 1 Minute in Millimetern
	Bürker	Thoma					
Frosch .	0,452	1,066	136	14,6	322	16	0,375
Hund .	6,65	8,21	23	16,9	25	68	0,088
Pferd .	7,32	8,19	12	14,3	19	98	0,061
Rind .	6,51	7,01	8	11,7	18	103	0,058

Man sieht, es bestehen also ganz beträchtliche Differenzen, und Marloff war daher berechtigt zu schliessen, dass die früheren Zählungen der Erythrocyten im Blute verschiedener Tiere wenig Wert haben, sofern es sich um schwerere Erythrocyten handelte.

Von diesem so gewonnenen Standpunkte aus schien es erwünscht, neue Zählungen am Blute der Haustiere vorzunehmen und diesen Zählungen auch noch Bestimmungen anderer Blutwerte beizufügen, welche sich auf Grund der hämatologischen Untersuchungen der letzten Zeit als wichtig für die Beurteilung des Blutes erwiesen haben und die bisher entweder noch nicht genauer durchgeführt oder jedenfalls noch nicht alle am gleichen Blute unter möglichst gleichen Bedingungen gewonnen werden konnten. Dahin ist zu rechnen die Bestimmung des absoluten Hämoglobingehaltes des Blutes, des daraus und aus der Erythrocytenzahl ableitbaren absoluten Hämoglobingehaltes eines Erythrocyten, der Leukocytenzahl, der Leukocytenart und des prozentigen Verhältnisses der verschiedenen Arten, des ungefähren Gehaltes des Blutes an Thrombocyten und endlich des Brechungsexponenten des Plasmas, der bis zu einem gewissen Grade als Mass des Eiweissgehaltes der Blutflüssigkeit gelten kann.

Auf Anregung von Herrn Professor Dr. Bürker habe ich alle diese Werte am Blute von Pferden, Rindern und Hunden mit einheitlicher Methodik zu ermitteln versucht.

2. Bisherige Untersuchungen.

Über Erythrocytenzählung, Hämoglobinbestimmung, Leukocytenzählung und Leukocyten-differenzierung im Blute von Pferden, Rindern und Hunden liegt schon eine grössere Zahl von Arbeiten vor¹⁾.

1) Die Literatur war mir in der gegenwärtigen Zeit nur beschränkt zugänglich. Leider konnte ich keinen Einblick in die *Folia haematologica* tun.

Was zunächst

das Blut der Pferde

und seine Erythrocytenzahl betrifft, so macht zuerst A. Storch¹⁾ genauere Angaben unter Berücksichtigung des Alters und Geschlechts der Tiere; in der Storch'schen Arbeit ist auch die ältere Literatur erwähnt. Storch erhielt mit der Thoma'schen Methode folgende Resultate:

Anzahl und Geschlecht	Erythrocytenzahl in Millionen	Im Durchschnitt
2 männliche Fohlen.	9,02—9,78	9,40
2 Hengste	8,00—8,41	8,21
6 Stuten	6,33—7,56	7,12
7 Wallache.	6,81—8,42	7,60

Ein älterer Wallach von 20 Jahren zeigte nur 5,66 Millionen.

Aus einer Zusammenstellung, die H. Baum²⁾ gibt und die sich auf Arbeiten von Susdorf, Wiendieck und Gasse bezieht, berechne ich unter Einschluss der Storch'schen Werte als Mittel für das Fohlen 9,40, für den Hengst 8,57, für die Stute 6,79 und für den Wallach 7,70 Millionen.

Über genauere Hämoglobinbestimmungen im Pferdeblut liegt eine aus der Giessener medizinischen Veterinärklinik stammende Arbeit von G. Hofmann³⁾ vor, in der auch die bis zum Jahre 1911 erschienene Literatur eingehend berücksichtigt ist. Hofmann verwendete für seine Bestimmungen neben dem Sahli'schen Hämometer den Autenrieth-Königsberger'schen Hämokolorimeter, der gegenüber dem Sahli'schen Apparat den Vorteil hat, dass er mehrere Einstellungen ermöglicht, den Nachteil aber, dass die Vergleichslösung keine Blutfarbstofflösung ist. Der Apparat wurde in Prozenten einer selbstermittelten Norm für Pferdeblut geeicht.

Aus sieben Bestimmungen an Wallachen (a. a. O. S. 49), welche Werte zwischen 75 und 100% nach Sahli ergaben, berechne ich als mittleren Wert 91,7%. Der Apparat von Sahli ist im gleichen Jahre von Herrn Professor Bürker spektrophotometrisch auf absolute Hämoglobinwerte geeicht worden⁴⁾, 91,7% würde demnach

$$\frac{17,3 \cdot 91,7}{100} = 15,9 \text{ g}$$

Hämoglobin in 100 ccm Blut entsprechen, ein Wert, der aber sicher viel zu hoch ist und der sich nur erklären würde, wenn die Vergleichslösung schon abgeblasst war, was früher häufig vorkam.

Bei seinen bekannten Blutanalysen fand E. Abderhalden⁵⁾ in zwei Fällen 16,7 und 12,6 g Hämoglobin für 100 g Blut; der erstere Wert ist

1) A. Storch. Untersuchungen über den Blutkörperchengehalt des Blutes der landwirtschaftlichen Haussäugetiere. Vet.-med. Dissertation, Bern 1901.

2) H. Baum, Der Zirkulationsapparat. Ellenberger's Handb. der vergleich. mikroskop. Anatomie der Haustiere Bd. 2 S. 137. 1911.

3) G. Hofmann, Klinische Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes. Vet.-med. Dissertation, Giessen 1911.

4) Dieses Archiv Bd. 142 S. 289. 1911.

5) E. Abderhalden, Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 25 S. 107. 1898.

auffallend hoch. R. Marloff stellte in einem Falle mit der spektrophotometrischen Methode 14,3 g in 100 ccm Blut fest (a. a. O. S. 365), bei 7,32 Mill. Erythrocyten und $19 \cdot 10^{-12}$ g Hämoglobingehalt eines Erythrocyten.

Der mittlere absolute Hämoglobingehalt eines Erythrocyten ist meines Wissens beim Pferde noch nicht zum Gegenstande einer genaueren Untersuchung gemacht worden.

Leukocytenzählungen und Differenzierungen sind beim Pferde in grosser Zahl vorgenommen worden, ich verweise bezüglich der Literatur auf den schon erwähnten Beitrag von H. Baum zum Ellenberger'schen Handbuch S. 143; als Mittelwert für das Pferd wird 9,15 Tausend angegeben. A. Storch erhielt bei der Mehrzahl der Tiere, deren Erythrocytenzahlen auf S. 265 angegeben wurden, folgende Werte:

Anzahl und Geschlecht	Leukocytenzahl in Tausenden	Im Durchschnitt
2 männliche Fohlen	12,56—15,51	14,03
2 Hengste	9,96—10,48	10,22
4 Stuten	8,57—12,80	9,88
5 Wallache	7,67—14,00	11,02

Nach Gasse weisen Hengste im Durchschnitt 9,00, Stuten 6,90 und Wallache 8,50 Taus. auf, das sind niederere Werte als die von Storch ermittelten. A. Rössle¹⁾ zählte im Blute, das der Vena jugularis entnommen war, regelmässig 1,30—2,60 Taus. mehr Leukocyten als in dem aus Ohr und Lippschleimhaut gewonnenen Blute; nach ihm bewegt sich die Zahl unter normalen Verhältnissen zwischen 5,50 und 10,50 Taus. für dreijährige Pferde und darüber, wobei jüngere Pferde nach der höheren Zahl, ältere nach der niederen hinneigen.

Nach verschiedenen Angaben kommt eine Verdauungsleukocytose beim Pferde nicht in Betracht.

In vielen Arbeiten wird ganz besonderer Wert auf die Ermittlung des Verhältnisses Erythrocytenzahl:Leukocytenzahl, des sogenannten Cytenquotienten, gelegt. Nach den neueren hämatologischen Erfahrungen lohnt sich aber die Bestimmung dieses Verhältnisses nicht, da Erythrocyten- und Leukocytenbildung in weitem Masse unabhängig voneinander erfolgen. „Fort also mit solchen erzwungenen Relationen, die nur täuschen und zu den ärgsten Irrtümern führen!“ schreibt O. Naegeli²⁾.

Was die so wichtige Leukocytendifferenzierung und die Feststellung des prozentigen Verhältnisses der Leukocytenarten betrifft, so ist die Zahl der darauf bezüglichen Arbeiten auch nicht klein. Erschwerend fällt bei der Beurteilung dieser Arbeiten der Mangel an einheitlicher Benennung der Arten ins Gewicht; in dieser Beziehung hat besonders O. Naegeli³⁾ Wandel und Klarheit geschaffen, seine Nomenklatur lege ich daher meinen Untersuchungen zugrunde.

Aus Resultaten, die Wiendieck, Fischer, Gasse, Meier und Franke erzielt haben und die H. Baum in dem schon genannten Beitrag S. 144

1) A. Rössle, Untersuchungen über das Verhalten der Leukocytenzahl im Pferdeblut. Vet.-med. Dissertation, Giessen 1907.

2) O. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 2. Aufl. S. 51. Verlag von Veit & Co., Leipzig 1912.

3) Siehe das in 2) zitierte Werk S. 336 und 339.

zusammenstellt, berechne ich als Mittelwerte für das Pferd 30% Lymphocyten, 4% grosse mononukleäre Leukocyten und Übergangsformen, 63% polymorphkernige neutrophile, 3% eosinophile und unter 1% basophile Leukocyten.

Die Thrombocyten des Pferdes haben bisher verhältnismässig wenig Berücksichtigung gefunden, obwohl sie es besonders verdienten; eingehender befasste sich mit ihnen A. R. Walther¹⁾, der aber auch zu einer einwandfreien Zählmethode nicht gelangte. Die Frage der Thrombocytenzählung, und zwar nicht nur die beim Pferde, muss als zurzeit noch nicht gelöst bezeichnet werden.

Bestimmungen des Brechungsexponenten des Plasmas von Pferdeblut im Zusammenhange mit der Bestimmung anderer Blutwerte sind mir nicht bekannt geworden.

Das Blut der Rinder.

Die ersten genaueren Erythrocytenzählungen hat auch hier A. Storch (a. a. O. S. 36 und 46) vorgenommen, der Tiere fränkischen Schlages untersuchte mit folgendem Resultate:

Anzahl und Geschlecht	Erythrocytenzahl in Millionen	Im Durchschnitt
10 Kälber	6,76—9,90	8,52
10 Jungvieh	6,14—8,41	7,06
10 Bullen	5,12—7,61	6,50
10 Ochsen	5,66—8,61	6,68
13 Kühe	4,49—6,16	5,47

Zu etwas anderen teils grösseren, teils kleineren Werten gelangte H. Turowski²⁾, der verschiedene Rassen untersuchte:

Anzahl und Geschlecht	Erythrocytenzahl in Millionen	Im Durchschnitt
12 Kälber	6,24—9,96	7,92
7 Jungrinder	5,92—7,76	6,55
8 Bullen	7,32—8,55	7,99
10 Ochsen	5,82—7,40	6,65
20 Kühe	5,58—7,58	6,54

Mit dem Hämoglobingehalte des Rinder- und überhaupt des Wiederkäuerblutes befasst sich eine in der Giessener medizinischen Veterinärklinik durchgeführte Arbeit von B. Scheuermann³⁾, der wie Hofmann (S. 265) den Hämokolorimeter von Autenrieth und Königsberger für seine Bestimmungen verwendete. Um absolute Hämoglobinbestimmungen handelt es sich auch hier nicht, sondern um Angaben in Prozenten einer selbst-

1) A. R. Walther, Beiträge zur Kenntnis von Blutplättchen und Blutgerinnung unter besonderer Berücksichtigung des Pferdes S. 46. Vet.-med. Dissertation, Leipzig 1910.

2) H. Turowski, Über das Verhalten der körperl. Elemente zueinander im normalen Rinderblut. Vet.-med. Dissertation, Berlin 1908.

3) B. Scheuermann, Klinische Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes der Wiederkäuer. Vet.-med. Dissertation, Giessen 1913.

ermittelten Norm. E. Abderhalden fand bei seinen schon S. 265 erwähnten Blutanalysen in 100 g Blut bei einem Stier 10,6 g und bei einem Rind 10,3 g Hämoglobin, R. Marloff mit der spektrophotometrischen Methode in einem Falle 11,7 g in 100 ccm Blut (a. a. O. S. 366).

Wie beim Pferde, so liegen auch beim Rinde keine genaueren Angaben über den Hämoglobingehalt eines Erythrocyten (Marloff fand im eben genannten Falle $18 \cdot 10^{-12}$ g), über die Thrombocytenzahl und über den Brechungsexponenten des Plasmas vor, dagegen ist die Leukocytenzahl und -art bei diesem Tier genauer untersucht.

A. Storch (a. a. O. S. 36 und 46) fasst seine Resultate folgendermassen zusammen:

Anzahl und Geschlecht	Leukocytenzahl in Tausenden	Im Durchschnitt
7 Kälber	12,04—21,49	15,74
10 Jungvieh	9,41—15,21	11,61
9 Bullen	5,43— 9,99	7,84
9 Ochsen	6,51—12,22	9,37
8 Kühe	6,21— 9,87	8,24

Zu etwas niedrigeren Zahlen, 6,00 Taus. bei Rindern Simmentaler Schlags von 3—8 Jahren, gelangte R. Utendörfer¹⁾.

Andere Rassen ergaben H. Turowski (a. a. O. S. 26) etwas andere Werte:

Anzahl und Geschlecht	Leukocytenzahl in Tausenden	Im Durchschnitt
12 Kälber	9,63—16,76	11,89
7 Jungrinder	7,13—10,47	8,95
8 Bullen	9,42—12,33	10,43
10 Ochsen	6,92—11,41	9,38
20 Kühe	6,70— 9,20	7,65

In der Turowski'schen Arbeit ist auch die Literatur zusammengestellt.

K. Biber²⁾ fand bei 42 Tieren, jungen und alten, Werte zwischen 5,74 und 13,26 Tausend, wobei die jüngeren Tiere die höheren Werte aufwiesen.

P. J. Du Toit³⁾, der in seiner Arbeit die Literatur bis zum Jahre 1916 eingehend berücksichtigt, gibt als Gesamtleukocytenzahl für Kälber und Jungrinder 12—15 Taus., für gesunde erwachsene Rinder 5—10 Taus., im Mittel 8 Taus. an.

Eine Verdauungsleukocytose wurde übereinstimmend beim Rinde und bei den Wiederkäuern überhaupt nicht beobachtet.

Was die Leukocytenarten betrifft, so stellt Turowski (a. a. O. S. 37) folgende Leukocytenformel für das Rind auf: Lymphocyten 45,4, mononukleäre und Übergangsformen 7,4, polymorphkernige neutrophile

1) R. Utendörfer, Über Leukocytose beim Rinde unter besonderer Berücksichtigung der Trächtigkeit und Tuberkulose. Philos. Dissertation S. 23, Leipzig 1907. Von S. 10 an eingehende Berücksichtigung der Literatur.

2) K. Biber, Untersuchungen über das Verhalten der Leukocytenzahl im Rinderblut. Vet.-med. Dissertation, Bern 1908.

3) P. J. Du Toit, Beitrag zur Morphologie des normalen und des leukämischen Rinderblutes. Vet.-med. Dissertation, Berlin 1916.

40,2, eosinophile 6,4 und basophile 0,6% auf. Damit stimmen die Angaben von Du Toit (a. a. O. S. 51) — Lymphocyten 49,0, mononukleäre und Übergangsformen 3,7, neutrophile 38,8, eosinophile 8,0 und basophile 0,5% — ziemlich überein, der wiederum die Übereinstimmung seiner Werte mit den von Dimock und Thompson, Goodall und Lejeune gewonnenen betont (S. 27). Damit weist also das Blut der Rinder eine entschiedene lymphatische Beschaffenheit auf um so mehr, je jünger das Tier ist; widersprechende Angaben von R. Utendörfer (a. a. O. S. 24), der durchschnittlich 25—35% Lymphocyten und 60—70% neutrophile Leukocyten fand, werden mehrfach in der Literatur zurückgewiesen. Du Toit macht die ununterbrochene Tätigkeit des Magen-Darmkanals beim Wiederkäuer für diese Lymphocytose verantwortlich (S. 29), die auch bei anderen Wiederkäuern beobachtet wird. Bemerkenswert ist auch die Eosinophilie beim Rinde.

Das Blut der Hunde.

In der bekannten Arbeit von H. Welcker¹⁾ wird als mittlere Erythrocytenzahl nach Untersuchungen von Stölzing an elf Tieren, männlichen und weiblichen verschiedener Rasse, 4,98 Millionen angegeben, schwankend zwischen 4,09 und 5,50 Millionen, Werte, die als auffallend niedrig bezeichnet werden müssen. J. F. Lyon²⁾ zählte 7,00 bis 8,17, im Mittel 7,42, das sind um 49% mehr: Rüden im Mittel 7,54, Weibchen 7,23 Mill. C. Klieneberger und W. Carl³⁾, die das Blut der Laboratoriumstiere eingehend untersucht haben, geben, gestützt auf zwölf Untersuchungen an sechs männlichen und sechs weiblichen Tieren mittleren Alters, 7,23 Mill. als Durchschnittswert an, das ist ein um volle 45% höherer Wert als der von Stölzing ermittelte, er ist aber ungefähr gleich gross wie der von Lyon gefundene. Männliche und weibliche Tiere wiesen keine wesentlichen eindeutigen Unterschiede auf.

Wie beim Pferd und Rind liegen auch beim Hunde nur wenig Angaben über den absoluten Hämoglobingehalt des Blutes vor. E. Abderhalden fand bei zwei Hunden 13,3 und 14,6 g Hämoglobin in 100 g Blut (a. a. O. S. 107). Mit dem schon erwähnten Hämokolorimeter erhielt G. Hofmann (a. a. O. S. 64) etwas niederere Werte als beim Menschen, aber höhere als beim Pferde. C. Klieneberger und W. Carl bestimmten mit dem Sahli'schen Apparat im Durchschnitt 94% (a. a. O. S. 53), das wären auf Grund der Bürker'schen Eichungen des Apparates 16,3 g in 100 cem Blut.

Bei einem männlichen Hunde (Foxterrier) stellten K. Bürker, R. Ederle und F. Kircher⁴⁾ 11,4 g Hämoglobin in 100 cem Blut bei 4,16 Mill. Erythrocyten und damit $27 \cdot 10^{-12}$ g Hämoglobingehalt eines Erythrocyten fest, bei einem weiblichen Hunde anderer Rasse waren die entsprechenden Werte 18,3 g, 6,55 Mill. und $28 \cdot 10^{-12}$ g, bei einem Hunde, dessen Geschlecht

1) H. Welcker, Grösse, Zahl, Volum, Oberfläche und Farbe der Blutkörperchen bei Menschen und bei Tieren. Zeitschr. f. ration. Medizin. 3. Reihe Bd. 20 S. 286. 1863.

2) J. F. Lyon, Blutkörperzählungen bei traumatischer Anämie. Virchow's Archiv f. pathol. Anat. usw. Bd. 84 S. 219. 1881.

3) C. Klieneberger und W. Carl, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere S. 53. Verlag von J. A. Barth, Leipzig 1912.

4) K. Bürker, R. Ederle und F. Kircher, Über Änderung der sauerstoffübertragenden Oberfläche des Blutes bei Änderung der respiratorischen Oberfläche der Lungen. Dieses Archiv Bd. 167 S. 154 u. 156. 1917.

nicht notiert wurde, fand R. Marloff (a. a. O. S. 366) 16,9 g, 6,65 Mill. und $25 \cdot 10^{-12}$ g; es können also beträchtliche Differenzen bestehen.

Der Hämoglobingehalt eines Erythrocyten, die Thrombocytenzahl und der Brechungsexponent des Plasmas haben beim Hunde noch wenig Beachtung gefunden, mehr die Leukocytenzahl und -art. Bei dem eben erwähnten weiblichen Hunde betrug der Brechungsexponent des Plasmas 1,3482, was 7,1% Eiweiss entsprechen würde.

Bei Leukocytenzählungen an zehn Hunden fand J. Pohl¹⁾ nach meiner Berechnung Werte zwischen 8,32 und 21,90, im Mittel 15,43 Taus., C. Klieneberger und W. Carl bei der gleichen Anzahl von Hunden verschiedener Rassen dagegen Werte von 5,13—14,10, im Mittel 10,56 Taus. (a. a. O. S. 50), die also um etwa 30% niedriger sind. Während ferner Pohl eine beträchtliche Verdauungsleukocytose nach Fleischfütterung mit einer Zunahme der Leukocyten von durchschnittlich 78% beobachtete, konnten Klieneberger und Carl eine solche Leukocytose nicht nachweisen, also auch in dieser Beziehung Widersprüche.

Genauere Angaben über das prozentige Verhältnis der Leukocytenarten finde ich nur bei Klieneberger und Carl, welche im Mittel 15,6% Lymphocyten, 2,8% mononukleäre und Übergangsformen, 77,36% polymorphkernige neutrophile, 4,2% eosinophile und 0,04% basophile fanden (a. a. O. S. 53).

Bei einem Rückblick auf die mitgeteilte Literatur ergeben sich in mancher Beziehung Widersprüche und Lücken, die allmählich gelöst und ausgefüllt werden müssen; einen Beitrag dazu sollen die folgenden Untersuchungen liefern.

3. Neue Untersuchungen.

Da bei diesen Untersuchungen die Methodik eine ausschlaggebende Rolle spielt, sei etwas genauer darauf eingegangen; dann erst sollen die mit dieser Methodik erzielten Resultate mitgeteilt werden.

a) Methoden.

Die Beschaffung der Versuchstiere war in den Monaten Dezember 1918 bis Februar 1919, in welchen ich die Versuche vornahm, mit Schwierigkeiten verknüpft. Pferde und Rinder standen mir bei der Militärverwaltung zur Verfügung, die Hunde wurden mir von Privatbesitzern meist erst nach langen Verhandlungen überlassen. Sämtliche Versuchstiere waren gesund und nicht trächtig.

Die äusseren Umstände bei der Blutentziehung sind nicht so konstant zu erhalten wie bei Blutuntersuchungen am Menschen. Die Beleuchtung in den Ställen war meist so ungenügend, dass ich die Blutentziehung im Freien vornehmen musste, wobei sich unter Umständen die Kälte störend geltend machte. Dazu kam die Unruhe der Tiere. Trotz alledem liessen sich aber doch brauchbare Resultate erzielen.

1) J. Pohl, Über Resorption und Assimilation der Nährstoffe. Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 25 S. 34. 1889.

Beim Pferde wurde das Blut mit einer Hohlnadel aus der Jugularvene entnommen, beim Rind und Hunde schnitt ich die Ohrvene vom Rande der Ohrmuschel her an und erhielt so immer reichlich Blut. Nur in zwei Fällen bei Rind Nr. 1 und 2, entnahm ich das Blut aus den durchschnittenen Halsgefäßen, kam aber davon wieder ab, weil der Strom des Blutes zu stark ist. Nach Untersuchungen Bürker's¹⁾ ist es wenigstens beim Menschen gleichgültig, ob man das Blut den Kapillaren der Fingerkuppe, des Ohrläppchens oder den Venen der Ellenbogenbeuge entnimmt, der Hämoglobingehalt und die Erythrocytenzahl erweist sich als gleich. Anders kann dies freilich mit der Leukocytenzahl sein, wie dies auch aus den S. 266 erwähnten Versuchen von A. Rössle hervorgeht.

Das ausgetretene Blut wurde auf einem ausgehöhlten Paraffinblocke aufgefangen, nachdem in die Höhlung etwas Hirudin zur Verhinderung der Gerinnung gebracht worden war. Der Einfluss gelösten Hirudins auf den Brechungsindex des Plasmas wurde untersucht. Das Blut direkt aus der Wunde zu entnehmen, ging bei der Unruhe der Tiere nicht an. Die Verdünnung und Herrichtung des Blutes zu den Bestimmungen geschah an Ort und Stelle, die Bestimmungen selbst wurden im physiologischen Institut vorgenommen.

Zur Erythrocytenzählung wurde das Blut 200fach mit Hayem'scher Lösung verdünnt, wobei zur scharfen Einstellung der Blutsäule auf die Marke der Blutpipette eine Lupe verwendet wurde. Verdünnung und Zählung geschah nach der Bürker'schen Methode²⁾, die sich für die vorliegenden Untersuchungen als besonders brauchbar erwiesen hat, da in dem verschlossenen Kölbchen das verdünnte Blut einwandfrei transportiert werden kann, was für die Mischpipette nicht zutrifft. Ausgezählt wurden jeweils 320 Quadrate und das Resultat in die Zählchemata eingetragen. Der mittlere Fehler jeder einzelnen Zählung beträgt etwa 2%.

Zur Hämoglobinbestimmung wurden 25 cmm Blut zu 2475 cmm 0,1%iger Sodalösung hinzugefügt, das Blut also 100fach verdünnt. Die Verdünnung wurde in einem ähnlichen Glaskölbchen, wie es zur Aufnahme der Blutmischung bei der Blutkörperchenzählung dient, vorgenommen. Die quantitative Bestimmung in dieser Lösung geschah mit dem Hüfner'schen Spektrophotometer durch Ermittlung des Extinktionskoeffizienten ε'_0 im Wellenlängengebiet 535,6—542,1 $\mu\mu$, also in der Region des nach Grün zu gelegenen Absorptionsstreifens des Hb—O₂, wobei

$$\varepsilon'_0 = -\log \cos^2 \varphi,$$

φ aber den Drehungswinkel des Analysators bedeutet. Aus diesem

1) Dieses Archiv Bd. 167 S. 143. 1917.

2) Tigerstedts Handb. der physiol. Methodik Bd. 2 Abt. 5 S. 57. 1913.
Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. 176.

Extinktionskoeffizienten und dem Absorptionsverhältnis A'_0 ergab sich dann die Konzentration c , also die Menge des Oxyhämoglobins in Gramm in 1 ccm Lösung, zu

$$c = \varepsilon'_0 \cdot A'_0,$$

und daraus endlich unter Berücksichtigung der 100fachen Verdünnung des Blutes C , also die Menge des Oxyhämoglobins in Gramm in 100 ccm Blut.

Der Apparat ist von Herrn Professor Bürker mit kristallisiertem Hämoglobin auf absolute Werte geeicht, A'_0 wurde zu $1,25 \cdot 10^{-3}$ gefunden. Vor jeder Hämoglobinbestimmung wurde die Prüfung der beiden Lichtbündel auf Gleichheit mit dem in diesem Archiv Bd. 167 S. 144 beschriebenen Rauchglas vorgenommen. Der mittlere Fehler der Bestimmung beträgt etwa 1 %.

Aus der Hämoglobinmenge und der Erythrocytenzahl, welche in 1 cmm Blut enthalten ist, ergibt sich dann leicht der Gehalt eines Erythrocyten an Hämoglobin, er soll in 10^{-12} g angegeben werden.

Auch die Leukocytenzählung geschah nach der Bürker'schen Methode¹⁾. Es wurden also 25 cmm Blut zu 475 cmm Türk'scher Lösung, welche die Erythrocyten auflöst, die Leukocyten aber leicht anfärbt, hinzugefügt und damit eine 20fache Verdünnung des Blutes vorgenommen. Um möglichst viele Leukocyten zur Zählung zu bringen, wurde die Kammerhöhe durch Auflegen eines mit einem Einschliff von 0,100 mm versehenen Deckglases verdoppelt. Ausgezählt wurden 125 Quadrate in der einen und ebensoviele in der anderen Abteilung der Zählkammer und die Zählresultate in die Schemata eingetragen. Die ermittelte Gesamtzahl war nur noch mit 10 zu multiplizieren, um die Zahl der Leukocyten in 1 cmm Blut zu erhalten. Die Türk'sche Lösung ist verbesserungsbedürftig, sie gibt manchmal störende Eiweissniederschläge in dem verdünnten Blut.

Zur Differenzierung der Leukocyten wurde ein mit einem paraffinierten Glasstab übertragenes Tröpfchen Blut ganz zwischen zwei 20×25 mm grosse Deckgläschen aufgenommen, die je nach der Grösse des Tröpfchens mehr oder weniger zur Deckung gebracht und dann rasch auseinander gezogen wurden. Das Blut auf einem Objektträger mit Hilfe eines zweiten Objektträgers oder Deckgläschens auszustreichen, wie es vielfach geschieht, empfiehlt sich nicht, da auf diese Weise ein Teil des Blutes nicht in das Präparat eingeht, und da ferner bei der grossen Klebrigkeit der Thrombocyten eine ganz ungleichmässige Verteilung dieser Gebilde zustande kommt. Die beiden lufttrockenen Präparate wurden nach der Pappenheim'schen Methode

1) Tigerstedts Handb. der physiol. Methodik Bd. 2, Abt. 5, S. 111. 1913.

2) A. Pappenheim, Grundriss der hämatologischen Diagnostik und praktischen Blutuntersuchung S. 248. Verlag von Dr. W. Klinkhardt, Leipzig 1911.

(kombiniertes May-Grünwald-Giemsa-Verfahren) gefärbt, und zwar mit folgenden geringfügigen Abänderungen: Das im Uhrsälchen befindliche Präparat wurde mit May-Grünwald-Lösung unterschichtet und 3 Minuten fixiert, durch Zufügen der doppelten Menge destillierten Wassers 1 Minute lang vor-, dann mit Giemsa-Lösung (6 Tropfen auf 4 ccm destilliertes Wasser) 7 Minuten lang nachgefärbt, abgespült, getrocknet und in neutralen Kanadabalsam eingebettet. Die Präparate zeigten meist eine schöne Färbung. Die Erythrocyten des Rinderblutes waren häufig nicht gut konserviert, sie zeigten wie in der Hayem'schen Lösung so auch im Blutausschlag, also im unverdünnten Blut, Neigung zur Agglutination und zu Stechapfelformen.

Bei der Differentialzählung, die mit Ölimmersion und Kreuztisch vorgenommen wurde, bereitete im allgemeinen die Untersuchung der einzelnen Leukocytenformen in den drei Blutarten keine Schwierigkeiten; nur bei den grösseren Lymphocyten und den kleineren mononukleären Leukocyten und Übergangsformen entstanden manchmal Zweifel. Es wäre erwünscht, zur besseren Unterscheidung Differentialfärbungen vorzunehmen, leider fehlte es mir dazu an Zeit. Im ganzen wurden bei jeder Differentialzählung 300–400 Leukocyten berücksichtigt.

In dem gleichen Blutausschlagpräparat, in welchem die Differentialzählung der Leukocyten vorgenommen wurde, wurde auch die Thrombocytenmenge annähernd geschätzt.

Was endlich noch die Bestimmung des Brechungsexponenten des Plasmas und damit die Schätzung des Eiweissgehaltes betrifft, so wurde zunächst zur Gewinnung des Plasmas folgendermaassen verfahren.

In ein 30 mm langes, 4 mm weites, unten zugeschmolzenes Glasröhrchen wurde eine Spur Hirudin gebracht, mit Hilfe einer Pipette das Blut eingefüllt und mit dem Hirudin gemischt, worauf das Röhrchen mit einem Stopfen verschlossen wurde. Im Institut wurde dann das Blut, dessen Gerinnung durch das Hirudin fast immer verhindert wurde, etwa 5 Minuten zentrifugiert, das klare hämoglobinfreie Plasma mit Hilfe einer Pipette abgehoben und direkt zur Untersuchung verwendet. Mit Hilfe des Bürker'schen Vergleichsspektroskops wurde geprüft, ob in der Tat auch Hämoglobinfreiheit bestand.

Zur Ermittlung des Brechungsexponenten diente das Pulfrich'sche Eintauchrefraktometer der Firma Zeiss in Jena, und zwar mit dem Hilfsprisma zur Untersuchung kleiner Substanzmengen. Nach der Einfüllung des Plasmas wurde das Refraktometer in das Temperierbad gebracht und der Brechungsexponent n_D bei 17,5° C. bestimmt. Mit Hilfe der der Beschreibung des Apparates beigegebenen Reiss'schen Tabelle wurde endlich der Eiweissgehalt aus dem Brechungsexponenten

berechnet. Untersucht wurde bei Tages- und künstlichem Licht unter Benutzung des Kompensators zur Beseitigung des farbigen Saumes. Von Zeit zu Zeit wurde mit destilliertem Wasser geprüft, ob die Grenzlinie entsprechend dem Brechungsexponenten dieses Wassers, wie verlangt, scharf auf Skalenteil 15,0 einstand.

Die Methode ist so genau, dass die Ablesungen bei sorgfältigem Arbeiten nur um 0,1 Skalenteil schwanken, was im Mittel 3,7 Einheiten der fünften Dezimale von n_D entspricht. Für unsere Zwecke genügt die Angabe von vier Dezimalen.

Da nun dem Blute zur Verhinderung der Gerinnung Hirudin zugefügt wurde, Hirudin aber ein dem Eiweiss nahestehender Körper ist, so war noch festzustellen, welchen Einfluss dieser Stoff auf den Brechungsexponenten ausübt. Zu dem Zwecke wurde zu einer entsprechenden Menge doppelt destillierten Wassers eine entsprechende Menge Hirudin zugefügt und dann der Brechungsexponent der Lösung bestimmt. Es zeigte sich, dass, wenn einige Schüppchen Hirudin wie normal zugesetzt wurden, der Brechungsexponent des reinen Wassers von 1,33320 auf 1,33328 anstieg, bei abnorm grossen Mengen auf 1,33331, also höchstens um 0,008 %. Da nun der Brechungsexponent des Plasmas der untersuchten Tiere im Mittel 1,490 beträgt und damit gegenüber dem des destillierten Wassers eine mehr als 100mal grössere Zunahme, nämlich um etwa 1%, aufweist, so kann das Hirudin einen wesentlichen Einfluss auf den Brechungsexponenten nicht ausgeübt haben.

Noch ist eines im Giessener Institut eingeführten Schränkchens zu gedenken, das ich zum Transport der Blutentziehungs- und Verdünnungsapparate, der Verdünnungsflüssigkeiten und des Blutes selbst, des verdünnten und unverdünnten, mit Hirudin versetzten, verwendet habe, und das mir gute Dienste geleistet hat; spielt doch der einwandfreie Transport bei solchen Blutentziehungen ausserhalb des Hauses zur Gewinnung brauchbarer Werte eine wesentliche Rolle.

Ein mit einem Griff und einer verschliessbaren Türe versehenes Schränkchen aus Holz von 28 cm Höhe, 23,5 cm Breite und 11,5 cm Tiefe ist innen in drei Abteilungen geschieden (Abb. 1)¹⁾.

In die unterste Abteilung ist ein Kästchen eingeschoben, welches das Instrument zur Blutentziehung, die Pipetten, ein möglichst fäserchenfreies Leinentuch, den ausgehöhlten Paraffinblock, eine Tube mit Hirudin und mehrere entfettete Pferdehaare zur eventuellen Reinigung der Blutpipetten enthält.

In der darüber befindlichen Abteilung sind fünf Gläschen mit destilliertem Wasser, Äther-Alkohol aa, Hayem'scher, 0.1%iger Soda- und Türk'scher Lösung untergebracht.

1) Die Skizze verdanke ich Fräulein M. H. Mülberger.

In die oberste Abteilung sind zwei Brettchen nebeneinander eingeschoben, von denen jedes, mit entsprechenden Aushöhlungen versehen, zur Aufnahme zweier Deckglasausstrichpräparate, eines Kөлbchens mit Blutmischung zur Erythrocyten-, Leukocytenzählung und Hämoglobinbestimmung und endlich eines Röhrchens mit unverdünntem Blut bestimmt ist.

Bei einiger Sorgfalt lässt sich das Schränkchen samt Inhalt leicht so transportieren, dass das Blut, das verdünnte und unverdünnte, nicht an die Stopfen der Gläschen gelangt.

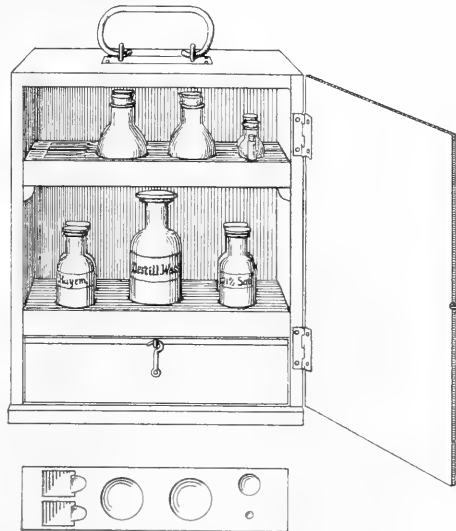


Abb. 1.

b) Resultate.

Aus den genannten äusseren Gründen musste ich mich auf die Untersuchung des Blutes von zehn Pferden, zehn Rindern und zehn Hunden beschränken.

Das Blut der Pferde.

Versuche vom 12. Dezember 1918 bis 8. Januar 1919, vom 4. und 8. Februar 1919 (siehe umstehende Tabelle).

Was zunächst die Erythrocytenzahl der Pferde betrifft, so weist das Fohlen mit 8,55 Mill. den höchsten Wert auf, was zu erwarten war. Dieser Wert ist aber wesentlich niedriger als der von früheren Autoren (S. 265) gefundene Mittelwert von 9,40.

Die Zahl für den Hengst liegt mit 6,77 Mill. verhältnismässig noch tiefer als der aus der Literatur ermittelte Wert 8,57.

Für die fünf Stuten ergibt sich als Mittelzahl 7,14 Mill., was mit den Literaturangaben ungefähr übereinstimmt, dagegen ist die für die drei Wallache gefundene Mittelzahl mit 6,68 wieder beträchtlich kleiner als 7,70. Auffallend ist, dass bei den Wallachen kleinere Zahlen gefunden wurden als bei den Stuten.

Nun darf man freilich aus der beschränkten Zahl von Versuchsergebnissen nicht zu weitgehende Schlüsse ziehen; so viel scheint aber doch sicher zu sein, dass die mit der alten Methode ermittelten Werte, wie es nach den Untersuchungen Marloff's zu erwarten ist, zu hoch ausgefallen sind und auch zu schwankend.

Pferd Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Grösse in Meter	Rasse	Ernährungs- zustand	Zeit der Blut- ent- ziehung	Erythrocyten in 1 cm Blut in Mill.	Hämoglobin in 100 cm Blut in g	Hämoglobingehalt eines Erythrocyten in 10-12 ^{es}	Leukoeyten in 1 cm Blut in Taus.	Leukoeytenarten in Prozenten					Thrombocyten	Brechungs- exponent des Plasmas	Berechnete Eiweis- plasma
											Lymphocyten	Monokleäre u. Übergangsformen	Neutrophile	Eosinophile	Basophile			
1	Braune Stute	25	1,66	mittel- schweres Zugpferd	gut	3 h n.	7,26	13,5	19	11,15	33	60	4	< 1	wenig	1,3489	7,5	
2	Fuchs- stute	10	1,63	"	"	11 h v.	7,33	13,2	18	12,15	32	57	5	< 1	"	1,3495	7,9	
3	Brauner Wallach	14	1,62	"	"	11 h v.	6,50	13,3	20	11,80	38	51	8	< 1	"	1,3495	7,9	
4	Fuchs- stute	12	1,65	"	"	9 1/2 h v	7,39	11,7	16	9,27	44	48	7	< 1	"	1,3507	8,6	
5	"	10	1,68	"	befriedigend	10 h v.	6,28	11,4	18	8,24	32	60	4	< 1	"	1,3485	7,3	
6	"	7 1/2	1,66	"	gut	2 h n.	7,43	13,1	18	10,50	38	52	5	< 1	"	1,3495	7,9	
7	Fuchs- Wallach	8	1,65	"	"	1 1/2 h n.	7,19	12,3	17	12,24	39	52	1	> 1	"	1,3502	8,3	
8	"	11	1,65	leichtes Reitpferd	"	10 1/2 h v.	6,34	11,2	18	9,21	41	52	2	< 1	"	1,3490	7,6	
9	Weibl. Fohlen	3/4	—	Belgier	"	4 h n.	8,55	13,2	15	15,54	66	5	27	< 1	"	1,3485	7,3	
10	Hengst	4 1/2	1,67	"	"	5 h n.	6,77	11,4	17	8,18	43	4	50	< 1	"	1,3496	7,9	

Als Mittelzahl berechne ich für das ausgewachsene Pferd ohne Rücksicht auf das Geschlecht 6,94 Mill.; die beobachteten grössten Abweichungen liegen mit 6,28 bzw. 7,43 Mill. nur 10 bzw. 7% von diesem Werte ab. Eine eindeutige Abhängigkeit der Erythrocytenzahl vom Geschlecht ergibt sich nicht.

Auch der Hämoglobingehalt des Blutes, der sich noch genauer feststellen liess als die Erythrocytenzahl, ist relativ konstant. Als Mittelwert aus allen Bestimmungen finde ich 12,4 g, als niedersten 11,2 g, als höchsten 13,5 g, das sind nur Unterschiede von 10 bzw. 9%. Ein nennenswerter, durch das Geschlecht bedingter Einfluss ist nicht nachweisbar: Fohlen 13,2, Hengst 11,4, Stuten 12,6, Wallache 12,3 g.

Dasselbe gilt, abgesehen vom Fohlen, auch vom Hämoglobingehalt eines Erythrocyten, der rund $18 \cdot 10^{-12}$ g als Gesamtmittel und als Mittel für Stuten und Wallache beträgt; den niedersten Wert weist das Fohlen mit 15, den höchsten ein Wallach mit 20 auf, Marloff (S. 263) fand 19.

Die Leukocytenzahl schwankt den Erwartungen entsprechend stärker, Mittelwert für das erwachsene Pferd 10,30, niederster Wert 8,18, höchster 12,24 Taus., also Unterschiede von 20 bzw. 19%. Auch hier ist kein eindeutiger Einfluss des Geschlechtes nachweisbar (Hengst 8,18, Stuten 10,26, Wallache 11,08), wohl aber des Alters; das Fohlen hat wie üblich einen höheren Wert: 15,54 Taus. Alle diese Zahlen stimmen noch am besten mit den von Storch ermittelten und S. 266 erwähnten überein.

Von den Leukocytenarten wurden im Mittel für das ausgewachsene Pferd:

Lymphocyten	38%	(Hengst 43, Stuten 36, Wallache 39)
Mononukleäre und Übergangsformen	4%	(„ 4, „ 3, „ 5)
Neutrophile Leukocyten	54%	(„ 50, „ 55, „ 52)
Eosinophile Leukocyten	4%	(„ 3, „ 5, „ 4)
Basophile Leukocyten	< 1%	gezählt.

Auch hier ist ein auf das Geschlecht zurückzuführender Unterschied kaum vorhanden, wohl aber wieder ein Altersunterschied, kenntlich an der Lymphocytose des Fohlens, das volle 66% Lymphocyten bei nur 27% neutrophilen Leukocyten aufweist, daneben 5% mononukleäre und Übergangsformen, 2% eosinophile und unter 1% basophile. Interesse verdienen immer wieder die massigen Granula der eosinophilen Leukocyten des Pferdes.

Die Seite 266 erwähnten Autoren haben weniger Lymphocyten (30%), dagegen mehr neutrophile Leukocyten (63%) gefunden.

Die Thrombocyten waren in allen Präparaten in relativ geringer Menge vorhanden.

Recht konstant wurde auch der Brechungsexponent des Plasma's beim ausgewachsenen Pferd gefunden, im Mittel zu 1,3495 mit grössten Abweichungen von 0,07 bzw. 0,09 % entsprechend Werten von 1,3485 und 1,3507. Das Fohlen weist mit einer Stute den niedersten Wert von 1,3485 auf, der Hengst 1,3496, Stuten 1,3494, Wallache 1,3496, also keine in Betracht kommenden Unterschiede. Entsprechend verhalten sich die daraus abgeleiteten Eiweissprocente, Mittelwert 7,8.

Als Gesamtergebnis ist beachtenswert, dass die ausgewachsenen Pferde eine recht konstante Zusammensetzung ihres Blutes aufweisen.

Noch sei eines anämischen Pferdes gedacht, das Herr Professor Bürker Gelegenheit hatte, am 30. Oktober 1918 zu untersuchen: 1,43 Mili. Erythrocyten, 3,1 g Hämoglobin, $21 \cdot 10^{-12}$ g Gehalt eines Erythrocyten an Hämoglobin, 10,72 Taus. Leukocyten, darunter 13 % Lymphocyten, 34 % mononukleäre und Übergangsformen, 53 % neutrophile, unter 1 % eosinophile und basophile Leukocyten, Brechungsexponent 1,3467, Eiweissprocente 6,3. Bei der Bewegung zeigte das Tier Atemnot. Die Erythrocytenzahl beträgt also nur ein Fünftel der Norm, der Hämoglobingehalt ein Viertel, dementsprechend ist der Hämoglobingehalt eines Erythrocyten von 18 im Mittel auf $21 \cdot 10^{-12}$ g gestiegen. Die Gesamtleukocytenzahl ist normal, auch die Zahl der neutrophilen, dagegen sind die Lymphocyten stark vermindert, die mononukleären und Übergangsformen sehr stark vermehrt, der Brechungsexponent des stark goldgelb gefärbten Plasmas erreicht einen so niederen Wert wie bei keinem der bisher untersuchten Pferde.

Das Blut der Rinder.

Versuche vom 9. bis 23. Januar 1919 (siehe nebenstehende Tabelle).

Leider war es nicht möglich, Kälber und Bullen in grösserer Zahl zu untersuchen.

Als mittlere Erythrocytenzahl ergibt sich ohne Rücksicht auf Geschlecht und Alter 5,72 Mill., der niederste und höchste Wert 4,85 und 6,80 weichen vom Mittelwerte um 15 bzw. 19 % ab. Eine Abhängigkeit der Zahl vom Geschlecht besteht nicht: Stierkalb 5,70, Kühe 5,73, Ochsen 5,67; das Stierkalb war offenbar nicht jung genug, um die dem jugendlichen Organismus eigentümliche Zusammensetzung des Blutes aufzuweisen.

Nach den Marloff'schen Untersuchungen war zu erwarten, dass die mit der Thoma'schen Methode ermittelten Werte zu hoch ausgefallen sind. Das ist in der Tat der Fall, wie sich beim Vergleich mit den früher (S. 267) erwähnten, von Storch und Turowski ge-

Rind Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Rasse	Ernährungs- zustand	Zeit der Blut- ent- ziehung	Erythrocyten in 1 mm Blut in Mill.	Hämoglobin in 100 cem Blut in %	Hämoglobingehalt eines Erythrocyten in 10-12 g	Leukozyten in 1 cem Blut in Taus.	Leukozytenarten in Prozenten					Thrombocyten	Brechungsexponent des Plasmas	Berechnete Eiweis- prozente des Plasmas
										Lymphocyten	Mononukleäre u. Übergangsformen	Neutrophile	Eosinophile	Basophile			
1	Ochse	4 ³ / ₄	Simmental	mittelgut	11 ¹ / ₂ h v.	5,30	10,4	20	6,42	73	15	10	2	<1	viel	1,3479	6,9
" 2	Kuh	9	Vogelsberg	gut	11 h v.	4,99	10,5	21	8,69	33	7	58	2	<1	"	1,3478	6,9
" 3	"	9	Simmental	"	10 h v.	6,20	10,5	17	9,88	69	10	15	6	<1	"	1,3490	7,6
" 4	"	7	"	"	11 h v.	5,92	10,6	18	6,83	64	15	11	10	<1	"	1,3507	8,5
" 5	Ochse	4 ¹ / ₂	"	"	10 ¹ / ₂ h v.	6,03	10,4	17	8,04	66	10	15	8	<1	"	1,3490	7,6
" 6	Kuh	6	"	"	10 h v.	4,85	9,8	20	9,57	51	6	40	3	<1	"	1,3438	7,5
" 7	"	5	"	"	10 ¹ / ₂ h v.	5,94	11,7	20	6,62	74	11	11	4	<1	"	— 1)	— 1)
" 8	"	5	"	"	11 h v.	5,44	11,9	22	6,04	68	13	12	6	1	"	1,3505	8,5
" 9	Stierkalb	1 ³ / ₄	"	"	10 h v.	5,70	10,3	18	9,00	73	9	12	6	<1	"	1,3478	6,9
" 10	Kuh	4	"	"	10 h v.	6,80	11,8	17	7,91	66	7	23	3	<1	"	1,3497	8,0

1) Gläschen mit Blut beim Zentrifugieren zersprungen.

gefundenen Werten ergibt, die, abgesehen von den Storch'schen Werten für die Kühe, um fast 1 Million höher liegen.

Ebenso konstant wie bei den Pferden ist auch der Hämoglobingehalt bei den Rindern. Als Mittel berechne ich 10,8 g; der niederste Wert 9,8 und der höchste 11,9 weichen davon nur um 9 bzw. 10% ab. Ein deutlicher Einfluss des Geschlechts ist nicht ersichtlich: Stierkalb 10,3, Kühe 11,0, Ochsen 10,4. Eine gute Übereinstimmung besteht mit den S. 268 erwähnten, von Abderhalden gefundenen Werten 10,6 und 10,3 g.

Auch der Hämoglobingehalt eines Erythrocyten ist nur geringen Schwankungen unterworfen: Mittlerer Wert 19, niederster 17, höchster $22 \cdot 10^{-12}$ g. Marloff fand in einem Falle 18. Stierkalb 18, Kühe 19, Ochsen 19, also kein Einfluss des Geschlechts nachweisbar.

Die Schwankungen in der Leukocytenzahl sind grösser, der niederste Wert 6,04 und der höchste 9,88 liegen um 24 bzw. 25% vom Mittelwerte 7,90 Taus. ab. Stierkalb 9,00, Kühe 7,93, Ochsen 7,23; Werte von sogar über 9,00 kommen aber auch bei Kühen vor, das Stierkalb ist eben nicht jung genug, um die Leukocytose des jugendlichen Organismus zu zeigen. Meine Resultate stimmen also im allgemeinen mit denen der S. 268 genannten Autoren überein, nur ist der Schwankungsbereich bei meinen Werten kleiner, freilich auch die Zahl der untersuchten Tiere.

Die Leukocytenformel für das Rind lautet nach meinen Untersuchungen: 64% Lymphocyten, 10% mononukleäre und Übergangsformen, 21% neutrophile, 5% eosinophile und unter 1% basophile Leukocyten. Ich finde daher eine noch ausgesprochenere Lymphocytose bei diesem Tier als die früheren Untersucher (S. 268). Den Angaben Utendörfer's, der wie ich Rinder Simmentaler Rasse untersuchte, kann ich nicht beistimmen. Erfahrungsgemäss herrscht unter den Rindern sehr häufig Tuberkulose, bei der es aber gerade zu einer Abnahme der Lymphocyten, wie sie Utendörfer konstatiert hat, kommt. Im Blute des Rindes Nr. 9 wurden viel Coccen und Stäbchen gefunden.

Eindeutige, durch das Geschlecht bedingte Unterschiede sind nicht sicher erweisbar:

	Lymphocyten	Mononukleäre und Übergangsformen	Neutrophile	Eosinophile	Basophile
Stierkalb . . .	73	9	12	6	< 1
Kühe	65	10	24	5	< 1
Ochsen	70	13	13	5	< 1

Thrombocyten waren immer reichlich in den Präparaten vorhanden.

Als Mittelwert für den Brechungsexponenten des Plasmas ergibt sich 1,3490 entsprechend 7,6% Eiweiss, als niederster Wert 1,3478, als höchster 1,3507, das sind Abweichungen von 0,08 bzw. 0,13%. Stierkalb 1,3478, Kühe 1,3494, Ochsen 1,3485 im Mittel.

Auffallend ist auch beim Rinde die relativ grosse Konstanz des Hämoglobingehaltes.

Das Blut der Hunde.

Versuche vom 24. Januar bis 6. Februar 1919 (siehe umstehende Tabelle).

Die mittlere Erythrocytenzahl beträgt 6,59 Mill., die Werte schwanken um diesen Mittelwert von 5,39—7,74 Mill., also um 18 bzw. 17%. Rüden im Mittel 6,50, Weibchen 6,96. Die nicht ausgewachsenen Hunde Nr. 1 und 5 zeigen keine höheren Zahlen, sogar die niedersten. Der neueste, von Klieneberger und Carl gefundene Mittelwert liegt mit 7,23 Mill. um 10% höher, was wohl auf den der Thoma'schen Methode anhaftenden Fehler zurückzuführen ist.

Als niederster Hämoglobingehalt des Blutes wurde 12,9, als höchster 19,3 g gefunden, Mittelwert aus allen Bestimmungen 15,8, demnach grösste Abweichungen um 18 bzw. 22%. Rüden im Mittel 15,1 g, Weibchen auffallenderweise 18,6 g. Die nicht ausgewachsenen Hunde zeigen wie die niedersten Erythrocytenzahlen so auch den niedersten Hämoglobingehalt. Die Schwankungen sind bemerkenswert gross, was wohl auf die grosse Variabilität in der Gattung *Canis familiaris* zurückzuführen ist. Auch die früher (S. 269) genannten Autoren haben sehr wechselnde Werte beobachtet. Der von Klieneberger und Carl angegebene Mittelwert, 16,3 g, stimmt ziemlich genau mit dem meinigen überein.

Der Hämoglobingehalt eines Erythrocyten beträgt durchschnittlich 24, der kleinste Wert 22, der grösste 29; männliche Tiere 23, weibliche 27. Die jungen Tiere unterscheiden sich nicht wesentlich von den älteren.

Die Gesamtzahl der Leukocyten beträgt im Mittel 12,60 Taus., sie schwankt zwischen den Werten 5,81 und 22,08, von denen der erste abnorm niedrig ist und ganz allein steht. Rüden 13,43, Weibchen 9,29. Das jüngste Tier weist den höchsten Wert auf. Meine Werte stimmen noch am besten mit denen von Klieneberger und Carl überein. Inwieweit bei meinen Hunden Verdauungsleukocytose in Frage kommt, entzieht sich meiner Beurteilung, da ich die Futteraufnahme nicht kontrollieren konnte.

Unter den Leukocyten finde ich 25% Lymphocyten, 8% monokleäre und Übergangsformen, 57% neutrophile, 10% eosinophile

Hund Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Rasse	Ernährungs- zustand	Zeit der Blut- entziehung	Erythrocyten in 1 cmm Blut in Mill.	Hämoglobingehalt in 100 ccm Blut in g	Hämoglobingehalt eines Erythrocyten in 10 ⁻¹² g	Leukoeyten in 1 cmm Blut in Taus.	Leukoeytenarten in Prozenten	Thromboeyten	Brechungsexponent des Plasmas	Berechnete Fiwais- procente des Plasmas				
										Lymphoeyten Übergangsformen Mononukleäre und Neutrophile	Eosinophile	Basophile					
1	Rüde	3/4	Deutsches Kurzhhaar	gut	10 h v.	5,85	12,9	22	9,74	37	12	41	10	< 1	wenig	1,3486	7,3
"	"	2	"	"	10 h v.	5,99	13,1	22	9,78	19	9	57	15	< 1	"	1,3485	7,3
"	Weibchen	1 1/2	Deutscher Schäferhund	"	10 h v.	6,18	17,9	29	12,77	23	12	60	5	< 1	"	1,3486	7,4
"	Rüde	5	Deutsches Kurzhhaar	"	10 h v.	6,55	15,5	24	15,42	13	5	71	10	< 1	mittel	1,3479	7,0
"	"	5	Deutscher Schäferhund	"	10 h v.	5,39	12,9	24	22,08	28	6	60	7	< 1	wenig	1,3469	6,4
"	Weibchen	9	Dobermann	sehr gut	10 h v.	7,73	19,3	25	5,81	24	7	60	9	< 1	"	1,3500 ¹⁾	8,1
"	Rüde	2	Dachshund	gut	5 h n.	7,74	18,3	24	13,44	33	9	50	8	< 1	"	1,3478	6,9
"	"	4 1/2	"	"	9 h v.	6,61	15,9	24	10,24	28	6	49	17	< 1	"	1,3469	6,4
"	"	7	Deutscher Schäferhund	"	8 h v.	6,50	14,9	23	12,91	23	6	65	6	< 1	"	1,3481	7,1
"	"	6	Dobermann	"	8 1/2 h v.	7,37	17,4	24	13,85	19	7	58	15	< 1	"	1,3503 ¹⁾	8,3

¹⁾ Das Plasma war, wie die spektroskopische Untersuchung mit dem Vergleichsspektroskop ergab, nicht ganz hämoglobinfrei.

und unter 1% basophile. Für Rüden bzw. Weibchen sind die Werte 25 und 24, 8 und 10, 56 und 60, 11 und 7, unter 1. Eine Lymphocytose ist bei den jüngeren Tieren nicht eindeutig nachweisbar. Auffallend ist die Eosinophilie. Gegenüber Klieneberger und Carl finde ich mehr Lymphocyten, mononukleäre und Übergangsformen und mehr eosinophile, dagegen weniger neutrophile.

Thrombocyten waren in den Präparaten nur in geringer Zahl vorhanden.

Mittelwert des Brechungsexponenten des Plasmas 1,3484 entsprechend 7,2% Eiweiss, niederster Wert 1,3469, höchster 1,3503, also Abweichungen von 0,11—0,14%. Rüden 1,3481, Weibchen 1,3493, kein eindeutiger Einfluss des Alters.

4. Zusammenfassung.

Die genauere Untersuchung des Blutes von zehn Pferden, zehn Rindern und zehn Hunden, welche vor allem die Ermittlung absoluter Werte zum Ziele hatte, ergab für diese Tierarten die in der nachstehenden Tabelle mitgeteilten Durchschnittswerte.

	Erythrocyten in 1 cmm Blut in Mill.	Hämoglobin in 100 ccm Blut in g	Hämoglobingehalt eines Erythrocyten in 10 ⁻¹² g	Leukocytenzahl in 1 cmm Blut in Taus.
Pferde	6,94	12,4	18	10,30
Rinder	5,72	10,8	19	7,90
Hunde	6,59	15,8	24	12,60

	Leukocytenarten in Prozenten					Thrombocyten	Brechungsexponent des Plasmas	Berechnete Eiweissprocente
	Lymphocyten	Mononukleäre und Übergangsformen	Neutrophile	Eosinophile	Basophile			
Pferde	38	4	54	4	< 1	wenig	1,3495	7,8
Rinder	64	10	21	5	< 1	viel	1,3490	7,6
Hunde	25	8	57	10	< 1	wenig	1,3484	7,2

Von den wesentlichen Blutwerten war das Hämoglobin am genauesten bestimmbar. Aus den geringen Schwankungen, welche der Hämoglobingehalt des Pferde- und Rinderblutes aufweist — die ex-

tremen Werte weichen nur etwa um 10% vom Mittelwerte ab — muss man schliessen, dass diese Tiere eine im bezug auf die Erythrocyten und das in ihnen enthaltene Hämoglobin sehr konstante Zusammensetzung ihres Blutes aufweisen. Das gilt nicht vom Hunde, hier sind die Schwankungen etwa doppelt so gross, was offenbar auf die grosse Rassenverschiedenheit zurückzuführen ist.

Die ermittelten Erythrocytenzahlen sind niedriger als die von anderen Autoren gefundenen; da diese Autoren alle mit der zu grosse Werte angehenden Thoma'schen Methode gezählt haben, so war dieses Resultat auf Grund der neueren Untersuchungen über die Methode der Erythrocytenzählung zu erwarten.

Der so wichtige mittlere Hämoglobingehalt eines Erythrocyten ist zum ersten Male genauer bestimmt worden, er ist mit 18 bzw. $19 \cdot 10^{-12}$ g nicht wesentlich bei Pferd und Rind verschieden, erreicht aber beim Hunde den Wert 24, beim Menschen sogar $30 \cdot 10^{-12}$ g.

Die ermittelten Leukocytenzahlen entsprechen etwa den von anderen Autoren gefundenen.

Im Ausstrichpräparat des Rinderblutes fällt die starke Agglutination der Erythrocyten und die grosse Zahl von Stechapfelformen auf, Erscheinungen, die man auch in der Hayem'schen Lösung bei der Erythrocytenzählung beobachten kann. In diesem Zusammenhange ist auch der reiche Gehalt des Rinderblutes an Thrombocyten bemerkenswert.

Bestätigt wird die starke Lymphocytose des Rinderblutes im Gegensatz zum Pferde- und Hundeblut.

Der Brechungsexponent des Plasmas ist mit 1,3490 im Mittel bei allen drei Tierarten nur geringen Schwankungen unterworfen. Er ist durchschnittlich am grössten im Pferde-, kleiner im Rinder-, noch kleiner im Hundeblut.

Auffallend ist, dass ein wesentlicher Einfluss des Geschlechtes auf die Zusammensetzung des Blutes bei den ausgewachsenen Tieren nicht nachweisbar war. Vielleicht hängt dies damit zusammen, dass bei den Tieren eine Arbeitsteilung mit Rücksicht auf das Geschlecht nicht so wie beim Menschen in Betracht kommt, doch bedarf es in dieser Beziehung noch weiterer Untersuchungen.

Auch ist die genauere Differentialzählung der grossen Lymphocyten und der kleineren mononukleären und Übergangsformen bei den drei Tierarten erwünscht.

Eine neue Methode der intracardialen Druckerhöhung beim Kaltblüter (Frosch), ihre Ergebnisse und ihr Wert im Vergleich mit den anderen, älteren Methoden¹⁾.

Von

Sanitätsrat Dr. **Kaempfer**, Frankfurt a. M.

(Aus dem Institut für animalische Physiologie zu Frankfurt a. M.,
„Theodor-Stern-Haus“.)

Mit Tafel VII.

(Eingegangen am 7. Mai 1919.)

Anatomisches und Methodisches.

Nach Ecker-Gaupp (Anatom. des Frosches, Abt. II, S. 437 ff.) gelangt die Lymphe aus den grossen, miteinander kommunizierenden Lymphräumen, wovon hier vornehmlich der prävertebrale, dorsal vom Herzen gelegene und durch die Intervertebrallöcher mit den Lymphdrüsen des Wirbelsäulekanals und der Schädelhöhle in unmittelbarer Verbindung stehende Sinus in Betracht kommt, durch Vermittlung von je zwei vorderen und hinteren Lymphherzen in das Venensystem. In der vorderen Körperhälfte ist es die Vena vertebralis, ein Ast der V. jugularis interna, in die sich die Lymphe ergiesst, um durch diese und weiter durch die V. cava ant. ins Herz zu gelangen. Es besteht jedoch offenbar in der anatomischen Anordnung der Lymph- und venösen Gefässe zueinander für diese Region ein erheblicher Unterschied zwischen Esculenten und Temporariern. Bei den letzteren ist nämlich die Verbindung der Lymphräume der Schädelhöhle mit der V. vertebralis und jugularis eine direkte, geradest und kürzere, bei den ersteren dagegen scheint in der Regel eine solche unmittelbare Kommunikation nicht zu bestehen; die Lymphe gelangt daher bei ihnen aus dem genannten Raum erst auf dem Umwege über den grossen Prävertebralsinus in die V. V. cavae und ins Herz. Aus diesen anatomischen Verschiedenheiten ist das verschiedene Verhalten der beiden Froscharten gegenüber intrakraniellen Einspritzungen herzuleiten. Die luftdichte Injektion von Flüssigkeit in die Schädelhöhle hat nämlich bei Esculenten, soweit es sich um kleinere Quanten handelt, zunächst keine kardialen Folgen; grössere Mengen, auf einmal oder nach und nach eingespritzt, bewirken ein Emporsteigen der Herzunterlage durch Ansammlung der Injektionsflüssigkeit in dem hinter dem Herzen gelegenen Teil des oben-

1) Die Ergebnisse der letzteren, und zwar sowohl nach fremden als auch nach eigenen Untersuchungen, finden sich in der Arbeit des Verfassers: „Über die Einwirkung der Erhöhung des Intrakardialdruckes auf das Kaltblüterherz, zugleich ein Beitrag zu der Lehre von den Herzunregelmässigkeiten“, Zentralbl. für Herz- u. Gefässkrankh., X. Jahrg. Heft 20–24 und XI. Jahrg. Heft 2 und 3, ausführlich wiedergegeben. Ebenda findet sich auch die einschlägige Literatur.

genannten Lymphraumes und zugleich damit die zunächst frappierende Erscheinung einer zuweilen mehrere Zentimeter betragenden Senkung der Kurvenabszisse. Erst später beginnt auch die Herzhöhle sich stärker zu füllen. Bei den Temporariern dagegen erscheinen auch die minimalsten Flüssigkeitsmengen (von 0,2 an) sofort im Herzen, und zwar nur auf dem Wege der beiden vorderen Hohlvenen, wie daraus hervorgeht, dass nach Durchschneidung aller drei die Injektionsflüssigkeit nicht aus der hinteren Vene, sondern nur aus den vorderen herausspritzt.

Will man also diese anatomischen Beziehungen der Schädel- zur Herzhöhle zur Herbeiführung eines erhöhten Intrakardialdruckes und zum Studium der dabei am Herzen eintretenden Erscheinungen ausnutzen, so wird man sich zunächst an die *Rana temporaria* halten und die *Rana esculenta*, wenn überhaupt, nur zum Vergleich heranziehen. Und zwar wird das folgende, in einer grösseren Versuchsreihe ausprobierte Verfahren hierzu empfohlen.

Nach leichter Curarisierung des Versuchstieres wird in der Mittellinie des Körpers zwischen den Augen mittels einer Präpariernadel oder feiner Scherenbranchenspitze eine schräg nach hinten und ventralwärts verlaufende Öffnung durch das Schädeldach gebohrt, eben weit genug, um die Kanüle einer Pravaz-Spritze passieren zu lassen. Sodann wird das Herz freigelegt und alles zum Engelm an n'schen Suspensionsverfahren fertig gemacht, der Kopf hochgelagert, die Spitze der Kanüle vorsichtig bis in die Schädelhöhle luftdicht vorgeschoben, die gefüllte Spritze in horizontaler Lage am Stativ befestigt und ihr Inhalt ohne oder mit Zwischenschaltung eines kurzen Stückes feinsten Gummischlauches langsam in die Schädelhöhle entleert. Man kann die Injektionen beliebig oft wiederholen und, wenn man will, stundenlang an demselben Herzen arbeiten, da dasselbe in seinen natürlichen Verbindungen belassen wurde und seine Ernährungsbedingungen fast normale blieben. Das Minimum der Injektionsflüssigkeit beträgt, um ins Herz zu gelangen, 0,2 ccm, das Maximum kann beliebig hoch gewählt werden; doch tut man gut, zur Vermeidung einer schwereren Schädigung der Muskulatur und des ganzen Herzmechanismus über 2—3 ccm nicht hinauszugehen. Es empfiehlt sich ferner, bei den voluminösen Injektionen das Gummirohrzwischenstück einzuschalten und die Injektion langsam bzw. in Absätzen vorzunehmen, um dem Herzen die Möglichkeit zu geben, sich durch verstärkte und ausgiebige Kontraktionen zu entlasten. Nach völligem Abklingen der Injektionswirkungen, was je nachdem nach 20 Sekunden bis zu 1 oder auch 2 Minuten der Fall zu sein pflegt, kann man die Einspritzungen fortsetzen usw. Das neue Verfahren stellt demnach, ohne Hindernisse stromabwärts, ein gewöhnliches Belastungsverfahren durch Erhöhung des Einlaufdruckes dar, allmählich geht es aber automatisch infolge der immer stärker werdenden Füllung des geschlossenen Gefässsystems in ein Überlastungsverfahren über; fügt man einen teilweisen oder völligen Verschluss der arteriellen Strombahn mit seinen Hindernissen für die Entleerung des Herzens hinzu, so tritt eine sofortige Überlastung mit ihren bekannten Folgezuständen für das Herz ein. Es ist noch zu bemerken, dass die störenden Abwehrbewegungen des nicht curavisierten Versuchstieres nach einer einmaligen grösseren Injektion nach vorausgegangenem, allgemeinem Strecktetanus oder nach einer grösseren Anzahl schwächerer Injektionen völlig aufzuhören pflegen und einem Zustand absoluter Muskeler schlaffung und Aufhebung aller Reflexe, wohl infolge Ausserfunktionsetzung des Zentralnervensystems, Platz machen.

Es wurden nach diesem Verfahren an 23 Fröschen, zumeist Temporariern, 188 Einzelversuche mit Injektionen von 0,1—5,0 ccm vorge-

nommen, und zwar 154 ohne, 34 mit Abflusshindernissen in der arteriellen Strombahn, und zusammen 181 ccm, also durchschnittlich fast 1 ccm pro Injektion eingespritzt. Die damit erzielten Ergebnisse waren folgende: Bei den Versuchen ohne Abflusshindernisse blieben Frequenz und Zuckungsgrösse 40- bzw. 18mal unverändert, jedoch trat nachträglich eine Wirkung auf die Frequenz in 11, auf die Zuckungsgrösse in 2 Fällen ein, so dass nur 29 bzw. 16 unbeeinflusste Fälle übrig blieben. Die erfolgreichen Injektionen hatten 65mal eine Frequenzsteigerung, 49mal eine Frequenzabnahme zur unmittelbaren Folge. An diese primären Wirkungen schlossen sich häufig Nachschwankungen mit sekundären, tertiären usw. Modifikationen der primären Wirkung an. Das Verhältnis der beschleunigenden zur verlangsamenen Wirkung verhielt sich demnach wie 13 : 10, oder mit anderen Worten, es überwog die erstere nur in geringem Grade. Dies Verhältnis verschiebt sich noch mehr zuungunsten der beschleunigenden Wirkung, wenn von den 11 nachträglich beeinflussten Frequenzfällen, von denen oben die Rede war, 8 Verlangsamungen gegenüber 3 Beschleunigungen, die zu den 65 Beschleunigungen hinzutreten, zu den 49 primären Verlangsamungen hinzugerechnet werden.

Diese hohe Ziffer der Verlangsamungen hatte, wie wir später sehen werden, nur in wenigen (8) Fällen in einer Vagusreizung ihren Grund, in ihrer Mehrzahl dagegen andere, später noch zu besprechende Ursachen.

Eine sofortige Grössenzunahme fand 31mal gegenüber 105 Fällen von Grössenabnahme statt. Dazu kamen von den anfänglich unbeeinflussten Fällen noch 2 Abnahmen, so dass sich das Gesamtgrössenverhältnis in Ab- und Zunahme wie $3\frac{1}{2} : 1$ darstellte, d. h. es überwog die Abnahme in bedeutendem Grade.

Die Frequenzsteigerung schwankte zwischen 1 und 4 Schlägen, die Frequenzabnahme zwischen 1 und 5 Schlägen, auf die Zeit von 10 Schlägen vor der Injektion bezogen. Die Zunahme der Zuckungsgrösse bewegte sich zwischen $\frac{1}{15}$ und $\frac{1}{5}$, die Abnahme zwischen $\frac{1}{6}$ und $\frac{1}{2}$ der ursprünglichen Grösse. Bei der Frequenz hielten sich demnach Zu- und Abnahme das Gleichgewicht, bei der Zuckungsgrösse dagegen differierten Minima und Maxima um über das Doppelte zuungunsten der Zunahme.

Bemerkenswert war das Verhalten des Herzens gegenüber den kleinsten Injektionsquanten von 0,1 ccm. Schon diese geringste Menge genügte, um in Ausnahmefällen eine deutliche, sich in einer Änderung, und zwar einer Zunahme der Schlagfolge, und einer Beeinflussung, und zwar einer Herabsetzung der Zuckungsgrösse, äussernde Reaktion hervorzurufen. In der Regel waren allerdings drei Injektionen, in einigen Fällen sogar noch öfter wiederholte zur Hervorrufung einer

Reaktion durch Summierung der dynamischen Einzelwirkung erforderlich. Es machte sich dann aber immer schon vor den Erscheinungen an der Frequenz und Systolengrösse eine deutliche Einwirkung auf die Abszisse, bestehend in einer zwar minimalen, aber gut messbaren Senkung derselben, bemerkbar. Diese Senkung war natürlich anders zu beurteilen als die oben nach kopiösen Einspritzungen erwähnte und vielleicht auf die durch die Ringer-Lösung veränderte Blutbeschaffenheit und einen dadurch hervorgerufenen Nachlass des Tonus der Herzmuskulatur zurückzuführen. Bei der Steigerung des Injektionsquantums auf 0,25 ccm war der Erfolg stets ein positiver, und zwar sowohl in bezug auf die Frequenz als auch in bezug auf die Stärke der Systole, welche beide eine Abnahme oder Zunahme erfahren konnten.

Bemerkenswert waren auch die nach der ersten Injektionswirkung erfolgenden Nachwirkungen, von denen schon vorher die Rede war. Es wurden deren in bezug auf die Frequenz 68, in bezug auf die Kontraktionsgrösse 82 gezählt. Dieselben bestanden in einem regelmässigen Wechsel entgegengesetzter Wirkungen, indem Beschleunigung von Verlangsamung und umgekehrt gefolgt war. Entsprechend verhielt sich die Zuckungsgrösse. Ein solcher Wechsel konnte bis zu fünf Malen auftreten, und kam um so häufiger zur Beobachtung, je mehr Umdrehungen der Schreibtrommel der Versuch erforderte, aber auch schon während einer halben Umdrehung (= 30 Sekunden) kam ein ein- und zweimaliger Wechsel vor.

Die hierunter gegebene Zusammenstellung, in der die Zeichen = > < Unverändertbleiben, Zu- und Abnahme bedeuten, möge zur Veranschaulichung des Gesagten dienen.

Nummer der Kolumne . . .	Frequenz- nachschwankungen						Grössen- nachschwankungen						
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7
Primäre Wirkung	=	=	>	<	<	<	=	>	>	>	<	<	<
Art und Reihenfolge der Nachwirkungen	<	>	<	>	>	>	<	<	<	<	>	>	>
					<	<			>	>	<	<	<
					>	>				<	>		>
Einzelzahlen	8	3	16	30	10	1	2	2	1	1	52	9	3
Gesamtzahlen	68						82						

Es traten also für die Frequenz bis zu vier Malen (Kolumne 6) und für die Zuckungsgrösse bis zu fünf Malen (Kolumne 4) Nach-

schwankungen der gekennzeichneten Art und in der angegebenen Reihenfolge auf.

So kam es in einer nicht unbeträchtlichen Zahl von Fällen, in denen eine primäre Druckwirkung ausgeblieben war, nachträglich zu einer solchen nach der negativen oder positiven Seite für die Frequenz wie für die Grösse. Primäre Beschleunigungen gingen in Verlangsamungen, primäre Verlangsamungen in Beschleunigungen mit und ohne Wiederherstellung der Ausgangsfrequenz, ja auch mit Überschreitung derselben über oder wandelten sich nach vorübergehender Beschleunigung wieder in Verlangsamungen zurück. Von den primären Herabsetzungen der Zuckungsgrösse blieb nur ein kleiner Teil nach einer vorübergehenden Heraufsetzung unverändert, der weit grössere Teil ging mit und ohne Erreichung der Anfangsgrösse in Grössensteigerung über, 20mal über die Anfangsgrösse hinaus. Dagegen blieben die primären Grössensteigerungen mit verschwindenden Ausnahmen bestehen.

Das Herz gleicht also einem Pendel, das, durch eine Kraft aus seinem ruhigen und gleichmässigen Gang gebracht, seine ursprüngliche Schwingungszahl wiederherzustellen sucht, und bemüht sich, durch Frequenz- und Grössennachschwankungen das verlorene rhythmisch-dynamische Gleichgewicht, selbst bis zur Überkorrektur, zurückzugewinnen.

Bei den 34 Versuchen mit Abflusshindernissen bestanden die letzteren in der Ligatur einer oder beider Aorten bzw. des Truncus aortarum mit oder ohne vorausgegangene oder nachfolgende Injektion von 1 bis 2 ccm R.-L. Die Frequenz blieb hierbei 7mal, die Zuckungsgrösse keimnal unverändert; 24mal trat primäre Beschleunigung und nur 3mal Verlangsamung ein; dementsprechend betrug die Abnahmen der Zuckungsgrösse 28 gegenüber 6 Zunahmen. Es überwog hier also die Beschleunigung als erste Wirkung der Drucksteigerung in hervorragendem Grade. Das Minimum der Frequenzzu- und -abnahme betrug, auf die Zeit von 10 Schlägen vor der Drucksteigerung bezogen, übereinstimmend $\frac{1}{4}$ Schlag, das Maximum für die Zunahme 7, dasjenige für die Abnahme 9 Schläge. Für die Kontraktionsgrösse schwankte das Minimum der Zu- und Abnahme zwischen $\frac{1}{16}$ und $\frac{1}{13}$, das Maximum zwischen $\frac{2}{3}$ und $\frac{4}{5}$ der Grösse vor den Injektionen. Es fanden also bedeutende Schwankungen von den Minima zu den Maxima und umgekehrt statt, die Endwerte selbst aber waren sowohl bei der Frequenz als auch bei der Zuckungsgrösse nahezu dieselben. Verschluss einer Aorta mit nachfolgender Injektion brachte für Schlagfolge und Zuckungsgrösse die positiven, Verschluss des Truncus aorticus oder beider Aorten + Injektion die negativen Maxima. Sonst zeigten Frequenz und Grösse durchschnittlich ein entgegengesetztes Verhalten.

Auch hier schlossen sich der ersten primären sekundäre usw. Drucknachwirkungen an, so dass primär unbeeinflusste Herzen nachträglich deutliche Beeinflussung zeigten, Beschleunigungen in Verlangsamungen übergingen oder eine noch grössere Beschleunigung nach vorübergehender Verlangsamung erfuhren, mit und ohne Wiederherstellung der Anfangsfrequenz oder auch unter Überschreitung der letzteren, andererseits, wenn auch seltener, Verlangsamungen sich in Beschleunigungen verwandelten. Bei der Zuckungsgrösse setzten sich die Nachschwankungen noch länger als bei der Frequenz fort und traten bis zu 6mal hintereinander auf. Nachträgliche Steigerung und Herabsetzung hielten sich das Gleichgewicht. Wiederherstellung der Anfangsgrösse sowie Überschreitung derselben kamen wiederholt zur Beobachtung. Auch bei diesen Versuchen zeigte also das Herz das Bestreben, sich allmählich wieder auf seinen ursprünglichen Rhythmus einzustellen.

Auch nach dieser Methode der intrakardialen Drucksteigerung kam es wiederholt zu Arrhythmien verschiedener Art. Extrasystolen traten sechsmal auf, vier nach Injektionen ohne, zwei nach solchen mit Abflusshindernissen. Sie entbehrten sämtlich einer kompensatorischen Pause. Bei zweien lag ein nomotoper Extrareiz, der dafür hätte verantwortlich gemacht werden können, nicht vor; die übrigen waren durch einen Sinusextrareiz hervorgerufen. Drei davon, von der vierten wird später noch die Rede sein, bildeten den Übergang zu einem neuen Rhythmus, und zwar zu einem schnelleren an Stelle des durch die Drucksteigerung herbeigeführten, langsameren. Aus diesem neuen Rhythmus konnte sich allmählich bei nicht zu grosser Schädigung des Herzens durch die vorausgegangene Dehnung seiner Wandungen der ursprüngliche Rhythmus wiederherstellen. Denn wir fanden ja, dass das Herz das Bestreben hat, nach Überwindung der Druckschwankungen sich auf diesen wieder einzustellen.

So war es bei dem zu der Kurve 1a¹⁾ gehörenden Herzen, das eine Anfangsfrequenz von 48 Schlägen hatte, nach beiläufig 18 Injektionen von je 0,1 ccm und 2 Injektionen von je 0,5 ccm unter beträchtlicher Dehnung der Herzhöhlen zu einer geringen Beschleunigung der Schlagfolge (52 Schläge) gekommen (links von der ×-Marke). Nach einer weiteren Injektion von 1 ccm trat eine kurzdauernde, auf dromo- und inotroper Vagushemmung beruhende und mit ausgesprochener, durch Rhythmushalbierung verursachter Bradykardie und Herabsetzung der Zuckungsgrösse einhergehende Irregularität ein (rechts von der ×-Marke). Durch die bei dem ⊙-Zeichen einsetzende, einer kompensatorischen

1) Die Kurven sind von links nach rechts zu lesen! Zeit: ein Doppelschlag des Metronoms (bei einer Umdrehungszeit der Schreibtrommel von 1 Minute) = 1 Sekunde.

Pause entbehrende Extrasystole wurde diese Arrhythmie beseitigt und an ihre Stelle ein schnellerer und regelmässiger Rhythmus gesetzt, der später in den Anfangsrhythmus (Kurve 1) überging.

Während also sonst durch einen nomotopen Extrareiz bedingte Extrasystolen mit Notwendigkeit zu einer Änderung des Urrhythmus führen, ein Vorgang, der für das menschliche Herz nach dem Vorschlag von Wenckebach (nach Brugsch und Schittenhelm, Lehrb. der klin. Untersuchungsmeth. 1916 S. 141) als Paraarhythmie bezeichnet zu werden pflegt, sehen wir sie hier an Stelle einer Arrhythmie einen regelmässigen Rhythmus zum Endzweck der Wiederherstellung des Urrhythmus einleiten, also eine in Berücksichtigung dieses Endresultates entgegengesetzte Funktion ausüben.

Für die beiden anderen, ebenfalls einer kompensatorischen Pause entbehrenden, aber nicht durch einen nomotopen Extrareiz entstandenen Extrasystolen lagen insofern abnorme Verhältnisse vor, als sie von einem Herzen, das einem kranken, mit starkem Blutabgang aus Nase und Maul behafteten Tier angehörte, herrührten. Wohl deshalb hatte dasselbe die für einen Sommerfrosch relativ niedrige Frequenz von 40 Schlägen (Kurve 2).

Nach Injektion von zusammen 3 ccm R.-L. auf zweimal trat Dissoziation von Vorkammern und Kammer mit langem Stillstand der letzteren (Herzblock) ein und erst nach 30 Sekunden eine V_s , der nach einer nur wenig kürzeren Pause eine zweite folgte (Kurve 2 a). Während der Ventrikelkontraktion schlug der Vorhof, dessen Kurve in dem flachen Buckel auf dem aufsteigenden Schenkel der Ventrikelkurve bei dem $+$ -Zeichen sich kenntlich macht, in seinem alten Tempo ($ab = bc$) weiter: An diesem Herzen traten später, durch lange Pausen, die nur von $A_s A_s$ eingenommen waren, von der letzten V_s und voneinander getrennt, ohne jede weitere Druckerhöhung, also als Fernwirkung der zuletzt vorgenommenen noch zwei Extrasystolen in Form der Bigemini, deren eine in der Kurve 2 b wiedergegeben ist, auf. Auch diese beiden Extrasystolen entbehrten also einer kompensatorischen Pause, waren aber nicht durch einen vom Sinus herabgekommenen Extrareiz hervorgerufen. Wäre dies der Fall gewesen, so hätte der im Vorhofrhythmus sich widerspiegelnde Grundrhythmus eine Veränderung erfahren müssen. Dies ist aber nicht der Fall: $ab = bc = cd$, d. h. der Vorhof schlägt in ungeändertem Tempo weiter. Es handelte sich also bei sofort wieder unterbrochener Leitung um einen heterotopen, wahrscheinlich vom Ventrikel selbst infolge eines momentanen Erwachens seiner Automatie ausgegangenen Extrareiz. Ein solcher hätte aber nur dann, wenn die bei a wiederhergestellte Leitung überhaupt nicht wieder unterbrochen worden wäre, zu einer kompensatorischen Pause führen können.

Ausser den Extrasystolen traten nach den Injektionen ohne Widerstände im arteriellen System noch an drei Herzen Unregelmässigkeiten auf, welche mit den bereits beschriebenen einerseits identisch oder doch ihnen ähnlich andererseits davon ganz verschieden waren. Das erste Herz, das eine Anfangsfrequenz von 46 Schlägen (Kurve 3) hatte, reagierte auf 3 Injektionen von je 1 ccm mit einer Verlangsamung der Schlagfolge, die, auf die Zeit von 10 Schlägen vor den Injektionen bezogen, 2 Schläge ausmachte (Kurve 3a). Diese Verlangsamung beruhte jedoch nicht auf einer chrono-, sondern auf einer dromotropen Vagushemmung, und zwar nicht zwischen Vorhof und Ventrikel, wie in der Regel, sondern **zwischen Sinus und Vorhof**. Denn die Kurvenstrecke $Oe \times$ gehört nur dem Sinus und nicht teilweise auch dem Vorhof, dessen Kontraktion erst bei den Marken \times beginnt, an. Noch deutlicher sind diese Verhältnisse auf der Kurve 3b wiedergegeben.

An diesen Sinuskurven fällt zweierlei, ihre im Vergleich zu denjenigen der Sinuskurven sowohl der Normalkurve (bei *Sis*) als auch der Kurve 3b (ebenfalls bei *Sis*) ausserordentliche Länge und ihr stufenförmiges Ansteigen, auf. Die erstere erklärt sich für das Stück Oe ohne weiteres aus der infolge der Leitungsaufhebung eingetretenen Verlängerung der Herzpause, das letztere kann nur dadurch entstanden sein, dass an den mit ee bezeichneten Stellen, also lange vor Ablauf der eben bestehenden Reizperiode ein wiederholter Sinusreiz, d. h. ein Extrareiz eintraf, der den Sinus zu einer zweiten Kontraktion brachte und die Schreibhebelspitze und mit ihr die Sinuskurve noch höher steigen liess. Durch diesen zweiten, wirksamen Reiz wurde die nach jeder Ventrikelsystole aufs neue unterbrochene Reizleitung immer wiederhergestellt und somit das Herz in den Stand gesetzt, eine geordnete Tätigkeit, wenn auch unter starker Verlangsamung der Schlagfolge aufrechtzuerhalten. Wie man sieht, war dies ohne diese beträchtliche, zeitliche Verschiebung der motorischen Impulse, wie sie durch die Kurvenzeichnung veranschaulicht wird, nicht möglich. Zu der ungewöhnlichen Länge auch des zweiten, höher gelegenen Stückes der Sinuskurve trug offenbar eine noch fortbestehende Leitungerschwerung zwischen Sinus und Vorhof und zugleich auch eine bathmotrope Hemmung der Sinusmuskulatur mit Verlangsamung des Kontraktionsablaufs bei.

An demselben Herzen trat dieselbe Störung (Aufhebung der Leitung zwischen Sinus und Vorhöfen) im weiteren Verlauf des Versuchs (Kurve 3b) nicht nach jeder Vs , sondern nach zwei, drei und mehr Vs auf, so dass es zur Bildung von verschieden langen Gruppen (die nur teilweise in der Kurve vertreten sind), kam. Die abnorme Länge der Sinuskurve, ihre Zusammensetzung aus zwei Stücken, einem

mehr horizontal verlaufenden Anfangs- und einem leicht bogenförmig ansteigenden und von dem ersten durch eine deutliche Stufe sich absetzenden Endstück und endlich die Wiederherstellung der Reizleitung durch den bei *e* eintreffenden Sinusextrareiz sind auf dieser Kurve besonders anschaulich dargestellt. Auch hier leitete der nomotope Extrareiz keinen von dem vorhergegangenen verschiedenen Rhythmus ein, sondern er diente wie dort dazu, das Herz in den Stand zu setzen, seine Tätigkeit nach jeder Unterbrechung in dem bisherigen, für die sämtlichen Gruppen einen Einheitsrhythmus darstellenden Rhythmus, und zwar ebenfalls unter starker zeitlicher Verschiebung der Reizintervalle, wie die Einzeichnung (*I, II, III*) der Reizperioden der verschiedenen Gruppen zeigt, immer wieder aufzunehmen.

Von den Gruppen ist die erste durch eine bei dem \odot -Zeichen beginnende Extrasystole, die letzte der bei diesen Versuchen beobachteten E. S., ausgezeichnet. Da unmittelbar nach derselben die leitende Verbindung zwischen Reizzentrum und Herz unterbrochen wurde und schon aus diesem Grunde die Bildung einer kompensatorischen Pause unmöglich gewesen sein würde, so lässt sich nicht sagen, ob der Extrareiz ein nomo- oder heterotoper war. Immerhin ist es, da hier, wie aus der Kurve hervorgeht, das seltene Vorkommnis einer mit Vorhofsystole kombinierten Extrasystole des Ventrikels vorliegt, wahrscheinlich, dass der dazugehörige Reiz vom Sinus herabkam, also ein nomotoper war.

Bei dem zweiten Herzen stellte sich nach drei Injektionen jedesmal typische, chronotrope Vagusheftung ein. Auf die vierte, kopiöse Injektion von 3 ccm antwortete es mit einer während mehrerer Minuten anhaltenden, dromotropen Hemmung. Dadurch kam es zu Bradykardie durch Rhythmushalbierung (Kurve 4), zur Bildung von Pseudobigeminis durch Einschubung von *Vs*-Kurvenpaaren und endlich zur Dissoziation von Vorhöfen und Ventrikeln mit abwechselnd inkomplettem (partiell) und komplettem Herzblock. An der hierher gehörigen Kurve 4a, die einen Ausschnitt aus einem zu Ende gehenden, kompletten Herzblock bringt, ist die eigentümliche Erscheinung des treppenförmigen Anstiegs der *As*-Kurven wahrzunehmen.

Dieselbe war, wie eine aufmerksame Beobachtung des Vorgangs ergab, darauf zurückzuführen, dass das mit jeder *As* dem Ventrikel zugeführte, von ihm aber nicht ausgetriebene Flüssigkeitsquantum das Gewicht desselben ansteigen und diese im Vorhofsrythmus erfolgende Gewichtszunahme des Ventrikels die Spitze des Schreibhebels durch Zug an seinem hinteren Ende in demselben Rhythmus höher und höher steigen und zeichnen liess, bis durch eine *Vs* dem Spiel ein Ende gemacht wurde.

Bei dem dritten Herzen trat bereits nach zweimaliger Injektion von je 1 ccm als Reaktion eine bei diesen Versuchen noch nicht beobachtete Unregelmässigkeit, nämlich Herzalternans ein. Es handelte sich um einen regelmässigen Wechsel von grösseren und kleineren, und zwar vollständig ausgebildeten, mit Vorhofs- und Ventrikelzeichnung versehenen Pulsen. Dieselben entsprachen demnach (Kurve 5a) je einer vollen Herzrevolution und hatten mit Pseudoalternantes, durch Bigeminie hervorgerufen, nichts zu tun, genügten also, um als echte Alternantes angesprochen werden zu können, den über das Wesen des Herzalternans heute wohl allgemein gültigen Anschauungen. (H. E. Hering, Das Wesen des Herzalternans, Münchner med. Wochenschrift 1908 Nr. 13; derselbe, über dasselbe Thema ebenda 1909 Nr. 11; K. F. Wenckebach, Die unregelm. Herztätigkeit und ihre klin. Bedeutung 1914 S. 198ff.; F. B. Hoffmann, Über die Änderung des Kontraktionsablaufs an Ventrikel und Vorhof des Froschherzens, Pflüger's Archiv Bd. 47. 1891, zitiert von Wenckebach a. a. O.; Boer, S. de (Physiol. Inst. Amsterdam), Herzalternans (scilic. des Frosches). Zentralbl. f. Physiol. Bd. 30 S. 149. 1915, ref. im Zentralbl. f. Herz- und Gefässkr., VII. Jahrg. Nr. 13, u. a.). Immerhin zeigte unser Alternans einige Abweichungen von der klassischen Form des Alternans, die hier an der Hand der Kurve kurz beschrieben und erklärt werden mögen. Die *As* vor der höheren *Vs* war nämlich von (messbar) längerer Dauer als diejenige vor der niedrigeren *Vs*, und der zu der ersten *As* gehörige Sinusreiz traf bedeutend früher ein als der zu der zweiten gehörende. Ein Vergleich mit der folgenden Normalkurve zeigt, dass ein späteres Eintreffen des Reizes und ein schnellerer Ablauf der *As* hätten erwartet werden sollen. Trotzdem war die Länge dieser Alternantes (vom Beginn der höher gelegenen *As* bis zu demjenigen der nächsten, gleich hoch gelegenen reichend) dieselbe wie die Entfernung zweier aufeinander folgender, tiefer gelegener *As* *As*, und dieselbe wie die Länge der beiden letzten Vollpulse der Normalkurve. Dies wurde dadurch erreicht, dass der Ablauf der niedrigeren *Vs* um ebensoviel schneller als der der höheren *Vs* vor sich ging, wie der Ablauf der höher gelegenen *As* langsamer im Vergleich zu dem der niedriger gelegenen. Dies wiederum aber konnte nur dadurch ermöglicht werden, dass die zweite *Vs* durch das frühere Eintreffen des zu der ersten *Vs* gehörenden Sinusreizes in einem früheren Entwicklungsstadium abgebrochen und ihre Zeitdauer dadurch abgekürzt wurde. So wurde zugleich auch die Gleichheit der physiologischen Reizperiode zwischen Normal- und alternierenden Schlägen immer wiederhergestellt. Die Alternantes kamen also durch zwei einander parallel laufende, miteinander abwechselnde und nur durch eine minimale Längendifferenz ihres Zeitintervalls verschiedene Sinusrhythmen zustande.

Wenckebach, der früher „den Alternans beim Menschen auf geschädigte Kontraktibilität des Herzmuskels zurückzuführen“ suchte, ist neuerdings (a. a. O. S. 202ff.) mehr geneigt, „das Alternieren auf den Inhalt (die Füllung) des Herzens, auf den Blutstrom, auf den arteriellen Widerstand“ zurückzuführen und dasselbe als den Ausdruck eines alternierenden Schlagvolumens anzusehen. In unserem Falle verschwand der Alternans nach Ausweis der Kurve gerade nach Verstärkung des arteriellen Widerstandes durch Unterbindung der einen Aorta und machte einem regelmässigen Herzschlag Platz.

In wie hohem Grade übrigens eine individuelle Disposition für eine bestimmte Art der Arrhythmien auch beim Frosch besteht, beweist der Umstand, dass der Alternans während der ganzen, $\frac{5}{4}$ Stunden in Anspruch nehmenden Dauer des Versuchs sowohl spontan als auch nach der Wiederholung der Drucksteigerungen immer wieder in derselben Form sich einstellte.

Bei den Versuchen mit arteriellen Abflusshindernissen traten, abgesehen von den bereits erwähnten zwei Extrasystolen, noch an zwei Herzen Unregelmässigkeiten auf. Bei dem ersten war der Injektion von viermal je 1 ccm die Ligatur der einen Aorta hinzugefügt worden. Es war dadurch zu einer bedeutenden Dehnung des Herzens gekommen; zugleich setzten lange anhaltende Irregularitäten vom Typus der Reizleitungsstörungen, also Bradykardie infolge Ausfalls je der zweiten Vs, inkompletter und kompletter Herzbloek und Gruppenbildung durch Vs-Ausfall hinter zwei, drei und mehr einander im Normalintervall folgenden Herzrevolutionen ein.

Bei dem zweiten Herzen war nach der Ligatur beider Aorten eine zweimalige Injektion von je 1 ccm vorgenommen worden. Auch hier war es infolgedessen zu einer starken Herzwanddehnung gekommen, und das Herz, dessen Schlagfrequenz vor der Aortenligatur 62 pro Minute betrug, und dessen Normalkurve (Kurve 6) eine gute Herzmuskelkraft mit ausreichender Hubhöhe auswies, zeigte nach derselben eine Frequenzsteigerung, die, auf die Zeit von 10 Schlägen der Normalkurve bezogen, $1\frac{1}{2}$ Schläge betrug, und zugleich ein Sinken der Hubhöhe auf nahezu ein Drittel der ursprünglichen (Kurve 6a). Doch war das Herz imstande, während eines Zeitraums von kaum 2 Minuten durch gewaltsame, bis zur äussersten Kraftentfaltung getriebene Kontraktionen von seinem Inhalt so viel durch seine Wandungen hindurchzupressen, dass es mehr Aktionsfreiheit erhielt und seine Hubhöhe auf über die Hälfte der Ausgangsgrösse bringen konnte, während seine Schlagfrequenz infolge des ausserordentlich langsamen Kontraktionsablaufs auf 30 pro Minute herunterging. Gleichzeitig war der merkwürdige Vorgang zu beobachten, dass auf der Höhe der Ventrikelsystole eine neue, kleinere, systolische Erhebung, deren Kurve der

der Vs superponiert war, erfolgte, und dass dieselbe nicht dem Ventrikel, sondern den Vorhöfen angehörte (Kurve 6b). Diese superponierte As-Kurve konnte nur dem Umstand ihre Entstehung verdanken, dass die Vorhöfe in dem Rhythmus der Kurve 6a, was auch durch die Messung der Reizintervalle bestätigt wurde, weiterschlugen, der zu der Gipfel-As gehörige Reiz aber bei der langsamen Zusammenziehung des Ventrikels denselben noch im Refraktärstadium antraf und daher keine Kontraktion auszulösen vermochte. Es handelte sich also ohne eigentliche Leitungsunterbrechung um ein Liegenbleiben des Sinusreizes an der Atrioventrikulargrenze infolge einer Art bathmotroper Hemmung der Ventrikularmuskulatur rein mechanischer Natur, bei der eine Vaguswirkung nicht im Spiele war.

Weitere Unregelmässigkeiten wurden nicht beobachtet.

Die neue Methode ergab demnach eine reiche Ausbeute an Unregelmässigkeiten der verschiedensten Art. Wir sahen Extrasystolen, darunter zwei Bigemini und eine Kombination einer *Ves + As*, Bradykardien durch chrono-, dromo- und bathmotrope Hemmung, das Auftreten der Dromotropie nicht nur an der Atrioventrikulargrenze, sondern auch an der Übergangsstelle vom Sinus zum Vorhof, die Steigerung der dromotropen Hemmung von einem Ausfall jeder zweiten Vs bis zur völligen Dissoziation von Vorhöfen und Ventrikel (inkomplettem und komplettem Herzblock) mit Erwachen der Ventrikularautomatie, Herzalternantes in langer Reihenfolge und Gruppenbildungen verschiedener Zusammensetzung. Endlich lernten wir neben der bekannten, in der Änderung des Urrhythmus durch Bildung einer Extrasystole bestehenden als neue Funktionen des nomotopen Extrareizes die Überleitung von dem eben herrschenden zu einem davon verschiedenen (schnelleren oder langsameren) Rhythmus überhaupt, ebenfalls durch Vermittelung einer Extrasystole und die Wiederherstellung der unterbrochenen Reizleitung zwischen Sinus und Vorhof kennen.

Eine solche Leitungsstörung zwischen dem führenden Reizbildungszentrum und Vorhof ist vom menschlichen Herzen schon länger bekannt und beschrieben worden (K. Wenckebach, Beiträge zur Kenntnis der menschl. Herztätigkeit, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1906; derselbe, Die unregelm. Herztätigkeit und ihre klin. Bedeutung, 1914 S. 78ff.; A. Hoffmann, Die Unregelmässigkeit des Herzschlags, Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 1913 (4. Jahrg.), Februarheft, S. 20ff.; Rehfish, Ein Fall von andauernd verlängertem Reizintervall und Herabsetzung der Reizbarkeit des Herzens, Zentralbl. f. Herz- und Gefässkr. 1917 Nr. 18, u. a.), ebenso vom Warmblüterherz (H. E. Hering, Überleitungsstörungen am Säugetierherzen mit zeitweiligem Vorhof-systolenausfall, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 3. 1906). Und

während man beim Menschen nicht nur einfache, sino-aurikuläre Überleitungsstörungen kennt, sondern auch zeitweisen sino-aurikulären oder besser sino-atriellen Herzblock mit gelegentlichem As-Ausfall als möglich annimmt (G. Riebold, Reizleitungsstörungen zwischen der Bildungsstätte der Ursprungsreize usw., Zeitschr. f. klin. Mediz. Bd. 73. 1911), scheint man für das Kaltblüterherz solche dromotrope Störungen zwischen Sinus und Vorhöfen als etwas Bekanntes und nicht Ungewöhnliches anzusehen (Rehfish in einer Arbeit über die Wirkung der Vagusreizung beim Warmblüter, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1906, sowie a. a. O. S. 207, u. a.). Verf. gelang es trotz seiner Bemühungen nicht, in der Literatur experimentell begründete und sicher bewiesene Fälle der in Rede stehenden Störung auch beim Kaltblüterherz aufzufinden. Sollte ihm tatsächlich nichts entgangen sein, so würde der hier veröffentlichte Fall der erste seiner Art sein, anderenfalls aber eine willkommene Bereicherung der bisherigen Mitteilungen darüber darstellen.

Gehen wir zum Schluss zu einer Wertschätzung der neuen Methode über, so stehen ihr gegenüber den älteren, direkten Methoden der Druckerhöhung durch Einbringung von Flüssigkeit in die Herzhöhlen, völlig objektiv betrachtet, eine grössere Reihe von Vorzügen zur Seite. Sie lässt das Herz in seinen natürlichen, anatomischen Zusammenhängen, sie hebt den Zufluss der normalen Nährflüssigkeit nicht auf, sie benützt zur Zufuhr der Druckflüssigkeit keine künstlich gesetzten, sondern die natürlichen Wege, sie vermeidet jede Läsion des für diese Versuche so wichtigen Sinuszentrum. Die Befürchtung, dass sich eine Druckwirkung auf das medulläre Vaguszentrum störend bemerkbar machen könnte, ist unbegründet. Es wurde früher schon bemerkt, dass die nervösen Zentralorgane im Laufe des Versuchs allmählich ausgeschaltet werden. Dasselbe lässt sich schneller durch eine einmalige oder wiederholte, kopiöse, bruske Injektion erreichen. Ebenso lassen sich die Zentralorgane durch nach Erreichung des Zweckes wieder zurückzusaugende, kleinste Mengen Chloroform oder Chloralhydrat (0,05—0,1 ccm), die man in die Schädelhöhle einspritzt, ausser Funktion setzen und die extrakardialen Nerven durch Durchschneidung des präganglionären Vagus. Die Methode ist ferner ausserordentlich einfach, bequem zu handhaben und durch den Fortfall der mühsamen Manipulationen, wie sie sowohl mit dem Arbeiten am Williams'schen Apparat als auch mit den Durchspülungen vom Sinus aus unter Anwendung des Engelmann'schen Suspensionsverfahrens verbunden sind, nicht wenig zeitsparend. Sie gestattet, und das ist ein weiterer Vorzug, mit so minimalen Dosen, um diesen Ausdruck zu gebrauchen, von Druckerhöhung zu arbeiten, wie es bei den älteren Methoden unmöglich ist, und stellt dabei äusserst feine Reaktionen fest; ebenso

setzt sie den Untersucher in die Lage, jeden gewünschten Druck mit Sicherheit anzuwenden und damit nach Belieben zu wechseln, sowie den Ablauf der Druckwirkung in der Form der Nachschwankungen bis zu ihrem völligen Abklingen zu verfolgen. Sie gestattet ebensowohl eine absolute Schonung der Muskulatur und der empfindlichen, nervösen Herzapparate wie die Herbeiführung einer akuten Dilatation zur Feststellung der danach sich ergebenden Reaktionsverschiedenheiten. Endlich ist die neue Methode in bezug auf ihre Ergebnisse zuverlässig, sicher und hinter den älteren nicht zurückstehend. Wie jene ergab sie als hauptsächlichste Primärwirkung eine Frequenzsteigerung und eine Abnahme der Zuckungsgrösse, doch war das Verhältnis zwischen Druck und Frequenz bzw. Zuckungsgrösse wie dort kein konstantes. Denn auch primäre Verlangsamungen mit Zunahme der Hubhöhe waren nichts Seltenes und waren bei dem neuen Verfahren im ganzen noch häufiger als bei den alten. Dass diese Erscheinung demselben als solchem nicht zur Last gelegt werden kann, geht, abgesehen von den soeben erörterten Gründen, auch noch daraus hervor, dass es wegen des sofortigen Entweichens der injizierten Flüssigkeit in den Wirbelsäulekanal und durch die Zwischenwirbellöcher zu einer Druckerhöhung im Cavum cranii überhaupt nicht kommen konnte. Überdies waren von den eingetretenen Verlangsamungen die wenigsten durch Vagus-erregung, und zwar zweifellos peripherer Natur, nämlich dreimal durch chrono- und fünfmal durch dromotrope Hemmung zustande gekommen. Bei allen übrigen lagen andere Gründe vor. Bei schneller aufeinanderfolgenden Injektionen konnte sich das Herz nicht vollständig entleeren und erfuhr eine starke Erweiterung, zumal der Vorhöfe (Zunahme des Sagittal- und Frontaldurchmessers bis um 5 mm, des Umfanges bis um 12 mm, an der Basis gemessen). Infolgedessen war eine schnell verlaufende, steile Zuckung nicht ausführbar, sondern es bedurfte eines stärkeren Pressdruckes seitens der Herzwände, um eine träge ablaufende Kontraktion zu ermöglichen, die natürlich zur Verlangsamung des Herzschlags führen musste und mit Vagushemmung, wie auch aus der Form der Kurven hervorging, nichts zu tun hatte. Auch durch genaue Messung der Länge der Vs-Kurven, die in diesen Fällen um 2–5 mm zugenommen hatte, liess sich die Verlangsamung der Systole direkt nachweisen. Eine bathmotrope Vaguswirkung aber war hierbei bei dem gänzlichen Fehlen anderer Erscheinungen von seiten des Vagus völlig ausgeschlossen. Immerhin lieferte auch diese Methode einige Beispiele der Nichtausserfunktionssetzung des Vagus durch einen hohen und höchsten Druck. Nur diesen Fällen, in denen die Hubhöhe trotz der verlängerten Herzpause herabgesetzt war, kann eine Erregung des Hemmungsapparates, und nur denjenigen, in denen die Hubhöhe trotz der Verkürzung der Herzpause gesteigert war, kann eine Erregung

des Acceleransapparates zugrunde gelegt werden. In allen übrigen dagegen, in denen die Hubhöhe sich als abhängig von der Länge der vorausgegangenen Herzpause gezeigt hatte, handelte es sich lediglich um eine Erregung des frequenzerzeugenden Sinuszentrums. Und wir müssen auch hier wieder für die so verschiedenen Reaktionen bei denselben Versuchsbedingungen die individuellen Verschiedenheiten des Herzens und besonders auch den Zustand seiner Muskulatur verantwortlich machen. Auch an Arrhythmien fehlte es der neuen Methode nicht, und was Reichhaltigkeit und Mannigfaltigkeit der Formen und das Vorkommen von Raritäten anbetrifft, so stand sie, wie die frühere Zusammenstellung zeigte, in dieser Hinsicht hinter den älteren nicht zurück. Nur an Bigeminis war sie ärmer, allerdings traten dieselben dort in erster Linie am herausgeschnittenen, aber doch auch am im Körper belassenen Herzen auf. Man kann dafür, wenn man sie nicht in den Launen des Herzens suchen will, kaum eine andere Erklärung als die früher hervorgehobene Tatsache des Vorhandenseins einer individuellen Disposition der Herzen für eine bestimmte Art von Arrhythmien geben. — Auch in herzpharmakologischer Hinsicht ist diese Methode, wie einige daraufhin unternommene Versuche lehrten, vielleicht aussichtsvoll. Es ergab sich nämlich dabei als vorläufiges Resultat ein früherer und niedrigere Minimaldosen erfordernder Eintritt der Giftwirkung als bei subkutaner Einverleibung.

Alles in allem darf man daher wohl die neue Methode als brauchbar und als eine Bereicherung der bisher allein im Gebrauch gewesenen ansprechen. Allerdings ist sie nicht das vom Verf. in seiner eingangs zitierten Arbeit (a. a. O. 1919, Februarheft S. 31) in Aussicht gestellte Verfahren am nicht isolierten Herzen geworden, sondern es entwickelte sich daraus ein Verfahren an Herzen, die während des Versuches aus den früher angegebenen Gründen von den nervösen Zentralorganen immer unabhängiger wurden und somit fast als isolierte angesehen werden konnten.

Zusammenfassung.

1. Die direkten, anatomischen Zusammenhänge des Cavum cranii beim Frosch, zumal dem Temporarier mit dem Innenraum des Herzens, durch Vermittlung der Venae vertebrales, jugulares internae und Cavae anteriores lassen sich durch Injektion von Flüssigkeit in die Schädelhöhle unter Beobachtung gewisser Kautelen mit Vorteil zur Erzeugung eines erhöhten Intra-kardialdrucks verwerten.

2. Diese Methode der Drucksteigerung bedeutet, zumal auch bei ihr durch arterielle Abflusshindernisse eine weitere Druckerhöhung gesetzt werden kann, eine Kombination des Belastungs- und Über-

lastungsverfahrens und stellt eine Methode der Drucksteigerung in erster Linie am nicht isolierten Herzen, bis zu einem gewissen Grade aber zugleich auch eine solche am isolierten Herzen dar.

3. Sie hat vor den älteren Methoden ausser einer Reihe anderer, hier nicht nochmals aufzuzählender Vorzüge vor allem den der Möglichkeit einer genauen Dosierung der dem Herzen zuzuführenden Injektionsflüssigkeitsquanten und damit einer Dosierung der Drucksteigerung selbst, sowie denjenigen voraus, dass sie mehr als jene die Möglichkeit bietet, alle, auch die feinsten Druckreaktionsäusserungen des Herzens bis zu ihrem völligen Abklingen zu verfolgen.

4. Ihre Resultate sind in bezug auf die Beeinflussung der Frequenz und der Zuckungsgrösse im allgemeinen dieselben wie bei den älteren, nämlich als hauptsächlichste Primärwirkung Frequenzsteigerung und Abnahme der Zuckungsgrösse, doch sind auch primäre Verlangsamungen und Zunahme der Zuckungsgrösse häufiger als dort.

5. Was speziell die primär verlangsamende Wirkung anlangt, so liegt ihr infolge der anatomischen Verhältnisse, welche das Entstehen eines erhöhten Druckes im Cavum cranii nicht begünstigen, nur in den seltensten Fällen eine Vagusreizung, und zwar nicht zentraler Natur, in der überwiegenden Mehrzahl dagegen eine rein mechanische Ursache, nämlich die durch die starke Füllung und Dehnung der Herzhöhlen herbeigeführte Unmöglichkeit einer rasch verlaufenden, steilen Zuckung des Herzmuskels zugrunde.

6. Die Ausbeute an Arrhythmien und Regelwidrigkeiten mannigfaltigster Art ist bei der neuen Methode eine reiche. So ergaben die nach ihr angestellten Versuche eine Reihe von Extrasystolen, die sämtlich einer kompensatorischen Pause entbehrten, darunter zwei Bigemini infolge von Ventrikularautomatie und eine merkwürdige Kombination eines *Ves* mit einer *As*, ferner eine grosse Zahl von Bradykardien infolge von chrono-, dromo- und auch bathmotroper Vagushemmung, vielfach eine Steigerung der Überleitungsstörungen vom halbierten Ventrikelrhythmus zur Dissoziation von Vorhöfen und Ventrikel, zum kompletten Herzblock, an einem Herzen das vom Warmblüter und Menschen schon länger bekannte Auftreten von Leitungsstörungen auch zwischen dem Sinuszentrum und den Vorhöfen, mit der Folge des Ausfalls je einer vollen Herzrevolution und Wiederherstellung der Leitung durch Sinus-extrasystolen, mechanisch bedingte Bradykardien, eben-

falls mit halbiertem Rhythmus des Ventrikels, dessen Systolenkurve je die zweite *As*-Kurve, deren Reiz nicht zum Ventrikel weiter gegeben wurde, superponiert war, durch diese Ausfälle der Ventrikel oder der Ventrikel + Vorhofssystolen bedingte Gruppenbildungen verschiedener Zusammensetzung und endlich Alternantes, von der klassischen Form derselben in ihrem äusseren Aufbau zwar etwas abweichend, im übrigen aber den über das Wesen und den Begriff des Herzalternans heute allgemein gültigen Anschauungen entsprechend.

7. Die neue Methode ist vielleicht auch herzpharmakologisch verwertbar, doch wurden in dieser Richtung nur einige orientierende Probeversuche angestellt.

Über die Wirkung von Stromstößen auf reizbare Gebilde, insbesondere den motorischen Nerven.

Von
Prof. J. von Kries.

(Aus dem physiologischen Institut zu Freiburg i. Br.)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Juni 1919.)

Die Untersuchungen, über die im folgenden berichtet wird, beschäftigen sich mit der Wirkung sehr kurz dauernder elektrischer Ströme (sogenannter Stromstöße) auf den motorischen Nerven, zum Teil auch auf andere reizbare Gebilde. Sie verfolgen jedoch nicht den Zweck, dem in der letzten Zeit die meisten ähnlichen Untersuchungen gewidmet worden sind. Es war das in der Hauptsache der, die Abhängigkeit der Reizerfolge von den beiden in Betracht kommenden Veränderlichen, Dauer und Stärke des einwirkenden Stromes, festzustellen. Zu diesem Zweck ist die Dauer der Stromschliessung von kleinsten zu grösseren Werten allmählich zu steigern und für jeden Wert die Stärke zu ermitteln, die erforderlich ist, um eben noch eine Erregung des Präparates zu ergeben. Man erhält so einen funktionellen Zusammenhang zwischen Dauer und Stärke, für den zunächst eine mathematische Formulierung, eventuell eine theoretische Deutung zu suchen ist. Eine solche Untersuchung bildet einen Teil der Aufgabe, die Reizerfolge als Funktion der Elektrizitätsbewegung darzustellen, einer Aufgabe, die, ganz allgemein gefasst, sich auch auf andere Formen (periodische Stromoszillationen, lineare, der Zeit proportionale Anstiege, Kondensator-Entladungen u. a.) sich erstreckt. Die Untersuchung der Stromstöße führt also, wenn sie in diesem Sinne angestellt wird, mit Notwendigkeit auf ein sehr viel weiteres Gebiet. — Ähnliche Untersuchungen können jedoch auch unter ganz anderem Gesichtspunkt unternommen werden. Sehr bekannt ist ja [die wichtigen Untersuchungen von Fick ¹⁾ über den Schliessmuskel der Anodonta haben es zuerst gezeigt], dass verschiedene tierische Gebilde sich in bezug auf ihre Erregbarkeit durch kurz oder länger dauernde Ströme ungleich verhalten. Von zwei Reizmodalitäten kann diese auf das eine, jene auf das andere Gebilde stärker einwirken. Ebenso ist bekannt,

1) Fick, Beiträge zur vergleichenden Physiologie der irritablen Substanzen. Braunschweig. 1863.

dass die Art, wie der Reizerfolg von den besonderen zeitlichen Verhältnissen des Stromverlaufs abhängt, auch mit dem jeweiligen Zustand des einzelnen Gebildes sich ändert. So habe ich schon in älteren Untersuchungen gezeigt, wie das Frequenzoptimum periodischer Stromschwankungen durch die Temperatur beeinflusst wird¹⁾, ähnlich auch die „Reizungsdivisoren“, nach denen sich die Wirkung geradliniger (der Zeit proportionaler) Stromanstiege bestimmt²⁾. In der relativen Befähigung, durch kurze resp. längerdauernde Stromwirkungen in Tätigkeit gebracht zu werden, drückt sich ohne Zweifel eine wichtige Eigenschaft des betreffenden reizbaren Gebildes aus.

Es schien mir von Interesse, in etwas grösserem Umfange festzustellen, wie diese Eigenschaft von einer Reihe verschiedener Zustände abhängt, und wie sie sich für verschiedene reizbare Gebilde darstellt. Hierfür können die Stromstösse als besonders geeignet herangezogen werden. Es ist aber zu diesem Zweck nicht erforderlich, jenen ganzen funktionellen Zusammenhang festzustellen. Vielmehr genügt schon die Vergleichung zweier Fälle, etwa einer langen und einer kurzen Stromschliessung, um einen Wert zu erhalten, der das Präparat oder seinen jeweiligen Zustand zu charakterisieren, und zwar, was natürlich besonders wichtig ist, in einer zahlenmässig angebbaren Weise zu charakterisieren geeignet ist. — Wie dabei am zweckmässigsten zu verfahren ist, ergibt sich durch die folgende Überlegung. Für die länger dauernden Ströme bietet sich naturgemäss diejenige Form der Reizung, die wir als eine Dauerschliessung zu bezeichnen gewohnt sind; es sind das Schliessungen, wie wir sie bei der gewöhnlichen Betätigung eines Schlüssels mit der Hand erhalten. Ihre Dauer ist ja, streng genommen, sehr wechselnd; sie ist jedoch dadurch gekennzeichnet, dass die zu erhaltenden Schwellenwerte sich bei weiterer Steigerung dieser Dauer nicht mehr ändern. Wir haben also hier einen extremen Fall, den zu wählen jedenfalls ratsam erscheint. Die Stromstärke, die bei solcher Dauerschliessung eben noch einen Reizerfolg zu erzielen vermag, soll mit i_d bezeichnet werden.

Wird das gleiche Gebilde von einem Stromstoss von der sehr kurzen Dauer s getroffen, so finden wir, dass eine grössere Stromstärke nötig ist, um wiederum denselben an der Schwelle stehenden Reizerfolg zu erzielen. Nennen wir diesen Wert i_s , so wird das Verhältnis $\frac{i_s}{i_d}$ die Reaktionsweise des Gebildes in der gewünschten Weise charakterisieren.

1) v. Kries, Über die Erregung des motorischen Nerven durch Wechselströme. Berichte der Naturforschenden Gesellschaft zu Freiburg VIII S. 170.

2) v. Kries, Über die Abhängigkeit der Erregungsvorgänge vom zeitlichen Verlauf der zur Reizung dienenden Elektrizitätsbewegung. Archiv für (Anatomie und) Physiologie. 1884.

Ich will für dasselbe den von jeder theoretischen Erwägung ganz absehenden Namen des Zeitquotienten festlegen. Zeitquotient ist also die Zahl, die angibt, um wieviel die Stromstärke bei der kurzen Schliessungsdauer höher genommen werden muss als bei Dauer-schliessung, um den gleichen an der Schwelle stehenden Reizerfolg zu erhalten. Natürlich ist sein Betrag von dem Wert s , der Dauer des Stromstosses, abhängig.

Was diese anlangt, so kann sie zunächst innerhalb gewisser Grenzen beliebig gewählt werden. Allerdings ergeben sich hier sogleich gewisse Einschränkungen. Nennen wir die Dauer des Stromstosses s , die bei dieser Dauer zu einer Schwellenerregung notwendige Stromstärke i_s , so muss sich natürlich das Verhältnis von i_s zu i_d , je grösser wir s machen, um so mehr der Einheit nähern, und es werden damit etwaige Änderungen im Verhalten des gereizten Gebildes sich mehr und mehr verwischen. Es ist also ratsam, die Stromstösse mindestens so kurz zu machen, dass jene Quotienten nicht unter den Wert 2 heruntergehen. Andererseits ist es nicht ratsam, die Stromschliessungen gar zu kurz zu machen, teils wegen der dann erforderlichen sehr hohen Stromstärken, teils auch, weil die Erzeugung der Stromstösse natürlich mit Ungenauigkeiten behaftet ist, die zwar sehr klein, aber doch nicht gleich Null gemacht werden können, und die prozentisch um so mehr ins Gewicht fallen, je kürzer die Schliessungsdauern gemacht werden. Ich habe beim motorischen Nerven meist mit Schliessungsdauern von $0,17 \sigma$ gearbeitet, wobei die Quotienten sich auf etwa 4 stellen. — Auch für die Stromstösse gelangen wir, wenn ihre Dauer unter einen gewissen Wert sinkt, zu Verhältnissen, die einen extremen Fall darstellen, wodurch auch die Ergebnisse eine vorzugsweise einfache Bedeutung gewinnen. Aus zahlreichen Untersuchungen geht nämlich hervor, dass, wenn die Dauer der Stromstösse unter einen gewissen Wert heruntergeht, die Produkte aus Reizdauer und Stromstärke konstant bleiben. Die Wirkung sehr kurzer Ströme kann also durch das Produkt $\tau \cdot i_\tau$ charakterisiert werden, wenn τ einen innerhalb dieses Bereiches liegenden kleinen Zeitwert, i_τ die bei dieser Schliessungsdauer für eine Schwellenerregung erforderliche Stromstärke bedeutet. Und auch mit diesem Produkt sind wir zu einem Extrem gelangt, das sich durch weitere Verkleinerung der Schliessungsdauern nicht ändert. Die Reaktionsweise des betreffenden Gebildes wird demnach nunmehr durch das Verhältnis $\frac{\tau \cdot i_\tau}{i_d}$ festgelegt sein. Dasselbe ist, wie man sieht, in der Form eines Zeitwerts gegeben und mag mit \mathcal{Q} bezeichnet werden. Es ist diejenige Zeit, während deren ein Strom von der Stärke i_d zur Erreichung des Schwellenwertes andauern müsste, wenn das für kleinste Zeitwerte geltende Proportionalitätsgesetz auch weiterhin zuträfe. — Die

reale Bedeutung dieses Zeitwertes kann man sich durch die folgende Überlegung noch klarer machen. Die Tatsache, dass das Eintreten der Erregung von der Dauer des Stromschlusses abhängt, lehrt jedenfalls, dass ein unmittelbarer Erfolg des Stroms irgendwie angesammelt, gespeichert wird. Auch dürfen wir annehmen, dass die Erregung dann eintreten wird, wenn infolge dieser Ansammlung eine gewisse Höhe jenes Erfolges erreicht ist. Wenn ferner bei sehr kurzen Stromschlüssen das Produkt aus Stromstärke und Stromdauer maassgebend ist, der Erfolg also von der Schliessungsdauer in der nämlichen Weise abhängt wie von der Stromstärke, so wird daraus hervorgehen, dass jene Aufspeicherung hier in der einfachsten Weise stattfindet, nämlich die erreichte Höhe der Zeit proportional wächst. Wenn dagegen bei längeren Stromschlüssen die zur Schwellenerregung erforderliche Stärke einen geringsten Wert erreicht, der bei weiterer Steigerung der Dauer nicht mehr vermindert werden darf, so ist daraus zu schliessen, dass die Ansammlung in einer gewissen Zeit einen Höchstwert erreicht, ihr zeitlicher Verlauf also durch eine

Kurve etwa der nachstehend (Abb. 1) gezeichneten Form darzustellen ist. Der Wert ϑ ist nun diejenige Zeit, während deren die Kurve mit der ihrem Anfangsstück eigenen Steilheit ansteigen müsste, um diejenige Höhe zu erreichen, zu der sie als Höchstbetrag tatsächlich gelangt. In der

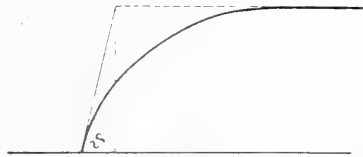


Abb. 1. Schematische Darstellung des durch den Zeitwert ϑ gemessenen Speicherungsvermögens.

graphischen Darstellung erhalten wir ihn, indem wir an den Anfang der Kurve eine Tangente legen und sie fortsetzen, bis sie die Endhöhe der Kurve erreicht; der Zeitwert ϑ ist die Projektion einer solchen Tangente auf die die Zeit darstellende Abszisse¹⁾. Nennen wir die Höhe der betreffenden Stromwirkung h , ihren Maximalwert h_m , die im Beginn bestehende

Steilheit ihrer zeitlichen Zunahme $\left(\frac{dh}{dt}\right)_0$, so ist der hier mit ϑ be-

zeichnete Wert $= \frac{h_m}{\left(\frac{dh}{dt}\right)_0}$. Die Werte von ϑ geben offenbar ein Bild von

der Fähigkeit des Nerven, die unmittelbaren durch den Strom hervorgerufenen Veränderungen anzusammeln; wir werden diese Fähigkeit

1) In der Formel, die G. Weiss für die zur Schwellenerregung erforderliche Stromintensität aufgestellt hat: $i = \frac{a}{t} + b$, würde unser Wert den Quotienten der beiden in die Formel eingehenden Konstanten, a/b , bedeuten.

um so grösser nennen dürfen, je grösser \mathcal{G} , je höher also (bei bestimmter Anfangsteilheit) die erreichte Maximalhöhe ist, wie das besonders anschaulich hervortritt, wenn wir mehrere Kurven von gleicher Anfangsteilheit, aber verschiedener Maximalhöhe zusammenzeichnen (Abb. 2). Um für die betreffenden Werte eine kurze Bezeichnung zu haben, will ich sie als das absolute Speicherungsvermögen, abgekürzt Sp.V., bezeichnen. Besitzt also ein Gebilde das Sp.V. \mathcal{G} ,

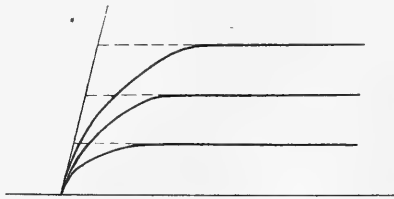


Abb. 2. Schematische Darstellung ungleicher Speicherungen.

so bedeutet dies, dass die bei irgendeiner Stromstärke zu erreichende Maximalhöhe so gross ist, als ob die im ersten Beginn gegebene Steilheit des Anstiegs während einer Zeit \mathcal{G} andauerte.

In der soeben dargelegten Weise gelangen wir auch für die Verkürzung der Stromdauer zu einem extremen Fall und erhalten demgemäss auch in dem Sp.V. einen physiologischen Begriff von fester Bedeutung. Für die hier verfolgten Zwecke ist es indessen nicht gerade notwendig, die Stromstösse so kurz zu machen, dass sie sicher in jenen

Proportionalitätsbereich fallen. Vielmehr ist der Quotient $\frac{i_s}{i_d}$ unter allen Umständen geeignet, ein Bild von der Reaktionsweise des untersuchten Gebildes zu geben; namentlich wird in seinen Änderungen erkennbar werden, wie diese Reaktionsweise durch irgendwelche bedingenden Umstände, Zustände des Nerven usw., beeinflusst wird. Und zwar werden wir aus seiner Zunahme eine Vermehrung, aus seiner Abnahme eine Verminderung des Sp.V. zu entnehmen haben. — In meinen Versuchen am Nerven habe ich überwiegend Stromstösse von der Dauer $0,17 \sigma$ verwendet, die, wie gelegentliche Versuche mit noch kürzerer Dauer lehrten, in den Proportionalitätsbereich gefallen sein dürften. Vielfach habe ich aber auch längere Dauern benutzt, die schon ausserhalb jenes Bereiches gelegen haben werden. Auch ist es mir richtiger erschienen, in den Tabellen die Zeitquotienten ohne weitere Umrechnung aufzuführen. Will man die Sp.V. erhalten, so ist die betreffende, überall angegebene Dauer des benutzten Stromstosses mit dem Betrage des Quotienten zu multiplizieren.

Zur Methodik.

Die Herstellung von Stromschliessungen in der hier erforderlichen sehr kurzen Dauer ist bekanntlich eine technisch nicht ganz einfache Aufgabe. Namentlich stösst sie auf Schwierigkeiten, wenn man sie in

der direkten Weise lösen will, dass durch Herstellung eines metallischen Kontakts die Schliessung und in dem gewünschten Intervall danach die Öffnung des Stroms stattfinden soll. Denn es ist besonders schwierig, der Herstellung der metallischen Berührung, also der Stromschliessung, die genügende zeitliche Präzision zu geben. Obwohl besonders diesem Zweck dienende Vorrichtungen konstruiert worden sind, habe ich vorgezogen, den vorderhand wohl sichreren, jedenfalls einfacheren Weg einzuschlagen, dass auch der Beginn des Stromstosses nicht durch eine Schliessung, sondern durch eine Unterbrechung bewirkt wird, die nach Maassgabe von Verzweigungen und Widerstandsverhältnissen das Hereinbrechen des zuvor schon bestehenden Stroms in den Nervenkreis zur Folge hat. Man braucht dann nur zwei Unterbrechungen in einem genau bestimmten Intervall herzustellen, was technisch sehr viel einfacher ist.

Was im einzelnen die Anordnungen anlangt, mittels deren man durch zwei Kontaktunterbrechungen dem Nerven Stromstösse zuführen kann, so besteht die einfachste darin, dass man durch den zuerst zu unterbrechenden Kontakt eine sehr gut leitende Nebenschliessung führt, mittels deren der Strom zunächst vom Nerven abgeblendet wird, und nach deren Unterbrechung der Strom im Nerven entsteht. Ich habe mich dieser Anordnung zuerst bedient. Da aber durch die Abblendung niemals eine Stromlosigkeit des Nerven in ganz strengem Sinne erzielt werden kann, so bin ich später zu einer anderen Anordnung übergegangen, die in diesem Punkte einwandfrei ist. Man kann den Nerven in einen Leitungszweig einschalten, der zunächst nach dem bekannten Prinzip Wheatstones stromlos gemacht wird; auch hier kann dann leicht durch Unterbrechung einer Leitung die Anordnung derart geändert werden, dass nunmehr der Nerv von einem Strom durchflossen wird. Um dies auszuführen und dabei zugleich die dem Nerven zuzuleitenden Ströme in bequemer Weise abzustufen, bin ich in folgender Weise zu Werke gegangen, wie es in Abb. 3 auf folgender Seite dargestellt ist. Der Strom von einem, eventuell von einigen Akkumulatoren wird in übereinstimmender Weise den beiden genau gleichen parallel geschalteten Drähten $A_1 B_1$ und $A_2 B_2$ zugeleitet. Die Ableitung zum Nerven erfolgt von den beiden Punkten C_1 und C_2 , die stets an entsprechenden Stellen der beiden Drähte und demnach auf gleichem Potential sind, so dass der Nerv stromlos ist. In die Zuleitung zum Endpunkt B_2 des einen Drahtes ist die eine Unterbrechungsstelle K_1 eingefügt. Sobald hier die Leitung unterbrochen wird, entspricht die Verbindung der gebräuchlichen Form: die Stärke des Reizungsstroms ist proportional der Drahtlänge $A_1 C_1$ (sie ist von ihr nur dadurch verschieden, dass in die von A_1 ausgehende und zum Nerven führende Leitung noch das Stück $A_2 C_2$ eingefügt ist). Um die Reizungsströme abzustufen, muss

man bei dieser Einrichtung also die beiden Schieber verstellen, und zwar stets so, dass sie auf denselben Teilstrichen stehen.

Zu beachten ist, dass die Stromzuleitung zu den beiden Drähten genau übereinstimmend gehalten werden muss. Das ist für die Zuleitungen zu A_1 und A_2 sehr leicht zu erreichen, indem man von dem Verzweigungspunkte A aus die Verbindung zu A_1 und A_2 durch kurze dicke Kupferdrähte bewirkt. Auf der anderen Seite aber ist dies nicht ausführbar, da in die eine der Leitungen, $B B_2$, die Unterbrechungsstelle K_1 eingefügt werden muss, was schon infolge der allgemeinen Anordnung der Apparate etwas längere Drahtleitungen erfordert. Die gewünschte Abgleichung der Widerstände liess sich leicht in der Weise bewirken, dass in die Leitung $B B_1$ ein Stück blanken Neusilberdrahts eingeschaltet wurde, der durch die Klemme bei B_1 durchging. So liess sich das in den Stromkreis eingeschaltete Stück seiner Länge nach leicht

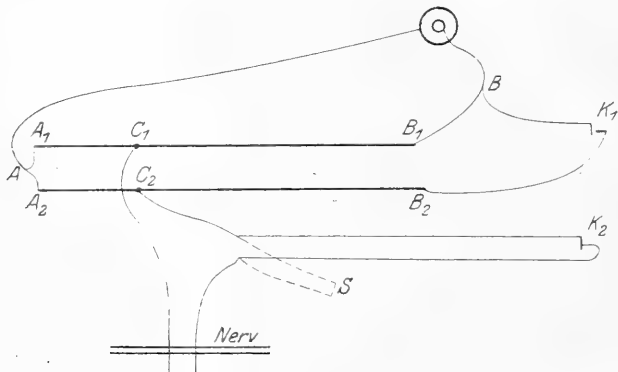


Abb. 3. Schema der Versuchsanordnung. Erklärung im Text.

verändern, bis sich die Verbindung gleichgelegener Punkte der beiden Brückendrähte bei Prüfung mit einem empfindlichen Galvanoskop als stromlos erwies. In die von C_2 zum Nerven führende Leitung war dann die zweite Kontaktstelle K_2 eingeschaltet, durch deren Unterbrechung der Reizungsstrom wieder aufgehoben wurde. Für diese Leitung ist dann noch eine durch den Schlüssel S gehende Nebenleitung angebracht. Ist dieser geöffnet, so wird der Reizungsstrom durch die Unterbrechung des Kontakts K_2 beendet, und die Reizung geschieht in der Form des Stromstosses. Ist der Schlüssel dagegen geschlossen, so bleibt auch bei der Unterbrechung des Kontakts K_2 der Strom bestehen, und wir haben Reizung in der Form der Dauerschliessung. Die Handhabung jenes Schlüssels gestattet also in einfachster Weise, zwischen den beiden Reizarten zu wechseln.

Die technische Hauptaufgabe besteht ja nun darin, die Unterbrechung der beiden Kontakte K_1 und K_2 in einem sehr kleinen und dabei hin-

reichend genau bestimmten Zeitintervall auszuführen. Hierzu wurde ein Pendelunterbrecher benutzt, der noch zu Anfang der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts von Zimmermann in Heidelberg genau nach der bekannten Helmholtzschen Konstruktion angefertigt worden ist und mit dem seinerzeit von Helmholtz angegebenen (in der gleichen Werkstatt hergestellten) Instrument genau übereinstimmt. Bei diesem Instrument steht der eine Kontakt fest; der andere kann mittels einer sehr feinen Mikrometerschraube verschoben werden, deren Steigung 0,36 mm beträgt, und deren Trommel in hundert Teile geteilt ist. Die Bewegung des verschieblichen Kontaktes erfolgt von einem Nullpunkt, der etwa gleichzeitiger Unterbrechung entspricht in dem der Fallrichtung entgegengesetzten Sinne, so dass seine Unterbrechung früher als die des andern stattfindet. Es wurde also der bewegliche Kontakt als K_1 , der feststehende als K_2 benutzt. Was die Auswertung der Zeiten anlangt, so ist einerseits der Nullpunkt, oder besser der Gleichzeitigkeitspunkt, zu bestimmen, d. h. diejenige Stellung der Schraube, bei der der bewegliche Kontakt genau gleichzeitig mit dem festen unterbrochen wird; sodann muss ermittelt werden, um welchen Zeitwert eine bestimmte Änderung der Schraubenstellung, etwa ein ganzer Umgang der Trommel, die Unterbrechungszeit des beweglichen Kontaktes verschiebt. Von diesen beiden Aufgaben ist die letztere die einfachere, da sie in bekannter Weise und mit genügender Genauigkeit im Wege graphischen Verfahrens gelöst werden kann. Gegenüber der gewöhnlichen Art, in der die Geschwindigkeit einer Schreibfläche ermittelt wird, kompliziert sie sich allerdings dadurch, dass die Geschwindigkeit des Pendels eine wechselnde ist. Hierauf besondere Rücksicht zu nehmen, ist jedoch nicht erforderlich, wenn die Unterbrechung der Kontakte nur bei der tiefsten Pendelstellung, also maximaler Geschwindigkeit, erfolgt. — Sodann ist zu beachten, dass die Geschwindigkeit der verschiedenen Teile des Pendels ungleich ist; sie ist namentlich für denjenigen Teil, der an der Schreibvorrichtung vorbeigeleitet, eine andere als für diejenigen Teile, die das Aufschlagen der Kontakte bewirken. Diesen Umständen wird Rechnung getragen, wenn man in der folgenden Weise verfährt.

Ein Pfeilsches Signal wurde so aufgestellt, dass es seine Bewegung auf die berusste Platte des Pendels aufzeichnete. Der das Signal bewegende Strom wurde dann durch den verschiebbaren Kontakt geführt. Wird nun das Pendel langsam bewegt, so macht das Signal seine Marke in dem Augenblick, wo der Kontakt unterbrochen wird, und es wird so diejenige Stellung des Pendels bezeichnet, bei der diese Unterbrechung stattfindet. Der gleiche Versuch wird wiederholt, nachdem der Kontakt um einen hinlänglich grossen Betrag (ich wählte zwanzig ganze Trommelumläufe) verschoben worden war. Man erhält

dann eine zweite Marke, und der Abstand der beiden Marken gibt an, um wieviel sich die in der Höhe der Schreibspitze stehenden Teile verschieben, um aus derjenigen Lage, in der die Unterbrechung bei der ersten Stellung des Kontakts erfolgt, in diejenige zu kommen, bei der dies stattfindet, wenn der Kontakt um zwanzig ganze Trommelumläufe verschoben ist. Dieser Abstand fand sich genau gleich 6 mm, was für einen Trommelumgang 0,30 mm ergibt.

Des weiteren ist dann noch zu bestimmen die Geschwindigkeit, mit der eben diese Teile des Pendels sich bewegen, die in bekannter Weise erhalten wurde, indem das Signal durch eine Stimmgabel von 30 Schwingungen in der Sekunde in Bewegung gesetzt und diese Bewegung auf das fallende Pendel aufgezeichnet wurde.

Da die Zeitintervalle in ziemlich weiten Grenzen geändert werden mussten und es daher wünschenswert war, dies nicht allein durch Verschiebung des beweglichen Kontakts, sondern auch durch die Benutzung verschiedener Fallhöhen zu erreichen, so wurde diese Bestimmung für mehrere Fallhöhen ausgeführt. Es fand sich:

Fallhöhe	Längenwert für $\frac{1}{30}$ Sekunde	Zeitwert für 1 mm
20	17,8 mm	1,88 σ
9	8,08 „	4,12 „
7	6,6 „	5,05 „

Hiernach berechnet sich die Zeit, um die die Unterbrechung des beweglichen Kontakts bei Verschiebung um einen ganzen Trommelumgang verschoben wird,

für Fallhöhe 20	auf 0,564 σ
„ „ 9	„ 1,236 „
„ „ 7	„ 1,515 „

Auf eine gewisse Schwierigkeit stösst die Ermittlung des Nullpunktes, d. h. derjenigen Stellung des beweglichen Kontakts, bei der seine Unterbrechung gerade gleichzeitig mit der des festen erfolgt. Denn die hierfür erforderliche Genauigkeit wird von dem graphischen Verfahren selbstverständlich auch nicht annähernd erreicht. Am besten und verhältnismässig einfach habe ich schliesslich den gewünschten Erfolg mit Benutzung des Nervmuskelpreparates selbst erreicht. Macht man nämlich die Reizströme stark und die Bewegung des Pendels durch Benutzung allerkleinster Fallhöhen oder auch durch Führung mit der Hand äusserst langsam, so kann man es dahin bringen, dass man bei einer Stellung des beweglichen Kontakts noch keine, bei einer Verschiebung um einen Teilstrich aber schon regelmässig eine kräftige Zuckung erhält. In dem einen Falle muss also die Unterbrechung von K_1 noch ein wenig vor, im anderen schon nach der von K_2

stattfinden. Der Gleichzeitigkeitpunkt lässt sich also auf diese Weise mit einer Genauigkeit von etwa einem Teilstrich feststellen¹⁾.

Über sonstige Einzelheiten des Verfahrens ist nur wenig hinzuzufügen. Die Zuleitung der Reizungsströme geschah (soweit nicht ausdrücklich anderes bemerkt ist) immer durch sogenannte unpolarisierbare Elektroden, die in der hier seit langem üblichen Form der Fadenelektroden benutzt wurden. In das untere Ende eines Glasröhrchens ist eine Anzahl von Baumwollfäden mittels eines Gipspfropfens eingefügt. Die Fäden werden mit physiologischer Kochsalzlösung, eventuell auch mit Ringer-Lösung, in besonderen Fällen (worüber unten zu berichten ist) auch mit noch anders zusammengesetzten Flüssigkeiten getränkt, während man in das mit Zinkvitriollösung gefüllte Röhrchen ein Stäbchen von amalgamiertem Zink eintaucht. Als Präparat diente zunächst das bekannte aus Hüftnerve und Unterschenkel bestehende. Der erstere wurde in der üblichen Weise in seiner ganzen Länge herauspräpariert; dagegen blieb der Unterschenkel und Fuss ohne Präparation in ihrer natürlichen Verbindung. Wenn man dann mit einer unteren Klemme das Femur, in einer etwas höherstehenden eine Hautfalte des Unterschenkels fixiert, so sind die Erregungen des Hüftnerven an den kleinen Bewegungen der Pfote sehr gut erkennbar, wie ich glaube mit grösserer Genauigkeit, als wenn man den isolierten Wadenmuskel mit einem Hebel in Verbindung bringt.

Für die Aufsuchung der Schwellenwerte ist es bekanntlich wünschenswert, ein ganz bestimmtes Verfahren anzuwenden. Ich bin immer so zu Werke gegangen, dass ich mit sicher überschwelligen Werten begann und dann die Reizstärke stufenweise verminderte, bis kein Erfolg mehr sichtbar war. Macht man die Stufen nicht zu klein, so genügt eine sehr kleine Zahl von Einzelversuchen zur Ermittlung der Schwelle. Namentlich wenn bei der Wiederholung des Versuchs unter gleichen Bedingungen die zu erwartenden Werte annähernd im voraus bekannt sind, man also mit Stromstärken beginnen kann, die nur wenig überschwellig sind, kann man oft mit drei, gelegentlich wohl selbst mit zwei Einzelversuchen den Schwellenwert erhalten.

Um einen Zeitquotienten zu erhalten, wurde stets in mehrmaliger Abwechselung die Schwelle für Dauerschliessung und für den Stromstoss festgestellt. Der Zeitquotient wird dann erhalten als das Verhältnis der Mittelwerte, zum Beispiel aus fünf Schwellen für Dauer-

1) Einen toten Gang der Schraube habe ich nicht feststellen können. Trotzdem wurde die Vorsicht beobachtet, die Einstellungen immer durch Verschiebung in demselben Sinne herzustellen (mit steigenden Werten). Sollte also von einem höheren auf einen niedrigeren Wert übergegangen werden, so wurde zunächst beträchtlich unter diesen letzteren heruntergegangen und alsdann erst, also wiederum im steigenden Sinne, eingestellt.

schliessung und aus den zwischen diesen erhaltenen vier Werten für die Stromstösse. Natürlich ist diese Berechnung nur angängig, wenn die einzelnen Bestimmungen gleicher Art genügend untereinander übereinstimmen. War das nicht der Fall (was übrigens sehr selten vorkam), so ist der ganze Versuch als mit irgendwelchen Störungen behaftet nicht verwertbar.

Des weiteren war der Versuchsgang dadurch vorgezeichnet, dass ja in der Regel die Abhängigkeit der Zeitquotienten von irgendwelchen Bedingungen festgestellt werden sollte. Zu diesem Zweck wurde, bekannten methodischen Regeln gemäss, wiederum in mehrfacher Abwechslung der Quotient unter den einen und den anderen Bedingungen, etwa bei erwärmtem und bei abgekühltem Nerven, bestimmt.

Die Tabellen sind durchgängig so eingerichtet, dass die unter den einen Bedingungen erhaltenen Quotienten in eine obere, die unter den anderen Bedingungen erhaltenen in eine untere Horizontallinie eingetragen wurden; ferner sind die Ergebnisse ihrer Zeitfolge nach von links nach rechts geordnet. Gemäss dem über den Versuchsgang Gesagten folgt also von links nach rechts immer abwechselnd eine Zahl in der oberen und eine in der unteren Linie.

Indem ich mich zur Mitteilung der erhaltenen Ergebnisse wende, schiebe ich zunächst einige Angaben über die absoluten Werte des Speicherungsvermögens voraus, wie sie sich aus denjenigen Versuchen entnehmen lassen, in denen die Dauer der Stromstösse sicher innerhalb des Proportionalitätsbereiches lagen (vgl. oben S. 306). Die Versuche lehren, dass das Sp.V. nicht sehr konstant ist, sondern ohne erkennbaren Grund bei verschiedenen Präparaten ziemlich beträchtlich auseinandergeht. Offenbar sind also die Beschaffenheit der Nerven in den hier in Betracht kommenden Beziehungen bei verschiedenen Tieren individuell mehr oder weniger ungleich. Auch bei demselben Präparat übrigens ändern sich die Werte im Laufe längerer Versuchsdauer. Da aus diesen Gründen auf die gefundenen absoluten Werte nicht gar zu grosses Gewicht zu legen ist, so mag die Angabe genügen, dass, wenn gewöhnlicherweise zu Werke gegangen, insbesondere auch bei Zimmertemperatur beobachtet wird, scheinbare Speicherungsvermögen erhalten werden, die sich etwa um $0,68 \sigma$ zu bewegen pflegen; doch habe ich auch niedrigere Werte, bis $0,4 \sigma$, und höhere, bis $1,5 \sigma$, beobachtet.

Von grösserem Interesse sind diejenigen Versuche, die sich auf die Abhängigkeit des Sp.V. bzw. der Zeitquotienten von einer Reihe verschiedener Umstände beziehen. Gemäss dem schon eingangs Gesagten war hier in erster Linie an die Abhängigkeit von der Temperatur zu denken. Um diese zu verändern, wurde der Nerv auf ein aus dünnem Zinkblech gefertigtes Gefäss gelegt, durch das man aus grossen Stand-

gefässen Wasser von verschiedener Temperatur strömen lassen konnte. Zur Abkühlung wurde eisgekühltes Wasser verwendet, wobei die Temperatur im Innern des Gefässes sich auf etwa 2° einstellte. Der Nerv lag dem Gefäss direkt auf; nach oben wurde er zunächst an den beiden Stellen der Stromzuleitung durch die Fadenelektroden, überdies in seiner ganzen Länge durch ein Gummiblättchen und einen Filzstreifen gedeckt, so dass seine Temperatur sich von derjenigen des strömenden Wassers nur unerheblich unterschieden haben, auch wohl in seinem ganzen Querschnitt sehr annähernd dieselbe gewesen sein dürfte. In Übereinstimmung mit dem, was im voraus zu erwarten war, liess sich hier sogleich unzweideutig feststellen, dass die Zeitquotienten mit steigender Temperatur abnehmen. Als Beleg führe ich einige Versuchsbeispiele an.

Versuch vom 21. Mai 1917.	Versuch vom 22. Mai 1917.	Versuch vom 19. Mai 1917.
$s = 0,48 \sigma \searrow$	$s = 0,48 \sigma \searrow$	$s = 0,48 \sigma \searrow$
K 2,0 1,8	K 2,08 2,09	W 1,03 1,06
W 1,2 1,1	W 1,2	K 1,7
 Versuch vom 20. Juni 1917.	 Versuch vom 26. Juni 1917.	 Versuch vom 27. Juni 1917.
$s = 0,20 \sigma \searrow$	$s = 0,24 \sigma \searrow$	$s = 0,24 \sigma \searrow$
K 4,8 5,5 4,2	K 2,2 3,0	K 3,6 3,4
W 1,7 1,6	W 1,7	W 1,2
 Versuch vom 4. Juli 1917.	 Versuch vom 25. Februar 1918.	
$s = 0,24 \sigma \searrow$	$s = 0,2 \sigma \searrow$	
K 2,1 2,8	K 10,0 8,1	
W 1,2 1,3	W 3,3	

Die Abhängigkeit der Z. Qu. von der Temperatur quantitativ genau festzulegen, habe ich nicht versucht, da dies bei der Einmischung anderer, ohne erkennbare Ursache sich einmischenden Änderungen nicht aussichtsreich erschien.

Dagegen wurde mit Bezug auf die Bedeutung der Temperaturen eine Tatsache anderer Art gefunden, die von Interesse ist; sie besteht darin, dass es wesentlich die Temperatur der Kathode ist, auf die es ankommt. Um dies zu prüfen, wurden zwei kleine Gefässe sonst gleicher Form und Einrichtung benutzt und auf dem Träger so befestigt, dass ihre einander zugekehrten Stirnseiten durch ein ca. 1 mm starkes Gummiblatt getrennt aneinanderstiessen. Nerv und Elektroden lassen sich dann leicht so anbringen, dass die eine Elektrode einer

auf dem einen, die andere einer auf dem anderen Gefässgelagerten Nervenstelle aufliegt. Es stellte sich sogleich heraus, dass eine Temperaturänderung allein an der Kathode die Quotienten in ganz ähnlicher Weise wie die des ganzen Nerven beeinflusst. Die folgende Tabelle lässt dies erkennen.

Versuch vom 28. Februar 1918.

$$s = 0,17 \sigma \nearrow$$

K	6,5	6,0
W	2,4	

Eine elegante Form kann man diesen Versuchen geben, wenn man, während die eine Elektrode hoch, die andere niedrig temperiert ist, die Stromrichtung wechselt. Während bei gleicher Temperierung des ganzen Nerven (wie alsbald zu besprechen) die Änderung der Stromrichtung keinen oder doch keinen nennenswerten Einfluss auf die Quotienten hat, findet man hier regelmässige und sehr beträchtliche Änderungen.

Versuch vom 5. Juni 1917.

$$s = 0,20 \sigma$$

Obere Nervenstelle warm, untere kalt.

$$\searrow 2,9 \quad 3,0$$

$$\nearrow \quad 1,5$$

Beide Nervenstellen gleich temperiert, ca. 21°.

$$\searrow 1,7 \quad 1,7$$

$$\nearrow \quad 1,9$$

Das Entsprechende erreicht man, wenn man die Stromrichtung ungeändert lässt, aber die Art der Temperierung umkehrt, so dass das eine Mal die Kathode erwärmt, die Anode gekühlt ist, das andere Mal umgekehrt, was sich durch die Einfügung eines Vierwegehahns bewirken lässt.

Versuch vom 14. Dezember 1917.

$$s = 0,25 \sigma \nearrow$$

Kathode kalt	5-6	4,8
„ warm		1,3

Es ist hiernach nicht zu bezweifeln, dass die Quotienten von der Temperatur der Kathode abhängen. Auch ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, dass sie es ist, die bei der wechselnden Temperierung des ganzen Nerven maassgebend in Betracht kommt. Um den Sachverhalt in aller Strenge zu übersehen, erschien es aber doch geboten, durch

besondere Versuche zu prüfen, ob die Temperatur der Anode ganz ohne Bedeutung ist, oder ob, und eventuell in welchem Sinne, die Quotienten auch durch sie beeinflusst werden. Da es hierbei von besonderer Wichtigkeit war, die Temperatur der Kathode genau unverändert zu erhalten, so benutzte ich auch bei diesen Versuchen die beiden Gefässe und liess durch dasjenige, auf dem die Kathode aufruhete, einen mässigen Wasserstrom von Zimmertemperatur fliessen, während das andere in gewöhnlicher Weise wechselnd temperiert wurde. Bei der Beurteilung dieser Versuche ist zu beachten, dass es wichtig ist, auch die Stromrichtung im Auge zu behalten. Denn die Beteiligung der Anodenstelle an dem ganzen Vorgang ist je nach der Stromrichtung verschieden. Da der Erregungsvorgang jedenfalls an der Kathode entsteht, so hat er, um zum Muskel zu gelangen, im einen Falle (bei aufsteigender Richtung des Reizungsstroms) die Anodenstelle zu passieren, im anderen dagegen nicht.

Versuch vom 10. Mai 1919. Versuch vom 15. Mai 1919.

$s = 0,17 \sigma \nearrow$			$s = 0,17 \sigma \nearrow$		
Anode warm	3,9	3,9	Anode kalt	3,9	3,9
.. kalt	4,1		.. warm	4,2	

Versuch vom 16. Mai 1919.

$s = 0,17 \sigma \searrow$			
Anode kalt	10,0	9,6	8,9
.. warm	9,0	8,0	

Versuch vom 28. Februar 1918.

$\searrow s = 0,17 \sigma$			
Anode kalt	5,6	5,9	5,5
.. warm	6,2	6,1	

Hiernach scheint die Temperatur der Anode in jedem Falle ohne bemerkbare Bedeutung für die erhaltenen Quotienten zu sein.

Ich berichte im Anschluss über einige weitere Versuchsmodalitäten, deren Einfluss auf die Quotienten geprüft worden ist. Hier ist in erster Linie die Stromrichtung zu nennen. Lässt man ohne sonstige Änderungen die Reizströme abwechselnd in auf- und in absteigender Richtung durch den Nerven fliessen, so erhält man im allgemeinen, wie vorhin schon berührt, mit Annäherung die gleichen Quotienten. Geringe Unterschiede sind freilich in der Regel vorhanden.

Versuch vom 13. Juni 1917. Versuch vom 11. Juli 1917.

$s = 0,25 \sigma$			$s = 0,25 \sigma$		
\searrow	2,1	2,2	\searrow	2,4	2,1 2,2
\nearrow	1,5	1,7	\nearrow	2,1	

Versuch vom 13. Februar 1918. Versuch vom 14. Februar 1918.

$s = 0,17 \sigma$				$s = 0,17 \sigma$			
↘	4,5	4,4		↘	4,9	4,6	5,0
↗		3,7	5,0	↗	5,8	4,9	

Behält man im Auge, dass die Quotienten jedenfalls von der Beschaffenheit und den Zuständen der als Kathode dienenden Nervenstelle abhängen, so wird man geneigt sein, die hier beobachteten geringen und unregelmässigen Unterschiede nicht mit der Stromrichtung als solcher in Verbindung zu bringen, sondern damit, dass die beiden Nervenstellen, von denen einmal die eine, dann die andere als Kathode benutzt wird, in irgendeiner Hinsicht verschieden sind, wobei ja an kleine Unterschiede der chemischen Beschaffenheit, in der Art der Zuleitung, vielleicht auch der Temperatur, gedacht werden könnte. Im Hinblick hierauf habe ich den Versuch so modifiziert, dass allemal dieselbe Nervenstelle als Kathode diene, als Anode aber abwechselnd eine oberhalb und eine unterhalb jener gelegene Stelle benutzt wurde. Der Strom wurde also nicht in der gewöhnlichen Weise mittels Pohlscher Wippe in derselben Bahn umgekehrt, sondern die Zuleitung in der angegebenen Weise geändert.

Bei dieser Anordnung verminderten sich in der Tat die Änderungen der Quotienten auf Beträge, die in den Fehlergrenzen lagen, wie z. B. die folgende Tabelle zeigt.

Versuch über Einfluss der Stromrichtung vom 15. Februar 1918. Anordnung mit drei Elektroden.

$s = 0,17 \sigma$	
↘	4,1 3,9
↗	3,9

Die Länge der vom Strom durchflossenen Nervenstrecke hat einen zwar nicht grossen, aber doch unverkennbaren Einfluss auf die Quotienten. Auch bei diesen Versuchen wurde aus den soeben berührten Gründen so zu Werke gegangen, dass die Lage der Kathode ungeändert blieb, entweder nahe dem Muskel oder nahe dem oberen Ende des Nerven, als Anode aber abwechselnd eine dieser nahe, einmal eine von ihr möglichst entfernte Stelle benutzt wurde. Regelmässig erhält man etwas höhere Quotienten, wenn eine lange, als wenn eine kurze Nervenstrecke durchströmt wird.

Versuch vom 26. Februar 1918.

$s = 0,17 \sigma$		↘
durchflossene Nervenstrecke:		
Lang	4,3 4,4	4,8
Kurz	3,8	4,0

Gleicher Versuch vom 27. Februar 1918.

$$s = 0,17 \sigma \nearrow$$

	Durchflossene Nervenstrecke:		
Kurz	4,0	3,6	2,9
Lang	5,9	3,8	

Gleicher Versuch vom 16. Juni 1919.

$$s = 0,17 \sigma \searrow$$

	Durchflossene Nervenstrecke:			
Kurz	3,2	2,6	2,4	2,4
Lang	5,7	4,2	4,3	

Dass die Reizerfolge in dieser Weise von der Länge der durchflossenen Nervenstrecke abhängig sind, kann wohl zunächst besonders auffällig erscheinen. Denn man könnte meinen, wenn für den Reizerfolg wesentlich die Vorgänge an der Kathode maassgebend seien, so könne es auch nur auf die den Nerven passierenden Stromstärken ankommen; es müsse aber ohne Belang sein, ob diese durch höhere elektromotorische Kräfte bei langer oder durch geringere elektromotorische Kräfte bei kurzer Nervenstrecke erzeugt werden. Man wird indessen bedenken müssen, dass wir im Versuch immer nur die auf den Nerven einwirkenden elektromotorischen Kräfte in bestimmter Weise normieren, dass aber die den Nerven tatsächlich durchfliessenden Ströme nicht ohne weiteres daraus entnommen werden können. Vielmehr ist zu berücksichtigen, dass diese auch durch etwa wechselnde Widerstände und durch Gegenkräfte innerer Polarisation mit beeinflusst werden. Dass bei den den Nerven durchlaufenden Strömen solche Verhältnisse in eigenartiger Weise zur Geltung kommen, lehren zum Beispiel schon die bekannten Tatsachen des sogenannten Fleischl-Phänomens. Man kann also wohl daran denken, dass bei gleicher Herstellung der erregenden elektromotorischen Kräfte die tatsächlich entstehenden Ströme bei langer und bei kurzer Nervenstrecke nicht wirklich vollkommen übereinstimmen.

Da das Verhältnis, in dem kurz- und langdauernde Ströme am Nerven wirksam werden, jedenfalls durch die physikalisch-chemischen Vorgänge an den Elektroden sich bestimmt, so war es von Interesse, auch in dieser Hinsicht Änderungen einzuführen und ihre Erfolge zu beobachten. Die einfachste hierhergehörige Gruppe von Versuchen bestand darin, dass statt der zunächst benutzten „unpolarisierbaren“ Elektroden polarisierbare Platinelektroden zur Stromzuleitung verwendet wurden. Es ergab sich, dass bei den Platinelektroden stets kleinere Quotienten erhalten werden. Man kann dies auch so ausdrücken, dass durch die Polarisation die Wirkung der länger dauernden

Ströme in höherem Grade als die sehr kurzer Stromstösse geschwächt wird, ein Verhalten, das in theoretischem Sinne verständlich erscheint.

Versuch vom 15. Februar 1918.

$$s = 0,17 \sigma.$$

Faden —	7,0	6,0	4,0	3,6	5,4	5,2
Elektroden ↗						
Platin —	3,7			2,8		3,2

Von noch grösserem Interesse ist die Frage, ob es gelingt, die für die Quotienten maassgebenden Verhältnisse durch experimentelle Änderungen chemischer Art zu beeinflussen.

Um diese zu modifizieren, liess ich den Nerven längere Zeit in eine Flüssigkeit von der einen oder anderen chemischen Zusammensetzung hineinhängen. Je nach der Zusammensetzung der umspülenden Flüssigkeit werden sich Diffusionsvorgänge der einen oder anderen Art entwickeln, und es wird sich die Zusammensetzung der im Nerven enthaltenen Flüssigkeit mehr oder weniger verändern.

Um bestimmte Erfolge des Diffusionsausgleiches zu erhalten, schien es geboten, den Nerven ziemlich lange in einer bestimmten Flüssigkeit zu halten: Ausdrücklich sei aber gleich hier betont, dass es durchaus dahingestellt bleibt, ob die im Nerven enthaltenen Flüssigkeiten in irgendeiner Hinsicht wirklich auf die Zusammensetzung der Umspülungsflüssigkeit gebracht wurden. Nur die Richtung, in der wir ihre Zusammensetzung ändern, lässt sich mit Sicherheit beurteilen. Im einzelnen wurde folgendermaassen zu Werke gegangen.

Ein Bechergläschen von ca. 100 ccm Inhalt wurde bis zum Rande mit derjenigen Flüssigkeit gefüllt, in die der Nerv getaucht werden sollte. Das ganze Präparat wurde dann auf ein Korkplättchen gelagert, mit dem das Glas zugedeckt war, der Nerv durch ein in diesem Korkplättchen angebrachte Öffnung durchgezogen, sein zentrales Ende mit einem angebondenen Glasstückchen beschwert, so dass der Nerv in seiner ganzen Länge der Berührung der umspülenden Flüssigkeit ausgesetzt war. Da der Nerv der einzelnen Flüssigkeit, wie erwähnt, immer ziemlich lange ausgesetzt werden musste, so wäre es zu zeitraubend gewesen, auch hätten sich sonstige unkontrollierbare Einflüsse in störender Weise einmischen können, wenn man denselben Nerven abwechselnd im einen und anderen chemischen Zustande hätte untersuchen wollen. Demgemäss wurde hier stets so vorgegangen, dass von demselben Tiere das rechte und linke Präparat hergestellt, das eine unter die einen, das andere unter die anderen chemischen Bedingungen gebracht wurde und die bei dem einen und anderen erhaltenen Quotienten verglichen wurden. Und zwar liess ich stets vor Beginn der Versuche

beide Präparate eine Stunde lang in ihren Badeflüssigkeiten hängen. Es sei noch bemerkt, dass auch die Fäden der für die Stromzuleitung benutzten Elektroden mit der gleichen Flüssigkeit zu tränken waren, deren Einwirkung der Nerv ausgesetzt werden sollte.

Wie vorhin erwähnt, können die Zeitquotienten auch dann, wenn wir die Bedingungen, soweit wir sie übersehen und beherrschen, ganz gleich machen, nicht ganz unbeträchtlich schwanken. Obwohl daher hier die Versuchsbedingungen für das rechte und linke Präparat so genau als nur möglich übereinstimmend hergestellt (namentlich auch die Elektroden möglichst genau an die gleiche Nervenstelle angelegt) wurden, kann es doch nicht als sicher gelten, dass man unter gleichen chemischen Bedingungen genau übereinstimmende Quotienten erhalten haben würde, und dass etwaige Unterschiede, wenn sie nicht von ziemlich grossem Betrage sind, wirklich auf die Veränderung der chemischen Bedingungen bezogen werden dürfen. Aus diesem Grunde erschien es nicht angängig, sich mit einmaliger Prüfung des einen und anderen Präparates zu begnügen, sondern ratsam, jedes mehrmals zu untersuchen, um von dem Betrage der zufälligen Schwankungen ein Bild zu bekommen und beurteilen zu können, was sich trotz dieser Unsicherheit aus den Ergebnissen entnehmen lässt. Ich ging daher so zu Werke, dass, wenn ein Präparat geprüft war, dies sogleich wieder in seine Badeflüssigkeit zurückgebracht wurde und auf diese Weise die beiden Präparate abwechselnd eine Anzahl von Malen untersucht und verglichen wurden. Es bestätigte sich auch hierbei, dass die für dasselbe Präparat in den wiederholten Versuchen erhaltenen Zahlen wenigstens zuweilen nicht unbeträchtlich auseinandergingen. Die mit dem Wechsel der chemischen Bedingungen parallellgehenden Unterschiede sind, wenigstens in mehreren Fällen, bedeutend genug, um trotz dieser zufälligen Schwankungen erkennbar zu bleiben. Immerhin muss betont werden, dass diese Versuche an Sicherheit und Klarheit der Ergebnisse immer hinter denjenigen zurückbleiben, bei denen, wie beim Wechsel der Temperatur an derselben Nervenstelle, eben diese Bedingungen ganz allein geändert werden, alles übrige aber genau unverändert erhalten werden kann.

Was nun die geprüften chemischen Verhältnisse anlangt, so wurde fast immer das eine Präparat in einer Flüssigkeit gehalten, die, wie wir annehmen dürfen, die chemischen Verhältnisse des Nerven so wenig wie möglich modifiziert, also in Ringer-Lösung, einige Male, auch in physiologischer (0,6%iger) Kochsalzlösung, das andere dagegen in einer Flüssigkeit, die aus diesen durch bestimmte Zusätze oder Vermischungen hergestellt wurde. Auch die Zusammensetzung dieser modifizierten Flüssigkeiten musste selbstverständlich immer in den Grenzen gehalten werden, dass keine eigentlichen Schädigungen des Nerven zu

befürchten sind; namentlich muss man sich von denjenigen Zusammen-
setzungen, bei denen die Flüssigkeiten selbst bereits chemisch reizend
wirken, hinreichend entfernt halten. Die erste und einfachste dieser
Modifikationen bestand in einer Verdünnung mit destilliertem Wasser,
wobei also die Konzentration jedes Bestandteils im gleichen Verhältnis
vermindert und namentlich der osmotische Druck der Flüssigkeit
auf einen Bruchteil seines ursprünglichen Werts herabgesetzt wird.
Die Versuche dieser Art verliefen insofern überraschend, als sich zeigte,
dass selbst eine sehr beträchtlich verdünnte Ringer-Lösung (Ver-
dünnungen auf $\frac{1}{4}$ oder $\frac{1}{5}$) die Funktionsfähigkeit des Nerven nicht
schädigt. Des weiteren aber zeigte sich unzweideutig, dass die
Quotienten durch die Verdünnung der umspülenden Flüssigkeit ge-
ändert, und zwar verringert, werden. Die folgenden Zahlen machen
dies ersichtlich.

Versuch vom 25. Juni 1918.

$$s = 0,17 \sigma \searrow$$

A. Ringer.	B. $\frac{1}{4}$ Ringer.
A. 4,6	4,4
B.	3,3 2,9

Versuch vom 25. Juni 1918.

$$s = 0,17 \sigma \searrow$$

A. Ringer.	B. $\frac{1}{4}$ Ringer.
A. 4,75	5,0
B.	3,5

Versuch vom 26. Juni 1918.

$$s = 0,17 \sigma \searrow$$

A. 1%ige, B. 0,1%ige Kochsalzlösung.

A.	5,6	5,8
B.	4,3	

Versuch vom 28. Juni 1918.

$$s = 0,17 \sigma \searrow$$

A. Ringer.	B. $\frac{1}{5}$ Ringer.
A.	5,0 5,0
B.	3,6

Es sei hier daran erinnert, dass auch eine andere Modifikation
funktioneller Verhältnisse am Nerven durch Verweilen in umspülenden
Flüssigkeiten von wechselndem osmotischem Druck schon beobachtet
worden ist. A. G. Mayer fand, dass die Fortpflanzungsgeschwindigkeit
des Erregungsvorgangs im Nerven der *Cassiopeia* von dem osmotischen
Druck derjenigen Flüssigkeit abhängt, in der das Tier vorher gehalten
worden war, und zwar um so grösser ausfällt, je höher dieser osmotische
Druck ist, — eine zunächst vereinzelte, aber gewiss sehr beachtens-
werte Tatsache¹⁾.

Im Hinblick auf die bei der Durchspülung des Froschherzens be-
kannt gewordenen Tatsachen lag es nahe, das der Ringer-Lösung
gewählte Mengenverhältnis der Ca- und der K-Ionen abzuändern. Ich
habe daher mit der Ringer-Lösung einerseits solche Flüssigkeiten
verglichen, die kein Cl_2Ca und stattdessen eine etwas erhöhte Menge

1) A. G. Mayer, The nature of nerve conduction in *Cassiopea*. Proc.
of the National Ac. of Sciences I 270. 1915.

von ClK enthielten, andererseits auch solche, die umgekehrt kein ClK enthielten und mit Cl_2Ca angereichert waren. Es stellte sich bei diesen Versuchen sogleich heraus, dass geringfügige Zusätze von Calcium- oder Kaliumsalz, wie sie die Herztätigkeit schon erheblich zu beeinflussen vermögen, die Quotienten noch nicht in erkennbarer Weise ändern. Für etwas stärkere Zusätze war es erforderlich, so zu Werke zu gehen, dass der osmotische Druck der Flüssigkeit nicht geändert wurde. Ich verfuhr daher so, dass ich der Ringer-Lösung isotonische Lösungen von CaCl_2 und von KCl herstellte. Alsdann wurden Mischungen zubereitet, die aus Ringer-Lösung und diesen Salzlösungen in passendem prozentischem Verhältnis gemischt wurden.

Versuche über die Zumischung von Cl_2Ca .

- A. 0,6%ige Kochsalzlösung.
- B. 90 Teile 0,6%ige Kochsalzlösung + 10 Teile isotonischer Cl_2Ca -Lösung. $s = 0,17 \sigma$. \searrow

6. November 1918.

A. 3,5 4,4
B. 2,9

7. November 1918.

A. 4,2 4,1 4,2
B. 3,4 3,2

9. November 1918.

A. 6,5 6,7 4,8
B. 3,1 2,7

11. November 1918.

A. 6,6 5,7 6,3
B. 3,1 2,8

Versuche über die Zumischung von ClK.

- A. 0,6%ige Kochsalzlösung.
- B. 90 Teile 0,6%ige Kochsalzlösung + 10 Teile isotonische ClK-Lösung. $s = 0,17 \sigma$. \searrow

12. November 1918.

A. 5,6 5,4 4,9
B. 4,1 4,9

14. November 1918.

A. 5,7 5,7 5,1
B. 4-5 4,5

15. November 1918.

A. 5,7 6,0 5,7
B. 4,4 4,4

Hiernach scheint es, dass das Sp.V. durch Zusätze von Ca und von K nicht im entgegengesetzten Sinne beeinflusst wird, sondern in beiden Fällen durch die Modifikation der sozusagen normalen Durchspülungsflüssigkeit eine Verminderung erfährt.

Die dritte Änderung der chemischen Bedingungen, die ich geprüft habe, ist eine Verschiebung der Reaktion im Sinne der Alkaleszenz oder der Säuerung.

Was die Verminderung der H-Ionen-Konzentration anlangt, so zeigte sich, dass ein Zusatz von 0,6 bis 0,8 ccm $\frac{1}{10}$ normaler Natronlauge auf 100 ccm Ringer-Lösung oder auch 0,6%iger Kochsalzlösung ohne Schädigung ertragen wird. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen enthalten.

Versuche über den Einfluss von Alkalizusatz.

A. Ringer-Lösung.

B. 100 ccm Ringer-Lösung + 0,6 ccm $\frac{1}{10}$ normaler Natronlauge.

23. Mai 1919.

$s = 0,17 \sigma \searrow$

A.	4,8	3,6	3,5
B.	5,5	4,5	

28. Mai 1919.

$s = 0,17 \sigma \searrow$

A.	3,9	3,8	
B.	5,3	4,8	8,0

31. Mai 1919.

$s = 0,17 \sigma \searrow$

A.	4,0	4,2	3,9	3,7
B.	5,0	4,0	4,6	

2. Juni 1919.

$s = 0,17 \sigma \searrow$

A.	4,2	4,3	4,9
B.	5,9	5,0	

3. Juni 1919.

$s = 0,17 \sigma \searrow$

A.	4,4	4,0	4,1
B.	6,0	4,2	

Man sieht, dass gerade hier die Ergebnisse nicht so konstant und einheitlich sind, wie man wohl wünschen könnte. Das mag zum Teil wohl daran liegen, dass die mit kleinen Mengen von Natronlauge versetzten Flüssigkeiten ohne Zweifel Kohlensäure aus der Luft aufnehmen und dadurch gerade in dem hier in Betracht kommenden Punkte verändert werden. Dies wird für die unbewegt stehende Badeflüssigkeit vielleicht weniger ausmachen, eher aber für den Nerven selbst in Betracht kommen, der beim Versuch der Berührung mit der Luft ausgesetzt war. Trotzdem dürfte der Schluss gerechtfertigt sein, dass die Verschiebung der Reaktion im Sinne der Alkaleszenz die Quotienten erhöht (das Sp.V. vergrößert wird). — Was die Ansäuerung anlangt, so ertrug der Nerv einen Zusatz von 1 ccm $\frac{1}{10}$ normaler Salzsäure auf 100 ccm Ringer-Lösung ohne Schädigung. Bei dieser Zumischung hat sich eine deutliche Beeinflussung der Quotienten nicht ergeben, wie die folgenden Tabellen erkennen lassen.

Versuche über den Einfluss von Säurezusatz.

A. Ringer-Lösung.

B. 100 ccm Ringer-Lösung + 1 ccm $\frac{1}{10}$ normaler Salzsäure.

30. Mai 1919.

24. Juni 1919.

$s = 0,17 \sigma \searrow$

$s = 0,17 \sigma \searrow$

A. 3,9 4,3 3,9
B. 3,6 3,1

A. 6,0 6,7 6,2
B. 6,4 7,1

Neben der zunächst verfolgten Frage, wie das Speicherungsvermögen des motorischen Nerven von einer Anzahl verschiedener Umstände abhängt, sollte, wie eingangs erwähnt, auch das Sp.V. verschiedener reizbarer Gebilde verglichen werden. Dabei konnte es sich einerseits darum handeln, für bereits bekannte Tatsachen eine genauere quantitative Festlegung zu gewinnen, andererseits aber auch um die Beantwortung von Fragen, die sich auf Grund der bekannten Tatsachen noch nicht mit Sicherheit beantworten lassen. Das erstere gilt namentlich für den kurarisierten Skelettmuskel, dessen relativ geringe Erregbarkeit gegen sehr kurzdauernde Ströme ja hinlänglich bekannt ist. Es liess sich danach schon erwarten, dass bei dem hier eingehaltenen Verfahren weit höhere Quotienten, somit höhere Werte für das Sp.V. erhalten werden würden als beim motorischen Nerven.

Für die Versuche über direkte Muskelreizung habe ich zu Anfang das bekannte, aus Semimembranosus und Gracilis bestehende Präparat verwendet, dessen Bewegungen in der gewöhnlichen Weise durch Übertragung auf einen längeren Hebel sichtbar gemacht wurden. Ich erhielt indessen bald den Eindruck, dass die Beobachtung am Wadenmuskel doch eine grössere Sicherheit und Genauigkeit in der Beobachtung kleinster Reaktionen boten, und bin daher auch hier wieder zu diesem zurückgekehrt. Es wurde daher das gleiche Präparat wie in den Versuchen mit Nervenreizung benutzt; auch die Befestigung desselben war die nämliche. Die Zuleitung der Ströme geschah durch die gleichen unpolarisierbaren Elektroden, deren zu diesem Zweck etwas länger gemachte Fäden durch kleine Öffnungen in der Haut gezogen und um das obere resp. untere Ende des Muskels geschlungen wurden. Notwendig ist dabei, die für die Festhaltung des Muskels dienenden Klemmen zu isolieren, damit nicht eine Ablenkung der Reizströme durch die metallischen Teile des Trägers stattfinden kann.

Die Versuche am kurarisierten Muskel bestätigten sogleich die vorhin erwähnte Erwartung. Es wurden hier für das Sp.V. Werte erhalten, die sich etwa zwischen 15 und 22 σ bewegen.

Was den nicht kurarisierten Muskel anlangt, so wird wohl allgemein von der Voraussetzung ausgegangen, dass bei seiner „direkten“ Reizung

tatsächlich doch die in ihm verlaufenden Nervenstämmchen gereizt werden. In der Tat erhielt ich hier Werte für das Sp.V., die sich von den am kurarisierten Präparat erhaltenen sehr stark unterscheiden und den für den Nerven geltenden annähern. Sie bewegen sich zwischen 0,8 und 1,7 σ . Immerhin liegen sie etwas höher als die am Nervenstamm gefundenen, was nicht überraschen kann, wenn man bedenkt, dass die Beschaffenheit der intramuskulären Nervenfasern doch eine erheblich andere ist als die der Fasern im Nervenstamm.

Von besonderem Interesse war es, in der uns hier beschäftigenden Hinsicht das Herz zu prüfen, da es hier, im Zusammenhang mit anderen streitigen Fragen, auch zweifelhaft erscheinen kann, ob wir den Angriffspunkt elektrischer Reize im Muskelgewebe oder in den Nerven zu suchen haben. Ich habe auch hier relativ sehr hohe Werte für das Sp.V. erhalten; sie bewegen sich zwischen 15 und 45 σ und liegen also wohl noch über denjenigen des kurarisierten Muskels. Dies steht in gutem Einklang mit der bekannten Erfahrung, dass man bei der Reizung des Herzens mit Induktionsströmen immer verhältnismässig starke Ströme anzuwenden genötigt ist. Die Applikation der Elektroden am Herzen geschah bei diesen Versuchen zunächst so, dass eine Elektrode auf einen Vorhof, die andere an die Kammer Spitze angelegt wurde, die Durchströmung also in der Längsrichtung stattfand; sodann wurde auch eine Elektrode am rechten, eine am linken Vorhof angelegt oder eine an einem rechten, eine an einem linken Punkt der Kammer. Eine Abhängigkeit der Quotienten von diesen örtlichen Verhältnissen der Reizströme habe ich nicht feststellen können.

Zusammenfassung.

Man kann für reizbare Gebilde, in erster Linie den motorischen Nerven, diejenigen Stromstärken ermitteln, die einerseits bei langer, andererseits bei sehr kurzer Schliessung eben hinreichen, um eine Erregung zu erzielen. Das Verhältnis beider Werte, das als Zeitquotient bezeichnet wird, gibt ein Bild davon, in welchem Maasse bei länger dauernder Schliessung der unmittelbare Erfolg des Stroms sich ansammelt oder aufgespeichert wird. Insbesondere lassen die Änderungen der Zeitquotienten erkennen, in welchem Sinne jenes Speicherungsvermögen geändert wird.

Bei Stromstössen von der Dauer 0,17 erhält man beim motorischen Nerven Zeitquotienten, die sich auf etwa 4 belaufen.

2. Die Zeitquotienten vermindern sich mit steigender Temperatur, d. h. der erwärmte Nerv ist gegen kurze, der kalte Nerv gegen länger dauernde Ströme verhältnismässig erregbarer. Dabei kommt es ledig-

lich auf die Temperatur der Kathode an, während diejenige der Anode ohne Einfluss ist.

3. Eine Abhängigkeit der Zeitquotienten von der Stromrichtung ist nicht zu bemerken, wenn man dieselbe Elektrode als Kathode benutzt und den Strom einmal von einer dem Muskel, einmal von einer dem zentralen Nerven näheren Anode zuleitet.

4. Bei Verwendung polarisierbarer Elektroden (Platinelektroden) erscheint das Speicherungsvermögen vermindert (geringere Zeitquotienten).

5. Die Zeitquotienten und demgemäss das Speicherungsvermögen können erheblich modifiziert werden, wenn man den Nerven längere Zeit in Flüssigkeiten verschiedener chemischer Zusammensetzung hat verweilen lassen. Man erhält durch hypotonische Flüssigkeiten (verdünnte Ringer-Lösung) Verminderung der Quotienten. Wenn man ohne Änderung des osmotischen Drucks die Na-Ionen zum Teil durch Ca- oder K-Ionen ersetzt, so werden in beiden Fällen die Quotienten vermindert. Durch Verschiebung der Reaktion im Sinne der Alkaleszenz werden die Quotienten erhöht, während eine Verschiebung im Sinne der Azidität keinen sicher erkennbaren Einfluss besitzt.

6. Der kurarisierte Muskel zeigt eine weit stärkere Speicherung als der motorische Nerv, d. h. das Übergewicht längerer Stromdauern über kurze ist bei ihm weit stärker als bei diesem. Man erhält hier Zeitquotienten im Betrage von 4 bis 8 schon bei Stromstößen, deren Dauer sich auf 3—4 σ beläuft. Ähnlich, sogar noch etwas stärker, trifft dies auch für das Herz zu, für welches bei einer Dauer der Stromstösse von 4—7 σ noch Quotienten im Betrage von 5—6 gefunden wurden.

7. Nimmt man an, dass irgendein unmittelbarer Erfolg des Stroms im ersten Augenblick seines Einsetzens der Zeit proportional zunimmt, um sich dann einem Höchstwert zu nähern, so kann man den Wert

$\frac{h_m}{dh/dt}$ also das Verhältnis des Höchstwertes zu der Anfangsteilheit,

als absolutes Speicherungsvermögen bezeichnen. Es ist ein Zeitwert, und zwar diejenige Zeit, während deren der Anstieg mit seiner im ersten Augenblick vorhandenen Steilheit anwachsen müsste, um auf die tatsächlich erreichte Maximalhöhe zu kommen. Diese Zeit beträgt für den motorischen Froschnerven bei Zimmertemperatur etwa 0,7 σ , während sie für den kurarisierten Skelettmuskel auf etwa 15 bis 22 σ , für das Froschherz auf etwa 15—45 σ veranschlagt werden kann.

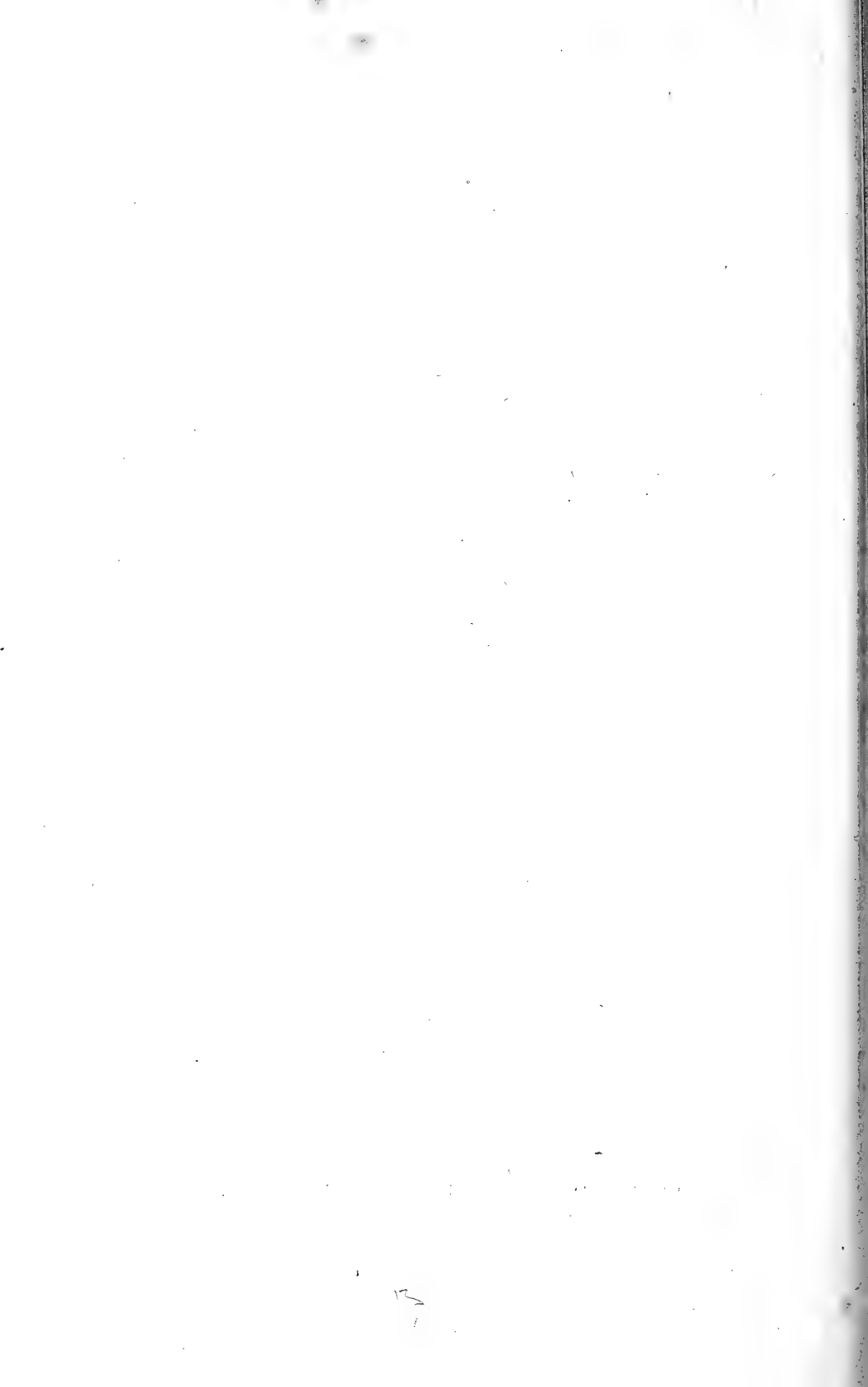
Ein Versuch, an die mitgeteilten Tatsachen weitergehende Folgerungen zu knüpfen, würde mir verfrüht erscheinen. Doch ist vielleicht die Zeit nicht gar zu fern, wo dafür die genügenden Unterlagen gegeben sein werden. Nach einer neuerdings von Bethe entwickelten Ver-

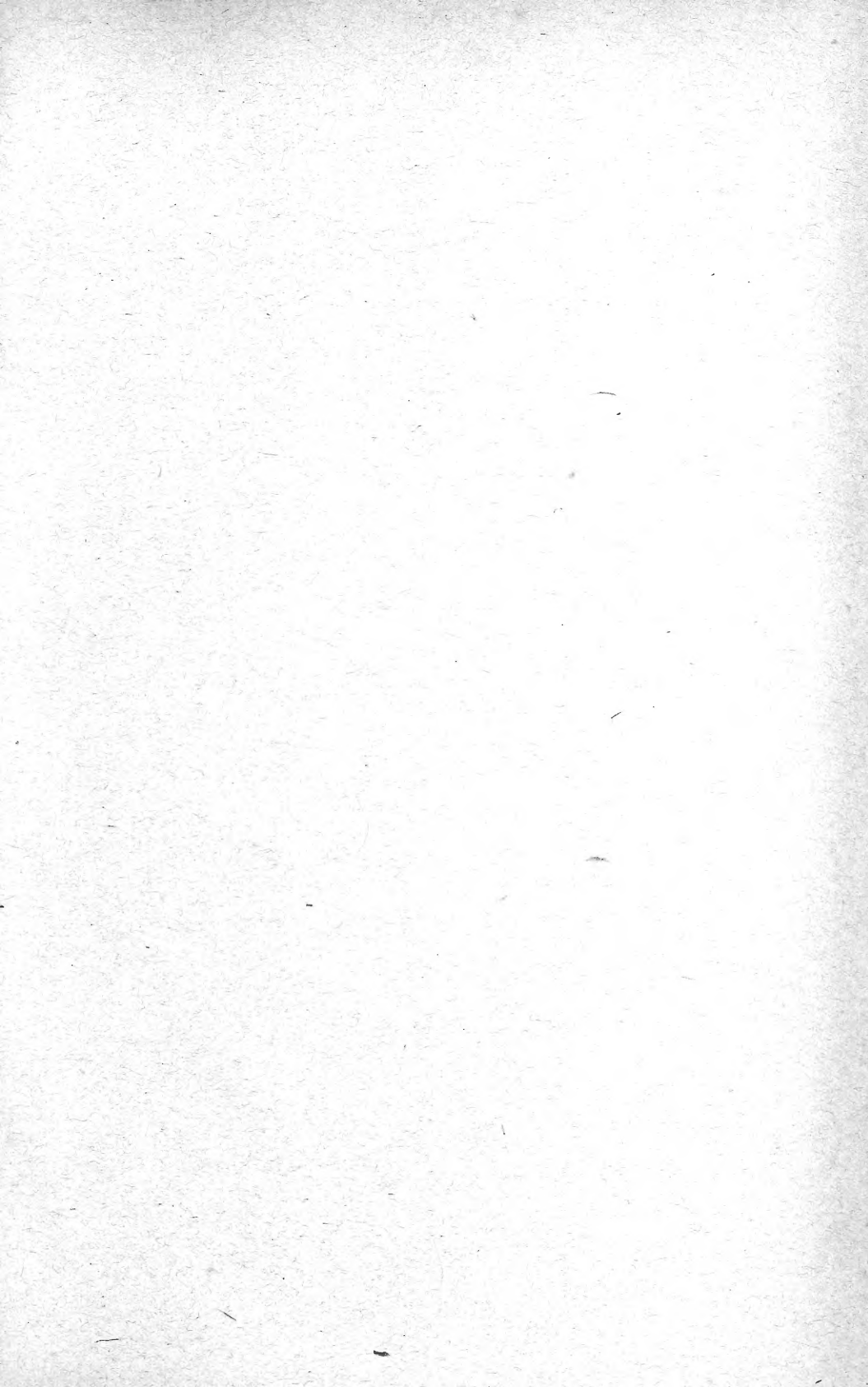
mutung¹⁾ hätten wir uns die Auslösung einer Erregung daran gebunden zu denken, dass an gewissen Stellen eine gewisse Konzentration von H-Ionen entsteht. Wenn diese oder eine ähnliche Anschauung sich bestätigt, wird man auch in Erwägung ziehen dürfen, worin jener Vorgang besteht, der für das Speicherungsvermögen maassgebend ist. Denn dass ein solches überhaupt nur in beschränktem Maasse besteht, dass der Erfolg der Durchströmung nicht unbegrenzt der Zeit proportional anwächst, das muss ja jedenfalls darauf beruhen, dass die durch den Strom bewirkte Veränderung durch einen Vorgang anderer Art wieder rückgängig gemacht oder aufgehoben wird, zum Beispiel eine Diffusion, die elektrolytische Produkte wegführt, Konzentrationsunterschiede ausgleicht u. dgl. Dass solche Vorgänge durch die Temperatur, chemische Verhältnisse und anderes beeinflusst werden, ist ohne weiteres einleuchtend. Bestimmte Annahmen über diese Vorgänge werden also die hier beobachteten Tatsachen zu erklären haben, anderseits, wenn sie das in befriedigender Weise tun, darin eine beachtenswerte Stütze finden.

1) Kapillarchemische (kapillarelektische) Vorgänge als Grundlage einer allgemeinen Erregungstheorie. Dies Archiv 163 S. 147. 1916.

Autorenverzeichnis.

- Abderhalden, Emil und Koehler, Adrienne, Über die Einwirkung eines die alkoholische Gärung beschleunigenden, in Alkohol löslichen Produktes aus Hefe auf niedere Organismen. 209.
- Abderhalden, Emil, Weitere Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. S. 236.
- Demoll, Prof. Dr. Reinhard, Die Akkommodation des Alciopiden-anges. S. 113.
- Galant, Dr. S., Reflexus cochleo-palpebralis und Ohr-Lidschlagreflex. S. 221.
- Gildemeister, Prof. Dr. Martin, Über elektrischen Widerstand, Kapazität und Polarisation der Haut. I. S. 84.
- Häri, Prof. Dr. Paul, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. S. 123.
- Impens, E., Über einige Hilfsapparate für die Prüfung der Atmung am Tiere. S. 106.
- Kaempffer, Sanitätsrat Dr., Eine neue Methode der intracardialen Druckerhöhung beim Kaltblüter (Frosch), ihre Ergebnisse und ihr Wert im Vergleich mit den anderen, älteren Methoden. S. 285.
- Kries, Prof. J. v., Über die Wirkung von Stromstößen auf reizbare Gebilde, insbesondere den motorischen Nerven. S. 302.
- Kuhl, approb. Tierarzt P., Das Blut der Haustiere mit neueren Methoden untersucht. I. S. 263.
- Liljestrand, Dr. G., und Magnus, Prof. Dr. R., Über die Wirkung des Novokains auf den normalen und den tetanusstarrten Skelettmuskel und über die Entstehung der lokalen Muskelstarre beim Wundstarrkrampf. S. 168.
- Lipschitz, Werner, Zur Frage der Permeabilität des Lungenepithels für Ammoniak. S. 1.
- Lipschütz, Alexander, Bemerkung zur Arbeit von Knud Sand über experimentellen Hermaphroditismus. S. 112.
- Neuschlosz, S., Untersuchungen über die Gewöhnung an Gifte. I. S. 223.
- Pütter, Prof. Dr. phil. et. med. August, Studien zur Theorie der Reizvorgänge. VI. Mitt. S. 39.
- Traube, Prof. Dr. J., Zu den Theorien der Narkose. S. 70.
- Woker, Dr. Gertrud, Zum Assimilationsproblem. S. 11.







MBL WHOI Library - Serials



5 WHSE 05757

