

577.03
022

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

181. BAND

MIT 95 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1920

24

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
v. Hess, C. Untersuchungen zur Physiologie der Stirn- augen (Mit 4 Textabbildungen)	1
Neuschlosz, S. M. Die kolloidchemische Bedeutung des physiologischen Ionenantagonismus und der äquili- brierten Salzlösungen. (Mit 12 Text- abbildungen)	17
— — Über die Bedeutung des Ionenantagonismus für die Hämolyse	40
— — Untersuchungen über den Einfluß der Neutralsalze auf die Fermentwirkung. (Mit 12 Textabbildungen)	45
Kahn, R. H. Zum Problem des Herzalternans. (Mit 3 Textabbildungen)	65
Fritsch, G. Das Blut der Haustiere mit neueren Methoden untersucht. II. Untersuchung des Kaninchen-, Hühner- und Taubenblutes	78
Koch, Eberhard. Der Kontraktionsablauf an der Kammer des Froschherzens und die Form der entsprechenden Suspensionskurve, mit besonderen Ausführungen über das Alles-oder- Nichts-Gesetz, die Extrasystole und den Herzalternans. (Mit 26 Textabbildungen)	106
Bleibtreu, Max, und Edgar Atzler. Beitrag zur Darstellung und Kenntnis des Thrombins	130
Atzler, Edgar, und Ludwig Frank. Beiträge zur Methodik der Froschgefäßdurchspülung. (Mit 3 Textabbildungen)	141
Haecker, V. Über weitere Zusammenhänge auf dem Gebiete der Mendelforschung	149
Linzenmeier, Georg. Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörper- chen. I. Mitteilung. Beobachtungen am menschlichen Blut	169
Eckstein, A. Die Totenstarre des Herzens. (Mit 11 Textabbildungen)	184
Friedmann, Helene. Über Spontankontraktionen überlebender Arterien. I. Mitteilung	206
Weiss, S. Über Spontankontraktionen überlebender Arterien. II. Mitteilung	213
Schanz, Fritz. Versuche über die Wirkung der ultravioletten Strahlen des Tageslichtes auf die Vegetation. (Mit 11 Textabbildungen)	229
Mansfeld, G. Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. IX. Mitteilung. Zur Abwehr. (Mit 1 Textabbildung)	249
Walter, Heinrich. Beiträge zur vergleichenden Physiologie der Verdauung. VIII. Das Verhalten der Hefezellen gegen Proteasen. (Mit 11 Textabbildungen)	271
Stübel, Hans. Die Fibringerinnung als Krystallisationsvorgang	285
Szymanski, J. S. Zur Lokalisation der osmotischen Reize. (Mit 1 Textabbildung)	310
Autorenverzeichnis	316

16305

60601

Untersuchungen zur Physiologie der Stirn­augen bei Insekten.

Von
C. v. Hess.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. Dezember 1919.)

Inhalt.

1. Zur Dioptrik und Sehleistung des Ocells (S. 3).
2. Zur vergleichenden Physiologie der Adaptation (S. 6).
3. Neue Beobachtungen am lebenden Libellenocell (S. 9).
4. Zusammenfassung (S. 16).

Viele Insekten besitzen außer ihren Hauptaugen („Facettenaugen“) noch verhältnismäßig sehr kleine Nebenaugen oder Ocelle, die in der Regel zu dreien, selten zu zweien, an der Stirn zwischen den Hauptaugen meist derart angeordnet sind, daß eines gerade nach vorn oder vorn oben („Frontocell“), die beiden anderen nach den Seiten und mehr oder weniger nach oben gerichtet sind, so, daß sie die Spitzen eines angenähert gleichseitigen oder

eines gleichschenkelig - stumpfwinkligen Dreiecks bilden; vielfach finden sich kleine Wülste oder leistenartige Erhebungen zwischen ihnen, so daß, wenn man z. B. mit dem nach dem Mittelpunkt zwischen den drei Ocellen

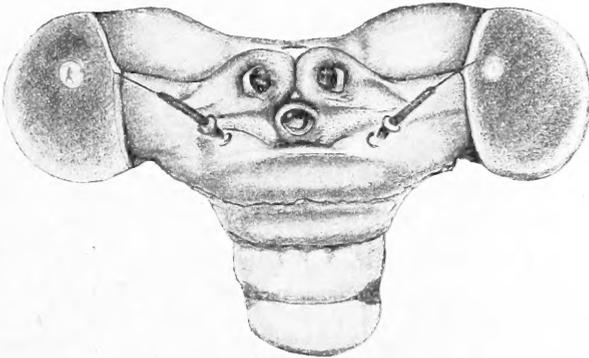


Abb. 1.

gerichteten Augenspiegel im Kreise um den Kopf des Tieres sich bewegt, man immer nur oder fast nur ein oder zwei Ocelle gleichzeitig wahrnimmt.

Im einzelnen zeigen die Ocelle in Größe und Ausdehnung mannigfache Verschiedenheiten. Da meine unten mitzuteilenden Versuche vorwiegend an Libellen angestellt sind, gebe ich in Abb. 1 den Kopf einer unserer gewöhnlichen Wasserjungfern (*Calopteryx virgo*) bei

15 facher Vergrößerung von vorn oben wieder; Abb. 2 (nach Hesse¹⁾ zeigt ein seitliches Stirnocell einer Libelle (*Agrion* sp.) im Medianschnitt bei ca. 360 facher Vergrößerung. An die nach der Seite stark vorgewölbte, geschichtete „Cornealinse“ 1 grenzt rückwärts unmittelbar die aus 2 hintereinander gelegenen Schichten perzipierender Elemente (sz_1 und sz_2) gebildete „Netzhaut“. Ungefähr in den mittleren Teilen der hinteren Sehzellenschichten findet sich ein Tapetum, das nach Hesse proximal mit Zellen zwischen den Körpern der proximalen Sehzellen in Verbindung steht; diese sind von im durchfallenden Lichte grau-grünlichen, distalwärts an Mengen zunehmenden Kryställchen erfüllt.

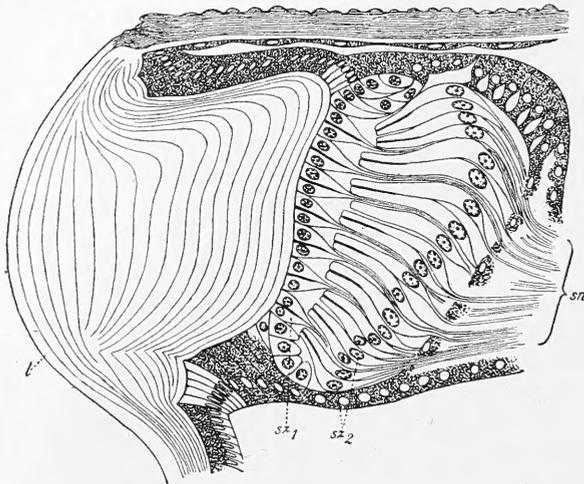


Abb. 2.

Das Frontocell oder Medianauge ist im allgemeinen ähnlich gebaut wie die seitlichen, oft etwas größer als diese und bei manchen Arten mehr oder weniger deutlich aus 2 Hälften zusammengesetzt, was vielfach in einem doppelten Sehnerven, bei verschiedenen Libellen auch in der unten zu schildernden Anord-

nung des Pigmentes zum Ausdruck kommt. Bei *Agrion* zeigt sich nach Hesse eine Zweiteiligkeit auch darin, daß sich „von der Rostral-seite her ein Keil indifferenter Zellen eine Strecke weit zwischen die Sehzellen einschleibt“. Bei Untersuchung in ultraviolettem Lichte konnte ich für die Linsen der Ocelle lebhaft fluorescenz nachweisen, sie erscheinen dann als lebhaft hellgrün schimmernde Kugeln. Wenn also ein ultravioletthaltiges Strahlungsgemisch auch nur tangential auf die Linse auffällt, so, daß von den sichtbaren Strahlen wenig oder nichts die Netzhaut treffen kann, wird vermöge der Fluorescenz von jedem Punkte der Linse grünes Licht (das bekanntlich besonders großen farblosen Helligkeitswert hat) direkt und nach Reflexion an dem weißen Tapetum zur Netzhaut gelangen. Für das in mancher Hinsicht ähnliche Raupen-auge konnte ich mit messenden Methoden zeigen, wie groß der Einfluß ultravioletter Strahlen auf die Bewegungsrichtung dieser Tiere ist.

¹⁾ Zeitschr. f. Zoologie 70, 1901 und „Das Sehen der niederen Tiere“. 1908.

I. Zur Dioptrik und Sehleistung der Ocelle.

Die Frage nach der Bedeutung dieser merkwürdigen Gebilde ist bisher von physiologischer Seite nicht in Angriff genommen worden¹⁾. In der Zoologie werden im wesentlichen folgende Annahmen vertreten:

1. Am verbreitetsten ist die Meinung, die Ocelle dienen dem deutlichen Sehen naher Gegenstände.

2. Sie sollen wegen ihrer größeren Lichtstärke besser als die Facettenaugen geeignet sein, Einzelheiten an entfernteren Gegenständen zu erkennen (Hesse).

3. Sie sollen vermöge der Anordnung der Sehzellen in 2 Lagen hintereinander gleichsam ein gleichzeitiges Fern- und Nahsehen im selben Auge ermöglichen. Als Nebenfunktion sollen sie eine Beziehung zur Orientierung über die jeweilige Körperhaltung im Fluge und damit zur Erhaltung des Gleichgewichtes haben (Hesse).

4. Sie sollen „ein sehr unvollkommenes Sehorgan“ darstellen und „dürften bei Insekten mit Facettenaugen nur akzessorische Bedeutung haben, immerhin ist es möglich, daß sie dem Betrachten sehr naher Gegenstände in einer dunklen Umgebung dienen“ (Forel).

5. Sie sollen bei Taginsekten mit Facettenaugen „fast nutzlos sein und bestenfalls den Tieren nur sehr schwache Wahrnehmungen geben, die sie nicht zu verwenden vermögen; sie hätten alle Bedeutung verloren“ (Plateau).

6. Ihre Bedeutung soll in der „Förderung der Entfernungslokalisation“ liegen, indem ein Objekt aus bestimmtem Abstände jeweils in einem Facettenauge und einem Ocell eine ganz bestimmte Receptorengruppe reize; da diese Gruppen bei jeder Entfernung verschieden sein müßten, entspreche die Kombination zweier solcher Partien jeweils einer bestimmten Objektentfernung (Demoll-Scheuring).

Die beiden letzteren Annahmen erledigen sich durch das Folgende von selbst, so daß eine besondere Widerlegung nicht mehr erforderlich ist. Die Annahmen 1, 2 und 6 haben zur Voraussetzung, daß im Ocell durch den brechenden Apparat ein wenigstens einigermaßen verwertbares Bild auf der Netzhaut zustande komme. Es ist bisher m. W. nicht versucht worden, diese Voraussetzung auf ihre Zulässigkeit zu prüfen; daher seien die einschlägigen Verhältnisse im Hinblick auf verbreitete Irrtümer etwas eingehender besprochen.

Machen wir die für eine Bildentstehung auf der Netzhaut des Ocell günstigste (aber tatsächlich nicht entfernt erfüllte) Voraussetzung, daß die Cornealinse annähernd so wie eine Kugellinse wirke, und daß,

¹⁾ Die Untersuchungen Johannes Müllers (1826) kommen nicht in Betracht, da sie sich noch auf unzutreffende Vorstellungen über die Anatomie des Ocell gründen.

etwa vermöge der Andeutung einer Schichtung, wie sie in der Abbildung zu sehen ist, sie die Strahlen noch mehr sammle, als eine homogene Linse von gleicher Gestalt, so, daß das von ihr entworfene Bild wirklich auf oder nahe an die ihrer Hinterfläche unmittelbar anliegende Netzhaut fällt, so ist die annähernde Größe dieses Bildes nach bekannten optischen Gesetzen zu berechnen und mit jener des Bildes im Menschaugenauge zu vergleichen. Unter Zugrundelegen der Werte für das reduzierte Menschaugenauge sowie der Maße der Hesseschen Abbildung ergibt sich für das Ocell, da der Durchmesser der angenommenen Kugellinse etwa 0,1 mm, ihr Radius also 0,05 mm ist, daß das Netzhautbild eines Gegenstandes hier nur etwa den 300. Teil so groß sein kann wie c. p. im menschlichen Auge.

Das optische Auflösungsvermögen eines Auges, d. h. seine Fähigkeit, 2 Punkte noch eben gesondert wahrzunehmen, wird wesentlich bestimmt durch das Verhältnis zwischen Netzhautbildgröße und Zahl der perzipierenden Elemente auf der Flächeneinheit der Netzhaut. Aus der Hesseschen Abbildung ergeben sich im Libellenocell für den Durchmesser eines perzipierenden Elementes der vorderen bzw. hinteren Reihe Werte von 11,5 bzw. 7,5 μ . In der menschlichen Fovea beträgt der Durchmesser der Zapfennenglieder 2,5 μ , die nervösen Empfangselemente sind also im Libellenocell in der hinteren Schicht 3 mal, in der vorderen gar 4, 6 mal so breit als die Innenglieder in der menschlichen Fovea, d. h. bei gleicher Netzhautbildgröße könnte das Auflösungsvermögen des Libellenocells nur etwa $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4,5}$ von jenem des Menschauges betragen. Da aber in ersterem das Netzhautbild günstigenfalls nur $\frac{1}{300}$ so groß ist, so folgt, daß das optische Auflösungsvermögen des Libellenocells günstigstenfalls nur $\frac{1}{900}$ bis $\frac{1}{1300}$ von jenem des Menschauges sein kann, mit anderen Worten: 2 leuchtende Punkte, die vom Menschaugenauge noch eben gesondert wahrgenommen werden, wenn ihr gegenseitiger Abstand 1 mm beträgt, müßten, um in gleicher Entfernung von den Ocellen gesondert wahrgenommen zu werden, mindestens etwa 1 m voneinander abstehen. Tatsächlich ist aber das Auflösungsvermögen des Ocells noch viel geringer, denn einmal sind die dioptrischen Bedingungen hier nicht entfernt so günstig, als eben angenommen wurde, und zweitens tritt noch das weiße Tapetum in Wirkung, das in einiger Entfernung hinter den nervösen Elementen eine nach vorn konkave, das Licht diffus zurückwerfende Fläche bildet. Dadurch wird zwar die Menge des zu den nervösen Empfängern gelangenden Lichtes beträchtlich größer, aber auf Kosten der Deutlichkeit eines auf letzteren etwa vorhandenen Bildes. Weiter sei auf die unregelmäßige Form der Cornealinse des Ocells hingewiesen, für die Hesse angibt, „man könnte sie am ehesten mit einem von der gewölbten Oberfläche einspringenden zylindrischen

Zapfen vergleichen, dessen Innenfläche schräg gegen die Zylinderachse abgeschnitten ist. Nur diese Innenfläche wird von der Retina begrenzt“ (siehe Abb.).

Die physikalische Analyse führt also zu dem Ergebnisse, daß das Zustandekommen auch nur einigermaßen deutlicher Bilder im Libellenocell schon aus dioptrischen Gründen ausgeschlossen ist, dieses also im wesentlichen nur der Wahrnehmung von Hell und Dunkel dienen kann. Damit erledigen sich die unter 1, 2 und 6 angeführten Annahmen.

Nach der Annahme 3 sollen die Ocelle ein ausgesprochenes Entfernungssehen ermöglichen, indem fernere Gegenstände die distale, nähere die proximale Reihe der Sehzellen erregen sollen. „Ein Objekt, das sich auf den Ocell zu bewegt, wird an einer Stelle eine plötzliche Veränderung der Erregung bewirken, wenn sein Bild von der einen auf die andere Reihe von Sehzellen übertritt, also eine besondere Art von Bewegungssehen“ (Hesse). Dieser Annahme liegt ein physikalisches Mißverständnis zugrunde. Von einem leuchtenden Objektpunkte muß selbst unter der (wie wir sahen unzulässigen) Voraussetzung punktförmiger Abbildung stets, wenn in der einen Sehzellenebene ein scharfes Bild entworfen wird, gleichzeitig in der anderen ein Zerstreuungsbild vorhanden sein und umgekehrt; bei allmählicher Änderung des Objektabstandes werden lediglich die Zerstreuungskreise auf beiden Netzhäuten allmählich zu- bzw. abnehmen. Tatsächlich entsteht aber von dem leuchtenden Objekte auf beiden Empfangsschichten des Ocells günstigstenfalls nur ein verwaschener heller Schein, der bei starker Näherung bzw. Entfernung des Objektes höchstens sich ein wenig mehr oder weniger ausbreiten kann; eine plötzliche Änderung der Erregung einer der beiden Empfangsschichten bei Abstandsänderung des Objektes ist also ausgeschlossen.

Nach der Annahme 2 sollen die Ocelle durch ihre größere Lichtstärke befähigt sein, einen entfernteren Gegenstand, „der in die einzelnen Facettenglieder nicht mehr genügend Strahlen entsendet, um die Rhabdome zu erregen, noch wahrzunehmen“ (Link). Auch dieser Annahme liegt ein physikalisches Versehen zugrunde: die Lichtstärke eines Netzhautbildes ist bei allen hier in Betracht kommenden optischen Abbildungssystemen unabhängig von der Entfernung: bei doppeltem Objektabstande ist die Menge des in das Auge fallenden Lichtes zwar nur den vierten Teil so groß, aber das Netzhautbild auch nur $\frac{1}{4}$ so groß wie früher; jedes einzelne Element des letzteren erhält also bei verschiedenen Objektabständen die gleiche Lichtmenge (von der Luftabsorption kleiner Lichtmengen bei großen Abständen kann hier abgesehen werden). Das Verhältnis zwischen den Lichtstärken des Bildes im Ocell und im Facettenauge kann sich also mit zunehmendem Objektabstande nicht zugunsten der Ocelle ändern.

II. Zur vergleichenden Physiologie der Adaptation.

Um die im dritten Abschnitte mitzuteilenden neuen Befunde dem Verständnisse näher zu bringen, erscheint es wünschenswert, zunächst die Anpassung der Sehorgane in der Tierreihe an verschiedene Lichtstärken aus allgemeineren Gesichtspunkten zu betrachten.

Bei Tieren, die dauernd bei verhältnismäßig geringen Lichtstärken leben, wie z. B. Tiefseekrebse, oder die, wie Eulen u. a., vorwiegend in der Dämmerung auf Raub ausgehen, kennen wir im wesentlichen die folgenden Anpassungen:

1. Vermehrung der zum optischen Empfänger gelangenden Lichtmenge. Eine solche erfolgt z. B. häufig durch Vergrößerung des brechenden Apparates, im Craniotenaug durch große Pupillen, im Hauptauge der Arthropoden durch große Hornhautfacetten. Weiter gehören hierher die verschiedenen Formen eines lichtreflektierenden Tapetums, das z. B. bei Wirbeltieren mit relativ stabiler Kopfhaltung sich vielfach hinter der Empfangsschicht der oberen Netzhauthälfte findet, zu der vorwiegend nur die von der Erdoberfläche zurückgeworfenen Lichtmengen gelangen, deren Vermehrung in der Dämmerung die Wahrnehmung von Weg und Nahrung erleichtern kann. Auch bei Arthropoden findet man vielfach solche Tapeta, für die ich lebhaft grüne Fluorescenz im kurzwelligem Lichte nachweisen konnte und deren Bedeutung danach wohl nicht nur auf Reflexion der sichtbaren Strahlen beruht, sondern auch auf der Umwandlung jener für uns wenig oder gar nicht sichtbaren in vorwiegend grüne, welchen ja ein besonders großer farbloser Helligkeitswert zukommt. Das Tapetum im Libellenocell wird im folgenden Abschnitte gesondert besprochen.

2. Weitere Anpassungen an geringe Lichtstärken bei vorwiegend in der Dämmerung lebenden Tieren können sich im nervösen Empfänger entwickeln. Hierher gehört eine zum Teil enorme Volumszunahme der Empfangselemente in solchen Augen. Da die einschlägigen Verhältnisse bisher nur wenig beachtet wurden, stelle ich in Abbildung 3 das Stäbchenaußenglied *a* eines Nachtvogels (Käuzchen, nach eigenen Messungen) und foveale Zapfenaußenglieder *b* eines Tagvogels (Sperling, nach Greeff) bei der gleichen 1000 fachen Vergrößerung nebeneinander; das Volumen der ersteren übertrifft das der letzteren um das Hundertfache. Ob eine solche Vergrößerung des nervösen Empfängers auch bei Arthropoden in Zusammenhang mit Dämmerungsleben vorkommt,



a

b

Abb. 3.

ist bisher nicht systematisch untersucht. Auf einzelne vielleicht hierhergehörige Erscheinungen habe ich bei Gelegenheit von Unter-

suchungen über Lichtreaktionen bei Raupen hingewiesen. (Dieses Archiv Bd. 177.) Weiter wäre neben der Zunahme der Menge der Empfangsstoffe in den Sehelementen auch eine solche ihrer Konzentration denkbar. Von solchen Empfangsstoffen kennen wir bisher nur den Sehpurpur, der bei Wirbeltieren verbreitet, bei Wirbellosen nur für Cephalopoden nachgewiesen ist. Die Angaben über Vorkommen von Sehpurpur bei Arthropoden sind, wie ich früher zeigte (6), teils nicht einwandfrei, teils unrichtig; mir selbst ist es trotz vieler darauf gerichteter Bemühungen nicht möglich gewesen, einen solchen bei Gliederfüßern nachzuweisen; auch unter den für das Auftreten von Purpur wie auch für seine Wahrnehmung relativ günstigen Bedingungen im Libellenocell (siehe Abschnitt III) konnte ich nichts davon finden. Damit ist natürlich die Möglichkeit des Vorkommens eines solchen nicht in Abrede gestellt: er könnte sich einerseits infolge geringerer Konzentration, andererseits infolge geringerer Dicke der optischen Empfangsschicht der Wahrnehmung entziehen; seine gute Sichtbarkeit bei Cephalopoden hängt hier sicherlich zum Teile mit der relativ großen Länge der Stäbchen zusammen.

Andererseits ist nicht zu vergessen, daß, wie schon Kühne hervorhob, der Sehpurpur nicht der einzige Empfangsstoff der Netzhaut zu sein braucht, vielmehr neben ihm noch andere, farblose Empfangsstoffe vorkommen können.

3. Endlich käme theoretisch auch noch die Möglichkeit einer spezifischen Anpassung der nervösen Substanz im engeren Sinne in Betracht; über eine solche fehlen bisher alle Kenntnisse. —

Neben den Anpassungen des ganzen Sehorgans an ein Dasein bei dauernd geringen Lichtmengen haben wir ferner die Einrichtungen bei solchen Tieren zu betrachten, die unter sehr verschiedenen Beleuchtungsverhältnissen, d. h. zeitweise bei hohen, zeitweise bei relativ geringen Lichtstärken sich bewegen. Vielfach werden ja die Existenzbedingungen für ein tierisches Lebewesen sich um so günstiger gestalten, je weiter nach oben und nach unten die Grenzen sind, innerhalb deren sein Sehorgan sich der herrschenden Beleuchtung anzupassen vermag. Diese Einrichtungen sind zwar zum Teil ähnliche oder die gleichen wie die eben besprochenen, zeigen aber auch interessante und wichtige Besonderheiten.

Unter den hierhergehörigen Anpassungen im dioptrischen Teile des Sehorgans ist die durch das Pupillenspiel vermittelte zwar allbekannt, aber, wie z. B. das Folgende zeigt, bei Erörterung einschlägiger Fragen nicht immer entsprechend berücksichtigt. Das Ausmaß der physikalischen Anpassung durch Pupillenveränderung ist bei manchen Tieren wesentlich größer als beim Menschen, wo die Pupille auch bei hohen Lichtstärken noch einen Durchmesser von etwa 2 mm zu haben pflegt;

unter den Wirbeltieren sehen wir z. B. bei Haien, unter den Wirbellosen bei Cephalopoden schon durch für uns nicht sehr hohe Lichtstärken nahezu vollständigen Verschuß der Pupille eintreten.

Eine weitere Form der physikalischen Adaptation stellt die Pigmentwanderung in der Netzhaut dar, die beim Menschen nicht nachweisbar ist, in der Tierreihe dagegen, unter den Vertebraten insbesondere bei Fischen und Amphibien, in großem Umfange erfolgt; unter den Wirbellosen war bisher eine solche z. B. für das Cephalopoden- und für das Facettenauge der Arthropoden nachgewiesen; eine merkwürdige, bisher nicht bekannte Form der Pigmentwanderung lernen wir im folgenden Abschnitte am Libellenocell kennen.

Eine Anpassung der Empfangsapparate selbst an verhältnismäßig große Lichtstärkenverschiedenheiten haben wir beim Wirbeltierauge darin zu sehen, daß hier vielfach zweierlei verschiedene nervöse Empfangselemente in der Netzhaut vorkommen, von welchen die einen mehr bei hohen Lichtstärken, die anderen mehr bei niederen funktionell hervortreten. Ich brauche nur daran zu erinnern, daß bei stark herabgesetzter Belichtung und Dunkeladaptation wir mit unserer extrafovealen, stäbchen- und purpurreichen Netzhaut besser sehen als mit der nur Zapfen führenden fovealen. Solche Erfahrungen sind es ja wesentlich gewesen, die Parinaud zu seiner Lehre von der Doppelnetzhaut führten. Freilich gibt es kein zutreffendes Bild von den tatsächlichen Verhältnissen, wenn man auf Grund solcher Vorstellungen den Zapfen überhaupt jegliche Adaptationsfähigkeit abspricht und als Stütze für diese Meinung die (nicht nur in Laienkreisen) verbreitete Annahme einer Nachtblindheit der Tagvögel anführt, und wenn man andererseits für die Stäbchen annimmt, sie stellten im hellen Lichte ihre Tätigkeit vollständig ein. Daß auch unser stäbchenfreies foveales Netzhautgebiet ansehnlicher adaptativer Änderungen fähig ist, kann heute nicht mehr ernstlich bestritten werden, ebensowenig das Vorhandensein ausgiebiger Dunkeladaptation beim Tagvogel, die mit den von mir entwickelten Methoden sogar messender Behandlung hinsichtlich ihres Umfanges wie ihres zeitlichen Verlaufes zugänglich ist. Bei Amphibien und Fischen werden bei länger dauernder Belichtung die Stäbchen von einer Pigmenthülle eingeschlossen, die einen Teil des in das Auge fallenden Lichtes von ihnen zurückhält, während die Zapfen durch Verkürzung ihrer Innenglieder glaskörperwärts vorrücken und dadurch den Lichtstrahlen mehr zugänglich bleiben als die Stäbchen. Hier, im Wirbeltierauge, erscheint also bis zu einem gewissen Grade das Sehen bei höheren bzw. niederen Lichtstärken vorwiegend an zwei verschiedene nervöse Empfänger gebunden, die sowohl anatomisch wie hinsichtlich ihrer Fähigkeit, sichtbar Empfangsstoffe aufzuspeichern, verhältnismäßig leicht voneinander unterschieden

werden können. Bei den Wirbellosen sind derartig verschiedene Empfänger in der Netzhaut bisher noch nicht bekannt. Daß die von mir gefundenen adaptativen Änderungen bei Wirbellosen nicht etwa allein physikalisch durch Pigmentwanderung erklärt werden können, folgt unter anderem schon aus dem von mir erbrachten Nachweise ausgiebiger adaptativer Empfindlichkeitszunahme auch in lichtempfindlichen Organen ohne jedes bewegliche Pigment, wie z. B. bei den weißen Siphonen von Muscheln und in den Füßchen von Seesternen. Daß im Libellenocell eine ungemein rasche Anpassung an sehr verschieden große Lichtstärken jedenfalls zum Teil auf die hier besonders ausgiebige und rasche Pigmentwanderung zu beziehen ist, ergibt sich aus dem Folgenden. Welche Rolle hier, wie überhaupt in Augen ohne nachweisbaren Sehpurpur, etwaige farblose Empfangsstoffe spielen mögen, entzieht sich noch unserer Beurteilung, ebenso die Frage nach etwaigen spezifischen adaptativen Besonderheiten der nervösen Sehsubstanz im engeren Sinne.

Hinsichtlich der Sehschärfe wird im allgemeinen die Anpassung an ein Sehen bei verhältnismäßig geringen Lichtstärken mit Verzicht auf große Schärfe des Sehens erkauft, während andererseits Herbeiführung besonders scharfer Netzhautbilder, also hoher Sehschärfe, eine entsprechend enge Pupille erfordert, wodurch für die Lichtstärke des Bildes eine entsprechende Grenze nach oben gegeben ist.

Diesem Wechselspiele zwischen dem Bedürfnisse nach relativ lichtstarken, aber unscharfen Bildern bei geringer und scharfen, aber relativ wenig lichtstarken Bildern bei hoher Allgemeinbeleuchtung begegnen wir in ähnlicher Weise wie beim Craniotenaugen auch bei den Arthropoden, und es ist wohl auch hier wesentlich mitbestimmend für die große Mannigfaltigkeit der Gestaltung ihrer Sehorgane unter verschiedenen Existenzbedingungen.

Eine erschöpfende Darstellung der interessanten vergleichenden Adaptationslehre gehört nicht an diese Stelle; nur an einzelnen Beispielen sollten deren Grundzüge entwickelt werden, soweit diese für das Verständnis der im folgenden zu schildernden Vorgänge in Betracht kommen können.

III. Neue Beobachtungen am lebenden Libellenocell.

Wenn man bei einer frisch gefangenen Libelle, die kurz dunkel gehalten wurde, ein von Sonnenlicht bestrahltes Ocell mit der Handlupe betrachtet¹⁾, so sieht man in den ersten Augenblicken durch die klare Linse hinter dieser eine allenthalben gleichmäßig hellweiße, nach vorn konkave Fläche, die dem oben beschriebenen Tapetum hinter der

¹⁾ Ich benütze gerne die vorzügliche kleine Zeiss'sche anastigmatische Lupe mit 16- und 27facher Vergrößerung; aber auch eine gewöhnliche Lupe genügt zur Wahrnehmung der wesentlichsten Erscheinungen.

Empfangsschicht der „Netzhaut“ entspricht. Schon nach wenigen Sekunden bräunt diese weiße Fläche sich rasch in der Weise, daß beim Frontauge etwa in der Mitte zwischen beiden Augenhälften ein zunächst schmaler, brauner Fortsatz von unten her auftaucht, dessen aufwärts gerichtete Spitze rasch nach oben fortschreitet, während seine unteren Teile sich nach beiden Seiten hin ausbreiten, so daß nach wenigen Sekunden etwa das folgende Bild sichtbar ist (Abb. 4). In den nächsten



Abb. 4.

Sekunden dehnt sich die Bräunung nach oben hin derart aus, daß beim Blicke gerade von vorn der Hintergrund jetzt gleichmäßig braun erscheint; dreht man aber die Libelle um eine durch beide Hauptaugen gelegte wagerechte Achse so, daß der oberste Teil des Ocellhintergrundes durch die Linse sichtbar wird, so erscheint dieser zunächst noch weiß, wird aber unter der Wirkung des jetzt auf ihn fallenden Lichtes gleichfalls braun, doch weniger rasch und weniger dunkel braun als die untere, für gewöhnlich dem Himmel zugekehrte Hälfte. Nach kaum einer Minute — im allgemeinen um so rascher, je frischer das Tier ist — erscheint der ganze Hintergrund bis oben hin fast gleichmäßig gelbbraun bis dunkelbraun. Hält man nun das Tier nur eine halbe Minute dunkel, so erscheint der Hintergrund wieder rein weiß, beginnt aber an der Sonne sofort wieder sich in der geschilderten Weise zu bräunen. Diese extremen Unterschiede im Aussehen des Hintergrundes entwickeln sich also im allgemeinen im Verlaufe von etwa einer halben bis einer Minute. Deutliche Zunahme von Grad und Ausdehnung der Bräunung nimmt man aber schon in den ersten Sekunden der Besonnung wahr, und es genügt der Übergang von der Sonne in ein helles, aber nicht direkt besonntes Zimmer, um sofort deutlichen Rückgang der Bräunung herbeizuführen. Andererseits erfolgt letztere keineswegs nur bei Besonnung des Auges, sondern auch, wenngleich in geringerem Umfange, bei Übergang vom Dunklen in gewöhnliches diffuses Tageslicht.

Bei den Seitenocellen ist die unter dem Einflusse des Lichtes erfolgende Bräunung des Hintergrundes im allgemeinen eine ähnliche, beginnt auch hier von unten her, aber mehr gleichmäßig, und zeigt nicht den Fortsatz in der Mitte. Sie geht in jedem der drei Ocelle unabhängig von jener in den beiden anderen vor sich: Hält man die Libelle so, daß vorwiegend nur ein Ocell besonnt ist, so ist bald nur an diesem der Hintergrund stärker braun, während die beiden anderen, nicht direkt besonnten noch ziemlich rein weiß erscheinen.

Die verschiedenen bisher von mir untersuchten Arten (*Calopteryx virgo*, *Aeschna grandis*, *Libellula depressa*) zeigten hinsichtlich der Schnelligkeit der geschilderten Veränderungen und der Farbe des Braun zwar kleine Verschiedenheiten, im wesentlichen aber war der Vorgang bei allen ein ähnlicher. —

Diese überraschenden Befunde ermöglichen uns, in Zusammenhang mit den Ergebnissen der dioptrischen Analyse (siehe Abschnitt I), die Frage nach der Bedeutung der Ocelle aus neuen Gesichtspunkten zu erörtern. Wesentlich erscheint vor allem die Schnelligkeit und der erstaunliche Umfang der Anpassung an verschiedene Lichtstärken. Die große Linse, ihre starke Fluorescenz, das Tapetum und die ausgiebige Rückwanderung des Pigmentes bei abnehmender Beleuchtung gestatten eine besonders vollkommene Ausnutzung geringer Lichtstärken. Vielleicht gehören hierher auch kleine, rechteckige weiße Platten, die bei manchen Arten, z. B. *Calopteryx*, nach unten an die Ocelle grenzen (siehe Abb. 1) und vermöge ihrer Anordnung geeignet scheinen, schräg von oben und den Seiten kommendes Licht in das Ocell zurückzuwerfen. Man könnte danach zunächst geneigt sein, sich der Annahme anzuschließen, die Ocelle seien einfach Organe des „Dämmerungssehens“; eingehendere Betrachtung lehrt aber, daß gerade das Wesentliche ihrer Funktion damit nicht bezeichnet wäre. Die geringe Sehschärfe infolge der mangelhaften dioptrischen Verhältnisse und der relativen Größe der nervösen Elemente besteht bei herabgesetzter Beleuchtung ebenso wie bei hoher und gestattet dort wie hier im wesentlichen nur die Wahrnehmung diffuser Helligkeit; ja, eher wären noch relativ etwas bessere dioptrische Verhältnisse im Hellen, bei vorgewandertem Pigment denkbar, da dann ähnlich, wenn auch in geringerem Umfange, wie solches für die Fisch- und Amphibiennetzhaut bei innenständigem Pigment anzunehmen ist, durch Einscheidung der einzelnen optischen Empfänger eine gewisse Isolierung der Lichtreize und damit Erhöhung der Schärfe des „Netzhautbildes“ denkbar wäre (sofern von einem solchen im Ocell die Rede sein kann).

Die wesentliche Aufgabe der Libellenocelle besteht vielmehr offenbar in der sofortigen Wahrnehmung kleiner Änderungen der allgemeinen Belichtungsstärke; bei dem raschen Fluge unserer Tiere ist dazu möglichst rasche Anpassung an jede neue Lichtstärke erforderlich. So erklärt sich auch, daß die Ocelle vorwiegend bei fliegenden Insekten zur Entwicklung gekommen sind. Man hat bei einschlägigen Erwägungen, wie mir scheint, nicht immer den Verschiedenheiten der Bedingungen des Sehens bei verschiedenen Lebewesen genügend Rechnung getragen. Der relativ langsam sich bewegende Mensch kommt unter natürlichen Verhältnissen kaum jemals in die Lage, sich so raschen und starken Wechseln der Allgemeinbelichtung anpassen zu müssen, wie es bei der rasch fliegenden Libelle häufig der Fall ist, und diese kommt infolge ihrer Kleinheit beim Fluge leicht, z. B. im hohen Schilfe, dichten Gebüsch usw., noch an viel schwächer belichtete Stellen, als es bei uns im allgemeinen der Fall ist. Wenn man schreibt, Libellen und Fliegen „brauchen im Halbdunkel gar nicht zu sehen“, so setzt man voraus,

daß das, was für uns halbdunkel ist, auch für die Libellen „halbdunkel“ sein müsse; das braucht aber nicht notwendig der Fall zu sein: Wenn wir aus der hellen Sonne in den Schatten eines Gebüsches treten, erweitert sich unsere Pupille augenblicklich, und wenn ihr Durchmesser sich z. B. von 2 auf 4 mm vergrößert, wird dadurch allein schon das Netzhautbild 4 mal lichtstärker, als es ohne die Pupillenerweiterung wäre. Wenn dem Facettenauge der Libelle eine dieser pupillaren entsprechende Anpassung fehlt, wird das Netzhautbild hier selbst dann nur den 4. Teil so lichtstark sein als bei uns, wenn beide vorher gleich lichtstark waren. Vieles spricht aber dafür, daß in den Facettenaugen, insbesondere jenen mit so kleinen Facetten, die große Schärfe des Netzhautbildes nur auf Kosten seiner Lichtstärke erreicht wird (s. o.), und es ist also wohl denkbar, daß die Libelle zwar im hellen Sonnenschein mit ihren Facettenaugen genügend lichtstarke Netzhautbilder erhält, um im eiligen Fluge kleine Fliegen zu haschen, daß aber schon eine Verminderung dieser Lichtstärke, wie sie der Übergang in den Schatten von Gebüsch und Wald bringt, genügendes Fungieren der Facettenaugen erschwert oder unmöglich macht; hier ist dann von großer Bedeutung, daß sofort ein Organ vorhanden ist, das ihr zwar kein deutliches Bild der Umgebung gibt, aber anzeigt, in welcher Richtung sie zu fliegen hat, um wieder ins Helle zu kommen, wo infolge der größeren Wärme¹⁾, des Vorhandenseins der vielen den Sonnenschein aufsuchenden kleinen fliegenden Insekten, die ihre Nahrung bilden, und der leichteren Sichtbarkeit dieser die Existenzbedingungen für sie so viel günstiger sind.

Die Anordnung der drei Ocellen nach drei verschiedenen Richtungen erscheint als besonders zweckmäßige Einrichtung, um den Tieren die jeweils hellste Stelle der Umgebung anzuzeigen: denn nur in dem Falle, daß eine Lichtquelle genau über der Libelle sich befindet, werden alle drei angenähert gleich viel Licht erhalten; bei mehr oder weniger seitlich einfallendem Lichte trifft dieses immer vorwiegend eines oder zwei von den drei Ocellen, und auch eine Fluorescenz der Linse infolge tangential auffallender Strahlen kann sich vorwiegend immer nur an einem oder zweien von den drei Ocellen geltend machen. Bei Vorhandensein von nur zwei Ocellen kann eher einmal der Fall eintreten, daß z. B. infolge tangentialen Einfalls der Strahlen von vorn oder rückwärts die wahrgenommenen Helligkeiten beiderseits gleich sind und das Tier infolgedessen vorübergehend unsicher sein kann, nach welcher Richtung es

¹⁾ Daß die Libellen nur an sonnigen Tagen fliegen, ist bekannt, hierbei kommt wohl nicht nur die Helligkeit, sondern auch die Wärme in Betracht: an wolkenlosen Herbsttagen, an welchen z. B. Hummeln schon um 8 Uhr früh in großer Zahl trotz empfindlicher Kühle flogen, kamen die Libellen regelmäßig erst gegen 11 Uhr oder noch später in größeren Mengen zu dem Teich, wo ich sie zu beobachten pflegte. Wie groß ihre Sehschärfe sein muß, zeigt die Sicherheit, mit der sie kleine Insekten aus meterweiter Entfernung wahrnehmen und in schnellem Fluge erbeuten.

zu fliegen hat. (Bei manchen Schmetterlingen, z. B. Noctuiden [*Plusia gamma*] und Geradflüglern, z. B. *Gryllotalpa*, sind nur zwei Ocelle vorhanden. Diese sehen hier fast gerade nach beiden Seiten, bei *Plusia* finden sie sich dicht über dem Hauptauge, und sie sind hier durch den ganzen stark behaarten Kopf, dort durch eine hohe mediane Leiste voneinander getrennt.)

Wie wir uns die Verschiedenheit der Funktionen von Hauptauge und Ocell nach dem Gesagten etwa vorzustellen haben, pflege ich durch folgenden Versuch zu zeigen: In einen mattschwarzen Karton bohre man mit einer feinen Nadel ein möglichst kleines Loch und halte den Karton so vor das eine, z. B. rechte Auge, daß dieses nur durch das Loch Licht von der Umgebung erhält. Vor das andere, linke Auge bringe man ein Mattglas oder etwa ein Stück Pauspapier, wiederum so¹⁾, daß nur das an der matten Fläche zerstreute Licht ins Auge gelangen kann. Befindet man sich im Hellen, so nimmt das linke Auge nur einen verwaschenen hellen Schein wahr, das rechte sieht durch das feine Loch die Umgebung zwar nicht sehr hell, aber bis in Einzelheiten sehr deutlich und infolge der kleinen Zerstreuungskreise ferne und nahe Gegenstände auch bei Ausschluß akkommodativer Änderungen selbst dann scharf, wenn es ohne diese Blende z. B. infolge von Kurzsichtigkeit die fernen, oder infolge von Übersichtigkeit die nahen Gegenstände nicht deutlich zu sehen vermag; bekanntlich bedient man sich ja eines solchen Hilfsmittels sogar als einer Art Lupe: kleinste Druckschrift, die nur aus größerer Entfernung scharf abgebildet wird, aber dann infolge des kleinen Netzhautbildes nicht zu entziffern wäre, kann man nach Vorsetzen der Blende dem Auge bis auf 2—3 Zentimeter nähern, ohne daß sie merklich verwaschen erscheint; sie ist dann infolge der großen Netzhautbilder bequem lesbar, solange die Lichtstärke groß genug bleibt. Ähnliches dürfte für das Facettenauge der Taginsekten gelten und das Fehlen besonderer akkommodativer Einrichtungen in diesem ist danach leicht verständlich.

Man kann sich also in sehr heller Umgebung mit Hilfe der am rechten Auge durch das feine Loch gesehenen Bilder bequem orientieren, der verwaschene Schein am linken tritt im Wettstreite mit den scharfen Konturen der ersten ganz zurück. Als störend empfindet man nur das kleine Gesichtsfeld bei letzterem, im Insektenauge fällt dieser Umstand aber infolge der großen Zahl der auf einer Kugeloberfläche angeordneten Facetten weg.

Sobald man nun aber in eine nur um ein Unbedeutendes weniger lichtstarke Umgebung kommt, werden die Netzhautbilder des rechten

¹⁾ Am bequemsten ist es, die beiden Blenden etwa in einem Automobilbrillengestell anzubringen, wobei der Ausschluß störenden falschen Lichtes leicht zu erreichen ist.

Auges leicht so lichtschwach, daß man sich nicht mehr orientieren kann und bei weiterer allmählicher Abnahme der allgemeinen Lichtstärke sich bald hilflos, ja fast blind fühlt. Man stellt derartige Versuche am besten mit verschiedenen großen Löchern in der schwarzen Blende in der Weise an, daß man zuerst im Freien oder in einem sonnigen Zimmer beobachtet und letzteres etwa durch Schließen des Ladens allmählich ein wenig verdunkelt: je feiner das Loch in der Blende ist, um so früher tritt dann der Augenblick ein, wo das rechte Auge versagt. Das linke, mit dem Mattglase versehene nimmt auch bei viel weiter vorgeschrittener Verdunkelung des Raumes noch einen verhältnismäßig auffallend hellen Schein wahr, der zwar nicht ermöglicht, Gegenstände im Raume zu unterscheiden, aber doch jeden Augenblick darüber orientiert, in welcher Richtung man sich zu bewegen hat, um ins Helle zu kommen. Die Unterschiedsempfindlichkeit für ein Nacheinander von Helligkeiten ist, obschon man nur einen verwaschenen Schein wahrnimmt, kaum vermindert, wie man z. B. mit meinem Differential-Pupilloskop leicht feststellen kann. Welches Auge die Führung übernimmt, wird bei gegebener Allgemeinbelichtung wesentlich vom Durchmesser des Loches im Karton, der Durchlässigkeit des Mattglases und dem jeweiligen Adaptationszustande beider Netzhäute abhängen. In ähnlicher Weise wird bei Arthropoden einerseits die Größe der Facetten, also die Lichtstärke des Bildes im Hauptauge, andererseits die Vollkommenheit der physikalischen Einrichtungen zur Verwertung geringer Lichtstärken im Ocell und wieder insbesondere der Adaptationszustand des einen und anderen Auges maßgebend dafür sein, welche Augen die Flugrichtung bestimmen.

Man hat versucht, über die Funktion der Ocelle durch Ausschalten derselben Aufschluß zu erhalten und ging dazu vielfach so vor, daß man sie mit rußgeschwärztem Leim und ähnlichem überzog. Man ist auf diese Weise zu verschiedenen Ergebnissen gekommen; die scheinbaren Widersprüche zwischen den Befunden verschiedener Beobachter werden vielleicht durch folgendes verständlich. Über die Undurchlässigkeit verschiedener „schwarzer“ Massen herrschen, wenn ich nicht irre, zum Teile unzutreffende Vorstellungen: Wenn ich ein 1 mm dickes schwarzes Tuch in geeigneter Weise im Dunkelzimmer vor eine Bogenlampe halte, so bietet das Tuch den Anblick eines Sternenhimmels, da zwischen den einzelnen Stoffteilchen überall noch winzige lichtdurchlässige Lücken bleiben; ähnlich zeigt ein schwarzes Papier, wie es zum Einwickeln lichtempfindlicher photographischer Platten dient, wenn es über einer Metallplatte mit Ausschnitt vor eine kleine Bogenlampe gehalten wird, entsprechend dem Ausschnitte einen gleichmäßigen matten Schein und in diesem hier und da winzige helle Pünktchen. Wenn man chinesische Tusche mit einem Tropfen Wasser anreibt und etwas davon auf einem Objektträger eintrocknen läßt, so gelingt es wohl, eine im durchfallenden Lichte unter dem Mikroskop ganz dunkle Fläche zu erhalten, aber dazu ist erforderlich, daß die Aufschwemmung einen dicken schwarzen Brei bilde, und daß die aufgetragene Schicht beträchtliche Dicke habe; wird die Aufschwemmung ein wenig dünner genommen oder weniger dick aufgetragen, so zeigt der im auffallenden Tageslichte auf dem Objektträger tiefschwarz erscheinende Fleck im durchfallenden Lichte

oft im ganzen einen leicht bräunlichen Schein, und in ihm hier und da feinste helle Pünktchen, gelegentlich auch feine Risse und Sprünge in der getrockneten Masse. Es ist also zwar möglich, mit einer solchen Masse die Ocelle ganz vom Sehen auszuschalten, ich habe mich aber bei einschlägigen Versuchen überzeugt, daß es kaum möglich ist, in jedem einzelnen Falle mit Bestimmtheit zu sagen, ob die aufgetragene Masse überall in genügend dicker Schicht über den Ocellen liegt, ob sich beim Antrocknen nicht kleine Risse gebildet haben usw. Es ist bei aller Vorsicht nicht sicher zu vermeiden, daß einmal, insbesondere z. B. bei stark behaarten Köpfen, ein oder das andere Ocell nicht ganz lichtdicht verdeckt ist; dieses wird dann vermöge seiner ausgiebigen Dunkeladaptation sehr lichtempfindlich werden und entsprechend leicht Helligkeitsempfindungen vermitteln können, während in anderen Fällen mit anderen Lösungen die Ausschaltung vollständiger wird usw. Wenn Tiere mit ausgeschalteten Ocellen bei Versuchen eines Beobachters nach dem Fenster flogen, bei Versuchen eines anderen nicht, so können solche Verschiedenheiten auch noch darauf zurückzuführen sein, daß die Bilder im Facettenauge infolge verschiedener Stärke der Allgemeinbelichtung und verschiedenen Adaptationszustandes beidemale wesentlich verschieden hell waren und dies, nicht aber die Ausschaltung der Ocelle für das Verhalten der Tiere maßgebend war. Dürfen wir uns doch nicht wohl vorstellen, daß lediglich die durch die Ocelle vermittelten Helligkeitsempfindungen die Flugrichtung der Tiere bestimmen; innerhalb eines mehr oder weniger großen Lichtstärken-Bereiches wird, ähnlich wie bei den vorher geschilderten Versuchen an unserem Auge, sowohl das Ocell als auch das Facettenauge auf die Bewegungsrichtung von Einfluß sein können. Diese Erwägungen mögen zeigen, mit welchen Schwierigkeiten man bei Ausschaltversuchen zu rechnen hat und worauf bei solchen besonders zu achten ist.

Die oben mitgeteilten neuen Befunde gelten zunächst nur für das Libellenocell; es ist aber nicht wahrscheinlich, daß nur hier den Ocellen die geschilderte Aufgabe zukommt. Bei anderen Ocellen konnte ich bisher ähnliche Vorgänge wie bei Libellen noch nicht nachweisen; aber einmal ist die Zahl der von mir daraufhin untersuchten Arten noch klein und andererseits sind die Bedingungen für Wahrnehmung der Pigmentwanderung im Libellenocell infolge seiner Größe und des hellen Tapetums besonders günstig. Es wird Aufgabe der Einzelforschung sein, insbesondere Arten mit großen Ocellen in der angegebenen Richtung systematisch zu untersuchen.

Auch für das anatomische Studium ergeben sich aus unseren Beobachtungen neue Gesichtspunkte und Anregungen; ist doch wohl möglich, daß eine Pigmentwanderung, die wir an lebenden Insektenocellen infolge ihrer Kleinheit nicht wahrnehmen können, wenigstens im mikroskopischen Präparat nachweisbar wird. Merkwürdigerweise hat man auch bei histologischer Untersuchung auf Pigmentwanderung bisher nur die Facettenaugen berücksichtigt und an solche im Ocell anscheinend nicht gedacht. Die Frage nach den Bahnen, in welchen das Pigment hier sich bewegt, ob es von hinten durch das Tapetum bzw. zwischen dessen Zellen nach vorn, oder ob es von unten herauf wandert usw., bietet manches Interessante, worauf ich bald zurückzukommen hoffe.

IV. Zusammenfassung.

1. Die dioptrische Analyse des Libellenocells lehrt, daß ein hier etwa entstehendes Netzhautbild sehr viel kleiner sein müßte als c. p. im Menschenauge. Aus der Größe der perzipierenden Elemente im Verhältnis zu jener beim Menschen folgt, daß die „Sehschärfe“ eines solchen Ocells nur ungefähr $\frac{1}{1000}$ von jener des Menschenauges betragen, d. h., daß es im wesentlichen nur Hell und Dunkel unterscheiden kann. Dadurch erledigen sich alle Hypothesen, die von der Annahme ausgehen, die Oelle könnten zur Wahrnehmung von Gegenständen der Umgebung dienen.

2. Es wird der Nachweis erbracht, daß das Libellenocell durch Größe, Wölbung und Fluorescenz der Linse sowie das weiße Tapetum einerseits besonders geeignet zur Ausnutzung geringer Lichtstärken, andererseits aber durch seine überraschend schnelle und ausgiebige Pigmentwanderung der Anpassung an verschiedene, auch sehr hohe Lichtstärken und insbesondere an raschen Belichtungswechsel bei sehr verschiedenen absoluten Lichtstärken in großem Umfange fähig ist.

3. Diese rasche Reaktion auf kleine Lichtstärkenänderungen weist daraufhin, daß die wesentliche Aufgabe des Ocells hier eben in der Wahrnehmung kleiner Änderungen der allgemeinen Beleuchtung beruht, wodurch, im Zusammenhang mit der eigentümlichen Anordnung der Oelle, dem Tiere die Auffindung einer besonders lichtstarken, seinen Lebensgewohnheiten gemäßen Umgebung wesentlich erleichtert wird.

Literaturverzeichnis.

1. Forel, Das Sinnesleben der Insekten. München 1910. Reinhardt.
2. Ew. Hering, Grundzüge der Lehre vom Lichtsinn. Handbuch von Gräfe-Sämisch.
3. Hess, Über Fluorescenz an den Augen von Insekten und Krebsen. Dieses Archiv **137**. 1911.
4. Ders., Beiträge zur Kenntnis des Tapetum lucidum im Säugerauge. Archiv f. vgl. Ophthalm. **2**. Nr. 1. 1911.
5. Ders., Beiträge zur Kenntnis regionärer Verschiedenheiten der Netzhaut und des Pigmentepithels in der Wirbeltierreihe. Archiv f. vgl. Ophthalm. **1**. Nr. 4, 1911.
6. Ders., Vergleichende Physiologie des Gesichtssinnes. Jena 1912.
7. Ders., Über Lichtreaktionen bei Raupen und die Lehre von den tierischen Tropismen. Dieses Archiv **177**. 1919.
8. Hesse, Von den Arthropodenaugen. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie **70**. 1901.
9. Ders., Das Sehen der niederen Tiere. Jena 1908. Fischer.
10. Link, Die Stirn-
augen der hemimetabolen Insekten. Zool. Jahrb. Anat. Abt. **27**. 1909.
11. Ders., Über die Stirn-
augen der Neuropteren und Lepidopteren. Ebenda.
12. Demoll und Scheuring, Die Bedeutung der Ocellen der Insekten. Zool. Jahrb. Abt. f. Physiol. **31**. 1912.

Die kolloidchemische Bedeutung des physiologischen Ionen- antagonismus und der äquilibrierten Salzlösungen.

Von
S. M. Neuschlosz.

(Mitteilung aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Dezember 1919.)

Einleitung.

Seit der ersten Entdeckung des physiologischen Ionenantagonismus durch Sydney Ringer¹⁾, namentlich aber seit der eingehenden Bearbeitung dieses Gebietes durch Jacques Loeb²⁾, hat es an Versuchen, die antagonistische Wirkung von Ionen auf physikochemischer Grundlage zu erklären, niemals gefehlt. Die prinzipielle Frage aber, nämlich ob eine irgendwie geartete, aber gleichsinnige Einzelwirkung zweier Salze bei Kombination sich auch am nicht lebenden Substrat gänzlich aufzuheben vermag, ist bis heute noch immer nicht im positiven Sinne beantwortet worden. Die klassischen Versuche Loeb's³⁾, an Funduluseiern, W. Ostwald's⁴⁾ an Gammarus oder die Osterhouts⁵⁾ an Pflanzen stehen noch immer ohne Analogon in der physikalischen Chemie. Gewisse, als Ausdruck eines Ionenantagonismus angesehene Erscheinungen sind zwar im Laufe der Zeit von Mehreren bei der Elektrolytfällung von Kolloiden beobachtet worden, doch ist meines Erachtens auf diesem Gebiete noch nichts bekannt, das eine Erklärung der genannten Versuche als Kolloidphänomen ermöglichen würde.

Die ersten, die einen gewissen Grad von Antagonismus oder richtiger gesagt, einen völligen Synergismus bei der Fällung von Kolloiden durch Elektrolytgemische beobachtet haben, scheinen Linder und Picton⁶⁾ gewesen zu sein. Aus ihren Versuchen geht hervor, daß

¹⁾ S. Ringer, Journ. of Physiol. **4**. 1883; **7**. 1886; **18**. 1895.

²⁾ J. Loeb: Die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906. — Über physiologische Ionenwirkungen. In Oppenheimers Handbuch der Biochemie **2**, 1. 1910. — Ferner: Biochem. Zeitschr. **27**, **28**. 1910; **31**, **32**, **33**, **36**. 1911; **39**, **43**, **47**. 1912.

³⁾ J. Loeb, a. a. O.

⁴⁾ W. Ostwald, Archiv f. d. ges. Physiol. **106**. 1905.

⁵⁾ Osterhout, Journ. of biol. Chemistry **1**. 1905.

⁶⁾ Linder und Picton, Journ. Chem. Soc. **67**. 1895.

während zwei gleichwertige Kationen sich in ihrer fällenden Wirkung auf ein negatives Arsensulfidsol einfach additiv verhalten, bei der Kombination von einwertigen und zweiwertigen Kationen keine einfache Addition eintritt, sondern um eine vollkommene Fällung herbeizuführen, von dem einen Kation größere Mengen nötig sind, als man unter der Voraussetzung einer Addition meinen würde. Ob diese Erscheinung als Ionenantagonismus angesprochen werden kann, wie das z. B. Höber¹⁾ tut, mag dahingestellt bleiben, von einer gänzlichen Aufhebung der Wirkung eines Kations durch das andere, wie das in den Versuchen von Loeb der Fall ist, kann hier bestimmt nicht die Rede sein. Zu den gleichen Resultaten, wie die von Linder und Picton, führten auch die Versuche von Höber und Gordon²⁾. Auch Pauli³⁾ meint bei seinen Studien über Elektrolytfällung an Eiweiß einen gewissen Grad von Antagonismus zwischen der Wirkung der Alkali- und Erdalkalisalze gefunden zu haben. Es läßt sich aber meines Erachtens bei der unübersichtlichen Art, auf welche Pauli seine Versuchszahlen wiedergibt, schwer beurteilen, ob in einem gewissen Falle ein Antagonismus besteht oder nicht; das eine scheint mir aber unzweifelhaft, daß eine gänzliche Aufhebung der fällenden Wirkung eines Salzes durch ein zweites, welches allein auch fällend wirkt — also eine Analogie zu den Versuchen am lebenden Substrat —, aus den Paulischen Versuchen sicherlich nicht hervorgeht.

Dasselbe läßt sich auch von dem von Koch⁴⁾ beobachteten Ionenantagonismus bei der Elektrolytfällung von Lecithin sagen. All' diese Beobachtungen haben ferner das eine gemeinsam, daß sie einen etwaigen Antagonismus immer nur zwischen Kationen von verschiedener Valenz aufweisen, während die gleichwertigen sich in ihren Wirkungen stets nur additiv verhalten. Schon allein diese Tatsache macht sie ungeeignet zur Erklärung der erwähnten Lebenserscheinungen, da ja bei diesen Antagonismen vielfach auch zwischen gleichwertigen Kationen (wie z. B. K^+ und Na^+ , Ca^{2+} und Mg^{2+}) bestehen.

Neuerdings hat nun Lenk⁵⁾ eine größere Arbeit über die „Bedeutung der Elektrolyte für Quellungsprozesse“ veröffentlicht, in welcher er sich auch eingehend mit den antagonistischen Ionenwirkungen beschäftigt. Sein Resümee lautet dahin, daß es ihm gelungen sei „das unerklärliche, das der antagonistischen Ionenwirkung bis nun anhaftete, auf einfache Quellungsvorgänge zurückzuführen“. Wenn wir aber seine Versuchsergebnisse etwas genauer

¹⁾ Höber, Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe. IV. Auflage. Leipzig 1914.

²⁾ Höber und Gordon, Hofmeisters Beiträge 5. 1904.

³⁾ Pauli, Ibidem 3. 1903 und 5. 1904.

⁴⁾ Koch, Zeitschr. f. physiol. Chemie 37. 1902.

⁵⁾ Lenk, Biochem. Zeitschr. 73. 1916.

betrachten, so erscheint diese Behauptung nur wenig gerechtfertigt. Wie bekannt, handelt es sich bei der Erscheinung des physiologischen Ionenantagonismus um die gegenseitige vollkommene Aufhebung der giftigen Salzwirkungen. Eine äquilibrierte Salzlösung hat bei Lebewesen, die sich dem osmotischen Drucke gegenüber indifferent verhalten, dieselbe Wirkung, wie destilliertes Wasser¹⁾: die Salze beeinflussen ihre Wirkung gegenseitig so, daß das Ergebnis so ausfällt, als ob in der Lösung gar keine Salze vorhanden wären. Um zu dieser Erscheinung ein physikochemisches Analogon zu bieten, müßte die Quellung in gewissen Elektrolytkombinationen so ausfallen, wie im destillierten Wasser, jedenfalls aber so, wie sie durch einzelne Elektrolyte auf keine Weise herbeigeführt werden kann. Hiervon merkt man in den Versuchsergebnissen Lenks aber keine Spur, vielmehr verläuft die Quellungskurve in den kombinierten Salzlösungen zwischen den Kurven der einzelnen Salze, was ja Lenk selbst konstatiert. Das ist aber kein Ionenantagonismus in dem Sinne des Wortes, wie wir ihn in der Physiologie gebrauchen. Das einzige, was sich aus den Versuchen Lenks demnach folgern läßt, ist bloß, daß die Beeinflussung der Quellung von Gelatine durch Elektrolytkombinationen nicht auf einfache Summierung der Wirkung der einzelnen Elektrolyte beruht, sondern einen bei weitem komplizierteren Vorgang darstellt — eine Tatsache, die ein vollkommenes Gegenstück zur Arsensulfidsoßfällung in den Versuchen Linders und Pictons ist —, aber ebensowenig, wie diese als eine physikochemische Erklärung des physiologischen Ionenantagonismus angesehen werden kann.

Es sei an dieser Stelle noch die Theorie des physiologischen Ionenantagonismus kurz besprochen, welche Loeb²⁾ selbst zur Erklärung seiner Befunde, aufgestellt hat. Nach dieser Theorie besteht die antagonistische Wirkung der Kationen darin, daß sie in den richtigen Mengenverhältnissen angewandt, die Oberflächenlamelle der Zellen für die einzelnen Kationen undurchgängig machen (gerben), während dieselbe in der einfachen Lösung eines Elektrolytes für das letztere permeabel wird. Die in das Zellinnere eindringenden Ionen würden dann die Vergiftungserscheinungen verursachen. Ob die Annahme des Eindringens der Salze in das Innere der Zelle für die Erklärung der Vergiftungserscheinungen unbedingt erforderlich sei, ist nach den Beobachtungen Warburgs³⁾ über die Aktivität der Zellmembran zumindest fraglich, wie dem aber auch immer sei, ist auch nach der Loeb'schen

¹⁾ Siehe z. B. Osterhout, a. a. O.

²⁾ J. Loeb, Die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906. — Ferner: Biochem. Zeitschr. **36**. 1911 und **47**. 1912.

³⁾ Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **57**. 1908; **60**. 1909; **66**. 1910; **70**. 1911.

Theorie der Kolloidzustand der Oberflächenlamelle für die Permeabilität und demnach für die Giftwirkung der Salze verantwortlich und auch um diese Auffassung zu rechtfertigen, erscheint das Auffinden eines Ionenantagonismus an unbelebten Kolloiden wünschenswert zu sein. Nach Loeb's¹⁾ Ansicht müssen aber das Substrat des Antagonismus die Eiweißkörper der Zellmembran darstellen, weil eine Gegenwirkung zwischen Säuren und Salzen — nach Loeb — bis jetzt nur an diesen beobachtet worden ist²⁾.

Als Voraussetzung ihrer physiologischen Wirkung wird demnach von Loeb und auch von T. B. Robertson³⁾ eine chemische Verbindung zwischen den Ionen der Elektrolyte und den Proteinen angenommen, so daß die reinen Salzlösungen eine Störung des Ionen-gleichgewichtes bei den Ionenproteiden verursachen und als Folge dessen giftig wirken würden.

Es ist nun meines Erachtens keineswegs bewiesen, daß die physiologischen Wirkungen der Ionen lediglich auf ihre Beziehungen zu den Proteinen beruhen, und daß diese Beziehungen rein chemischer Natur sein müssen, wie es die Theorie von Loeb und Robertson erfordert. Es ist sogar nach den Untersuchungen über die Beziehungen zwischen physikochemischen und physiologischen Ionenwirkungen wahrscheinlich geworden, daß die letzteren als kolloidchemische Erscheinungen anzusehen sind, bei denen es hauptsächlich auf den kolloidalen Lösungszustand des Substrates und nur wenig auf seine rein chemische Struktur ankommt⁴⁾. Daß z. B. eine antagonistische Beeinflussung des Lösungszustandes zwischen Säuren und Salzen, wie sie Loeb⁵⁾ charakteristisch für Eiweiß hervorhebt, auch bei nicht eiweißartigen Kolloiden auftritt, haben Handovsky und Wagner⁶⁾ an Lecithin gezeigt⁷⁾.

Auch Szücs⁸⁾ hält es für wahrscheinlich, daß die Ionen der Elektrolyte eine chemische Verbindung mit gewissen Stoffen der Zellmembran

¹⁾ J. Loeb, *Biochem. Zeitschr.* **47**. 1913.

²⁾ Siehe z. B. die von Loeb zitierte Arbeit von Prokter, *Kolloidchem. Beihefte* **2**. 1908.

³⁾ T. B. Robertson, *Ergebnisse der Physiol.* **10**. 1910; *Physik. Chemie der Proteine*. Dresden 1912.

⁴⁾ Höber, *Hofmeisters Beiträge* **11**. 1907; *Biochem. Zeitschr.* **14**. 1907. — Ferner: Lillie, *Amer. Journ. of Physiol.* **24**. 1909 und **26**. 1910.

⁵⁾ Loeb, a. a. O.

⁶⁾ Handovsky und Wagner, *Biochem. Zeitschr.* **31**. 1912.

⁷⁾ In einer neueren Arbeit, deren Original mir leider nicht zugänglich ist, scheint Loeb diese Theorie des physiologischen Ionenantagonismus verlassen zu haben und vertritt — soweit ich es aus dem Referate zu entnehmen vermag — die Anschauung, daß die sich antagonisierenden Ionen sich gegenseitig von der Oberfläche der Zellmembran verdrängen. Diese Anschauung steht in guter Übereinstimmung mit den hier zu besprechenden Befunden (zitiert nach *Zentralbl. f. Biochem. und Biophysik* **19**, Ref. Nr. 1560. 1918).

⁸⁾ Szücs, *Jahrb. f. wissensch. Botanik* **52**. 1912.

eingehen müssen, um wirksam zu sein. Er hat für den Fall des Antagonismus zwischen Cu^{++} und Al^{+++} chemisch nachweisen können, daß das Al^{+++} das Eindringen des Cu^{++} in die Zellen verhindert. Seine Versuche sagen aber gar nichts über die Frage, ob es chemische oder physikalische Verbindungen mit den Zellsubstanzen sind, aus denen sich die Ionen gegenseitig verdrängen.

Im nachfolgenden habe ich nun den Nachweis zu erbringen versucht, daß es möglich ist, den physiologischen Ionenantagonismus auf eine vollkommeneren Weise auf kolloidchemische Vorgänge zurückzuführen, als es bis jetzt der Fall war. Als Substrat zu diesen Untersuchungen habe ich keinen Eiweißstoff, sondern ein Lipoid, namentlich Lecithin gewählt. Bei dieser Wahl hat mich der Gedanke geführt, daß es nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse als in hohem Maße wahrscheinlich anzusehen ist, daß für eine große Anzahl physiologischer Erscheinungen an der Zelle den Lipoiden eine hervorragende Bedeutung zukommt und daß, wenn die Overtonsche Lipoidtheorie, die im wesentlichen mit der Supposition einer makroheterogenen Lipoidmembran gleichbedeutend ist, nach den Forschungsergebnissen der letzten Jahre kaum mehr in ihrer Gänze aufrecht zu halten ist, so läßt sich die ausschlaggebende Rolle, welche die Lipoidstoffe in der Kolloidstruktur der Zelle, namentlich aber in der der Oberflächenlamelle innehaben, kaum bezweifeln. Es war demnach zu erwarten, daß für die physikalisch-chemische Deutung des Ionenantagonismus aus den kolloidchemischen Zustandsänderungen der Lipoiden in Gegenwart von Elektrolytkombinationen bei Anwendung einer entsprechend empfindlichen Methodik manche Anhaltspunkte zu gewinnen sein werden.

Über die physikochemische Wirkung von Elektrolyten auf Lecithin liegen bis jetzt die Arbeiten von W. Koch¹⁾, Porges und Neubauer²⁾, Handovsky und Wagner³⁾ vor. Von diesen Autoren haben die ersteren die fallende Wirkung von Säuren und Salzen auf Lecithinsole studiert, während Handovsky und Wagner die Wirkung verschiedener Stoffe auf die Viscosität der Lecithinlösung untersuchten. Von der Kochschen Arbeit habe ich bereits früher erwähnt, daß in derselben ein gewisser Grad von Antagonismus zwischen Ionen verschiedener Valenz festgestellt worden ist, welcher aber von Porges und Neubauer nicht bestätigt werden konnte: diese Autoren fanden vielmehr, daß Salze in ihrer fallenden Wirkung auf Lecithin sich mit der einzigen Ausnahme der in ganz hohen Konzentrationen verwendeten — ganz einfach additiv verhielten. Nun scheint mir aber die von den genannten Forschern verwendete Methodik zur Entscheidung solcher Fragen nur wenig geeignet. Die makroskopisch sichtbare Fällung zeigt erst einen recht hohen Grad von Dispersitätsherabsetzung an und gestattet keinen Einblick in den Gang der Entmischung, welche die Elektrolyte vor und nach der Fällungszone verursachen. Der Dispersitätsgrad eines Lecithinsoles kann sich in recht weiten

¹⁾ W. Koch, a. a. O.

²⁾ Porges und Neubauer, Biochem. Zeitschr. 7. 1907.

³⁾ Handovsky und Wagner, a. a. O.

Grenzen verschieben, ohne daß eine makroskopisch sichtbare Fällung auftritt, und was innerhalb dieser Grenzen vorgeht, darüber läßt sich mit der Methodik Porges und Neubauers nichts feststellen. Es hätten sich demnach die Salze in diesen Grenzen auch antagonistisch verhalten können, ohne daß das Porges und Neuba uer zu konstatieren imstande gewesen wären. Daß dies auch tatsächlich der Fall ist, konnte ich in den später zu besprechenden Versuchen zeigen. Die Methodik Handvovskys und Wagners: Die Messung der Viscosität in Lecithin-solen entspricht diesen Forderungen schon eher und es ist den Genannten auch gelungen einen Antagonismus zwischen Säuren und Salzen aufzudecken. Einen Antagonismus zwischen neutralen Elektrolyten haben sie nicht gesucht.

Als ein womöglich noch genauerer Indicator des Lösungszustandes eines Sols, als die innere Reibung, gilt die Oberflächenspannung desselben. Je größer die Dispersität einer kolloidalen Lösung ist, um so mehr nimmt sie die Eigenschaften einer wahren Solution an und um so mehr weicht ihre Oberflächenspannung von der des Wassers ab, je geringer ihre Dispersität, um so mehr ähnelt sie einer Suspension und um so mehr nähert sich ihre Oberflächenspannung der des Wassers. Die Oberflächenspannung ist demnach ein feiner Indicator des Dispersionsgrades eines Sols und ihre Bestimmung eignet sich daher als Methodik zum Studium der Salzwirkungen.

Versuchs-anordnung.

Zur Bestimmung der Oberflächenspannung meiner Lecithinlösungen verwendete ich ein Stalagmometer nach Traube¹⁾ von der Firma Lautenschläger in Berlin, deren Tropfenzahl für destilliertes Wasser 36,5 betrug. Die benützte 2proz. Lecithinlösung wurde aus einem Lecithinpräparate aus Eiern der Firma Poulenc Frères-Paris, welches zufälligerweise in größeren Mengen im Institut vorrätig war, auf die von Porges und Neuba uer beschriebene Weise hergestellt. 5 ccm dieser Lösung wurden dann in einem Reagenzglas mit der gleichen Menge der entsprechenden Salzlösung versetzt, so daß die Versuchszahlen sich auf 1proz. Lecithin beziehen.

Die Herstellung der Salzlösungen geschah folgendermaßen: Die einzelnen Salze wurden zu zweifach molarer Konzentration gelöst. Die einfachen Salzlösungen wurden aus diesen Stammlösungen stets mit der gleichen Mengen Wasser auf 1, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$ usw. molare Konzentration verdünnt, welche dann mit der Lecithinlösung wiederum auf das doppelte Volum verdünnt wurde. Bei den Salzkombinationen wurde jedesmal durch das in gewissem Verhältnisse durchgeführte Vermischen der Stammlösungen, Lösungen mit wechselnder relativer Salzkonzentration, aber ständiger Gesamtkonzentration (2 m) hergestellt. Diese Mischungen wurden dann auf dieselbe Weise auf die $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$ usw. verdünnt, wie die einfachen Salzlösungen. Auf diese Art entstanden stets Lösungsreihen mit konstanter relativer Salzkonzentration (z. B. 1 NaCl; $\frac{1}{10}$ -CaCl₂) und abnehmendem Gesamtgehalt an Salzen. In den Tabellen bedeuten die am Kopfe der Versuchsreihen stehende Mengen die relativen Konzentrationen der einzelnen Salze, die in den ersten Kolonnen angegebenen Mengen die absolute Gesamtkonzentration jeder einzelnen Lösung. Die zweiten Kolonnen enthalten die mit dem Stalagmometer bestimmten Tropfzahlen der betreffenden Lösungen (z), die dritten Kolonnen die auf Wasser bezogene relative Oberflächenspannung (γ) nach der Formel²⁾:

$$\gamma = 100 \cdot \frac{S \cdot z''}{z_e}$$

¹⁾ Traube, Kapillaranalyse. Abderhaldens Handbuch der Biochem. Arbeitsmeth. 5, 2. Berlin und Wien 1912.

²⁾ Traube, a. a. O.

wobei γ die Oberflächenspannung, S das spezifische Gewicht der Lecithinlösung (0,988), z_w die Tropfenzahl für Wasser (36,5), z_e die der Lecithinlösung bedeutet.

Die Kurven sind so gezeichnet, daß die Gesamtsalzkonzentration der Lösungen auf die Abszisse, die dazugehörige Oberflächenspannung der Lecithinlösung auf die Ordinate aufgetragen ist. Die Tropfenzahl des reinen wässrigen 1 proz. Lecithinsols betrug: **47,5**, entsprechend einer Oberflächenspannung von **75,9**.

Die Versuchsreihen.

In diesem Abschnitte sollen die einzelnen Versuchsreihen mit den allernotwendigsten Erläuterungen kurz besprochen werden, während die eingehende Würdigung der Befunde für später gelassen werden soll.

Es wurden Versuche mit den Kombinationen folgender Kationen ausgeführt: einwertige: Na', K', zweiwertige: Ca'', Mg'', dreiwertige: Al'''. Um die Wirkung der Anionen aus den Betrachtungen ausschließen zu können, wurden sämtliche Kationen in Form ihrer Chloride verwendet. Die Tab. I und die Kurventafel I enthalten die Oberflächenspannungen des Lecithinsols in den einfachen Lösungen von verschiedener Konzentration dieser Salze.

Tabelle I. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in den Lösungen der einzelnen Salze.

Salz Konzentra- tion	NaCl		KCl		CaCl ₂		MgCl ₂		AlCl ₃	
	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ
1 m	40,1	90,3	42,9	84,0	42,7	84,4	41,6	86,6	43,1	83,6
$\frac{1}{2}$ m	39,7	90,7	41,2	87,5	41,5	86,9	41,2	87,5	42,0	85,8
$\frac{1}{4}$ m	38,8	92,9	40,1	90,0	40,1	90,3	40,3	89,4	41,2	87,5
$\frac{1}{8}$ m	38,1	94,5	38,7	93,2	39,0	92,4	39,3	91,7	40,2	89,6
$\frac{1}{16}$ m	38,8	92,9	40,0	90,3	38,0	94,8	38,4	93,9	39,0	92,4
$\frac{1}{32}$ m	41,2	87,6	41,9	86,0	40,2	89,7	39,1	92,2	37,4	96,4
$\frac{1}{64}$ m	43,2	83,6	43,1	83,6	41,8	86,3	41,4	87,1	39,1	92,2
$\frac{1}{128}$ m	45,0	80,1	45,4	79,4	43,3	83,2	42,5	84,8	40,0	90,1
$\frac{1}{256}$ m	—	—	—	—	44,7	80,6	—	—	40,9	88,1
$\frac{1}{512}$ m	—	—	—	—	46,1	78,3	—	—	42,2	85,4

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß ein prinzipieller Unterschied zwischen den Wirkungsweisen der einzelnen Salze nicht feststellbar ist. Sämtliche Salze erhöhen die Oberflächenspannung des Lecithinsols bereits in recht kleinen Konzentrationen merklich. Die Oberflächenspannung durchläuft dann bei stetiger Erhöhung der Salzkonzentration jedesmal ein Maximum, welches sich je nach der Wertigkeit des verwendeten Kations bei $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$ oder $\frac{1}{32}$ m Konzentration befindet. Wir finden also auch hier die Schulzesche¹⁾ Regel wieder, indem die

¹⁾ Schulze, Journ. f. prakt. Chemie **25**. 1882; **27**. 1884.

zur maximalen Herabsetzung der Dispersität des Lecithinsols nötigen Salz mengen bei einwertigen Kationen größer sind, als bei zweiwertigen, bei diesen wiederum größer als bei dreiwertigen. Ferner erscheint die absolute Wirksamkeit der einzelnen Ionen auch nicht gleich zu sein, indem das Maximum der Oberflächenspannung bei den verwendeten Kationen in folgender Reihe abnimmt: $Al > Ca > Mg > K$. Nach dem erreichten Maximum senkt sich dann die Oberflächenspannung

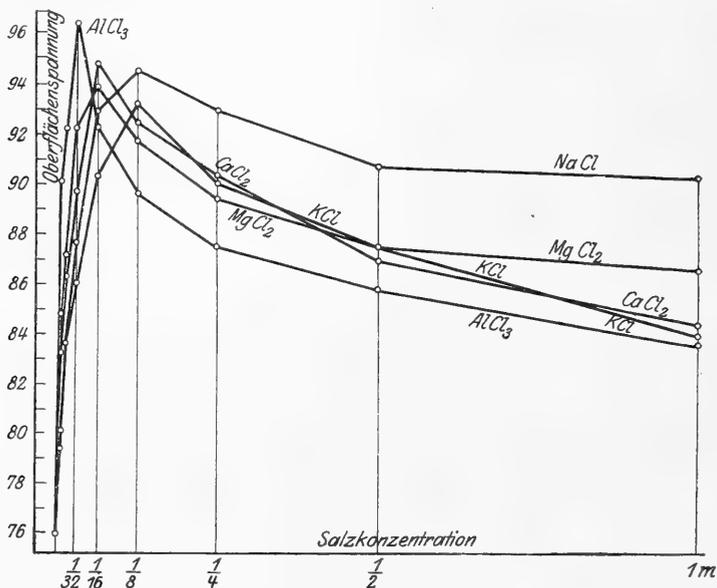


Abb. 1. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in Lösungen der einzelnen Salze.

bei weiterer Erhöhung der Salzkonzentration langsam wieder, erreicht aber bei der 1 molaren Konzentration noch in keinem Falle die Oberflächenspannung des reinen Lecithinsols.

Tabelle II. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen NaCl und KCl-Gemischen.

Gesamt- konzentration	Verhältnis von NaCl zu KCl.													
	1 NaCl : 1/20 KCl		1 NaCl : 1/10 KCl		1 NaCl : 1/5 KCl		1 NaCl : 1 KCl		1/5 NaCl : 1 KCl		1/10 NaCl : 1 KCl		1/20 NaCl : 1 KCl	
	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ
1 m	46,0	78,4	44,1	81,5	43,1	83,6	42,5	84,8	43,0	83,6	43,9	82,1	45,3	78,5
1/2 m	45,8	78,7	42,6	84,6	42,1	85,6	40,9	88,1	42,1	85,6	43,3	83,3	44,8	80,5
1/4 m	45,1	79,9	42,2	85,3	41,5	86,8	40,1	90,0	41,2	87,5	42,9	84,0	44,3	81,4
1/8 m	44,7	80,7	40,7	88,7	39,6	91,0	38,6	93,8	39,8	90,6	42,3	85,2	44,1	81,7
1/16 m	45,6	79,0	42,0	85,8	40,3	89,4	39,2	91,9	40,5	89,0	42,7	84,4	44,7	80,6
1/32 m	46,1	78,2	43,3	83,2	41,6	86,6	40,3	89,4	41,4	87,1	43,1	83,6	45,1	79,9
1/64 m	46,7	77,2	44,1	81,7	42,9	84,0	41,5	86,8	41,9	86,0	43,6	82,5	45,6	79,0
1/128 m	47,0	76,5	44,9	80,3	44,2	81,5	42,3	85,3	42,8	84,2	44,2	81,5	46,1	78,2

Die Tab. 2 und die Kurventafel 2, 3, 4 zeigen die kombinierte Wirkung von Na' und K' auf die Lecithinlösung. Hierbei ergibt sich folgendes: Die Oberflächenspannung des Lecithinsols ist in einer Mischung von NaCl und KCl in weiten Grenzen fast unabhängig von der absoluten Konzentration der anwesenden Salze und hängt fast ausschließlich

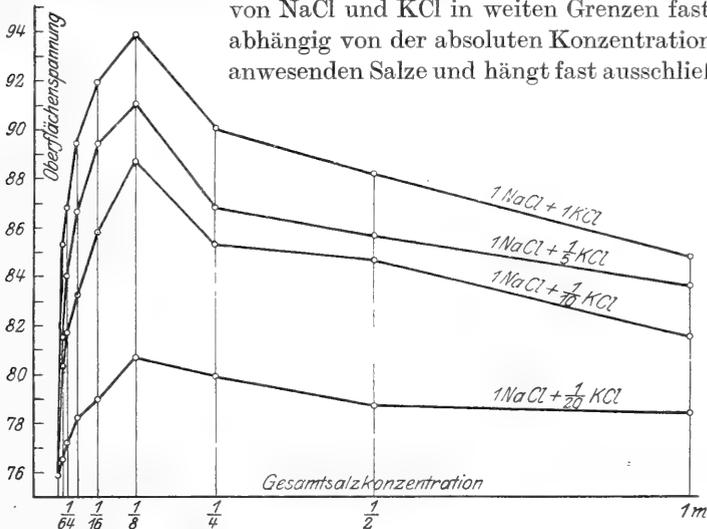


Abb. 2. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen Gemischen von NaCl und KCl .

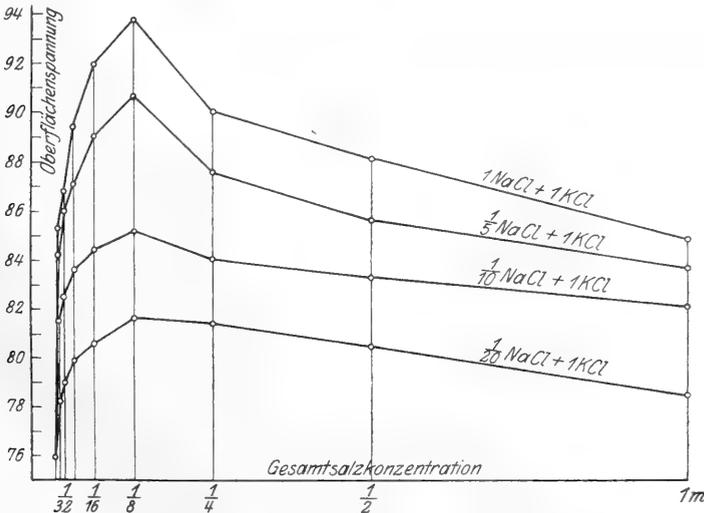


Abb. 3. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen Gemischen von NaCl und KCl.

von den relativen Mengen des vorhandenen Na' und K' ab. Beginnend bei der relativen Konzentration 1 NaCl : 1 KCl, bei welchem Verhältnis die Oberflächenspannung ihr Maximum erreicht, nimmt dieselbe nach

beiden Seiten stetig ab, um etwa bei dem Verhältnis 1 NaCl : $\frac{1}{20}$ KCl, bzw. $\frac{1}{20}$ NaCl : 1 KCl ein Minimum zu erreichen, welches von der

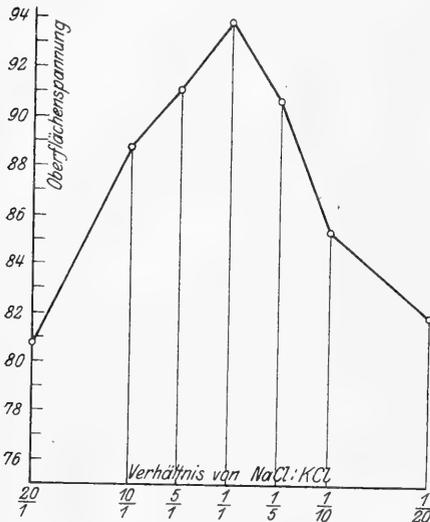


Abb. 4. Einfluß der Änderung des Verhältnisses Na/K auf die Oberflächenspannung der Lecithinlösung bei konstanter Gesamtkonzentration ($\frac{1}{8}$ m).

Oberflächenspannung des reinen salzfreien Lecithinsols kaum mehr abweicht. Die Kurven haben eine in diese Richtung immer zunehmende Tendenz parallel mit der Abszisse zu verlaufen. Es besteht demnach ein unstreitbarer Antagonismus zwischen Na' und K', welches bei dem Verhältnis 1 Na' : $\frac{1}{20}$ K' und $\frac{1}{20}$ Na' : 1 K' zur fast völligen Äquilibrierung führt. Von diesen beiden Relationen ist die: 1 Na' : $\frac{1}{20}$ K' aus den Versuchen Loeb's über den physiologischen Ionenantagonismus bereits wohlbekannt, da ja der Entgiftungskoeffizient KCl/NaCl nach Loeb¹⁾ $\frac{1}{17}$ beträgt; dagegen ist die andere äquilibrierte Relation $\frac{1}{20}$ NaCl : 1 KCl in der

Biologie bisher ohne Beispiel. Auf die Bedeutung derselben werden wir später zurückkehren. — Die Kurve 4 demonstriert die Änderung in der Oberflächenspannung des Lecithinsols bei unveränderter Gesamtkonzentration ($\frac{1}{8}$ m) infolge Änderung des Verhältnisses Na'/K'.

Tabelle III. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen NaCl- und CaCl₂-Gemischen.

Gesamtkonzentration	Verhältnis von NaCl zu CaCl ₂													
	1 NaCl : 1 CaCl ₂		1 NaCl : $\frac{1}{2}$ CaCl ₂		1 NaCl : $\frac{1}{5}$ CaCl ₂		1 NaCl : $\frac{1}{10}$ CaCl ₂		1 NaCl : $\frac{1}{20}$ CaCl ₂		1 NaCl : $\frac{1}{50}$ CaCl ₂		1 NaCl : $\frac{1}{100}$ CaCl ₂	
	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ
1 m	40,3	89,4	43,0	83,8	44,9	80,3	47,3	76,3	46,5	77,5	43,6	82,7	40,6	88,8
$\frac{1}{2}$ m	40,0	90,3	42,7	84,4	44,6	80,8	47,1	76,6	45,9	78,4	43,1	83,6	39,8	90,6
$\frac{1}{4}$ m	39,7	90,8	42,1	85,6	44,1	81,7	47,0	76,8	45,4	79,4	42,7	84,4	39,4	91,5
$\frac{1}{8}$ m	39,3	91,7	41,9	86,1	43,9	82,1	47,2	76,4	45,0	80,0	42,3	85,2	39,0	92,4
$\frac{1}{16}$ m	40,2	89,7	42,6	84,6	44,4	81,2	47,4	76,0	45,1	79,8	42,9	84,9	39,6	91,0
$\frac{1}{32}$ m	40,5	89,0	42,9	84,0	44,8	80,5	47,5	75,9	45,3	79,6	43,3	83,3	40,0	90,3
$\frac{1}{64}$ m	40,8	88,3	43,1	83,6	45,0	80,1	47,6	75,7	45,9	78,5	43,7	82,5	40,3	89,4
$\frac{1}{128}$ m	41,2	87,5	43,5	82,7	45,3	78,5	47,5	75,9	46,5	77,5	44,0	81,9	40,9	88,1

¹⁾ Loeb, Biochem. Zeitschr. 33. 1911.

Die Tab. 3 und die dazugehörige Kurventafel 5 geben die Beeinflussung der Oberflächenspannung unseres Lecithinsols durch verschiedene Gemische von NaCl und CaCl₂ wieder. Aus ihnen geht hervor, daß der Antagonismus zwischen Na⁺ und Ca⁺⁺ ein noch deutlicherer ist als der zwischen Na⁺ und K⁺. Sämtliche Kurven verlaufen fast parallel mit einander und mit der Abszisse, während die Kurve, welche die Oberflächenspannung bei dem Verhältnis 1 NaCl : 1/20 CaCl₂ darstellt, den Nullpunkt der Ordinate (die Oberflächenspannung des salzfreien Lecithinsols) kaum verläßt. Bei dieser Ionenrelation ist also

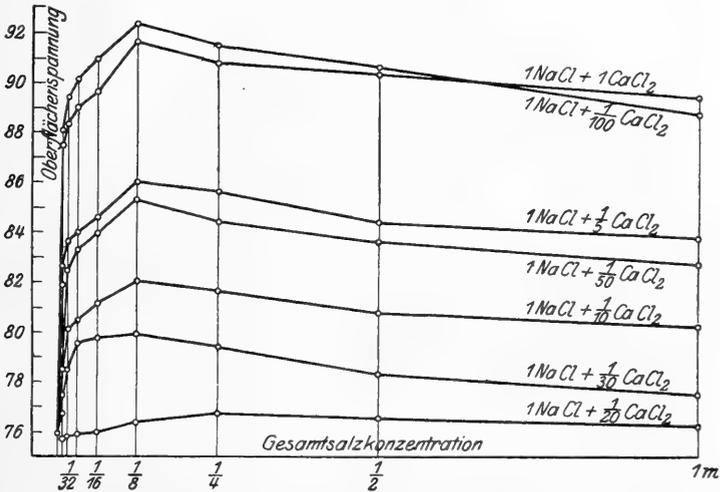


Abb. 5. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen Gemischen von NaCl und CaCl₂.

die eingangs gestellte Forderung, daß sich die Salze einer äquilibrierten Salzlösung so verhalten müssen, als ob sie gar nicht da wären, fast vollkommen erfüllt.

Dasselbe läßt sich auch über die Kombination KCl + CaCl₂ sagen, welche bei dem Verhältnis 1 KCl : 1/20 CaCl₂ auch ganz äquilibriert erscheint. Infolge der vollkommenen Übereinstimmung mit den Wirkungen der NaCl + CaCl₂-Gemischen erübrigt es sich, ausführlicher auf dieselben der KCl + CaCl₂-Kombinationen einzugehen. Die diesbezüglichen Versuchszahlen sind aus der Tab. 4 und der Kurventafel 6 ersichtlich.

Eine noch vollkommene Äquilibrierung, als die soeben besprochenen läßt sich durch die Kombination von NaCl, KCl und CaCl₂ erzielen. (Tab. 5, Kurventafel 7.) Um die Versuche nicht überflüssigerweise vermehren zu müssen, ist bei diesen Versuchen das Verhältnis K⁺ : Ca⁺⁺ unverändert belassen worden (1 : 1) und nur ihre Relation zum Na⁺ in den einzelnen Versuchsreihen geändert. Auch hier fällt der parallele

Tabelle IV. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen KCl- und CaCl₂-Gemischen.

Gesamt-Konzentration	Verhältnis von KCl zu CaCl ₂ in der Lösung:							
	1 KCl : 1 CaCl ₂		1 KCl : 1/5 CaCl ₂		1 KCl : 1/10 CaCl ₂		1 KCl : 1/20 CaCl ₂	
	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ
1 m	40,5	89,0	43,2	83,4	45,1	79,9	47,1	76,6
1/2 m	40,1	90,0	42,8	84,2	44,9	80,3	46,8	77,0
1/4 m	39,8	90,6	42,4	85,0	44,6	80,8	46,6	77,8
1/8 m	39,3	91,7	42,1	85,6	44,2	81,7	46,5	78,0
1/16 m	39,7	90,8	42,2	85,0	44,5	81,0	46,7	77,6
1/32 m	40,1	90,0	42,7	84,4	44,7	80,6	47,0	76,8
1/64 m	40,4	89,2	43,1	83,6	44,9	80,3	47,3	76,3
1/128 m	41,0	87,9	43,6	82,5	45,1	79,9	47,5	75,9

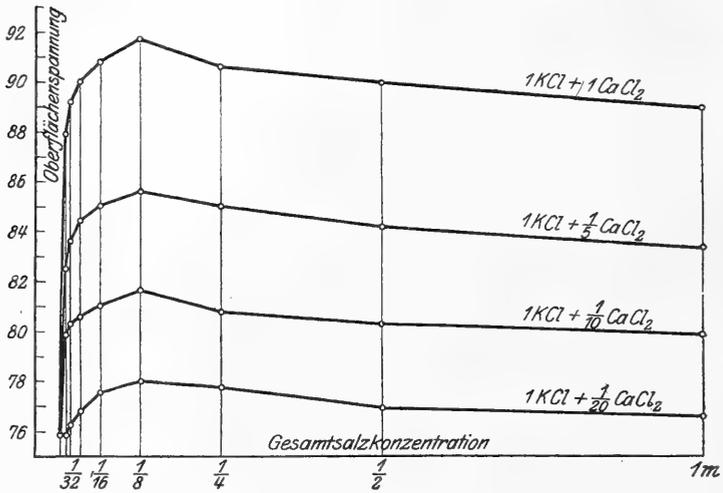


Abb. 6. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen Gemischen von KCl und CaCl₂.

Tabelle V. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen NaCl-, KCl- und CaCl₂-Gemischen.

Gesamt-Konzentration	Verhältnis von NaCl zu KCl und CaCl ₂ in der Lösung:											
	1 NaCl : 1 KCl : 1 CaCl ₂		1 NaCl : 1/10 KCl : 1/10 CaCl ₂		1 NaCl : 1/20 KCl : 1/20 CaCl ₂		1 NaCl : 1/30 KCl : 1/30 CaCl ₂		1 NaCl : 1/50 KCl : 1/50 CaCl ₂		1 NaCl : 1/100 KCl : 1/100 CaCl ₂	
	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ
1 m	41,2	87,5	42,9	84,0	44,3	81,5	46,0	78,4	47,5	75,9	46,2	78,2
1/2 m	40,9	88,1	42,2	85,4	43,7	82,3	45,3	79,6	47,3	76,0	45,9	78,6
1/4 m	40,0	90,3	41,7	86,4	43,3	83,2	44,9	80,3	47,2	76,4	45,5	79,2
1/8 m	39,6	91,0	41,1	87,7	43,0	83,8	44,5	81,0	47,0	76,8	45,2	79,7
1/16 m	40,3	89,4	41,6	86,6	43,5	82,8	44,8	80,5	47,2	76,4	45,7	78,8
1/32 m	40,8	88,3	41,9	86,0	44,0	81,9	45,2	79,8	47,3	76,3	45,9	78,5
1/64 m	41,3	87,3	42,3	85,2	44,5	81,0	46,0	78,4	47,4	76,0	46,2	78,0
1/128 m	41,6	86,6	42,8	84,2	44,9	80,3	46,8	76,8	47,5	75,9	46,6	77,6

Verlauf der einzelnen Kurven auf den ersten Blick auf. Die maximale Äquilibrierung ist ungefähr bei jenen Konzentrationen erreicht, in welcher die Salze auch im Serum oder in der Ringer-Lockeschen Lösung vorkommen: $1 \text{ NaCl} : \frac{1}{50} \text{ KCl} : \frac{1}{50} \text{ CaCl}_2$.

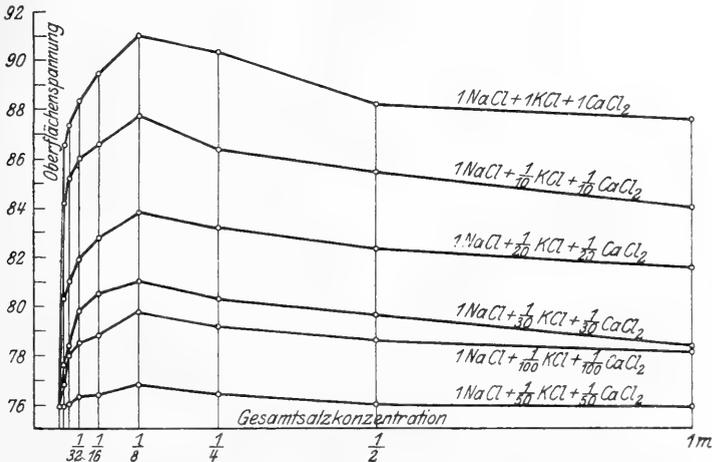


Abb. 7. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen Gemischen von NaCl, KCl und CaCl₂.

In einer interessanten Versuchsreihe ist es nun Loeb¹⁾ gelungen, die merkwürdige Tatsache aufzudecken, daß durch Hinzufügung von an und für sich unwirksamen Spuren von Säure oder Alkali zu Kombinationen von NaCl + KCl und NaCl + CaCl₂, der Ionenantagonismus je nach dem Fall erhöht oder herabgesetzt wird. In den Versuchen Loeb's setzten Spuren von Säure die antagonistische Wirkung des Calciums herab, während Spuren von Alkali dieselbe erhöhten; bei der Wirkung von Kalium war gerade das Gegenteil der Fall: sie erfuhr durch Säure eine Erhöhung, durch Alkali eine Herabsetzung.

Es war nun für das Verständnis der antagonistischen Ionenwirkungen von hohem Interesse, ob diese Beeinflussung derselben durch Säure und Alkali auch am nicht lebenden Substrat nachgeahmt werden kann. Zur Entscheidung dieser Frage habe ich die Versuchsreihen mit jenen relativen Konzentrationen, in welchen der Antagonismus zwischen Na⁺ und K⁺ bzw. Na⁺ und Ca⁺⁺ am deutlichsten ausgeprägt war ($1 \text{ Na}^+ : \frac{1}{20} \text{ K}^+$ bzw. $1 \text{ Na}^+ : \frac{1}{20} \text{ Ca}^{++}$), wiederholt und dabei jeder Lösung noch HCl oder NaOH in der von Loeb verwendeten Konzentration: $\frac{1}{2000} \text{ m}$ hinzugefügt. Daß diese Säure- bzw. Alkalimengen die Oberflächenspannung der Lecithinlösung an und für sich nicht merklich beeinflussen, hiervon habe ich mich mit besonders zu diesem Zwecke angestellten Ver-

¹⁾ Loeb, Biochem. Zeitschr. 28. 1910.

suchen überzeugt. Die Ergebnisse dieser Versuche enthalten die Tab. 6 und die Kurventafel 8 und 9.

Tabelle VI. Der Einfluß von Säure- und Alkalispuren auf die Oberflächenspannung der Lecithinlösung in äquilibrierten Lösungen von NaCl + KCl und NaCl + CaCl₂.

Gesamt-Konzentration	1 NaCl + $\frac{1}{20}$ KCl						1 NaCl + $\frac{1}{20}$ CaCl ₂					
	Reaktion der Lösung						Reaktion der Lösung					
	Sauer		Neutral		Alkalisch		Sauer		Neutral		Alkalisch	
	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ
1 m	46,5	77,6	46,0	78,4	46,2	78,0	47,1	76,6	47,3	76,3	47,4	76,0
$\frac{1}{2}$ m	46,2	78,0	45,8	78,7	45,5	79,2	46,9	77,0	47,1	76,6	47,3	76,3
$\frac{1}{4}$ m	46,0	78,4	45,1	79,9	44,7	80,7	46,5	77,5	47,0	76,8	47,3	76,3
$\frac{1}{8}$ m	45,8	78,8	44,7	80,7	43,5	82,9	46,2	78,0	47,2	76,4	47,2	76,4
$\frac{1}{16}$ m	46,1	78,2	45,6	79,0	43,7	82,5	47,2	76,2	47,4	76,0	47,1	76,6
$\frac{1}{32}$ m	46,4	77,7	46,1	78,2	44,7	80,7	47,4	76,0	47,5	75,9	47,3	76,3
$\frac{1}{64}$ m	46,9	76,8	46,7	77,2	45,5	79,2	47,4	76,0	47,6	75,7	47,4	76,0
$\frac{1}{128}$ m	47,3	76,2	47,0	76,5	45,9	78,6	47,5	75,9	47,5	75,9	47,5	75,9

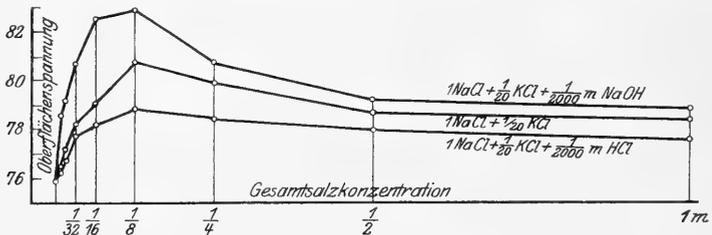


Abb. 8. Der Einfluß von Säure- und Alkalispuren auf die Oberflächenspannung der Lecithinlösung in äquilibrierten Lösungen von NaCl und KCl.

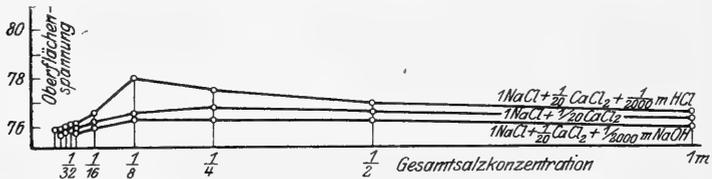


Abb. 9. Der Einfluß von Säure- und Alkalispuren auf die Oberflächenspannung der Lecithinlösung in äquilibrierten Lösungen von NaCl und CaCl₂.

Wie aus diesen Tabellen und Kurven ersichtlich, läßt sich dieselbe Gesetzmäßigkeit, welche Loeb bei lebenden Organismen (Fundulus-eier) gefunden hat, auch am nicht lebenden Medium nachweisen. Auch hier setzen Säurespuren die antagonistische Wirkung von Calciumionen herab und erhöhen die der Kaliumionen, während Alkalispuren die gegensätzliche Wirkung haben. Mit dem Nachweis dieser Übereinstimmung ist meines Erachtens ein wichtiger Beweis für die Wesens-

gleichheit des Ionenantagonismus am lebenden und nichtlebenden Objekt erbracht.

In weiteren Versuchsreihen habe ich nun die kombinierte Wirkung von Natrium und Magnesium, von Calcium und Magnesium und von Natrium und Aluminium auf die Oberflächenspannung der Lecithinlösung untersucht. Die Resultate dieser Versuche sind in den Tab. 7, 8 und 9 und den Kurventafeln 10, 11 und 12 zusammengefaßt.

Tabelle VII. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen NaCl- und $MgCl_2$ -Gemischen.

Konzentration	Verhältnis von NaCl zu $MgCl_2$							
	1 NaCl : 1 $MgCl_2$		1 NaCl : $\frac{1}{5}$ $MgCl_2$		1 NaCl : $\frac{1}{10}$ $MgCl_2$		1 NaCl : $\frac{1}{20}$ $MgCl_2$	
	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ
1 m	40,5	89,0	40,9	88,1	42,4	85,2	44,0	82,1
$\frac{1}{2}$ m	40,0	90,1	40,5	89,0	41,8	86,2	43,6	82,7
$\frac{1}{4}$ m	39,7	90,8	39,8	89,6	41,4	87,0	43,0	83,9
$\frac{1}{8}$ m	39,1	92,2	39,2	92,0	40,8	88,4	42,5	84,8
$\frac{1}{16}$ m	39,7	90,8	39,9	90,3	41,5	86,7	43,1	83,7
$\frac{1}{32}$ m	40,1	90,3	40,6	88,8	41,9	86,0	43,8	82,3
$\frac{1}{64}$ m	40,8	88,4	41,1	87,6	42,6	84,6	44,4	81,3
$\frac{1}{128}$ m	41,5	87,0	41,7	86,3	43,0	83,8	44,7	80,7

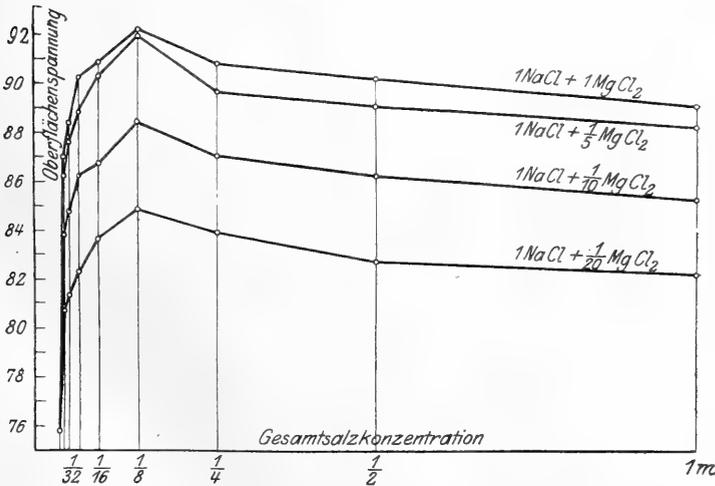


Abb. 10. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen Gemischen von NaCl und $MgCl_2$.

Tabelle VIII. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen NaCl und AlCl₃-Gemischen.

Gesamt- Konzentra- tion	Verhältnis von NaCl zu AlCl ₃							
	1 NaCl : 1/10 AlCl ₃		1 NaCl : 1/20 AlCl ₃		1 NaCl : 1/50 AlCl ₃		1 NaCl : 1/100 AlCl ₃	
	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ
1 m	40,1	89,9	41,5	86,9	43,1	83,7	45,6	79,0
1/2 m	39,1	92,2	41,1	87,7	42,6	84,5	45,4	79,5
1/4 m	38,5	93,7	40,8	88,5	42,1	85,6	45,0	80,1
1/8 m	37,3	95,7	40,2	89,7	41,5	86,9	44,8	80,6
1/16 m	36,8	98,1	39,8	90,6	41,1	87,7	44,7	80,8
1/32 m	37,4	96,5	40,1	89,9	41,6	86,7	45,1	80,0
1/64 m	38,3	94,3	40,8	88,5	42,4	85,2	45,4	79,6
1/128 m	39,6	91,2	41,5	86,9	43,3	83,4	45,8	78,8

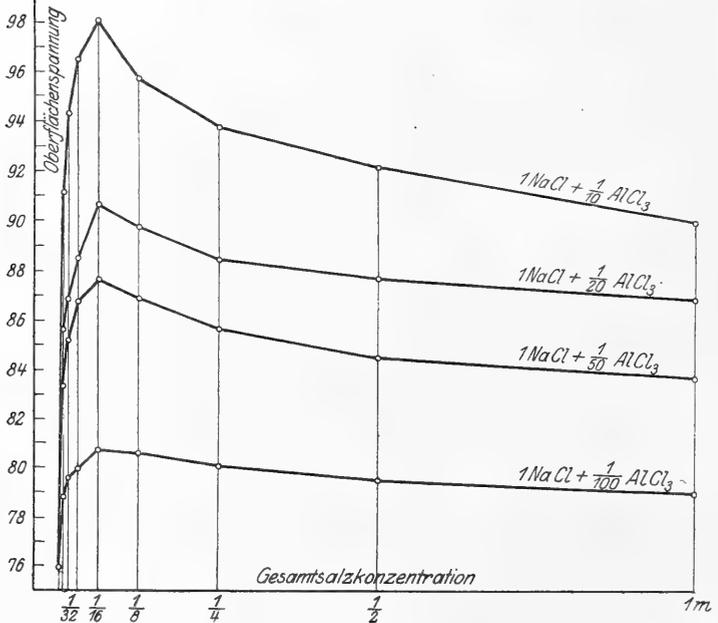


Abb. 11. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen Gemischen von NaCl und AlCl₃.

Tabelle IX. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen CaCl₂- und MgCl₂-Gemischen.

Gesamt- konzentra- tionen	Verhältnis von CaCl ₂ zu MgCl ₂									
	1 CaCl ₂ : 1/10 MgCl ₂		1 CaCl ₂ : 1/5 MgCl ₂		1 CaCl ₂ : 1 MgCl ₂		1/5 CaCl ₂ : 1 MgCl ₂		1/10 CaCl ₂ : 1 MgCl ₂	
	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ	z	γ
1 m	42,5	84,8	43,7	82,5	45,8	78,8	43,6	82,7	42,1	85,6
1/2 m	41,9	86,2	43,2	83,5	45,4	79,4	43,0	83,8	41,5	86,8
1/4 m	41,4	87,2	42,6	84,5	45,1	79,9	42,3	85,3	40,9	88,1
1/8 m	40,9	88,2	41,9	86,2	44,7	80,6	41,5	86,8	40,2	89,7
1/16 m	40,3	89,5	41,6	86,7	44,3	81,4	41,1	87,6	39,6	91,0
1/32 m	41,0	88,0	42,4	85,0	44,8	80,5	41,7	86,5	40,1	89,8
1/64 m	41,9	86,3	42,9	84,1	45,3	79,5	42,3	85,3	40,7	88,4
1/128 m	42,7	84,5	43,7	82,5	46,3	77,8	43,1	83,6	41,2	87,5

Über diese Befunde läßt sich kurz folgendes sagen: Die Kombination $\text{Na}^+ + \text{Mg}^{++}$ ergibt durchwegs fast ähnliche Oberflächenspannungen, wie wir sie bei $\text{Na}^+ + \text{Ca}^{++}$ gesehen haben; der maximale Antagonismus, welcher jedoch etwas weniger intensiv ist, wie zwischen Na^+ und Ca^{++} , ist auch hier bei dem Verhältnis $1 \text{ Na}^+ : 1/20 \text{ Mg}^{++}$ zu beobachten. Auch hier verlaufen die einzelnen Kurven miteinander ungefähr parallel.

Ein recht deutlicher Antagonismus ist auch zwischen Ca^{++} und Mg^{++} auffindbar. Bei der Kombination dieser beiden Kationen ist die

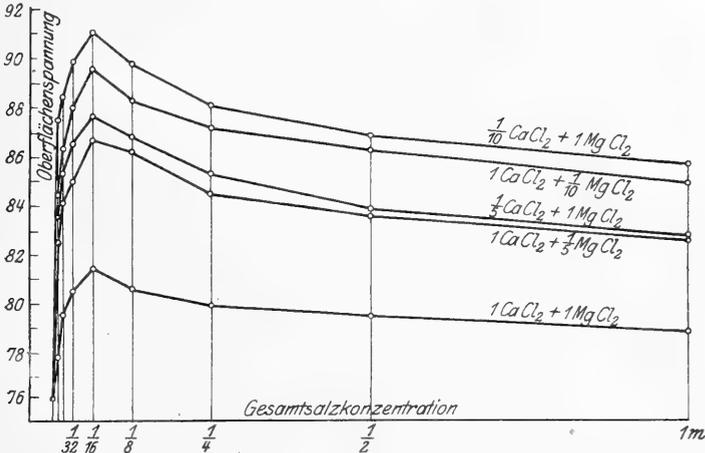


Abb. 12. Oberflächenspannung der Lecithinlösung in verschiedenen Gemischen von CaCl_2 und MgCl_2 .

Lösung bei der Relation $1 \text{ Ca} / 1 \text{ Mg}$ äquilibriert, was mit Betracht auf die gleiche Wertigkeit der Antagonisten als natürlich erscheint. Die Parallelität der Kurven tritt auch hier klar zutage.

Bei der Kombination von Natrium und Aluminium befindet sich der Punkt der Äquilibrierung bei der relativen Konzentration $1 \text{ Na}^+ : 1/100 \text{ Al}^{+++}$; hier scheint also — in Einklang mit den Loeb'schen Befunden — das dreiwertige Aluminium schon in ganz kleinen Mengen die Wirkung des Natriums aufzuheben. Sonst sind auch diese Kurven den bisher besprochenen in jeder Hinsicht ähnlich.

Besprechung der Versuche und die aus ihnen zu ziehenden Konsequenzen.

Nachdem im vorhergehenden über das Ergebnis der einzelnen Versuchsreihen berichtet worden ist, soll jetzt ihre Bedeutung für das physikalisch-chemische Verständnis des physiologischen Ionenantagonis-

mus im Zusammenhange besprochen werden. Als Ausgangspunkt dieser Erörterungen soll die oben aufgestellte Forderung dienen, daß eine wie immer geartete Deutung des physiologischen Ionenantagonismus vor allem der Tatsache gerecht werden muß, daß in einer äquilibrierten Salzlösung im Sinne Loebs, die Salze sich so verhalten, als ob sie gar nicht da wären. Diese Forderung erfüllen nun die beschriebenen Versuchsergebnisse fast in vollem Maße. Bei allen Salzkombinationen, mit denen Versuche ausgeführt werden, hat sich stets eine Relation der verwendeten Ionen gefunden, bei welcher dieselben ihre Wirkung auf die Oberflächenspannung der Lecithinlösung gegenseitig fast vollkommen aufheben, demzufolge die Oberflächenspannung der Lösung annähernd dieselbe Herabsetzung erfährt, als ob das Lecithin in destilliertem Wasser gelöst worden wäre.

Die relativen Mengen der einzelnen Salze, die sich maximal antagonisieren, ist je nach der verwendeten Kombination verschieden. Im allgemeinen läßt sich auch hier wie am lebenden Objekt die Schulze'sche Wertigkeitsregel auffinden, indem die Ionen sich bei dem Antagonisieren ihrer Valenz entsprechend verhalten: 1 mol. NaCl wird von $\frac{1}{100}$ mol. AlCl₃ dagegen erst von $\frac{1}{20}$ mol. CaCl₂ unwirksam gemacht, während die beiden gleichwertigen Ionen Ca⁺⁺ und Mg⁺⁺ sich bei dem Verhältnis 1 : 1 antagonisieren. Eine auffallende Ausnahme von dieser Gesetzmäßigkeit liefert das gegenseitige Verhalten der beiden Ionen Na⁺ und K⁺. Trotz der gleichen Wertigkeit antagonisieren sich diese Ionen bei dem Verhältnis 1 : 1 nicht; im Gegenteil bei dieser relativen Konzentration scheint sich ihre Wirkung einfach zu summieren. Dagegen tritt ein um so deutlicherer Antagonismus bei der Relation 1 NaCl : $\frac{1}{20}$ KCl und 1 KCl : $\frac{1}{20}$ NaCl auf. Am Schlusse dieser Arbeit werden wir trachten der Frage näher zu treten, wie diese merkwürdige Erscheinung zu verstehen ist.

Entsprechend auch den Erfahrungen am lebenden Objekt, hat es sich herausgestellt, daß die Aufhebung, welche die Wirkungen der einzelnen Ionen durch einander erfahren, nicht bei allen Kombinationen gleich vollkommen ist. Sie ist am schönsten bei der Kombination 1 Na⁺ + $\frac{1}{50}$ K⁺ + $\frac{1}{50}$ Ca⁺⁺ ausgesprochen, dann folgen die Systeme: Na⁺ + Ca⁺⁺, Na⁺ + K⁺, K⁺ + Ca⁺⁺, Na⁺ + Mg⁺⁺, Na⁺ + Al⁺⁺⁺, Ca⁺⁺ + Mg⁺⁺. Diese Beobachtungen stehen im allerbesten Einklang mit denen Loebs¹⁾ an lebenden Objekten, nach welchen z. B. die Zahl der aus den befruchteten Funduluseiern hervorgehenden Embryonen in den in optimaler Relation hergestellten Lösungen verschiedener Salzkombinationen recht verschieden ist. Eine weitere erfreuliche Übereinstimmung mit den physiologischen Verhältnissen liefert die bereits hervorgehobene

¹⁾ Loeb, Über physiologische Ionenwirkungen. Öppenheimers Handbuch der Biochem. II. 1910.

Beeinflußbarkeit der antagonistischen Wirkung von K^+ und Ca^{++} gegen Na^+ durch Säure und Alkali.

Alles in allem glaube ich in diesen Versuchen den bisher mangelnden, bindenden Beweis erbracht zu haben, daß der physiologische Ionenantagonismus mit der antagonistischen physikochemischen Wirkung der Ionen auf die Plasmakolloide vollends seine Erklärung findet, und das Problem der antagonistischen Ionenwirkungen aus dem physiologischen ins physikalisch-chemische Gebiet übertragen zu haben. Daß das physikochemische Verhalten der Ionenkombinationen gegen die Lecithinlösung nicht in allen Einzelheiten — namentlich, was die sich gegenseitig in ihrer Wirkung aufhebende Mengen der einzelnen Ionen betrifft — die Eigentümlichkeiten des physiologischen Antagonismus widerspiegelt, erklärt sich durch die Komplizität und Verschiedenheit der Biokolloide, über deren Aufbau wir ja nur sehr wenig orientiert sind. Es ist ja bekannt, daß auch die verschiedenen Lebewesen sich den einzelnen Ionenkombinationen gegenüber recht verschieden verhalten und unter sich ebensolche Differenzen aufweisen, wie sie zwischen dem lebenden und leblosen Objekt nach unseren Versuchen sich vorfinden. Hierdurch wird aber das Prinzip, daß die antagonistischen Ionenwirkungen auf Grund ihrer Wirkung auf die Zellkolloide einwandfrei erklärt werden können, nicht im mindesten berührt.

Was nun den näheren Mechanismus dieser Wirkung betrifft, so ist derselbe einstweilen nur wenig aufgeklärt. Die Wirkung der Ionen auf die Kolloide wird ja seit den Arbeiten Freundlichs¹⁾ als die Folge ihrer Adsorption angesehen. In unserem Spezialfalle spricht die bereits früher hervorgehobene, auch hier bestehende Gültigkeit der Schulzeschen²⁾ Regel über den Zusammenhang der Wertigkeit und des Fällungsvermögens der einzelnen Ionen, in demselben Sinne. Um den strikten Beweis erbringen zu können, daß es sich tatsächlich um Adsorptionserscheinungen handelt, wäre es notwendig zu zeigen, daß der Zusammenhang zwischen Salzkonzentration und Oberflächenspannungserhöhung der Lecithinlösung sich mittels einer Adsorptionsisotherme darstellen läßt. Durch den Umstand aber, daß die Oberflächenspannung der Lecithinlösung bei stetiger Erhöhung der Salzkonzentration ein Maximum passiert — was, wie weiter unten zu erörtern sein wird, als eine Folge der Umladung des Lecithins angesehen werden muß — und somit jener Teil der Kurven, auf den sich die Adsorptionsisotherme beziehen könnte, ganz kurz ausfällt —, ist dieser Nachweis an diesem Objekte wohl schwer möglich. In einer nächsten Arbeit soll gezeigt

¹⁾ Freundlich, Kolloidzeitschr. 4. 1907; Zeitschr. f. physikal. Chemie 73. 1910.; ferner: Kapillarchemie. Leipzig 1909.

²⁾ Schulze, a. a. O.

werden, daß die Entmischung eines anderen Sols tatsächlich einer Adsorptionsisotherme folgt.

Daß Adsorptionserscheinungen auch für die physiologische Wirkung der Ionen maßgebend sind, geht aus den Untersuchungen W. Ostwalds¹⁾ hervor. Demnach müssen wir uns die Wirkung der Ionen auf die Kolloide etwa folgendermaßen vorstellen: Die ultramikroskopischen Teilchen des Sols — in unserem Falle der Lecithinlösung — adsorbieren die in der Lösung befindlichen entgegengesetzt geladenen Ionen (bei dem negativen Lecithin also die Kationen) und verlieren hierdurch ihre elektrische Ladung; als Folge dieser Entladung tritt dann die Herabsetzung der Dispersität und als Folge dieser die Erhöhung der Oberflächenspannung auf. Bei einer gewissen — von der Valenz des entladenden Kations abhängigen — Konzentration erreicht die Ladung des Sols den Neutralpunkt: die Lösung wird „isoelektrisch“. Bei diesem Punkt ist die Dispersität des Sols minimal, seine Oberflächenspannung also maximal. Durch weitere Zugaben des Kations werden nun die gelösten Partikelchen positiv geladen; es tritt die sogenannte Peptisation ein: die Dispersität des Sols steigt wieder an, die Oberflächenspannung sinkt.

In sogenannten äquilibrierten Salzkombinationen geht dieser Vorgang nun nicht vonstatten: die Oberflächenspannung der Lösung fällt so aus, als ob das Lecithin in destilliertem Wasser gelöst wäre. Demzufolge müssen wir annehmen, daß auch die Dispersität der Lösung von den Ionen in äquilibrierten Lösungen nicht beeinflußt wird. Das kann nur so möglich sein, daß die Ionen sich gegenseitig aus der Oberfläche des Lecithins verdrängen, oder mit anderen Worten: das eine Ion wird von seinem Antagonisten aus der Oberfläche verdrängt, ohne daß dieses letztere den Platz des ersten einnehmen würde: es ist also kein Ion an der Oberfläche anwesend und darum verhält sich das Sol so, als ob es in destilliertem Wasser gelöst wäre.

Wie befremdend nun dieser Schluß auf den ersten Blick auch sein mag, lassen die besprochenen Befunde meines Erachtens doch keinen anderen zu und daß er auch den Tatsachen entspricht, hierfür sprechen in erster Reihe die vor kurzem veröffentlichten Beobachtungen Oijens²⁾. Dieser Autor hat die Adsorption von Chlorionen aus reinen NaCl-Lösungen, ferner aus Gemischen von NaCl + KCl, NaCl + CaCl₂ und NaCl + KCl + CaCl₂ durch verschiedene Adsorbentien — über welche aber nähere Angaben nicht gemacht werden — direkt geprüft, indem er nach vollendeter Adsorption die Salzlösungen abzentrifugierte und die Menge des zurückgebliebenen Chlors chemisch bestimmte. Seine Befunde zeigen mit großer Deutlichkeit, daß die Adsorption aus den

¹⁾ W. Ostwald, Archiv f. d. ges. Physiol. **120**. 1908.

²⁾ Oijen, Biochem. Zeitschr. **87**. 1918.

Gemischen und besonders aus der äquilibrierten Lösung $\text{NaCl} + \text{KCl} + \text{CaCl}_2$ wesentlich geringer ausfällt als aus der reinen NaCl -Lösung. Wie immer auch die Arbeit Oijens infolge der Nichtangabe der Adsorbentien und des Weglassens der Beschreibung seiner einzelnen Versuche als recht unvollkommen angesehen werden muß, liefert sie doch eine wertvolle Ergänzung der oben besprochenen Versuche und erhärtet die Richtigkeit der von mir ausgesprochenen Anschauung über das Wesen des physiologischen Ionenantagonismus.

In diesem Zusammenhange wäre nun noch das früher hervor gehobene eigentümliche Verhalten der Kombinationen von NaCl und KCl zu besprechen. Entsprechend der Schulzeschen Wertigkeitsregel wäre auch hier zu erwarten, daß sich Natrium und Kalium bei gleicher Konzentration antagonisieren würden. Wir beobachteten aber die auffallende Erscheinung, daß der maximale Antagonismus nicht bei dieser Relation, sondern bei dem Verhältnis $1 \text{ NaCl} : \frac{1}{20} \text{ KCl}$ und $\frac{1}{20} \text{ NaCl} : 1 \text{ KCl}$ zustande kommt. Es scheint demnach, daß die Oberfläche der Lecithinteilchen ein gewisses, ganz genau feststellbares Übergewicht von Na^+ oder K^+ benötigt, um eine minimale Oberflächenspannung aufzuweisen. Die beiden einwertigen Ionen können sich hierbei gegenseitig ersetzen, fehlen darf aber keines von beiden. Was nun ihr relatives Mengenverhältnis in der äquilibrierten Lösung betrifft, so scheint aus derselben hervorzugehen, daß jedes von den in Rede stehenden Kationen die Adsorption des anderen bereits bei einer relativen Konzentration von $1 : 20$ zu hemmen imstande ist, ohne hierbei selbst in beträchtlichen Mengen adsorbiert zu werden; wird die relative Konzentration z. B. der Kombination $1 \text{ Na}^+ : \frac{1}{20} \text{ K}^+$ zugunsten des Kaliums erhöht, so wird dieses letztere bereits auch merklich adsorbiert und setzt nun die Dispersität des Lecithinsols herab; hierbei wird natürlich auch etwas Natrium adsorbiert, bei Verschiebung des Verhältnisses wohl in immer geringeren Mengen, bis diese Menge bei der Relation $\frac{1}{20} \text{ Na}^+ : 1 \text{ K}^+$ praktisch gleich Null wird; bei diesem Verhältnis wird das Natrium nicht mehr adsorbiert, hemmt aber die Adsorption des Kaliums stark genug, um wieder eine maximale Dispersion des Lecithinsols herbeizuführen. — Daß die hier dargestellte Anschauung über den Mechanismus des Kalium-Natriumantagonismus kein vollkommen klares und lückenloses Verständnis der beobachteten Tatsachen bedeutet, ist mir klar: eine bessere Theorie für denselben zu entwickeln, scheint mir aber einstweilen nicht möglich zu sein.

Wie bereits früher hervorgehoben wurde, ist von den beiden besprochenen Relationen von Natrium zu Kalium das Verhältnis $1 \text{ Na}^+ : \frac{1}{20} \text{ K}^+$ aus den physiologisch-äquilibrierten Lösungen bereits bekannt: dieses Verhältnis ist auch das biologisch optimale. Dagegen ist die Kom-

bination $\frac{1}{20}$ Na : 1 K als äquilibrierte Lösung völlig neu. Daß bei Bestimmung der sich äquilibrierenden Mengenverhältnissen von Na und K dieselbe niemals als solche gefunden, allerdings meines Wissens mindestens auch niemals gesucht worden ist, hat zweifellos seine Ursache in der bekannten spezifischen Giftigkeit des in höheren Konzentrationen verwendeten Kaliums gegen die meisten Lebewesen und Organe. Dieselbe gestattet das biologische Arbeiten mit der Kombination $\frac{1}{20}$ Na + 1 K an den meisten Objekten nicht. Daß derselben unter Umständen aber doch auch eine biologische Bedeutung zugesprochen werden muß, soll in einer folgenden Arbeit gezeigt werden.

Zusammenfassung.

Aus obiger Arbeit geht hervor:

1. Daß die Chloride der Kationen Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ und Al⁺⁺⁺ die Oberflächenspannung wässriger Lecithinsole wesentlich erhöhen. Dieselbe steigt in Lösungen der genannten Salze bei zunehmender Konzentration steil an, um je nach Wertigkeit des verwendeten Kations bei $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$ oder $\frac{1}{32}$ m Konzentration ein Maximum zu erreichen. Nach diesem Maximum nimmt die Oberflächenspannung des Lecithinsols mit steigender Konzentration der Salze allmählich wieder ab.

2. In Gemischen der oben aufgezählten Salze tritt in ihren Wirkungen auf die Oberflächenspannung des Lecithinsols ein Antagonismus zwischen den Kationen deutlich zutage. Die Oberflächenspannung der Lecithinlösung in einem Salzgemische ist in erster Reihe, wenn nicht ausschließlich durch das relative Konzentrationsverhältnis der vorhandenen Kationen bestimmt, und von der absoluten Konzentration der Lösung in weiten Grenzen unabhängig.

3. Zwischen dem auf diese Weise nachgewiesenen kolloidchemischen Ionenantagonismus und dem physiologischen Ionenantagonismus, findet sich eine weitgehende Parallelität, welche sich auf die sich antagonisierenden Mengen der Ionen in den äquilibrierten Lösungen, auf die Vollkommenheit der durch die einzelnen Kombinationen bedingten Äquilibrierung, ferner auch auf die Beeinflußbarkeit derselben durch Säure und Alkali erstreckt. Demnach werden die gemachten Beobachtungen als kolloidchemisches Analogon des physiologischen Ionenantagonismus angesehen und zur Erklärung der letzteren herangezogen.

4. Die physikalisch-chemische Grundlage des Ionenantagonismus wird in der Fähigkeit der Kationen gesucht, sich gegenseitig aus ihren Adsorptionsverbindungen — in unserem speziellen Falle aus der Ober-

fläche der Lecithinteilchen — zu verdrängen, ohne daß das verdrängende Ion an den Platz des verdrängten Ions treten würde.

5. Bei der Kombination von Natrium mit Kalium wurde eine vollkommene gegenseitige Aufhebung der Wirkung beider Kationen auf die Oberflächenspannung der Lecithinlösung bei dem Konzentrationsverhältnis $1 \text{ Na} : \frac{1}{20} \text{ K}$ und $\frac{1}{20} \text{ Na} : 1 \text{ K}$ beobachtet. Von diesen beiden Relationen ist die erste ($1 \text{ Na} : \frac{1}{20} \text{ K}$) als diejenige der physiologisch-äquilibrierten Lösungen wohlbekannt, während die letztere ($\frac{1}{20} \text{ Na} : 1 \text{ K}$) in der Biologie derzeit ohne Analogon dazustehen scheint.

Über die Bedeutung des Ionenantagonismus für die Hämolyse.

Von

S. M. Neuschlosz.

(Mitteilung aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

(Eingegangen am 23. Dezember 1919.)

Daß der kolloidale Lösungs- bzw. Quellungszustand der Plasmahautkolloide der roten Blutkörperchen für die Hämolyse eine gewisse Bedeutung haben kann, ging zuerst aus einer Arbeit Höbers¹⁾ hervor. Dieser Forscher konnte zeigen, daß bei der Hämolyse mit nur wenig hypotonischen Salzlösungen, im Gegensatz zu den alten Beobachtungen Hamburgers²⁾, über die Wirkung stark hypotonischer und demzufolge momentan hämolysierender Lösungen, nicht lediglich der osmotische Druck der Lösung, sondern auch die Beschaffenheit des gelösten Salzes für den zeitlichen Verlauf der Hämolyse maßgebend ist. Es ließ sich nachweisen, daß unter sonst gleichen Umständen die Hämolyse in Lösungen verschiedener Salze, die alle mit einer etwa 0,7 proz. NaCl-Lösung isotonisch waren, in gleichen Zeiten einen recht verschiedenen Grad erreichte. Die Reihenfolge, in welcher die Salze die Hämolyse begünstigten, ergab hierbei sowohl für die Kationen wie für die Anionen die seit den Versuchen Hofmeisters³⁾ wohlbekannten Ionenreihen: $\text{Li, Na} < \text{Cs, Rb} < \text{K}$ und $\text{So}_4 < \text{Cl} < \text{Br} < \text{NO}_3 < \text{J}$. Diese Befunde konnten nur in dem Sinne gedeutet werden, „daß durch die Neutralsalze der Alkalien die aus Kolloiden bestehende Plasmahaut der Blutkörperchen im Laufe der längeren Einwirkung schließlich so weit aufgelockert wird, daß das Hämoglobin durch die defekt gewordene Plasmahaut austreten kann“⁴⁾.

Es spielen also bei der Hämolyse mit schwach hypotonischen Lösungen zwei Vorgänge eine Rolle: die Änderung des Kolloidzustandes der Plasmahaut durch die Ionen und die osmotische Wirkung der hypotonischen Lösung. Die Hämolyse tritt als Summe dieser beiden

¹⁾ Höber, Biochem. Zeitschr. **14**. 1908.

²⁾ Hamburger, Archiv f. Physiol. 1886 und 1887; Zeitschr. f. physikal. Chemie **6**. 1890.

³⁾ Hofmeister, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **28**. 1891.

⁴⁾ Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 4. Aufl. Leipzig 1914.

Wirkungen auf. Denselben Schluß erlauben auch Versuchsergebnisse von Gros¹⁾, Miculicich²⁾, Port³⁾ und Teruuchi⁴⁾. All diese Autoren bestätigen mit mehr oder weniger Übereinstimmung die Gültigkeit der Hofmeisterschen Ionenreihen für die Hämolyse unter verschiedenen Umständen. Daß kolloid-chemische Vorgänge in der Oberflächlamelle der roten Blutkörperchen bei der Hämolyse mitbestimmend sind, dürfte demnach als bewiesen angesehen werden.

Nun habe ich in einer vorhergehenden Arbeit den Nachweis erbracht, daß der sogenannte „physiologische Ionenantagonismus“ ohne weiteres als eine antagonistische Beeinflussung der Zellkolloide durch die Ionen angesehen werden kann: Es fragte sich daher, ob ein Antagonismus zwischen den Ionen — namentlich den Kationen — auch bei der Beeinflussung der Hämolyse zur Geltung kommt. In der genannten Arbeit habe ich gezeigt, daß, während die einzelnen Salze eine Entmischung einer Lecithinlösung herbeiführen, die Kombinationen derselben bei einem gewissen, genau feststellbaren Verhältnis der einzelnen Ionen den Lösungszustand des Lecithins unbeeinflusst lassen. Wenn diese Gesetzmäßigkeit auch für die Kolloide der Blutkörperchenplasmahaut — die ja aller Wahrscheinlichkeit nach vornehmlich aus Lecithin und dem Lecithin physikochemisch nahestehenden Stoffen besteht — zu Recht besteht, so wäre zu erwarten, daß die einzelnen Salze sich auch in ihrer die Hämolyse begünstigenden Wirkung antagonistisch beeinflussen werden.

Von besonderem Interesse schien hierbei noch eine Frage zu sein. Bei den erwähnten Untersuchungen an Lecithin wurde bei der Prüfung des Antagonismus Na⁺ gegen K⁺ die Beobachtung gemacht, daß diese beiden Ionen sich nicht — wie es mit Betracht auf ihre gleiche Valenz a priori zu erwarten wäre — bei gleichen Konzentrationen maximal antagonisieren, sondern bei den beiden Relationen 1 Na: $\frac{1}{20}$ K und $\frac{1}{20}$ Na: 1 K. Die physiko-chemische Deutung dieser Erscheinung wurde in der genannten Arbeit versucht und braucht hier nicht wiederholt zu werden. Dagegen wurde schon damals hervorgehoben, daß die bisherigen Erfahrungen an biologischen Objekten lediglich die Bedeutung der Kombination 1 NaCl: $\frac{1}{20}$ KCl klargestellt haben, während das Verhältnis $\frac{1}{20}$ NaCl: 1 KCl in physiologisch äquilibrierten Lösungen keine Verwendung gefunden hat. Hierfür wurde die hohe spezifische Giftigkeit der Kaliumionen den meisten Zellen und Geweben gegenüber verantwortlich gemacht. Nun ist die Giftigkeit der Kalisalze für Erythrozyten im allgemeinen keine größere, als z. B. die der Natronsalze, und

1) Gros, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **62**. 1909.

2) Miculicich, Zentralbl. f. Physiologie **24**. 1910.

3) Port, Deutsches Archiv f. klin. Medizin **99**. 1910.

4) Teruuchi, zitiert nach Höber. A. a. O.

so schienen Blutkörperchen auch in der Hinsicht ein dankbarer Versuchsobjekt zu sein, um die biologische Bedeutung der Kombination $\frac{1}{20}$ NaCl: 1 KCl nachzuweisen. Im folgenden wurde die Richtigkeit dieser Annahmen einer experimentellen Prüfung unterzogen.

Zu diesem Zwecke wurden Rinderblutkörperchen mit nur wenig hypotonischen Lösungen einzelner Salze und Salzkombination der Hämolyse unterworfen. Jedes Salz und jede Kombination wurde in Serien von vier Lösungen verwendet, die stets eine Gesamtkonzentration von 0,14 m (etwa 0,83 % NaCl entsprechend), 0,126 m, 0,112 m und 0,08 m hatten. Versuche sind mit NaCl, KCl, CaCl_2 und ihren Kombinationen ausgeführt worden. Die genaue Versuchsanordnung war die folgende: zu 10 ccm von jeder Lösung wurden 0,2 ccm mit isotonischer Rohrzuckerlösung salzfrei gewaschene Rindererythrocyten hinzugefügt und das Gemisch unter wiederholtem Aufschütteln bei einer Temperatur von 15°C 24 Stunden stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurden die noch ungelösten Blutkörperchen abzentrifugiert, und die Menge des ausgetretenen Hämoglobins in der Lösung kolorimetrisch bestimmt. Es wurde hierzu ein Kolorimeter nach Königsberger und Authenrieth verwendet. Als Vergleichslösung wurde eine Hämoglobinlösung benutzt, die durch mit 10 ccm destilliertem Wasser ausgeführte totale Hämolyse von 0,2 ccm Blutkörperchen entstanden war, so daß die am geeichtem Kolorimeter abgelesenen Hämoglobinwerte sofort in Prozenten des Gesamthämoglobins ausgedrückt werden konnten. Während der Ausführung dieser Arbeit habe ich die Beobachtung gemacht, daß sich die Bestimmung des Hämoglobins mit wesentlich größerer Genauigkeit ausführen läßt, wenn dasselbe mit einem Tropfen konzentrierter Salzsäure erst in Säurehämatin überführt wird. Es wurde demnach auch so vorgegangen.

Die Resultate dieser Versuche sind in den Tabellen I—IV zusammengefaßt. Es geht aus denselben klar hervor, daß von miteinander isotonischen Lösungen, die reiner Salze die Hämolyse stets schneller herbeiführen, als die, welche Salzkombinationen enthalten. Jede zwei Salze und auch das ternäre Gemisch $\text{NaCl} + \text{Kl} + \text{CaCl}_2$ zeigen bei einer gewissen relativen Konzentration ihrer Bestandteile ein optimales Verhalten, bei welchem die Hämolyse am geringsten ausfällt. Bei Änderung dieser Relation nach irgendwelcher Richtung, wächst die durch die Lösung verursachte Hämolyse.

Es zeigt sich demnach, daß die äquilibrierten Salzlösungen auch für die Hämolyse der Blutkörperchen dieselbe Bedeutung haben, wie sie Ringer, Loeb, Osterhout und andere für sonstige lebende Zellen aufgedeckt haben. Es findet sich auch hier ein deutlicher Antagonismus zwischen den Ionen, welcher bei gewissen genau feststellbaren Relationen maximal ist. Dieselben entsprechen im allgemeinen den äquili-

Tabelle I.

Grad der Hämolyse in hypotonischen Gemischen von NaCl und KCl.

Gesamtkonzentration	Verhältnis von NaCl zu KCl								
	1 NaCl : 1/20 KCl	1 NaCl : 1/10 KCl	1 NaCl : 1/5 KCl	1 NaCl : 1 KCl	1/5 NaCl : 1 KCl	1/10 NaCl : 1 KCl	1/20 NaCl : 1 KCl	Reines	
	Ausgetretene Mengen Hämoglobins in Prozenten des Gesamt-Hb.							NaCl	KCl
0,14 m	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,126 m	0	0	4	8	3	3	0	4	6
0,112 m	4	5	13	19	26	15	5	8	14
0,08 m	28	42	65	76	75	71	21	46	67

Tabelle II. Grad der Hämolyse in hypotonischen Gemischen von NaCl und CaCl₂.

Gesamtkonzentration	Verhältnis von NaCl zu CaCl ₂							Reines	
	1 NaCl : 1 CaCl ₂	1 NaCl : 1/5 CaCl ₂	1 NaCl : 1/10 CaCl ₂	1 NaCl : 1/20 CaCl ₂	1 NaCl : 1/50 CaCl ₂	1 NaCl : 1/100 CaCl ₂	NaCl	CaCl ₂	
	Ausgetretene Mengen Hämoglobins in Prozenten des Gesamt-Hb.								
0,14 m	0	0	0	0	0	0	0	0	
0,126 m	0	0	0	0	0	3	3	0	
0,112 m	6	5	2	0	6	7	7	6	
0,08 m	40	35	25	12	30	39	41	37	

Tabelle III. Grad der Hämolyse in hypotonischen Gemischen von KCl und CaCl₂.

Gesamtkonzentration	Verhältnis von KCl zu CaCl ₂					Reines	
	1 KCl : 1 CaCl ₂	1 KCl : 1/5 CaCl ₂	1 KCl : 1/10 CaCl ₂	1 KCl : 1/20 CaCl ₂	KCl	CaCl ₂	
	Ausgetretene Mengen Hämoglobins in Prozenten des Gesamt-Hb.						
0,14 m	0	0	0	0	0	0	
0,126 m	0	0	0	0	3	0	
0,112 m	6	4	3	0	9	5	
0,08 m	40	21	17	10	54	30	

Tabelle IV. Grad der Hämolyse in hypotonischen Gemischen von NaCl, KCl und CaCl₂.

Gesamtkonzentration	Verhältnis von NaCl zu KCl und CaCl ₂							Reines		
	1 NaCl : 1 KCl : 1 CaCl ₂	1 NaCl : 1/5 KCl : 1/5 CaCl ₂	1 NaCl : 1/10 KCl : 1/10 CaCl ₂	1 NaCl : 1/20 KCl : 1/20 CaCl ₂	1 NaCl : 1/50 KCl : 1/50 CaCl ₂	1 NaCl : 1/100 KCl : 1/100 CaCl ₂	NaCl	KCl	CaCl ₂	
	Ausgetretene Mengen Hämoglobins in Prozenten des Gesamt-Hb.									
0,14 m	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0,126 m	0	0	0	0	0	0	0	3	0	
0,112 m	2	2	1	0	0	2	2	9	5	
0,08 m	38	30	24	20	9	26	40	54	30	

brierten Salzlösungen Loebs. Eine weitere Ergänzung unserer Kenntnisse bezüglich des physiologischen Ionenantagonismus liefern diese Versuchsergebnisse insofern, als das von mir bei der Beeinflussung einer Lecithinlösung gefundene — in der Biologie bisher noch unbekannt —

eigentümliche Verhalten der Kombinationen von NaCl und KCl sich bei der Beeinflussung der Hämolyse durch dieselben wiederfindet: auch hier weisen die Ionen Na' und K' bei zwei verschiedenen Relationen, namentlich bei der Kombination 1 NaCl: $\frac{1}{20}$ KCl und $\frac{1}{20}$ NaCl: 1 KCl, maximalen Antagonismus auf.

Mit dem Erbringen dieses Nachweises erscheint nunmehr die Analogie zwischen der antagonistischen Beeinflussung der Lecithinlösung durch die Ionen einerseits und dem physiologischen Ionenantagonismus — als Spezialfall dessen die Beeinflussung der Hämolyse angesehen werden muß — vollständig zu sein. Es darf daher wohl mit Recht der physiologische Ionenantagonismus als Folge der antagonistischen Beeinflussung des Lösungszustandes der Biokolloide durch die Ionen gedeutet werden, wie dies bereits in der vorangehenden Arbeit geschehen ist.

Für den Spezialfall der Hämolyse kann diese Deutung etwa folgende Gestalt annehmen: die einzelnen Salze setzen die Dispersität der Zellhautkolloide der Erythrozyten herab. Hierdurch wird naturgemäß die Zähigkeit der Zellhaut und mit ihr die Widerstandsfähigkeit der Zelle gegen osmotische Einflüsse herabgesetzt. In Gegenwart von Elektrolytkombinationen fällt der Einfluß der Ionen auf die Dispersität der Zellhautkolloide nach dem Gesagten geringer aus, eventuell unterbleibt derselbe ganz: die Zelle wird osmotischen Einflüssen gegenüber resistenter und gibt ihr Hämoglobin erst bei größerer Hypotonie ab.

Zusammenfassung.

Aus obigen Untersuchungen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Die Chloride des Natriums, Kaliums und Calciums hemmen sich gegenseitig in ihren die Hämolyse begünstigenden Wirkungen.
2. Für jedes Salzpaar läßt sich ein optimales Verhältnis nachweisen; bei welchen der gegenseitige Antagonismus maximal ausfällt.
3. Dieser maximale Antagonismus kommt jedesmal bei demselben Konzentrationsverhältnis der einzelnen Salze zustande, bei welchem dieselben sich auch in ihrer Wirkung auf die Dispersität eines Lecithinsols maximal antagonisieren. Dementsprechend läßt sich auch am biologischen Objekt — rote Blutkörperchen — das bei Lecithinlösungen beobachtete eigentümliche Verhalten der Kombinationen von NaCl und KCl wiederfinden, da dieselben auch die Hämolyse bei den Relationen 1 NaCl: $\frac{1}{20}$ KCl und $\frac{1}{20}$ NaCl: 1 KCl maximal hemmen.
4. Auf Grund dieser Beobachtungen läßt sich der physiologische Ionenantagonismus ungezwungen als die Folge der antagonistischen Beeinflussung des Lösungszustandes der Zellhautkolloide durch die einzelnen Ionen deuten.

Untersuchungen über den Einfluß der Neutralsalze auf die Fermentwirkung.

Von
S. M. Neuschlosz.

(Mitteilung aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Dezember 1919.)

Einleitung.

Die Wirkung der Neutralsalze auf den Fermentationsvorgang ist schon öfters Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Es liegt eine recht ansehnliche Zahl von Beobachtungen über die teils fördernde, teils hemmende Wirkung, die dieselben auf die Fermentation ausüben. Über das Wesen dieser Wirkung ist aber bisher nur wenig bekannt.

So führt Levites¹⁾ die hemmende Wirkung der Neutralsalze auf die peptische Eiweißspaltung auf eine Wechselwirkung der Salze mit der Salzsäure zurück, als Folge dieser statt der Salzsäure eine andere für die Pepsinwirkung weniger günstige Säure entstehen würde. In den meisten anderen Fällen ist aber nicht einmal das mit Bestimmtheit geklärt, welcher Teil des Salzes die aktivierende oder hemmende Wirkung auf die Fermentation entfaltet. Bei der Salzwirkung auf Pepsin scheinen nach den Untersuchungen von Levites¹⁾ und Schütz²⁾ die Anionen der wirksame Teil zu sein und zu demselben Ergebnis kommt auch Krüger³⁾. Dieser Auffassung gegenüber steht die von Cole⁴⁾, der gelegentlich seiner mit Speicheldiastase und Invertase ausgeführten Untersuchungen die Ansicht ausspricht, daß die Kationen stets hemmend, die Anionen aber fördernd wirken und die Wirkung je nachdem, ob das Kation oder das Anion „stärker“ ist, hemmend oder fördernd ausfällt. Nun gibt Cole als Maß für die „Stärke“ („actinising power“) eines Ions den Dissoziationsgrad der zu ihm gehörigen Base oder Säure an, meint also wohl, wie übrigens auch Euler⁵⁾ annimmt, unter diesem Begriffe die Elektroaffinität der Ionen. In krassem Widerspruche zu dieser Theorie Coles stehen dagegen seine eigenen Beobachtungen,

¹⁾ Levites, Zeitschr. f. physiol. Chemie **48**. 1906.

²⁾ Schütz, Hofmeisters Beiträge **5**. 1904.

³⁾ Krüger, Biochem. Zentralbl. **1**. 1903.

⁴⁾ Cole, Journ. of Physiol. **30**. 1904.

⁵⁾ Euler, Allgemeine Chemie der Enzyme. In Asher-Spires Ergebnisse der Physiologie **6**. 1907.

nach welchen dieselben Salze auf Diastase fördernd, auf Invertase hemmend wirken. Mit der Feststellung, daß bei der Diastase die Anionen, bei der Invertase die Kationen die wirksameren sind, gibt Cole dann ja auch seine Theorie, daß die Wirkung eines Salzes lediglich von der relativen Stärke seiner beiden Ionen abhängig sei, stillschweigend auf. Nun sind aber gerade diese Beobachtungen von Cole über die Wirkungen der Neutralsalze auf Invertase von einer Wichtigkeit, die der Autor selbst zu übersehen scheint. Seine Folgerungen lauten, daß für die Wirkung auf Diastase die Wertigkeit des Anions, für die auf Invertase die Wertigkeit des Kations maßgebend ist, und zwar, daß namentlich im letzteren Fall die zweiwertigen Kationen Ba^{++} und Mg^{++} eine viel stärkere Hemmung der Fermentwirkung verursachen, als die einwertigen Na und K. Diese Beobachtungen erinnern lebhaft an Erscheinungen bei negativen Kolloiden, die ja auch vorwiegend von den Kationen, und zwar im Maße ihrer Wertigkeit beeinflußt werden. Nun hat Michaelis¹⁾ tatsächlich gezeigt, daß Invertase als ein negatives geladenes Kolloid zu betrachten ist, und so war die Annahme naheliegend, daß die Wirkungen der Neutralsalze auf die Fermentation mit den kolloidalen Eigenschaften der Enzyme in Zusammenhang stehen, im wesentlichen also Wirkungen auf den Lösungszustand der Fermentkolloide sein könnten. Denn daß die Wirkung der Fermente eng mit ihrer Kolloidnatur verbunden ist, also als eine Katalyse in einem mikroheterogenen System anzusehen ist, hat schon Bredig²⁾ hervorgehoben.

Daß hierdurch alle Einflüsse von Neutralsalzen auf Fermente ihre Erklärung finden könnten, ist allerdings wenig wahrscheinlich, denn zu den ausgesprochen negativ geladenen Fermenten gehört ja nach Michaelis und Ehrenreich³⁾ auch das Pepsin, welches wie früher hervorgehoben worden ist, vorwiegend von den Anionen beeinflußt wird. Es muß vielmehr angenommen werden, daß den Neutralsalzwirkungen auf Fermente verschiedene Mechanismen zugrunde liegen können, von denen ja einige ganz zweifellos spezifischer Natur sind, wie z. B. die Calciumwirkung bei der Gerinnung.

Für uns handelte es sich lediglich darum, festzustellen ob die physiologische Ionenwirkungen, über deren Beziehungen zu kolloidchemischen Vorgängen u. a. in den vorhergehenden Arbeiten berichtet worden ist, namentlich aber ob der Ionenantagonismus auch für Fermentationsvorgänge eine Bedeutung erlangen kann. Mit Anbetracht der weiten Verbreitung, welche fermentative Reaktionen in der belebten Welt

¹⁾ Michaelis, Biochem. Zeitschr. **7**. 1908. — Derselbe und Ehrenreich, Biochem. Zeitschr. **10**. 1908.

²⁾ Bredig, Asher-Spiros Ergebnisse der Physiologie **1** (Biochem. Teil). 1902. — Anorganische Fermente. Leipzig 1901.

³⁾ Michaelis und Ehrenreich, a. a. O.

haben, wäre durch einen derartigen Nachweis meines Erachtens viel für das physikochemische Verständnis der antagonistischen Ionenwirkungen gewonnen, und so habe ich es unternommen, die Wirkungen der Neutralsalze auf eine Fermentation auf kolloidchemischer Grundlage zu untersuchen.

Versuchsordnung.

Als geeignetes Objekt für derartige Versuche empfahl sich das Ferment Invertase, einmal weil die erwähnten Beobachtungen Coles¹⁾ gerade hier eine Gesetzmäßigkeit der erwarteten Art vermuten ließen, dann aber auch, weil Invertase mit großer Leichtigkeit hergestellt und seine Wirkung mit Hilfe des Polarimeters einfach und genau verfolgt werden kann.

Die Fermentlösung wurde aus Preßhefe nach den Angaben von Michaelis²⁾ gewonnen, dann 48 Stunden gegen fließendes Wasser durch ein Fischblasenkondom dialysiert. Die wasserklare, ganz leicht gelbliche Lösung wurde unter Toluolzusatz in der Kälte aufbewahrt und behielt während der ganzen Zeit in welcher die folgenden Versuche ausgeführt worden sind, ihre ursprüngliche Wirksamkeit voll bei.

Als Substrat wurde eine 20 proz. Lösung chemisch reinen Rohrzuckers benützt. Polarisiert wurde mit einem Halbschattensaccharometer von Schmidt und Haensch, dessen Skalenteile bei Verwendung eines 200 mm Rohres je 0,26048% Rohrzuckers anzeigen. Der Einfachheit willen wurde aber die absolute Menge Rohrzuckers nicht berücksichtigt, sondern lediglich die Drehung der Fermentrohrzuckermische am Anfang und am Schlusse des Versuches bestimmt und aus diesen beiden Zahlen die invertierte Menge Rohrzucker in Prozenten der ursprünglichen Menge mit Hilfe der Gleichung:

$$J = 100 \cdot \frac{\alpha_s - \alpha_i}{\alpha_s + 0,313 \alpha_s},$$

worin J den invertierten Rohrzucker in Prozenten der Gesamtmenge, α_s die Anfangsdrehung des Gemisches und α_i die Drehung am Schluß des Versuches — in den willkürlichen Einheiten der Saccharometerskala ausgedrückt — bedeutet. Um weniger Material zu verbrauchen wurde nicht ein Rohr von 200 mm Länge, sondern ein kürzeres (65,42 mm) benützt, so daß zu einer Polarisation 10 cm Flüssigkeit ausreichten. Die Länge des Rohres, da immer dasselbe verwendet wurde, hat für die Bestimmung keine Bedeutung gehabt.

Die Versuchsordnung war nunmehr die folgende: 2,5 ccm Invertaselösung wurden mit der gleichen Menge destillierten Wassers, bzw. der betreffenden Salzlösung versetzt, dann 5 ccm einer 20 proz. Rohrzuckerlösung hinzugefügt, die Anfangsdrehung des Gemisches bestimmt und dann dasselbe bei 15° 18 Stunden lang stehengelassen. Nach Ablauf dieser Zeit wurde jede Lösung mit einem Tropfen konzentrierter Natronlauge versetzt, wodurch einerseits die weitere Inversion verhindert, andererseits die anfängliche Multirotation des entstandenen Traubenzuckers aufgehoben wurde. Hiernach wurde die Drehung in jedem Gemisch bestimmt und aus derselben auf die oben angegebene Weise die Menge invertierten Rohrzuckers berechnet. Um einen genauen Vergleich zwischen den an verschiedenen Tagen angestellten Versuchen zu ermöglichen, wurde jedesmal in einem Ge-

¹⁾ Cole, a. a. O.

²⁾ Michaelis, Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden. Bd. III. S. 1. Berlin und Wien 1910.

fäß das Ferment statt mit einer Salzlösung, mit destilliertem Wasser versetzt. Jedes Salz und auch jede Salzkombination wurde in Serien von 7 Verdünnungen $\frac{1}{2}$ m, $\frac{1}{4}$ m, $\frac{1}{8}$ m, $\frac{1}{16}$ m, $\frac{1}{32}$ m, $\frac{1}{64}$ m, $\frac{1}{128}$ m verwendet, wobei das Verhältnis der einzelnen Salze zueinander in jeder Serie konstant blieb. Die angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf dieselben in dem Gesamtgemisch; die hinzugefügten Lösungen waren viermal konzentrierter. Unter Gesamtkonzentration verstehe ich bei Gemischen die Summe der molaren Konzentrationen, in denen die einzelnen Salze vorhanden waren: also bedeutet z. B. Gesamtkonzentration: $\frac{1}{64}$ m bei dem Verhältnis 1NaCl : 1KCl, daß die Lösung je $\frac{1}{128}$ m NaCl und KCl enthielt.

Die Versuchsreihen.

Zuerst ist der Einfluß der einzelnen Neutralsalze allein auf die Invertasewirkung untersucht worden. Die Ergebnisse dieser Versuche enthält die Tab. I. Ein Blick auf diese Zahlen zeigt, daß die erwähnten Beobachtungen von Cole zu Recht bestehen und daß die Invertasewirkung von den Neutralsalzen in steigenden Konzentrationen immer mehr gehemmt wird, ferner daß die zweiwertigen Kationen Ca^{++} , Sr^{++} und Mg^{++} stärker hemmen als die einwertigen Na^+ und K^+ ; die durch Magnesium hervorgerufene Hemmung ist namentlich in den höheren Konzentrationen geringer, als die durch Ca^{++} oder Sr^{++} bedingte. Magnesium nimmt also gewissermaßen eine Zwischenstellung zwischen Alkali- und Erdalkalikationen ein.

Tabelle I. Einfluß der einzelnen Salze auf die Rohrzucker-spaltung durch Invertase.

Konzentration	Salz									
	NaCl		KCl		CaCl_2		SrCl_2		MgCl_2	
	Invertierter Rohrzucker in Proz. der Gesamtmenge									
	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K=4 \cdot 10^{-2}$, $p=0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K=4 \cdot 10^{-2}$, $p=0,6$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K=13 \cdot 10^{-2}$, $p=0,7$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K=12 \cdot 10^{-2}$, $p=0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K=12 \cdot 10^{-2}$, $p=0,4$
$\frac{1}{2}$ m	52	52,5	41	39,5	7	6	6	3	30	29,5
$\frac{1}{4}$ m	59	59,5	55	52,5	26	27	25	25	44	43,0
$\frac{1}{8}$ m	64	64,6	61	59,8	38	40	41	40	51	49,0
$\frac{1}{16}$ m	67	68,3	67	66,6	49	50	51	51	57	56,0
$\frac{1}{32}$ m	71	70,9	70	69,9	57	57	60	59	63	61,0
$\frac{1}{64}$ m	73	72,6	72	72,3	64	63	65	63	66	64,8
$\frac{1}{128}$ m	74	74,0	74	74,0	68	67	68	68	69	68,0
0	77	77,0	—	—	—	—	—	—	—	—

Nun erinnert diese Erscheinung, wie schon oben hervorgehoben wurde, lebhaft an das Verhalten negativer Kolloide, wie z. B. Arsen-sulfidhydrosol. Die Kationen beeinflussen die Invertasewirkung nach derselben Gesetzmäßigkeit, wie die Dispersität der negativen Kolloide und so fragt es sich, ob das Wesen dieser beiden Wirkungen auch das gleiche ist. Nun wissen wir aus den Untersuchungen Freundlich's¹⁾,

¹⁾ Freundlich, Kolloidzeitschrift I. 1907. — Zeitschr. f. physikal. Chemie 73. 1910. — Ferner: Kapillarchemie. Leipzig 1909.

daß die Kolloidfällung durch Elektrolyte mit Adsorptionsvorgängen auf das innigste verknüpft ist und daß die Fällungswerte für die einzelnen Ionen mit Hilfe der Adsorptionsisotherme hinreichend berechnet werden können. Um also die Übereinstimmung zwischen Kolloidfällung und Fermenthemmung durch Neutralsalze noch vollständiger darzustellen und die Wesensgleichheit der beiden Vorgänge noch wahrscheinlicher zu machen, war es wünschenswert zu untersuchen, ob sich die Wirkung der Neutralsalze auf den Fermentationsvorgang sich durch eine Adsorptionsisotherme darstellen läßt.

Wenn wir nun annehmen, daß die Fermenthemmung durch Salze auf Adsorption der letzteren beruht, so kann die Größe der Hemmung als Maß der stattgehabten Ionenadsorption angesehen werden. Die Größe der Hemmung läßt sich aber am besten durch folgende Formel ausdrücken:

$$h = 1 - \frac{J_c}{J_0},$$

wobei h die Hemmung, J_c die bei Gegenwart von in der Konzentration c vorhandenen Salze invertierte Menge Rohrzucker, J_0 die Menge invertierten Rohrzuckers bei ungehemmter Reaktion, bedeutet. Die Formel gibt für die ungehemmte Reaktion $h = 0$, für den Fall, daß kein Rohrzucker invertiert wurde, $h = 1$; der Grad der Hemmung wird also durch dieselbe in Bruchteilen der Einheit angegeben. Wenn die auf diese Art ausgedrückte Hemmung der Fermentwirkung von der Salzkonzentration auf eine einer Adsorption entsprechende Weise abhängt, so muß dieselbe durch die Adsorptionsisotherme dargestellt werden können, die für unseren Fall folgende Form annimmt:

$$h = K \cdot c^p,$$

wobei h die Hemmung, c die Salzkonzentration, k und p Konstanten, und zwar p einen Bruch im Bereiche zwischen 0,1 und 0,7 darstellt.

Es wurde nun auf die von Freundlich ¹⁾ angegebene Weise festgestellt, daß der Zusammenhang zwischen Salzkonzentration und Fermenthemmung tatsächlich durch die Adsorptionsisotherme dargestellt werden kann und dann auch die Konstanten für jeden einzelnen Fall ermittelt. In der Tab. I sind neben den beobachteten Inversionen überall in der nächsten Kolonne die nach der Adsorptionsisotherme berechneten Werte angegeben, während am Kopfe dieser Kolonne die zu diesen Zahlen gehörigen Konstanten k und p verzeichnet sind. Wie ersichtlich, ist die Übereinstimmung zwischen den beobachteten und den berechneten Werten für die Inversion durchwegs recht gut; so daß die Fermenthemmung durch Neutralsalze tatsächlich als mit der Adsorptionsisotherme hinreichend dargestellt erscheint. Die ermittelten Werte der

¹⁾ Freundlich, Zeitschr. f. physikal. Chemie 53. 1907.

Konstanten liegen für k zwischen $4 \cdot 10^{-2}$ und $13 \cdot 10^{-2}$, und sind für die einwertigen Alkalisalze wesentlich kleiner als für die zweiwertigen Erdalkalien und für das Magnesium; die Werte für p liegen durchwegs in der Nähe von 0,5, sind also Werte, die recht gut mit denen der bekannten Adsorptionserscheinungen übereinstimmen; während die hohen k -Werte für die Erdalkalien im Gegensatz zu den niedrigen für die Alkalien die beobachtete Erscheinung als elektrochemisches Phänomen und der Fällung negativer Suspensionskolloide nahe verwandt charakterisiert. Die Kurventafel I zeigt die Abhängigkeit der Fermenthemmung von der Salzkonzentration für die einzelnen Salze graphisch dargestellt. Die Kurven haben die umgekehrte Form der Adsorptionsisothermen.

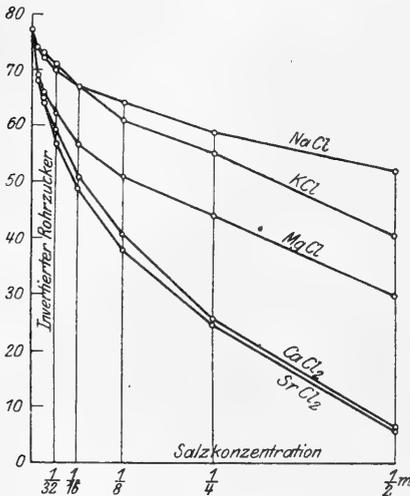


Abb. 1. Einfluß der einzelnen Salze auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase.

aufzufassen sind, also von der Oberflächenentfaltung des Systems in hohem Grade abhängig sein müssen, ist es leicht verständlich, daß eine Abnahme der aktiven Oberfläche, wie sie die Neutralsalze herbeiführen, eine Abnahme der Fermentwirkung verursacht.

Beruhet nun aber diese Annahme auf Richtigkeit und ist die Fermenthemmung durch Neutralsalze auf eine Abnahme der aktiven Oberfläche zurückzuführen, so muß sich diese Dispersitätsverminderung der Fermentlösung außer in der Herabsetzung der Fermentwirkung auch in einer Veränderung der sonstigen physikochemischen Eigenschaften der Lösung, wie z. B. ihrer Oberflächenspannung und Viscosität äußern. In einer vorhergehenden Arbeit habe ich gezeigt, daß die Neutralsalze die Oberflächenspannung einer Kolloidlösung (Lecithin) erhöhen können und somit erwartet werden kann, daß auch die Oberflächenspannung der Fermentlösung durch Elektrolyte auf ähnliche Weise beeinflußt wird. Ist

Aus den dargestellten Tatsachen läßt sich also der Schluß ziehen, daß der Fermenthemmung durch Neutralsalze ein Adsorptionsvorgang zugrunde liegt, den wir uns etwa folgendermaßen vorstellen können: Die kolloidgelösten, negativ elektrisch geladenen Partikelchen des Fermentes adsorbieren die entgegengesetzt geladenen Kationen der Neutralsalze, verlieren hierdurch ihre elektrische Ladung, wodurch ihre Dispersität herabgesetzt wird. Da nun, wie bereits hervorgehoben worden ist, die Fermentationen als Reaktionen in einem mikroheterogenen System

die Fermenttätigkeit tatsächlich eine Funktion der Dispersität der Fermentlösung, so mußte sich zwischen Fermenttätigkeit und Oberflächenspannung der Fermentlösung eine gewisse Parallelität nachweisen lassen. Einen, dem hier zu besprechenden gerade entgegengesetzten Zusammenhang zwischen Fermenthemmung und Beeinflussung der Oberflächenspannung der Fermentlösung, hat bereits Gramenizky¹⁾ für die Hitzeinaktivierung von Takadiastase nachzuweisen gesucht. Seine Befunde sind aber von Berczeller²⁾ auf eiweißartige Verunreinigungen der Fermentlösung zurückgeführt worden. Die Oberflächenspannung eiweißfreier Fermentlösungen erfährt nach Berczeller während der Hitzeinaktivierung keine Veränderung.

Es wurde also die Oberflächenspannung der Fermentlösung in reinem Zustande und in Gegenwart der verschiedenen Neutralsalze stalagmometrisch festgestellt. Es wurde zu diesem Zwecke ein Traubescher³⁾ Stalagmometer der Firma Lautenschläger in Berlin verwendet, welcher für destilliertes Wasser die Tropfenzahl 36,5 hatte. Aus der Tropfenzahl wurde dann mittels der Formel:

$$\gamma_c = 100 \frac{S \cdot Z_w}{Z_c}$$

werin γ_c die auf Wasser bezogene relative Oberflächenspannung der Fermentlösung, S das spezifische Gewicht der Lösung, Z_w und Z_c die Tropfenzahlen für Wasser bzw. für die Fermentlösung bedeuten, die Oberflächenspannung der Lösung bestimmt. Der auf diese Weise ermittelte Einfluß der einzelnen Salze auf die Oberflächenspannung der Fermentlösung ist aus Tab. II ersichtlich.

Tabelle II. Einfluß der einzelnen Salze auf die Oberflächenspannung der Invertaselösung.

Konzentration	Salze									
	NaCl		KCl		CaCl ₂		SrCl ₂		MgCl ₂	
	Oberflächenspannung der Invertaselösung									
	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K=4 \cdot 10^{-3}$, $p=0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K=4 \cdot 10^{-3}$, $p=0,6$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K=12 \cdot 10^{-3}$, $p=0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K=12 \cdot 10^{-3}$, $p=0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K=12 \cdot 10^{-3}$, $p=0,4$
1/2 m	91,0	91,1	93,0	92,5	98,0	97,0	97,2	97,0	94,0	93,8
1/4 m	90,0	90,0	90,6	90,8	94,2	94,4	94,0	94,4	92,8	92,4
1/8 m	89,2	89,4	90,0	89,8	92,0	92,4	92,8	92,4	91,8	91,2
1/16 m	88,8	89,0	89,0	89,2	91,0	91,0	90,8	91,0	90,6	90,5
1/32 m	88,5	88,7	88,6	88,7	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	89,8
1/64 m	88,5	88,5	88,5	88,5	89,0	89,5	89,0	89,5	89,2	89,4
1/128 m	88,2	88,3	88,0	88,3	88,6	89,0	88,0	89,0	88,9	89,0
0	88,0	88,0	—	—	—	—	—	—	—	—

¹⁾ Gramenizky, Biochem. Zeitschr. 52. 1913.

²⁾ Berczeller, Ibidem 84. 1917.

³⁾ Traube, Kapillaranalyse. In Aberhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden Bd. V. 2. Wien und Berlin 1912.

Neben den experimentell festgestellten Oberflächenspannungen sind auch hier in einer nächsten Kolonne die unter der Annahme berechneten Oberflächenspannungen zusammengestellt, daß auch diese Salzwirkung den Gesetzen der Adsorption folgt. Als Maß der stattgehabten Adsorption wurde hier die Erhöhung der Oberflächenspannung angenommen, die nach folgender Formel berechnet wurde:

$$e = 1 - \frac{\gamma_0}{\gamma_e}$$

worin e die Erhöhung der Oberflächenspannung γ_0 die Oberflächenspannung der reinen Fermentlösung, γ_e dieselbe bei der Salzkonzentration c bedeutet. Die Formel für die Adsorptionsisotherme gestaltet sich demnach:

$$e = K \cdot c^p$$

Auch hier ist die Übereinstimmung zwischen den beobachteten und berechneten Werten für die Oberflächenspannungen eine zufriedenstellende. Die Konstanten p decken sich durchwegs mit denen für die Fermenthemmung ermittelten, während die Werke für k zehnmal kleinere sind. Demnach nehmen die auf Kurventafel II dargestellten Kurven,

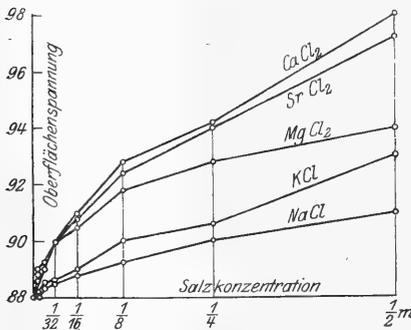


Abb. 2. Einfluß der einzelnen Salze auf die Oberflächenspannung der Invertaselösung.

welche die Abhängigkeit der Oberflächenspannung von der Salzkonzentration demonstrieren, den umgekehrten Verlauf, wie die Kurven für die Fermenthemmung. Die Parallelität zwischen Fermenthemmung und Oberflächenspannungserhöhung durch die Salze ist eine vollkommene, so daß diese Versuchsergebnisse die Richtigkeit der entwickelten Auffassung der Fermenthemmung bestätigen.

Nachdem die Wirkung der einzelnen Salze auf die Fermentation festgestellt worden ist, wurden die Wirkungen der Salzgemische untersucht. Es wurden zu diesem Zwecke folgende Kombinationen herangezogen: NaCl + KCl, NaCl + CaCl₂, NaCl + SrCl₂, NaCl + MgCl₂, KCl + CaCl₂, CaCl₂ + SrCl₂, CaCl₂ + MgCl₂. Diese Kombinationen können in drei Gruppen geteilt werden, die am besten gesondert besprochen werden.

Zu der ersten Gruppe gehören die Kombinationen einwertiger Kationen miteinander, also NaCl + KCl. Die hierher gehörigen Versuchsergebnisse sind in der Tab. III zusammengestellt. Es zeigt sich hier, daß die Hemmungen, die durch die verschiedensten Kombinationen von NaCl und KCl verursacht werden, stets geringer sind, als die durch die

einzelnen Salze bedingten. Es besteht also zwischen der Wirkung von Na' und K' auch hier ein Antagonismus. Die Fermenthemmung nimmt um so mehr ab, je mehr das Verhältnis der beiden Ionen Na' und K' im Gemisch sich 1 nähert und ist bei dem Verhältnis 1NaCl : 1KCl fast gleich Null. Dieses Verhalten weicht merklich von dem Verhalten der Lecithinlösungen gegen Kombinationen von NaCl + KCl ab. Während sich hier der maximale Antagonismus bei den Verhältnis 1Na' : 1K' einstellt, war der Antagonismus dort gerade bei dieser Relation am geringsten und die Wirkung der Ionen am deutlichsten ausgesprochen. Es scheint demnach der Antagonismus je nach dem Substrat, auf welches die Ionen einwirken, verschiedene Formen anzunehmen. Worauf dies beruht, läßt sich derzeit noch nicht sagen.

Tabelle III. Einfluß verschiedener Kombinationen von NaCl und KCl auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase.

		Verhältnis von NaCl zu KCl in der Lösung																
		1 NaCl : 1/20 KCl		1 NaCl : 1/10 KCl		1 NaCl : 1/5 KCl		1 NaCl : 1 KCl		1/5 NaCl : 1 KCl		1/10 NaCl : 1 KCl		1/20 NaCl : 1 KCl				
		Invertierter Rohrzucker in Proz. der Gesamtmenge																
		beobachtet		berechnet mit d. Konstanten $K = 3,2 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$		beobachtet		berechnet mit d. Konstanten $K = 1,8 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$		beobachtet		berechnet mit d. Konstanten $K = 0,8 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$		beobachtet		berechnet mit d. Konstanten $K = 0,2 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$		
		beobachtet		berechnet mit d. Konstanten $K = 0,9 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$		beobachtet		berechnet mit d. Konstanten $K = 2 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$		beobachtet		berechnet mit d. Konstanten $K = 8,5 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$		beobachtet		berechnet mit d. Konstanten $K = 3,5 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$		
m	58	57,3	65,0	65,9	73,0	72,1	75,5	75,75	71,0	71,5	61,0	64,6	53	55,0				
m	63	63,0	70,0	69,2	73,5	73,5	76,0	76,15	74,0	73,0	66,0	68,2	60	61,6				
m	68	67,2	71,5	71,5	74,7	74,6	77,0	76,40	74,2	74,2	71,0	70,9	65	66,2				
m	71	70,0	74,0	73,1	74,7	75,3	77,0	76,6	75,0	75,0	73,0	72,7	68	69,3				
m	72	72,1	74,0	74,2	75,3	75,8	77,0	76,7	75,5	75,6	74,0	73,9	71	71,6				
m	73	73,5	75,0	75,1	76,9	76,1	77,0	76,8	76,0	76,0	75,0	74,8	73	73,1				
m	75	74,5	75,0	75,5	76,4	76,5	77,0	76,86	76,0	76,3	75,5	75,5	75	74,0				
m	77	77,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				

Unterziehen wir auch die Wirkungen der Kombinationen Na' + K' auf die Inversion einer mathematischen Analyse, so stellt sich heraus, daß auch diese Wirkungen sich im oben besprochenen Sinne hinlänglich durch Adsorptionsisothermen darstellen lassen. Auch die hier hergehörigen Kurven der Kurventafel III haben durchweg die Form von umgekehrten Adsorptionsisothermen. Die Herabsetzung der Salzwirkung äußert sich in einem Kleinerwerden des Koeffizienten k in der Adsorptionsisotherme, während der Exponent p unver-

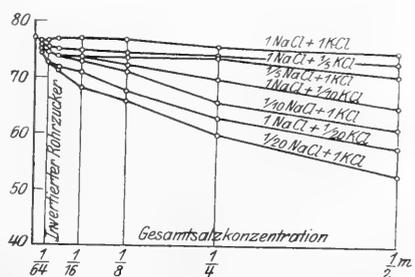


Abb. 3. Einfluß verschiedener Kombinationen von NaCl und KCl auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase.

rändert bleibt. Nun ist bekannterweise der Koeffizient k ein Maß der Adsorbierbarkeit eines Stoffes und so kommen wir auch hier zu dem Resultat, daß die Kationen ihre Adsorbierbarkeit gegenseitig herabsetzen, oder mit anderen Worten, sich gegenseitig aus der Oberfläche verdrängen: ein Schluß, zu dem uns bereits die Erfahrungen mit Lecithinlösungen geführt haben.

Daß sich die Herabsetzung der Ionenwirksamkeit auch in der Wirkung auf die Oberflächenspannung äußert, zeigt die Tabelle IV. Die in derselben enthaltenen Zahlen mit denen der Tabelle III verglichen, demonstrieren wiederum die vollkommene Parallelität zwischen Fermentwirkung und Oberflächenspannung der Fermentlösung. Dasselbe tun auch die Kurven der Kurventafel IV.

Tabelle IV. Einfluß verschiedener Kombinationen von NaCl und KCl auf die Oberflächenspannung der Invertaselösung.

Gesamtkonzentration	Verhältnis von NaCl zu KCl in der Lösung													
	1 NaCl: $\frac{1}{20}$ KCl		1 NaCl: $\frac{1}{10}$ KCl		1 NaCl: $\frac{1}{5}$ KCl		1 NaCl: 1 KCl		$\frac{1}{5}$ NaCl: 1 KCl		$\frac{1}{10}$ NaCl: 1 KCl		$\frac{1}{20}$ KCl: 1 NaCl	
	Oberflächenspannung der Invertaselösung													
	beobachtet	berechnet mit d. Konstanten $K = 8 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit d. Konstanten $K = 2 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit d. Konstanten $K = 1 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit d. Konstanten $K = 0,2 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit d. Konstanten $K = 0,9 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit d. Konstanten $K = 2 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit d. Konstanten $K = 9 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$
$\frac{1}{2}$ m	89,8	90,1	89,5	89,4	89,0	88,7	88,0	88,1	88,7	88,7	89,0	89,4	89,8	90,1
$\frac{1}{4}$ m	89,7	89,5	89,0	89,0	88,5	88,5	88,0	88,0	88,5	88,5	88,7	89,0	89,4	89,7
$\frac{1}{8}$ m	89,0	89,4	89,0	88,7	88,3	88,3	88,0	88,0	88,3	88,3	88,5	88,7	89,2	89,0
$\frac{1}{16}$ m	88,7	88,7	88,3	88,5	88,1	88,2	88,0	88,0	88,1	88,2	88,3	88,5	88,7	88,7
$\frac{1}{32}$ m	88,5	88,5	88,3	88,3	88,0	88,1	88,0	88,0	88,0	88,1	88,1	88,3	88,5	88,4
$\frac{1}{64}$ m	88,3	88,3	88,1	88,2	88,0	88,0	88,0	88,0	88,0	88,0	88,0	88,2	88,3	88,3
$\frac{1}{128}$ m	88,1	88,2	88,0	88,1	88,0	88,0	88,0	88,0	88,0	88,0	88,0	88,1	88,1	88,3
0	88,0	88,0	—	—	—	—	80,0	—	—	—	—	—	—	—



Abb. 4. Einfluß verschiedener Kombinationen von NaCl und KCl auf die Oberflächenspannung der Invertaselösung.

Zu der zweiten Gruppe gehören die Kombinationen einwertiger Kationen mit zweiwertigen, also $\text{Na}^+ + \text{Ca}^{2+}$, $\text{Na}^+ + \text{Sr}^{2+}$, $\text{Na}^+ + \text{Mg}^{2+}$, $\text{K}^+ + \text{Ca}^{2+}$. Während nach den Tabellen V, VII und VIII sich sämtliche Kombinationen von Na^+ und K^+ mit Ca^{2+} und Sr^{2+} , also die der Alkalkationen mit den Erdalkalkationen dem Wesen nach ganz identisch verhalten, also gemeinsam erörtert werden können, verhält sich die Kombination $\text{Na}^+ + \text{Mg}^{2+}$ etwas verschieden, wie das ja bei der Sonderstellung des Mg^{2+} unter den zweiwertigen Kationen auch zu erwarten war.

Tabelle VII. Einfluß verschiedener Kombinationen von NaCl und SrCl₂ auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase.

Gesamtkonzentration	Verhältnis von NaCl zu SrCl ₂ in der Lösung									
	1 NaCl : 1 SrCl ₂		1 NaCl : 1/5 SrCl ₂		1 NaCl : 1/10 SrCl ₂		1 NaCl : 1/50 SrCl ₂		1 NaCl : 1/50 SrCl ₂	
	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 10 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 6 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 1 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 0,1 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 0,8 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$
1/2 m	12,2	14,5	41,0	40,0	71,0	70,8	77	76,4	70,0	72,1
1/4 m	35,0	34,5	51,5	50,9	72,5	72,7	77	76,6	72,5	73,5
1/8 m	46,5	46,3	58,5	58,6	74,0	73,9	77	76,7	74,0	74,5
1/16 m	53,0	54,5	65,0	63,9	75,0	74,8	77	76,8	75,0	75,2
1/32 m	60,0	61,6	68,0	67,8	75,0	75,5	77	76,8	75,0	75,8
1/64 m	64,0	61,1	71,0	70,5	76,0	76,0	77	76,9	76,0	76,2
1/128 m	70,0	69,3	73,0	72,4	77,0	76,2	77	76,9	77,0	76,4
0	77,0	77,0	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle VIII. Einfluß verschiedener Kombinationen von KCl und CaCl₂ auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase.

Gesamtkonzentration	Verhältnis von KCl zu CaCl ₂ in der Lösung									
	1 KCl : 1 CaCl ₂		1 KCl : 1/5 CaCl ₂		1 KCl : 1/10 CaCl ₂		1 KCl : 1/50 CaCl ₂		1 KCl : 1/50 CaCl ₂	
	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 10 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 6 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 1 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 0,1 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 0,8 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$
1/2 m	13,1	14,5	41,5	40,0	70	70,8	77	76,4	71,0	72,1
1/4 m	35,0	34,5	51,0	50,9	72	72,7	77	76,6	72,5	73,5
1/8 m	46,0	46,3	58,0	58,6	73	73,9	77	76,7	74,0	74,5
1/16 m	52,0	54,5	64,0	63,9	74	74,8	77	76,8	74,5	75,2
1/32 m	59,0	61,6	67,0	67,8	75	75,5	77	76,8	75,0	75,8
1/64 m	64,0	66,1	71,0	70,5	76	76,0	77	76,9	76,0	76,2
1/128 m	69,0	69,3	73,0	72,4	77	76,2	77	76,9	77,0	76,4
0	77,0	77,0	—	—	—	—	—	—	—	—

Wenn wir nun die Wirkungen der Kombinationen von Alkali- und Erdalkalisalze auf die Fermentation betrachten, so sehen wir, daß bei der Relation 1:1, das zweiwertige Kation so sehr in seiner Wirkung überwiegt, daß die Kombination in ihrer Wirkung kaum die Anwesenheit des einwertigen Kations verrät. Eine geringe gegenseitige Hemmung ist allerdings auch hier bemerkbar. Je mehr nun die relative Konzentration des zweiwertigen Kations in der Lösung herabgesetzt wird, um so deutlicher tritt die Wirkung des einwertigen Kations hervor und um so größer wird auch der Antagonismus, der bei der Relation 1: 1/20 sein Maximum erreicht. Wenn wir nun die relative Konzentration des Erd-

alkalikations noch weiter herabsetzen, so erhöht sich die Hemmung von hieraus wieder, um durch sukzessives Zurücktreten des antagonisierenden Erdalkalikations stetig in die Wirkung des reinen Alkalisalzes überzugehen. Mathematisch äußert sich dies in der Ab- und Zunahme des Koeffizienten k , welcher von dem Werte $13 \cdot 10^{-2}$ bei der reinen Erdalkaliwirkung durch steigende Mengen Alkalisalzes sukzessive herabgesetzt wird, um bei der Relation $1: \frac{1}{20}$ den minimalen Wert von $0,1 \cdot 10^{-2}$ zu erreichen und von hier bei abnehmender Erdalkalikonkonzentration zum Werte $4 \cdot 10^{-2}$ für die reine Alkaliwirkung wiederum anzusteigen. Nach Tabelle VI lassen sich dieselben Gesetzmäßigkeiten

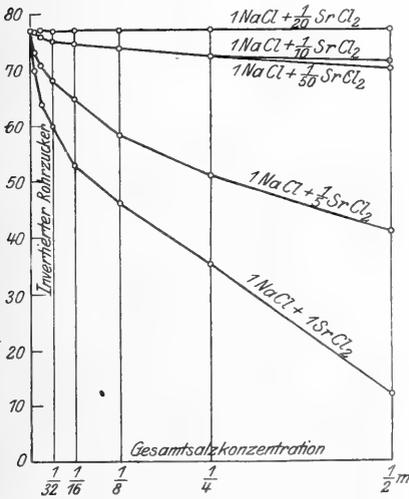


Abb. 7. Einfluß verschiedener Kombinationen von NaCl und SrCl₂ auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase.

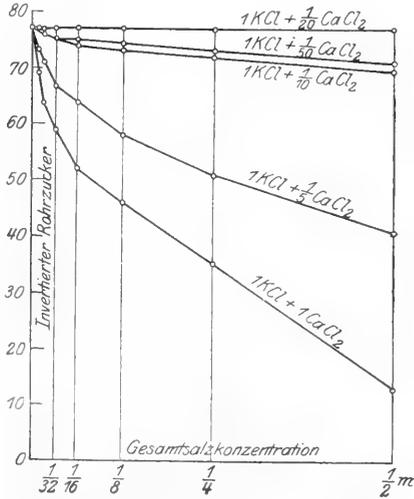


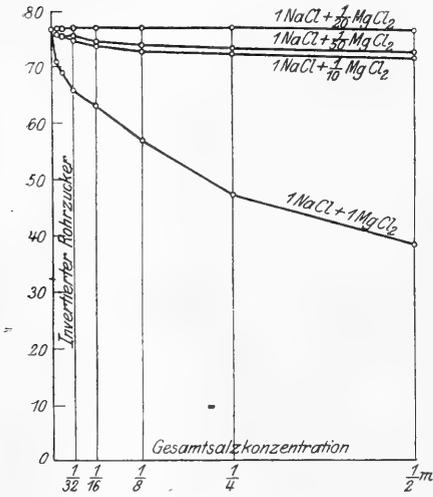
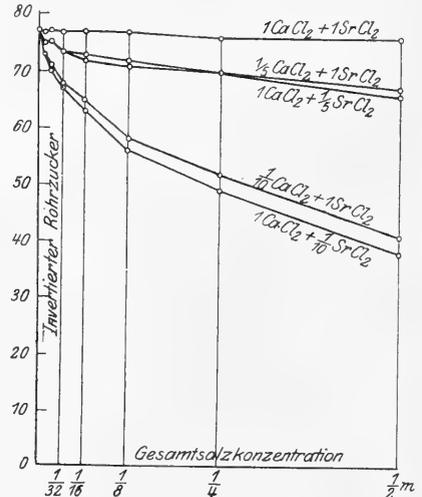
Abb. 8. Einfluß verschiedener Kombinationen von KCl und CaCl₂ auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase.

für den Einfluß der Alkali- und Erdalkalikombinationen auf die Oberflächenspannung der Fermentlösungen feststellen. Die Parallelität der beiden Salzwirkungen ist auch hier vollkommen.

Nicht wesentlich anders verhalten sich auch nach Tabelle IX die Kombinationen von NaCl + MgCl₂, nur ist hier entsprechend der geringeren Hemmungskraft des Mg⁺⁺ gegenüber den Erdalkalien, auch die Hemmungswirkung jener Kombinationen, in denen das Magnesium überwiegt, weniger stark als die der entsprechenden bei Calcium und Strontium. Die Koeffizienten k der Adsorptionisotherme sinken demnach von $12 \cdot 10^{-2}$ bei der reinen Magnesiumwirkung, bei zunehmender Konzentration des hinzugefügten Alkalisalzes bis $0,1 \cdot 10^{-2}$ bei der Relation $1: \frac{1}{20}$ um hiernach wieder bis $4 \cdot 10^{-2}$ bei der reinen Natriumwirkung anzusteigen.

Tabelle IX. Einfluß verschiedener Kombinationen von NaCl und MgCl₂ auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase.

Gesamtkonzentration	Verhältnis von NaCl zu MgCl ₂ in der Lösung							
	1 NaCl : 1 MgCl ₂		1 NaCl : $\frac{1}{10}$ MgCl ₂		1 NaCl : $\frac{1}{20}$ MgCl ₂		1 NaCl : $\frac{1}{80}$ MgCl ₂	
	Invertierter Rohrzucker in Proz. der Gesamtmenge							
	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 7 \cdot 10^{-2}$, $\rho = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 1 \cdot 10^{-2}$, $\rho = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 0,1 \cdot 10^{-2}$, $\rho = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 0,8 \cdot 10^{-2}$, $\rho = 0,5$
$\frac{1}{2}$ m	38	39,5	70,0	70,8	76	76,4	71,0	72,1
$\frac{1}{4}$ m	47	50,5	72,0	72,7	77	76,6	72,5	73,5
$\frac{1}{8}$ m	57	58,2	73,0	73,9	77	76,7	74,0	74,5
$\frac{1}{16}$ m	63	63,8	74,0	74,8	77	76,8	74,5	75,2
$\frac{1}{32}$ m	66	67,6	75,0	75,5	77	76,8	75,5	75,8
$\frac{1}{64}$ m	69	70,4	75,5	76,0	77	76,9	76,5	76,2
$\frac{1}{128}$ m	71	72,3	76,0	76,2	77	76,9	77,0	76,4
0	77	77,0	—	—	—	—	—	—

Abb. 9. Einfluß verschiedener Kombinationen von NaCl und MgCl₂ auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase.Abb. 10. Einfluß verschiedener Kombinationen von CaCl₂ und SrCl₂ auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase.

Die dritte Gruppe der Salzkombinationen ist die, in der zweiwertige Kationen miteinander vergesellschaftet worden sind. Die Tabellen X und XII zeigen die Wirkung dieser Kombinationen auf die Fermentation, die Tabelle XI ihren Einfluß auf die Oberflächenspannung der Fermentlösung. Der Antagonismus zwischen den Ionen tritt auch hier klar zutage; seinen höchsten Grad erreicht derselbe — wie es bei gleichwertigen Ionen zu erwarten war — bei der Relation 1 : 1, während die der anderen Kombinationen sich stetig der Wirkung des in Überschuß befindlichen Kations nähern. Dies zeigen auch die Koeffizienten k der

Adsorptionsisotherme für die einzelnen Ionenrelationen. Die Wirkungen auf die Oberflächenspannungen decken sich auch hier durchwegs mit denen auf die Fermentationen.

Tabelle X. Einfluß verschiedener Kombinationen von CaCl_2 und SrCl_2 auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase.

Gesamtkonzentration	Verhältnis von CaCl_2 zu SrCl_2 in der Lösung									
	1 CaCl_2 : $\frac{1}{10}$ SrCl_2		1 CaCl_2 : $\frac{1}{5}$ SrCl_2		1 CaCl_2 : 1 SrCl_2		$\frac{1}{5}$ CaCl_2 : 1 SrCl_2		$\frac{1}{10}$ CaCl_2 : 1 SrCl_2	
	Invertierter Rohrzucker in Proz. der Gesamtmenge									
	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 7 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 2 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 0,2 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 2 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 7 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$
$\frac{1}{2}$ m	38	39,5	66,0	66,3	76	75,9	67,0	66,3	41	39,5
$\frac{1}{4}$ m	49	50,5	70,0	69,5	76	76,2	70,0	69,5	52	50,5
$\frac{1}{8}$ m	58	58,2	71,0	71,6	77	76,5	72,0	71,6	56	58,2
$\frac{1}{16}$ m	65	63,8	73,5	73,2	77	76,6	72,5	73,2	63	63,8
$\frac{1}{32}$ m	68	67,6	74,0	74,3	77	76,7	73,5	74,3	67	67,4
$\frac{1}{64}$ m	71	70,4	75,0	75,1	77	76,8	75,0	75,1	70	70,4
$\frac{1}{128}$ m	73	72,3	76,0	75,7	77	76,9	77,0	75,7	73	72,3
0	77	77,0	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XI. Einfluß verschiedener Kombinationen von CaCl_2 und SrCl_2 auf die Oberflächenspannung der Invertaselösung.

Gesamtkonzentration	Verhältnis von CaCl_2 zu SrCl_2 in der Lösung									
	1 CaCl_2 : $\frac{1}{10}$ SrCl_2		1 CaCl_2 : $\frac{1}{5}$ SrCl_2		1 CaCl_2 : 1 SrCl_2		$\frac{1}{5}$ CaCl_2 : 1 SrCl_2		$\frac{1}{10}$ CaCl_2 : 1 SrCl_2	
	Oberflächenspannung der Invertaselösung									
	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 7 \cdot 10^{-3}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 2 \cdot 10^{-3}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 0,2 \cdot 10^{-3}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 2 \cdot 10^{-3}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 7 \cdot 10^{-3}$, $p = 0,5$
$\frac{1}{2}$ m	92,8	93,0	89,0	89,4	88,4	88,2	88,8	89,4	92,0	93,0
$\frac{1}{4}$ m	90,8	91,1	89,0	89,0	88,2	88,2	88,8	89,0	90,8	91,1
$\frac{1}{8}$ m	90,0	90,3	88,8	88,7	88,2	88,1	88,6	88,7	90,0	90,3
$\frac{1}{16}$ m	89,7	89,7	88,6	88,5	88,0	88,1	88,4	88,5	89,4	89,7
$\frac{1}{32}$ m	89,5	89,2	88,6	88,4	88,0	88,0	88,3	88,4	89,0	89,2
$\frac{1}{64}$ m	88,7	88,8	88,4	88,3	88,0	88,0	88,2	88,3	88,6	88,8
$\frac{1}{128}$ m	88,5	88,6	88,2	88,2	88,0	88,0	88,0	88,2	88,5	88,6
0	88,0	88,0	—	—	—	—	—	—	—	—

Abb. 11. Einfluß verschiedener Kombinationen von CaCl_2 und SrCl_2 auf die Oberflächenspannung der Invertaselösung.

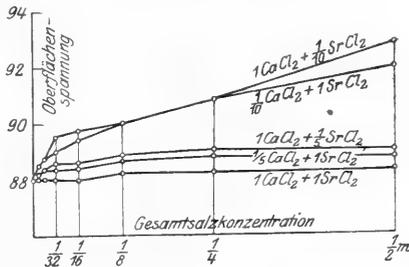
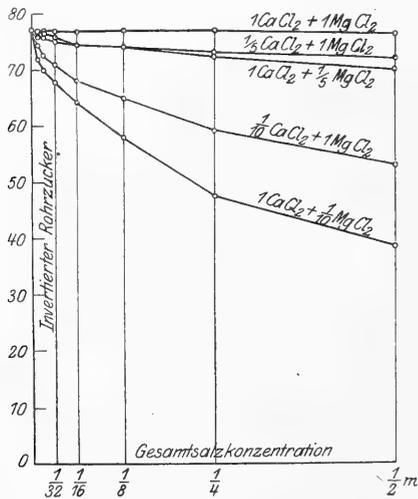


Tabelle XII. Einfluß verschiedener Kombinationen von CaCl_2 und MgCl_2 auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase.

Gesamtkonzentration	Verhältnis von CaCl_2 zu MgCl_2 in der Lösung									
	$1 \text{ CaCl}_2 : \frac{1}{10} \text{ MgCl}_2$		$1 \text{ CaCl}_2 : \frac{1}{5} \text{ MgCl}_2$		$1 \text{ CaCl}_2 : 1 \text{ MgCl}_2$		$\frac{1}{5} \text{ CaCl}_2 : 1 \text{ MgCl}_2$		$\frac{1}{10} \text{ CaCl}_2 : 1 \text{ MgCl}_2$	
	Invertierter Rohrzucker in Proz. der Gesamtmenge									
	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 7 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 1 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 0,1 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 1 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$	beobachtet	berechnet mit den Konstanten $K = 4 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,5$
$\frac{1}{2} \text{ m}$	38,5	39,5	70,0	70,8	76	76,4	72,0	70,8	53,0	52,5
$\frac{1}{4} \text{ m}$	47,5	50,5	72,5	72,7	77	76,6	73,0	72,7	59,0	59,5
$\frac{1}{8} \text{ m}$	58,0	58,2	74,0	73,9	77	76,7	74,0	73,9	65,0	64,6
$\frac{1}{16} \text{ m}$	64,0	63,8	74,5	74,8	77	76,8	74,5	74,8	68,0	68,3
$\frac{1}{32} \text{ m}$	68,0	67,6	75,5	75,5	77	76,8	75,0	75,5	71,0	70,9
$\frac{1}{64} \text{ m}$	70,0	70,4	76,5	76,0	77	76,9	75,5	76,0	72,5	72,6
$\frac{1}{128} \text{ m}$	72,0	72,3	77,0	76,2	77	76,9	76,0	76,2	74,5	74,0
0	77,0	77,0	—	—	—	—	—	—	—	—

Abb. 12. Einfluß verschiedener Kombinationen von CaCl_2 und MgCl_2 auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase.

Die Adsorptionsisothermen für die Fermenthemmungen und die Oberflächenspannungserhöhungen, die durch die Kombinationen der zweiten und dritten Gruppe verursacht werden, geben graphisch dargestellt die Kurventafeln V—XII wieder. Die Tabelle XIII enthält eine übersichtliche Zusammenstellung der Koeffizienten k für sämtliche untersuchten Ionenwirkungen.

Tabelle XIII. Die Konstanten der verschiedenen Fermenthemmungen durch Neutralsalze und Salzgemische: $K \cdot 10^2$.

Reine Salzlösungen.

	NaCl	KCl	CaCl ₂	SrCl ₂	MgCl ₂
	4	4	13	12	12

Salzkombinationen.							
Verhältnis des ersten Kations zu dem zweiten	NaCl+KCl	NaCl+CaCl ₂	NaCl+SrCl ₂	KCl+CaCl ₂	NaCl+MgCl ₂	CaCl ₂ +SrCl ₂	CaCl ₂ +MgCl ₂
1: $\frac{1}{100}$	—	3,0	—	—	—	—	—
1: $\frac{1}{50}$	—	0,8	0,8	0,8	0,8	—	—
1: $\frac{1}{20}$	3,2	0,1	0,1	0,1	0,1	—	—
1: $\frac{1}{10}$	1,8	1,0	1,0	1,0	1,0	7,0	7,0
1: $\frac{1}{5}$	0,8	6,0	6,0	6,0	—	2,0	1,0
1: 1	0,2	10,0	10,0	10,0	7,0	0,2	0,1
$\frac{1}{5}$: 1	0,9	—	—	—	—	2,0	1,0
$\frac{1}{10}$: 1	2,0	—	—	—	—	7,0	4,0
$\frac{1}{20}$: 1	3,5	—	—	—	—	—	—

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die geschilderten Befunde lassen Folgerungen in zwei Richtungen zu: 1. Über die physikochemischen Grundlagen der Fermenthemmung durch Salze und 2. über das Wesen des Ionenantagonismus. Wir wollen demnach diese beiden Fragen gesondert betrachten.

Um dem ersten Problem näherzutreten zu können, müssen wir zu dem Ausgangspunkt dieser Untersuchungen zurückkehren. Wie erwähnt, waren dies gewisse Beobachtungen Coles einerseits und Michaelis andererseits. Während nämlich Cole einen gewissen Parallelismus zwischen den Wirkungen von Neutralsalzen auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase und der Fällungskraft derselben gegen negative Suspensionskolloide fand — wenn diese Befunde auch von ihm nicht in diesem Sinne gedeutet worden sind —, stellte Michaelis mit Hilfe der Adsorptionsaffinitäten der Invertase fest, daß dasselbe als negativ geladenes Kolloid anzusehen ist. Ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Beobachtungen war nicht von der Hand zu weisen, wenn es auch unfraglich zu Recht besteht, daß Neutralsalze in bereits so geringen Konzentrationen die Invertasewirkung zu hemmen imstande sind, in denen sie bestimmt keine sichtbare Fällung in der Fermentlösung verursachen. Es kann aber der Dispersitätsgrad eines Sols weitgehend herabgesetzt werden, ohne daß eine makroskopisch sichtbare Fällung auftreten müßte. Und um die Fermenthemmung zu erklären, ist eine solche Herabsetzung der Dispersität vollkommen genügend. In einem

mikroheterogenen System, wie es eine Fermentlösung ist, ist die Größe der aktiven Oberfläche für die Reaktionsgeschwindigkeiten ausschlaggebend und so erscheint es nur selbstverständlich, wenn die Verkleinerung der Oberfläche von einer Herabsetzung der Fermentationsgeschwindigkeit begleitet wird. Es muß hierbei allerdings die Annahme gemacht werden, daß die Inversion an der Grenzfläche Invertase—Wasser vor sich geht. Dies ist aber recht wahrscheinlich. Die große Ähnlichkeit, zwischen den Fermentwirkungen und den Katalysen durch Metallsole, auf welche Bredig¹⁾ hinwies, spricht jedenfalls in diesem Sinne. Auch die Beobachtungen Henris²⁾, der Invertase in eine Gelatinegallerte einschloß und feststellte, daß die Inversionsgeschwindigkeit hierdurch sich in die Diffusionsgeschwindigkeit des Rohrzuckers zum eingeschlossenen Ferment umwandelte, legen diese Annahme nahe.

Die zu beantwortende Frage gestaltet sich demnach folgendermaßen: Kann die durch Salze hervorgerufene Hemmung der Invertasewirkung als Folge der Herabsetzung der aktiven Fermentoberfläche durch die Salze angesehen werden?

Um diese Frage im positiven Sinne beantworten zu können, mußte erstens nachgewiesen werden, daß die Wirkung der Neutralsalze auf die Rohrzuckerspaltung durch Invertase von der Konzentration des wirksamen Salzes in derselben Weise abhängig ist, wie es für Erscheinungen an Grenzflächen charakteristisch ist, also mit einer Adsorptionsisotherme dargestellt werden kann; zweitens mußte gezeigt werden, daß die Neutralsalze tatsächlich eine Verkleinerung der aktiven Oberfläche, also eine Herabsetzung der Dispersität der Fermentlösung verursachen.

Da diesen Bedingungen durch die oben geschilderten Versuche entsprochen worden ist, scheint die Folgerung berechtigt zu sein, daß die Neutralsalze — wenigstens im Falle der Inversion — ihre hemmende Wirkung auf die Fermenttätigkeit durch eine Herabsetzung der Dispersität und Verkleinerung der aktiven Oberfläche des Fermentes ausüben. Wieweit diese Art der Salzwirkung für andere Fermentationen Gültigkeit hat, ferner ob nicht auch andere hemmende Agenzien, wie z. B. Schwermetallsalze, usw. ihre Wirkungen auf den Fermentationsvorgang auch durch eine Verkleinerung der aktiven Oberfläche im zweiphasigen System hervorrufen, sind Fragen, die späteren Untersuchungen vorbehalten werden müssen.

Ein derartiger Zusammenhang zwischen Fermenthemmung und Dispersitätsverminderung der Fermentlösung infolge der Wirkung von Narkoticis ist für Zymase von Warburg und Wiesel³⁾ für Oxydone von

¹⁾ Bredig, Anorganische Fermente. Leipzig 1901.

²⁾ Henri, Comptes rendus **142**, 1. 1906.

³⁾ Warburg und Wiesel, Dieses Archiv **144**. 1912.

Battelli und Stern¹⁾ nachgewiesen worden. Bei den letzteren sind Fermenthemmung und Fällung irreversibel. Für Invertase wurde derselbe Zusammenhang von Meyerhof²⁾ angenommen, aber — wohl mangels einer brauchbaren Methodik — nicht experimentell festgestellt.

Die zweite Frage, die durch die besprochenen Versuchsergebnisse berührt wird, ist die des physiologischen Ionenantagonismus. In einer vorhergegangenen Arbeit habe ich diese Erscheinung auf kolloidchemischer Basis zu erklären gesucht. Es stellte sich dabei heraus, daß der Antagonismus, mit welchem die Kationen sich in ihren Giftwirkungen auf die verschiedensten biologischen Objekte gegenseitig hemmen, ein vollkommenes Analogon in der antagonistischen Wirkung der Ionen auf eine kolloidale Lecithinlösung findet. Auf Grund dieser Analogie wurde eine kolloidchemische Theorie des Ionenantagonismus entwickelt, auf deren Darstellung aber an dieser Stelle verzichtet und auf die genannte Arbeit verwiesen werden muß. Der hier in Frage kommende Antagonismus zwischen den Ionenwirkungen auf die Fermentation muß aber als Spezialfall der Ionenwirkungen auf Kolloide angesehen werden und ist demzufolge auf Grund des in der genannten Arbeit Gesagten ohne weiteres verständlich. Der einzige auffallende Unterschied zwischen dem Ionenantagonismus bei der Entmischung eines Lecithinlösungs und bei der Fermenthemmung, äußert sich in dem Verhältnis, bei welchem Natrium und Kalium sich maximal antagonisieren. Dieses Verhältnis ist für Lecithin $1 \text{ Na} : \frac{1}{20} \text{ K}$, bzw. $\frac{1}{20} \text{ Na} : 1 \text{ K}$, während es für die Invertasewirkung $1 \text{ Na} : 1 \text{ K}$ ist. Dieser Unterschied scheint mir — wie bereits früher erwähnt — einer näheren Erklärung einstweilen unzugänglich zu sein und muß wohl auf die Verschiedenheit der Substrate zurückgeführt werden. Jedenfalls erscheint der Nachweis der antagonistischen Wirkung der Ionen auf eine Fermentation ein nicht unwesentlicher Schritt zum Verständnis des physiologischen Ionenantagonismus zu sein.

Zusammenfassung.

Diese Untersuchungen ergeben demnach:

1. Daß die Chloride der Alkalien, der Erdalkalien und des Magnesiums eine hemmende Wirkung auf die Rohrzuckerspaltung durch Intervase ausüben, welche mit zunehmender Konzentration der Salze stetig ansteigt und in ihrer Größe von der Valenz des verwendeten Kations abhängt, und demnach bei den zweiwertigen Kationen Ca^{++} , Sr^{++} und Mg^{++} durchwegs wesentlich größer ist als bei den einwertigen Na^+ und K^+ .

2. Der Zusammenhang zwischen Salzkonzentration und Fermenthemmung läßt sich hinreichend durch eine Adsorptionsisotherme darstellen, bei welcher der Exponent p stets einen Wert von ca. 0,5 hat, während die Werte für den Koeffi-

¹⁾ Battelli und Stern, Biochem. Zeitschr. **52**, 1913.

²⁾ O. Meyerhof: Dieses Archiv **157**, 1914.

zienten k für die zweiwertigen Kationen durchwegs wesentlich höher (um $12 \cdot 10^{-2}$ herum) sind, als die für die einwertigen Kationen (ca. $4 \cdot 10^{-2}$).

3. Dem Einfluß der Salze auf die Fermentation geht ihre Wirkung auf die Dispersität der Fermentlösung durchwegs parallel. Hieraus wird geschlossen, daß die Fermenthemmung durch Neutralsalze auf dem Wege der Verkleinerung der aktiven Fermentoberfläche im mikroheterogenen System verursacht wird.

4. Zwei Kationen antagonisieren sich gegenseitig in ihren Wirkungen auf die Fermentation. Der maximale Antagonismus kommt bei der Kombination von Kationen mit gleicher Valenz bei der relativen Konzentration 1 : 1, bei der Kombination von ein- und zweiwertigen Kationen bei einer zwanzigfach höheren Konzentration des einwertigen Ions zustande.

5. Der Antagonismus der Ionenwirkungen auf die Fermentation äußert sich in einem Kleinerwerden des Koeffizienten k der Adsorptionsisotherme für die Kationenwirkung bei Salzgemischen: derselbe erreicht bei dem maximalen Antagonismus seinen Minimalwert.

6. Die Dispersität der Fermentlösung geht auch in Gegenwart von Salzkombinationen stets mit der Fermentwirkung parallel.

Zum Problem des Herzalternans.

Von
Prof. Dr. R. H. Kahn.

(Aus dem physiologischen Institute der deutschen Universität
in Prag.)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. Januar 1920.)

Die Genese des Herzalternans ist bisher ungeklärt. Weder die Beobachtungen am Krankenbette noch die zahlreichen Experimente am Herzen bei spontanem oder durch Vergiftung erzeugtem Alternans mit Verzeichnung von Suspensionskurven haben eine befriedigende Erklärung der Erscheinung zu liefern vermocht, daß bei regelmäßigem zeitlichen Eintreffen des Leitungsreizes jeder zweite Kammerschlag von geringerem Effekte auf die Blutförderung ist, als der vorhergehende. Auch die Verzeichnung der Aktionsströme des Herzens hat für das Verhalten während der alternierenden Tätigkeit keine wesentliche Aufklärung gebracht, wenn sie auch die wichtige Erkenntnis förderte, daß sich während des Alternans die beiden ungleich wirksamen Schläge in ihrem Wesen nicht grundlegend voneinander unterscheiden.

In der richtigen Erkenntnis, daß im Tierexperimente, von welchem allein ja eine Klärung der Frage zu erwarten ist, nur eine solche Methode nähere Aufschlüsse geben könne, welche sich dem Umstande anpaßt, daß es sich hier nicht um eine Rhythmusstörung sondern um eine solche der kontraktiven Leistung handelt, hat H. Straub¹⁾ versucht, dem Alternansprobleme in anderer Weise beizukommen. Er registrierte die Druck- und Volumkurven der Herzkammern am Herz-Lungenpräparate, um auf solche Weise während des Alternans einen Einblick in das Verhalten der „dynamischen Faktoren“ Spannung und Länge zu erhalten. Auf Grund seiner Versuchsergebnisse betrachtet er das Problem als gelöst: „Alternans tritt dann und nur dann auf, wenn die Frequenz so hoch und der Ablauf der Druckkurve so breit ist, daß der Druck noch nicht ausreichend gesunken ist, wenn der neue normale Kontraktionsreiz einsetzt. Nach den am Froschherzen bekannten Gesetzen fällt die zweite Kontraktion um so kleiner aus, je früher im absteigenden Schenkel der vorangehenden Druckkurve der zweite Reiz eintrifft. Die schwächere Kontraktion des Alternans geht von

¹⁾ H. Straub, Dynamik des Herzalternans. Deutsches Archiv f. klin. Med. **123**. S. 403. 1917.

höheren Druckwerten aus, steigt weniger steil an, die Anspannungszeit ist dadurch verlängert, das Druckmaximum ist beträchtlich erniedrigt und wird vorzeitig erreicht. Der diastolische Druckabfall erfolgt weniger steil, trotzdem biegt der Druck früher in eine der Abszisse nahezu parallele Richtung ein. Die Gesamtdauer der schwächeren Kontraktion ist also erheblich verkürzt. — Zu Alternans führen diejenigen Faktoren, die zu einer Verbreiterung der Druckkurve führen. Als solche haben wir kennen gelernt Herzinsuffizienz mit Übertritt der Druckkurven in den zweiten Teil der Kurvenschar, ferner die übermäßig kräftige post-extrasystolische Kontraktion und die Dynamik bei hohem arteriellem Widerstand. Allen diesen Faktoren ist Verbreiterung der Druckkurve mit verspätetem Einbiegen in eine der Abszisse parallele Richtung, d. h. mit verspäteter Erschlaffung, gemeinsam. Alternans tritt unter diesen Einflüssen dann und nur dann auf, wenn die Frequenz so hoch ist, daß der zweite zu rechter Zeit einfallende Reiz so frühzeitig kommt, daß die Erschlaffung noch nicht ausreichend fortgeschritten ist, wenn andererseits der Reiz so spät kommt, daß er nicht in die refraktäre Phase fällt. Je frühzeitiger in dem so umgrenzten Intervall der Reiz wirksam wird, desto kleiner und schwächer wird nach den für die Extrasystole bekannten Gesetzen die zweite Kontraktion ausfallen, desto stärker wird demnach das Alternieren sein.“

Die Untersuchungen von H. Straub wurden während spontan eintretendem oder durch Glyoxylsäure erzeugtem Alternans angestellt. Wie man sieht, basieren seine Anschauungen auf der Verzeichnung der Druckkurven des Herzens. Sie lassen sich auch für die von H. Straub mitgeteilten Fälle von experimentellem Alternans gut verteidigen. Es scheint mir aber, als ob ihnen doch nicht allgemeine Gültigkeit zukäme, da in vielen Fällen von experimentellem Alternans die Befunde von H. Straub nicht zutreffen. Ich selbst habe ziemlich ausgedehnte Erfahrungen über den Glyoxylsäure-Alternans. Seit jeher bin ich gleich Straub der Meinung gewesen, daß mit der Verzeichnung von Suspensionskurven für die Erklärung dieser Störung des Herzschlages Nichts zu erreichen ist. Ich habe auch nie verstanden, wie Hering¹⁾ der Meinung sein konnte, am Säugerherzen mit solcher Methode eine partielle Asystolie des Kammermuskels nachweisen zu können. Denn für diese Methode gelten hier nicht nur die von Straub gerügten Übelstände, welche ich übrigens ebenfalls schon seinerzeit hervorgehoben habe²⁾. Sondern man wird es sich überhaupt schwer vorstellen können,

¹⁾ H. E. Hering, Das Wesen des Herzalternans. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 27. — Siehe auch: P. Spiess und E. Magnus-Alsleben, Über den Herzalternans. Zeitschr. f. exper. Pathol. 9. 1911. (S. 8 d. Sep.-Abdr.)

²⁾ R. H. Kahn, Zeitmessende Versuche am Elektrokardiogramme. Archiv f. d. ges. Physiol. 132. S. 209. 1910. — Siehe auch: F. Kraus und G. Nicolai, Das Elektrokardiogramm. Leipzig 1910. S. 166.

daß eine solche periodisch auftretende Asystolie einzelner Teile der Herzmuskelfasern gleich gewisse grob anatomisch bestimmbare Partien der Herzwand betreffe, so daß bestimmte suspendierte Teile der Kammern asystolisch sich verhielten, während andere tätig wären. So grob dachte sich wohl auch Hering seine partielle Asystolie nicht. Allerdings gibt er an, dieselbe durch seine Kurven bestätigt zu haben. Leider sind dieselben meines Wissens nicht veröffentlicht worden. Eine partielle Asystolie am Säugerherzen ließe sich wohl nur so verstehen, daß die Erregung nicht alle Elemente des ganzen Muskelgefüges ergreift. Nur ein Teil von ihnen, aber dieser mehr oder weniger gleichmäßig über den ganzen Kammermuskel verteilt, würde in Tätigkeit geraten, ein anderer wieder, ebenso gleichmäßig verteilt, würde ruhen. Eine solche teilweise Untätigkeit von Muskelementen läßt sich vermuten, aber mit keiner der uns heute zur Verfügung stehenden Methoden beweisen. Am Froschherzen allerdings, an welchem sich zahlreiche Forscher bemüht haben, dem Alternansproblem beizukommen, gibt es grobe Asystolien größerer Kammerpartien. Darauf ist schon des öfteren hingewiesen worden, zuletzt meines Wissens von de Boer¹⁾. Man bemerkt an diesem Objekte nicht selten, namentlich nach Vergiftungen (Chloroform, Adrenalin usw.) Asystolien ganzer Kammerteile, namentlich der spitzenwärts gelegenen. Ein sich so kontrahierendes Froschherz sieht manchmal aus wie eine Wurst, mit einer Art Einschnürung zwischen mittlerem und unterem Drittel, was besonders gut zu sehen ist, wenn das ausgeschnittene Herz (etwa nach der Straubschen Methode) aufgehängt wird. Solche Erscheinungen können mit und ohne Alternans vorhanden sein. Aber am Froschherzen sieht man überhaupt häufig als Folgen von Vergiftungen usw. die merkwürdigsten Dinge im Zusammenhange mit eigentümlichen ganz unübersichtlichen elektrischen Phänomenen, mehrzeitige Partialkontraktionen, Nebensystolen, wellenförmigen Systolenablauf. Man sehe sich die von Seemann²⁾ veröffentlichten Versuche an. Solche Dinge lassen sich wohl nicht auf das Säugerherz übertragen. Vor allem ist bei diesem mit Suspensionskurven kaum etwas zu erreichen.

Schon vor Jahren habe ich³⁾ daher die Verzeichnung des Kammerdruckes während des Alternans für überaus wichtig gehalten und solche Kurven auch veröffentlicht. Dieselben sind H. Straub entgangen, vermutlich, weil sie unter einem ganz anderen Titel veröffentlicht wur-

¹⁾ S. de Boer, K. Akad. v. Wetenschappen te Amsterdam. 1915 und 1916. Proceedings 18. Speziell: Alternance du cœur. Arch. Néerland. de Physiol. de l'homme etc. 1. p. 27. 1916.

²⁾ J. Seemann, Ekg-Studien am Froschherzen. Zeitschr. f. Biol. 59. S. 53. 1912.

³⁾ R. H. Kahn, Studien am Phonokardiogramme. Archiv f. d. ges. Physiol. 140. S. 471. 1911.

den. Es handelte sich nämlich um Herztonregistrierung beim Hunde, zu deren Ergänzung auch Kurven des intrakardialen Druckes vorgeführt wurden. Was den durch Glyoxylsäure hervorgerufenen Alternans anlangt, so veröffentlichte ich damals folgende für uns wesentliche Befunde. Der I. Herzton des sogenannten großen Herzschlages im Alternans dauert kürzere Zeit an, als die I. Töne der Herzschläge vor Eintreten der Herzstörung. Dagegen dauert der I. Herzton in beiden Schlägen des Alternans gleich lange Zeit. Die zeitliche Distanz zwischen dem Beginne der beiden Herztöne zeigt sich während des Alternans größer als vor demselben, aber sie ist zur Zeit der großen Herzschläge eine andere, als zur Zeit der kleinen. Im letzteren Falle ist sie erheblich kürzer, d. h. beim kleinen Herzschlage ist der II. Ton verfrüht. Es dauert also die Systole der Kammer beim großen Herzschlage länger als beim kleinen. Endlich zeigt sich die Zeit zwischen dem Beginne des I. Tones und dem Beginne des Druckanstieges in der Carotis beim kleinen Herzschlage regelmäßig größer als beim großen.

Zur Illustration dieser Verhältnisse habe ich vier Kurven des intraventrikulären Druckes (linke Kammer) vorgelegt, welche völlig mit den Ergebnissen der Herztonregistrierung übereinstimmten. Es zeigten sich als wesentliche Erscheinungen während des Alternans: die Verlängerung der Systolendauer gegenüber der vor der Erzeugung der Herzstörung, ferner die regelmäßige Verlängerung der Anspannungszeit beim kleinen Herzschlage, das langsamere Ansteigen seines Kammerdruckes, die Verkürzung seiner Austreibungszeit. Dabei unterschieden sich die erreichten Druckwerte bei den beiden Alternansschlägen, falls es sich nicht um sehr hochgradige Herzstörung handelte, gar nicht voneinander, sondern die Unterschiede lagen nur in den eben erwähnten Besonderheiten.

In Fällen von hochgradigem Alternans aber war der beim kleinen Herzschlage erreichte Druckwert viel geringer. Es war wirklich ein großer und ein kleiner Schlag vorhanden. Es zeigte sich nun regelmäßig die Erscheinung, daß nach dem kleinen Herzschlage ein besonders hoher Restdruck übrig blieb.

Man sieht also, daß dort Vieles der Befunde von H. Straub schon mitgeteilt ist. Die Druckkurven während des Alternans sind breiter, die Druckwerte geringer, der Verlauf ein etwas anderer als vor Erzeugung der Herzstörung. Straub nennt das mit Frank den Übertritt in den zweiten Teil der Kurvenschar. Nur war die Schlagfrequenz in meinen Fällen von Glyoxylsäurealternans immer eine recht niedrige, 140—160 Schläge pro Minute.

Aber andere wichtige Feststellungen, welche H. Straub später an seinen Kurven gemacht hat, treffen hier nicht zu. Um das besser zu illustrieren, setze ich hier andere Kurven von Glyoxylsäurealternans

aus meiner Sammlung ein, welche in mehrfacher Hinsicht von Interesse sind.

Abb. 1 zeigt den Verlauf der Herz- und Pulsschläge bei einem Hunde, bei welchem ein durch Glyoxylsäure erzeugter Alternans seit etwa 15 Minuten wieder verschwunden war. Die obere Kurve weist in den vier ersten Herzschlägen das Verhalten des Druckes in der linken Herzkammer auf, verzeichnet mit dem Blutwellenschreiber von Gad. Die Druckschwankungen sind träger und niedriger, als sie seinerzeit vor der Erzeugung des Alternans waren, die Vorhofzacke ist gut ausgesprochen. Die untere Kurvenlinie verzeichnet, ebenfalls von einem Gadschen Blutwellenschreiber herrührend, den Ablauf der Druckschwankungen in der Carotis. In der Mitte ist die Zeit in 0,2 Sekunden notiert. Die Frequenz der Herzschläge beträgt 135 in der Minute. Der 5. Herzschlag

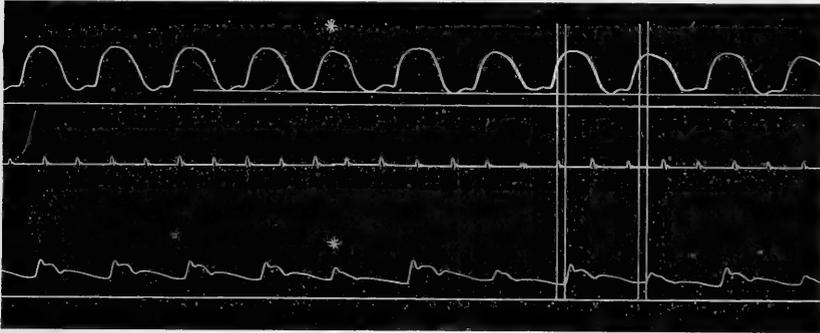


Abb. 1.

der Kurve ist eine Extrasystole (*). Er ist vorzeitig und von einer postextrasystolischen Pause gefolgt. Von da an trat der Alternans wieder auf. Man sieht „große“ und „kleine“ Herzschläge miteinander abwechseln. Die erreichte Druckhöhe ist nur sehr wenig verschieden, der Unterschied beträgt nach der Eichungskurve kaum 10 mm Hg. Der Pulsalternans ist sehr deutlich ausgesprochen. Bei Berücksichtigung der in der Kurve verzeichneten Differenz der beiden Hebelspitzen erkennt man sofort die Verlängerung der Anspannungszeit beim kleinen Herzschlage, ferner die Verkürzung seiner Austreibungszeit. Weiter ist die Erschlaffung des Herzmuskels am Ende der Diastole beim kleinen Herzschlage eine geringgradigere als beim großen. Es bleibt ein höherer Restdruck übrig. Indessen ist nach jedem Herzschlage eine genügend lange Pause vorhanden, während welcher die Füllung der Kammer unterstützt durch eine wirksame Vorhofssystole vor sich geht. Deren Druckzacke ist vor jedem Herzschlage sichtbar.

In diesem Falle kann wohl keine Rede davon sein, daß die Voraus-

setzungen von H. Straub für die Genese des Alternans zutreffen. Weder ist die Frequenz so hoch noch sind die Verhältnisse der Diastole so beschaffen, daß der Leitungsreiz den Kammermuskel bei der kleinen Kontraktion vor Beendigung seiner Erschlaffung antreffen könnte. Im Gegenteil beginnt hier die zweite, kleine Kontraktion auf einem tieferen Niveau, hingegen setzt sich die größere Kontraktion auf einen, wenn auch kleinen „Restdruck“, infolge geringerer Erschlaffung nach dem kleinen Herzschlage gleichsam darauf. Das ist das grade Gegenteil der von H. Straub an seinen Kurven geschilderten Verhältnisse. Wenn auch zugegeben werden muß, daß in unserem Falle dieser Restdruck sehr klein ist, so wird er doch gelegentlich weit größer. Hierfür bietet die von mir seinerzeit (a. a. O.) veröffentlichte Kurve, Abb. 4, ein gutes Beispiel, bei welcher der große Herzschlag bei einem sehr stattlichen intrakardialen Drucke beginnt, der durch unvollständige Erschlaffung nach dem kleinen Herzschlage verblieben ist.

Es fehlt also in diesem Falle der springende Punkt der Erklärung für die Genese des Alternans nach H. Straub. Übrigens wird man bei Betrachtung seiner Kurven gewiß finden, daß die „Restdrucke“ nach den großen Herzschlägen in seinen Kurven doch recht gering sind.

Bei Besprechung seiner Abb. 1 betont Straub, die schwächere Kontraktion gehe von höherem Druckwerte aus als die stärkere. Es habe also der rechtzeitig eintreffende Kontraktionsreiz deshalb eine schwächere Kontraktion zur Folge, weil von der vorhergehenden Zusammenziehung noch ein beträchtlicher Kontraktionsrückstand vorhanden sei. Betrachtet man aber die Kurve genau, so findet man den Druckunterschied ganz unbedeutend. Er beträgt höchstens 4 mm Hg. In Abb. 6 und 7 ist er noch kleiner, in anderen Fällen allerdings größer. Aber gerade das ist der Punkt, auf dem die ganze Erklärung des Alternans von Straub ruht. Sie mag für seine Beispiele zutreffen, für unsere Abb. 1 ist das wohl nicht der Fall. Übrigens ist gerade in dem von Straub mitgeteilten Falle von Glyoxylsäurealternans (Abb. 8) der Restdruck sehr gering.

Wir betrachten nun ein anderes Kurvenbeispiel, diesmal von hochgradigem Alternans beim Hunde nach Glyoxylsäurevergiftung. Abb. 2.

Der Alternans ist zur Zeit der Registrierung der Kurve so hochgradig geworden, daß Pulshalbierung eingetreten ist. Jeder zweite Herzschlag ist erfolglos. Die Schlagfrequenz beträgt 157 in der Minute. Jeder zweite Herzschlag hat überaus niedrigen Druckwert, der Druckanstieg ist sehr verzögert. Auch hier ist die Erschlaffung gerade nach den kleinen Herzschlägen unvollkommen, so daß der große Herzschlag von einem etwas höheren Druckwerte aus beginnt. Dagegen ist die Erschlaffung des Muskels nach dem großen Herzschlage offenbar ebenso wie in unserem Beispiel Abb. 1 vollkommen. Man kann doch nicht sagen,

der Leitungsreiz, der den kleinen Schlag auslöst, treffe zu einer Zeit ein, zu der der Herzmuskel nach dem großen Schläge noch einen Kontraktionsrückstand aufwiese. Also auch für diesen Fall gilt die Erklärung der Genese nach H. Straub keineswegs.

Diese Beispiele könnte ich noch beliebig vermehren. Es genüge, noch einen interessanten Fall in Abb. 3 vorzuführen. Es handelt sich um einen Hund, bei welchem eben der Übergang vom Stadium der Pulshalbierung zum Auftreten des Pulsalternans zu beobachten ist. Der

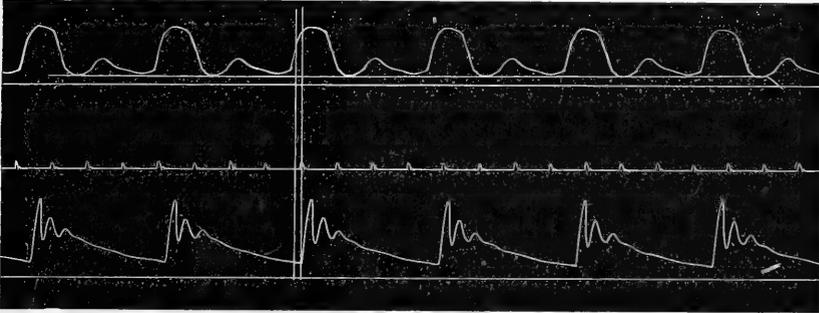


Abb. 2.

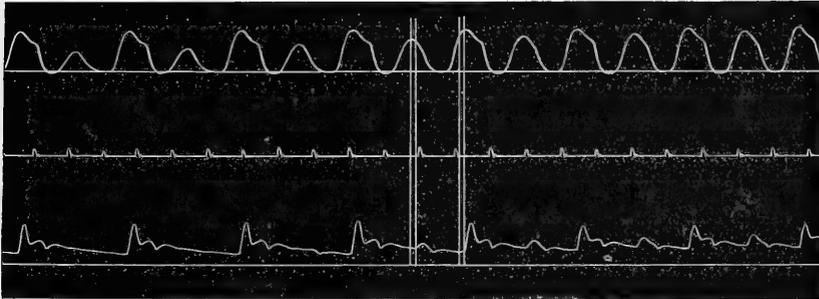


Abb. 3.

Glyoxylsäurealternans verläuft nämlich namentlich am Hunde, wie ich¹⁾ es schon seinerzeit beschrieben habe, in der Regel derart, daß er plötzlich auftritt, im Verlaufe einiger Zeit an Stärke allmählich zunimmt, dann in Pulshalbierung übergeht, um schließlich langsam an Stärke abnehmend, allmählich zu verschwinden. Er tritt dann gelegentlich einer Extrasystole oder bei neuerlicher Glyoxylsäureinfusion leicht wieder auf. Solche Übergänge sind also gut zu beobachten. Man sieht in Abb. 3 wiederum das Abwechseln kleiner und großer Herzschläge, die

¹⁾ R. H. Kahn und E. Starkenstein, Die Störungen der Herzstätigkeit durch Glyoxylsäure etc. *Archiv f. d. ges. Physiol.* **133.** S. 579. 1910.

Verlängerung der Anspannungszeit und den trägeren Verlauf beim kleinen Schläge. Auch die vollständigere Erschlaffung nach dem großen Schläge ist deutlich zu sehen. Im Laufe des Geschehens nun nimmt der kleinere Herzschlag an „Güte“ immer mehr zu, ohne daß man, wie ich glaube, aus den Verhältnissen der Kurve einen Grund für diese Erscheinung herauslesen könnte. Jedenfalls geht die schwächere Kontraktion nicht von einem höheren Druckwerte aus als die stärkere, und es ist auch zu Beginn derselben kein Kontraktionsrückstand mehr vorhanden. Auch hier trifft die Erklärung von H. Straub nicht zu.

Nun wäre noch auf manche in der Literatur vorgelegte Alternanskurve zu verweisen, welche den Annahmen von Straub kaum entspricht. Eine davon sei noch besonders hervorgehoben. Spieß und Magnus - Alsleben¹⁾ haben den Alternans am Langendorffherzen durch Glyoxylsäure hervorgerufen und die Herztätigkeit durch Suspension registriert. Sie veröffentlichen unter anderem eine Alternanskurve von der Herzkammer bei Kammerautomatie nach Bündeldurchschneidung. Die Schlagfrequenz ist sehr gering, die Pausen zwischen den einzelnen Herzschlägen sehr groß, der Alternans sehr ausgesprochen. Soll für einen derartigen Fall die Erklärung von H. Straub auch gelten?

Aus unseren Erörterungen geht wohl hervor, daß die Verallgemeinerung, welche H. Straub aus seinen Versuchen gezogen hat, nicht zu Recht bestehen kann. Es soll gewiß nicht in Abrede gestellt werden, daß die interessante Vermutung, das hypodynamie Verhalten des kleinen Alternansschlages sei mit den Ereignissen bei einer supraventrikulären Extrasystole in Parallele zu stellen, manchmal zutreffen kann. Aber es ist wohl zu weitgehend, zu behaupten, daß in solchen Verhältnissen allgemein die Genese des Alternans zu suchen wäre. Denn in vielen Fällen lassen sich dieselben gar nicht auffinden.

Das Alternansproblem ist durch die Untersuchungen von H. Straub nicht gelöst worden. Aber diese enthalten sicherlich, wie ja Straub hervorhebt, eine wichtige Erkenntnis, die übrigens auch aus einer Reihe von Veröffentlichungen aus früherer Zeit hervorgeht. Das Phänomen des experimentellen Alternans besteht nämlich nicht etwa darin, daß jeder zweite Herzschlag abnorm verläuft, sondern, es zeigen sämtliche Herzschläge ein vom normalen Verhalten abweichendes Geschehen. Das heißt, auch der „große“ Herzschlag des Alternans ist abnorm.

Das ergibt sich zunächst aus dem Studium des Elektrokardiogramms. Ich²⁾ habe schon seinerzeit darauf aufmerksam gemacht, daß sich die

¹⁾ a. a. O. S. 6 d. Sep.-Abdr., Taf. VII Kurve 4.

²⁾ R. H. Kahn, Das Elektrokardiogramm. Ergebnisse d. Physiol. 14. S. 164. 1914.

Elektrokardiogramme der im experimentellen Alternans schlagenden Herzen, auch dann, wenn die aufeinanderfolgenden Herzschläge keine besonderen elektrischen Unterschiede aufweisen, doch von jenen, welche vor der Erzeugung der Herzstörung zu beobachten waren, regelmäßig unterscheiden. Diese Unterschiede erstrecken sich hauptsächlich auf die Höhe der Nachschwankung, welche im ersteren Falle sehr häufig bedeutender ist als im letzteren. Aber auch die ganze sonstige Konfiguration des Elektrokardiogramms weist oft sehr erhebliche Unterschiede auf. Von diesen Dingen kann man sich z. B. leicht in den von mir und Starckenstein¹⁾ veröffentlichten Kurven überzeugen.

Weiter weist das Verhalten der Herztöne auf den gleichen Punkt hin. Wie schon oben erwähnt wurde, konnte ich feststellen, daß sich die Dauer des 1. und das zeitliche Verhältnis der beiden Herztöne beider Herzschläge mit dem Eintreten des Glyoxylsäurealternans gesetzmäßig ändert. Bei herabgesetzter Schlagfrequenz dauert der 1. Herzton des großen wie des kleinen Herzschlages bedeutend kürzere Zeit, als vor der Erzeugung des Alternans. Diese Verkürzung der 1. Herztöne wächst mit dem Grade der Differenz in der Wirksamkeit der beiden Schläge. Dabei zeigen aber die 1. Töne des großen und des kleinen Pulses im Alternans keine regelmäßigen Unterschiede. Ferner zeigt sich die Distanz des Beginnes der beiden Herztöne während des Alternans größer als vorher. Die Systole ist also verlängert. Und zwar betrifft dies in besonders ausgesprochener Weise den großen Herzschlag. Beim kleinen tritt diese Erscheinung mehr zurück, ja, es kann sogar bei höherem Grade der Störung zu einer kleineren Distanz des Beginnes der beiden Töne kommen, als vorher. Das liegt an der oben erwähnten bedeutenden Verfrühung des 2. Tones beim kleinen Herzschlage. Auch aus den eben erörterten Tatsachen geht also hervor, daß der große Herzschlag des Alternans abnorm verläuft.

Endlich zeigen die Kurven des intrakardialen Druckes, daß der große Herzschlag des Alternans von der Norm abweicht. Der breite, man möchte sagen plumpe Verlauf der Druckkurve, welcher sowohl in meinen als auch in den Kurven von H. Straub zu sehen ist, zeigt an, daß das systolische Geschehen gegenüber demjenigen vor Erzeugung der Herzstörung ein geändertes sein muß. Und zwar ist diese Erscheinung auch schon bei leichtem Grade des Alternans, bei relativ geringer Schlagfrequenz und niedrigem Blutdrucke völlig ausgesprochen.

Alle diese Erscheinungen weisen, wie ich glaube, darauf hin, daß die den Alternans bewirkende Ursache, in unserem Falle die Glyoxylsäure den Herzmuskel derart verändert, daß der Verlauf aller Systolen der Kammer vom normalen Geschehen abweicht. Das betrifft nicht nur den zweiten, sondern alle Herzschläge, also auch die sogenannten großen,

¹⁾ a. a. O. Abb. 5, 7, 9, 11, 16 und 17.

deren abnormes Verhalten übrigens auch schon von früheren Untersuchern auf Grund der Resultate andersartiger Verzeichnung vermutet worden ist. H. Straub stellt in Abb. 8 seiner Arbeit dem großen Herzschlage des Alternans (Glyoxylsäure beim Kaninchen) ein Diagramm der Druckkurve vor der Herzstörung gegenüber. Hier sind, soweit man das beurteilen kann, die Unterschiede zwar deutlich aber nicht besonders groß. Straub schreibt der Glyoxylsäure daraufhin eine kontraktionsfördernde Wirkung zu.

Endlich sei bemerkt, daß die erwähnten Unterschiede des elektrischen und mechanischen Verhaltens der Herzschläge sowie der Herztöne vor und nach Erzeugung des Alternans offenbar von den äußeren Arbeitsbedingungen des Herzens in weitgehendem Maße unabhängig sind. Sie sind prinzipiell bei den verschiedensten Kreislaufverhältnissen immer wieder anzutreffen.

Es besteht also der Herzalternans offenbar in einer Contractilitätsstörung (eventuell auch teilweiser Leitungsstörung, Kaufmann und Rothberger¹⁾ des Herzmuskels, welche sich während aller Systolen geltend macht. Dabei tritt bei jedem zweiten Herzschlage eine besonders geringe Leistungsfähigkeit in Erscheinung. Und dies geschieht nicht etwa bloß in solchen Fällen, in denen wie bei H. Straub die Frequenz so hoch und der Ablauf der Druckkurve so breit ist, daß der Druck noch nicht ausreichend gesunken ist, wenn der neue normale Kontraktionsreiz einsetzt. Denn solche Erscheinungen treffen für viele Fälle von Alternans gar nicht zu, wenn sie auch in anderen sicher vorhanden sein mögen. Ich meine vielmehr, daß der während der Herzstörung dauernd vorhandene abnorme Zustand des Herzmuskels den Grund dafür abgibt, daß nach vollzogener Systole für einige Zeit Contractilität und vielleicht auch Leitfähigkeit (eventuell beide) von der Norm abweichen. Dadurch wird vorübergehend die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels herabgesetzt, so daß der nächste Leitungsreiz nur einen verminderten Effekt für die intrakardiale Druckerhöhung und damit für die zirkulatorische Leistung zur Folge hat. Hierzu ist es aber gar nicht unerlässlich, daß, wie Straub meint, nach der ersten Systole ein Rest übrigbleiben muß, der noch besteht, wenn der zweite Reiz einfällt. Wohl geht auch die erste „große“ Systole von abnormem Zustande des Herzmuskels aus. Aber unsere Alternanskurven zeigen ebenso wie die Tatsache des Vorkommens dieser Herzstörung an der langsam automatisch schlagenden Kammer, daß solche Bedingungen nicht allgemein zuzutreffen brauchen. Vielmehr liegt die Ursache des Alternierens in dem dauernd vorhandenen abnormen Zustande des Herzmuskels. In

¹⁾ R. Kaufmann und C. J. Rothberger, Experimentelle Untersuchungen über die Inäqualität des Pulses bei Arrhythmia perpetua. Zeitschr. f. exp. Pathol. 19. H. 2. 1917.

diesem abnormen Zustande laufen nun sämtliche Systolen anders ab, als vor Eintritt der Herzschlagstörung. Nach Vergiftungen, namentlich nach Glyoxylsäure ist die Entwicklung und Andauer dieses Zustandes im Elektrokardiogramm ebenso wie in der Kammerdruckkurve gut zu verfolgen. Noch vor Eintreten des Alternans und auch nach Verschwinden desselben unterscheiden sich die elektrischen und mechanischen Kurven aller Systolen von jenen vor der Vergiftung. Die Elektrokardiogramme bleiben typisch, aber sie zeigen eine geänderte Konfiguration, welche sich meistens auf die Veränderung der relativen Zackenhöhen, öfters auch der absoluten bezieht. Die Druckkurven zeigen eine Verlängerung der Anspannungszeit und eine stets auffallende Verbreiterung. Über das Wesen dieser Veränderung des Systolenablaufes wissen wir nichts, denn unsere Kurven sagen nichts darüber aus. Nun tritt meist recht unvermittelt, der Alternans auf. Jede zweite Systole zeigt geringere Wirksamkeit und die oben beschriebenen Veränderungen der mechanischen und elektrischen Erscheinung. Dabei ändert sich das Kurvenbild der vorhergehenden „großen“ Systole nicht mehr. Es unterscheiden sich also zwei aufeinanderfolgende Herzkammerschläge voneinander, alle aber von den vor der Herzschlagstörung vorhandenen.

Wie man sieht, stellen die von H. Straub erörterten Verhältnisse einen Spezialfall unserer Anschauungen dar. Denn bei genügend hoher Frequenz und ausreichender Verbreiterung der Systole kann gewiß der Fall eintreten, daß der neue Reiz den Herzmuskel zu einer Zeit antrifft, zu welcher noch Residuen der vollzogenen Systole vorhanden sind. Das ist aber keine notwendige Vorbedingung für den besonderen Verlauf der neuen Systole. Die letzte Ursache liegt vielmehr in dem dauernd herrschenden abnormen Zustande des Muskels bei „insuffizientem“ Herzen oder nach Vergiftungen.

In einem gewissen Gegensatze hierzu scheinen mir die von H. Straub vorgeführten Fälle von rasch vorübergehender alternierender Herz-tätigkeit bei sehr hoher Frequenz, übermäßiger Erhöhung des arteriellen Widerstandes, abnorm hohem arteriellem Drucke zu stehen. Hier handelt es sich unter ganz extremen Verhältnissen vermutlich wirklich darum, daß die zweite Systole kleiner ausfällt, weil die erste zur Zeit des Anlangens der neuen Erregung noch nicht ganz beendet ist. Das ist ein Analogon zum Zustandekommen der minder wirksamen supraventriculär entstehenden Extrasystole. Übrigens ist auch hier eine kurz-dauernde Schädigung des Herzmuskels durch die extremen Verhältnisse nicht auszuschließen. Das könnte durch geeignet angestellte Versuche klargestellt werden.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß auch aus den von uns eben vorgetragenen Anschauungen sich die von H. Straub zusammengestellten Erfahrungstatsachen über den Alternans sehr gut erklären lassen,

wie mir scheint, noch weitgehender als aus den enger gefaßten Anschauungen von Straub. Hier seien nur folgende drei Punkte besonders hervorgehoben. Das klinische Vorkommen von Alternans ist stets ein Zeichen hochgradiger Herzschwäche. Hierbei sind sicherlich alle Herzschläge abnorme. Es handelt sich also um einen dauernden „Schwächezustand“ des Herzmuskels, welcher sowohl die großen als die kleinen Systolen betrifft. Weiter wurden im Experimente und klinisch während des Alternans gelegentlich auch zwei kleine aufeinanderfolgende Herzschläge beobachtet. Auch das spricht für einen dauernd abnormen Zustand des Herzmuskels und nicht für die regelmäßige Abhängigkeit des Entstehens der kleinen Systole von den Endverhältnissen der großen. Endlich weist darauf auch die beobachtete Tatsache hin, daß zwei große Systolen dann aufeinanderfolgen können, wenn aus unbekanntem Grunde gelegentlich eine längere Pause in der Entstehung der Ursprungsreize eintritt.

Eine ganz andere Frage ist nun die, welches denn das Wesen des abnormen Verlaufes der Herzschläge im Alternans ist. Das ist ein heute völlig ungeklärter Punkt. Diese Frage, welche vollkommen von der vorher erörterten nach den Bedingungen für die Entstehung des Alternans zu trennen ist, läßt sich vor allem mit Methoden, welche nicht in das Wesen des Erregungsablaufes der einzelnen Systolen hineinleuchten, keineswegs beantworten. Hier nützt nichts die Suspensionszeichnung des Kammereschlages, auch nichts die Verzeichnung des intrakardialen Druckes. Denn diese Methoden kommen über die äußerliche Beschreibung des Geschehens bei der Systole nicht hinaus. Auch ist das Geschehen während der Alternanssystolen keineswegs mit jenem in Parallele zu setzen, welches sich bei den Methoden der „Alternans“-Erzeugung durch künstliche Kammerreizung ergibt. Derartige Pseudoalternantes sind ja nichts anderes als eine Art künstlich hervorgerufener Kammerbigeminien. Und hier wissen wir von dem Wesen des kleinen Herzschlages, daß er sich auf ganz anderen Wegen vollzieht als beim Alternans. Das lehrt ja das Elektrokardiogramm. Aber für die Alternansherzschläge hat uns vorläufig diese sonst so brauchbare Methode im Stiche gelassen. Über die Bedeutung von Unterschieden in der Zackenhöhe und Zackenformung typischer Elektrokardiogramme wissen wir nichts. Der Weg, den Hering¹⁾ seinerzeit zur Erklärung des Wesens der Alternansschläge im Elektrokardiogramm einzuschlagen versucht hat, hat sich nicht als gangbar erwiesen.

Auch die Ohnmächtigkeit der supraventrikulär ausgelösten Extrasystole drückt sich im Elektrokardiogramm in der Regel nicht so aus, daß man über das Geschehen bei diesem abnormen Herzschlage irgend

¹⁾ H. E. Hering, Experimentelle Studien an Säugetieren über das Elektrokardiogramm. II. Zeitschr. f. exper. Pathol. 7. 2. 1909.

etwas Bestimmtes aussagen könnte. Da sind noch die Erscheinungen bei den Alternansschlägen prägnanter.

Kaufmann und Rothberger¹⁾ neigen der Ansicht zu, es bestünden während des Alternans oft Störungen der Reizleitung in dem Sinne, daß es sich um isolierte Schädigungen im Reizleitungssystem handeln könnte. Solche könnten das Verhalten des Elektrokardiogramms bei Alternansherzschlägen wohl erklären. Indessen sind die Autoren selbst der Ansicht, daß man den Alternans nicht allgemein auf Leitungsstörungen zurückführen könne.

Der abnorme Zustand des Herzmuskels, welcher andauernd vorhanden ist und gelegentlich zum Ohnmächtigwerden jedes zweiten Kammer-schlages führt, könnte bewirken, daß nur ein Teil der Elemente des Herzmuskels auf dem normalen Wege und zur normalen Zeit von der Erregung ergriffen wird. Es würde also gleichsam eine Störung in der Koordination der Tätigkeit der Muskelemente vorliegen. Die Ursache könnte eine Leitungsstörung sein. Dann würde also zur Zeit des Manifest-werdens des Alternans diese Leitungsstörung nach jedem zweiten Leitungsreize, etwa als Verlängerung der Leitungszeit zunehmen. Solche alternierende Zunahme der Reizleitungszeit ist bekannt. Es haben z. B. Lewis und Mathison²⁾ einen solchen Fall bei der Katze beschrieben. Die Ursache könnte aber auch in anderen Momenten gelegen sein. Gewisse Muskelemente könnten nur mit vergrößerter Latenz ansprechen, oder es könnte ein Teil von ihnen gar nicht zur Tätigkeit gelangen (Asystolie). Mir scheint die Vorstellung einer Änderung der normalen Leitungs- und Auslösungszeit und damit einer Störung des normalen Zusammenarbeitens der Herzmuskelemente ansprechender zu sein, als die Annahme eines Ausfalles der Tätigkeit einzelner derselben. Jedenfalls sind das alles nur Vermutungen. Denn die zur Verfügung stehenden Methoden erlauben vorläufig keine Entscheidung über das Wesen dieser Störung der Herztätigkeit.

¹⁾ A. a. O. S. 33 d. Sep.-Abdr.

²⁾ Ph. Lewis and G. C. Mathison, Auriculo-ventricular heart-block as result of asphyxia. *Heart* 2. p. 47. 1910.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Gießen.)

Das Blut der Haustiere mit neueren Methoden untersucht.

II.

Untersuchung des Kaninchen-, Hühner- und Taubenblutes.

Von

G. Fritsch,

approb. Tierarzt aus Groß-Zimmern (Hessen).

(Eingegangen am 5. Januar 1920.)

Inhalt.

1. Einführung (S. 78).
2. Bisherige Untersuchungen (S. 80).
3. Neue Untersuchungen (S. 86).
 - a) Methoden (S. 87).
 - b) Resultate (S. 91).
 - Das Blut der Kaninchen (S. 92).
 - Das Blut der Hühner (S. 96).
 - Das Blut der Tauben (S. 99).
4. Zusammenfassung (S. 102).

1. Einführung.

In diesem Archiv hat P. Kuhl¹⁾ die ersten Resultate einer größeren Versuchsreihe mitgeteilt, welche das Blut der Haustiere zum Gegenstande der Untersuchung hat. Diese Versuche wurden einmal dadurch nahegelegt, daß R. Marloff²⁾ die bisherigen Zählungen der Erythrocyten im Blute verschiedener Tiere teilweise mit großen Fehlern behaftet fand, und daß ferner eine Erweiterung unserer hämatologischen Kenntnisse auf diesem Gebiete mit Hilfe der neueren Methoden erwünscht schien.

Da die Untersuchungen ziemlich mühsam sind, hat sich Kuhl auf drei Tierarten, nämlich Pferde, Rinder und Hunde beschränkt.

Zur Ergänzung der Kuhlschen Literaturangaben sei noch auf zwei Arbeiten, die eine von V. Subbotin über den Hämoglobingehalt von Rinder- und Hundeblood, die andere von J. G. Otto über Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt von Hundeblood hingewiesen. Subbotin³⁾ bzw. J. Forster, der sich an der Untersuchung beteiligte, fand mit Preyers spektroskopischer Methode bei einem Ochsen 12,1, bei 5 Kälbern 8,4—9,3, im Mittel 8,9 g Hämoglobin in 100 g Blut,

¹⁾ P. Kuhl, Das Blut der Haustiere mit neueren Methoden untersucht. I. Untersuchung des Pferde-, Rinder- und Hundebloodes. **176**, 263. 1919.

²⁾ Archiv f. d. ges. Physiol. **175**, 355. 1919.

³⁾ V. Subbotin, Mitteilung über den Einfluß der Nahrung auf den Hämoglobingehalt des Bloodes. Zeitschr. f. Biol. **7**, 187. 1871.

bei Hunden gefüttert und hungernd 9,4—13,8 g, bei zwei 4 Wochen alten, noch säugenden Hunden 3,3 und 3,5 g. Nach den Kuhlschen Erfahrungen, der im Mittel für Rinder 10,8, für Hunde 15,8 g in 100 ccm Blut feststellte, sind die von Subbotin mitgeteilten Werte zu nieder, die verwendete Preyersche Methode dürfte für genauere Bestimmungen auch nicht sehr geeignet sein. Die Arbeit von J. G. Otto¹⁾ verdient unsere Aufmerksamkeit insofern besonders, als Otto gleich wie Kuhl die Hämoglobinbestimmung mit Hüfners spektrophotometrischer Methode durchgeführt hat, freilich mit einem jetzt veralteten Apparate. Die Blutentziehung geschah aus der Leistengegend.

Bei 12 männlichen Hunden fand Otto mit der Hayem'schen Zählmethode unter Verwendung von 5proz. Glaubersalzlösung als Verdünnungsflüssigkeit (S. 29) Werte, von 4,12—8,98 Mill., im Mittel 6,12 Mill. Erythrocyten und nach Hüfners Methode 12,3—16,0, im Mittel 14,2 g Hämoglobin in 100 ccm Blut, woraus sich Werte für den Gehalt eines Erythrocyten an Hämoglobin von 30—18, im Mittel $23 \cdot 10^{-12}$ g berechnen lassen. Otto gibt ferner an, daß annähernd eine Proportionalität zwischen der Zahl der Blutkörperchen und dem Farbstoffgehalt des Blutes bestehe; dem widersprechen aber die von Otto mitgeteilten Werte vollkommen. Zwar ergibt sich, wenn man die Ottosche Erythrocytenzahl nach sinkenden Werten ordnet, auch eine beständig sinkende Reihe der zugehörigen Farbstoffwerte des Blutes, aber Proportionalität besteht nicht, denn sonst müßte zur niedersten Erythrocytenzahl von 4,12 Mill. ein Hämoglobingehalt von 7,3 g gehören, während er in Wahrheit nach Otto 12,3 g beträgt. Proportionalität ist ferner ganz ausgeschlossen, da sonst nicht der Hämoglobingehalt eines Erythrocyten zwischen 30 und $18 \cdot 10^{-12}$ g schwanken dürfte, sondern konstant sein müsste. Die Ottoschen Angaben sind also in dieser Hinsicht ungenau.

Übereinstimmend mit Otto fand aber Kuhl, daß die Erythrocytenzahl und der Hämoglobingehalt verschiedener Hunde stark schwanken kann, während er bei Pferden und Rindern auffallend konstant ist, im Gegensatz zu Otto aber, daß der Hämoglobingehalt eines Erythrocyten auch bei verschiedenen Hunden relativ konstant ist. Vermutlich wird die bessere Zählmethode für dieses letztere abweichende Resultat verantwortlich zu machen sein; zurzeit der Ottoschen Untersuchungen waren die Methoden noch nicht genügend ausgearbeitet. Für weibliche Hunde gibt Otto Erythrocytenzahlen von 4,04—7,14, im Mittel 5,80 Mill., und 12,1—15,0, im Mittel 13,8 g Hämoglobin an, woraus sich der Hämoglobingehalt eines Erythrocyten zu 30—21, im Mittel $24 \cdot 10^{-12}$ g berechnet. Große Unterschiede in bezug auf das Geschlecht bestehen also in Übereinstimmung mit den Angaben von Kuhl nicht, der sogar bei Weibchen recht hohe Werte fand.

Weitere Literaturangaben über das Blut der Hunde finden sich in der Ottoschen Arbeit S. 44.

Bei einer größeren Reihe von Hunden, 48 an der Zahl, haben noch J. H. Musser und E. B. Krumhaar²⁾ folgende Blutwerte gefunden: 4,63—7,76, im Mittel 5,97 Mill. Erythrocyten, 81—110, im Mittel 98% Hämoglobin nach v. Fleischl, 8,80—33,05, im Mittel 15,92 Taus. Leukocyten, darunter 10—51, im Mittel 22% Lymphocyten, 1—17,5, im Mittel 6,8% Mononucleäre und Übergangsformen, 40—81, im Mittel 66,7% Neutrophile, 0—20, im Mittel 5% Eosinophile und selten Mastzellen. Auch diese Versuche zeigen eine ziemliche Schwankungsbreite in den Werten des Hundesblutes.

Unterdessen ist auch noch eine mit Literaturangaben versehene Arbeit von

¹⁾ J. G. Otto, Untersuchungen über die Blutkörperchenzahl und den Hämoglobingehalt des Blutes. Archiv f. d. ges. Physiol. **36**, 43. 1885.

²⁾ J. H. Musser und E. B. Krumhaar, Studies of the blood of normal dogs. Folia haematol., Archiv **18**, 576. 1914.

Axel Schulze¹⁾ erschienen, der neben anderem auch das Blut von 14 gesunden Pferden untersucht hat. Seine Beobachtungen und Resultate stimmen recht gut mit den Kuhlschen überein, des letzteren Werte gebe ich in Klammern wieder. Schulze fand Erythrocyten 6,75 (6,94) Mill., Hämoglobin 11,1 (12,4) g, Leuko- cyten 10,65 (10,30) Taus., Lymphocyten 34 (38) %, Mononucleäre und Übergangs- formen 6 (4) %, Neutrophile 56 (54) %, Eosinophile 3 (4) %, Basophile 0,5 (< 1) %, lymphoide Zellen enthielt das Blut nur von 8 Pferden, und zwar etwa 0,4%. Wie Kuhl (a. a. O., S. 271), so fiel auch Schulze die Trennung zwischen großen Lympho- cyten und Monocyten oft sehr schwer. Das spezifische Gewicht des Blutes wurde zu 1042—1054, im Mittel 1045,3 gefunden.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Bürker habe ich nun die Untersuchungen auf drei weitere Tierarten ausgedehnt, nämlich auf Kaninchen, Hühner und Tauben, von denen je 10 Tiere, und zwar immer fünf männliche und fünf weibliche eingehend untersucht wurden.

Nach den Marloffschen Erfahrungen (a. a. O., S. 369) ist zu erwarten, daß die bisherigen Zählungen der Erythrocyten von Vögeln mit größeren Fehlern behaftet sind als die von Kaninchen, denn wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht, ist eben das Senkungsbestreben der Vogelerythrocyten viel größer als das der Kaninchenerythrocyten.

Blutart	Erythrocytenzahl in Mill. nach		Unter- schied in %	Haemo- globingehalt in g in 100 cem Blut	Haemo- globingehalt eines Ery- throcyt. in 10-12 g	Fallzeit für 0,100 mm Kammer- höhe in Sek.	Senkungs- geschwin- digkeit in 1 Min. in mm
	Bürker	Thoma					
Kaninchen . .	5,85	6,35	9	12,1	21	93	0,065
Taube	2,80	3,79	35	15,2	54	50	0,120

Die Senkungsgeschwindigkeit ist also bei den Taubenerythrocyten fast doppelt so groß als bei den Kaninchenerythrocyten. Der dadurch in die Zählmethode von Thoma eingeführte Fehler wurde bei meinen Untersuchungen vermieden.

2. Bisherige Untersuchungen.

Das Blut des Kaninchens, als eines typischen Laboratoriumstieres, ist schon vielfach untersucht worden, viel seltener das der Hühner und Tauben. Bei keiner dieser Untersuchungen wurden aber alle wesentlichen Blutwerte zugleich bestimmt, auch handelt es sich meist bloß um relative, nicht um absolute Hämoglobinbestimmungen.

Das Blut der Kaninchen.

In der schon erwähnten Arbeit von J. G. Otto wird auf S. 54 als Resultat von Erythrocytenzählungen an zehn männlichen und zehn weiblichen Tieren für erstere 4,19—5,22, im Mittel 4,72 Mill., für letztere 3,14—4,14 im Mittel 3,61 Mill. angegeben. Als Gesamtmittel berechne ich ohne Rücksicht auf das Geschlecht 4,17 Mill. Die Blutentziehung geschah aus der inneren Seite des Ohres, gezählt wurde nach der Methode von Hayem.

¹⁾ Axel Schulze, Vom Blute rotzkranker Pferde. Archiv f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. 45, 123. 1919.

Diese Werte sind auffallend nieder und wohl nur dadurch zu erklären, daß die Tiere, wie Otto selbst angibt, unter ungünstigen äußeren Verhältnissen im feuchten Keller untergebracht waren. In der Ottoschen Arbeit werden S. 55 auch noch ältere Versuche von Vierordt, Stölzing, Malassez und Worm-Müller erwähnt, die zu meist höheren Werten geführt haben.

Aus Zählungen von C. Klieneberger und W. Carl¹⁾ an drei männlichen und drei weiblichen Tieren ergibt sich als Mittelwert für erstere 5,17, für letztere 5,33, als Gesamtmittel 5,25 Mill. Die untersuchten weiblichen Tiere zeigten also durchschnittlich höhere Werte als die männlichen.

A. Bittner²⁾ nimmt als mittlere Zahl für Kaninchen 6—7 Mill., als Minimum hat er 3,50, als Maximum 9,0 Mill. beobachtet. Aus seinen mitgeteilten Versuchen an elf zunächst normalen Kaninchen, deren Geschlecht nicht angegeben ist, berechne ich Werte³⁾ von 4,23—6,98, im Mittel 5,92 Mill. Über den Ort der Blutentziehung und die Methode der Zählung werden keine genaueren Angaben gemacht.

Mit der Bürkerschen Methode fand Berneaud⁴⁾ im Ohrvenenblut sehr gut übereinstimmende Werte bei 3 Monate bis 1 Jahr alten Tieren, und zwar bei fünf Männchen 4,16—4,41, im Mittel 4,26 Mill., bei vier Weibchen 3,80—4,48, im Mittel 4,19 Mill., Gesamtmittel 4,22 Mill. Sehr bemerkenswert ist noch, daß Berneaud in verschiedenen Gefäßprovinzen wie in der Ohrvene, Pfortader, Carotis, Art. epigastrica und im Herzen das Blut in bezug auf Erythrocyten, Hämoglobin, Leukocyten und Serumeiweiß gleich zusammengesetzt fand, nur das Milzblut war reicher an Erythrocyten, nicht aber an den anderen Bestandteilen.

K. Bürker, R. Ederle und F. Kircher⁵⁾ erhielten bei drei männlichen Kaninchen von 2,0—2,65 kg Körpergewicht Werte von 5,72, 5,31 und 5,85, im Mittel 5,63 Mill. R. Marloff nach derselben Methode, wie früher erwähnt wurde, 5,85 Mill.

So vielfach auch relative Hämoglobinbestimmungen im Kaninchenblut vorgenommen wurden, so selten absolute Bestimmungen. Von älteren Arbeiten sei die schon S. 78 zitierte von V. Subbotin erwähnt, der bei sieben Tieren mit Preyers spektroskopischer Methode 7,1—9,5 g, im Mittel 8,4 g Hämoglobin in 100 g Blut fand. Der S. 79 genannte J. G. Otto stellte bei denselben Tieren, deren Erythrocytenzahlen angegeben wurden, auch den Hämoglobingehalt fest (a. a. O., S. 54), und zwar bei zehn männlichen Tieren Werte von 9,4—10,8, im Mittel 10,1 g, bei zehn weiblichen 7,9—9,4, im Mittel 8,8 g, als Gesamtmittel also 9,4 g in 100 ccm Blut.

Bei seinen vergleichenden Blutanalysen ermittelte E. Abderhalden⁶⁾ in einem Falle 12,4 g für 100 g Blut. Mit Hilfe von Eisenbestimmungen nach der Neumannschen Methode⁷⁾ (Säuregemischveraschung und Jodometrie) fand K. Bürker⁷⁾ in einem Falle 11,4 g Hämoglobin in 100 g Blut.

¹⁾ C. Klieneberger und W. Carl, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. S. 34. Verlag von J. A. Barth, Leipzig 1912.

²⁾ A. Bittner, Hämatologische Untersuchungen an Kaninchen bei experimenteller Trichinosis, nebst einem Beitrag zur Frage der Milzextirpation. Folia haematol., Archiv **15**, 240, 254 u. f. 1913.

³⁾ Die Werte sind Mittelwerte aus mehreren Einzelversuchen.

⁴⁾ Berneaud, Über die Beeinflussung des Blutes durch die Brunssche Unterdruckatmung. Folia haematol., Archiv **19**, 134 u. f., 144. 1915.

⁵⁾ K. Bürker, R. Ederle und F. Kircher, Archiv f. d. ges. Physiol. **167**, 152. 1917.

⁶⁾ Abderhalden, Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chemie **25**, 107. 1898.

⁷⁾ Archiv f. d. ges. Physiol. **105**, 530. 1904.

C. Klieneberger und W. Carl geben für die schon erwähnten drei männlichen Tiere als Mittelwert 52, für die drei weiblichen 49, als Gesamtmittel 50,5% nach Sahli an (a. a. O., S. 34), das wären nach der Bürkerschen Eichung des Apparates¹⁾ 8,7 g. Zu den S. 81 genannten Bittnerschen Erythrocytenzahlen berechne ich als zugehörige Hämoglobinwerte 60—95, im Mittel 79% nach Sahli oder 13,7 g in 100 ccm Blut.

Berneaud hat neben den schon S. 81 erwähnten Erythrocytenzählungen auch Hämoglobinbestimmungen mit dem Autenrieth-Königsbergerschen Kolorimeter vorgenommen und bei den fünf männlichen Tieren im Mittel 68, bei den vier weiblichen 70, als Gesamtmittel 69% gefunden; bei weiblichen Tieren also höhere Werte als bei männlichen. Leider ist der Apparat nicht auf absolute Hämoglobinwerte geeicht.

Die S. 81 angeführten, von Bürker, Ederle und Kircher nach Hüfnerspektrophotometrischer Methode untersuchten drei männlichen Kaninchen wiesen Hämoglobinwerte von 13,3, 12,5 und 12,6, im Mittel 12,8 g auf, ein weiteres Tier, dessen Geschlecht nicht angegeben ist, 12,5 g. Nach derselben Methode fand Marloff (a. a. O., S. 364) 12,1 g.

Über den mittleren absoluten Hämoglobingehalt eines Kaninchenerythrocyten liegen besondere Untersuchungen nicht vor. Aus den Ottoschen Werten berechne ich für die männlichen Tiere 21, für die weiblichen 24, als Gesamtmittel $23 \cdot 10^{-12}$ g, aus den von Klieneberger und Carl mitgeteilten für Männchen 17, für Weibchen 16, als Gesamtmittel 17, aus den Bittnerschen $23 \cdot 10^{-12}$ g insgesamt, wobei Voraussetzung ist, daß die Vergleichslösung des Sahlischen Hämometers auch in der Tat 17,3 g Hämoglobin entsprach. Die Berneaudschen Zahlen lassen sich nicht verwerten. Bürker, Ederle und Kircher erhielten bei den drei genannten Tieren Werte von 23,2, 23,5 und 21,5 im Mittel $22,7 \cdot 10^{-12}$ g.

Bei der chromoanalytischen morphologischen Untersuchung der Kaninchenerythrocyten wird deren starke Polychromatophilie in der Literatur vielfach erwähnt.

Über Leukocytenzählungen und Differenzierungen im Kaninchenblut liegt eine größere Zahl von Arbeiten vor. Die Literatur ist schon öfters zusammengestellt worden, die erreichbaren, von 32 Autoren gesammelten Daten hat Bittner in seiner schon öfters zitierten Arbeit S. 249 übersichtlich zu einer Tabelle vereinigt. Daraus geht hervor, daß die Gesamtleukocytenzahl ohne Rücksicht auf das Geschlecht im Mittel 9,27 Taus. betragen müßte, niederster Wert 3,80, höchster 13,10 Taus. Bei den drei männlichen Tieren fanden Klieneberger und Carl (a. a. O., S. 34) im Mittel 7,17, bei den drei weiblichen 9,13, Gesamtmittel 8,15 Taus. In besonderen Versuchen war eine Verdauungsleukocytose nicht nachweisbar.

Aus den Versuchen von Bittner an zehn Tieren, deren Geschlecht nicht angegeben ist, berechne ich als Mittelwert 10,73 Taus., als niedersten 7,00, als höchsten 14,80. Probezählungen ergaben ihm vormittags und nachmittags beträchtliche Unterschiede, besonders in der Zahl der Lymphocyten (S. 250). Er bespricht auch noch weitere Fehlerquellen bei der Blutentziehung, besonders in Hinsicht darauf, daß das Ohr des Kaninchens nach einem Ausspruch von Courmont und Nicolas „Le théâtre des phénomènes vasomoteurs“ sei. Die vier männlichen Tiere ergaben Berneaud Leukocytenzahlen von 8,04 im Mittel, die vier weiblichen Tiere 8,62, Gesamtmittel 8,33 Taus.

Klieneberger und Carl und Berneaud fanden also bei Weibchen höhere Werte als bei Männchen.

Von besonderer Bedeutung ist noch bezüglich der Leukocytenzahl eine Arbeit

¹⁾ Archiv f. d. ges. Physiol. **142**, 289. 1911.

von C. Lindberg¹⁾, der Tiere mehrerer Würfe während des Wachstums untersuchte mit dem Resultate, daß die Leukocyten bis zum Alter von 5 Monaten zu, dann wieder abnehmen, und daß diese Leukocytose hauptsächlich eine Lymphocytose ist; instructive Kurven erläutern dies. In diesem Zusammenhange ist interessant, daß nach Untersuchungen von Söderlund und Bakman beim Kaninchen im Alter von 4 Monaten die Thymusinvolution und die Vorbereitungen zur Spermio-genese beginnen. Beobachtungen, die Lindberg durch eigene Versuche im allgemeinen bestätigen konnte.

Was noch die Leukocyten-differenzierung betrifft, so liegen im Kaninchenblute insofern besondere Verhältnisse vor, als an Stelle der polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten des menschlichen Blutes und vieler Tiere die polymorphkernigen pseudoeosinophilen Leukocyten vorhanden sind, welche aber offenbar biologisch den neutrophilen entsprechen. Die Granula dieser Leukocyten (Spezialgranula) sind oxyphil, wie aus einer Arbeit von A. Furno²⁾ hervorgeht, sie haben eine spezifische Affinität für Eosin und nicht für Indulin, wie Hirschfeld³⁾ annimmt⁴⁾.

Vielfach stößt man in der Literatur auf bewegliche Klagen über die Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen großen Lymphocyten und kleineren Mononucleären und Übergangsformen. Klieneberger und Carl sind sogar auf Grund ihrer vergleichenden Untersuchungen allmählich dazu gekommen, den Typ der Übergangsformen und mononucleären Zellen als Zelltyp zu verwerfen, da angeblich bestimmte Kriterien der Differenzierung fehlen (a. a. O., S. 31, Anm.). Wenn diese Auffassung auch zu weit geht⁵⁾, so kann doch in der Tat die Unterscheidung ohne Zuhilfenahme von Spezialfärbungen sehr schwer werden.

Groß ist die Zahl der Arbeiten über das prozentische Verhältniss der Leukocytenarten im Kaninchenblut. Aus der obengenannten großen Bittnerschen Tabelle berechne ich nach Abrundung als Mittel 39% Lymphocyten, 11% Mononucleäre und Übergangsformen, 43% Pseudoeosinophile, 1% Eosinophile und 6% Basophile, ein Resultat, das im Widerspruch zu dem von Bittner selbst erzielten steht. Berechnet man nämlich die Mittelwerte für die von ihm untersuchten, sich ziemlich gleich verhaltenden zehn Tiere, so ergeben sich 64,9 Lymphocyten, 0,7 Mononucleäre und Übergangsformen, 31,9 Pseudoeosinophile, 0,4 Eosinophile und 2,5% Basophile. Bei einem weiteren Tier, das ganz aus der Reihe herausfiel (Tab. 5, S. 270) standen 37,3% Lymphocyten, 60,0% Pseudoeosinophile gegenüber bei sonst einander nahestehenden übrigen Werten.

Klieneberger und Carl (a. a. O., S. 35) stellen als Leukocytenformel 45,5 Lymphocyten, 0,5 Mononucleäre und Übergangsformen, 50,5 Pseudoeosinophile, 1% Eosinophile und 2,5% Basophile auf, Werte, die wieder mit den Bittnerschen nicht übereinstimmen.

¹⁾ C. Lindberg, Zur Kenntnis der Alterskurve der weißen Blutkörperchen des Kaninchens. *Folia haematol.*, Archiv **9**, 64. 1910.

²⁾ A. Furno, Beiträge zur Kenntnis der vergleichenden Hämatologie der Spezialleukocytengranulationen einiger Laboratoriumssäugetiere. *Folia haematol.*, Archiv **11**, 238. 1911.

³⁾ H. Hirschfeld, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leukocyten. S. 21. Med. Dissertation Berlin 1897.

⁴⁾ „Zur Unterscheidung der pseudoeosinophilen Spezialzellen des Kaninchens von den echt acidophilen durch die simultane direkte Färbung mit einem Methylgrün-Pyronin-Orange-Neutralgemisch“ siehe die Arbeit von G. Grosso in den *Folia haematol.*, Archiv **14**, 13. 1912.

⁵⁾ Vgl. bezüglich der menschlichen Lymphocyten und großen Mononucleären und Übergangsformen O. Naegeli, *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*. 2. Aufl. S. 186. Verlag von Veit u. Comp., Leipzig 1912.

Berneaud findet in einigen Versuchen mehr als doppelt soviel Pseudoeosinophile denn Lymphocyten. Weitere Versuche sind also in dieser Beziehung sehr erwünscht.

Aus der S. 83 erwähnten Arbeit von C. Lindberg geht hervor, daß die bei Kaninchen im Alter von 5 Monaten nachweisbare Leukocytose eine Lymphocytose ist.

Über genaue Thrombocytenzählung beim Kaninchen habe ich in der einschlägigen Literatur nichts finden können, die Frage dieser Zählung scheint für dieses Blut noch nicht gelöst zu sein.

Bestimmungen des Brechungsindex des Kaninchenplasmas und des daraus abgeleiteten Eiweißgehaltes sind mir nur wenige bekannt geworden. Bürker, Ederle und Kircher (a. a. O., S. 152 u. 153) fanden in zwei Fällen 1,3464 bzw. 6,1% und 1,3457 bzw. 5,6% Eiweiß; die letzteren Werte betreffen ein männliches Tier. Für das Serum des Kaninchenblutes stellte Berneaud bei drei männlichen Tieren im Mittel 1,3475 bzw. 6,7%, bei zwei weiblichen 1,3464 bzw. 6,1% Eiweiß fest.

Aus der Literaturübersicht ergibt sich, daß für die genauere Kenntnis des Kaninchenblutes noch allerlei zu tun übrig bleibt.

Das Blut der Hühner.

Die Zahl der Untersuchungen ist beschränkt. Mit der Welckerschen Methode fand W. Stöltzing¹⁾ in einem Falle eine Erythrocytenzahl von 3,86 Mill.

E. Hedfeld²⁾, der das Blut aus der Flügelvene entzog und nach der Thomaschen Methode zählte, erhielt bei 6 Hühnern 3,60—4,90, im Mittel 4,18 Mill., bei 7 Hennen 3,87—5,10, im Mittel 4,28 Mill., bei 6 Küken 3,57—4,35, im Mittel 3,97 Mill., bei weiblichen Tieren also etwas höhere Werte als bei männlichen. Bei sechs von Klieneberger und Carl untersuchten Hühnern (Blutentnahme aus dem Kamm) schwanken die Zahlen mit Thomascher Methode ermittelt zwischen 2,60 und 3,45 Mill. Mittelwert 3,12 (a. a. O., S. 85), bei vier unter den gleichen Bedingungen von W. Salomon³⁾ untersuchten Hühnern von 3,06—3,44, Mittel 3,21 Mill., bei 2 Hähnen betragen die Werte 3,12 und 3,18, Mittel 3,15 Mill.; es bestehen also beträchtliche Abweichungen gegenüber den Resultaten von Hedfeld.

Auf die Werte, die G. A. Müller⁴⁾ bei absoluten Hämoglobinbestimmungen durch Titration von Blutglycerinlösungen mit Salpetersäure bis zum Verschwinden der Absorptionsbänder des Oxyhämoglobins erhielt, nämlich über 15—18 g in 100 g Blut, sei bei der Unsicherheit der Methode nur verwiesen; die Werte sind offenbar viel zu hoch. Klieneberger und Carl bestimmen bei den obengenannten 6 Hühnern 50—85, im Mittel 62% nach Sahli (a. a. O., S. 85) oder 8,7—14,7, im Mittel 10,7 g absolut.

Auch bei Hühnern liegt eine eigens auf den mittleren absoluten Hämoglobingehalt eines Erythrocyten gerichtete Untersuchung nicht vor. Aus den von Klieneberger und Carlerzielten Werten berechne ich als Mittel $34 \cdot 10^{-12}$ g. Bei Leukocytenzählungen im Blute der obenerwähnten Tiere fand Hedfeld (a. a. O., S. 23) bei den 6 Hühnern 23,4—24,9, im Mittel 24,2 Taus., bei den 7 Hennen

¹⁾ W. Stöltzing, Über Zählung der Blutkörperchen. S. 30. Med. Dissertation Marburg 1856.

²⁾ E. Hedfeld, Untersuchungen über die körperlichen Elemente des Blutes gesunder und kranker Hühner und Tauben. S. 22. Vet.-med. Dissertation Hannover 1911.

³⁾ W. Salomon, Ein Beitrag zur Morphologie des normalen Hühnerblutes. Vet.-med. Dissertation Gießen 1919. — Die Arbeit enthält Photogramme des Blutes.

⁴⁾ G. A. Müller, Beitrag zur Kenntnis des Oxyhämoglobins im Blute der Haussäugetiere und des Hausgeflügels. S. 38. Philos. Dissertation Erlangen 1886.

23,6—25,3, im Mittel gleichfalls 24,2, bei den 6 Küken 22,5—24,2, im Mittel 23,5 Taus. Wie aber Hedfeld bei diesen Zählungen die Leukocyten von den Kernen der aufgelösten Erythrocyten unterschieden hat, erfährt man nicht.

Klieneberger und Carl (a. a. O., S. 78) suchten diesen Schwierigkeiten dadurch zu begegnen, daß sie unter Verwendung der Erythrocytenpipette und isotonischer Kochsalzlösung sämtliche Zellen des Blutes (Erythrocyten + Leukocyten + Thrombocyten) zählten und dann in Ausstrichen feststellten, wie viele Leukocyten auf 3000 Erythrocyten entfielen; den so erhaltenen Wert multiplizierten sie mit der durch 3000 dividierten Gesamtzahl der Zellen und erhielten so die ungefähren Leukocytenzahlen. Die Autoren heben aber selbst hervor, daß die Ausstrichzählung und Berechnung mit bemerkenswert großen Fehlern verknüpft ist. Auf diese Weise fanden sie bei den 6 Hühnern 35,0—60,8, im Mittel 48,5 Taus. Ähnlich verfuhr W. Salomon, der bei zwei jungen Hühnern 41,0 und 57,0, bei zwei älteren 28,0 und 49,0 Taus. Leukocyten zählte. Gegenüber den Säugetieren besteht also bei den Hühnern eine beträchtliche physiologische Leukocytose.

Die Leukocytendifferenzierung bietet auch bei diesen Tieren insofern Besonderheiten, als die polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten des Menschen hier funktionell durch pseudoeosinophile vertreten sind, wobei aber nicht eigentlich pseudoeosinophile Körnchen, wie beim Kaninchen, sondern pseudoeosinophile Stäbchen ins Protoplasma eingelagert sind. Den eosinophilen Leukocyten des Menschen entsprechen im Hühnerblut ganz ähnliche Leukocyten mit der typischen Hantelform des Kerns, nur sind die Granula viel feiner¹⁾. Von den drei übrigen Formen wollen Klieneberger und Carl (a. a. O., S. 80) Mononucleäre und Übergangsformen nicht beobachtet haben.

Was das prozentische Verhältnis der Arten betrifft, so fand Hedfeld (a. a. O., S. 29) im Mittel bei Hennen 42% kleine Lymphocyten, 12% große Lymphocyten, 30% Pseudoeosinophile, 12% Eosinophile und 3% Basophile. Klieneberger und Carl (a. a. O., S. 83) gleichfalls bei Hennen 63,8 Lymphocyten, 29,5 Pseudoeosinophile, 4,5 Eosinophile und 2% Basophile, Salomon (a. a. O.) bei einem halbjährigen Hahn 49% kleine, 12% große Lymphocyten, 1% Leukocyten mit eingebuchtetem Kern, 28% Pseudoeosinophile, 7% Eosinophile und 3% Basophile, bei 3 Hühnern von $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Jahren im Durchschnitt 52% kleine, 17% große Lymphocyten, 2% Leukocyten mit eingebuchtetem Kern, 18% Pseudoeosinophile, 9% Eosinophile und 1% Basophile.

Der dritte zellige Bestandteil des Blutes, der Thrombocyt, tritt bei den Vögeln als typische Spindelzelle mit abgerundeten Enden auf, die funktionell vollkommen den Blutplättchen des Menschen entspricht; auffallenderweise leugnen bei letzteren auch namhafte Hämatologen die Zellnatur. Sehr schön treten in dem nach der Pappenheim'schen kombinierten Methode gefärbten Ausstrichpräparate die Thrombocyten hervor, meist sind dabei in ihrem Protoplasma die azurophilen, angeblich lipoiden Polkörperchen deutlich zu sehen. Die Zählung dieser Thrombocyten ist aber dadurch sehr erschwert, daß sich diese Gebilde gleich den im menschlichen und Säugetierblute vorkommenden meist zu größeren, oft unentwirrbaren Haufen zusammenballen.

Klieneberger und Carl verfahren bei der Zählung der Thrombocyten ganz ähnlich wie bei der der Leukocyten und erhielten so bei den 6 Hühnern Werte zwischen 22,9—130,0 Taus. Thrombocyten in 1 cmm Blut. Salomon zählte die Thrombocyten zusammen mit den Leukocyten im Blutausrich und stellte in zwei Fällen bei Hühnern fest, daß sie 79 bzw. 83% aller Leukocyten ausmachten.

¹⁾ Siehe auch C. Grünberg, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leukocyten. Virchows Archiv **163**, 330. 1901 und Kasarinoff, Experimentelle Blutuntersuchungen bei Vögeln. Folia haematol., Archiv **9**, 392. 1910.

Untersuchungen über Plasmakonzentrationen des Hühnerblutes sind mir nicht bekannt geworden.

Zusammenfassend seien noch die Resultate einer Untersuchung von V. Ellermann und O. Bang¹⁾ erwähnt, die 3,00 Mill. Erythrocyten, 50–65% Hämoglobin nach Sahli (junge Hühner nur 40–50%), 30,00 Taus. Leukocyten, darunter 40% Lymphocyten, 23% große Mononucleäre und 37% Polynucleäre feststellten.

Das Blut der Tauben.

An eingehenden, alle wesentlichen Blutwerte betreffenden Untersuchungen fehlt es auch hier.

Als Erythrocytenzahl gibt H. Welcker²⁾ in seinen bekanntesten Untersuchungen in einem Falle 2,01 Mill. an, Hedfeld (a. a. O., S. 23) bei 6 Tieren, deren Geschlecht nicht erwähnt wird, 3,73–4,60, im Mittel 4,06 Mill. Die Blutentziehung geschah aus der Flügelvene. Klieneberger und Carl untersuchten 6 Tiere (Blutentnahme gleichfalls aus der Flügelvene) ohne Rücksicht auf das Geschlecht und zählten 3,78–4,54 (im Mittel 4,06 Mill.) (a. a. O., S. 93). R. Marloff (a. a. O., S. 363) fand nach der Bürkerschen Methode in einem Falle 2,80 Mill., also wesentlich niedrigere Werte.

Mit der erwähnten Preyerschen Methode ermittelte V. Subbotin (a. a. O., S. 187) bei 4 Tieren Hämoglobinwerte von 7,3–12,6, im Mittel 10,6 g in 100 g Blut, bei seinen nicht einwandfreien Hämoglobinbestimmungen G. A. Müller (a. a. O., S. 38) Werte zwischen 15,0 und 17,8 g, die zweifellos zu hoch sind. Klieneberger und Carl erhielten bei den 6 Tieren 80–97, im Mittel 93% nach Sahli oder 16,1 g absolut. Die gefundenen Hämoglobinwerte weichen also stark voneinander ab.

Nach den Resultaten von Klieneberger und Carl berechne ich als mittleren absoluten Hämoglobingehalt eines Erythrocyten $40 \cdot 10^{-12}$ g.

Für die Leukocytenzählung und Differenzierung und die Bestimmung des prozentischen Verhältnisses der Arten gilt ungefähr dasselbe wie für die Hühner. Hedfeld zählte bei den 6 Tauben 17,3–24,2, im Mittel 22,7 Taus., Klieneberger und Carl nach ihrer Methode 10,4–31,4, im Mittel 23,7 Taus. Als Leukocytenformel stellte Hedfeld bei 10 weiteren Tieren 49% kleine, 13% große Lymphocyten, 26% Pseudoeosinophile, 10% Eosinophile und 3% Basophile auf, Klieneberger und Carl entsprechend 42–13,5–41–1,5–3%; die Angaben lauten also recht verschieden.

Als Thrombocytenzahl geben die letzteren Autoren 9,4–60,6, im Mittel 36,8 Taus. an.

Auf Untersuchungen über den Brechungsexponent des Plasmas bzw. über seinen Eiweißgehalt bin ich nicht gestoßen.

Nach alledem ist eine genauere Untersuchung des Vogelblutes mit Hilfe der neueren Methode kein überflüssiges Beginnen.

3. Neue Untersuchungen.

Da Fortschritte auf diesem schon vielfach durchforschten Gebiete der Hämatologie nur durch Anwendung einer verfeinerten Methodik zu erwarten waren, wurde besonderer Wert auf die weitere Ausbildung derselben gelegt.

¹⁾ V. Ellermann und O. Bang, Experimentelle Leukämie bei Hühnern. Centralbl. f. Bakt. Parasitenk. u. Insekt.-Krankheiten, 1. Abt., **46**, 597. 1908.

²⁾ H. Welcker, Größe, Zahl, Volum, Oberfläche und Farbe der Blutkörperchen bei Menschen und bei Tieren. Zeitschr. f. ration. Medizin **20**, 287. 1863.

a) *Methoden*¹⁾.

Schwierigkeiten bereitete die Beschaffung der Versuchstiere nicht. Die Privatbesitzer waren gern bereit, mir nach Darlegung des vorzunehmenden unbedeutenden Eingriffs die Tiere im Interesse der Sache auf kurze Zeit zu überlassen. Dadurch wurde es möglich, die Blutentziehung unter günstigen äußeren Bedingungen im physiologischen Institut vorzunehmen.

Kaninchen verschiedener Rasse standen mir in dem für vorliegende Zwecke günstigen Alter von 5—6 Monaten zur Verfügung. Nach den oben (S. 83) erwähnten Untersuchungen von C. Lindberg erreicht die Leukocytenzahl gerade in diesem Alter normalerweise ihr Maximum.

Von Vögeln wurden einerseits Hühner verschiedener Rasse als schlechte und andererseits Tauben gleicher Rasse, nämlich Brieftauben, als gute Flieger untersucht. Alle Tiere waren ausgewachsen. Von jeder Art wurden jeweils 5 Männchen und 5 Weibchen für die Versuche ausgewählt.

Als geeignetster Ort für die Blutentziehung erwies sich beim Kaninchen die mittlere auf der Dorsalseite des Ohres gelegene Vene. Bekanntlich füllen und entleeren sich die Gefäße des Kaninchenohres in einem von der Herztätigkeit unabhängigen, wesentlich langsameren Rhythmus, der durch die spontane Erschlaffung und Kontraktion der Gefäße bedingt ist. Nach der Befestigung des Tieres auf dem Kaninchenbrett in möglichst natürlicher Haltung, nach Abrasierung der Haare und Reinigung der Hautstelle durch einen mit Äther befeuchteten Wattebausch wurde daher zunächst abgewartet, bis die Füllung der Ohrgefäße eine gute war. Dann wurde mit der Spitze eines feinen Skalpells, das Blatt parallel zum Gefäß gestellt, unter die Vene eingegangen, die Schneide senkrecht zur Vene gestellt und diese dann von unten her so eröffnet, daß es zu einer reichlichen Blutung kam. Das ausgetretene Blut wurde bei den ersten Versuchen direkt vom Ohre aus in die Pipetten aufgenommen, später in einem ausgehöhlten Block festen Paraffins aufgefangen, nachdem vorher in die Höhlung etwas Hirudin zur Verhinderung der Gerinnung gebracht worden war.

Daß von dem aus der Vene bei Vermeidung von Stauung entzogenen Blute auch auf das Blut aus anderen Gefäßprovinzen geschlossen werden darf, geht aus dem S. 81 erwähnten Versuche von Berneaud hervor. Auch bei Menschen fand Bürker²⁾ Capillar- und Venenblut in bezug auf Erythrocyten und Hämoglobin gleich zusammengesetzt.

Bei den Hühnern wurde zunächst versucht, die nötige Blutmenge

¹⁾ Mehr Einzelheiten über die verwendeten Methoden findet man in der S. 78 erwähnten Kuhlschen Arbeit, S. 270.

²⁾ Archiv f. d. ges. Physiol. **163**, 147. 1917. .

aus dem mit Äther gereinigten Kamme zu erhalten. Da aber die austretende Blutmenge nicht genügte, so wurde davon Abstand genommen und die ventrale Flügelvene mit einer Nadel angestochen, nachdem vorher dort die Federn ausgerupft und die Hautstelle mit Watte und Äther gereinigt worden war.

Ganz ähnlich wie bei den Hühnern wurde bei den Tauben verfahren, in beiden Fällen wurde das austretende Blut mit Hilfe des Paraffinblockes aufgefangen. Die Blutstillung erfolgte durch Kompression mit Eisenchloridwatte, was besonders bei den Tauben nötig war, da diese Tiere sonst rasch relativ viel Blut verloren.

Zur Erythrocytenzählung wurde das Kaninchenblut 200-fach mit Hayem'scher Lösung verdünnt unter Verwendung einer Lupe zur scharfen Einstellung der Blutsäule auf die Marke der Blutpipette. Zur Verdünnung des Hühner- und Taubenblutes erwies sich die Hayem'sche Lösung als wenig geeignet, da sie Agglutination hervorrief. Um dieser zu begegnen, habe ich Tyrodelösung versucht und damit ein gutes Resultat erzielt. Zur Verdünnung und Zählung verwendete ich die Bürkersche Methode, die, wenn etwa 2000 Erythrocyten gezählt werden, mit einem mittleren Fehler von 2% behaftet ist. Im Trockenpräparate ist die Polychromatophilie der Erythrocyten des Kaninchen-, Hühner- und Taubenblutes in die Augen fallend, im Vogelblute besonders auch die Verschiedenheit des Kerns der Erythrocyten, der bei den jugendlichen Formen größer ist und deutlich die Chromatinstruktur aufweist, bei den gealterten Formen aber klein, pyknotisch und mit dem basischen Farbstoff besonders intensiv gefärbt ist.

Die quantitative Hämoglobinbestimmung geschah mit Hüfners spektrophotometrischer Methode nach 100facher Verdünnung des Blutes mit 0,1proz. Sodalösung. Der Apparat ist mit krystallisiertem Hämoglobin auf absolute Werte geeicht. Vor jedem Versuche wurde mit dem Rauchglas eine Kontrolle der beiden Lichtbündel auf Gleichheit vorgenommen. Störend machte sich der mangelhafte Gasdruck insofern geltend, als Gasglühlicht bei der Photometrie zur Verwendung kam. Der mittlere Fehler bei der Bestimmung des Extinktionskoeffizienten ϵ'_0 beträgt bei einwandfreier Beleuchtung etwa 1%. Aus diesem Koeffizienten und dem Absorptionsverhältnis A'_0 , im gegebenen Falle $1,25 \cdot 10^{-3}$, wurde der Gehalt des Blutes an Hämoglobin in Gramm in 100 ccm Blut berechnet.

Durch Division des Hämoglobinwertes durch die Erythrocytenzahl ergab sich der so wichtige mittlere Gehalt eines Erythrocyten an Hämoglobin in 10^{-12} g.

Die Leukocytenzählung wurde gleichfalls nach der Bürkerschen Methode vorgenommen. Um störende Eiweißniederschläge zu

vermeiden, mußte die Türksche¹⁾ Lösung in ihrer Zusammensetzung geändert werden, sie bestand aus weniger Eisessig, nämlich:

Eisessig	0,5 ccm
Dest. Wasser.	150,0 „
1 proz. wässrige Gentianaviolettlösung	1,5 „

Mit dieser Lösung wurde das Blut 20fach verdünnt und in die beiden Abteilungen der Zählkammer gefüllt, die mit Hilfe des besonderen Deckglases auf eine Höhe von 0,200 mm gebracht worden waren.

Bei Zählung der Vogelblutleukocyten stieß ich auf vorerst unüberwindliche Schwierigkeiten. Da alle Erythrocyten aufgelöst werden, ihre Kerne aber erhalten bleiben und wie die Leukocyten leicht angefärbt werden, so sind in dem Meer von Erythrocytenkernen die wenigen Leukocyten kaum zu erkennen. Auch machen sich die kernhaltigen Thrombocyten störend geltend. Von der Anwendung der auf S. 85 erwähnten Klieneberger und Carlschen Methode, im Trockenpräparate das Verhältnis von Erythrocyten und Leukocyten und in der Zählkammer die absolute Zahl von Erythrocyten + Leukocyten + Thrombocyten festzustellen, habe ich Abstand genommen, da diese Methode nach Angabe der Autoren selbst zu ungenau ist. Die exakte, nicht zu langwierige Ermittlung der Leukocytenzahl bei Gegenwart kernhaltiger Erythrocyten ist zur Zeit noch ein ungelöstes Problem.

Zur Differentialzählung der Leukocyten wurde ein Tröpfchen des gemischten Blutes mit einem paraffinierten Glasstab aus der Höhlung des Paraffinblocks auf ein Deckgläschen von 20×25 mm übertragen und mit Hilfe eines zweiten Gläschens ganz zwischen die beiden Gläschen nach der Ehrlichschen Methode aufgenommen. Je nach der Größe des Bluttröpfchens wurden die Gläschen mehr oder weniger zur Deckung gebracht und dann rasch auseinandergezogen. Ausstrichpräparate, bei welchen ein Teil des Blutes am ausstreichenden Objektträger oder Deckglas hängen bleibt und nicht in den Ausstrich eingeht, sind unbedingt zu verwerfen. Beide lufttrockenen Deckglaspräparate wurden zur Chromoanalyse nach der Pappenheimschen Methode (kombiniertes May - Grünwald - Giemsa - Verfahren) gefärbt und dann in neutralen Canadabalsam eingebettet. In den Präparaten des Kaninchenblutes zeigten die Erythrocyten Neigung zur Agglutination und zu Stechapfelformen.

Durch die Kernfärbung der Erythrocyten des Hühner- und Taubenblutes erscheinen die Vogelblutpräparate viel dunkler.

Als Mikroskop kam das von F. Jentsch²⁾ konstruierte monobjektive Binokularmikroskop der optischen Werke von E. Leitz

¹⁾ W. Türk, Vorlesungen über klinische Hämatologie, I. Teil, S. 90. Verlag v. W. Braumüller, Wien u. Leipzig 1904.

²⁾ F. Jentsch, Das binokulare Mikroskop. Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **30**, 299. 1913.

in Wetzlar zur Verwendung, das sich für diese Untersuchungen als ganz besonders geeignet erwiesen hat. Wohltätig empfindet man bei dem Gebrauch dieses Instrumentes die überraschende Ruhe und Stetigkeit des Eindrucks, dabei doch die „Vividität“ desselben, die Steigerung der Helligkeit und Vergrößerung, die offenbar durch psychologische Momente bedingte Tiefenwahrnehmung und endlich die geringere Ermüdung. Die optimalen Eigenschaften beider Augen werden besonders gut ausgenutzt. Wer einmal mit diesem Instrument gearbeitet hat, wird zur monokularen Beobachtung nicht gern zurückkehren.

Bei jeder Differentialzählung wurden 400—500 Leukocyten berücksichtigt.

Da die weißen Elemente des Kaninchen-, Hühner- und Taubenblutes in mancher Beziehung von denen des bis jetzt untersuchten Pferde-, Rinder- und Hundebutes abweichen, sei kurz auf die einzelnen Zelltypen eingegangen. Was zunächst die Kaninchenleukocyten betrifft, so sind Klagen über die Schwierigkeit der Unterscheidung der größeren Lymphocyten von den kleineren Mononucleären und Übergangsformen berechtigt. Über die letzteren schreibt O. Naegeli (a. a. O. S. 180): „Diese Zellkategorie bereitet auch heute noch unserer Auffassung und Deutung die größten Schwierigkeiten.“ Gründliches Studium der beiden Formen in jedem einzelnen Präparate unter Berücksichtigung der jeweiligen Färbungsverhältnisse ist vor der eigentlichen Differentialzählung unbedingt erforderlich. Der dichtere und intensiver gefärbte Kern der Lymphocyten zeigt vielfach eine noch dichtere, dunkler gefärbte Kernwandschicht, das Protoplasma dort einen helleren perinucleären Hof, während beides bei den Mononucleären und Übergangsformen nicht der Fall zu sein pflegt; aber ein unbedingt sicheres Unterscheidungsmerkmal ist dies keineswegs, es kommt noch die ganze Kernstruktur und Kernfärbung in Betracht. Wenn es auf ganz genaue Unterscheidung ankommt, sind Spezialfärbungen nicht zu umgehen.

Wie schon früher erwähnt wurde, sind im Kaninchenblute an Stelle der neutrophilen Leukocyten die pseudoeosinophilen vorhanden. Ihre Granula sind von verschiedener Größe und Gestalt, in sich nicht gleichmäßig, dunkler und heller rot gefärbt; zwischen ihnen ist vielfach das ungefärbte oder schwach bläuliche Protoplasma sichtbar, so daß ein geflecktes Aussehen entsteht.

Die eosinophilen Leukocyten dagegen zeigen große, glasige, gleichmäßig gefärbte, gelbrote Granula, die eng aneinandergedrängt den Zelleib ganz erfüllen. Auffallend sind durch ihre Größe und Färbung die relativ zahlreichen basophilen Leukocyten oder Mastzellen des Kaninchenblutes.

Von den Leukocyten des Hühner- und Taubenblutes treten

die Lymphocyten und die Mononucleären und Übergangsformen bei gleicher Methode der Färbung nicht so different hervor wie im Kaninchenblute, der Kern hat außerdem ein merkwürdig gefeldertes Aussehen. Auch die Färbung des Protoplasmas und sein Inhalt ist verschieden; es hat eben jede Blutart doch ihre eigenen Leukocyten. Klieneberger und Carl, welche, wie S. 85 erwähnt, das Vorkommen der Mononucleären und Übergangsformen leugnen, da bestimmte Kriterien der Differenzierung fehlen sollen, kann ich nicht beistimmen, diese Zellform ist vielmehr auch in dem Vogelblute vorhanden. Von den drei anderen Formen sind die Pseudoeosinophilen durch rotgefärbte Stäbchen im Protoplasma gut gekennzeichnet und von den Eosinophilen mit ihren feineren Granula und der Hantelform des Kerns meist gut zu unterscheiden. Deutlich treten im Vogelblut die basophilen Mastzellen hervor, die in diesem Blute in etwas größerer Zahl als im Säugetierblut vorkommen.

Bei den Thrombocyten des Kaninchenblutes kann es sich nur um eine ungefähre Schätzung im Trockenpräparat handeln. Bei den Thrombocyten des Hühner- und Taubenblutes, welche im Protoplasma vielfach die azurophilen Polkörperchen enthalten, wurde zuerst eine Zählung im Trockenpräparat relativ zur Zahl der Leukocyten versucht. Es mußte aber davon Abstand genommen werden, weil diese Thrombocyten meist sehr ungleichmäßig verteilt in größeren oft unentwirrbaren Haufen beisammen lagen.

Zur Bestimmung des Brechungsexponenten des Plasmas wurde das mit Hirudin versetzte Blut zentrifugiert, das meist hämoglobinfreie Plasma mit einer Pipette abgehoben und in das Pulfrichsche Eintauchrefraktometer gebracht; zur Verwendung kam dabei das Hilfsprisma für kleine Substanzmengen. Die Bestimmung von n_D geschah mit Hilfe des Temperierbades bei $17,5^\circ \text{C}$. Die Reissche Tabelle ermöglichte dann die ungefähre Berechnung des Eiweißgehaltes. Von Zeit zu Zeit wurde mit doppelt destilliertem Wasser durch Bestimmung seines bekannten Brechungsexponenten geprüft, ob der Apparat in Ordnung war. Daß praktisch das zugesetzte Hirudin den Brechungsexponenten in der vierten Dezimale nicht nennenswert beeinflusste, wurde festgestellt.

Beim Plasma wurde auch auf die Farbe geachtet, die ja bei herabgesetztem oder gesteigertem Hämoglobinstoffwechsel heller bzw. dunkler zu sein pflegt; hier ergaben sich bemerkenswerte Unterschiede beim Kaninchen- und Vogelblutplasma.

b) Resultate.

Im folgenden seien nunmehr die Resultate der an 10 Kaninchen, 10 Hühnern und 10 Tauben durchgeführten Untersuchungen mitgeteilt; immer kamen dabei jeweils 5 männliche und 5 weibliche Tiere zur Untersuchung, und zwar ausgewachsene oder doch nahezu ausgewachsene Tiere.

Das Blut der Kaninchen. Versuche vom 23. Juli bis 8. August 1919.

Kaninchen Laufende Nummer	Geschlecht	Alter in Monaten	Gewicht in kg	Farbe und Rasse	Ernährungszustand	Zeit der Blutentziehung	Erythrocyten in 1 cmm Blut in Millionen	Hämoglobin in 100 ccm Blut in g	Hämoglobingehalt eines Erythrocyten in 10^{-12} g	Leukocyten in 1 cmm Blut in Tausenden	Leukocytenarten in Prozenten					Thrombocyten	Brechungsexponent des Plasmas bei 17,5° C	Berechnete Eiweiß- prozente des Plasmas
											Lymphocyten	Mononucleäre und Übergangs- formen	Neutrophile	Eosinophile	Basophile			
1	männ- lich	5	2,45	grau Kreuzung	gut	11 ^h v.	6,06	12,3	20	7,48	60	0,2	38	1	0,8	sehr viel	1,3462	6,0
2	desgl.	6	2,62	grau Kreuzung	gut	10 ^{1/2} v.	6,25	12,2	20	8,35	49	0,5	44	5	1,5	sehr viel	1,3475	6,7
3	desgl.	5	2,65	gescheckt Kreuzung	gut	9 ^h v.	5,96	13,1	22	10,28	71	3	24	0,7	1,3	sehr viel	1,3475	6,7
4	desgl.	5	2,94	gescheckt Kreuzung	sehr gut	4 ^h n.	6,15	13,2	21	10,86	63	1,5	32	2	1,5	sehr viel	1,3475	6,7
5	desgl.	5	2,00	grau gewöhnliche Rasse	be- friedi- gend	3 ^h n.	5,26	9,8	19	5,22	68	1	27	1	3	sehr viel	1,3470	6,4
6	weib- lich	5	2,76	grau Kreuzung	gut	10 ^h v.	5,60	10,8	19	8,25	63	0,3	33	3	0,7	sehr viel	1,3465	6,1
7	desgl.	5	2,64	grau Kreuzung	gut	10 ^h v.	5,75	11,9	21	13,00	71	1	25	1	2	sehr viel	1,3469	6,4
8	desgl.	5	2,80	gescheckt Kreuzung	sehr gut	8 ^{3/4} v.	5,84	13,2	23	10,66	71	1,1	26	1	0,9	sehr viel	1,3478	6,9
9	desgl.	5	3,00	gescheckt Kreuzung	sehr gut	8 ^{3/4} v.	6,13	11,6	19	8,08	65	3	25	2	5	sehr viel	1,3479	6,9
10	desgl.	5	2,16	grau gewöhnliche Rasse	gut	9 ^h v.	5,59	10,5	19	6,93	62	1	33	1	3	sehr viel	1,3478	6,9

Wie aus der Tabelle hervorgeht, waren alle Tiere von gleichem oder doch fast gleichem Alter von 5 Monaten, was wegen des Maximums der Leukocytenzahl in diesem Alter von Bedeutung ist.

Das mittlere Körpergewicht der männlichen Tiere betrug 2,53, das der weiblichen 2,67, Gesamtmittel 2,60 kg. Die Tiere waren Kreuzungsprodukte, von grauer und gescheckter Haarfarbe.

Der Ernährungszustand war mit Ausnahme von dem des Tieres Nr. 5, eines Männchens, zum mindesten gut; im Blutausstrichpräparat dieses Tieres waren reichlich Bakterien enthalten.

Die Blutentziehung geschah je nach Bedarf vor- und nachmittags, eine Verdauungsleukocytose kommt ja bei diesen Tieren mit ihrem beständig gefüllten Magendarmkanal nicht in Betracht.

Die Erythrocytenzahl beträgt im Mittel für die männlichen Tiere 5,94 Mill., für die weiblichen Tiere 5,78 Mill. Gesamtmittel 5,86 Mill. Von nennenswertem Einfluß auf die Zahl ist also offenbar das Geschlecht nicht. Der niedrigste Wert liegt mit 5,26 und der höchste mit 6,25 Mill. für je ein männliches Tier, nur um 7 bzw. 10% vom Mittelwerte ab.

Die schon früher (Seite 80 f.) erwähnten Autoren fanden teils niederere, teils höhere Werte. Welche Rolle dabei der der Thomaschen Zählmethode anhaftende Fehler gespielt hat, läßt sich ohne weiteres nicht entscheiden. Berneaud, der mit der gleichen Methode wie ich gezählt hat, erhielt als Mittel nur 4,22 Mill. Es wäre zu untersuchen, ob hier Rassenverschiedenheiten in Betracht kommen. Auffallend ist aber, daß Bürker und seine Mitarbeiter früher schon bei den üblichen Laboratoriumstieren Werte wie 5,72, 5,31 und 5,85 Mill. erzielten, welche mit den jetzt gewonnenen gut übereinstimmen.

Als Hämoglobingehalt ergibt sich für die männlichen Tiere im Mittel 12,1, für die weiblichen 11,6, Gesamtmittel 11,9 g, also keine wesentlichen Unterschiede in bezug auf das Geschlecht. Den niedersten Wert weist ein männliches Tier mit 9,8, den höchsten gleichfalls ein männliches Tier mit 13,2 g auf, das sind maximale Abweichungen von 18 bzw. 11%.

Diese Werte kommen den von anderen Autoren mit exakten Methoden ermittelten Werten recht nahe.

Der so wichtige mittlere Gehalt eines Erythrocyten an Hämoglobin zeigt auffallend geringe Schwankungen, er berechnet sich für Männchen zu 20, für Weibchen zu 20, also auch Gesamtmittel $20 \cdot 10^{-12}$ g. Der niederste Gehalt von 19, der sich sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen findet, und der höchste von 23 bei einem Weibchen liegt 5 bzw. 15% vom Mittelwerte ab. Ein Einfluß des Geschlechts kann auch für diesen Wert, als aus den vorhergenannten nur abgeleitet, nicht in Betracht kommen.

Die Leukocytenzahl, ohne Rücksicht auf die Art, schwankt, wie zu erwarten war, stärker, und zwar zwischen den Werten 5,22 für ein männliches und 13,00 Taus. für ein weibliches Tier, bei einem Mittel von 8,44 für erstere und 9,38 für letztere Tiere, Gesamtmittel 8,91 Taus. Die größten, freilich ziemlich allein stehenden Abweichungen vom Gesamtmittel betragen also 41 bzw. 46%. Dabei wurde die kleinste Leukocytenzahl bei dem Tiere Nr. 5 gefunden, in dessen Blut reichlich Bakterien vorhanden waren. Für eine Entscheidung darüber, ob weibliche Kaninchen an sich höhere Leukocytenzahlen aufweisen als männliche ergeben sich keine Anhaltspunkte.

Mit den von anderen Autoren ermittelten Leukocytenwerten (S. 82) besteht ziemlich gute Übereinstimmung.

An Leukocytenarten ergibt die Untersuchung im Mittel und in abgerundeten Prozentzahlen:

Leukocytenart	Männchen	Weibchen	Gesamtmittel
Lymphocyten	62	64	63
Mononucleäre und Übergangsformen .	1	1	1
Pseudoeosinophile . .	33	28	31
Eosinophile	2	2	2
Basophile	2	2	2

Ein besonderer, in die Augen springender, auf das Geschlecht zurückführender Unterschied ist nicht vorhanden. Der Schwankungsbereich von Tier zu Tier ist, wie üblich, bei diesen Differentialzählungen größer. Auffallend ist das Überwiegen der Lymphocyten über die Pseudoeosinophilen, die geringe Zahl der Mononucleären und Übergangsformen und der Eosinophilen und die relativ großen Zahlen der Basophilen.

Vergleicht man die von mir erhaltenen Werte mit denen früherer Untersucher (S. 82, 83f.), so ergeben sich teils Übereinstimmungen, teils sehr bemerkenswerte Verschiedenheiten. Sehr gut stimmen meine Werte mit den von Bittner selbst erzielten überein, dagegen gar nicht mit den Mittelwerten der von Bittner aufgestellten, die Resultate verschiedener Untersucher zusammenfassenden Tabelle. Auch die von Klieneberger und Carl und von Berneaud gewonnenen Werte weichen beträchtlich ab. Alle diese Autoren fanden nämlich viel mehr Pseudoeosinophile als Lymphocyten, während das Verhalten bei meinen Tieren ein umgekehrtes war. Dieser Widerspruch klärt sich aber wohl zum größten Teil dadurch auf, daß bei den bisherigen Untersuchungen das Alter der Tiere nicht genügend berücksichtigt wurde. C. Lindberg hat aber, wie früher (S. 83) erwähnt, gezeigt, daß bei 5 Monate alten Tieren die Leukocytenzahl ein Maximum erreicht, und daß diese physiologische Leukocytose eine Lymphocytose ist, ein Resultat, das mit dem

von mir erzielten — auch ich habe fast nur 5 Monate alte Tiere untersucht — vollkommen übereinstimmt. Ob etwa noch Rassenverschiedenheiten eine Rolle spielen, muß erst durch genauere Untersuchungen festgestellt werden, auch ist eine genaue Differentialzählung bei älteren Tieren erwünscht.

Die Zahl der Thrombocyten ist durchschnittlich groß. Der Brechungsexponent des Plasmas beträgt für die männlichen Tiere im Mittel 1,3471, für die weiblichen 1,3474, Gesamtmittel 1,3473, das Geschlecht äußert also auch in dieser Beziehung kaum einen Einfluß. Der Wert ist recht konstant, weicht doch der niederste mit 1,3462 für ein männliches Tier und der höchste mit 1,3479 für ein weibliches, nur um — 0,08 bzw. + 0,04% vom Gesamtmittel ab. Entsprechend verhält sich der aus dem Brechungsexponent berechnete Eiweißgehalt des Plasmas, der im Mittel für alle Tiere 6,6% beträgt. Die Farbe des Plasmas ist durchweg eine schwach gelbliche.

Die früher von Bürker und seinen Mitarbeitern und von Berneaud gefundenen Werte liegen innerhalb des von mir beobachteten Schwankungsbereiches mit Ausnahme des Wertes 1,3457 der ersteren Autoren.

Zusammenfassend läßt sich also bezüglich des Blutes 5 Monate alter Kaninchen sagen, daß zunächst das Geschlecht der Tiere ohne wesentlichen Einfluß auf die untersuchten Blutwerte ist. Die Erythrocytenzahl und der Hämoglobingehalt ist von Tier zu Tier relativ konstant, auch der Gehalt eines Erythrocyten an Hämoglobin ist es ganz besonders. Die Leukocytenzahl ist in bezug auf die bisher untersuchten Tierarten (Pferd, Rind, Hund) von mittlerer Größe, schwankt aber von Tier zu Tier viel stärker als die bisher genannten Blutwerte. Die Lymphocyten sind auf Kosten der Pseudoeosinophilen vermehrt, es besteht also, wenigstens im Alter von 5 Monaten, eine physiologische Lymphocytose. Klein ist die Zahl der Mononucleären- und Übergangsformen und die der Eosinophilen, relativ groß die der Basophilen. Thrombocyten sind viele vorhanden. Der Brechungsexponent und damit der Eiweißgehalt des Plasmas ist in bezug auf den der bisher untersuchten Tiere niedrig. Die Farbe des Plasmas ist eine ganz schwach gelbliche.

Die untersuchten 5 Hähne und 5 Hennen (Tabelle S. 96) wiesen ein Alter von 1 bis 4 Jahren auf. Das Körpergewicht der Hähne betrug im Mittel 2,34, das der Hennen 1,64 kg, die Hähne waren also um 43% schwerer als die Hennen, trotzdem letztere im allgemeinen älter waren als erstere. Die Tiere waren von verschiedener Rasse, ihr Ernährungszustand

Das Blut der Hühner. Versuche vom 1. und 9. bis 15. August 1919.

Huhn Laufende Nummer	Geschlecht	Alter in Jahren	Gewicht in kg	Farbe und Rasse	Ernährungszustand	Zeit der Blutentziehung	Erythrocyten in 1 cmm Blut in Millionen	Hämoglobin in 100 ccm Blut in g	Hämoglobingehalt eines Erythrocyten in 10^{-12} g	Leukocytenarten in Prozenten					Thrombocyten	Brechungsexponent des Plasmas bei 17,5° C	Berechnete Eiweiß- prozente des Plasmas
										Lymphocyten	Mononucleäre und Übergangs- formen	Pseudo- eosinophile	Eosinophile	Basophile			
1	Hahn	1	2,25	rebhuhn- farbiger Italiener	gut	9 ^h v.	3,06	12,0	39	32	2	57	4	5	sehr wenig	1,3455	5,6
2	"	1	2,34	Plymouth- Rocks	"	9 ^h v.	3,08	11,9	39	44	2	44	8	2	desgl.	1,3477	6,7
3	"	4	2,36	schwarzer Rheinländer	"	3 ^h n.	3,27	12,0	37	48	2	45	4	1	desgl.	1,3448	5,1
4	"	1	1,62	rebhuhn- farbiger Italiener	"	9 ^h v.	3,74	13,6	36	36	3	53	5	3	desgl.	1,3459	5,8
5	"	1	3,15	schwarze Minorka	sehr gut	3 ^h n.	3,06	11,8	39	39	3	48	5	5	desgl.	1,3475	6,7
6	Henne	3	1,80	weiße Italiener	gut	5 ^h n.	3,14	10,2	32	78	6	7	6	3	desgl.	1,3469	6,4
7	"	3	1,18	weiße Italiener	be- fried- gend	9 ^h v.	2,03	7,6	37	47	13	30	7	3	wenig	1,3452	5,6
8	"	3	1,60	weiße Italiener	gut	9 ^h v.	2,84	9,7	34	55	3	35	5	2	desgl.	1,3480	6,9
9	"	3	2,20	schwarze Minorka	"	9 ^{1/2} h v.	2,42	9,0	37	70	1	24	4	1	desgl.	1,3464	6,0
10	"	1	1,42	gewöhnliche Landrasse	"	9 ^h v.	2,66	9,3	35	70	2	21	55	2	sehr wenig	1,3464	6,1

war gut mit Ausnahme von dem des Tieres Nr. 7, eines Huhnes. Die Blutentziehung geschah morgens, nur in 3 Fällen mittags; wann die letzte Nahrungsaufnahme erfolgte, habe ich nicht ermittelt.

Die Erythrocytenzahl der Hähne ist im Mittel 3,24, die der Hennen ohne den Wert des offenbar nicht ganz normalen Tieres Nr. 7 2,77, mit diesem 2,62 Mill.; hier ist also ein deutlicher Einfluß des Geschlechts nachweisbar. Der niederste Wert bei den Hähnen beträgt 3,06, der höchste 3,74 Mill., das sind 6 bzw. 15% Abweichung vom Mittel; der niederste Wert der Hennen, ohne den des Tieres Nr. 7, 2,42, der höchste 3,14 Mill., also 13% Abweichungen vom Mittel in beiden Fällen. Die vorne (S. 84) erwähnten Hedfeldschen Untersuchungen, bei welchen die Thomasche Zählkammer zur Anwendung kam, führten zu höheren Werten, über 4 Mill., das sind über 30% mehr, für Hennen sogar zu noch höheren als für Hähne. Auch die von Klieneberger und Carl erzielten Werte sind höher als die meinigen.

Als mittlerer Hämoglobingehalt ergibt sich bei den Hähnen 12,3, bei den Hennen — ohne den Wert des Tieres Nr. 7 — 9,6 g, mit diesem 9,2 g, also auch hier ein wesentlich verschiedener Gehalt bei den verschiedenen Geschlechtern. Bei den Hähnen weicht der niederste Wert mit 11,8 und der höchste mit 13,6 um 4 bzw. 11% vom Mittel ab, bei den Hennen, ohne den Wert des Tieres Nr. 7, entsprechend 9,0 und 10,2 g um 6% in beiden Fällen.

Der von Klieneberger und Carl für Hennen festgestellte Gehalt von wahrscheinlich 10,7 g (S. 84), liegt dem meinigen nahe.

Als recht konstant erweist sich auch bei diesen Tieren der mittlere Gehalt eines Erythrocyten an Hämoglobin, der bei den Hähnen 38, bei den Hennen $35 \cdot 10^{-12}$ g beträgt. Nur um 5 bzw. 3% weicht bei den Hähnen der niederste und höchste Wert mit 36 und 39 vom Mittel ab, um 9 bzw. 6% bei den Hennen, entsprechend 32 und 37. Beim männlichen Geschlecht scheint auch hier der Gehalt über den beim weiblichen zu überwiegen.

Wie erwähnt, ließ sich die absolute Leukocytenzahl wegen der Störung durch die Kerne der aufgelösten Erythrocyten nicht exakt ermitteln.

Die Differentialzählung der Leukocyten im Blutausstrichpräparat hat zu folgenden Resultaten, in Prozenten ausgedrückt, geführt:

Leukocyten	Hähne	Hennen
Lymphocyten	40	64
Mononucleäre und Übergangsformen	2	5
Pseudoeosinophile	49	23
Eosinophile	5	5
Basophile	3	2

Ohne den abnormen hohen Wert von 13% Mononucleären und Übergangsformen bei dem Tier Nr. 7 würde der Mittelwert der Hennen 5 für diese Leukocytenart sich mit dem Wert 3 dem der Hähne 2 wesentlich nähern.

Das Blut der Hühner, besonders das der Hennen, ist demnach durch eine physiologische Lymphocytose, durch wenig Mononucleäre und Übergangsformen, durch relativ wenig Pseudoeosinophile, durch mittlere Mengen Eosinophile und relativ viel Basophile gekennzeichnet.

Die Resultate stimmen noch am besten mit den von Klieneberger und Carl gewonnenen überein.

Die Zahl der Thrombocyten, hier kernhaltige Spindelzellen, ist eine wesentlich kleinere als bei den bisher untersuchten Tieren.

Der Brechungsexponent des Plasmas der Hähne beträgt im Durchschnitt 1,3463 entsprechend 6,0% Eiweiß, der der Hennen 1,3466 entsprechend 6,2% Eiweiß. Niederster Wert bei den Hähnen 1,3448, höchster 1,3477 und damit Abweichungen von — 0,11 und + 0,10%, niederster Wert bei den Hennen 1,3455, höchster 1,3480 und damit Abweichungen um — 0,08 und + 0,10%. Wesentliche Unterschiede weist der Brechungsexponent des Plasmas der männlichen und weiblichen Tiere nicht auf, er ist am kleinsten von allen bisher untersuchten Tieren.

Auffallend ist, daß die Farbe des Plasmas bei verschiedenen Tieren sehr verschieden sein kann, und zwar von fast farblos bis zu tief gelb.

Ein nur 5 Monate alter, in der Tabelle nicht erwähnter Hahn wies folgende Blutwerte auf: 2,28 Mill. Erythrocyten, 8,9 g Hämoglobin, $39 \cdot 10^{-12}$ g Hämoglobingehalt eines Erythrocyten, Lymphocyten 70, Mononucleäre und Übergangsformen 2, Pseudoeosinophile 26, Eosinophile 1, Basophile 1%, Thrombocyten wenig aber in Haufen, Brechungsexponent des Plasmas 1,3425 bzw. 3,8% Eiweiß. Noch sei auch eines brütenden Huhnes gedacht, das merkwürdige Blutwerte zeigte: 1,98 Mill. Erythrocyten, 6,0 g Hämoglobin, $30 \cdot 10^{-12}$ g Hämoglobingehalt eines Erythrocyten, Lymphocyten 49, Mononucleäre und Übergangsformen 2, Pseudoeosinophile 41, Eosinophile 7, Basophile 1%, Thrombocyten wenig aber in großen Haufen, Brechungsexponent des Plasmas 1,3429 entsprechend 4,8% Eiweiß. Bei dem brütenden Huhn sind also die Werte für die Erythrocytenzahl, den Hämoglobingehalt, den Gehalt eines Erythrocyten an Hämoglobin und den Brechungsexponenten des Plasmas auffallend klein, relativ groß ist die Zahl der Eosinophilen.

Als Gesamtergebnis ergibt sich bei den Hühnern eine kleinere Erythrocytenzahl, aber ein relativ größerer Hämoglobingehalt, als bei den bisher untersuchten Säugetieren.

Das Blut der Tauben. Versuche vom 30. Juli und 19. bis 22. August 1919.

Tauben Laufende Nummer	Geschlecht	Alter in Monaten	Gewicht in kg	Farbe und Rasse	Ernährungszustand	Zeit der Blutentziehung	Erythrocyten in 1 cmm Blut in Millionen	Hämoglobin in 100 ccm Blut in g	Hämoglobingehalt eines Erythrocyten in 10^{-12} g	Leukozytenarten in Prozenten					Thrombocyten	Brechungsindex des Plasmas bei 17,5° C	Berechnete Eiweiß- prozent des Plasmas
										Lymphocyten	Mononucleäre und Übergangs- formen	Pseudo- eosinophile	Eosinophile	Basophile			
1	Täuber	12	0,41	Brieftaube	gut	10 ^{1/4} h v.	2,88	13,9	48	43	4	50	2	1	wenig	1,3427	3,9
2	"	6	0,36	"	"	9 h v.	3,30	13,7	42	40	5	51	1	3	sehr wenig	1,3435	4,4
3	"	6	0,30	"	"	8 ^{1/2} h v.	3,11	12,9	42	67	2	29	1	1	wenig	1,3428	3,9
4	"	5	0,31	"	"	8 ^{1/2} h v.	3,63	15,0	41	67	6	24	1	2	sehr wenig	1,3451	5,3
5	"	4	0,30	"	"	8 ^{1/4} h v.	2,96	14,5	49	63	3	30	2	2	"	1,3421	3,6
6	Täubin	12	0,40	"	"	10 h v.	3,15	13,9	44	51	3	40	5	1	wenig	1,3446	5,0
7	"	6	0,35	"	"	9 ^{1/2} h v.	3,15	13,9	44	63	3	30	1	3	"	1,3429	4,0
8	"	6	0,33	"	"	9 h v.	3,34	13,0	39	60	1	36	1	2	sehr wenig	1,3454	5,5
9	"	5	0,26	"	befriedigend	9 h v.	3,39	14,3	42	58	1,5	36	0,5	4	wenig	1,3420	3,5
10	"	2	0,27	"	gut	8 ^{3/4} h v.	2,82	12,0	43	67	3	27	1	2	sehr wenig	1,3430	4,0

tieren und damit ein absoluter Hämoglobingehalt eines Erythrocyten von einer Größe, wie er bisher noch nicht beobachtet wurde. Alle genannten Werte sind bei männlichen Tieren größer als bei weiblichen, das mittlere Körpergewicht der ersteren übertrifft auch das der letzteren um volle 43%. Bei den Hähnen scheinen die Pseudoeosinophilen über die Lymphocyten zu überwiegen, bei den Hennen ist es umgekehrt. Relativ klein ist die Zahl der Mononucleären und Übergangsformen, relativ groß die der Basophilen. Thrombocyten sind sehr wenig vorhanden. Der Brechungsexponent erreicht im Vergleich zu dem der bisher untersuchten Tiere den niedersten Wert; die beiden Geschlechter verhalten sich in dieser Beziehung nicht verschieden. Das Plasma ist bei den einzelnen Tieren sehr verschieden stark gefärbt.

Die zu den Versuchen verwendeten 5 männlichen und 5 weiblichen Tiere waren Brieftauben im Alter von 2 bis 12 Monaten. Das mittlere Gewicht der männlichen Tiere betrug 0,34, das der weiblichen 0,32 kg. Die Tiere waren mit Ausnahme des etwas schwächlichen Tieres Nr. 9 in gutem Ernährungszustande. Die Blutentziehung wurde morgens vorgenommen. (Siehe die Tabelle S. 99.)

Die mittlere Erythrocytenzahl der männlichen Tiere berechne ich zu 3,18, die der weiblichen zu 3,17 Mill., also kein Unterschied bei den Geschlechtern. Größte Abweichung vom Mittel — 11 bzw. + 14% entsprechend Werten von 2,82 und 3,63 Mill. Die S. 86 erwähnten, von Hedfeld und von Klieneberger und Carl ermittelten Werte sind um fast 1 Mill. oder um 31% höher, was begreiflich erscheint, da diese Autoren die Thomasche Zählmethode verwendeten. Gerade bei Zählungen im Taubenblut, dessen Erythrocyten sich rasch senken, ist aber, wie R. Marloff in einem Falle ermittelte (a. a. o. S. 363), die Thomasche Methode mit einem Fehler von 35% behaftet, was ziemlich gut mit den obigen Angaben übereinstimmen würde. Wie Klieneberger und Carl (a. a. o. S. 89) habe auch ich kernlose Erythrocyten im Taubenblute „Hämoglobinkugeln“ gefunden.

Der mittlere Hämoglobingehalt der männlichen Tiere beträgt 14,0, der weiblichen 13,4, Gesamtmittel 13,7. Das Geschlecht übt also offenbar keinen nennenswerten Einfluß auch auf den Hämoglobingehalt aus. Der niederste und höchste Wert mit 12,0 und 15,0 g weicht vom Mittelwerte um — 12 bzw. + 10% ab. Die von anderen Autoren mit nicht ausreichenden Methoden gefundenen Werte stimmen schlecht mit den meinigen überein. Der Marloffsche Wert 15,2 g ist reichlich hoch, noch etwas höher als der von mir beobachtete höchste Wert.

Was den mittleren Hämoglobingehalt eines Erythrocyten

betrifft, so berechne ich ihn für die männlichen Tiere zu 44, für die weiblichen zu 42, Gesamtmittel $43 \cdot 10^{-12}$ g, also ziemliche Übereinstimmung bei beiden Geschlechtern. Der niederste Wert von 39 unterscheidet sich um 9, der höchste von 49 um 14% vom Mittelwert. Ein Vergleich mit den Resultaten früherer Autoren ist nicht gut möglich, da die von diesen ermittelten Erythrocytenzahlen oder Hämoglobinwerte nicht richtig sind. Marloff fand in dem oben genannten Falle 54, einen auffallend hohen Wert, der durch den zu hohen Hämoglobingehalt bedingt ist.

Die Leukocytenzahl konnte einwandfrei nicht ermittelt werden.

Das prozentische Verhältnis der verschiedenen Leukocytenarten ergibt sich zu:

Leukocytenart	Täuber	Täubinnen
Lymphocyten	56	60
Mononucleäre und Übergangsformen	4	2
Pseudoeosinophile	37	34
Eosinophile	1	2
Basophile	2	2

Das Verhältnis ist also bei beiden Geschlechtern ungefähr das gleiche. Aus der Tabelle geht ferner hervor, daß auch dieses Vogelblut durch eine physiologische Lymphocytose gekennzeichnet ist. Mononucleäre und Übergangsformen, Pseudoeosinophile und Eosinophile sind relativ wenig, Basophile relativ viel vorhanden.

Meine Resultate stehen also mit den von Klieneberger und Carl gewonnenen besser im Einklang als mit denen von Hedfeld, ohne mit ersteren ganz übereinzustimmen.

Die Thrombocyten, auch hier spindelförmige, kernhaltige, vielfach in Haufen beisammen liegende Zellen sind wie bei den Hühnern so auch bei den Tauben im Vergleich zum Säugetierblute in wesentlich geringerer Menge vorhanden.

Den Brechungsexponenten des Plasmas berechne ich im Mittel für die männlichen Tiere zu 1,3432 entsprechend 4,2% Eiweiß, für die weiblichen zu 1,3436 entsprechend 4,4% Eiweiß, Gesamtmittel 1,3434 entsprechend 4,3% und damit ziemliche Übereinstimmung bei beiden Geschlechtern. Der niederste Wert 1,3420 und der höchste 1,3454, die beide bei weiblichen Tieren beobachtet wurden, liegen um $-0,10$ bzw. $+0,15\%$ vom Mittelwerte ab. Der Brechungsexponent weist einen so kleinen Wert auf wie bei keinem der bisher untersuchten Tiere, er ist auch noch wesentlich kleiner als bei den Hühnern.

Die Intensität der Farbe des Plasmas schwankt wie bei den Hühnern von Tier zu Tier, wenn auch nicht so stark.

Bei einem Rückblick auf die bei den Tauben erzielten

Resultate zeigt sich bemerkenswerterweise, daß ein Einfluß des Geschlechts auf die Blutwerte nicht besteht, während dies doch bei der anderen Vogelart, den Hühnern, der Fall ist. Die Erythrocytenzahl ist im Vergleich zu der der bisher untersuchten Säugetiere klein, aber noch etwas größer als die Durchschnittszahl bei den Hühnern. Relativ groß ist auch der Hämoglobingehalt, er ist in der Volumenseinheit Blut größer als im Pferde-, Rinder- und Kaninchenblut und wird nur noch von dem des Hundes übertrifft, ja, er ist auch nicht unerheblich größer als der des Hühnerblutes. Der Hämoglobingehalt eines Erythrocyten erreicht einen so hohen Wert wie bei keinem der bisher untersuchten Tiere. Unter den Leukocyten überwiegen die Lymphocyten bei weitem über die anderen Leukocytenarten, es besteht also eine physiologische Lymphocytose. Mononucleäre und Übergangsformen, Pseudoeosinophile und Eosinophile sind relativ wenig, Basophile relativ vorhanden. Die kernhaltigen Thrombocyten sind in relativ geringer Zahl vertreten. Der Brechungsexponent des Plasmas ist so klein wie bei keinem der bisher untersuchten Tiere, also auch noch kleiner als der des Hühnerplasmas. Der Farbstoffgehalt des Plasmas zeigt bemerkenswerte Schwankungen.

Es liegt nahe, die größere Erythrocytenzahl und den höheren Hämoglobingehalt mit dem Fliegen in Beziehung zu bringen. Ob etwa der Eiweißgehalt des Plasmas kompensatorisch deshalb so stark herabgesetzt ist, um bei dem relativ hohen Hämoglobingehalt die Viskosität des Blutes nicht zu groß werden zu lassen, muß Gegenstand einer besonderen Untersuchung sein.

4. Zusammenfassung.

Die genauere Ermittlung der wesentlichen Blutwerte von 10 Kaninchen, 10 Hühnern und 10 Tauben, darunter je 5 männliche und 5 weibliche Tiere, hat zu den in der folgenden Tabelle zusammengestellten Durchschnittswerten geführt. In diese Tabelle sind zum Vergleich auch die schon früher von P. Kuhl an 10 Hunden, 10 Pferden und 10 Rindern gewonnenen Werte aufgenommen. Vorausgeschickt sei die bemerkenswerte Tatsache, daß deutliche auf das Geschlecht zurückzuführende Unterschiede in den Blutwerten von allen diesen Tieren nur bei den Hähnen und den Hennen nachweisbar waren, also bei Tieren, bei denen auch die sekundären Geschlechtscharaktere besonders entwickelt sind.

Tierart	Erythrocyten in 1 cmm Blut in Millionen	Hämoglobin in 100 ccm Blut in g	Hämoglobingehalt eines Erythrocyten in 10^{-12} g	Leukocyten in 1 cmm Blut in Tausenden	Leukocytenarten in Prozenten					Thrombocyten	Brechungsexponent des Plasmas	Berechnete Eiweißprocente des Plasmas
					Lymphocyten	Mononucleäre und Übergangsformen	Neutrophile bzw. Pseudo-eosinophile	Eosinophile	Basophile			
Hunde . .	6,59	15,8	24	12,60	25	8	57	10	< 1	wenig	1,3484	7,2
Pferde . .	6,94	12,4	18	10,30	38	4	54	4	< 1	„	1,3495	7,8
Rinder . .	5,72	10,8	19	7,90	64	10	21	5	< 1	viel	1,3490	7,6
Kaninchen	5,86	11,9	20	8,91	63	1	31	2	2	sehr viel	1,3473	6,6
Hähne } Hennen }	3,24 2,77	12,3 9,6	38 35	— —	40 64	2 5	49 23	5 5	3 2	sehr wenig „ „	1,3463 1,3466	6,0 6,2
Tauben . .	3,18	13,7	43	—	58	3	35,5	1,5	2	„ „	1,3434	4,3

Was von den von mir untersuchten Tieren zunächst die Kaninchen betrifft, deren durchschnittliches Körpergewicht 2,60 kg beträgt, so ist deren Erythrocytenzahl recht konstant, im Mittel 5,86 Mill. Wie beim Hund, Pferd und Rind ist dieser Durchschnittswert größer als der beim Menschen.

Auch der Hämoglobingehalt des Kaninchenblutes schwankt von Tier zu Tier nur wenig, er beträgt im Mittel 11,9 g in 100 ccm Blut. Der Gehalt reicht bei weitem nicht an den des Menschen- und Hundebutes heran, er ist etwas kleiner als der des Pferde-, aber größer als der des Rinderblutes.

Der Gehalt eines Erythrocyten an Hämoglobin ist, wie auch bei allen anderen bisher untersuchten Tieren, von einer bemerkenswerten Konstanz; ist also auch einmal die Erythrocytenzahl größer, so ist es unter normalen Verhältnissen auch der Hämoglobingehalt und umgekehrt. Der Gehalt ergab sich im Mittel zu $20 \cdot 10^{-12}$ g, er ist damit kleiner als bei Mensch und Hund, aber etwas größer als bei Pferd und Rind.

Die Leukocytenzahl wurde im Mittel bei den 5—6 Monate alten Kaninchen zu 8,91 Taus. bestimmt, sie weist also in bezug auf die bisher untersuchten Tiere mittlere Werte auf, der Schwankungsbereich ist aber wie bei Menschen und allen Tieren größer. Nach den Untersuchungen C. Lindbergs ist zu erwarten, daß jüngere und ältere Tiere niedrigere Werte aufweisen. Die zur Verwendung des Blutes und zur Auflösung der Erythrocyten verwendete Türksche Lösung muß weniger Eisessig enthalten, als Türk für Menschenblut angegeben hat, sonst kommt es zu störenden Eiweißniederschlägen.

Im Trockenpräparat zeigen die Kaninchen-Erythrocyten Neigung zu Agglutination, zu Stechapfelformen und zur Polychromatophilie. Bei der Differentialzählung, zu der sich das Leitzsche monob-

jektive Binokularmikroskop besonders eignet, wurden im Mittel 63% Lymphocyten, 1% Mononucleäre und Übergangsformen, 31% Pseudo-eosinophile, 2% Eosinophile und 2% Basophile gefunden, das Blut hat also wie das der Rinder lymphatischen Charakter; das gilt aber nur für 5—6 Monate alte Tiere. Die Unterscheidung der Lymphocyten und der Mononucleären bereitet Schwierigkeiten. Relativ reich ist das Blut an basophilen Leukocyten.

Die Thrombocytenzahl ist im Trockenpräparate des Kaninchenblutes im Vergleich zu dem der bisher untersuchten Blutarten schätzungsweise eine große.

Der Brechungsexponent des Plasmas ist mit 1,3473 entsprechend 6,6% Eiweiß der kleinste von den bisher ermittelten. Die Farbe des Plasmas ist eine ganz schwach gelbliche.

Bei Hähnen und Hennen, deren Körpergewicht schon um 43% differierte, sind die Blutwerte nicht gleich. Die Erythrocytenzahl der Hähne ergab sich im Mittel zu 3,24, die der Hennen zu 2,77 Mill. Von Tier zu Tier sind die Schwankungen nicht groß. Die bisher mit der Thomassen Methode ermittelten Werte sind zu hoch. Die Hayem'sche Lösung veranlaßt Agglutination der Erythrocyten, weshalb sie zur Verdünnung des Blutes nicht geeignet ist, Tyrodelösung erwies sich als besser.

Der Hämoglobingehalt beträgt bei den Hähnen 12,3, bei den Hennen 9,6 g, der Gehalt eines Erythrocyten bei ersteren 38, bei letzteren $35 \cdot 10^{-12}$ g und ist recht konstant, er ist somit wesentlich größer als bei allen bisher untersuchten Säugetieren und beim Menschen.

Da zur Zeit eine einwandfreie Methodik zur genauen Ermittlung der absoluten Leukocytenzahl nicht besteht, wurde sie auch nicht bestimmt.

Das prozentische Verhältnis der Leukocytenarten ist bei Hähnen: 40% Lymphocyten, 2% Mononucleäre und Übergangsformen, 49% Pseudoeosinophile, 5% Eosinophile, 3% Basophile, bei Hennen sind die entsprechenden Werte 64, 5, 23, 5, 2. Demnach würde das Blut einen lymphatischen Charakter aufweisen. Relativ groß ist die Zahl der Basophilen.

Die Thrombocytenzahl ist wesentlich kleiner als bei den Säugetieren, der Brechungsexponent des Plasmas ist es mit 1,3463 entsprechend 6,0% Eiweiß für die Hähne und 1,3466 entsprechend 6,2% Eiweiß für die Hennen auch.

Was endlich das Blut der Tauben anlangt, so sind die Verhältnisse ähnlich wie bei den Hühnern, aber nicht gleich. Zunächst weisen Täuber und Täubin im Gegensatz zu Hahn und Henne keine wesentlich verschiedenen Blutwerte auf, auch das Körpergewicht ist ungefähr gleich.

Die Erythrocytenzahl beträgt im Mittel 3,18 Mill. Zur Verdünnung des Blutes eignet sich auch hier Tyrodelösung besser als Hayemlösung. Die von anderen Autoren mit der Thomaschen Zählmethode gefundenen Werte sind entschieden zu hoch.

Der Hämoglobingehalt des Blutes ist im Mittel 13,7 g, also höher als bei den Hühnern, der Hämoglobingehalt eines Erythrocyten $43 \cdot 10^{-12}$ g und damit der größte der bisher untersuchten Tiere, also auch größer als der der Hühner.

Die absolute Leukocytenzahl konnte auch bei den Tauben nicht einwandfrei ermittelt werden. Die Leukocytenformel lautet im Mittel 58% Lymphocyten, 3% Mononucleäre und Übergangsformen, 35,5 Pseudoeosinophile, 1,5% Eosinophile und 2% Basophile, also wie bei den Hühnern lymphatische Beschaffenheit des Blutes.

Thrombocytenzahl schätzungsweise ähnlich wie bei den Hühnern, Brechungsexponent des Plasmas mit 1,3434 entsprechend 4,3% Eiweiß noch wesentlich kleiner als bei den Hühnern, Farbe des Plasmas wechselnd, wenn auch nicht so stark wie bei den Hühnern.

Gegenüber den Säugetieren weisen also die untersuchten Vögel einen sehr großen Hämoglobingehalt eines Erythrocyten, aber eine wesentlich kleinere Plasmakonzentration auf.

Aus all diesen Versuchsergebnissen ergibt sich eine ganze Reihe neuer Fragestellungen.

(Aus dem pathologisch-physiologischen Institut der Universität Köln;
[Direktor: Geh. Rat Hering]).

Der Kontraktionsablauf an der Kammer des Froschherzens und die Form der entsprechenden Suspensionskurve, mit besonderen Ausführungen über das Alles-oder-Nichts-Gesetz, die Extrasystole und den Herzalternans.

Von

Dr. Eberhard Koch,
Assistenten am Institute.

Mit 26 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. Januar 1920.)

I. Kontraktionsablauf und Kurvenform.

Beobachtet man die Kammertätigkeit des Froschherzens mit dem bloßen Auge, so macht es den Eindruck, als ob alle Stellen sich gleichzeitig zusammenzögen und gleichzeitig erschlafften. Man ist deshalb gewohnt, die Kammermuskulatur als ein Ganzes zu betrachten, wo in der gleichen Phase der Tätigkeit alle Teile in gleichem Zustande seien.

Aber diese Gleichzeitigkeit ist nur eine scheinbare. Denn bei der elektrographischen Verzeichnung wird die Basis gegenüber der Spitze zuerst negativ¹⁾; die „Erregung“ wandert von der Basis zur Spitze hin. Ihre Fortpflanzungsgeschwindigkeit beträgt mindestens 100 mm in der Sekunde²⁾.

Mit der gleichen Geschwindigkeit pflanzt sich die Kontraktion fort³⁾. Die Fasern an der Spitze beginnen also eine geringe, höchstens 0,1'' ausmachende Zeit später sich zu kontrahieren als die Fasern an der Basis.

Wie sich diese zeitlich verschiedene Kontraktion der einzelnen Kammerabschnitte zur Suspensionskurve der ganzen Kammer verhält, läßt sich bildlich veranschaulichen:

¹⁾ Th. W. Engelmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **17**, 73. 1878. — R. Marchand, Archiv f. d. ges. Physiol. **17**, 142. 1878.

²⁾ Th. W. Engelmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **17**, 88. 1878. — R. Marchand, Archiv f. d. ges. Physiol. **17**, 147. 1878. — J. Burdon-Sanderson and Page, Journ. of Physiol. **2**, 424. 1879/80.

³⁾ J. Bernstein, Untersuchungen über den Erregungsvorgang im Nerven- und Muskelsysteme. 1871, S. 90. — Th. W. Engelmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **62**, 548. 1896.

Als Ausdruck der Tätigkeit der ganzen Kammer sei eine bei Suspension der Spitze erhalten gedachte Durchschnittskurve gegeben (sie möge eine Höhe von 8,8 und eine Dauer von 1,2'' haben, wobei Systole und Diastole gleich lang seien). Außerdem sei noch

die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung von der Basis zur Spitze bekannt (der besseren Übersicht wegen ist für sie der Wert 0,2'' angenommen). Nun denke man sich die Kammer durch Querlinien parallel zur Basis in kleine gürtelförmige Zonen geteilt. Dann würde sich der erste Querschnitt an der Basis 0,2 Sekunden früher kontrahieren als der letzte an der Spitze. Zeichnet man das Einzelergebnis der Kontraktionen von etwa fünf Querschnitten, die den gleichen mechanischen Erfolg haben mögen, in die Suspensionskurve ein, so ergibt sich das dargestellte Bild: auf Grund der zeitlichen Verschiedenheit ist der mechanische Gesamterfolg zerlegt in die Erfolge der einzelnen Querschnitte.

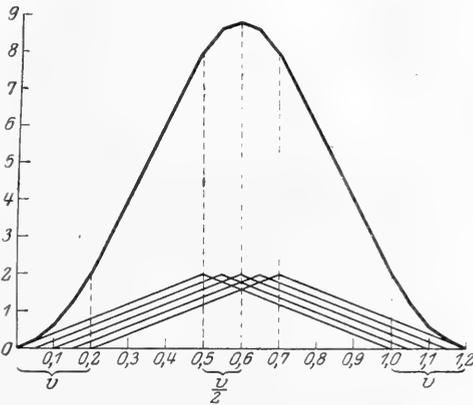


Abb. 1. v = Fortpflanzungsgeschwindigkeit.

Berücksichtigt man so nur die zeitliche Beziehung der elektrischen und mechanischen Erscheinungen der Kammertätigkeit, so läßt sich die „Erregung“ als ein dem mechanischen Erfolge (wegen des feineren Indikators) zeitlich vorangehender Ausdruck des Geschehens am Muskel auffassen; sie ist der erste wahrnehmbare Beginn der Kontraktion.

An dieser Darstellung mag besonders auffallen, daß sich die Suspensionskurve unmittelbar nach dem auslösenden Reize, der im Schnittpunkte der Koordinaten eintreffe, erhebt. Aber selbst wenn man annimmt, daß zwischen dem Einsetzen des Reizes und den ersten Kontraktionsvorgängen in der einzelnen Muskelfaser eine gewisse Zeit vergeht, so ist diese doch so kurz, daß sie in der Zeichnung vernachlässigt werden kann. Die mechanische Latenzzeit aber, wie sie bedingt ist durch das Trägheitsmoment und die Reibung des Hebels, sowie durch Dehnung der noch nicht kontrahierten Muskelteile, fällt für eine gedanklich dargestellte Kurve weg. (Diese wird in Wirklichkeit außerdem noch verändert durch das statische Moment und die Bogenschreibung des Hebels.)

Der Erfolg eines einzelnen Querschnittes ist mit Rücksicht auf die Anschaulichkeit geradlinig verlaufend gezeichnet; sie kann nötigenfalls durch jede beliebige Kurve ersetzt werden.

Aber ein anderer Umstand gibt mehr zu bedenken: die Wiedergabe, daß alle Querschnitte den gleichen mechanischen Erfolg haben. Hierzu wäre die gleiche Anzahl physiologisch gleicher Muskelfasern in jedem Querschnitte notwendig. Dies trifft nun in bezug auf die Anzahl sicher nicht zu. Und die Frage, ob die Fasern an der Basis und die an der Spitze physiologisch gleich sind, ist nicht entschieden¹⁾. Dazu kommt die Möglichkeit einer Verschiedenheit der Muskelfasern der Außen- und Innenschicht²⁾.

Gar nicht berücksichtigt ist der Einfluß der Füllung.

Bedenkt man alles dieses, so kann man in der Darstellung keine Wiedergabe des verwickelten Zustandekommens der wirklichen Suspensionskurve der ganzen Herzkammer sehen. Es soll vielmehr nur eine anschauliche Grundform gegeben werden, von der ausgehend man schwierigere Verhältnisse darstellen und die Bedeutung von Einzelheiten für die Kurvenform abschätzen kann.

Nur insofern mag die Darstellung gelten. Dann aber veranschaulicht sie, wie die Kurve der ganzen Kammer zusammengesetzt ist aus dem Kontraktionsergebnis der einzelnen Fasern: daß die Kontraktionen der Fasern an der Spitze gegen die an der Basis um die Dauer der Fortpflanzungsgeschwindigkeit zeitlich verschoben sind; daß das Maximum der Gesamtkurve nicht dem Maximum der Einzelkurve entspricht. (In der Darstellung ist die Dauer der Einzelkurve um die ganze Fortpflanzungsgeschwindigkeit kürzer als die der Gesamtkurve; das Maximum der Gesamtkurve wird um die halbe Fortpflanzungsgeschwindigkeit später erreicht als das Maximum der Einzelkurve. — Inwieweit man aus der Einzelkurve als Kontraktionsergebnis auf einen Kontraktionszustand der Muskelfaser schließen darf, mag hier unberücksichtigt bleiben.)

Im Versuche kann man die verwickelten Verhältnisse an der Herzkammer im Sinne der Darstellung vereinfachen, wenn man die linke Basisecke der leeren Kammer festklemmt und die Spitze suspendiert. Dann wird im wesentlichen nur die Verkürzung des Muskelstreifens zwischen diesen beiden Punkten verzeichnet, während die übrigen Muskelfasern für die Hebelbewegung kaum in Betracht kommen³⁾. Bei dieser Anordnung kann auch — im Hinblick auf andere Fragen — die Ansicht vernachlässigt werden, daß die Erregung an der Spitze umkehrt und zu den Basisteilen an der Aortenwurzel hinläuft⁴⁾. Es bleibt dann noch die eine Voraussetzung, daß die Erregung nur an einer Stelle beginnt. Dies ist aber bei der vom Vorhofe herkommenden Erregung nicht der Fall; es kann aber im Versuche durch möglichst begrenzte Reizung der stillstehenden Kammer erreicht werden. Dann pflanzt sich die für die Kurve in Betracht kommende Kontraktion annähernd von einem Punkte aus in einer geraden Linie fort.

Die Darstellung veranschaulicht ferner, wie wichtig es ist, für jede Suspensionskurve die dazu gehörige Fortpflanzungsgeschwindigkeit zu

¹⁾ Über morphologische Verschiedenheit: Pohl-Pincus, Archiv f. mikr. Anat. **23**, 504. 1883.

²⁾ O. Schmiedeberg, Archiv f. Phys. 1910, 182.

³⁾ F. B. Hofmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **84**, 134. 1901.

⁴⁾ F. Gotch, Proc. of the Roy. Soc., B, **79**, 327. 1907.

kennen. Denn erst dann kann man Schlüsse auf die Kontraktilität der einzelnen Fasern ziehen. (Unter Kontraktilität ist das mechanische Reaktionsvermögen des Muskels, wie es sich an der Suspensionskurve ausprägt, verstanden¹⁾).

Bei gleichbleibender Kontraktilität nämlich würde eine Veränderung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit die Kurvenform in der Hinsicht verändern, daß bei größerer Schnelligkeit sich eine höhere Erhebung und eine kürzere Dauer ergibt, wobei die steileren Schenkel ein spitzeres Dach bilden (Abb. 2b). Bei verlangsamer Fortpflanzungsgeschwindigkeit aber wird die Kurve niedriger und dauert länger, ihre flacheren Schenkel bilden ein breiteres Dach (Abb. 2c).

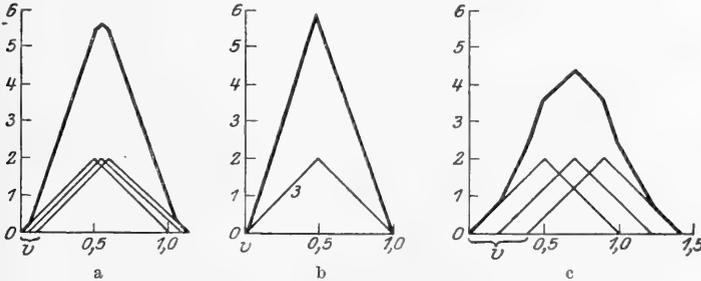


Abb. 2. Einfluß der zeitlichen Aufeinanderfolge der Einzelkontraktionen auf die Kurvenform. Abb. a: $v = 0,1'$. Abb. b: $v = 0$; alle Fasern kontrahieren sich gleichzeitig. Abb. c: $v = 0,4'$.

Aus der Kurvenform allein läßt sich vor allem dann nicht auf den entsprechenden Kontraktionsablauf schließen, wenn an der Herzkammer partielle Veränderungen vorliegen. So kann eine kleinere Hubhöhe an der Kurve sowohl darauf beruhen, daß die Kontraktilität im gesamten Muskel gleich-

mäßig, als auch, daß sie nur in einem Teile herabgesetzt ist, oder es kann ein Teil überhaupt ausfallen. Wie sich eine partiell verzögerte Fortpflanzungsgeschwindigkeit an der Kurve ausprägen würde, veranschaulicht die dritte Darstellung (Abb. 3).

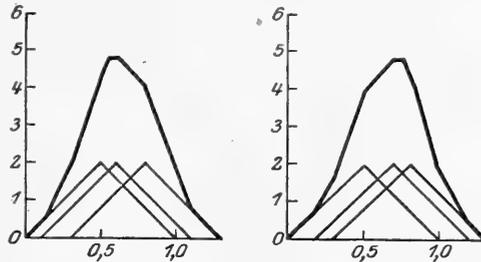


Abb. 3. Einfluß partiell verzögerter Fortpflanzungsgeschwindigkeit auf die Kurvenform.

Zur Deutung der Suspensionskurve ist es also notwendig, die Kontraktilität der verzeichnenden Fasern und deren zeitliche Aufeinanderfolge zu kennen; ferner muß bekannt sein, ob innerhalb der Kammer alle Fasern gleich sind.

¹⁾ H. E. Hering, Archiv f. d. ges. Physiol. 86, 535. 1901.

2. Vom Alles-oder-Nichts-Gesetz.

Die ursprüngliche Fassung des Alles-oder-Nichts-Gesetzes, wie sie Bowditch geprägt hat, heißt: es „bewirkt der Inductionsstrom entweder eine Zuckung oder er vermag dieses nicht; und vermag er das erstere, so ruft er auch die umfangreichste Zuckung hervor, welche der Inductionsstrom zur gegebenen Zeit überhaupt auslösen kann“¹⁾. Es ist hier nur von einem gleichen mechanischen Erfolge bei verschieden starkem Reize die Rede. Da Bowditch an einer anderen Stelle²⁾ das Verhältnis der Vorgänge am Muskel zu der geleisteten Arbeit als wenig bekannt bezeichnet, so scheint es, als ob die vorsichtige Ausdrucksweise der neuen Beobachtung in bewußter Wertung ihrer Tragweite gewählt worden sei.

Das Alles-oder-Nichts-Gesetz besagt also nur, daß die Hubhöhe bei verschieden starken Reizen gleich ist. Aber der entsprechende Kontraktionsablauf ist insofern geändert, als bei einem stärkeren Reize eine größere Faseranzahl unmittelbar getroffen wird als bei einem schwächeren. Dabei ist die Fortpflanzungsgeschwindigkeit in den nicht unmittelbar getroffenen Fasern immer gleich³⁾.

Diese verschiedene zeitliche Aufeinanderfolge der Einzelkontraktionen bei verschieden starken Reizen prägt sich nun in der Kurvenform insofern aus, als einem stärkeren Reize eine kürzere mechanische Latenz und eine kürzere Anstiegszeit entspricht, bei meßbar gleicher Hubhöhe⁴⁾.

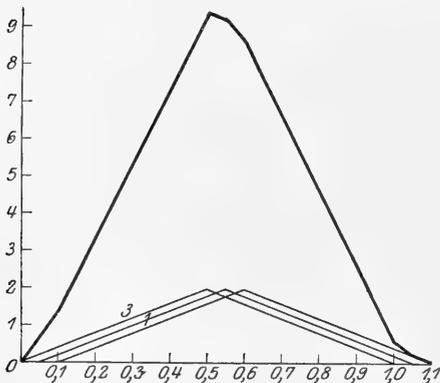


Abb. 4. Einfluß der Reizstärke auf die Kurvenform.

In der vierten Darstellung ist diese Auffassung bildlich wiedergegeben: Hier beginnen im Gegensatz zu der ersten Darstellung (S. 107) im Augenblicke des Reizes drei Querschnitte sich gleichzeitig zu kontrahieren. Die Folge ist ein steilerer und kürzer dauernder Anstieg.

Ein stärkerer Reiz prägt sich an der Kurve also aus gleichsam wie eine teilweise beschleunigte Fortpflanzungsgeschwindigkeit. Bei dem Vergleiche der ersten

¹⁾ H. P. Bowditch, Ber. K. Sächs. Ges. Wiss. Math.-phys. Kl. Bd. 23, 687. 1871.

²⁾ S. 653.

³⁾ Th. W. Engelmann, Archiv f. d. ges. Physiol. 66, 586. 1897.

⁴⁾ Th. W. Engelmann, Archiv f. d. ges. Physiol. 11, 468. 1875. — F. B. Hofmann, Archiv f. d. ges. Physiol. 84, 140. 1901. — A. Bornstein, Archiv f. Physiol. Suppl. 1906, 383.

und vierten Darstellung mag auffallen, daß die Hubhöhe deutlich mit der Reizstärke wächst. Dies dürfte wohl zunächst damit zusammenhängen, daß eine gedankliche Kurve bei verzögerter Fortpflanzungsgeschwindigkeit wiedergegeben ist. Sodann spielt aber auch eine Rolle, daß der Kontraktionserfolg des Einzelquerschnittes geradlinig gezeichnet ist. Wählt man statt der geraden Linie eine anfangs rasch, später immer langsamer aufsteigende Kurve, wie sie dem wirklichen Geschehen wohl näher kommt, so treten die Höhenunterschiede auch in der Darstellung erst bei stark verzögerter Fortpflanzungsgeschwindigkeit hervor.

Die Unterschiede in der Latenzzeit und der Anstiegdauer bei verschiedenen starken Reizen werden um so deutlicher, je langsamer die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktion wird¹⁾. Bei genügend starker Verzögerung ist dann zu erwarten, daß einem stärkeren Reize außerdem noch eine größere Hubhöhe entspricht. Dies trifft denn auch für die als Ausnahmen vom Alles-oder-Nichts - Gesetz beschriebenen Beobachtungen am absterbenden Herzen zu²⁾.

So erscheint die Tatsache des Alles-oder-Nichts-Gesetzes als wesentlich bedingt durch die große Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktion: diese breitet sich so schnell über die ganze Kammer aus, daß es für die Hubhöhe belanglos ist, ob das Ursprungsgebiet kleiner oder größer ist. Die Hubhöhe ist nur bedingt durch den jeweiligen Zustand der verzeichnenden Fasern. Erst bei stark verzögerter Fortpflanzungsgeschwindigkeit entspricht einem stärkeren Reize eine größere Hubhöhe.

Es mag auffallend erscheinen, daß dieses Gesetz aus Beobachtungen am Froschherzen hervorgegangen ist, wo die Fortpflanzungsgeschwindigkeit nur etwa 30 mal so klein ist wie am Skelettmuskel. Aber es kommt nicht auf das absolute Maß der Geschwindigkeit an, sondern auf das Verhältnis der Fortpflanzungsgeschwindigkeit zu der durchlaufenen Strecke. Sodann aber werden am Herzen wegen des zusammenhängenden Flechtwerkes der Muskulatur bei jedem Reiz immer alle Fasern erregt, während beim Skelettmuskel die Anzahl der erregten Fasern von der Reizstärke abhängt.

3. Von der Extrasystole.

Prüft man zu verschiedenen Zeiten der Diastole die Erregbarkeit und trägt die erhaltenen Werte in ein Koordinatensystem ein, so erhält man eine logarithmische Kurve³⁾. Gleichsinnig mit der Erregbarkeit stellt sich unter physiologischen Verhältnissen nun auch die Fortpflanzungsgeschwindigkeit wieder her⁴⁾, die unmittelbar nach jeder Systole gänzlich aufgehoben ist⁵⁾.

¹⁾ A. Bornstein, Archiv f. Physiol. Suppl. 1906, 383.

²⁾ H. Kronecker, Archiv f. Physiol. 1883, 265 u. 268. — Th. W. Engelmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **65**, 125. 1897. — A. Bornstein, Archiv f. Physiol. Suppl. 1906, 383.

³⁾ W. Trendelenburg, Archiv f. d. ges. Physiol. **141**, 385, Abb. 5. 1911. — A. Samojloff, Archiv f. d. ges. Physiol. **147**, 263, Abb. 4. 1912.

⁴⁾ H. E. Hering, Archiv f. d. ges. Physiol. **86**, 538. 1901.

⁵⁾ Th. W. Engelmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **62**, 550. 1896.

Es fragt sich nun, welchen Einfluß bei der verzögerten Fortpflanzungsgeschwindigkeit, besonders im Beginne der Diastole, die Reizstärke

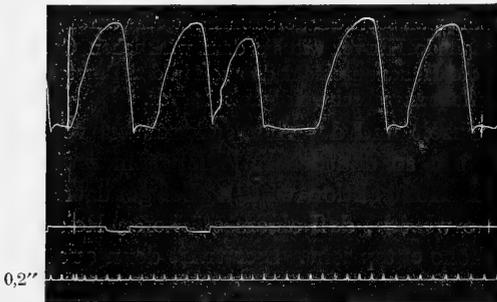


Abb. 5. A. Einfluß der Reizstärke auf die Kurvenform der Extrasystole.

Versuch vom 22. IV. 1919: Kurarisierter Kaltfrosch. (R. temp. ♂) 15° Zimmertemperatur. 9^h 40'; Suspension an der Spitze; A-V-Grenze durch Klemme fixiert. Fadenelektroden an der V-Mitte. 9^h 45': Reizung mit 2000 Kronecker-Einheiten.

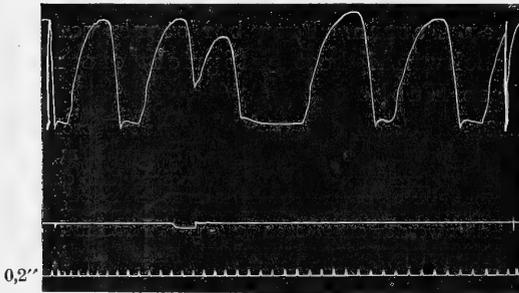


Abb. 5. B. 9^h 46': Reizung mit 8000 Kronecker-Einheiten. Dem stärkeren Reize entspricht eine größere Vorzeitigkeit und kleinere Hubhöhe der Extrasystole; dementsprechend eine höhere und länger dauernde Postextrasystole.

bestätigt: hier wurde die stillstehende Kammer doppelt gereizt; das Reizintervall wurde durch ein Metronom festgesetzt (Abb. 6).

Mit Ausnahme der Abb. 5, 11 und 21 wurde zur Reizung ein Portersches Induktorium benutzt.

¹⁾ Zum Beispiel A. R. Cushny and S. A. Matthews, Journ. of Physiol. **21**, 216. 1897: „Stimuli reaching the heart at the same point of the cycle have always the same result, whatever their intensity.“

²⁾ Diese Versuche, von denen Abb. 5, 11 und 21 herrühren, wurden im Frühjahr 1919 im Bonner physiologischen Institute gemacht.

³⁾ Eine ähnliche Versuchsanordnung findet sich abgebildet bei W. Trendelenburg, Archiv f. d. ges. Physiol. **141**, 383. 1911. Auf dem gleichen Prinzip beruht ein von H. E. Hering angegebener Apparat. [Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1906, S. 533, sowie eine von J. Gewin, Inaug.-Diss. Utrecht 1906 beschriebene Anordnung.

auf die Kurvenform der Extrasystole hat. In der Literatur findet sich die Anschauung vertreten, daß für das Auslösen einer Extrasystole dem Alles-oder-Nichts-Gesetz entsprechend nur der Reizaugenblick, die Phase, maßgebend sei¹⁾.

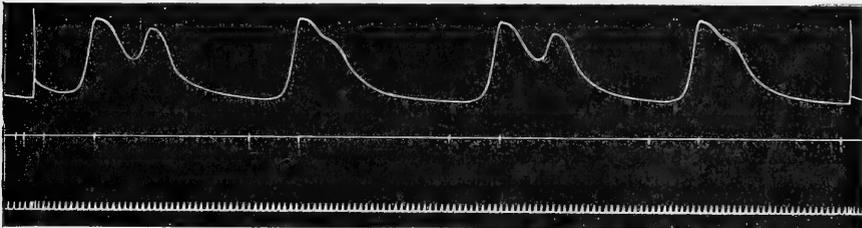
Um bei daraufhin gerichteten Versuchen²⁾ in der gleichen Phase der Diastole verschieden starke Reize anwenden zu können, wurde folgende Versuchsanordnung gewählt³⁾:

Andem freien Arme des Suspensionshebels wurde ein Platinstift senkrecht angebracht, der bei der Hebelbewegung in ein unter Alkohol stehendes Quecksilbergefäß ein- und austauchte. Dadurch, daß dieses Quecksilbergefäß in der Höhe verstellbar war, konnte der Augenblick des Reizes in jede gewünschte Phase gelegt werden. Die Schließungsschläge waren abgeblendet. — Das Ergebnis wurde später mit einer anderen Versuchsanordnung

Es ergab sich nun, daß dem stärkeren Reize eine größere Vorzeitigkeit der Extrasystole entspricht. Der abfallende Kurvenschenkel der vorhergehenden Systole sinkt bei schwächeren Reizen tiefer hinab. Die Unterschiede sind besonders deutlich zu Beginn der Diastole, während sie gegen das Ende immer mehr abnehmen.

Im Sinne der Ausführungen des vorigen Abschnittes dürfte dieser Einfluß der Reizstärke aufzufassen sein als bedingt durch das verschieden große Ausdehnungsgebiet der unmittelbaren Erregung.

Ein stärkerer Reiz bedingt zwar einen steileren Anstieg, aber bei einem schwächeren Reize kann wegen der längeren Dauer der Fortpflanzungsgeschwindigkeit in den zuletzt sich kontrahierenden Fasern



R. A. 8 →

↓
R. A. 2↓
R. A. 2

Abb. 6. Einfluß der Reizstärke auf die Kurvenform der Extrasystole.

Versuch 71. R. temp. ♀ 60g. 22° C Zimmertemperatur. 9^h 15': Suspension der infolge Abtrennung des Sinus stillstehenden Kammer, die an der linken Basisecke fixiert ist. Doppelreizung durch Metronom: Fadenelektroden an der Basis. Die vorzeitigen kleineren Extrasystolen entsprechen einer Reizung bei dem Rollenabstände 2, die anderen Reizungen bei R. A. 8.

die Kontraktilität noch wachsen. Je nach dem Verhältnis dieser einander entgegenarbeitenden Punkte muß die Kurvenform wechseln. Im allgemeinen entsprach bei den Versuchen dem stärkeren Reize eine kleinere Hubhöhe (Abb. 5 und 6).

Aber damit ist die Kurvenform der Extrasystole noch nicht ganz gegeben. Es ist noch zu berücksichtigen, daß in einem bestimmten Augenblicke der Systole nicht alle Stellen der Kammer in dem gleichen Zustande sind. Auf Grund dieser Verschiedenheit aber entspricht den Extrasystolen, die zur gleichen Zeit, mit gleicher Reizstärke, aber an verschiedenen Stellen der Kammer ausgelöst werden, ein verschiedener Kontraktionsablauf. Diese Verschiedenheit prägt sich bei frischen Herzen nur wenig in einer Änderung der Kurvenform aus. Je langsamer aber die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktion wird, um so deutlicher wird ein Unterschied: wird dann bei rhythmischer Reizung der Basis mit gleicher Reizstärke eine Extrasystole abwechselnd von der Basis und von der Spitze ausgelöst, so ist die von der gleichen Reizstelle ausgelöste Extrasystole größer und zeigt ein

spitzeres Dach (Abb. 7). Dabei kann es vorkommen, daß trotz gleicher Reizschwelle an Spitze und Basis der stillstehenden Kammer der zweite Reiz nur an der gleichen Stelle eine Extrasystole auslöst (Abb. 8). Dies dürfte wohl darauf beruhen, daß die Fasern an der Spitze im gleichen Augenblicke noch stärker refraktär sind als die an der Basis.

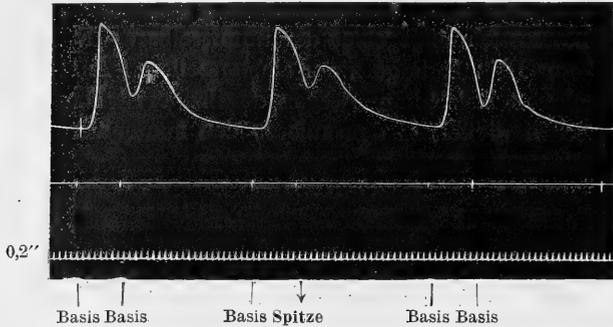


Abb. 7. Einfluß des Reizortes auf die Kurvenform der Extrasystole.

Versuch 70. R. temp. ♀ 55 g. 18° C Zimmertemperatur. 9^h 55': Suspension der infolge Sinusdurchtrennung stillstehenden Kammer. Fixation an der linken Basisecke. Elektroden an der Basis und an der Spitze. Für beide gleiche Reizschwelle (R. A.: 10,5). (Über den Unterschied der 1. und 3. Extrasystole: Abschnitt 4; Abb. 19).

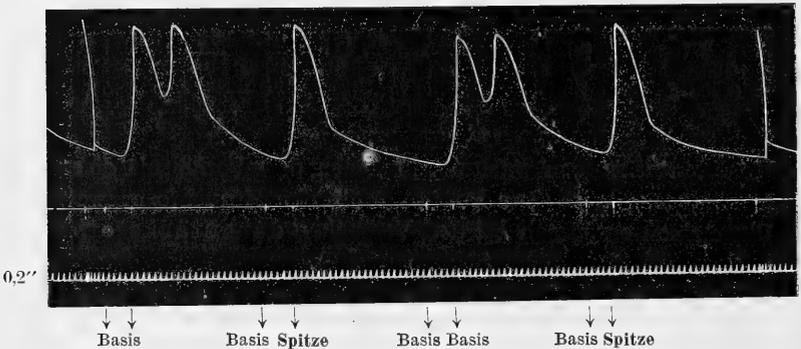


Abb. 8. Versuch 72. 21,5° C Zimmertemperatur. R. temp. ♀ 60 g. 8^h 15': Suspension der herausgeschnittenen, infolge Abtrennens des Sinus stillstehenden Kammer. Stanniolstreifen-Elektroden an Spitze und Basis. 9^h 10': Reizschwelle für Basis und Spitze: R. A. 11. Reizung bei R. A. 9.

Dabei kann man einer Täuschung anheimfallen: so sieht man in der neunten Abbildung ein scheinbar entgegengesetztes Verhalten. Der Reizung an der entgegengesetzten Stelle aber entspricht auch hier die kleinere Extrasystole. Diese hat aber rückläufig eine Kontraktion des Vorhofrestes zur Folge, die ihrerseits eine Kammer-systole auslöst (?).

Die Bedeutung der Reizstärke und des Reizortes für die Kurvenform der Extrasystole läßt sich bildlich darstellen. Die Grundlage dabei bildet die erste Darstellung (S. 107) mit den dort erwähnten Voraussetzungen und Folgerungen.

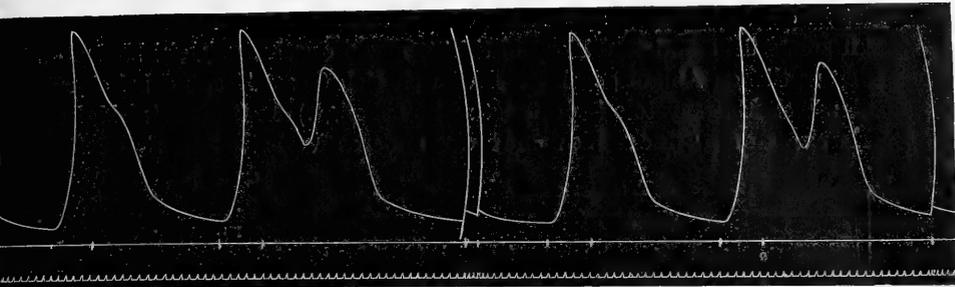


Abb. 9. Versuch 69. 19°C Zimmertemperatur. R. temp. ♂ 50 g. 8h40': Herausschneiden des Herzens. Fixation der linken Basisecke der stillstehenden Kammer. Suspension an der Spitze. Doppelreizung durch Metronom. Stanniolstreifen-Elektroden an Spitze und Basis. 9h5': Reizschwelle für Basis und Spitze R. A. 10,5. Reizung bei R. A. 6.

Zunächst sei der äußerste, wohl nie ganz verwirklichte Grenzfall gegeben, daß der die Extrasystole auslösende Reiz so stark ist, daß sich alle Fasern in dem gleichen Augenblicke zusammenziehen. Dann ist der Reizort gleichgültig; die Kontraktilität jeder einzelnen Faser wird ihrem Zustande im Augenblick des Reizes entsprechen (Abb. 10).

Die Darstellung scheint insofern den Tatsachen zu widersprechen, als die Gipfel aller Einzelkurven die gleiche Höhe erreichen. Ist man doch gewohnt, bei den Extrasystolen mit zunehmender Vorzeitigkeit eine Abnahme der Hubhöhe einhergehen zu sehen. Demgegenüber aber sei

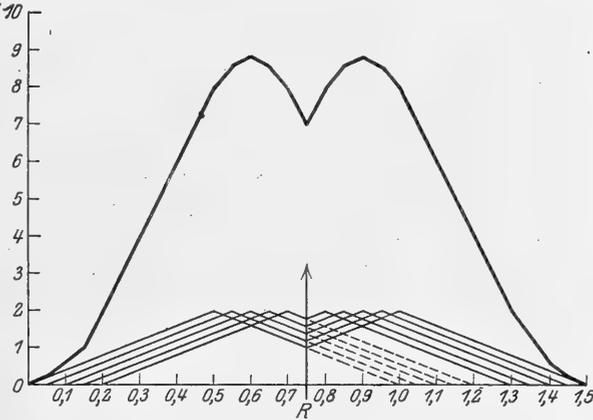


Abb. 10: Kurvenform der Extrasystole bei so starkem Reize, daß alle Fasern sich gleichzeitig kontrahieren. R: Augenblick des Reizes.

betont, daß an der gedanklichen Kurve der einzelnen Faser die Kontraktilität in dem Maße wachsend dargestellt werden muß, wie der Verkürzungsrückstand abnimmt. Die Summe von Kontraktilität und Verkürzungsrückstand bleibt gleich: zu Beginn der Diastole ist der Verkürzungsrückstand maximal, die Kontraktilität gleich Null; dagegen ist am Ende der Diastole der Verkürzungsrückstand gleich Null, die Kontraktilität aber maximal. (Der Zustand der Muskelfasern

ist in der Darstellung also durch die gleichbleibende Summe von Verkürzungsrückstand und Kontraktilität, sowie durch den gleichbleibenden zeitlichen Ablauf gegeben. Inwieweit sich dieser Zustand bei einer einzelnen Extrasystole ändert, ist nicht bekannt.) Daß die wirkliche Kurve der ganzen Kammer ein anderes Verhalten zeigt, dürfte auf der bei verminderter Kontraktilität ebenfalls herabgesetzten Fortpflanzungsgeschwindigkeit beruhen. Bei sehr starken Reizen aber sieht man auch in Wirklichkeit zuweilen die Extrasystole die Hubhöhe der Systole erreichen (Abb. 11).

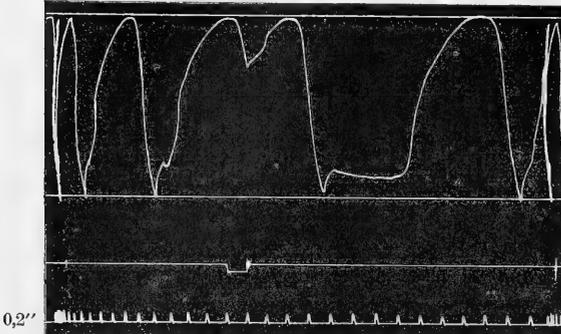


Abb. 11. Versuch vom 10. IV. 1919. 19,5° Zimmertemperatur. R. temp. ♂. Kurarisiertes Kaltfrosch. 9^h18': Suspension der Spitze. A-V-Grenze fixiert. Fadenelektroden an V-Mitte. 9^h22': Reizung mit 15000 Kronecker-Einheiten. (Herz steht nicht unter Treppenbedingungen!)

Wenn nun aber die Reizstärke so gering ist, daß nur eine begrenzte Faseranzahl unmittelbar erregt wird, so ist

es nicht mehr gleichgültig, an welcher Stelle der Kammer der Reiz trifft. Dies ist in der zwölften Abbildung wiedergegeben.

Hier trifft der die Extrasystole auslösende Reiz zur gleichen Zeit, aber an verschiedenen Stellen der Kammer: in A an der gleichen Stelle wie bei der Hauptsystole, in B an der entgegengesetzten. Beidemale kontrahieren sich im Augenblicke des Reizes gleichviel unmittelbar getroffene Fasern. Diese sind aber in B noch stärker refraktär als in A. Wegen der entsprechend herabgesetzten Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktion ist die zeitliche Aufeinanderfolge der Einzelkontraktionen in B noch mehr verzögert als in A. Obwohl sich deshalb in B die sich zuletzt kontrahierenden Fasern mehr erholen können als in A, zeigt die Kurvenform in B doch eine niedrigere Hubhöhe und einen flacheren Verlauf, weil die Einzelkontraktionen zeitlich mehr auseinander gezogen sind.

Beide Darstellungen zeigen, wie sich die extrasystolische Kontraktion der Fasern zuerst nur in einer Abflachung des abfallenden Systolenschenkels äußert. Die Erhebung der Kurve beginnt erst, wenn schon ein Teil der Fasern sich in Kontraktion befindet.

Es fragt sich nun, wie es kommt, daß diese in der Darstellung so auffallende Abhängigkeit der Kurvenform der Extrasystole von dem Reizorte sich an der wirklichen Kurve nicht so deutlich und regelmäßig zeigt.

Hauptsächlich kommt hierfür die für die Kleinheit der Kammer verhältnismäßig große Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktion in Betracht. Sodann sind aber auch die früher besprochenen

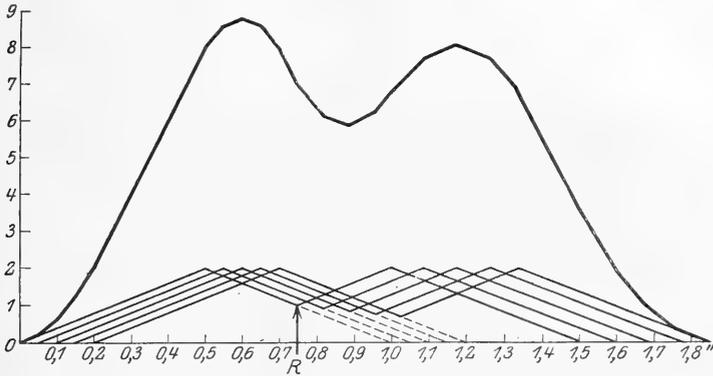


Abbildung 12. Einfluß des Reizortes auf die Kurvenform der Extrasystole.

A: Die Erregung geht bei der Extrasystole von der gleichen Stelle aus wie bei der Hauptsystole. Die wiedergegebenen Größen der Fortpflanzungsgeschwindigkeit wurden so gewonnen, daß die Veränderung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit während der Diastole in Form einer logarithmischen Kurve dargestellt wurde, aus der sich der für jeden beliebigen Augenblick geltende Wert ergab.

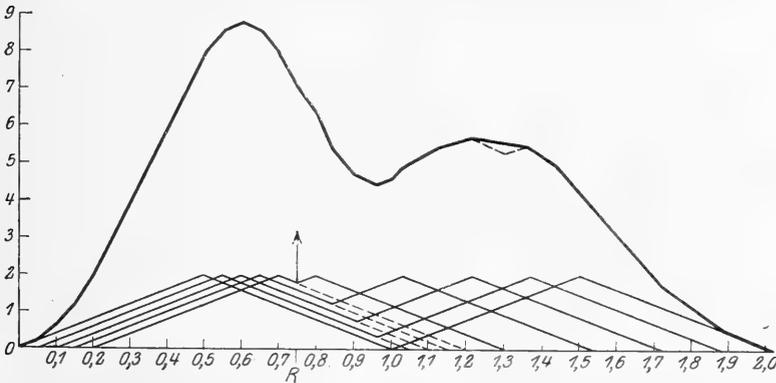


Abbildung 12 B. Die Erregung geht bei der Extrasystole von der entgegengesetzten Stelle aus wie bei der Hauptsystole.

Bei der Bildung der Kurve aus den Einzelkontraktionen ergibt sich die gestrichelt gezeichnete Einsenkung in der Extrasystole. Eine solche Delle in der Kurve findet man auch in Wirklichkeit bei starker Herabsetzung des Leitungsvermögens, wo die Kurvenform einen abgeplatteten Gipfel zeigt und „gelegentlich auch wohl mit einer kleinen Einsenkung versehen“ ist. (Th. W. Engelmann: 1897. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. 65. S. 125.)

Umstände zu bedenken: Größe des Ausgangsgebietes der unmittelbaren Erregung; Sichfortpflanzen der Erregung nach allen Richtungen hin; ungleiche Faseranzahl in verschiedenen Querschnitten; Möglichkeit einer physiologischen Verschiedenheit der Fasern. Dazu kommt, daß die zur Auslösung einer Extrasystole jeweils erforderliche Reizstärke

der verzögerten Fortpflanzungsgeschwindigkeit entgegenarbeitet. Denn je langsamer die Fortpflanzungsgeschwindigkeit zu Beginn der Diastole ist, um so stärker muß der Reiz sein; damit ist aber auch eine um so ausgedehntere unmittelbare Erregung gegeben.

Man könnte geneigt sein, die Verschiedenheiten der Extrasystolen auf Unterschiede in der Stromdichte zurückzuführen, auch bei mög-

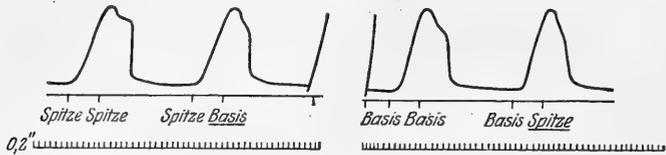


Abb. 13. Versuch 70. 18° Zimmertemperatur. R. temp. ♀ 60 g. 8 h 30': Herausschneiden des Herzens. Suspension des infolge Sinusabtrennung stillstehenden V an der Spitze. Linke Basisecke fixiert. Stanniolstreifen - Elektroden an Spitze und Basis. Doppelreizung durch Metronom. 9 h 05': Reizung bei R. A. 7. — In beiden Kurven entspricht der Reizung an der entgegengesetzten Stelle eine kleinere Extrasystole, gleichgültig, ob sie an der Spitze oder an der Basis ausgelöst wird.

lichst gleichem Elektrodenabstande. Dies spielt sicher eine Rolle bei den im Versuche zu beobachtenden Abweichungen. Auch könnte die Fortpflanzungsgeschwindigkeit in einer Richtung langsamer als in der entgegengesetzten sein.

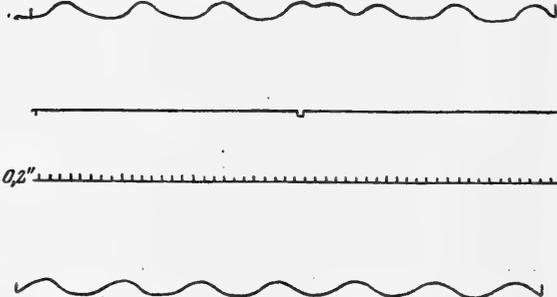


Abb. 14. Partielle interpolierte Extrasystole an der Spitze. Versuch 61. 20,5° C Zimmertemperatur. R. temp. ♀ 52 g. 8 h 10': Herausschneiden des Herzens. V-Mitte durch blutgetränkten Wattestreifen auf Korkplatte fixiert. Obere Kurve: Spitze; untere Kurve: Basis. 9 h 05': Reizung der Spitze bei R. A. 8.

Diese Einwände aber können nie die Tatsache erklären, daß mit abnehmender Fortpflanzungsgeschwindigkeit bei längerer Versuchsdauer die Unterschiede in der Kurvenform der Extrasystole bei Reizung an möglichst entgegengesetzten Stellen immer auffälliger werden. Insbesondere werden sie dadurch entkräftet, daß man bei Elektrodenwechsel das gleiche Verhalten sieht (Abb. 13; auch in Abb. 9).

Wenn nun die Fortpflanzungsgeschwindigkeit immer langsamer wird, so werden die einzelnen Fasern in ihrer Tätigkeit immer mehr zeitlich auseinander gezogen; für einen bestimmten Augenblick werden dann die Unterschiede in dem Kontraktilitätszustande der einzelnen Fasern immer größer. Es wird dann schließlich eine Stufe geben, wo sich an der Spitze der schlagenden Kammer eine örtlich begrenzte Extrasystole¹⁾ auslösen läßt.

Wenn nun die Fortpflanzungsgeschwindigkeit immer langsamer wird, so werden die einzelnen Fasern in ihrer Tätigkeit immer mehr zeitlich auseinander gezogen; für einen bestimmten Augenblick werden dann die Unterschiede in dem Kontraktilitätszustande der einzelnen Fasern immer größer. Es wird dann schließlich eine Stufe geben, wo sich an der Spitze der schlagenden Kammer eine örtlich begrenzte Extrasystole¹⁾ auslösen läßt.

¹⁾ Eine partielle Extrasystole am Säugetierherzen findet sich bei: H. E. Heining, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 10, 2 u. Abb. 1. 1907/08.

Um eine solche partielle Extrasystole im Versuche darzustellen, wurde das herausgeschnittene schlagende Froschherz auf eine Korkplatte gelegt, die mit angefeuchtem Fließpapier bedeckt war. Quer über die Kammermitte, parallel zur Basis, wurde dann ein blutgetränkter Wattestreifen gelegt, der zu beiden Seiten auf der Unterlage befestigt und so stark angezogen war, daß die Erregungsleitung an dieser Stelle verzögert war. Basis und Spitze wurden dann getrennt suspendiert.

In Abb. 14 sieht man eine auf diese Weise erhaltene interpolierte Extrasystole an der Spitze, während die Basis keine Veränderungen zeigt. In Abb. 15 schließt sich an die partielle Extrasystole eine post-extrasystolische Pause des Spitzenteiles an. Wie sich dieses letzte Verhalten an der Gesamtkurve ausprägen würde, zeigt Abb. 16, die durch Summation der beiden Einzelkurven von Abb. 15 erhalten wurde. Hier kommt die partielle Extrasystole als solche gar nicht zum Ausdruck.

Auf Grund dieser Darstellungen ist die Kurvenform der Extrasystole begrifflich zurückgeführt auf drei Punkte: erstens auf die Phase, d. h. den jeweiligen Kontraktilitätszustand jeder einzelnen Stelle, so-

wie die dazu gehörige Fortpflanzungsgeschwindigkeit; — zweitens auf die Reizstärke, d. h. den Ausdehnungsbereich der unmittelbaren Erregung — drittens auf den Reizort, d. h. den Kontraktilitätszustand der unmittelbar getroffenen Fasern. — Das wirkliche Geschehen einer Extrasystole aber ist so außerordentlich verwickelt, daß es für einen vorliegenden Fall stets schwierig sein wird, den Anteil der einzelnen Punkte genau zu bestimmen.

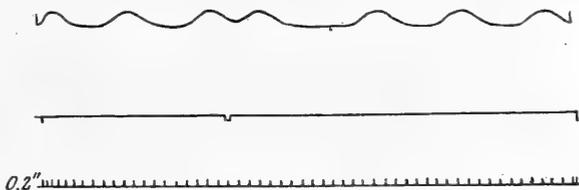


Abb. 15. Partielle Extrasystole an der Spitze.

Versuchsordnung 61. (Siehe Abb. 8). 9h 20': Reizung der Spitze bei R. A. S.

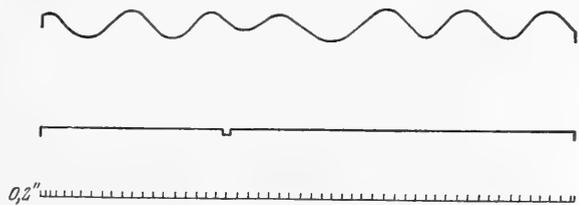


Abb. 16.

4. Vom Herzalternans.

Für die Form der Suspensionskurve der ganzen Kammer kommt außer der Kontraktilität der einzelnen Fasern auch deren zeitliche Aufeinanderfolge wesentlich in Betracht.

Demnach könnte ein Alternans auf verschiedene Weise zustande kommen: durch Änderung der Kontraktilität oder der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktion oder beider zusammen; und zwar können diese Veränderungen an allen Fasern gleichmäßig oder nur an einem Teile vorliegen.

Bei der Annahme einer gleichmäßigen Änderung in allen Teilen der Kammer wäre es zunächst denkbar, daß bei gleichbleibender Fortpflanzungsgeschwindigkeit nur die Kontraktilität abwechselnd entweder zu- oder abnähme. Aber dieses kommt in Wirklichkeit kaum vor.

Wohl aber könnte es möglich sein, daß bei gleicher Kontraktilität eine abwechselnd verschiedene zeitliche Aufeinanderfolge der Einzelkontraktionen eine ungleiche Höhe bedingt. Zwar prägt sich eine beschleunigte Aufeinanderfolge bei einem ungeschädigten Herzen nicht in der Hubhöhe aus. Es käme also nur eine abwechselnde Verzögerung in Frage; doch liegt kein Grund vor, anzunehmen, daß dies in Wirklichkeit vorkommt. Anders aber ist es, wenn die Fortpflanzungsgeschwindigkeit überhaupt stark herabgesetzt ist. Dann entspricht einer beschleunigten Aufeinanderfolge der Einzelkontraktionen eine größere Hubhöhe. Hierher gehören die als Ausnahmen vom Alles- oder -Nichts-Gesetz beschriebenen Beobachtungen am absterbenden Herzen. Dabei ist die Kontraktilität freilich auch herabgesetzt, aber in der kleineren Erhebung nicht mehr als in der größeren. Die ungleiche Hubhöhe beruht dann wesentlich darauf, daß sich bei einem stärkeren Reize mehr Fasern gleichzeitig zusammenziehen — (gleichsam eine partiell beschleunigte Fortpflanzungsgeschwindigkeit).

Eine solche Alternansform läßt sich im Versuche darstellen, wenn man ein absterbendes Herz abwechselnd mit einem stärkeren und schwächeren Reize regelmäßig reizt (Abb. 17). Dann entspricht dem stärkeren Reize eine steilere und größere Erhebung des aufsteigenden Schenkels. (Eine feinere Verzeichnung würde außerdem noch eine kürzere Systolendauer ergeben.) Aber die Kurve widerspricht insofern den üblichen Alternanskurven, als die größere Erhebung an der Kurve auffallend vorzeitig ist, trotz gleicher Reizintervalle. Andererseits aber unterscheidet sie sich von der Bigeminie dadurch, daß die vorzeitige Erhebung die größere ist.

Man könnte sich vorstellen, daß diese Form auch unter natürlichen Bedingungen vorkäme: Die erste Voraussetzung hierzu wäre eine stark verzögerte Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktion; sodann müßte der Reiz bei jedem zweiten Schläge eine größere Anzahl Fasern treffen. Dies wäre etwa so möglich, daß ein Teil des Leitungsbündels derart geschädigt wäre, daß hier nur jeder zweite Reiz weitergeleitet würde. Dann ginge die Erregung abwechselnd von verschiedenen großen Gebieten aus.

Es ist nun aber auch denkbar, daß die Fortpflanzungsgeschwindigkeit nur in einer Richtung verzögert wäre¹⁾, daß eine „Leitschwäche in nichtphysiologischer Richtung“²⁾ vorläge. Dann könnte ein Alternans dadurch zustande kommen, daß die Erregung abwechselnd von entgegengesetzten Stellen ausginge und das eine Mal hin-, das andere Mal herliefe.

Setzt man voraus, daß alle Fasern gleich sind, so wäre noch eine andere Alternansform möglich: durch einen plötzlichen Übergang von einer langsameren zu einer schnelleren Schlagfolge.

Gibt man dies den früheren Darstellungen entsprechend wieder, so sieht man, wie die abwechselnd verschiedene Hubhöhe dadurch bedingt ist, daß der Reiz abwechselnd in verschiedene Phasen der Diastole fällt. Der erste Reiz der schnelleren Folge trifft zu einer Zeit, wo die

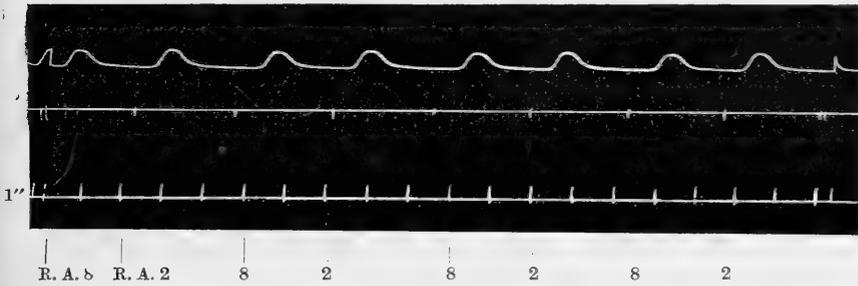


Abb. 17. Alternans durch alternierenden Wechsel der Reizstärke.

Versuch 78. 22° C Zimmertemperatur. R. temp. ♀ 60 g. 9^h a. m.: Isolieren des Herzens. Fixation der A-V-Grenze durch Nadeln auf einer Korkplatte. Suspension an der Spitze. Fadenelektroden an V-Mitte. Umgeben des Präparates mit feuchtem Wattewall. 4^h p. m.: Reizschwelle R. A. 8. Rhythmische Reizung (Metronom) abwechselnd bei R. A. 8 und 2.

Kontraktilität aller Fasern noch herabgesetzt ist. Was den Zustand der einzelnen Faser und die entsprechende Fortpflanzungsgeschwindigkeit dabei angeht, so kommt hierfür alles das in Betracht, was von der Extrasystole gesagt worden ist. (Denn die kleinere Erhebung kann insofern als Extrasystole betrachtet werden, als der auslösende Reiz vor dem Ende der Diastole eintritt.) Zur Zeit des zweiten Reizes ist an den unmittelbar getroffenen Fasern die Kontraktilität schon wieder ganz hergestellt, in den übrigen Fasern mehr als zur Zeit des ersten Reizes; dies bedingt eine größere Hubhöhe. Der dritte Reiz trifft dann wieder zu einer Zeit, wo die Kontraktilität aller Fasern herabgesetzt ist, und so fort. Dabei wird der Alternans zunächst dadurch verstärkt, daß die größeren Erhebungen wegen schnellerer Aufeinanderfolge der Einzelkontraktionen noch zunehmen; im Vergleich mit den kleineren Er-

¹⁾ R. Marchand, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **15**, 531. 1877. — Th. W. Engelmann, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **61**, 275. 1895.

²⁾ J. Asher, *Zeitschr. f. Biol., N. F.*, **16**, 465. 1897.

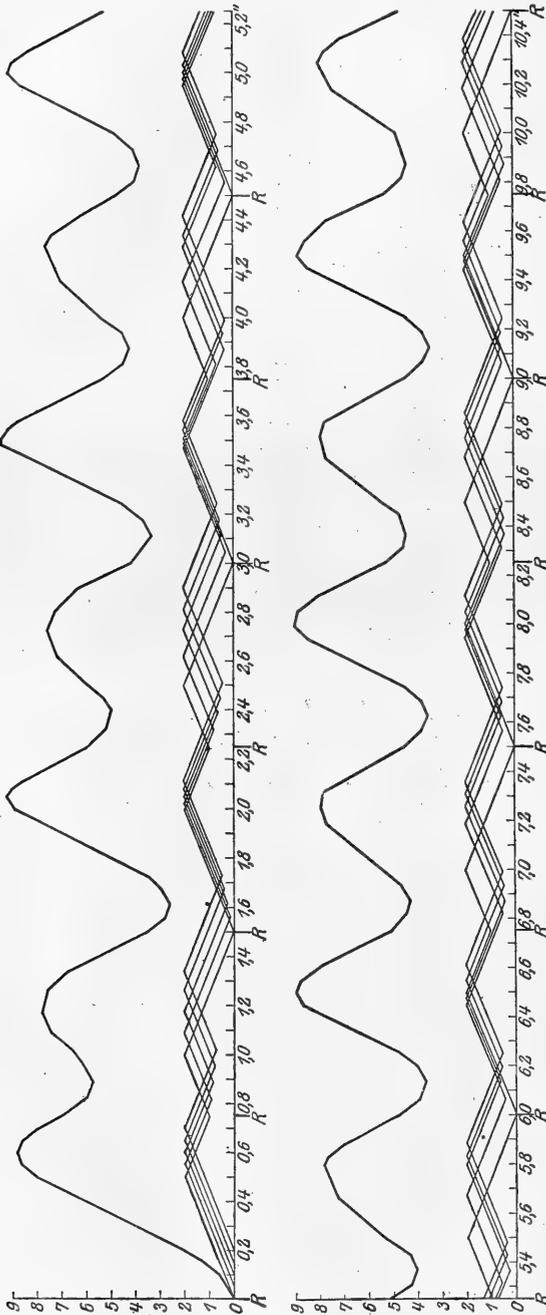


Abb. 18. Alternans bei dem plötzlichen Übergange zu schnellerer Schlagfolge.

hebungen zeigt ihre Kurvenform steilere Schenkel und ein spitzeres Dach (s. auch Abb. 20). Die Hubhöhe der kleineren Erhebungen bleibt ungefähr gleich. In der Höhe der diastolischen Fußpunkte besteht anfangs ein beträchtlicher Unterschied, derart, daß die kleine Erhebung aus einer höheren Lage beginnt als die größere. Aber der Fußpunkt der größeren sinkt nicht so tief hinab wie bei weniger schneller Schlagfolge. (Die Höhe der diastolischen Fußpunkte kann als Gesamtmaß für die bestehende Hyposystolie angesehen werden.)—Allmählich findet ein gewisser Ausgleich der Erhebungen statt; es stellt sich eine Art Gleichgewichtszustand her. (Zweite Hälfte der Abb. 18.) Der Alternans aber bleibt bestehen; er ist dadurch bedingt, daß die unmittelbar vom Reize getroffenen Fasern nur bei

jedem zweiten Schläge hyposystolisch sind. Die übrigen Fasern sind bei jedem Reize gleichmäßig hyposystolisch. Dies ist zwar für die Kurvenform von Einfluß, für den Alternans als solchen aber nicht ausschlaggebend. Dieser beruht wesentlich auf der alternierenden partiellen Hyposystolie.

Dieser Darstellung liegt die Voraussetzung zugrunde, daß sich der Zustand des Herzmuskels unter der schnelleren Schlagfolge nicht ändert; Größe und Dauer der Kontraktilität der einzelnen Fasern ist als gleichbleibend angenommen.

In Wirklichkeit verhält sich dieser Alternans nun anders: er ist an frischen Herzen nach drei bis vier Schlägen meistens schon ausgeglichen¹⁾. Es gehen hier bis zu einem gewissen Grade Veränderungen vor sich, die, im einzelnen nicht genau bekannt, sich an der Gesamtkurve durch eine kürzere Systolendauer ausdrücken; dabei kann die Hubhöhe noch wachsen¹⁾. Diese Erscheinung ließe sich wohl am besten vom Gesichtspunkte des optimalen Rhythmus betrachten. Für den Alternans ist sie nur insofern von Bedeutung, als sie dazu beiträgt, ihn zum Verschwinden zu bringen.

Die Abb. 19 mag als Beispiel dienen, wie sich bei längerer Dauer einer rhyth-

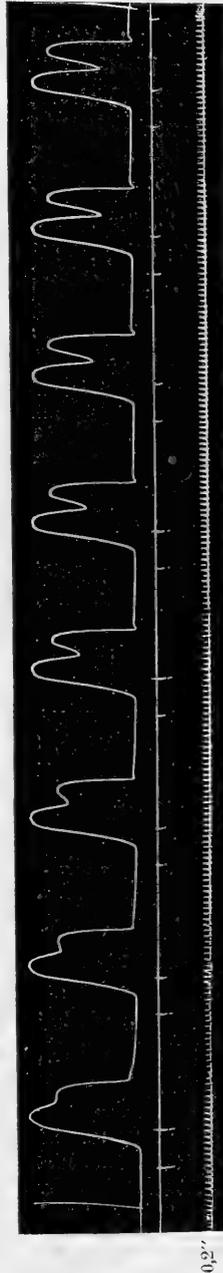


Abb. 19. „Anpassung“ des Herzens an rhythmische Doppelpfeilung.

Versuch 70. 18° C Zimmertemperatur. R temp. Q 60 g. 9h.55'; Suspension der herausgeschnittenen Kammer. Fixation an der linken Basissecke. Fadenelektroden an der Spitze. 10h.30'; Rhythmische Doppelpfeilung bei R. A. 8.

¹⁾ F. B. Hofmann, Archiv f. d. ges. Physiol. 84, 145. 1901. Die in Frage kommenden Kurven der Abb. 3, 4 und 5 auf Tafel III sind aber wegen ungleicher Reizintervalle nicht eindeutig. — W. Trendelenburg, Archiv f. d. ges. Physiol. 1903, 287.

²⁾ H. Kronecker, „Ein Herzschlag erleichtert . . . das Entstehen des nächsten“. Beiträge z. Anat. Physiol. 1, 177. 1874. — Ebenso: Archiv f. Physiol. 1879, 379. — F. B. Hofmann, „Anpassung an die frequente Schlagfolge“. Archiv f. d. ges. Physiol. 84, 146. 1901. — R. S. Woodworth, „Stimulating effect of a rapid succession of contractions“. Amer. Journ. of Physiol. 8, 215. 1903. — J. Rihl, Contractilitätssteigernde Wirkung der Extrasystole. Zeitschr. f. experim.

mischen Doppelreizung die Kurvenform der beiden Erhebungen verändern kann: Wegen des allmählich immer rascher werdenden Kontraktionsablaufes fällt der zweite Reiz in eine immer spätere Phase der Diastole. Die Folge ist, daß sich die Höhenunterschiede von Haupt- und Nebensystole allmählich ausgleichen. Dabei bleibt die Gesamtdauer beider Systolen gleich. — In der Abb. 20 verschwindet der Alternans mit dem Größerwerden der Hebelausschläge.

Um das Zustandekommen dieser Alternansform zu verstehen, ist es also nicht nötig, „a stimulating after-effect“¹⁾ der kleinen Erhebung anzunehmen. Im Gegenteil; diese „Wirkung“, die sich doch wahr-

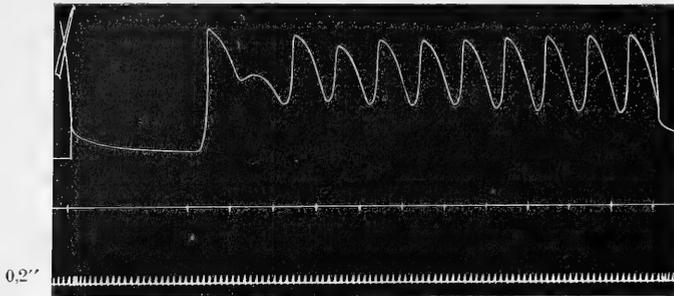


Abb. 20. Plötzlicher Übergang zu schnellerer Schlagfolge.
Versuchsanordnung 70 (wie Abb. 12): Fadenelektroden an der Basis. 9^h55': Rhythmische Reizung bei R. A. 5.

scheinlich auf mehrere, also auch auf die folgende kleinere Erhebung erstreckt, bringt den Alternans zum Verschwinden. (Nur bei stark herabgesetzter Fortpflanzungsgeschwindigkeit käme die in der Darstellung erhaltene Verstärkung der größeren Erhebung durch schnellere Aufeinanderfolge der Einzelkontraktionen in Frage.) Ein längeres Bestehenbleiben kann geradezu darauf zurückgeführt werden, daß das Herz infolge irgendwelcher Bedingungen nicht oder viel weniger imstande ist, auf häufigere Reize mit dieser ausgleichenden Veränderung des Kontraktionsablaufes zu antworten. (Die bildliche Darstellung kann so gleichsam als Anhaltspunkt aufgefaßt werden, wie sich dieser Alternans zeigen würde, wenn gar keine derartigen Veränderungen einträten.)

Pathol. u. Ther. 3, 16. 1906. — Gleichzeitig wird die Erregbarkeit gesteigert: H. P. Bowditch, Ber. K. Sächs. Ges. Wiss. Math.-phys. Kl. 23, 666. 1871. — L. Luciani, Arb. a. d. phys. Anst. z. Leipzig. 1872, 183. — v. Basch, Archiv f. Physiol. 1880, 285. — Th. W. Engelmann, Archiv f. d. ges. Physiol. 65, 148. 1897. — Und die refraktäre Phase verkürzt: J. Burdon - Sanderson and Page, Journ. of Physiol. 2, 403. 1879/80. — A. Walther, Archiv f. d. ges. Physiol. 78, 608. 1899. — W. Trendelenburg, Archiv f. Physiol. 1903, 280.

¹⁾ R. S. Woodworth, Amer. Journ. of Physiol. 8, 217. 1903.

Die Zeit vom Augenblicke des Reizes bis zur deutlichen Erhebung an der Kurve ist um so länger, je früher in den Beginn der Diastole der Reiz fällt¹⁾. Es ist also zu erwarten, daß bei genügend frühem Eintreffen des ersten Reizes der schnelleren Folge die kleinere Erhebung etwas nachzeitig ist, trotz gleicher Reizintervalle (Abb. 20 und 18).

Die gleiche Alternansform läßt sich beobachten an den postextrasystolischen Systolen²⁾. Hier kann die Schlagfolge in bezug auf die längere Dauer der postextrasystolischen Pause (Abb. 21) als beschleunigt angesehen werden; es besteht also auch hier ein gewisser Übergang von langsamerer zu schnellerer Schlagfolge. Auch hier pflegen sich die Höhenunterschiede an frischen Herzen nach drei bis vier Schlägen auszugleichen. —



1" 1"

Abb. 21. Alternieren der postextrasystolischen Systolen. Versuch vom 23. IV. 1919; R. temp. Kurarisiertes Kaltfrosch ♂. 3^h 10': Suspension des V an der Spitze. Basis fixiert durch Klemme. Fadenelektroden an der Spitze. Schließungsschläge abgeblendet. 3^h 15': Reizung mit 4000 Kronecker-Einheiten. (Reizschwelle: 2000 Einheiten.)

Den bisher besprochenen Alternansformen liegt eine Gleichheit aller Kammerfasern zugrunde. Wenn nun aber die Kontraktilität oder die Fortpflanzungsgeschwindigkeit nur an einem Teile der Fasern ver-

ändert ist, so bieten sich weitere Möglichkeiten für das Zustandekommen eines Alternans. Dabei können alle möglichen Spielarten vorkommen, je nach dem Grade und der Ausdehnung der Veränderung.

Zunächst kann ein möglichst schmaler Kammerquerschnitt so verändert sein, daß hier die Leitung derart geschädigt ist, daß nur jede zweite Kontraktion diese Stelle überschreitet. Im Versuche läßt sich dies leicht so erreichen, daß man einen Faden etwa um die Kammermitte mäÙig stark anschlingt und dann wieder löst. Unmittelbar danach ist dann das Leitungsvermögen dieser Stelle meistens ganz aufgehoben. Es erholt sich aber allmählich wieder und durchläuft dabei eine wechselnd lange anhaltende Stufe, wo nur jede zweite Kontraktion weitergeleitet wird. Bei getrennter Verzeichnung von Spitze und Basis erhält man dann Kurven, wie sie die Abb. 22 zeigt. Bei Verzeichnung der ganzen Kammer ergibt sich ein Alternans (Abb. 23). Dabei läßt

¹⁾ E. T. Marey, Trav. d. Labor. 1876, 73. — Lauder-Brunton and Cash, Proc. Roy. Soc. 35, 457. 1883. — F. B. Hofmann, Archiv f. d. ges. Physiol. 84, 142; Abb. 4 auf Tafel III, 1901.

²⁾ O. Langendorff, Archiv f. Physiol. 1885, 286, Abb. 2. — F. B. Hofmann, Archiv f. d. ges. Physiol. 84, 148. 1901.

sich gut mit dem Auge verfolgen, wie sich der Spitzenteil nur an jeder zweiten Erhebung beteiligt.

Bei dieser Alternansform ist die örtliche Schädigung der Kontraktibilität im Verhältnis zur ganzen Kammer so gering, daß man sie wohl vernachlässigen kann. Das Wesentliche ist die örtlich geschädigte Leitung.

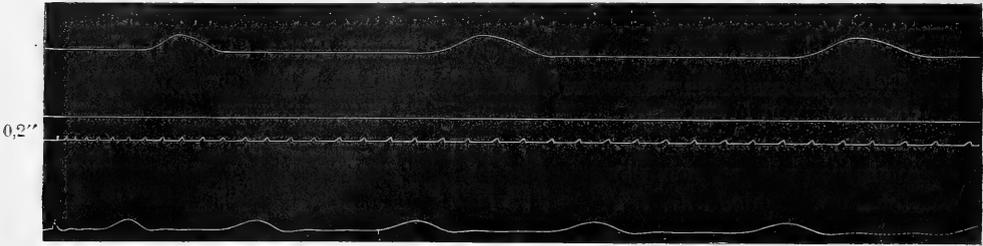


Abb. 22. Versuch 62. 22,3° C. R. tempor. Ω 50 g. 3^h 5': Isolieren des Herzens. Das mittlere V-Drittel durch 2 Wollfäden auf Korkplatte fixiert. Obere Kurve: Spitze; untere Kurve: Basis. Zeit: 0,2''. 3^h 15': Unmittelbar nach der Präparation ist die Überleitung infolge zu starken Klemmens des Wollfadens so geschädigt, daß nur jeder zweite Leitungsreiz die Spitze erreicht.

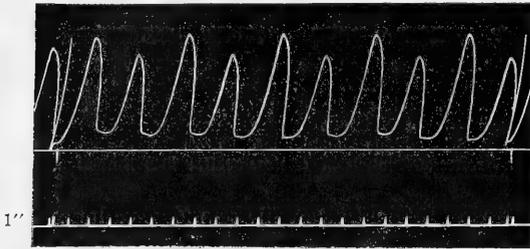


Abb. 23. Alternans infolge geschädigter Leitung. Versuch 73. 20,5° C Zimmertemperatur. R. temp. Ω 50 g. 9^h 5': Suspension des herausgeschnittenen Herzens an der Spitze. Fixation der A-V-Grenze. Schädigung der Leitung durch vorübergehendes Anlegen einer Fadenschlinge um die Mitte der Kammer.

Dabei besitzt der Kammerabschnitt, der sich nur an der größeren Erhebung beteiligt, unveränderte Kontraktibilität. Der wechselweise Ausfall beruht darauf, daß jeder zweite Reiz die anspruchsfähigen Fasern nicht erreicht.

Anders aber ist es, wenn der wechselweise partielle Ausfall durch Veränderungen an den Muskelfasern selbst bedingt ist. Bestünde diese Veränderung nur in einer Hyposystolie, so wäre es schwer denkbar, wie diese unter natürlichen Bedingungen alternieren könnte; der Begriff einer alternierenden partiellen Hyposystolie ist in diesem Falle nicht recht möglich.

Künstlich ließe sich allerdings eine partielle Hyposystolie bei jedem zweiten Schlage im Versuche so erreichen, daß man die Kammer abwechselnd abkühlte. Aber die Kälte verändert den Kontraktionsablauf keineswegs so, daß sich ein kleinerer Hebelausschlag ergibt. Meistens sieht man die Kontraktionen sogar noch größer werden. Unschwer aber läßt sich ein Alternans am abgekühlten Herzen so darstellen, daß man die Kammer bei jedem zweiten Schlage erwärmt. Da man dabei wohl nie alle Fasern beeinflussen kann, beruht die größere Erhebung auf einer partiellen Hypersystolie. Eigentümlich ist dabei, daß die kleinere Erhebung länger dauert als die größere (Abb. 24). — Eine andere Möglichkeit,

Künstlich ließe sich allerdings eine partielle Hyposystolie bei jedem zweiten Schlage im Versuche so erreichen, daß man die Kammer abwechselnd abkühlte. Aber die Kälte verändert den Kontraktionsablauf keineswegs so, daß sich ein kleinerer Hebelausschlag ergibt. Meistens sieht man die Kontraktionen sogar noch größer werden. Unschwer aber läßt sich ein Alternans am abgekühlten Herzen so darstellen, daß man die Kammer bei jedem zweiten Schlage erwärmt. Da man dabei wohl nie alle Fasern beeinflussen kann, beruht die größere Erhebung auf einer partiellen Hypersystolie. Eigentümlich ist dabei, daß die kleinere Erhebung länger dauert als die größere (Abb. 24). — Eine andere Möglichkeit,

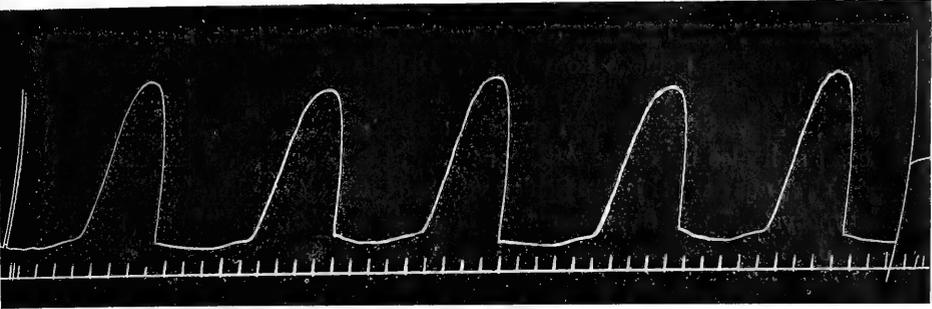


Abb. 24. Alternans durch alternierenden Wechsel der Temperatur.

Versuch 80. 19° C Zimmertemperatur. R. temp. ♀ 50 g. 9^h15': Isolieren des Herzens. Fixation an der A-V-Grenze und Suspension an der Spitze. 10^h20': Die Kammer befindet sich in Ringerlösung von 0,5° C und taucht während der größeren Erhebung aus.

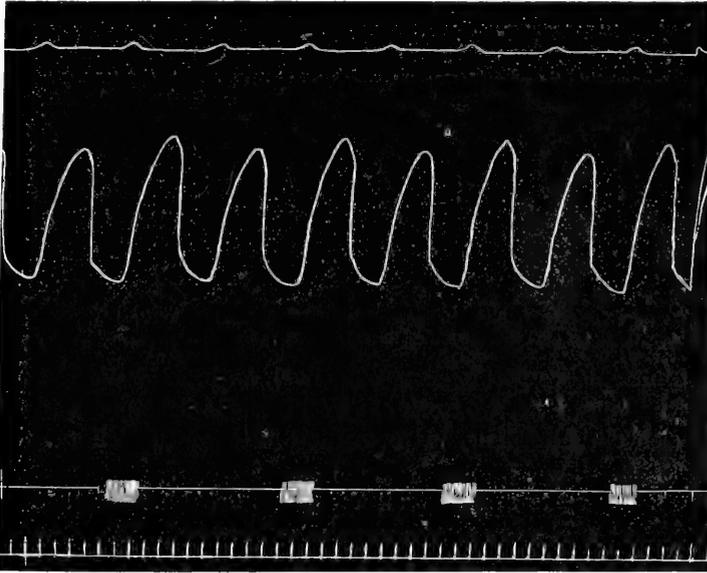


Abb. 25. Alternans am abgekühlten Herzen infolge Faradisierens während jeder zweiten Systole.

Versuch 31. 23° Zimmertemperatur. R. temp. ♂ 30 g. 0,2 ccm 1% Curare. 3^h45': Suspension der Kammer an Spitze und des Vorhofes. A-V-Grenze ventral fixiert. Fadenelektroden an V-Mitte. 4^h48': Abkühlung des Frosches auf 4° C. Während des aufsteigenden Schenkels jeder zweiten Systole: faradische Reizung bei R. A. 6.

am abgekühlten Herzen künstlich einen Alternans zu erzeugen, besteht darin, daß man während des aufsteigenden Schenkels jeder zweiten Systole faradisch reizt. Es ist fraglich, inwieweit hier die größere Erhebung auf einen Einfluß der Stromwärme oder auf einer schnelleren Aufeinanderfolge der Einzelkontraktionen beruht (Abb. 25).

Zum Zustandekommen eines länger dauernden natürlichen Alternans muß eine Anzahl Fasern derart verändert sein, daß sie sich nur bei jedem zweiten Schlage kontrahiert. Dabei werden wohl stets allmähliche Übergänge vorliegen zwischen den beiden äußersten Gegensätzen der nicht veränderten und der am stärksten veränderten Fasern. So setzt sich also bei dieser Alternansform „die Aktionsschwäche des Herzens . . . aus der bei jedem Schlag vorhandenen, also nicht alternierenden Hyposystolie und der alternierenden partiellen Asystolie“ zusammen¹⁾.

Je nach der Kontraktilitätsdauer der wechselweise ausfallenden Fasern wird nun die Gesamtkurvenform verschieden sein: Wäre die Dauer nicht geändert, und beruhte der Ausfall nur auf einer Verlängerung der refraktären Phase, so daß sich dieser Teil der Fasern „zur Zeit der kleineren Systole . . . bis zur nächsten großen Systole ausruht“¹⁾,

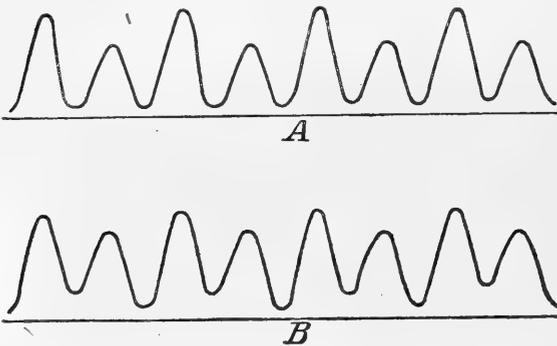


Abb. 26. A: Alternansform ohne Änderung des Kontraktionsablaufes der alternierend asystolischen Fasern. B: Alternansform bei längerer Kontraktionsdauer der alternierend asystolischen Fasern.

so würden sich beide Systolen von dem gleichen Fußpunkte erheben (Abb. 26, A). Ist aber die Verlängerung der refraktären Phase dadurch bedingt, daß der Kontraktionsablauf der alternierend asystolischen Fasern in die Länge gezogen ist, wie bei dem durch örtliches Abkühlen der Kammer hervorgerufenen Alternans²⁾, so beginnt die kleinere Erhebung zu einer Zeit, wo noch ein Verkürzungsrückstand vorliegt. Es ergibt sich ein Alternans, bei dem die diastolischen Fußpunkte ebenfalls alternieren, und zwar derart, daß die kleinere Erhebung von einem höheren Fußpunkte aufsteigt als die größere (Abb. 26, B).

Das Wesentliche dieser Alternansform ist also die alternierende partielle Asystolie. Dabei ist es für den Alternans als solchen ohne ausschlaggebende Bedeutung, ob der übrige Teil der Fasern ganz oder nur wieder zum Teile hyposystolisch ist.

Dieser Alternans kann sich verstärkend vereinigen mit der bei plötzlicher Zunahme der Schlagfolge auftretenden Alternansform. Ein längeres Bestehenbleiben des Alternans kann hier auch also darauf beruhen, daß ein auf partieller Asystolie beruhender Alternans erst bei der schnelleren Schlagfolge manifest wurde.

Überblickt man alle diese besprochenen möglichen Alternansformen vom Gesichtspunkte ihres natürlichen Vorkommens, so steht für

¹⁾ H. E. Hering, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **10**, 22. 1910.

²⁾ E. Koch, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1920.

einen länger dauernden Alternans wohl ausschließlich der durch örtliche Veränderungen in der Kammermuskulatur bedingte in Frage, bei dem zur Zeit der kleineren Erhebung eine partielle Asystolie besteht.

Zusammenfassung.

1. Um aus der Suspensionskurve der ganzen Kammer auf die Kontraktilität der verzeichnenden Fasern schließen zu können, muß die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktion, d. h. die zeitliche Aufeinanderfolge der Einzelkontraktionen bekannt sein; ferner, ob innerhalb der Kammer alle Fasern gleich sind.

2. Bei stark verzögerter Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktion gilt das Alles-oder-Nichts-Gesetz nicht mehr. Dann ist die zeitliche Aufeinanderfolge der Einzelkontraktionen bei einem schwächeren Reize und bei einem stärkeren, wo mehr Fasern unmittelbar getroffen werden und sich gleichzeitig zusammenziehen, so verschieden, daß dem stärkeren Reize eine größere Hubhöhe entspricht.

3. Die Kurvenform der Extrasystole ist bedingt durch die Phase, in der der Reiz trifft, durch die Reizstärke und durch den Reizort.

4. Bei stark herabgesetzter Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Kontraktion läßt sich an der Spitze der schlagenden Kammer eine partielle Extrasystole auslösen. Diese prägt sich als solche an der Suspensionskurve der ganzen Kammer nicht aus.

5. Am absterbenden Herzen ist ein künstlicher Alternans durch alternierenden Wechsel der Reizstärke möglich; dabei ist die größere Erhebung vorzeitig.

6. Schädigt man an einem Querschnitt in der Kammermitte die Leitung derart, daß nur jede zweite Kontraktion diese Stelle überschreitet, so entsteht ein Alternans, der darauf beruht, daß der Spitzenteil sich nur an der größeren Erhebung beteiligt.

7. Am abgekühlten Herzen kann man künstlich dadurch einen Alternans hervorrufen, daß man die Kammer bei jedem zweiten Schläge erwärmt. Die größere Erhebung ist dabei durch eine partielle Hyper-systolie bedingt und dauert kürzer als die kleinere.

8. Bei dem Alternans, der bedingt ist durch eine solche Veränderung in einer Anzahl von Fasern, daß diese sich nur bei jedem zweiten Schläge kontrahieren, kann die kleinere Erhebung von einem höheren diastolischen Fußpunkte ausgehen als die größere. Dies beruht darauf, daß zu dieser Zeit noch ein Kontraktionszustand des zeitlich in die Länge gezogenen Kontraktionsablaufes der alternierend asystolischen Fasern besteht.

9. Ein länger dauernder natürlicher Alternans beruht wohl immer auf einer durch örtliche Veränderungen in der Kammermuskulatur bedingten alternierenden partiellen Asystolie.

Beitrag zur Darstellung und Kenntnis des Thrombins.

Von

Max Bleibtreu und Edgar Atzler.

(Aus dem physiologischen Institut in Greifswald.)

(Eingegangen am 21. Januar 1920.)

Wenn auch seit den klassischen Untersuchungen Alexander Schmidts und Olof Hammarstens über die Blutgerinnung äußerst wertvolle Beiträge zu dieser Frage geliefert worden sind, so setzen die bisher gemachten Entdeckungen uns noch keineswegs in den Stand, den Vorgang der Gerinnung restlos zu erklären. Bei dem Gerinnungsvorgang spielen offenbar so viele durch- und nebeneinanderlaufende Prozesse eine Rolle, daß es Morawitz als ein besonderes Verdienst anzurechnen ist, wenigstens die Hauptphasen der Gerinnung klar erkannt und in einem übersichtlichen, wenn auch unverbindlichen Schema festgelegt zu haben. Der Weg für die weitere Erforschung war also genau vorgezeichnet, und viele Untersucher beschritten ihn. Aber trotz emsigster Arbeit herrschen unter den auf diesem Gebiete arbeitenden Forschern noch viele bisher unüberbrückbare Gegensätze in grundlegenden Fragen. Hier sei speziell an das Thrombin erinnert, dessen Unentbehrlichkeit für das Zustandekommen einer typischen Blutfaserstoffgerinnung wohl von niemanden mehr bestritten, über dessen Wirkung, Natur und Herkunft aber die Meinungen immer noch sehr geteilt sind. Wenn wir im folgenden das Thrombin, entsprechend der von Al. Schmidt begründeten Auffassung, auch als Fibrinferment bezeichnen, so wollen wir damit der ebenfalls umstrittenen Frage, ob überhaupt dieser Substanz die Fermentnatur zukommt, nicht vorgreifen.

Um aber der Frage über die Natur des Thrombins näher zu kommen, erscheint es uns wichtig, für die Darstellung des Thrombins bzw. für die Herstellung wirksamer Thrombinlösungen bequemere und reichlichere Ausbeute versprechende Methoden, als die bisher üblichen, ausfindig zu machen; auch ist ja zu erwarten, daß jede neue Darstellungsmethode brauchbare Anhaltspunkte für die Beurteilung dieser Substanz und damit auch des Gerinnungsproblems liefern kann.

Am meisten angewandt wird wohl die Methode von Al. Schmidt: Fällung des Serums mit dem 15—20fachen Volumen Alkohol, einige

Monate stehenlassen, Niederschlag abfiltrieren und trocknen; Extraktion des Fermentes aus dem getrockneten Pulver mit Wasser.

Die auf diese Weise gewonnenen Fermentlösungen haben den Vorzug, daß sie nur wenig fremde Beimengungen enthalten, weil durch das lange Stehen unter Alkohol die gefällten Eiweißsubstanzen in Wasser immer unlöslicher werden. Das Verfahren hat aber den Nachteil, daß es sehr zeitraubend und wegen der großen Alkoholmenge sehr kostspielig ist.

Schon seit längerer Zeit versuchte der eine von uns (B.) eine Abtrennung des Thrombins, welches — was es auch immer sei — jedenfalls Kolloidcharakter besitzt, dadurch zu erzielen, daß es, an andere Kolloide gebunden, ausgeflockt wurde, worauf, wenn es gelang, allerdings noch die weitere Aufgabe folgte, es nach Möglichkeit aus der Adsorptionsverbindung mit dem fremden Kolloid wieder zu lösen.

Nach mehreren fruchtlosen Versuchen mit Eisenhydroxyd, Aluminiumhydroxyd und anderen, wurde festgestellt, daß eine Bindung des Fermentes an kolloidale Kieselsäure stattfindet, und daß dasselbe mit dieser ausgeflockt werden kann.

Die Lösung der kolloidalen Kieselsäure wurde auf folgende Weise hergestellt: Käufliches Wasserglas wurde auf das 10—20fache mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure bis zu saurer Reaktion auf Kongopapier versetzt und dann längere Zeit gegen Wasser dialysiert.

Wird Blutserum mit dem vierten Teil seines Volumens dieser Lösung versetzt, so tritt eine starke Flockung ein, die oft (wenn auch nicht immer) bald filtrierbar wird. Man erhält dabei ein klares Filtrat. Wenn man dieses Filtrat auf seine „fermentative“ Wirksamkeit untersucht, so findet man, daß dieselbe gegenüber der des ursprünglichen Serums stark herabgesetzt oder sogar ganz verschwunden ist.

Nun ist bekanntlich der Gehalt des Blutserums an wirksamem Thrombin überhaupt nicht sehr groß, und er nimmt beim Stehen des Serum schnell weiter ab. Es verwandelt sich in das unwirksame Metathrombin (Morawitz), ist vielleicht auch schon in dem ganz frischen Serum zum Teil in dieser Form vorhanden. Durch Alkalischemachen und darauf folgende Neutralisation kann das Metathrombin leicht wieder in wirksames Thrombin umgewandelt werden.

Es war daher das Filtrat nicht nur in dem ursprünglichen, sondern auch in dem aktivierten Zustande zu untersuchen und mit dem ebenfalls aktivierten Serum zu vergleichen. Dabei zeigte sich, daß auch das aktivierte Filtrat seine fermentative Wirksamkeit verloren hatte.

Als Beispiel möge folgender Versuch angeführt sein:

200 ccm Rinderblutserum.

50 ccm der genannten kolloidalen Kieselsäurelösung. Von der Flockung abfiltriert. Proben des Filtrates mit gleichen Teilen Oxalatplasma versetzt, gerinnen nicht. Das Filtrat durch Alkalisäurebehandlung aktiviert gibt mit Oxalatplasma ebensowenig Gerinnung.

20 ccm desselben Rinderblutserums.

5 ccm Wasser, davon einige Kubikzentimeter mit der gleichen Menge desselben Oxalatplasmas versetzt. Beginn der Gerinnung nach 29 Minuten. Dasselbe durch Alkalisäurebehandlung aktiviert, mit gleichen Mengen Oxalatplasma versetzt, gibt Gerinnung nach $6\frac{1}{2}$ Minuten.

Die Vermutung lag nahe, daß durch die Ausflockung mit Kieselsäure die wirksame Substanz ausgeschieden worden sei. Notwendig ist diese Annahme nicht; denn es konnte ja die Behandlung auch in anderer Weise störend eingewirkt haben. Es war also noch zu beweisen, daß das Gerinnungsferment in der Ausfällung noch vorhanden war. Nun gelingt es tatsächlich, aus der Fällung wirksame Fermentlösungen zu erhalten. Wird die Fällung im Vakuum getrocknet, gepulvert und alsdann mit verdünnter Sodalösung oder verdünnter Natronlauge ($\frac{1}{10}$) verrieben, wobei der größte Teil in Lösung geht, und gleich darauf wieder neutralisiert bis zu Beginn einer aufs neue entstehenden Ausfällung, so gibt das Filtrat mit Oxalatplasma Gerinnung. Das getrocknete Pulver gibt auch nach $1\frac{1}{2}$ jähriger Aufbewahrung noch dasselbe Resultat.

Ohne Zweifel wird also ein Teil des Thrombins bzw. Metathrombins an die Kieselsäure adsorbiert und kann in wirksamer Form aus dieser Adsorptionsbindung wieder in Lösung gebracht werden.

Jedoch war die Wirksamkeit dieser Fermentlösungen meistens nicht sehr groß und die Resultate ungleich. Deshalb wurde dieser Weg vorläufig verlassen und nach einem geeigneteren Mittel gesucht.

Die Kieselsäure ist ein negatives Kolloid, und es war deshalb daran zu denken, daß vielleicht die elektrische Ladung der beiden in Betracht kommenden Kolloide bei dem Ausflockungsvorgange eine Rolle spiele. Das war der Grund, weshalb ebenfalls mit einem ausgesprochen negativen Kolloid, nämlich dem Casein, die Abscheidung des Fermentes versucht wurde. Es war aber von vornherein klar, daß, wenn die Ausflockung mit diesen Kolloiden gelang, dies nicht notwendig damit zusammenzuhängen brauchte, daß das Ferment eine entgegengesetzte elektrische Ladung besitzt. Die Flockung konnte ja auch durch Adsorptionsvorgänge anderer Art zustande kommen. In Versuchen, in welchen der eine von uns (A) das Fibrinferment sowohl im Blutserum, als auch in den von uns hergestellten Fermentlösungen im elektrischen Potentialgefälle untersuchte und die am Schlusse dieser Arbeit mitgeteilt werden sollen, stellte sich denn auch tatsächlich heraus, daß das Ferment nicht kathodisch, sondern anodisch wandert. Mit der elektrischen Ladung dürfte der Ausflockungsvorgang wahrscheinlich nichts zu tun haben.

Die Versuche zur Abscheidung des Fermentes mit Kasein gaben ein viel erfreulicheres Resultat, und der Ausarbeitung dieser Methode wandten wir deshalb unsere gemeinsame Arbeit zu.

Bindung des Fermentes an Kaseinniederschlag.**Vorversuche.**

Als Ausgangsmaterial verwendeten wir frisches Rinderserum. Zu 100 ccm desselben wurde je 1 g trockenes Casein zugesetzt. Das Casein wurde nach Hammarsten aus Kuhmilch frisch bereitet. Das Casein löst sich in dem Serum bei heftigem Schütteln meist vollständig auf.

Das so zubereitete Serum ließen wir zuerst 12—24 Stunden stehen, im Verlauf der weiteren Untersuchungen stellte sich aber heraus, daß die Weiterverarbeitung auch sofort erfolgen kann. Durch vorsichtigen Zusatz von 30proz. Essigsäure wurde das Casein gefällt und mit Hilfe der Zentrifuge oder durch Filtration von dem Serum getrennt. Die Fällung trocknete im Exsikkator zu einer glasigen Masse ein, die im Mörser fein zerrieben wurde. Dieses Pulver wird im folgenden kurz als „Serumcasein“ bezeichnet.

Es war nun die Frage, ob an das ausfallende Casein sich das Thrombin bzw. das Metathrombin gebunden hatte. Es wurde daher zunächst wieder das Filtrat untersucht und mit dem ursprünglichen Serum verglichen, beide, nachdem sie durch Zusatz von Normalnatronlauge bis zu einem Gehalt von $\frac{1}{10}$ normal alkalisch gemacht, nach ein bis zwei Minuten mit $\frac{2}{10}$ Salzsäure neutralisiert (bis zur neutralen Reaktion auf Lackmuspapier) und dadurch aktiviert worden waren. Als Substrat für die Wirkung des Fibrinfermentes diente Oxalatplasma. Die Zeit, die bis zum Beginn der Gerinnung verstrich, wurde mit der Stoppuhr gemessen. Diese, wie alle folgenden Gerinnungsversuche, wurden bei Zimmertemperatur vorgenommen.

Bei diesen Versuchen ergab sich folgendes:

2 ccm des aktivierten Ausgangsserums zeigten mit 2 ccm Oxalatplasma versetzt den Anfang der Gerinnung nach 2—6 Minuten, das aktivierte Filtrat von der Caseinfällung nach $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Stunden.

Durch die Caseinfällung hat also die gerinnungsfördernde Wirkung des Serums bedeutend abgenommen. Es lag demnach nahe anzunehmen, daß das Casein das Metathrombin adsorbiert hatte; in der Tat bestätigte sich diese Annahme.

Die getrocknete und gepulverte Caseinfällung wurde in Wasser verrieben; das Wasser zeigte dabei saure Reaktion (von noch anhaltender Essigsäure). Es wurde zunächst n-Natronlauge bis zu neutraler Reaktion auf Lackmuspapier zugesetzt, wobei das Casein beim Verreiben sich größtenteils auflöst, dann weiter n-Natronlauge zum Zweck des Aktivierens bis zu $\frac{1}{10}$ n zugesetzt und nach 1—2 Minuten mit $\frac{2}{1}$ -Salzsäure unter fortwährendem Verreiben soweit neutralisiert, daß das Casein noch gerade in Lösung blieb. Mit gleichen Teilen Oxalatplasma versetzt, erfolgte die Gerinnung nach 3—5 Minuten. Ohne die Aktivierung durch Alkali-Säurewirkung gab die Lösung des Serumcaseins

mit Oxalatplasma im allgemeinen keine Gerinnung; nur in einzelnen Fällen kam nach 3—4 Stunden eine Gerinnung zur Beobachtung.

Das getrocknete und gepulverte Serumcasein verliert beim Aufbewahren seine Wirksamkeit nicht; selbst nach 1 Jahr war das Präparat imstande, nach dem Aktivierungsprozeß Plasma in 3—5 Minuten zu koagulieren.

Man könnte einwenden, daß die Wirksamkeit dieser Lösungen nicht auf einer Adsorption des im Serum vorhandenen Metathrombins beruhten, sondern daß das Casein selbst ein gerinnungsförderndes Moment hineingebracht habe; dieser Einwand ist um so berechtigter, als Magermilch, in gleicher Weise aktiviert wie das Serum, ebenfalls imstande ist, nach $\frac{1}{2}$ Stunde Oxalatplasma zu koagulieren. Die Abnahme der Wirksamkeit des Restserums hätte dann allerdings auf andere Weise erklärt werden müssen.

Es war daher nötig, mit dem von uns benutzten Casein Kontrollversuche zu unternehmen, wobei das Caseinpulver in genau derselben Weise behandelt wurde, wie das Serumcaseinpulver. Diese Versuche fielen negativ aus: nach $1\frac{1}{4}$ Stunde war noch keine Gerinnung eingetreten.

Diese Versuchsergebnisse berechtigten also zu dem Schlusse, daß das ausfallende Casein imstande ist, sich im Serum mit einem Stoff — Metathrombin — zu beladen, der nach dem Aktivieren eine rasche Gerinnung des Oxalatplasmas bewirkt.

Bisher war es wohl gelungen, aus der Caseinfällung wirksame Fermentlösungen zu bekommen. Aber die wirksame Substanz war auf diese Weise nur vermischt mit dem Casein zu erhalten. Wir bemühten uns zunächst, in dem gewonnenen Serumcaseinpulver das Metathrombin vom Casein zu trennen. Wir versuchten dies zunächst durch stundenlanges Schütteln des Pulvers mit Wasser im Schüttelapparat zu erreichen. Das durch Abzentrifugieren erhaltene, schwach opalisierende Waschwasser wurde aktiviert, bewirkte aber erst nach $\frac{3}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ Stunden Gerinnung.

Wir mußten also kompliziertere Methoden anwenden, um zu unserem Ziele zu gelangen. Man muß ja wohl annehmen, daß durch die Alkali-Säureeinwirkung das Thrombin vom Casein abgespalten wird. Es müßte also dafür gesorgt werden, daß, sobald durch den Aktivierungsprozeß das Thrombin freigemacht ist, die Adsorbentien aus der Lösung entfernt werden. Wir gingen zunächst so vor, daß wir das „Serumcasein“ in der bekannten Weise aktivierten und dann so viel Salzsäure oder Essigsäure hinzufügten, daß das Casein gerade anfang auszufallen. Durch rasch darauf folgendes Zentrifugieren wurde das Casein von der Lösung abgetrennt; die Aktivität der Lösung war sehr schwankend; die Gerinnungszeiten betragen 10 Minuten bis 1 Stunde. Weit bessere

Resultate erhielten wir aber, als wir das Michaelis-Ronasche Verfahren¹⁾ der Enteiweißung von Serum in einer für unsere Zwecke geeignet erscheinenden Abänderung anwandten. Wir verrieben 5 g „Serumcasein“ in 25 ccm Wasser, fügten Normalnatronlauge bis zur Neutralisation hinzu, aktivierten mit 2,5 ccm n-Natronlauge, verdünnten mit 25 ccm Wasser und neutralisierten nach 2 Minuten mit n-Salzsäure. Alsdann wurden 8 ccm aufs 3fache verdünnte kolloidale Eisenhydroxydlösung (Liqu. Ferri oxyd. dialys. Kahlbaum) zugesetzt, geschüttelt und weiter 1 ccm gesättigte Magnesiumsulfatlösung zugefügt. Es trat eine Flockung ein; der Niederschlag wurde durch Zentrifugieren entfernt; das so gewonnene trübe Filtrat bewirkte nach 1—5 Minuten im Oxalatplasma Gerinnung.

Diese Reihenfolge der einzelnen Prozeduren mußte innegehalten werden. So erhält man nach unseren Erfahrungen ein unwirksames Präparat, wenn die Fällung mit dem kolloidalen Eisen direkt nach dem Aktivieren mit Natronlauge und vor dem Neutralisieren mit Salzsäure vorgenommen wurde. Auch spielte bei diesen Versuchen die Menge der zugesetzten Eisenlösung eine große Rolle. Fügte man dem nach der Eisenfällung gewonnenen trüben Filtrat wiederum einige Kubikzentimeter Eisenlösung zu, so erhielten wir durch Filtration eine wesentlich geringer getrübt Lösung, die sich aber als weniger aktiv erwies. Durch mehrmalige Wiederholung dieser Eisenbehandlung konnten wir schließlich ein absolut klares, aber völlig unwirksames Filtrat erhalten.

Es erwies sich also eine teilweise Ausfällung der Serumcaseinlösung am vorteilhaftesten. Bei der Eisenfällung in dieser dosierten Form wird nun zwar ein Teil der in dem „Serumcasein“ enthaltenen, dem Ferment anhaftenden Substanzen beseitigt, ein großer, sogar der größte Teil derselben bleibt aber noch darin. Die so gewonnenen Fermentlösungen waren also noch mit einer großen Menge fremder Stoffe behaftet. Auch hatten sie den Übelstand, daß sie, frisch bereitet, zwar ziemlich wirksam waren, nach einigen Tagen aber an Aktivität einbüßten.

Es handelte sich also weiter darum, von den durch das beschriebene Verfahren erhaltenen Lösungen die anhaftenden Eiweißsubstanzen möglichst zu entfernen. Dies gelingt bis zu einem gewissen Grade durch fraktionierte Ausfällung mit Alkohol. Wir fügten zu den Lösungen $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ Volumen Alkohol. Das gibt in der (magnesiumsulfathaltigen) Lösung aufs neue eine starke Fällung, von der abfiltriert wurde.

Diese Filtrate waren nur schwach getrübt. Um die Konzentration des Alkohols herabzusetzen, wird das Filtrat noch mit dem gleichen Volumen destillierten Wassers versetzt und so schließlich eine Fermentlösung erhalten, welche, mit gleichem Volumen Oxalatplasma versetzt, in 35—60 Sekunden Gerinnung hervorruft.

¹⁾ Biochem. Zeitschr. 7, 329. 1908; 13, 122. 1908.

Die so gewonnenen Präparate wurden im Eisschrank aufbewahrt und verloren während der Beobachtungszeit (bis 8 Wochen) nichts an Wirksamkeit. Das Ziel, eine gut wirksame und, wie es scheint, dauernd haltbare Fermentlösung zu erhalten, war also erreicht. Allerdings ist die Fermentlösung auch jetzt noch mit anderen Substanzen vermischt, wahrscheinlich haftet noch ein Teil des Caseins neben Serumweißsubstanzen dem Ferment an, abgesehen von den anorganischen Beimengungen. Ob eine weitere Reinigung gelingt, müssen spätere Versuche lehren.

Definitives Verfahren.

Wir fassen noch einmal kurz den Gang der Darstellung unserer Fermentlösung zusammen.

Zusatz von Caseinpulver zu dem Serum, 1 g auf 100 ccm.

Auflösen des Caseins im Schüttelapparat.

Ausfällen des Caseins mit Essigsäure.

Trocknen der Fällung im Vakuum. Pulverisieren.

Auflösen des Pulvers in Wasser unter Zusatz von Normalnatronlauge bis zur neutralen Reaktion (ungefähr 100 ccm Wasser auf 10 g des Pulvers).

Weiterer Zusatz von Normalnatronlauge: 1 Volumen Normalnatronlauge auf 10 Volumen der Lösung.

Neutralisieren mit n-Salzsäure.

Zusatz von kolloidaler Eisenhydroxydlösung (liqu. Ferri oxyd. dialys. Kahlbaum), (ungefähr 10—15 ccm der aufs 3fache verdünnten käuflichen Lösung auf 100 ccm) Zusatz von Magnesiumsulfatlösung (ungefähr 2,5 ccm gesättigte Lösung auf 100 ccm).

Trennen des Eisenniederschlags durch Zentrifugieren (Filterieren geht meist zu langsam).

Versetzen der Lösung mit $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ Volumen Alkohol.

Abtrennen der entstandenen Fällung durch Filtration.

Aufbewahren des Filtrates im Eisschrank.

Beim Gebrauch Zusatz des gleichen Volumen destillierten Wassers.

Der Gang der Darstellung ist etwas umständlich. Wir fragten uns daher, ob sich derselbe nicht vereinfachen läßt.

Zunächst könnte das Trocknen des Caseinniederschlags überflüssig erscheinen, da man ihn doch nachher wieder auflösen muß. Wir haben uns aber wiederholt davon überzeugt, daß, wenn man den noch feuchten Niederschlag verwendet und in genau gleicher Weise behandelt, die Präparate weniger wirksam werden. Es durfte also auf das Trocknen nicht verzichtet werden. Das Trocknen hat auch den Vorteil, daß man

in Gestalt des trockenen Pulvers das Ausgangsmaterial („Serumcasein“) dauernd aufbewahren kann.

Es war ferner zu erwägen, ob die zwischengeschobene Eisenfällung nicht entbehrt werden kann. Wenn man dieselbe wegläßt, d. h. die Lösung nach der Aktivierung direkt mit Alkohol unter Zusatz von etwas Magnesiumsulfatlösung fällt, bekommt man auch brauchbare Präparate, aber die Wirksamkeit war doch viel geringer als nach der vorangegangenen Eisenbehandlung. Wir nehmen an, daß eine die Gerinnung verzögernde Substanz mit der Eisenfällung beseitigt wird.

Praktische Anwendungen der Fermentlösungen.

Wir benutzten unsere Fermentlösungen zu einigen praktischen Versuchen am Tier. Es ließ sich zunächst *in vitro* zeigen, daß durch Zusatz unserer Thrombinlösung zu frisch entnommenem Kaninchenblut die Gerinnungszeit deutlich verkürzt wurde. Vergleich man den natürlichen Thrombus mit dem durch das Thrombin bewirkten künstlichen, so war der letztere viel kompakter.

Hiernach versuchten wir die blutstillende Wirkung des Mittels am Kaninchenohr. Beide Ohren wurden mit Xylol stark hyperämisiert und durch je zwei identisch gelegte Schnitte in die Randvene verletzt, so daß eine starke Blutung eintrat. Beide Wunden wurden mit je einem Tupfer komprimiert. Der auf der schwächer blutenden Wunde befindliche Tupfer war mit 33proz. Alkohol getränkt, der andere Tupfer enthielt unsere Thrombinlösung (unverdünnt, also ebenfalls 33% Alkohol enthaltend). Während die stärker blutende Wunde nach 30 Sekunden vollkommen stand, ließ sich am anderen Ohr erst nach 2 Minuten ein Nachlassen der Blutung beobachten.

Leicht gelang auch die Stillung von parenchymatösen Blutungen. Einem Kaninchen wurde in Äthernarkose durch einen Medianschnitt das Abdomen eröffnet und ein 3 g schweres Leberläppchen entfernt; mit der Hand wurden die zentralwärts gelegenen Leberpartieen komprimiert, so daß aus der Schnittwunde kein Blut austrat; nun wurde durch vorsichtiges Lüften der komprimierenden Finger eine dünne Blutschicht auf der Schnittwunde erzeugt, die mit dem Thrombin betropft wurde. Nach zwei Minuten war die Gerinnung so weit gediehen, daß die Kompression nicht mehr nötig war. Die Leber wurde versenkt, die Bauchwunde geschlossen und das Tier erholte sich von dem Eingriff.

Nach einem Monat wurde bei dem gleichen Tier wiederum das Abdomen eröffnet; diesmal gestaltete sich die Operation infolge der vielen Verwachsungen schwieriger; die Adhäsionen wurden stumpf gelöst; dabei wurde das brüchige Lebergewebe vielfach zerfetzt und es entstand in der wenig übersichtlichen Wundhöhle eine starke, parenchymatöse

Blutung, die durch reichliches Berieseln mit der Thrombinlösung ohne Schwierigkeiten zum Stehen gebracht wurde. Wir hatten dem Tier in dieser Sitzung 11 g Lebergewebe entfernt. Auch diese Operation überstand das Tier ganz ausgezeichnet, und es befindet sich noch heute — 8 Wochen nach dem Eingriffe — in ausgezeichnetem Zustande.

Für chirurgische Zwecke scheint sich das Präparat nicht recht zu eignen, da die moderne Technik unseres Wissens einen besonderen Wert darauf legt, durch öfteres Abtupfen klare Wundverhältnisse zu schaffen. Durch dieses häufige Betupfen wird aber das Gerinnsel auf der Wundfläche zerstört, die zarten Thromben werden aus den Gefäßlumina herausgerissen und die Blutung beginnt von neuem.

Erwähnt sei nur nebenbei, daß das Präparat auch Ascitesflüssigkeit nach 15 Minuten zur Gerinnung brachte.

Elektrische Überführungsversuche.

Um einen tieferen Einblick in die physikalisch-chemischen Verhältnisse zu gewinnen, wurden elektrische Überführungsversuche angestellt. Wir bedienten uns hierfür des von Michaelis¹⁾ angegebenen Überführungsapparates und verfahren genau nach den Vorschriften des Autors. In die Mitte des Apparates brachten wir die zu untersuchende Flüssigkeit — im folgenden kurz als Mittelflüssigkeit bezeichnet — und in die Seitenteile wurden Puffer eingeschaltet. Wir verwandten nach dem Vorschlage von Michaelis eine Mischung von primärem und sekundärem Natriumphosphat. Mit Hilfe von Gasketten wurde die [H] des Serums bestimmt; dann stellten wir Puffer nach den Michaelis'schen Tabellen von gleicher [H] her, die ebenfalls nach der elektrometrischen Methode nachgeprüft wurden. Resch²⁾, der kataphoretische Versuche mit Thrombin angestellt hat, gibt an, daß der von Michaelis empfohlene Puffer in der von ihm als Testobjekt angewandten reinen Fibrinogenlösung Gerinnung schon von sich aus hervorruft; wir arbeiteten mit Plasma und konnten nicht finden, daß der Puffer allein schon genügt, um im Plasma Koagulation zu bewirken.

Der Überführungsapparat wurde an das Stadtstromnetz (220 Volt), unter Vorschaltung eines Kohle-Alkoholwiderstandes, angeschlossen; die Stromstärke betrug 0,6—1 Milliampere, die Überführungsdauer währte 8—24 Stunden.

Als Mittelflüssigkeit verwandten wir für die erste Versuchsreihe frisches Pferdeserum. Nach der Überführung wurde die kathodische, anodische und die Mittelflüssigkeit in der bekannten Weise mit Alkali-Säure aktiviert; zu den Lösungen wurde dann das gleiche Volumen Oxalatplasma zugesetzt und die Gerinnungszeit bestimmt.

¹⁾ Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration, S. 192.

²⁾ Resch, Biochem. Zeitschr. 78, 297, 5/6.

Bei $P_H = 8$ trat in der anodischen Seitenflüssigkeit nach 8, 12 und 14 Minuten Gerinnung ein; das Serum der Mittelflüssigkeit wirkte nach 3,1 und 3 Minuten. Die kathodische Seitenflüssigkeit erwies sich als vollkommen unwirksam. (3 Versuche).

Um im Bereich $P_H = 6$ arbeiten zu können, wurde das Serum der Mittelflüssigkeit mit Salzsäure angesäuert. Nach Herstellung von Puffern gleicher $[H^+]$, wurde die Überführung versucht. Es konnte aber keine Überführung des Ferments beobachtet werden. Die mit Salzsäure angesetzte Mittelflüssigkeit bewirkte nach $1\frac{1}{4}$ Stunde und in einem zweiten Falle nach 6 Minuten Gerinnung.

Wurde das Serum der Mittelflüssigkeit durch Zusatz von Natronlauge alkalisch gemacht und auf eine $P_H = 9,5$ gebracht, so trat ebenfalls keine Kataphorese ein; berücksichtigt man aber, daß auch das Serum der Mittelflüssigkeit erst nach 20 Stunden Gerinnung auslöste, so ist wohl anzunehmen, daß das Metathrombin den Laugenzusatz nicht verträgt.

Aus diesen Versuchen kann man also den Schluß ziehen, daß bei einer $[H^+]$ von $P_H = 8$ der Komplex Eiweiß + Metathrombin dissoziiert und daß die Thrombinkomponente eine negative Ladung trägt. Ob bei $P_H = 6$ eine Umladung erfolgt, kann aus den wenigen bisher angestellten Versuchen noch nicht geschlossen werden.

Nun wissen wir aber¹⁾, daß der isoelektrische Punkt für Casein bei $2,5 \times 10^{-5}$ liegt und daß die Kieselsäure ebenfalls anodisch wandert. Daraus folgt, daß wir nicht berechtigt sind anzunehmen, daß beim Lösen des Caseins im Serum die Thrombinkomponente vermöge ihrer entgegengesetzten Ladung an Casein adsorbiert wird; ob die Adsorption erst beim Ausfällen des Caseins mit Essigsäure stattfindet und ob dabei die elektrische Ladung eine Rolle spielt, mag dahingestellt bleiben.

Wir untersuchten nun weiterhin das Verhalten einer nach unserer Methode gewonnenen Thrombinlösung im elektrischen Potentialgefälle. Leider stellte sich bei der elektrometrischen Bestimmung der $[H^+]$ der Fermentlösung die Wasserstoffelektrode auf kein genügend konstantes Potential ein. Wir mußten infolgedessen auf die Einschaltung von Puffern verzichten und begnügten uns mit destilliertem Wasser als Seitenflüssigkeit. Das spezifische Gewicht der Thrombinlösung wurde durch Beimengung von Traubenzucker — den wir als indifferent erkannt hatten — größer als 1 gemacht.

Wir brauchten nach der Überführung natürlich nicht erst zu aktivieren, sondern konnten die verschiedenen Flüssigkeiten zu gleichen Teilen Plasma direkt zusetzen. Die kathodische Seitenflüssigkeit ergab keine Gerinnung, in der anodischen Seitenflüssigkeit trat nach 20 Minuten, in der Mittelflüssigkeit (Thrombinlösung) nach 7 Minuten Ge-

¹⁾ L. Michaelis und H. Pechstein, Biochem. Zeitschr. 47, 260, 3/4.

rinnung ein. Diese Versuche mit Thrombin stehen also im Einklang mit den Resultaten Reschs.

Zusammenfassung.

1. Beim Auflösen von Casein in Blutserum und nachfolgender Fällung des Caseins mit Essigsäure wird mit dem Casein das Thrombin bzw. Metathrombin als Adsorptionsverbindung ausgeschieden. (Serum-Casein!)

2. Aus dem Serum-Casein lassen sich sehr wirksame und haltbare Thrombinlösungen herstellen, die sich im Tierversuch zur Stillung parenchymatöser Blutungen auch als praktisch brauchbar erwiesen.

3. Im elektrischen Potentialgefälle wandert Thrombin und Metathrombin anodisch.

Beiträge zur Methodik der Froschgefäßdurchspülung.

Von
Edgar Atzler und Ludwig Frank.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Greifswald.)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Januar 1920.)

Wenn es sich darum handelt, das Vasomotorenspiel der Froschgefäße und seine Abhängigkeit von den verschiedenen Einwirkungen physikalischer oder chemischer Art zu beobachten, so pflegten sich bisher die meisten Untersucher wohl der L ä w e n - T r e n d e l e n b u r g - s c h e n Methode zu bedienen.

L ä w e n¹⁾ verfährt so, „daß er die zur Durchspülung bestimmten Frösche enthirnt, das Rückenmark ausbohrt und auf einer Korkplatte befestigt. Die Vena abdominalis wurde mit einem aus der Bauchhaut gebildetem bandförmigen Lappen nach unten umgeschlagen und zwischen den hinteren Extremitäten auf der Korkplatte festgesteckt... Dann werden die Verdauungsorgane, Leber, Magen und Darm bis auf das Rectum, ferner bei weiblichen Tieren die Ovarien bis auf die Ovidukte entfernt. Nach Durchtrennung des hinteren parietalen Bauchfells wurden sämtliche Gefäßverbindungen zwischen Aorta abdominalis und Niere gelöst, eine Kanüle bis hart vor die Teilungsstelle der Aorta vorgeschoben und hier eingebunden. Die Nieren wurden an den aus den Femoralvenen stammenden von unten an sie herantretenden Venen (Vena renalis advehens princeps) nach unten umgeschlagen. Durch eine Massenligatur wurden endlich die oben erwähnten Nierenvenen, das Rectum und die Ovidukte mit ihren Gefäßen abgebunden. Zum Schluß wurde in die Vena abdominalis eine etwa 8 cm lange Kanüle eingebunden. Die beiden seitlichen Bauchdecken klemmte ich durch Péansche Klemmen ab... Die Aortenkanüle stand durch einen Gummischlauch und ein in diesen eingeschaltetes T-förmiges Glasrohr in Verbindung mit zwei Trichtergläsern, von denen das eine als Giftgefäß diente, während das andere von einer Mariotteschen Flasche aus dauernd mit der Spülflüssigkeit unter Erhaltung eines einigermaßen konstanten Flüssigkeitsniveaus gespeist wurde. Der Druck der in die Aorta strömenden Flüssigkeit konnte beliebig reguliert werden. Die Ausflußgeschwindigkeit aus der Vene ist eine Funktion dieses Druckes und der Gesamtgefäßweite.“

Als Durchströmungsflüssigkeit wurde Ringerlösung mit einem Gummizusatz von 1% angewandt. Die ausfließende Menge wurde nach der Tropfenzahl pro Minute bestimmt.

Trendelenburg²⁾ hat dann unter Beibehaltung der eben angeführten Versuchsanordnung durch einen elektromagnetischen Tropfen-

¹⁾ Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **51**, 416. 1904.

²⁾ Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 166. 1910.

zähler auf dem Kymographium die ausfließenden Tropfen registriert. Nach diesem Autor bleibt das Froschpräparat bis drei Tage brauchbar.

Bei dieser Methode ist eine sehr sorgfältige und mühsame Präparation des Frosches notwendig; sie ist auch nur ausführbar, wenn große Frösche zur Verfügung stehen, da an kleineren Tieren die genaue Vorbereitung kaum möglich ist. Jedes Gefäß, das nicht ganz exakt abgebunden ist, kann einen Nebenweg für die Ringerlösung bilden und so die Richtigkeit der gefundenen Werte beeinträchtigen.

Aber auch von diesen an sich vermeidbaren Fehlern abgesehen, hat sich nach der Ansicht von Fleisch¹⁾ diese Methode nicht als hinreichend zuverlässig erwiesen. Denn selbst nach längerem Durchspülen mit Ringerlösung kann sich aus der Venenkanüle immer noch etwas Blut entleeren und gelegentlich eine Verstopfung herbeiführen.

Weiter führt Fleisch an, daß beispielsweise bei der Verwendung der Læwen-Trendelenburgschen Methodik zur Durchströmung eines curarisierten Frosches die Gefahr besteht, daß bei geringen Spontanbewegungen, die selbst bei guten Curarelösungen ja hin und wieder einmal auftreten können, eine Abknickung der Venenkanüle eintritt. Auch ist es ja sehr leicht möglich, daß durch geringfügige Lageveränderungen der Kanüle, die vielleicht durch ein nicht genügend vorsichtiges Hantieren mit der Apparatur bedingt sein mag, eine Behinderung des Ausflusses stattfindet. Fleisch machte fernerhin darauf aufmerksam, daß die Tropfengröße durch einen pharmakologischen Zusatz zur Ringerlösung infolge Änderung der Oberflächenspannung nicht zu vernachlässigenden Schwankungen unterworfen sein kann. Dieser Autor hat deshalb bei seinen Versuchen von einer Registrierung des Ausflußmenge Abstand genommen und eine Methode angegeben, welche die in der Zeiteinheit zufließende Menge zu berechnen gestattet. Seine Methode beruht auf folgendem Prinzip:

„Auf einem in vertikaler Richtung verschiebbaren Stativ befinden sich zwei Standflaschen *B* und *R'* als Reservoir, wovon die eine Ringerlösung, die andere Ringerlösung plus entsprechenden Zusatz enthält. Beide Reservoir sind mit einer T-Röhre durch Schläuche verbunden. Das Abklemmen des einen oder anderen Schlauches gestattet den Wechsel der Durchströmungsflüssigkeit. Hinter der T-Röhre zum Frosch hin ist ein Capillarwiderstand eingeschaltet, der bei konstantem Druck konstante Flüssigkeitsmenge in der Zeiteinheit durchtreten läßt. Hinter dem Widerstand teilt sich der Flüssigkeitsstrom in eine zweite T-Röhre. Der eine Teil des Stromes geht zum Frosch, der andere durch eine Flasche zu einem Überlaufrohr; die aus diesem abfallenden Tropfen werden registriert. Ist nun die Gesamtzuflußmenge, die minütlich durch den Capillarwiderstand hindurchtritt, größer als die Durchströmungsmenge, welche nach dem Frosch abfließen kann, so geht der Überschuß nach dem Überlaufrohr und tropft dort als Überlaufmenge ab.“ (Mit unwesentlichen Änderungen zitiert.)

¹⁾ Archiv f. d. ges. Physiol. **171**, 90. 1918.

Diese gut durchdachte Versuchsanordnung leidet nur an dem Übelstand, daß man während des Versuches nie recht sicher weiß, ob eine genügende Menge durch das Froschpräparat hindurchfließt. Erst bei der Auszählung der Kurven stellt es sich mit Sicherheit heraus, ob das erwartete Versuchsergebnis eingetreten ist.

Aus diesem Grunde und in dem Bestreben, die Methodik noch weiter zu vereinfachen, konstruierte der eine von uns (A.) eine Apparatur, die es gestattet, sofort nach dem Anschluß des Frosches zu sehen, ob eine Durchströmung stattfindet.

Das Prinzip der Methode wird am einfachsten an Hand der schematischen Zeichnung (Abb. 1) zu erörtern sein. Die Bürette *A* trägt oben einen absolut dicht schließenden Gummipfropfen *P*, durch dessen Mitte eine Glasröhre *G* hindurchgesteckt ist. Bei *E* wird mittels eines Gummischlauches die Kanüle befestigt, die bei den Durchströmungsversuchen in das arterielle Gefäß eingebunden wird. Wir verwenden also das Prinzip der Mariotteschen Flasche und erreichen damit, daß die Flüssigkeit unter einem praktisch konstanten

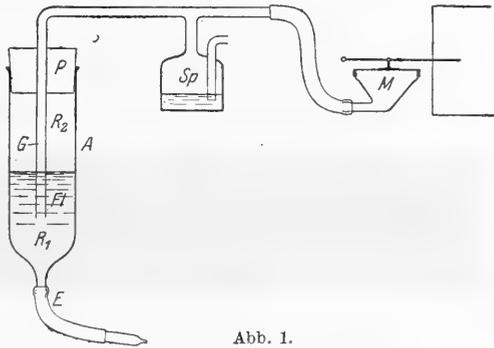


Abb. 1.

Druck aus der Kanüle läuft. Je nach der Ausflußgeschwindigkeit wird in der Zeiteinheit eine größere oder geringere Zahl von Luftblasen aus dem Glasrohr *G* durch die Flüssigkeitsmenge *FL* in den Luftraum *R₂* steigen. Man könnte nun daran denken, die Zahl der aufsteigenden Luftbläschen, die ja eine Funktion der Ausflußgeschwindigkeit ist, irgendwie graphisch zu registrieren. So wäre es z. B. möglich, unter Benutzung des Bellschen Telephonprinzips die Kraft der aufsteigenden Luftbläschen zur Bewegung eines feinen Eisenplättchens zu benutzen. Ein solches Verfahren würde aber fehlerhaft sein, sobald durch einen Zusatz zur Spülflüssigkeit die Grenzflächenspannung gegen Luft geändert wird. Diese Änderung der Oberflächenspannung würde mit einer Änderung der Größe der aufsteigenden Luftbläschen einhergehen. Aus diesem Grunde wurde von einer Registrierung der in der Mariotteschen Flasche aufsteigenden Luftbläschen abgesehen.

Verbindet man das obere Ende der Glasröhre *G* luftdicht mit einem Mareyschen Tambour *M*, so wird man beobachten können — was ja theoretisch ohne weiteres vorausszusehen ist — daß beim Ausfließen von Flüssigkeit im Inneren des Systems Glasröhre-Mareyscher Tambour

eine Druckverminderung eintritt; es wird infolge dieser Saugwirkung die Membran der Mareyschen Kapsel immer mehr eingezogen, bis schließlich keine Flüssigkeit mehr aus der Kanüle herausfließen kann.

Sorgen wir nun dafür, daß diese Druckdifferenz zwischen der atmosphärischen Luft und dem System Glasröhre-Mareysche Kapsel sich durch die eingeschaltete, mit Aqua destillata angefüllte Spritzflasche *Sp* ausgleichen kann, so haben wir eine Möglichkeit, die in der Zeiteinheit ausfließende Flüssigkeitsmenge graphisch zu registrieren. Sobald nämlich ein solcher Druckausgleich durch Luftblasen an der Spritzflasche erfolgt, wird der Hebel der Mareyschen Kapsel eine große Exkursion ausführen. Auch die in der Bürette *A* aufsteigenden Luftbläschen werden von der Kapsel verzeichnet; sie bedingen aber kleinere Hebelbewegungen, da bei unserer Apparatur auf ein großes Luftbläschen zwei kleine Luftbläschen in *A* kommen.

In Abb. 2 ist ein Ausschnitt aus einer Durchströmungskurve gegeben; *t* ist die Zeitschreibung in Sekunden, *K* ist die von der Mareyschen Kapsel geschriebene Durchströmungskurve. Man sieht große

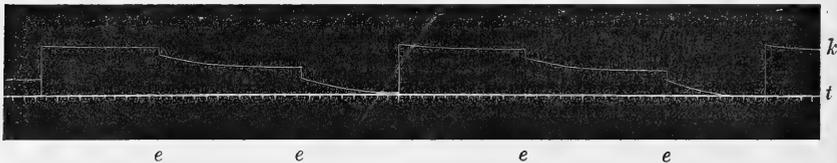


Abb. 2.

Hebelexkursionen, die den in der Spritzflasche gebildeten Luftblasen entsprechen, und daneben die kleinen Schwankungen *e*, die ihre Entstehung den in der Bürette aufsteigenden kleinen Luftbläschen verdanken.

Aus den oben dargelegten Gründen (Grenzflächenspannung!) legen wir unseren Beobachtungen nur die großen Hebelbewegungen zugrunde; denn in der mit destilliertem Wasser angefüllten Spritzflasche bleibt die Blasengröße immer konstant, vorausgesetzt, daß nicht durch mechanische Erschütterungen ein vorzeitiges Abreißen der Luftbläschen von der Glasröhre erfolgt.

Der Ausarbeitung dieses Systems für den praktischen Laboratoriumsgebrauch wandten wir nun unsere gemeinsame Kraft zu. Hatten wir zuerst an improvisierten Apparaten, die sich übrigens vorzüglich bewährten und der einfachen Methode entsprechend leicht herzustellen waren, gearbeitet, so ließen wir später unter Benutzung unserer Erfahrungen von den vereinigten Fabriken für Laboratoriumsbedarf in Berlin einen Apparat bauen, der das Arbeiten ganz wesentlich erleichtert.

Nach den obigen Darlegungen werden wir uns zur Erklärung der Abb. 3 kurz fassen können. Bei *K* befindet sich wieder die Kanüle. Je nach der Stellung des Dreiwegehahnes kann einmal die Bürette *A*₁, die mit reiner Ringerlösung gefüllt sein mag, das andere Mal die Bürette *A*₂ mit irgendeinem pharmakologischen Zusatz das Froschpräparat speisen. An den beiden Büretten ist oben je ein durch einen Hahn abschließbarer Trichter *Tr* zum Nachfüllen von Flüssigkeit angebracht. Um nun zu verhüten, daß durch das Nachfüllen eine Druckzunahme in der Mareyschen Kapsel eintritt, die evtl. die Gummimembran zersprengt, wird während dieser Prozedur der Glasstöpsel *P* entfernt.

Beim Umschalten der Büretten stört es oft sehr, daß die neu angeschlossene Bürette die Flüssigkeit zunächst unter einem höheren Drucke

ausreibt; direkt nach dem Nachfüllen steht nämlich die Flüssigkeit in der Glasröhre *G* und in der Bürette nach dem Prinzip der kommunizierenden Röhren gleichhoch. Um den hierdurch bedingten Fehler auszuschalten, sind unten an den beiden Büretten je zwei Glashähne *H* angeschmolzen. Man läßt nun aus diesem Hahn vor der Durchströmung des Frosches soviel Ringerlösung austropfen, bis die erste Luftblase im Inneren der Bürette aufgestiegen ist. Nun kann man mit der Durchströmung beginnen. Die ganze Apparatur ist auf einem Holzbrett

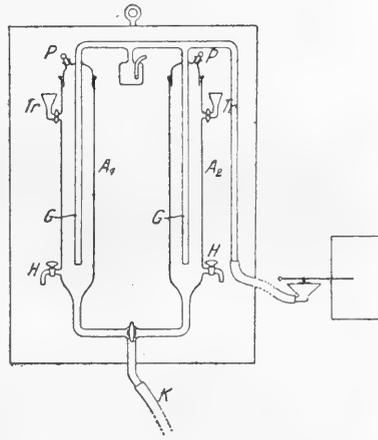


Abb. 3.

montiert. Den Durchströmungsdruck variiert man in der Weise, daß man das durch den Gummischlauch angeschlossene Froschpräparat je nach der gewünschten Druckhöhe höher oder niedriger aufstellt. Vor dem Gebrauch des Apparates muß man sich durch blinde Versuche davon überzeugen, daß die beiden Büretten *A*₁ und *A*₂ identisch arbeiten, so daß man auch wirklich beim Umschalten keine durch Ungleichheiten der Büretten bedingte Unterschiede in der Durchströmungsgröße erhält.

Wir arbeiten seit über acht Monaten fast täglich mit diesem Apparat und haben die besten Erfahrungen mit ihm gemacht. Das umfangreiche Kurvenmaterial soll aber in dieser, die rein technische Seite behandelnden Arbeit noch nicht berücksichtigt werden.

Nur um ein Bild über die Leistungsfähigkeit der Apparatur zu geben, seien einige vor kurzem angestellte Adrenalinversuche erwähnt.

Aus den Lävewenschen Versuchen an dekapitierten Fröschen mit durchbohrtem Rückenmark ergibt sich, daß ein Zusatz von Suprarenin zur Spülflüssigkeit in der Konzentration von 3 : 10 000 000 die Ausflußmenge aus der Vene um 6—22% herabsetzt. Wenn auch die mit unserer Methode gefundenen Resultate nicht ohne weiteres mit den Lävewenschen Zahlen vergleichbar sind, so wird doch zur Beurteilung der Empfindlichkeit der neuen Methode ein Vergleich nicht ohne Interesse sein. Wir arbeiteten an mittelgroßen bis kleinen Eskulenten und setzten der Ringerlösung nach Feststellung der normalen Durchflußmenge synthetisch dargestelltes salzsaures Suprarenin (Höchst) in verschiedenen Konzentrationen zu. Aus der beigefügten Tabelle sind die recht erheblichen Einwirkungen des Giftes auf die Gefäße ohne weiteres zu ersehen. Durch nachfolgende Durchspülung mit reiner Ringerlösung konnte der Gefäßkrampf in allen hier angeführten Versuchen wieder gelöst werden.

Nr.	Adrenalin- konzentration	Bildungszeit der Gasblasen		Prozentuale Änderung
		a) bei reiner Ringerlösung in Sek.	b) mit Adre- nalinzusatz in Sek.	
1	1: 1 000 000	15	88	487 %
2	1: 1 000 000	10	81	710 %
3	1: 5 000 000	12	44	266 %
4	1: 5 000 000	15	41	173 %
5	1: 5 000 000	17	47	177 %
6	1: 10 000 000	8	29	262 %

Zum Schluß wollen wir noch rein theoretisch die neue Versuchsanordnung einer Prüfung unterwerfen.

Durch die Elastizität der Gummimembran der Mareyschen Kapsel und durch die in dem System sich bildenden Luftbläschen wird eine Hemmungskraft ausgelöst, die eine rhythmische Schwankung der ausfließenden Flüssigkeitsmenge bewirken wird. Zur Vereinfachung unseres Problems wollen wir nur das Verhältnis des eintretenden Luftvolumens zum austretenden Wasservolumen untersuchen. Bei einem ideal arbeitenden System müßte dieses Verhältnis gleich Eins sein. Sei s das spezifische Gewicht der Ringerlösung, p der Druck in R_2 (Abb. 1), b der Atmosphärendruck (die beiden letzteren in Gramm pro Quadratcentimeter), W das Ringervolumen im Raume R_1 , L das auf Atmosphärendruck reduzierte Luftvolumen in R_2 und l die Höhe des Wasser- und Luftraumes, so können wir setzen

$$W = Q \times h, \quad (1)$$

wobei Q die Grundfläche der Flüssigkeitssäule und h die Höhe derselben (von dem unteren Ende der Glasröhre G an gerechnet) sei.

(1) differentiiert nach h gibt

$$\frac{dW}{dh} = Q \quad (1a)$$

Ferner ist

$$Lb = Q(l-h)p \quad (2)$$

oder

$$L = Q(l-h)\frac{p}{b}$$

wobei $p = b - hs$ zu setzen ist; dann folgt

$$L = Q(l-h)\left(1 - h\frac{s}{b}\right). \quad (2a)$$

Die Differentiation von (2a) nach h ergibt

$$\frac{dL}{dh} = Q\left[-\left(1 + \frac{ls}{b}\right) + \frac{2hs}{b}\right].$$

(2b) dividiert durch (1a) gibt

$$-\frac{dL}{dW} = 1 + \frac{s}{b}(l - 2h). \quad (3)$$

Um 3. zu diskutieren, setzen wir ohne großen praktischen Fehler $s = 1$ und den Druck der Außenluft ($g \cdot cm^{-1}$) = 1000 und erhalten dann

$$\frac{\text{Eintretendes Luftvolumen}}{\text{Austretendes Wasservolumen}} = 1 + \frac{l - 2h}{1000}.$$

Wir sehen also aus dieser Beziehung, daß das untersuchte Verhältnis nicht genau gleich Eins ist, sondern daß sich hierzu noch der Bruch $\frac{l - 2h}{1000}$ hinzuaddiert. Ist $l = h$, so ist der Fehler $-\frac{l}{1000}$, ist $h = \frac{l}{2}$ so beträgt der Fehler 0 und ist schließlich $h = 0$, so ist der Bruch $= \frac{l}{1000}$. Man sieht also hieraus, daß der Fehler praktisch nicht in

Frage kommt.

Es könnte scheinen, als wenn das Resultat dieser mathematischen Überlegung im Widerspruch mit der Anschauung stände. Da die in den Apparat eindringende Luft unter verminderten Druck kommt, so könnte man meinen, daß der Fehler immer im Sinne $dL < dW$ ausfallen müßte.

Die Sache verhält sich aber so: Allerdings kommt die eintretende Luft unter verminderten Druck, dehnt sich aus und bedingt dadurch einen Fehler im Sinne $dL < dW$. Es ist aber zu berücksichtigen, daß beim Sinken des Wasserspiegels der Druck der schon im Apparat vorhandenen Luftmenge zunimmt, die vorhandene Luftmenge also komprimiert wird, was einen Fehler im entgegengesetzten Sinne $dL > dW$ bedingt.

Wenn der Apparat bis oben mit Flüssigkeit gefüllt ist, also ein Luftraum noch gar nicht vorhanden ist ($h = l$), wirkt am Beginn des Fließens nur der erste Fehler; wenn h sich dem Wert Null nähert, der Druck im Luftraum der Apparatur sich also dem atmosphärischen nähert, fällt der erste Fehler fort, während der zweite sich seinem Maximum nähert. In der Mitte gleichen sich beide Fehler aus.

Zusammenfassung.

1. Es werden die Froschdurchblutungsmethoden nach L^äwen-Trendelenburg und nach Fleisch kritisch besprochen.
2. Das Prinzip einer neuen Methode wird an Hand einer schematischen Skizze erläutert.
3. Es folgt eine Beschreibung des Apparates für den Laboratoriumsgebrauch.
4. An Adrenalinversuchen wird die praktische Brauchbarkeit der Methode bewiesen.
5. In einem theoretischen Teil wird die Versuchsanordnung mathematisch beleuchtet.

Es ist uns eine angenehme Pflicht, dem Direktor des physiologischen Instituts, Herrn Geheimrat Bleibtreu, für sein Interesse an der Arbeit und die wertvollen Winke unsern ergebensten Dank auszusprechen.

Über weitere Zusammenhänge auf dem Gebiete der Mendel-forschung.

Von

V. Haecker (Halle a. S.).

(Eingegangen am 28. Januar 1920.)

Als erste Folgerung allgemeiner Natur konnte aus den bisher vorliegenden phänogenetischen Beobachtungen die „entwicklungsgeschichtliche Vererbungsregel“¹⁾ abgeleitet werden:

Merkmale mit einfach verursachter, frühzeitig autonomer Entwicklung weisen klare Spaltungsverhältnisse auf;

Merkmale mit komplex-verursachter, durch Korrelationen gebundener Entwicklung zeigen häufig die Erscheinung der unregelmäßigen Dominanz und der Kreuzungsvariabilität, sowie ungewöhnliche Zahlenverhältnisse; bei eigentlichen Anomalien kommt vielfach Gleichzeitigkeit oder Alternanz mit anderen Defekten hinzu.

Zwei besondere Formulierungen ergaben sich für Medizin und Völkerkunde²⁾.

Im ersten Satz der allgemeinen Formel scheint mir die Wendung „frühzeitig“ autonom nicht am Platze zu sein. Es wurde darunter verstanden, daß die betreffende Eigenschaft vom Beginn des Sichtbarwerdens ihrer „Anlagen“ an oder wenigstens sehr bald darauf eine autonome Entwicklung oder nach Roux Selbstdifferenzierung zeigt. Wenn der Ausdruck nur diese Deutung zuließe, so wäre wohl nichts gegen ihn einzuwenden. Nun könnte er aber vielleicht auch in dem Sinne aufgefaßt werden, daß die Eigenschaft schon in sehr frühen Stadien der Gesamtentwicklung des Organismus, also etwa in der Furchungsperiode, autonom wird. Speziell für zahlreiche ektodermale Bildungen, welche in hohem Maße als entwicklungsgeschichtlich autonom erscheinen (Haare, Federn, Naevi u. a.), trifft aber das letztere, d. h. ein sehr frühes Auftreten mit Bezug auf die Gesamtentwicklung, nicht zu, und so möchte ich, um die im Ausdruck gelegene Zweideutigkeit zu beseitigen, statt von „frühzeitig autonomen“ Merkmalen in etwas allgemeinerer Weise von „ausgesprochen autonomen“ sprechen.

¹⁾ Entwicklungsgeschichtliche Eigenschaftsanalyse (Phänogenetik). Jena 1918. S. 280.

²⁾ Phän., S. 305, 307, sowie: Med. Klin. 1918, Nr. 40.

Ferner ist zum ersten Satze der Vererbungsregel folgendes zu bemerken. Schon in der „Phänogenetik“ sind verschiedene Ansätze gemacht worden, um die „einfach-verursachten, ausgesprochen autonomen“ Merkmale, welche gleichzeitig „klare Spaltungsverhältnisse aufweisen“, vorläufig zu klassifizieren. In der Tat lassen sich drei Hauptgruppen unterscheiden, die zu den qualitativ-morphologischen, quantitativ-morphologischen und physiologischen Eigenschaften im Sinne der Plateschen Einteilung gehören. Unter den ersteren können hauptsächlich die Eigenschaften solcher Organe einen einfach-verursachten, vorwiegend autonomen Charakter haben und gleichzeitig strenge dem Mendelschen Schema folgen, welche im Hinblick auf ihre konstanten Lage-, Anordnungs- und Gliederungsverhältnisse auf streng lokalisierte „embryonale Anlagen“ in Form von einzelnen Urzellen, „circumsripten“ Urzellengruppen oder Urzellenreihen zurückzuführen sind, die sich ihrerseits in frühen Embryonalstadien auf Grund eines regelmäßigen Teilungs- und Wachstumsrhythmus des betreffenden Muttergewebes aussondern und unter Umständen mehr oder weniger lange im embryonalen Zustand reserviert bleiben.

Es sind hauptsächlich Eigenschaften von rein oder überwiegend ektodermalen Kleinorganen, die hier in Betracht kommen, so die einfacheren Zeichnungen der Vogelfedern (Phän., S. 284), die „Ringelung“ der Haare wildgrauer Säuger (281), die primäre Längsstreifung der Wirbeltiere, die, wenigstens beim Axolotl, auf vermehrte Pigmentbildung und Pigmentzellenhäufung innerhalb eines primitiven Systems von epidermalen Zellreihen (dorsale Mittellinie, Seitenlinien) zurückzuführen ist (282), u. a. Auch Eigenschaften von Organen rein mesenchymatischen Ursprungs können unter den oben erwähnten entwicklungsgeschichtlichen Voraussetzungen in Betracht kommen, so die *Achondroplasie* oder *Kurzgliedrigkeit* des Menschen, die auf einer Entwicklungshemmung speziell der säulenförmig angeordneten, also offenbar nach Art vieler Epidermisbildungen sich rhythmisch vermehrenden großen Knorpelzellen der Röhrenknochen beruht (33, 288), und die *Brachydaktylie* oder *Hypophalangie*, welcher ganz bestimmte Störungen in der Wachstums- und Differenzierungsordnung der Vorknorpelplatte der Extremitätenanlagen zugrunde liegen (238). Beide Anomalien zeigen, ebenso wie nach neueren Ergebnissen von Kristine Bonnevie¹⁾ auch ein bestimmter Typus der *Polydaktylie*, strenge Erblichkeitsverhältnisse. Endlich gehören in diese erste Gruppe krankhafte Prozesse, denen lokalisierte Organschwächen mit einfach-verursachter, vorwiegend autonomer Entwicklung zugrunde liegen (304). Beispiele sind gewisse Formen von Neubildungen

¹⁾ Norsk. Mag. f. Laegev. nr. 6, 1919.

und wahrscheinlich manche Fälle lokalisierter, homotop, homochron und homolog, sowie kontinuierlich übertragbarer Tuberkulose.

Die im allgemeinen durch kontinuierliche Variabilität gekennzeichneten quantitativ-morphologischen Merkmale dürften im allgemeinen nicht zu den einfach-verursachten, vorwiegend autonomen Eigenschaften gehören, doch können unter Umständen extreme Ausbildungsstufen im Vergleich mit solchen mittleren Grades als relativ einfach-verursacht bezeichnet werden, so z. B. der Riesenwuchs, wenn er auf tetraploider Chromosomenzahl beruht oder wenn er durch den Wegfall spezifischer, das Wachstum regulierender Faktoren zustande kommt. In der Tat zeigt *Oenothera gigas* wenigstens bei Kreuzung mit *Oe. gigas nanella* in F_2 reine Spaltung (de Vries 1915).

Die dritte Gruppe von einfach-verursachten und gleichzeitig streng mendelnden Merkmalen bilden Eigenschaften ausgesprochen physiologisch-chemischer Natur, welche „weniger in verwickelten, morphologischen Vorgängen, als im Chemismus sämtlicher oder der meisten Körperzellen (z. B. aller Abkömmlinge eines Keimblatts) und somit des Artplasmas selber begründet sind¹⁾“. Hierher sind die verschiedenen Farbenqualitäten (Melanismus, Erythrismus, Flavismus u. a.) zu rechnen, deren relativ einfache Verursachung und autonomes Verhalten schon aus der unten zu besprechenden „Ubiquität“ geschlossen werden kann, d. h. aus der Tatsache, daß dieselben Farbvarianten bei sämtlichen Arten derselben Tierklasse oder noch höheren systematischen Gruppe unabhängig von den durch die Besonderheiten des Gattungs- oder Artplasmas bedingten Entwicklungsverschiedenheiten auftreten können. Auch manche Stoffwechsellanomalien des Menschen sind hierher zu rechnen, soweit sie auf ganz bestimmten fermentativen Insuffizienzen sämtlicher Zellen beruhen [Alkaptonurie, Cystinurie²⁾], und ebenso fallen in diese Kategorie vermutlich gewisse allgemein-physiologische Eigenschaften der Pflanzen, z. B. die Winter- oder Kältefestigkeit, soweit diese nicht vorzugsweise auf morphogenetischen Verhältnissen, z. B. auf dem harmonischen Zusammenwirken der Faktoren für Holz- und Rindenwachstum und der dadurch bedingten Unzerreißbarkeit der Rinde³⁾, sondern auf der Ausbildung chemischer Schutzmittel (Zuckergehalt der Gewebe u. a.) beruhen.

Auch bei solchen allgemein-physiologisch-chemischen Eigenschaften lassen sich vielfach sehr strenge Spaltungerscheinungen beobachten, wie dies z. B. für die tierischen Farbvarianten und die genannten

1) Über Regelmäßigkeiten im Auftreten erblicher Normaleigenschaften, Anomalien und Krankheiten beim Menschen. Med. Klin. 1918, Nr. 40.

2) Phän., S. 306; Med. Klin., S. 13; sowie E. Ebstein, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 14, S. 369.

3) Heribert-Nilsson, Exp. Stud. Salix 1918.

Stoffwechselanomalien des Menschen bekannt ist. Vielleicht beruhen auch die Widersprüche, die hinsichtlich der Erblichkeitsverhältnisse der Kältefestigkeit bestehen, auf den vorhin angedeuteten ätiologischen Unterschieden.

Alles in allem wäre also zum ersten Satz der Vererbungsregel hinzuzufügen: Insbesondere kommen in Betracht morphologische Varianten, die durch Wachstumsabänderungen örtlich begrenzter Urzellengruppen bedingt sind, ferner extreme Ausbildungsstufen quantitativer Merkmale und physiologisch-chemische Eigenschaften, welche alle Körperzellen oder einen größeren Teil betreffen.

Bezüglich des zweiten Satzes ist von Renner ¹⁾ beanstandet worden, daß die ungewöhnlichen Zahlenverhältnisse unter den Folgen komplex-verursachter Entwicklung aufgezählt sind und dadurch in einen gewissen Gegensatz zur reinen Spaltung gebracht zu werden scheinen. Man könne ja aus den Zahlenverhältnissen der Nachkommen keineswegs ohne weiteres auf die Zahlenverhältnisse der Gameten und damit auf Reinheit oder Unreinheit der Spaltung schließen, da ja die Beobachtungen beim Mais (Correns), bei *Oenothera* (Renner) und bei gelben Mäusen (Castle und Little) zeigen, daß die Größe und z. T. auch die Zahl der Nachkommenklassen von F_2 usw. auch durch verschiedene Lebens- und Entwicklungsfähigkeit der Zygoten, durch verschiedene Aktivität der Spermatozoen oder durch Ausmerzung gewisser haploider Kombinationen schon im Keimzellenstadium „gefälscht“ werden können.

Nun sagt aber der zweite Satz in seiner bisherigen Fassung keineswegs aus, daß ungewöhnliche Zahlenverhältnisse immer an eine komplexe Verursachung geknüpft sein müssen, vielmehr schließt diese Fassung sehr wohl die Möglichkeit ein, daß unter gewissen Umständen solche Zahlen auch bei relativ einfachen Merkmalen auftreten können, wie es sich denn z. B. in dem von Correns beschriebenen Fall um die Farbe des Mais, also um relativ einfach-verursachte Merkmale handelt. Immerhin könnte aber zur Vermeidung von Unklarheiten genauer gesagt werden: „sowie ungewöhnliche, namentlich durch unreine Spaltung bedingte Zahlenverhältnisse“.

Zum Schluß noch ein Wort über die im zweiten Satz erwähnte, bei komplex-verursachten, korrelativ gebundenen Merkmalen, namentlich bei eigentlichen Anomalien pathologischer Art, hervortretende fakultative Gleichzeitigkeit oder Alternanz mit anderen Merkmalen. Dieser Zusammenhang ist ohne weiteres verständlich. Ist z. B. eine Eigenschaft eines komplex-verursachten Organs durch drei entwicklungsgeschichtliche Faktoren A, B, C bedingt, so wird häufig der eine

¹⁾ Referat in d. Zeitschr. f. Bot. **11**. 1919.

oder andere von ihnen, sagen wir A, normalerweise auch eine Eigenschaft eines zweiten Organs mitbestimmen. Ist nun gerade dieser Entwicklungsfaktor A erblich abgeändert, so wird diese Abänderung entweder gleichzeitig auf beide Organe einwirken, oder je nach dem physiologischen Zustand (der Kondition) des Gesamtorganismus alternierend bald mehr das eine, bald mehr das andere Organ beeinflussen. Zusammenhänge dieser Art dürften bei dem fakultativ-korrelativen bzw. alternierenden Verhältnis eine Rolle spielen, das bei manchen Hühnerassen zwischen Kopfhernie und Federnholle, beim Menschen zwischen Syndaktylie und Polydaktylie besteht. Die Dinge könnten allerdings auch so liegen, daß nicht durch Abänderung eines einzelnen Faktors, sondern durch eine erbliche konstitutionelle Erschütterung oder Schwächung des Keimplasmas mehr allgemeiner Art Schwankungen im Verhalten einer größeren Zahl von Merkmalen bedingt sind, so daß das Bild eines besonderen Habitus oder Status (beim Menschen Status thymico-lymphaticus, Arthritismus, neuropathische Konstitution usw.) zustande kommt und ein engerer Kreis von gleichzeitigen oder alternierenden Anomalien oder Krankheiten in Erscheinung tritt. Je nach den sonstigen erblich-konstitutionellen oder konditionellen Verhältnissen werden sich dann bald die einen, bald die anderen Merkmale phänotypisch geltend machen, auf alle Fälle aber wird, schon wegen der schwankenden degenerativen Grundlage und des Mitschwingers zahlreicher Merkmale, die einzelne Anomalie keine strenge Regelmäßigkeit in der Vererbung aufweisen können, während möglicherweise in bezug auf den Gesamthabitus eine verkappte Mendelspaltung mit dem Antagonistenpaar: „normales-labiles Keimplasma“ vorliegen kann.

Alles in allem möchte ich die ursprüngliche Fassung des zweiten Satzes, z. T. in Anlehnung an meinen Aufsatz in der Med. Klin. (1918, Nr. 40), in folgender Weise abändern:

Merkmale mit komplex-verursachter¹⁾, durch Korrelation gebundener Entwicklung zeigen, wenn zwei Varianten durch Amphimixis zusammengeführt werden, größere oder kleinere Abweichungen vom Mendelschen Schema, u. a. unregelmäßige Dominanz, ungewöhnliche — namentlich durch unreine Spaltung bedingte — Zahlenverhältnisse, Kreuzungsvariabilität, stärkere Wirkung der künstlichen Selektion, und, im Fall es sich um eigentliche Anomalien mehr pathologischer Art handelt, fakultative Gleichzeitigkeit oder Alternanz mit anderen Anomalien.

Als abgekürzte Fassung der entwicklungsgeschichtlichen Vererbungsregel kann vielleicht empfohlen werden:

¹⁾ In bezug auf das Verhältnis zwischen komplex-verursachten und zusammengesetzten Merkmalen (compound allelomorphs bei Bateson) vgl. Phän., S. 279.

Einfach-verursachte, vorwiegend autonome Merkmale zeigen eine klare Spaltung, komplex-verursachte, korrelativ gebundene Merkmale zeigen Erblichkeitsverhältnisse, die nur durch Hilfhypothesen oder bisher überhaupt nicht mit der Annahme einer Mendelspaltung in Einklang gebracht werden können.

Die in der entwicklungsgeschichtlichen Vererbungsregel zum Ausdruck gebrachten Zusammenhänge können vom phänogenetischen Standpunkt aus nach verschiedenen Seiten hin weiter verfolgt und begründet werden.

a) Die tieferen Gründe des Zusammenhanges zwischen
Entwicklung und Vererbungsmodus.

Bezüglich der Frage, welcher Art überhaupt die in der entwicklungsgeschichtlichen Vererbungsregel zum Ausdruck gebrachten Zusammenhänge zwischen Zahl, Komplexität und Selbständigkeitsgrad der entwicklungsgeschichtlichen Ursachen einerseits und der Spaltungserscheinungen andererseits sind, weshalb also speziell komplex-verursachte Eigenschaften eine unregelmäßige Vererbung zeigen, habe ich bereits früher (Phän., S. 293) auf zwei Hauptmöglichkeiten hingewiesen. Entweder kann die Unregelmäßigkeit und Unübersichtlichkeit im Vererbungsverlauf ein Anzeichen eines mehr oder weniger versteckten Polyhybridismus oder Polymerismus sein, wie denn schon Johannsen darauf hingewiesen hat, daß die „Merkmale“ nicht je einem einzelnen Faktor entsprechen, sondern Reaktionen des gesamten Genotypus oder doch eines größeren Genenkomplexes sind und daß daher nur in besonders einfachen „Schulbeispielen“ eine einfache Spaltung idealer Art erfolgen werde. Oder aber es beruhen die Unregelmäßigkeiten in der Vererbung auf Vorgängen, die unter dem Begriff der unreinen Spaltung zusammengefaßt werden, wobei entweder eine vorhergegangene gegenseitige Infektion der Gonomeren oder der synaptischen (weniger wohl der bereits kondensierten diakinetischen) Chromosomen vorausgesetzt wird oder auch, bei Eigenschaften, die vorwiegend im Zytoplasma der Keimzellen ihren Sitz haben, eine unvollständige Entmischung des letzteren in Betracht kommen könnte¹⁾. Ich verweise bezüglich der allgemein-physiologischen Gründe, die für die Wahrscheinlichkeit solcher Vorgänge sprechen, auf früher Gesagtes (Phän., S. 295), und möchte hier nur kurz diejenigen Beobachtungen zusammenstellen, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine unreine Spaltung hinweisen²⁾. Es sind dies die Angaben über das

¹⁾ Vgl. V. Haecker, Allgemeine Vererbungslehre, 33. Kap.; B. Dürken, Einf. in d. exp. Zool. 1919, S. 358; F. Kraus, Pathol. d. Person. Leipzig 1919. S. 149f.

²⁾ Vgl. die betreffenden Kapitel in der Phänogenetik, ferner bezüglich *Aglia tau*: Standfuß, Iris 24. 1910; bezüglich *Drosophila* das Referat von Nachtsheim in Zeitschr. Ind. Abst. 20. 1919.

erbliche Verhalten der recessiven Scheckung bei Mäusen (Morgan) und Ratten (Mac Curdy und Castle), der schwarzen und weißen Farbe der Tauben (Staples-Browne) und des Axolotls, der Zeichnungsmuster der Fasanen (Thomas, Ghigi), der Extrazehe des Seidenhuhns (Davenport), der Farbe von *Agria tau* (Standfuß), sowie einiger Merkmale von *Drosophila* (Morgan und Schüler). Auch mehrere Botaniker, wie Renner und Lehmann, sind neuerdings zu ähnlichen Ergebnissen gelangt.

Ist nun die Annahme des Vorkommens unreiner Spaltungen wirklich begründet, so ist ohne weiteres klar, daß bei einer Eigenschaft eine unreine Spaltung um so eher vorkommen wird, je zahlreicher die Qualitäten oder „Seiten“ des Keimplasmas sind, die bei der Entwicklung jener Eigenschaften in Betracht kommen. Denn dann besteht ja eine größere Wahrscheinlichkeit, daß sich wenigstens das eine oder andere Qualitätenspaar vor dem Spaltungsprozeß wechselseitig beeinflußt. Das bedeutet aber: Eine Eigenschaft wird um so eher der unreinen Spaltung unterliegen, je komplexer ihre entwicklungsgeschichtlichen Ursachen sind.

Daß dies so sein muß, läßt sich auch zellphysiologisch verstehen. Von mehreren Forschern wird die zur unreinen Spaltung führende gegenseitige „Infektion“ der Vererbungssubstanzen oder der „Faktorenaustausch“ in die Phase der synaptischen oder diakinetischen Chromosomenpaare verlegt. Berücksichtigt man aber, daß nach allgemeiner Ansicht die Kernsubstanzen hauptsächlich im sog. „Ruhezustand“ stoffwechsel-physiologisch aktiv sind, so wird man sich fragen dürfen, ob nicht für den postulierten Stoff- oder Energieaustausch günstigere Bedingungen in früheren Perioden der Keimzellenentwicklung vorliegen und ob nicht speziell der gonomere Zustand der Embryonalkerne, der bei mehreren Metazoengruppen mit Sicherheit beobachtet, bei zahlreichen anderen aus der symmetrischen Anordnung der Nukleolarsubstanz erschlossen werden kann, diejenige Kernphase darstellt, in welcher die Halbkerne nicht bloß auf das Zytoplasma, sondern auch aufeinander selbst einen Einfluß ausüben können. Wie kann man sich nun eine solche Wirkung vorstellen? Chemisch betrachtet sind die Kernsubstanzen als Kolloide anzusehen, d. h. als Substanzen, die bei Behandlung mit Lösungsmitteln stets nur in verhältnismäßig große Partikelchen zerfallen und daher durch tierische Membranen und Pergamentpapier nicht diffundieren. Ihre Wirkung auf die Zellsubstanz kann man sich, abgesehen von etwaigen elektro-chemischen Beeinflussungen, am besten nach dem Vorgang von Haberlandt, Driesch u. a. als eine fermentative vorstellen, und ebenso ist wohl anzunehmen, daß die beiden nebeneinander liegenden elterlichen Kernsubstanzen sich gegeneinander nicht vollkommen neutral verhalten, sondern sich ebenfalls durch Fermente beeinflussen können.

Nun werden aber offenbar bei Kreuzung zweier Klassen, deren Unterschiede sich auf einfach-verursachte Merkmale beziehen, die elterlichen Kernsubstanzen nur in einem oder einigen wenigen Punkten verschieden sein, da solche Merkmale im allgemeinen ja durch eine einzige Erbinheit materieller oder energetischer Art bedingt sind. Abgesehen von den rassetrennenden (antagonistischen) Faktoren werden also die beiden elterlichen Kernsubstanzen gleiche Beschaffenheit haben, also auch gleiche fermentative Wirkungen auf die Nachbarschaft und speziell aufeinander ausüben. Es wird also natürlich während des Nebeneinanderliegens der Gonomeren keine gegenseitige Beeinflussung des Anlagenbestandes stattfinden, denn ein Gonomer kann nicht durch ein Ferment abgeändert werden, das dem von ihm selbst produzierten gleich ist. Es folgt, daß bei der Gametenbildung des Bastardes die elterlichen Eigenschaftskomplexe in reiner Form voneinander gespalten werden können.

Im Gegensatz dazu werden in einem Bastard, dessen Eltern sich in bezug auf komplex-verursachte, korrelativ gebundene Merkmale voneinander unterscheiden, die beiden elterlichen Keimplasmen in vielen Qualitäten verschieden sein. Es wird also vielfach auch die Fermentwirkung der beiden Halbkernkerne nicht mehr die nämliche sein und sie werden daher aufeinander umgestaltend und umstimmend, ab- und aufbauend wirken und eine gegenseitige Abänderung der Anlagenkomplexe herbeiführen können. Damit ist aber die Voraussetzung für eine unreine Spaltung gegeben.

Es wird natürlich sehr schwer sein, den unmittelbaren chemisch-physiologischen Nachweis für die hier angenommene gegenseitige Beeinflussung der elterlichen Kernsubstanzen zu führen. Eine Aussicht, hier weiterzukommen, scheint mir die zunächst morphologische Beobachtung zu gewähren, daß bei Cyclops von der Phase der Urgeschlechtszellen an die Gonomeren nicht mehr, wie dies im allgemeinen während der Furchung der Fall ist, ein gleichartiges Aussehen zeigen, sondern zwei verschiedenartige Chromatingruppen, nämlich einen dichteren und einen mehr lockeren Fadenknäuel erkennen lassen¹⁾. Daraus ist ohne weiteres abzuleiten, daß der „physiologische Zustand der beiden Kernhälften nicht der gleiche ist“. Dies kann aber, da für beide Kernhälften doch wohl die nächste Umwelt, das Zytoplasma, im wesentlichen übereinstimmt, nur auf einer Verschiedenheit des inneren Chemismus der Gonomeren selbst beruhen, und damit ist besonders im Falle einer Rassenverschiedenheit der Eltern, auch die Möglichkeit einer gegenseitigen Beeinflussung gegeben. So ist vielleicht für diese nahezu 25 Jahre zurückliegende Beobachtung die Zeit für eine theoretische Verwertung gekommen.

¹⁾ Arch. f. mikr. Anat. 46, 616. 1896.

b) Einfache Verursachung — Ubiquität — reine Spaltung.

Der Frage nach den tiefer gelegenen Ursachen für den Zusammenhang zwischen Entwicklung und Vererbungsmodus können wir noch von einer anderen Seite her näher treten. Eine der ersten theoretischen Gegenüberstellungen, zu denen man nach der Wiederentdeckung der Mendelschen Regeln gelangte¹⁾, war die Anschauung, daß es hauptsächlich Rassenmerkmale sind, welche die Spaltungserscheinungen zeigen, während Artmerkmale anderen Vererbungsweisen — man dachte dabei zunächst hauptsächlich an die Bildung konstanter Bastarde — folgen. Doch hat schon Bateson in seinem Buche (1909) starke Bedenken gegen die Durchführbarkeit einer solchen Unterscheidung geäußert, und neuerdings konnte besonders Baur bei *Antirrhinum* und Heribert-Nilsson bei *Salix* den Nachweis führen, daß zahlreiche ausgesprochene Artcharaktere den Spaltungsregeln folgen, und daß sie sogar z. T. durch eine auffallend geringe Anzahl von Erbfaktoren verursacht sind. Immerhin besteht auch jetzt noch im ganzen der Satz zu Recht, daß es vorzugsweise ausgeprägte Rassenmerkmale sind, welche klare Mendelsche Verhältnisse zeigen, und es ist also jetzt zu untersuchen, ob sich dieser Satz mit dem Inhalt der entwicklungsgeschichtlichen Vererbungsregel deckt, d. h. inwieweit der Kreis der Rassenmerkmale mit dem der einfach-verursachten zusammenfällt.

Wir wollen uns zunächst fragen, was ist im allgemeinen der Unterschied zwischen Rassen- und Artcharakteren und gibt es vielleicht Kriterien, die auf entwicklungsgeschichtlichem Gebiete liegen, und dem Begriffspaar einfache und komplexe Verursachung nahestehen?

Eine scharfe Abgrenzung zwischen Rassen- und Artcharakteren ist offenbar schon deshalb nicht möglich, weil in vielen Fällen dasselbe Merkmal bei der einen Spezies als Aberration oder erbliche Variante auftritt, bei der anderen zu einem konstanten Artkennzeichen geworden ist, wie dies z. B. für den weißen Halsring bei Vögeln gilt (Phän., S. 159). Es scheint mir aber, daß ein besonders wichtiges Kennzeichen eines großen Teiles der Rassenmerkmale in ihrer Ubiquität, d. h. ihrer universellen oder generellen Verbreitung, liegt. Fast alle Variationen, welche uns bei domestizierten Tieren und Kulturpflanzen als erbliche Rassenmerkmale entgentreten, sind offenbar als virtuelle Potenzen in sämtlichen Arten der betreffenden Familie, Ordnung oder Klasse vorhanden, sie gehören zum immanenten Potenzschatz aller dieser Arten, und ihre Anlagen können unter besonderen, die Lebensfähigkeit im allgemeinen nicht berührenden Bedingungen bei jeder von ihnen als erbliche Eigenschaft zur Entfaltung gelangen (Phän., S. 318). Beispiele,

¹⁾ H. de Vries, Anwendung der Mutationslehre auf die Bastardierungsgesetze. Ber. Dtsch. Bot. Ges. 21. 1903.

die, wie es scheint, in schlagender Weise die Ubiquität der Rassenmerkmale und ihr Korrelat, die im allgemeinen gleichgerichtete Pluripotenz der Arten einer bestimmten systematischen Kategorie, erkennen lassen, bilden der reine Albinismus der Tiere — ein in nahezu vollem Sinne des Wortes ubiquitäres Merkmal —, ferner der Melanismus, der hinsichtlich der Verbreitung dem Albinismus wohl am nächsten kommt, und, um ein klassenweises Vorkommen zu nennen, der Angorismus der Säuger.

Neben der Ubiquität ist für die Mehrzahl dieser Merkmale charakteristisch, daß sie als Mutationen entstehen, daß sie ein geringes Maß von korrelativer Bindung aufweisen, und endlich, daß sie für die Lebensfähigkeit der betreffenden Individuen und Rassen entweder keine Bedeutung oder einen mehr oder weniger schwächenden, degenerativen Charakter aufweisen. Albinismus, Melanismus und Angorismus stellen auch in dieser Hinsicht gute Beispiele dar.

Nach Untersuchungen, welche mein Schüler F. Dyckerhoff über die korrelativen Beziehungen des Melanismus der Schmetterlinge, speziell von *Agria tau*, angestellt hat, besteht ein leichter und etwas schwankender korrelativer Zusammenhang mit gewissen Varianten der Schuppenform. Dagegen zeigen bei den Melanisten die Cuticulargebilde der Antennen und Palpen, die Größe und Pigmentierung der Augen und unerwarteterweise auch die Intensität und Geschwindigkeit, mit der sich die Melanose, d. h. die an der Luft stattfindende bekannte Schwärzung des Puppenblutes, kein von der normalen Form abweichendes Verhalten.

Was nun die entwicklungsgeschichtliche Natur dieser **ubiquitären** Merkmale anbelangt, so ist aus der Tatsache, daß sie im Rahmen sehr verschiedener Artbilder zur Entfaltung kommen können, nicht nur der Schluß zu ziehen, daß die ihnen zugrunde liegenden Eigenschaften oder Funktionen des Keimplasmas, bildlich gesprochen, seinem spezifischen „Kern“, dem eigentlichen Artplasma, mehr oberflächlich und locker angegliedert sind, sondern auch die weitere Folgerung, daß die Entwicklung dieser Merkmale während der Ontogenese sich verhältnismäßig unabhängig von dem den generellen und speziellen Merkmalen zugrunde liegenden Entwicklungsmechanismus abspielt und daß sie also relativ einfach oder wenigstens in hohem Maße autonom sein muß.

Tatsächlich läßt sich ja schon jetzt durch phänogetische Untersuchungen für einen großen Teil dieser Merkmale die relativ einfache Verursachung und autonome Entwicklung nachweisen, ja, es scheinen sich die entwicklungsgeschichtlichen Ergebnisse allmählich zu dem Satz zu verdichten, daß, je höher der Grad der Ubiquität eines Merkmals ist, d. h. je weitere systematische Grenzen seiner Verbreitung gesteckt sind, um so einfacher und autonomer seine Entwicklung ist. Man denke einerseits an den im Tierreich nahezu universell verbreiteten totalen Albinismus, der als relativ einfach verursacht und in der Regel auch als nahezu autonom zu bezeichnen ist, andererseits

an die ihm nächstehenden, eine beschränkte Verbreitung aufweisenden Formen des Albinoidismus und partiellen Albinismus, die, wenn auch ihre Ursachengeschichte erst zu einem kleinen Teile klargelegt ist, im wesentlichen auf Unregelmäßigkeiten des Hautwachstums und der Hautdifferenzierung beruhen und daher eine weniger einfache Entwicklung als der echte Albinismus zeigen.

Der Albinoidismus (speziell: extreme Akromelanismus) der Axolotl kommt in erster Linie durch eine geringere Teilungsenergie der korialen Melanophoren und Xanthophoren zustande (Pernitzsch), außerdem sind die helle und dunkle Rasse durch ein verschiedenes Verhalten der pigmentierten Epidermiszellen und der aus ihnen hervorgehenden epidermalen Pigmentzellen unterschieden. Zwischen beiden Entwicklungsfaktoren bestehen normalerweise irgendwelche korrelative Beziehungen, die aber, wie neuerdings mein Schüler W. Schnakenbeck sehr wahrscheinlich machen konnte, durch Kreuzung bis zu einem gewissen Grade gebrochen werden können.

Soweit sich also das Gebiet der ubiquitären Merkmale mit dem der einfach-verursachten deckt, würde sich ohne weiteres ergeben, daß ubiquitäre Rassenmerkmale reine Spaltungsvorgänge zeigen, da dieses ja nach unserer Regel für die einfach-verursachten gilt. Aber auch schon aus dem Begriff der Ubiquität selber ist die reine Spaltung abzuleiten. Es ist oben gesagt worden, daß die den ubiquitären Merkmalen zugrunde liegenden Erbinheiten mehr oberflächlich dem „Kern“ des Keimplasmas angegliedert sein müssen. Im Bastard liegen daher die beiden elterlichen Keimplasmen ihrer Hauptsache nach wie zwei genotypisch gleichwertige Erbmassen nebeneinander, und es wird daher auch der uralte Spaltungsmechanismus, durch den mindestens bei allen cellulär gebauten Organismen gerade im Falle vollkommener oder annähernd vollkommener Homogamie die Chromosomenpaare voneinander getrennt werden, ohne Störung sich vollziehen können, d. h. es wird eine reine Spaltung erfolgen. Bemerkt sei nur, daß für einen regulären Ablauf dieses Prozesses vielleicht gerade das geringe Maß von Verschiedenheit der Keimplasmen, wie es bei einem Zusammentreffen eines ubiquitären, einfach-verursachten Merkmals mit dem Normalzustand gegeben ist, vorteilhaft oder nötig ist, ebenso wie ja die Beobachtungen über Inzucht und Selbstbestäubung darauf hinweisen, daß eine gewisse optimale, wenn auch nur geringfügige Verschiedenheit der Gameten die Lebenskraft der Zygoten begünstigt.

So ergibt sich also zwischen ubiquitär-rassenmäßiger Verbreitung, einfacher Verursachung und reiner Spaltung ein mehrfacher Zusammenhang, eine Vorstellung, die auch in manchen anderen Darstellungen durchklingt, so wenn z. B. der Kliniker Felix Kraus (l. c., S. 95) den Satz aufstellt: „Der Mendelismus trifft mehr oberflächliche Differenzen der Biotypen.“

Das extreme Gegenstück zu den ubiquitären Merkmalen bilden solche Eigenschaften, welche ihrer ganzen Natur nach keine allgemeine Ver-

breitung haben, sondern als **spezifisch-spezialisierte** Merkmale, als Weiterbildungen besonderer Form- und Organisationsverhältnisse erscheinen, aus denen sie im ganzen wohl nicht durch Mutation, sondern, wie es wenigstens in vielen Fällen wahrscheinlich gemacht werden kann, auf G und einer mehr kontinuierlichen stammesgeschichtlichen Entwicklung in engen korrelativen Beziehungen und in harmonischem Einklang mit anderen Eigenschaften entstanden sind. Ferner gilt für diese Klasse von Eigenschaften, daß sie den Charakter von nützlichen, durch Selektion gesichteten und isolierten Anpassungsmerkmalen haben und daß sie also in einer engen Beziehung zur Lebenslage und Lebensfähigkeit der betreffenden Form stehen, z. B. als Art- und Geschlechterkennungszeichen oder als Kampf- und Schutzeinrichtungen. Entwicklungsgeschichtlich betrachtet handelt es sich in der Regel wohl um komplex-verursachte Merkmale. Ich nenne hier als Beispiele nur solche Eigenschaften, über deren Erblichkeitsverhältnisse wenigstens einiges bekannt ist: die spezifische Kopf- und Körperform von Pferd und Esel, die Querstreifung der Zebras, die Schmuckfärbung und Schwanzzeichnung der Fasanen, die Zeichnung der Zahnkarpfen, das Federkleid und der Leierschwanz des Birkhahns.

Hier handelt es sich um ausgesprochene Artmerkmale, deren Anlagen dem Keimplasma fest eingefügt, dauernd „insetiert“ (Roux) sind, und soweit eine relative Fruchtbarkeit der Bastarde einen Einblick in die Erblichkeitsverhältnisse gestattet, treten bei ihnen verwickelte und unübersichtliche Vererbungserscheinungen auf, jedenfalls aber solche, die nicht ohne weiteres als Mendelsche Spaltungen aufgefaßt werden können.

Schon beim Maultier ergeben sich in bezug auf die Erblichkeit merkwürdige Widersprüche. In der ersten Generation zeigen Kopf- und Körperform, die bei den Stammrassen trotz gewisser Schwankungen ein ausgesprochen spezifisches Gepräge aufweisen, entgegen der Uniformitätsregel sehr wechselnde, bald mehr der einen, bald mehr der anderen Stammform angenäherte Verhältnisse¹⁾, wobei allerdings zu bemerken ist, daß über das Verhalten von Geschwistern nichts bekannt zu sein scheint. Im Hinblick auf alle analogen Fälle, in denen es sich um komplexe Formverhältnisse handelt, wäre, namentlich wenn man sich auf den Standpunkt der Polymeriehypothese stellt, bei Rückkreuzung mit der einen Stammform ein noch stärker variables Verhalten der abgeleiteten Bastarde, jedenfalls eine Verwischung des Verhältnisses 1:1 zu erwarten. Aber in einem der ganz wenigen Fälle, in welchen das Produkt einer solchen Rückkreuzung durch Wort und Bild genauer bekanntgeworden ist²⁾, stimmte das Fohlen mit seiner

¹⁾ Vgl. A. Lang, Die experimentelle Vererbungslehre. Jena 1914. S. 801.

²⁾ Fall Waldow von Wahl, s. Lang, S. 809.

F_1 -Mutter im Habitus und ebenso in allen Eigenschaften der Färbung in überraschendster Weise überein. — Bei Zebra-Pferd-Kreuzungen scheint, soweit die Abbildungen Ewarts¹⁾ dies erkennen lassen, die Uniformitätsregel zu versagen, und bei der Rückkreuzung eines männlichen F_1 -Bastards mit mehreren Pferdestuten traten auch bei echten Geschwistern wechselnde Verhältnisse auf²⁾. — Was die Schmuckfärbung und Schwanzfederzeichnung der Fasanen anbelangt, so haben fortgesetzte Rückkreuzung der Bastarde mit der einen Stammform eine zunehmende Annäherung an diese letztere nach dem ungefähren Schema $\frac{3}{4}, \frac{7}{8} \dots$ ergeben, was gegen eine reine Mendelsche Spaltung spricht (Phän., S. 170 ff.). — In bezug auf die Form, das Federkleid und wohl auch die Schwanzform des Birkhahn-Auerhenne-Bastardes läßt sich nur sagen, daß wenigstens die Bastardhähne stark voneinander abweichen [auch hier fehlen allerdings Angaben über die Geschwister]³⁾. — Ob bei den Zahnkarpfen die Ergebnisse der Rückkreuzung einfach als „eine sehr bunte Spaltung“ (E. Baur) gedeutet werden können, dürfte zweifelhaft sein (Phän., S. 170).

Zwischen diesen beiden extremen Gruppen, den ubiquitären und den spezifisch-spezialisierten Merkmalen, steht nun die große Masse von Eigenschaften, die, wie hier nicht im einzelnen ausgeführt werden soll, in allen genannten Punkten (Verbreitung, Entstehung, Grad der Abänderung, Korrelationen, biologischer Wert, entwicklungsgeschichtliche Ursachen) ein wechselndes Verhalten zeigen. Es handelt sich vorzugsweise um Größen-, Form- und Zeichnungsvarianten, welche ebensogut als Rassenkennzeichen wie als fixierte Artmerkmale auftreten und im letzteren Fall auch, wie die spezifisch-spezialisierten Merkmale, den Wert von Anpassungen bzw. konstanten Art- und Geschlechts-erkennungszeichen haben können. Ein Beispiel möge zunächst dies Verhältnis veranschaulichen. In Deutschland kommen drei kleine Regenpfeifer, z. T. an den nämlichen Örtlichkeiten, vor, die trotz großer Ähnlichkeit wohlunterschiedene Arten sind und, soviel bekannt ist, sich nicht miteinander vermischen; der Seeregenpfeifer (*Charadrius alexandrinus* L.), der Sandregenpfeifer (*Ch. hiaticula* L.) und der Flußregenpfeifer (*Ch. dubius* Scop., *fluviatilis* Bechst.⁴⁾). Diese Arten sind durch eine große Anzahl von kleinen Merkmalen verschieden, von denen jedenfalls sehr viele bei anderen Vögeln nur den Wert von gelegentlichen oder lokalfixierten Rassenvarianten haben. Es sind dies kleine Unterschiede in Größe, Gestalt, Schnabelform, Schnabelfarbe, Farbe des Oberkopfes, Ausdehnung der schwarzen Abzeichen an Kopf und Hals, Reinheit des Weiß an der Unterseite, Zeich-

¹⁾ Vgl. Lang, S. 817, Abb. 205 u. 206.

²⁾ Lang, S. 825.

³⁾ Nach Sv. Nilsson u. a. Vgl. Naumann-Hennicke, Naturgeschichte der Vögel Mitteleuropas, VI, S. 104. Selbst die Wirbelzahl ist verschieden.

⁴⁾ Vgl. Naumann-Hennicke, VIII, Taf. 4, Abb. 1; Taf. 6, Abb. 1; Taf. 7, Abb. 1.

nung der äußeren Schwanzfedern, Farbe von Auge, Augenlid und Beinen, Farbe und Form der Eier, Dunenkleid u. a.

Zu dieser mittleren Gruppe gehören auch die von Heribert-Nilsson¹⁾ kürzlich ausführlich besprochenen „großen habituellen Differenzen“, die im allgemeinen als Artmerkmale, aber auch, wenigstens bei Tieren — man denke an die Hunderassen — als Rassenkennzeichen auftreten.

Diese Merkmale, welche ich im Gegensatz zu den ubiquitären und spezifisch-spezialisierten als **speziesbildende** (Darwinsche) bezeichnen will, zeigen nun auch in bezug auf die Erbliehkeitsverhältnisse ein von Fall zu Fall wechselndes Verhalten, und zwar sowohl wenn sie als Rassen- als wenn sie als Artmerkmale auftreten. Speziell gilt dies für Größen- und Habitusunterschiede, die als Rassenmerkmale besonders dann sehr deutlich eine Mendelsche Spaltung zeigen können, wenn extreme Eigenschaftsgrade sich miteinander verbinden, während mittlere Abstufungen allerlei Unregelmäßigkeiten aufzuweisen pflegen²⁾. Soweit es sich um Artunterschiede handelt, treten, wie besonders Baur bei *Antirrhinum* und Wichler bei *Dianthus* gezeigt haben, in F_2 außerordentlich mannigfaltige Verhältnisse auf, die von den genannten Forschern mehr oder weniger bestimmt auf die Wirkung einer sehr großen Anzahl von mendelnden Faktoren zurückgeführt werden. Andererseits ist Heribert-Nilsson bei seinen Weidenbastarden zu dem Ergebnis gekommen, daß die habituellen Artunterschiede durch eine unerwartet geringe Zahl von mendelnden, allerdings stark diffus und pleiotrop wirkenden Faktoren verursacht sein müssen.

Für Tiere liegen bezüglich des erblichen Verhaltens der Habitusunterschiede bei Rassen- und Artkreuzungen weniger bestimmte Angaben vor. Speziell die Geflügelzüchter³⁾ stehen auch heute noch auf dem alten Darwinschen Standpunkt, daß bei Hühnerrassen Form und Habitus auf Grund der kontinuierlichen Variabilität jederzeit je nach der Mode und dem Belieben des Züchters weiter- und zurückgebildet werden kann, ohne daß ein regelmäßiges Herausspalten der stammelterlichen Merkmale zu erwarten ist. Die unübersichtlichen Erbliehkeitsverhältnisse, welche der Habitus, besonders Kopf- und Körperform bei Pferd-Esel-Kreuzungen zeigt, habe ich, da es sich hier um ausgeprägt spezifisch-spezialisierte Merkmale handelt, schon oben erwähnt.

Zu den spesiesbildenden Merkmalen dürfen auch die verschiedenen Typen der Scheckzeichnung oder des partiellen Albinismus gerechnet werden, da sie ja nicht bloß als Rassen-, sondern auch als

¹⁾ Exp. Studien über Variabilität usw. in der Gattung *Salix*. Lunds Un. Årsskr. N. F. Avd. 2, 14, 133. 1918.

²⁾ V. Haecker, Vererbungsgeschichtliche Einzelfragen, IV. Zeitschr. Ind. Abst. 21. 1919.

³⁾ Vgl. mein Referat über die Trübenbachschen Schriften in Zeitschr. Ind. Abst. 20, 160. 1919.

Artmerkmale auftreten können. Es sei in letzterer Hinsicht an den Akromelanismus des nordamerikanischen Schwarzfußiltis, an die weißen „Stiefel“ bei indischen Wildrindern, die Gürtelzeichnung des malaisischen Tapirs, sowie an die veränderliche Scheckzeichnung des Lemur varius erinnert. Bei Säugern ist im Fall von Rassenkreuzungen das erbliche Verhalten bekanntlich sehr wechselnd und richtet sich z. T. nach dem Grade des partiellen Albinismus ¹⁾. Für die Vögel ist auffallenderweise noch wenig Sicheres bekannt. Doch kann auch für diese gesagt werden, daß neben einem sehr variablen Verhalten, wie es z. B. die Scheckung der Hausgans zu zeigen scheint, auch Fälle von strenger Fixierung und reiner Spaltung vorkommen. So fand Staples-Browne ²⁾, daß die mindestens seit 1600 fixierte Zeichnung der Nonnentaube (Grundfarbe weiß; Kopf, erste Schwungfedern, Schwanz und Schwanzdecken schwarz) bei Kreuzung mit der schwarzen Barbtaube in F₂ annähernd rein herausgespalten wird.

Es wurde hier, um nicht zu weitläufig zu werden, nur von der Erblichkeit der speziesbildenden Merkmale gesprochen. Bezüglich ihrer übrigen Kennzeichen sei auf die folgende Tabelle verwiesen.

	I. Ubiquitäre Rassenmerkmale (Beisp.: tot. Albinismus)	II. Speziesbildende Merkmale (Beisp.: die einzelnen Typen des part. Albinismus)	III. Spezifisch-spezialisierte Merkmale (Beisp.: Schmuckfarbe und komplizierte Federzeichnung)
1. Verbreitung	Als virtuelle Potenz insämtlichen Arten einer größeren systematisch. Gruppe vorhanden.	Verbreitung im allgemeinen auf kleinere systematische Gruppen (Familien, Gattungen) beschränkt.	Verbreitung artlich begrenzt.
2. Entstehung	Durch Mutation.	Durch Mutation oder ? kontinuierliche Abänderung.	? Durch kontinuierliche Abänderung.
3. Biologische Bedeutung	Ohne Bedeutung oder degenerativ.	Z. T. adaptativ.	Adaptativ.
4. Korrelative Beziehungen	Keine oder geringe korrelative Bindung.	Vielfach stärkere Bindungen.	Stärkere, vielfach sekund. Korrelat. (sekund. Geschlechtscharaktere!).
5. Entwicklung	Einfach-verursacht.	Verschiedengradig komplex-verurs.	Wohl überwieg. komplex-verursacht.
6. Erbllichkeit	Reine Spaltung.	Von Fall zu Fall wechselndes Verhältnis.	Im allgemeinen kompliziertere, weniger übersichtl. Erblichkeitsverhältnisse.

¹⁾ Einzelfragen IV, S. 149.

²⁾ Proc. Zool. S. Lond. 1908.

Es ist ohne weiteres klar und auch aus der Tabelle zu entnehmen, daß zwischen der Gruppe II und III keine scharfe Grenze besteht. Auch die Gruppe I ist natürlich mit II durch Übergänge verbunden, aber im ganzen hebt sie sich doch aus der Gesamtheit der Merkmale als ein in allen sechs Richtungen gut charakterisierbarer und schärfer abgrenzbarer Block heraus. Man kann sich fragen, ob vielleicht eines der sechs Kennzeichen als ein primärer oder Grundcharakter aufzufassen ist, durch welchen die übrigen mitbedingt sind. Nun haben wir aber gesehen, daß zwischen den verschiedenen Eigentümlichkeiten der einzelnen Merkmalsgruppen sehr mannigfaltige Zusammenhänge bestehen, die keine einfache Kausalkette darstellen, und so werden wir höchstens den Kennzeichen der Ubiquität und der einfachen Verursachung eine etwas höhere Stellung einräumen dürfen.

Die einfache Spaltung, das „Mendeln“, ist auf alle Fälle nicht als ursprünglicher Grundcharakter anzusehen, gleichwohl aber stellt sie das auffälligste Kennzeichen dar, und so können wir auch sagen, daß die ausgesprochen und unzweideutig mendelnden Merkmale innerhalb der Gesamtheit der Eigenschaften der Organismen einen engeren, sich stärker abhebenden Kreis von Merkmalen bilden, eine Vorstellung, in der sich seit de Vries eine ganze Reihe von Forschern namentlich auf dem Gebiet der Konstitutionslehre zusammengefunden haben und welche neuerdings auch bei den Tierzüchtern Aufnahme zu finden scheint.

c) Das Dominanzproblem.

Man kann noch von einer anderen Seite her in den Komplex der bisher besprochenen Zusammenhänge einzudringen versuchen, indem man den Begriff der Dominanz, der ja bekanntlich im Anfang der Mendelforschung sehr stark im Vordergrund des Interesses stand, als Ausgangspunkt der Betrachtung wählt.

Wir können in doppeltem Sinn von einem Dominanzproblem reden. Die erste allgemeinere Frage lautet: In welchen Fällen zeigt überhaupt bei einem Bastard eines der beiden korrespondierenden Merkmale vollkommene Dominanz? Die zweite, mehr spezielle und schon vielfach erörterte Frage geht dahin: Läßt sich auf Grund einer bestimmten Regel vorhersagen, welches von zwei korrespondierenden Merkmalen dominiert und welches recessiv bleibt?

Beide Fragen und damit das ganze Dominanzproblem sind, was bisher im allgemeinen wenig beachtet wurde, entwicklungsgeschichtlicher Natur, und ihre Erörterung bildet ein Kapitel der Phänogenetik.

Was die erste anbelangt, so sind reine Dominanzerscheinungen in ausgeprägter Form namentlich bei Rassenkreuzungen bekannt ge-

worden, während bei Artkreuzungen vielfach typische Fälle einer intermediären oder variabeln (intermediär-oscillierenden) Beschaffenheit der F_1 -Bastarde angetroffen wurden. Doch handelt es sich hier bekanntlich nicht um eine durchgehende Regel: der Fall von *Mirabilis*, das klassische Beispiel des „Zea-Typus“, ferner die Augenfarbe des Menschen und die stark schwankende Dominanz bei einer Reihe von Rassenmerkmalen der Hühner (Davenport) bilden nach der einen Richtung, die reine Dominanz mancher Artmerkmale bei *Helix hortensis* \times *nemoralis*-Kreuzungen (Lang) nach der anderen Richtung hin bemerkenswerte und z. T. allbekannte Ausnahmen. Im großen ganzen wird man aber doch reine Dominanz des einen korrespondierenden Merkmals, also den ausgeprägten Pisum-Typus, besonders bei Rassenkreuzungen finden, und dieses Verhältnis legt die weitere Frage nahe, inwieweit etwa ein engerer Zusammenhang zwischen der Erscheinung der Dominanz und der ebenfalls besonders bei Rassenkreuzungen nachweisbaren typischen und reinen Mendelspaltung besteht.

Schon im Hinblick auf den Zea-Typus läßt sich jedenfalls soviel sagen, daß das ausgesprochene Alternieren zweier Eigenschaftsvarianten (das vollkommene Dominieren der einen) und die reine Spaltung nicht im direkten Verhältnis von Ursache und Wirkung zueinander stehen können. Vielmehr kommen offenbar Dominanz und reine Spaltung deshalb häufig zusammen vor, weil sie beide durch eine dritte, primäre Erscheinung bedingt sind oder wenigstens begünstigt werden, nämlich durch die einfach-verursachte Entwicklung.

Inwieweit einfache Verursachung und reine Spaltung ursächlich zusammenhängen, wurde im vorhergehenden Abschnitt besprochen. Daß auch das phänotypische Verhalten der F_1 -Bastarde, also die Entscheidung, ob sie in bezug auf ein Variantenpaar einseitig oder intermediär sind, mit der entwicklungsgeschichtlichen Natur der variierenden Eigenschaft und ihrer einzelnen Varianten zusammenhängen muß, läßt sich in folgender Weise verstehen.

Gehen wir von dem einfachen und sehr gewöhnlichen Fall aus, daß von den beiden elterlichen Rassen die eine eine einfach-verursachte Eigenschaft zur Entfaltung bringt, während die andere in dieser Hinsicht eine Defektrasse bildet, so wird im Bastard in vielen Fällen schon „die eine Dosis des Gens“ genügen, um gewissermaßen den Stein ins Rollen zu bringen und das vollkommene Dominieren dieses Gens im Phänotypus zu sichern, also rein äußerlich dasselbe zu bewirken, was bei der Vollrasse „zwei Dosen“ hervorrufen. Es kann ja, wie ich dies für die Radiolarienzelle zeigen konnte (Phän., S. 18), schon ein ganz kleiner Anstoß, z. B. ein geringes Plus einer sekretorischen Wirkung genügen, um hochdifferenzierte Formgestaltungen herbeizuführen, die ohne dieses Plus nicht entstanden wären.

Wie oft im übrigen bei einfach-verursachten Eigenschaften wirkliche Dominanz vorkommt und wie oft ein intermediärer Typus ähnlich wie bei *Mirabilis* zustande kommt, wäre noch zu ermitteln, im ganzen scheint aber ersteres häufiger vorzukommen.

Anders liegen die Verhältnisse bei komplex-verursachten Eigenschaften. Schon an und für sich ist es ja einleuchtend, daß ein komplexer Entwicklungsmechanismus leichter durch Einflüsse irgendwelcher Art, also auch durch Kreuzung, gestört wird und daher in unvollständige Endwirkungen ausläuft. Auch wird, um bei dem mechanischen Bild zu bleiben, ein stärkerer Antrieb nötig sein, damit Widerstände und Gegenwirkungen überwunden werden, und es wird also bei Kreuzungen einer Vollrasse und einer Defektrasse die eine „Dosis“ eines positiven Gens, die im Bastard vorhanden ist, häufig nicht genügen, um die positive Eigenschaft durchzusetzen, also Dominanz herbeizuführen. Auch wird es bei solchen Rassenkreuzungen vorkommen, daß von den einzelnen Entwicklungsfaktoren (das Wort Faktor ist hier im Sinne der Entwicklungsgeschichte und nicht in dem der „Faktorenhypothese“ verstanden), welche bei der Entfaltung einer komplex-verursachten Eigenschaft einer Vollrasse normalerweise miteinander fest verbunden sind und harmonisch zusammenwirken, der eine mehr als die anderen durch die Kreuzungen gestört und gehemmt wird und daß also das positive Merkmal der Vollrasse nicht vollständig ausgebildet wird, sondern auf halber Höhe stehen bleibt.

Im speziellen scheinen die erwähnten Befunde beim Axolotl darauf hinzuweisen, daß vorzugsweise regulatorisch wirksame Entwicklungsfaktoren, die wohl erst sekundär, d. h. in späteren Phasen der Stammesgeschichte hinzugetreten sind, bei solchen Kreuzungen gehemmt werden können, was mit der allgemeinen Erfahrung im Einklang steht, daß bei Entwicklungsstörungen allgemeinerer Art in erster Linie die labilsten, in der Artgeschichte zuletzt erworbenen Entwicklungserscheinungen aus dem Gleichgewicht gebracht werden, „also gewissermaßen die Spitzen und äußersten Triebe der Art- und Rassenentwicklung kupiert werden“¹⁾. Bei dem Färbungsunterschiede der dunklen und hellen Rasse spielen ja hauptsächlich zwei Entwicklungsvorgänge eine Rolle, die Vermehrungstätigkeit der koralen Pigmentzellen und die Umwandlung der pigmentierten Epidermiszellen in epidermale Pigmentzellen. Beide Vorgänge stehen aber normalerweise in korrelativen, vermutlich sekundär hergestellten Beziehungen zueinander, die man sich wohl als innersekretorische oder chemotaktische Wirkungen der Epidermis auf die koralen Pigmentzellen zu denken hat (Phän., S.196)²⁾.

¹⁾ Über Gedächtnis, Vererbung und Pluripotenz. Jena 1913, S. 50.

²⁾ Vor ähnliche Fragen ist Herbst beim Feuersalamander geführt worden. Abh. Heidelb. Akad. Wiss., M.-N. Kl. 1919.

Bei ganz jungen heterozygoten Larven sind nun in deutlicher Weise die korrelativen Beziehungen gestört, so daß ein sehr variables, im ganzen aber intermediäres Verhalten zutage tritt (Schnakenbeck), das bei älteren Tieren allerdings wieder vollkommen ausgeglichen zu werden scheint. Hier ist also offenbar die komplex-verursachte Eigenschaft „Pigmentierung“ durch die Kreuzung vorzugsweise nach einer Richtung hin und zwar in bezug auf einen regulatorisch wirksamen Entwicklungsfaktor aus dem Gleichgewicht gebracht worden, so daß, wenigstens während der früheren Entwicklungsstadien, nur eine unvollständige Dominanz erreicht wird.

Bei Artkreuzungen wird es sich im allgemeinen nicht um die Verbindung eines positiven und eines Defektzustandes, sondern um die Konkurrenz mehr oder weniger gleichstarker Entwicklungstendenzen handeln, so daß also im Bastard vielfach eine Interferenz der Wirkungen und daher auch wieder ein intermediärer Zustand zu Stande kommt.

Alles in allem läßt sich also die Behauptung rechtfertigen, daß auch die reine Dominanz mit der einfach-verursachten Entwicklung in einem gewissen ursächlichen Zusammenhang steht, wenn sich auch allerdings die beiden Kreise von Erscheinungen nur teilweise decken.

Was die zweite Frage anbelangt, ob man auf Grund bestimmter Kriterien voraussagen kann, welches von zwei korrespondierenden Merkmalen dominiert, so hat sich die von de Vries, Standfuß u. a. ausgesprochene Annahme, daß im allgemeinen das stammesgeschichtliche ältere Merkmal dominiert, bekanntlich als unzutreffend erwiesen. Dagegen findet man verhältnismäßig häufig, daß die positive Eigenschaftsvariante gegenüber dem Defekt dominiert, oder, wie man sich auch vom Boden der Faktorenhypothese aus ausdrückt, die Anwesenheit eines Faktors über seine Abwesenheit. Der schon oben gegebene Hinweis, daß in der Entwicklung der Organismen unter Umständen eine Dosis eines entwicklungsgeschichtlichen Faktors vollkommen genügen kann, um die nämliche äußere Wirkung hervorzurufen, wie zwei Quanten, gibt jedenfalls die Erklärung für eine große Gruppe von Vorkommnissen, bei denen es sich um vollkommene Dominanz einer progressiven Differenzierung über einen Defekt handelt. Es sei nur an die Variantenpaare: Pigmentierung > Albinismus, Normalhaarigkeit > Seidenhaarigkeit (Angorismus), Behaarung der Blätter > glatte Beschaffenheit erinnert.

In einer zweiten Gruppe von Fällen, in welchen der Defekt über den Normalzustand dominiert, pflegt man vielfach anzunehmen, daß die Defektrasse nur scheinbar eine solche sei, in Wirklichkeit vielmehr eine Plusrasse darstellt, insofern sie einen positiven Hemmungsfaktor

führt, welcher die Entwicklung der normalerweise vorhandenen Eigenschaft hindert. Wenn z. B. beim Huhn schwanzlos über geschwänzt dominiert, so muß man nach Plate annehmen, daß beim sog. Kaulhuhn der „Schwanzfaktor“ durch einen neu hinzugekommenen Hemmungsfaktor, etwa ein neu erworbenes Enzym unwirksam gemacht wird. Es ist klar, daß es sich hier zunächst um eine Hilfhypothese handelt, für welche wirkliche Unterlagen nicht vorhanden sind, und ich glaube, daß wenigstens in einigen der hierher gehörigen Fälle eine andere Annahme näherliegt. Beim schwanzlosen Kaulhuhn liegt der Defekt auf der Linie einer allgemeinen phylogenetischen Rückbildungstendenz, denn wir sehen, daß fast in allen Gruppen der Wirbeltiere mit fortschreitender Differenzierung die Rückbildung der Zahl der Segmente und speziell der Schwanzwirbel Hand in Hand geht. Es wäre also möglich, daß die Defektrasse, bei welcher diese Tendenz in verstärktem Maße vorhanden ist, gerade deshalb über die Vollrasse, welche sie gewissermaßen nur als virtuelle Potenz enthält, bei Bastardierungen prävaliert. So würde es sich auch erklären, warum z. B. bei *Helix* das Fehlen der Bänder über die Bänderung dominiert oder bei Kreuzung des hannoverschen gescheckten Landschweins mit dem Wildschwein der Mangel einer Jugendzeichnung über die Frischlingsstreifung. Wie nämlich schon Eimer zu zeigen versucht hat, stellt der Mangel einer Zeichnung eine phylogenetisch fortgeschrittene Stufe gegenüber der Streifung dar und namentlich bei Wirbeltieren ist dies auch entwicklungsgeschichtlich verständlich. Speziell die primäre Längsstreifung der Wirbeltiere ist, wie ich zu zeigen versucht habe, auf einen bestimmten Wachstumsrhythmus der Haut zurückzuführen, wie er bei niedrigen wasserlebenden Formen ursprünglich Hand in Hand mit der Entwicklung anderer Organsysteme, der Seitenlinien und Seitennerven, sich herausgebildet hat. Mit der Zurückbildung dieser Organe entstand auch in der Haut die Tendenz, von dem komplizierten Wachstumsmodus zu dem einfacheren, ökonomischen Modus des gleichmäßigen (diffusen) Hautwachstums überzugehen und damit war auch die Voraussetzung für den Wegfall der Zeichnung und für Einfarbigkeit gegeben. So hat also die zeichnungslose Defektrasse auf Grund der allgemeinen phylogenetischen Tendenz eine stärkere Entwicklungskraft als die Urrasse, was in der Dominanz der ersteren zum Ausdruck kommt.

Inwieweit diese Annahmen sich wirklich begründen lassen, müssen spezielle phänogenetische Untersuchungen ergeben, wie denn überhaupt das ganze Dominanzproblem ein neues Kapitel bildet, bei dessen Behandlung die entwicklungsgeschichtliche und vererbungsgeschichtliche Forschung Hand in Hand zu gehen hat.

(Aus der Universitätsfrauenklinik und dem Physiologischen Institut Kiel.)

Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen.

1. Mitteilung.

Beobachtungen am menschlichen Blut.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Georg Linzenmeier**,

Assistent der Univ.-Frauenklinik.

(Eingegangen am 5. Februar 1920.)

Der Schwede Fåhræus¹⁾ hat uns 1918 mit der Tatsache bekannt gemacht, daß die roten Blutkörperchen bei verschiedenen Menschen und bei besonderen physiologischen und pathologischen Zuständen verschieden rasch zu Boden sinken. Der Unterschied im Fallen der B. K. im Blute einer normalen Frau und einer schwangeren Frau ist so groß, daß Fåhræus in der Senkungsbeschleunigung der Blutkörperchen ein Schwangerschaftsdiagnostikum erblickte²⁾.

In seinen Untersuchungen über die Ursachen der Instabilität der B. K.-Suspensionen war Fåhræus zu der Erkenntnis gelangt, daß die rasche Senkung der Blutkörperchen in erster Linie Folge einer Hämagglutination ist. Durch Verklumpung der B. K. und größere Aggregatbildungen wird ihre Oberfläche verkleinert und damit aus rein physikalischen Gründen ein rascheres Fallen bedingt.

Bis zu dieser Erkenntnis waren auch schon die alten Hämatologen, wie besonders H. Nasse, Johannes Müller³⁾ und andere gelangt; ihnen war bereits eine vermehrte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in der Schwangerschaft und vor allem bei entzündlichen, fieberhaften Erkrankungen gut bekannt. In neuerer Zeit hat de Haan⁴⁾ ebenfalls eine vermehrte Geldrollenbildung der B. K. als Ursache für die schnelle Sedimentierung des Pferdeblutes angesehen.

¹⁾ Hygiea 1918.

²⁾ Meine klinischen Untersuchungen zu diesem Thema werden im Arch. f. Gynäkol. veröffentlicht.

³⁾ Angaben über die ältere Literatur finden sich in meiner klinischen Arbeit.

⁴⁾ Biochem. Zeitschr. **86**. 1918.

In weiteren Untersuchungen¹⁾, die Fähræus im hiesigen physiologischen Institut unter Leitung Höbers ausgeführt hat, wurde nun festgestellt, daß die nähere Ursache der Agglutination eine starke Entladung der negativ geladenen B. K. ist. Die Blutkörperchen von Graviden werden vom Plasma aus mehr oder weniger entladen, dadurch verlieren sie ihre Suspensionsstabilität, agglutinieren und senken sich als größere Aggregate schnell zu Boden.

Wenn wir die Zustände betrachten, bei denen eine vermehrte Senkungsgeschwindigkeit der B. K. stattfindet, so fällt der Parallelismus auf, der mit der Abderhaldenschen Reaktion besteht; bei sämtlichen Zuständen, in denen Abderhalden mit dem Vorkommen von blutfremden Eiweißkörpern im Blut rechnet, ist die Stabilität der Blutkörperchensuspensionen herabgesetzt. Fähræus vermutet daher, daß „die Plasmahaut, die nach Höber als Träger der Grundladung anzusehen ist, ihre Ladung dadurch verliert, daß die sie aufbauenden Eiweißkörper durch Adsorption irgendwie elektrisch neutralisiert werden.“

Meine eigenen Untersuchungen, die ich ebenfalls am hiesigen physiologischen Institut unter Höber ausgeführt habe, gehen darauf aus, die Konsequenzen aus dieser Hypothese zu ziehen.

Die erste Frage, die ich mir stellte, war daher: Auf welchen Eigenschaften des Plasmas beruht die entladende Wirkung?

Es war naheliegend zu versuchen, die senkungsbeschleunigende Substanz oder mit einem anderen Worte das fragliche „Agglutinin“ auf irgendeine Weise aus dem Plasma zu entfernen. Ich versuchte zunächst, ob dies durch Ausschütteln des Plasmas mit geeigneten Adsorbentien gelingen würde. Wenn die senkungsbeschleunigende Substanz des Plasmas durch Entladung die B. K. agglutiniert, so ist nämlich zu vermuten, daß sie positive Ladung führt, daß sie also durch solche Adsorbentien zu entfernen sein würde, welche auch sonst positiv geladene Bestandteile aufnehmen, während die Behandlung des Plasmas mit Adsorbentien, welche negative Teile adsorbieren, die Blutkörperchensenkung nicht verzögern dürfte.

Zur Orientierung über das relative Adsorptionsvermögen für positive Teilchen wurde in einem Vorversuch eine Reihe von Adsorbentien mit Methylenblaulösung geschüttelt; in dieser ist der basische Bestandteil, das Farbstoffkation, der vornehmlich adsorbierbare Anteil. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Danach sind Kaolin, Bolus und Tierkohle geeignet, positive Teilchen aus einer Lösung wegzusorbieren; Aluminiumhydroxyd, Cerioxyd, Eisenoxyd und Eisenhydroxyd sind dafür mehr oder weniger ungeeignet; Talkum nimmt eine Mittelstellung ein.

¹⁾ Biochem. Zeitschr. 89. 1918.

1 g Adsorbens, 5 ccm Lösung Methylenblau rektifik. n. Ehrlich (Grübler).

Adsorbens	Farbe der Lösung nach dem Schütteln mit Methylenblaulösung	
	0,0025 molar	0,0005 molar
1. Aluminium hydroxyd (E. Merck)	dunkelblau	dunkelblau
2. Cerioxyd (Kahlbaum)	"	"
3. Eisenoxyd (Kahlbaum)	"	"
4. Eisenhydroxyd (Kahlbaum)	"	"
5. Talkum (E. Merck)	"	farblos
6. Kaolin (Kahlbaum)	fast farblos	"
7. Bolus alba (E. Merck)	farblos	"
8. Tierkohle (E. Merck)	"	"

Zu den Versuchen mit Blut benutzte ich Normalfrauenblut. Nabelschnurblut und Schwangerenblut.

Die Untersuchungstechnik war einfach: das Blut wurde durch Venaepunktio entnommen und, um Gerinnung zu vermeiden, mit 5% Natriumcitratlösung im Verhältnis 1:9 vermischt. Die Flüssigkeit wurde 40 Minuten zentrifugiert, das Plasma zur Verwendung abgehoben und die B. K. zweimal mit 0,95% Kochsalzlösung gewaschen. Durch Vorversuche hatte ich festgestellt, daß zwischen Plasma und B. K. die schärfste Grenze auftritt bei einem Mischungsverhältnis von Blutkörperchen zu Plasma wie 1:3 oder 2:3. Bei kleineren B. K.-Mengen ist die Trennungsgrenze verwaschen und nicht mit Exaktheit abzulesen. Die Messungen nahm ich an der Plasmahöhe mit Zirkel und Maßstab nach bestimmten Zeitintervallen vor.

Zur Ausschüttelung wurden 2 ccm Citratplasma mit 0,5 g des Adsorbens in einem Reagenzglas vermischt und 1½ Stunden in einem langsam gehenden Schüttelapparat liegengelassen. Nach Zentrifugierung wurden zu 0,6 ccm Plasma 0,4 ccm (zweimal gewaschene) B. K. hinzugefügt und dann die Blutkörperchensenkungen beobachtet. Wenn nichts besonders erwähnt ist, sind immer die zum Plasma gehörigen B. K. verwendet.

Von sämtlichen angeführten Versuchen sind mindestens zwei angestellt worden.

A. Tierkohle.

1. Normalfrauenblut.		2. Gravidenblut.	
Versuch vom 29. VII. 1919.		Versuch vom 29. VII. 1919.	
a) unverändert	b) geschüttelt	a) unverändert	b) geschüttelt
nach 13 Min. 7 mm	2 mm	nach 10 Min. 13 mm	3 mm
nach 25 Min. 10 mm	3½ mm	nach 20 Min. 17 mm	5 mm
nach 40 Min. 12 mm	4½ mm		

B. Kaolin.

Versuch vom 29. VII. 1919.		Versuch vom 29. VII. 1919.	
nach 10 Min. 7 mm	3 mm	14 mm	5 mm
nach 20 Min. 10 mm	4 mm	15 mm	8 mm
nach 30 Min. 12 mm	6 mm	16 mm	10 mm
nach 2 Std. 16 mm	7 mm	16 mm	12 mm

C. Bolus alba.

Versuch vom 29. VIII. 1919.		Versuch vom 12. IX. 1919.	
nach 20 Min. 10 mm	1 mm	nach 10 Min. 12 mm	2 mm
nach 1 Std. 15 mm	3 mm	nach 20 Min. 14 mm	4 mm
nach 2 Std. 16 mm	5 mm	nach 1 Std. 17 mm	8 mm

D. Talkum.

Versuch vom 10. X. 1919.			Versuch vom 16. X. 1919.		
nach 20 Min. 4 mm	4 mm		nach 10 Min. 16 mm	6 mm	
nach 50 Min. 7 mm	6 mm		nach 25 Min. 17 mm	11 mm	
nach 4 Std. 14 mm	12 mm		nach 40 Min. 18 mm	13 mm	

Aus den Protokollen geht ohne Zweifel hervor, daß durch die Ausschüttelung des Plasmas mit den Adsorbentien für positive Teilchen, Tierkohle, Kaolin und Bolus alba, eine starke Hemmung der B. K. - Senkung hervorgerufen wird, während Talkum nur eine mäßige und wechselnde Wirkung hat. Es ist also das eingetreten, was man nach den Methylenblauausschüttelungen erwarten durfte.

Ganz anders ist der Verlauf bei den Adsorbentien für negative Teilchen.

A. Eisenoxyd.

Versuch vom 2. X. 1919.

	Nach 20 Min.	Nach 40 Min.	Nach 2 Std.	Dieselben Proben nochmal umgeschüttelt		
				Nach 30 Min.	Nach 1 Std.	Nach 5 Std.
0,6 Gravid.-Plasma						
0,4 B. K. (2 mal gew.) . .	5 mm	10 mm	22 mm	12 mm	18 mm	25 mm
0,6 Gravid.-Plasma (mit Eisenchloridgeschüttelt)						
0,4 B. K. (2 mal gew.) . .	12 mm	18 mm	24 mm	11 mm	18 mm	26 mm

B. Eisenhydroxyd.

Versuch vom 20. X. 1919.

a) unverändert	b) mit Eisenhydroxyd geschüttelt
nach 30 Min. 6 mm	7 mm
nach 50 Min. 11 mm	11 mm
nach 1 Std. 50 Min. 18 mm	19 mm

C. Aluminiumhydroxyd.

Versuch vom 4. VIII. 1919.

a) unverändert	b) geschüttelt
nach 10 Min. 6 mm	8 mm
nach 20 Min. 11 mm	14 mm
nach 30 Min. 15 mm	15 mm

D. Cerioxyd.

Versuch vom 12. IX. 19.

	Nach 20 Min.	Nach 35 Min.	Nach 1 Std.	Neu umgeschüttelt		
				Nach 20 Min.	Nach 50 Min.	Nach 2 Std.
0,6 Gravid.-Plasma						
0,4 B. K.	14 mm	16 mm	17 mm	9 mm	12 mm	25 mm
0,6 Gravid.-Plasma (mit Cerioxid gesch.) . .						
0,4 B. K.	10 mm	13 mm	15 mm	8 mm	12 mm	15 mm

Versuch vom 2. X. 19.

a) unverändert	b) geschüttelt
nach 20 Min. 5 mm	11 mm
nach 40 Min. 10 mm	16 mm
nach 2 Std. 22 mm	20 mm

Um übrigens auszuschließen, daß die Schüttelung an sich und das Abfiltrieren des Adsorbens (Tierkohle) das Citratplasma verändert haben könnte, stellte ich Kontrollversuche an, die ergaben, daß Schüttelung von 3 Stunden und Filtrierung das Citratplasma unbeeinflusst ließen.

Es erhellt aus diesen Versuchen, daß die Adsorbentien für negative Teilchen im Gegensatz zu denen für positive Teilchen das Plasma der senkungsbeschleunigenden Substanz nicht berauben; im Gegenteil, es war des öfteren nach dem Schütteln eine vergrößerte Sedimentierungsgeschwindigkeit zu konstatieren, welche aber auffallenderweise nach nochmaligem Umschütteln der Probe bei abermaliger Sedimentierung nicht mehr zu beobachten war. Dies Phänomen bedarf noch der weiteren Aufklärung. Die Adsorptionsversuche unterstützen also die Schlußfolgerung, daß die senkungsbeschleunigende Substanz ein elektropositiver Körper ist.

Dieser Schluß ließ sich auch durch quantitative Messung der Ladung der B. K., die nach Waschen mit Kochsalzlösung einmal in das unveränderte Plasma und einmal in ausgeschütteltes Plasma eingetragen waren, bestätigen. Die Versuche wurden mit dem von Höber¹⁾ beschriebenen Apparat zur Beobachtung der Kataphorese von Zellen ausgeführt. Die Kammer des Apparates wurde mit einer Mischung von isotonischer Rohrzucker- und isotonischer Kochsalzlösung (im Verhältnis 10 : 1) gefüllt, der Mischung verschiedene Konzentrationen von Lanthannitrat zugesetzt und dann eine Spur Blut darin verrührt. Legt man alsdann eine genügend große Spannung an die Enden der Kammer, so kann man unmittelbar darauf im Mikroskop an der Wanderungsrichtung der B. K. erkennen, ob sie negativ oder positiv geladen sind. Das folgende Protokoll belehrt über den Einfluß der Plasmabehandlung mit Kaolin auf die Ladung.

Kataphoreseversuch.

Gravid.-citrat Blut. Gewaschene Blutkörperchen teils zum Kaolin-geschüttelten (1), teils zum unveränderten Citratplasma (2) im Verhältnis 0,4 : 0,6 zugesetzt.

Sedimentierung in 1 : in 30' 3 mm, in 120' 8 mm,
 „ in 2 : in 30' 12 mm, in 120' 16 mm.

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **101**, 607. 1904; **102**, 196. 1904.

Zusatz von $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ zum Plasma	Ladung der Blutkörperchen	
	1. im Koalinplasma	2. im gewöhnlichen Plasma
$\frac{m}{2500}$	negativ	ganz schwach negativ
$\frac{m}{1500}$	negativ	neutral
$\frac{m}{1000}$	vielleicht schwach positiv	positiv
$\frac{m}{750}$	vielleicht schwach positiv	"
$\frac{m}{500}$	schwach positiv	"

Die im Kaolinplasma suspendierten B. K. bedürfen also einer deutlich größeren Konzentration an Lanthanionen zur Entladung, als die im Normalplasma suspendieren; die Blutkörperchen haben also im Kaolinplasma positive Ladungen eingeübt.

Eine ähnlich hemmende Wirkung auf die B. K.-Senkung wie die Ausschüttelung mit negativen Adsorbentien bewirkt auch der Zusatz einer Lecithinemulsion zum Plasma. Es ist danach wahrscheinlich, daß auch das Lecithin seine Wirkung als Adsorbens für positive Teilchen ausübt.

Lecithin.

Versuch vom 23. VII. 1919.

	Nach 10 Min.	Nach 15 Min.	Nach 1 Std. 45 Min.
0,6 Gravid.-Plasma			
0,1 0,95% NaCl			
0,4 B. K.	11 mm	14 mm	18 mm
0,6 Gravid.-Plasma			
0,1 Lecithinemulsion (0,3 Lecithin in Äther gelöst in 20 cm NaCl ein- geträufelt, Äther verdunstet)			
0,4 B. K.	—	1 mm	3 mm

Unter den angeführten Gesichtspunkten ist wohl auch ein Verständnis für die öfter beobachtete Erscheinung zu gewinnen, daß die Sedimentierung der B. K. in isotonischer Kochsalzlösung im allgemeinen langsamer verläuft als im Plasma. Mit diesem Vorgang haben sich neuerdings wieder Berczeller und Stanker¹⁾ sowie de Haan (l. c.) beschäftigt. Ihre Untersuchungen beziehen sich jedoch auf Tierblut; ich werde deshalb erst in meiner zweiten Mitteilung, die sich ebenfalls mit Untersuchungen an Tierblut beschäftigen wird, auf ihre Ergebnisse genauer eingehen.

Hier sei nur hervorgehoben, daß nach de Haan der enorme Unterschied in der Sedimentierungsgeschwindigkeit von Pferde- und Rinder-B. K. im Eigenplasma verschwindet, sobald man die B. K. in Kochsalzlösung aufschwemmt; beide sinken dann gleich langsam. Und Berczeller und Stanker, die mit B. K. von Rind und Schwein arbeiteten, fanden, daß die Senkung der B. K. bei steigenden Zusätzen von Kochsalzlösung mehr und mehr abnimmt, aber von einer bestimmten Plasmaverdünnung ab dieser Abfall sprunghaft wird.

¹⁾ Internat. Zeitschr. f. Physikal.-chem. Biolog. 3, 133. 1917.

In weiteren Versuchen ließ ich die Wärme verschieden lange Zeit auf das Plasma einwirken.

Versuch vom 21. 7. 1919.

0,6 Gravid.-Plasma bis 56° C erhitzt, dazu 0,2 B. K.

Dauer der Hitzeinwirkung	Sedimentierung		
	nach 12 Min.	nach 25 Min.	nach 45 Min.
20 Min.	16 mm	20 mm	20 mm
30 Min.	16 mm	18 mm	21 mm
1½ Std.	11 mm	18 mm	17 mm
3 Std.	8 mm	10 mm	12 mm

Es wird also in der Tat das Plasma durch Wärme inaktiviert, d. h. die Sedimentierung wird durch Erhitzung deutlich verzögert, und zwar um so stärker, je länger die Erwärmung dauert.

Nebenbei sei an dieser Stelle noch bemerkt, daß die Sedimentierung der B. K. durch Abkühlung stark verzögert wird. Das zeigen etwa folgende Protokolle:

Blut einer Schwangeren.

1. Versuch.	In Eis	Bei 20°	Bei 33°
	nach 30 Min. 10 mm	21 mm	26 mm
	nach 1 Std. 17 mm	26 mm	26 mm

2. Versuch.	In Eis	Bei 20°
	nach 20 Min. 0	14 mm
	nach 40 Min. 0	20 mm

Verbringen der Probe nach Umschütteln.

In Temp. v. 20°	In Eis
nach 20 Min. 11 mm	1 mm
nach 1 Std. 20 mm	8 mm

Beim 2. Versuch wurde erst nach Abkühlung des Proberöhrchens das Blut eingefüllt und in Eis gestellt; nach 40 Min. war noch keine Spur von Senkung zu beobachten. Kam die Probe in Zimmertemp. von 20°, begann sofort eine intensive Senkung der B. K.

Ähnliche Beobachtungen über Temperatureinflüsse haben Fähræus und de Haan gemacht.

Durch diese Beobachtungen über den Einfluß erhöhter Temperatur wird unsere Aufmerksamkeit speziell auf die Eiweißkörper als mutmaßliche Agglutinine hingelenkt, und auch die folgenden Versuche können vielleicht als eine Stütze dieser Vermutung angesehen werden.

Während ich bisher nur Zitratblut verwendet hatte, machte ich nunmehr Kontrollversuche mit defibriniertem Blut und fand die zunächst überraschende Tatsache, daß die Defibrinierung eine bedeutende Verzögerung der Sedimentierung erzeugt.

Versuch vom 24. X. 1919.

Blut einer Gravida, in der ersten Probe in üblicher Weise mit 5% Natr. citr. Lösung, in der 2. mit Hirudin (0,8 mg auf 5 ccm Blut) versetzt und in der 3. durch Schlagen defibriert.

Serumhöhe	Citratblut	Hirudinblut	Defibriertes Blut
6 mm	nach 25 Min.	nach 20 Min.	nach 340 Min.
12 mm	nach 50 Min.	nach 30 Min.	nach 730 Min.
18 mm	nach 80 Min.	nach 55 Min.	nach 4200 Min.

Der Unterschied zwischen defibriertem Blut und den beiden anderen Proben ist gewaltig.

Die geringe Verzögerung des Citratblutes gegenüber dem Hirudinblut ist wohl durch die Verdünnung mit der Citratlösung bedingt.

Um zunächst auszuschließen, daß das Schlagen des Blutes an sich die Blutveränderung hervorruft, habe ich in einem weiteren Versuch Serum benutzt, das bei einem Aderlaß durch Spontangerinnung gewonnen war. Auch hier trat eine sehr große Verzögerung der Sedimentierung ein. Danach bleiben vor allem zwei Erklärungsmöglichkeiten zu erwägen:

Erstens kann das Fibrinogen selbst die senkungsbeschleunigende Substanz sein, und zweitens kann beim Gerinnen des Blutes das „Agglutinin“ mit entfernt, wegadsorbiert werden.

Für die erste Möglichkeit könnten die Erfahrungen sprechen, daß nach älteren Angaben in allen Zuständen, in denen eine Senkungsbeschleunigung eintritt, also besonders in der Gestation und in fieberhaften Krankheiten, auch eine Hyperinose, d. h. eine Vermehrung des Fibrins und damit natürlich auch des Fibrinogens statthat, andererseits in Blut, das sehr wenig Faserstoff enthält, wie das Nabelschnurblut, auch die Senkungsgeschwindigkeit stark herabgesetzt ist. Der große Unterschied in der Sedimentierungsgeschwindigkeit zwischen Nabelschnurblut und Blut der Gebärenden sei z. B. durch folgendes Beispiel dargetan:

Versuch vom 28. XI. 1919.

Plasmahöhe von	Mutter	Kind
6 mm	nach 10 Min.	nach 195 Min.
12 mm	nach 18 Min.	nach 475 Min.
18 mm	nach 36 Min.	nach 1185 Min.

Dieser enorme Unterschied in der Stabilität steht in einem gewissen Verhältnis zu dem verschiedenen Fibrinogengehalt der beiden Blutarten.

Der Zusammenhang kann aber, wie gesagt, auch so gedeutet werden, daß das aus dem Fibrinogen entstehende Fibrin als Adsorbens auf die sedimentierende Substanz wirkt. Versuche, welche zur Entscheidung zwischen diesen Möglichkeiten beitragen, werden wir demnächst mit-

teilen. Die Frage nach der chemischen Natur der sedimentierenden Substanz bleibt also noch offen.

Ich wende mich nun zu einer Reihe weiterer Versuche, durch Zusätze löslicher Stoffe zum Citratplasma die Sedimentierungsgeschwindigkeit künstlich zu ändern.

Da evtl. die Viscosität des Plasmas für das Fallen der B. K. von größerem Einfluß sein konnte, da vielleicht auch die Klebrigkeit von dem Plasma zugesetzten Substanzen im Sinne der Gruberschen Agglutinationstheorie eine Rolle spielen konnte, wurde die Wirkung des Zusatzes von Gelatine, Agar, Gummi arabicum, isotonisch gemachtem Mundspeichel, Ovarialzysteninhalte und Stärkekleister untersucht.

Alle diese Substanzen haben eine stark beschleunigende Wirkung auf die Senkung der B. K., und zwar nicht nur bei in Plasma, sondern auch bei in NaCl suspendierten gewaschenen B. K. Eine Anzahl von Protokollen soll dies illustrieren.

A. Gelatine.

Versuch vom 12. IX. 1919.

	Nach 10 Min.	Nach 3 Std.
0,6 Blutplasma einer nicht graviden Frau 0,1 10% in NaCl gelöste Gelatine 0,4 B. K.	22 mm	24 mm
0,6 Blutplasma 0,1 0,95% NaCl 0,4 B. K.	0 mm	6 mm
0,6 0,95% NaCl 0,1 10% Gelatine 0,4 B. K.	16 mm	20 mm
0,6 0,95% NaCl 0,4 B. K.	0 mm	4 mm

Versuch vom 7. VIII. 1919.

	Nach 10 Min.	Nach 30 Min.	Nach 3 Std.
0,9 Nabelschnurblut 0,1 0,95% NaCl	0 mm	2 mm	3 mm
0,9 Nabelschnurblut 0,1 5% Gelatine	8 mm	15 mm	22 mm
0,8 Nabelschnurblut 0,2 0,5% Gelatine	4 mm	7 mm	13 mm
0,9 Nabelschnurblut 0,1 0,5% Gelatine	2 mm	4 mm	7 mm

Versuch vom 2. X. 1919.

	Nach 10 Min.	Nach 1 Std.
0,6 Gravid.-Plasma 0,1 0,95% NaCl 0,4 B. K.	8 mm	18 mm
0,6 Gravid.-Plasma 0,1 5% Gelatine 0,4 B. K.	19 mm	25 mm

Es tritt also im Normalfrauenblut, im langsam sedimentierenden Nabelschnurblut, im schnell sedimentierenden Gravidenblut und in einer Suspension der B. K. in Kochsalzlösung eine gleichermaßen starke Senkungsbeschleunigung durch Gelatinezusatz ein; die Beschleunigung ist bis 0,05% noch deutlich.

B. Agar.

Versuch vom 8. IX. 1919.

	Nach 30 Min.	Nach 3 Std.	Nach 6 Std.	Beobachtung im Wasserbad bei 40° C
0,6 Ascitesserum				
0,1 NaCl				
0,4 B. K.	2 mm	5 mm	8 mm	
0,6 Ascitesserum				
0,1 1/2% Agar				
0,4 B. K.	4 mm	19 mm	20 mm	

C. Gummi arabicum.

Versuch vom 14. IX. 1919.

	Nach 10 Min.	Nach 20 Min.	Nach 3 Std.
0,6 Normalplasma			
0,1 0,95% NaCl			
0,4 B. K.	2 mm	4 mm	15 mm
0,6 Normalplasma			
0,1 10% Gummi arabicum			
0,4 B. K.	20 mm	20 mm	20 mm
0,7 0,95% NaCl	0 mm	2 mm	4 mm
0,4 B. K.			
0,6 0,95% NaCl			
0,1 10% Gummi arabicum			
0,5 B. K.	8 mm	13 mm	19 mm

D. Speichel.

Versuch vom 3. IX. 1919.

	Nach 30 Min.	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.
0,6 Gravid.-Plasma			
0,1 0,95% NaCl			
0,4 B. K.	8 mm	13 mm	15 mm
0,6 Gravid.-Plasma			
0,1 Mundspeichel mit NaCl isotonisch gemacht			
0,4 B. K.	12 mm	16 mm	16 mm

E. Ovarialcysteninhalte.

Versuch vom 25. VIII. 1919.

	Nach 30 Min.
0,9 Gravid.-Blut	
0,9 0,95% NaCl	2 mm
0,9 Gravid.-Blut	
0,9 schleimiger Inhalt einer Ovarialcyste	20 mm

Versuch vom 11. IX. 1919.

	Nach 30 Min.	Nach 45 Min.
0,8 0,95% NaCl		
0,4 B. K.	1 mm	2 mm
0,6 0,95% NaCl		
0,2 Cystenininhalt		
0,4 B. K.	14 mm	18 mm

F. Stärkekleister.

Versuch vom 17. IX. 1919.

	Nach 20 Min.	Nach 45 Min.	Nach 1 Std.
0,6 Gravid.-Plasma			
0,1 0,95% NaCl			
0,4 B. K.	7 mm	14 mm	20 mm
0,6 Gravid.-Plasma			
0,1 2,5% Stärkekleister in NaCl			
0,4 B. K.	15 mm	20 mm	21 mm

Außerdem habe ich Zusätze von verschiedenen prozentigen Lösungen bzw. Suspensionen von Dextrin, von Inulin und Cholesterin versucht, dabei aber keine eindeutigen Resultate erhalten.

Wie soll man die senkungsbeschleunigte Wirkung der viskösen Stoffe nun beurteilen? Zunächst würde man ja wohl annehmen, daß derartige Körper, welche die innere Reibung des Suspensionsmittels erhöhen, die Senkung der B. K. verzögern. Aber das Gegenteil tritt ein, und der Grund ist wiederum die verstärkte Agglutination. Schon makroskopisch läßt sich diese nach Zusatz der klebrigen Körper als Krümelbildung feststellen. Es ist also wieder die starke Oberflächenverkleinerung, die die Senkungsbeschleunigung bedingt. Ob dabei aber eine Verklebung der Zellen im Sinne der Gruberschen Hypothese wesentlich ist, ist auf Grund von Kataphoreseversuchen zu bezweifeln. Diese lehren nämlich, daß durch Gelatinezusatz die elektro-negativen B. K. mehr oder weniger entladen werden, wie das folgende Protokoll zeigt:

Vergleich 1. 0,4 Gravid.-B. K. + 0,6 Gravid.-Plasma + 0,1 NaCl mit 2. 0,4 Gravid.-B. K. + 0,6 Gravid.-Plasma + 0,1 5% Gelatine NaCl.

La-Zusatz	Gewönl. Plasma	Gelatineplasma
m/2500	negativ	schwach negativ
m/1500	schwach negativ	neutral
m/1000	neutral	schwach positiv
m/750	neutral	positiv
m/500	positiv	positiv

Worauf die entladende Eigenschaft der Gelatine beruht, bleibt noch zu untersuchen.

Die senkungsbeschleunigende Wirkung klebriger Stoffe war übrigens schon den älteren Hämatologen wie Lehmann, Nasse, Johannes Müller wohlbe-

kant. Auch in neuerer Zeit sind von Brat¹⁾, Biernacki²⁾ u. a. hierher gehörige Beobachtungen veröffentlicht worden.

Sackur³⁾ studierte den Einfluß am hängenden Tropfen; er fand, daß Zusatz von Gelatine zu Blut folgende Veränderungen im Gesichtsfeld hervorruft: Die herum schwimmenden roten B. K. nähern sich einander und legen sich schnell fest zusammen. Indem jedes freischwimmende B. K., sobald es an einen derartigen Komplex von Erythrocyten herangerät, festgehalten wird, häufig sogar direkt herangezogen zu werden scheint, bilden sich teils Geldrollen, teils Schollen, die sich durch gegenseitige Annäherung in einem Bruchteil einer Minute zu einem netzförmigen Gerüste zusammenlegen.

Zu den löslichen Substanzen, durch deren Zusatz zum Blut man die Sedimentierungsgeschwindigkeit der roten B. K. künstlich verändern kann, gehören auch die Narkotica.

Diese wurden in Konzentrationen verwendet, welche nach den Versuchen von Joel⁴⁾ aus dem hiesigen physiologischen Institut die Permeabilität der B. K. für Elektrolyte noch nicht steigern, also sicher nicht Hämolyse hervorrufen. Es wurden in isotonischer NaCl-Lösung gelöst verwendet:

0,9% Amylalkohol, 0,7% Phenylharnstoff, 1,2% Isobutylurethan, 0,05% Acetophenon und 0,23% Heptylalkohol; diese Lösungen wurden dann im Versuch mit Blut auf das 5—10fache verdünnt.

Es stellte sich heraus, daß alle verwendeten Narkotica eine hemmende Wirkung auf das Fallen der K. B. ausüben, wie die folgenden Protokolle zeigen:

Versuch vom 12. IX. 1919.

	Nach 30 Min.	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.
0,5 Gravid.-Plasma			
0,2 0,95% NaCl			
0,3 B. K.	8 mm	14 mm	18 mm
0,5 Gravid.-Plasma			
0,2 0,9% Amylalkohol			
0,3 K. B.	6 mm	10 mm	16 mm

Versuch vom 10. IX. 1919.

	Nach 15 Min.	Nach 30 Min.	Nach 50 Min.
1,0 Gravid.-Plasma			
0,4 0,95% NaCl			
0,4 B. K.	7 mm	18 mm	21 mm
1,0 Gravid.-Plasma			
0,4 0,7% Phenylharnstoff			
0,4 B. K.	3 mm	7 mm	10 mm

¹⁾ Zeitschr. f. klin. Medizin **56**, 380. 1905.

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie **19**, 179. 1894 und Zeitschr. f. klin. Medizin **24**, 460. 1896.

³⁾ Grenzgebiete d. Medizin u. Chirurgie **8**, 188.

⁴⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. **161**. 1915.

Versuch vom 12. IX. 1919

	20'	30'	1 Uhr	3 Uhr
0,5 Gravid.-Plasma				
0,2 0,95% NaCl				
0,3 B. K.	6	8	16	19
0,5 Gravid.-Plasma				
0,2 Isobuthylurethan 1,2%				
0,3 B. K.	3	4	11	16

Von der Natur dieser Wirkung der Narkotica haben wir uns folgendes Bild gemacht:

Als Stoffe von großer Oberflächenaktivität reichern sich die Narkotica an der Blutkörperchenoberfläche an und verdrängen dabei den agglutinierenden Körper. Mit dieser Erklärung steht die Beobachtung in Übereinstimmung, daß sich eine durch Gummi arabicum hervorgerufene Senkungsbeschleunigung durch Narkotica wieder aufheben läßt, z. B.:

Versuch vom 14. IX. 1919.

	Nach 15 Min.	Nach 2½ Std.
0,7 NaCl 0,95%		
0,1 5% Gummi arabicum		
0,4 B. K.	4 mm	25 mm
0,6 0,95% NaCl		
0,1 5% Gummi arabicum		
0,1 0,7% Phenylharnstoff		
0,4 B. K.	2 mm	14 mm

Ich breche an dieser Stelle die Darlegung meiner Versuchsergebnisse vorläufig ab und behalte mir die Fortsetzung in einer 2. Mitteilung vor. Es hat sich nämlich gezeigt, daß sich das Blut mancher Tiere dem Anschein nach wesentlich anders verhält als das Menschenblut; die vorliegende Mitteilung faßt deshalb zunächst bloß unsere Erfahrungen an Menschenblut zusammen.

Zusammenfassung.

1. Die beschleunigte Sedimentierung und verstärkte Hämagglutination im Gravidblut ist abhängig von einer relativen Entladung der negativ geladenen Blutkörperchen durch einen bei der Gravidität im Blutplasma auftretenden, vermutlich positiv geladenen Körper. Dies wird bestätigt durch den Ausfall von Adsorptionsversuchen mit Adsorbentien für positive bzw. negative Teilchen. Nach Ausschüttelung des Plasma mit Tierkohle, Kaolin, Bolus alba und in geringerem Maße mit Talkum, d. h. mit Stoffen, welche vornehmlich positive Teilchen adsorbieren, wird die Suspensionsstabilität des Blutes erhöht und die negative Ladung der B. K. verstärkt, während Aluminiumhydroxyd, Cerioxyd, Eisenhydroxyd, welche vorwiegend negative Teilchen festhalten, die Senkungsgeschwindigkeit nicht verändern (oder vorübergehend vergrößern).

2. Auch durch Erwärmen läßt sich das Plasma derartig verändern (inaktivieren), daß die Senkungsbeschleunigung gehemmt wird.

3. Durch die Gerinnung, also durch die Entfernung des Fibrins aus dem Plasma, wird die Senkungsbeschleunigung aufgehoben. Ob das Fibrinogen selbst der senkungsbeschleunigende Körper ist, oder ob mit der Bildung des Fibrins der fragliche Körper aus dem Plasma mit-entfernt vielleicht adsorbiert wird, muß noch weiter untersucht werden.

4. Klebrige Stoffe, wie Gelatine, Gummi arabicum, Mucin u. a. steigern die Sedimentierungsgeschwindigkeit. Dabei werden die B. K. mehr oder weniger entladen.

5. Narkotica hemmen die B. K.-Senkung, wahrscheinlich dadurch, daß sie die agglutinierende Substanz des Plasmas von der B. K.-Oberfläche verdrängen.

Die Totenstarre des Herzens.

Von
A. Eckstein.

(Aus dem physiologischen Institut Freiburg i. B.)

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Januar 1920.)

Das Problem der Totenstarre des Herzens hat seit einer Reihe von Jahren von den verschiedensten Gesichtspunkten aus eine Bearbeitung erfahren. Zunächst schien es von Bedeutung, festzustellen, ob und wie weit man aus der Form des bei der Sektion beobachteten Herzens Schlüsse hinsichtlich seiner Funktion *intra vitam* ziehen dürfte. In einer in Aschoffs Institut gefertigten neueren Arbeit zeigte Volkhardt²⁾ an Hand eines reichen Kriegsmaterials, daß es nicht berechtigt ist, aus einem bei der Autopsie fest kontrahiertem linken Ventrikel auf einen systolischen Herztod zu schließen. Schon früher hat Rothberger¹⁾ in einer grundlegenden Arbeit an 200 Hundeherzen nachgewiesen, daß der Stillstand des Herzens stets in der Diastole erfolgt. Die daran anschließende postmortale Kontraktion wird dann z. T. durch den im Augenblick des Todes im Gefäßsystem noch vorhandenen positiven Druck hervorgerufen, andererseits durch die Totenstarre ergänzt und fixiert. Er fügte aber auch hinzu, daß die Starrekontraktion sehr schwach ausfallen, oder ganz ausbleiben kann. Als wesentliches und einwandfreies Ergebnis seiner Arbeit scheint mir die durch seine zahlreichen Versuche gestützte Beobachtung zu sein, daß der „bei der Autopsie erhobene Befund sich nicht mit dem Zustand decken müsse, in welchem das Herz seine Tätigkeit eingestellt hat.“

Eine weitere und nicht weniger wichtige Frage, ob etwa nicht sämtliche Teile des Herzens der Starre verfallen, ob wir es also mit einer „partiellen Starre“ zu tun haben, oder ob wir vielleicht mit einer gleichmäßigen, wenn auch nicht völlig ausgeprägten Starre des gesamten Organs, also einer „unvollständigen Starre“ zu rechnen haben, scheint mir bisher noch nicht genügend geklärt zu sein. Dieses

¹⁾ Th. Volkhardt, Über den Eintritt der Totenstarre am menschlichen Herzen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **62**, 473. 1916.

²⁾ C. J. Rothberger, Über die postmortalen Formveränderungen des Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. **99**, 385. 1903.

Problem, das für alle contractilen Elemente eines Organismus und damit überhaupt für das Wesen der Totenstarre an sich von prinzipieller Bedeutung ist, bedarf immer noch bis zu einem gewissen Grade neuer Untersuchungen. Mit ihm steht in engem Zusammenhang die Frage nach dem Überleben der einzelnen Teile, wie sie sich in der „postmortalen Erregbarkeit“ spiegelt. Zur Lösung dieser Frage dürfte das Herz und namentlich das des Kaltblüters ein besonders günstiges Organ sein, da es unter Umständen noch lange automatisch schlägt und so den künstlichen (elektrischen) Reiz ersetzt; andererseits liefert es durch die Höhe seiner Kontraktionen unmittelbar vor dem Absterben, entsprechend dem „Alles- oder Nichts“-Gesetz, einen Maßstab für die Vollkommenheit der postmortalen Kontraktion.

Dazu kommt, daß gerade das Überleben des Herzens schon seit langem aufs genaueste beobachtet wurde. Nach den Untersuchungen Heubels¹⁾ sollen Froschherzen, die totenstarr waren, nach Durchspülung mit Blut wieder pulsieren; danach wäre also nach der Totenstarre eine völlige Restitution noch möglich. Da die Untersuchungen nur auf Inspektion beruhen, so hat man m. E. dabei keinerlei Anhaltspunkte für die Vollkommenheit der Totenstarre. In ähnlichem Sinne sprach auch Brown - Séquard²⁾ den Skelettmuskeln die Eigenschaften der Contractilität während der Starre zu. Es ist ja nun unmöglich, daß ein maximal kontrahierter Muskel zu einer weiteren Kontraktion befähigt sein könnte. Nimmt man daher in diesem Falle eine Starre sämtlicher Muskelfibrillen an, so würde sich diese nur durch eine bisher noch nicht bewiesene partielle Starre der einzelnen Fibrillen erklären lassen.

Auch Hermann³⁾ hält die Ergebnisse Brown - Séquards nicht für überzeugend. Nach seiner Ansicht ist durchaus mit der Möglichkeit zu rechnen, daß einzelne Muskeln in der Erstarrung hinter anderen zurückbleiben. Ebenso hat v. Frey⁴⁾ in seiner „allgemeinen Physiologie der quergestreiften Muskeln“ bei dem Kapitel der Totenstarre darauf hingewiesen, daß es denkbar ist, daß ein Teil der Fasern eines Muskels der Erstarrung überhaupt entgehen und noch Reizbarkeit zeigen zu einer Zeit, in der die übrigen bereits wieder aus der Starre herausgetreten sind.

¹⁾ E. Heubel, Die Wiederbelebung des Herzens nach dem Eintritt vollkommener Herzmuskelstarre. Arch. f. d. ges. Physiol. **45**, 461. 1889.

²⁾ M. Brown - Séquard, Des contractions et des elongations en apparence spontanées des muscles atteints de la rigidité cadavérique. Arch. de physiologie **1**, 675. 1889.

³⁾ Hermann, Die Totenstarre. Handbuch der Physiologie der Bewegungsapparate. I. Teil. S. 140. Leipzig 1879. Verlag F. C. W. Vogel.

⁴⁾ v. Frey, Allgemeine Physiologie, der quergestreiften Muskeln. Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen. Bd. 4. S. 464. Braunschweig 1909. Verlag Vieweg & Sohn.

Die Annahme einer partiellen Starre läßt es auch als wahrscheinlich erscheinen, daß die Totenstarre unter bestimmten Voraussetzungen überhaupt ausbleiben kann, bzw. daß sie so gering wird, daß sie mit den üblichen Methoden nicht mehr zur Beobachtung gelangt. Dieses Phänomen wurde von Nagel¹⁾ schon 1894 am Kaltblüter beobachtet, und zwar zeigte sich bis zum Eintritt der Fäulnis keinerlei Starre. Er machte dabei auf die individuellen großen Schwankungen, namentlich auf den verschiedenen Verlauf der Starre zwischen Sommer- und Winterfröschen aufmerksam. Später hat dann Fletcher²⁾ gezeigt, daß der ausgeschnittene Froschmuskel in einer reinen Sauerstoffatmosphäre keinerlei Starre aufweist. Durch Sauerstoffzufuhr bzw. gesteigerte Oxydation, läßt sich also die Totenstarre verhindern. Winterstein³⁾ kam einige Jahre später zu demselben Ergebnis.

Im Zusammenhang damit steht vielleicht der namentlich von Pathologen betonte Einfluß verschiedener Todesursachen auf den Zeitpunkt des Eintritts der Totenstarre und ihrer Intensität. [Rothberger⁴⁾.]

Mac William⁵⁾ fand trotz des Einflusses der Todesart auf die Entwicklung der Starre keinerlei gesetzmäßige Zusammenhänge. Bei der Bedeutung des Zentralnervensystems auf den Verlauf der Totenstarre [v. Eiselsberg⁶⁾, v. Gendre⁷⁾, Bierfreund⁸⁾, Nagel⁹⁾] drängt sich die Frage auf, ob und wie weit die Starre des Herzens von dieser Seite beeinflußt würde. Eine Lösung dieser Frage schien mir aber mit den gegebenen Mitteln nicht möglich im Gegensatz zum Skelettmuskel, bei dem eine Durchschneidung des peripheren Nerven schon genügt, um die Einwirkung desselben aufzuheben. Vielleicht liegt in der engen Verknüpfung der nervösen und muskulösen Elemente des Herzens eine der Ursachen des verhältnismäßig frühen Einsetzens der Starre, obwohl auch noch andere Einflüsse (starke Tätigkeit bis zum Tode, gesteigerte Disposition der Einwirkung hämotogener Faktoren) hierfür in Betracht zu ziehen sein werden.

¹⁾ Nagel, Experimentelle Untersuchungen über die Totenstarre bei Kaltblütern. Arch. f. d. ges. Physiol. **58**, 279. 1894.

²⁾ W. M. Fletcher, The relation of oxygen to the survival metabolism of muscle. Journ. of physiol. **28**, 474. 1902.

³⁾ Winterstein, Über die physiologische Natur der Totenstarre. Arch. f. d. ges. Physiol. **120**, 236. 1907.

⁴⁾ l. c., S. 414.

⁵⁾ Mac William, Rigor mortis in the heart and the state of the cardiac cavities after death. Journ. of physiol. **27**, 336. 1901.

⁶⁾ v. Eiselsberg, Zur Lehre von der Totenstarre. Arch. f. d. ges. Physiol. **24**, 229. 1881.

⁷⁾ v. Gendre, Über den Einfluß des Nervensystems auf die Totenstarre. Arch. f. d. ges. Physiol. **35**, 195. 1885.

⁸⁾ Bierfreund, Untersuchung über die Totenstarre. Arch. f. d. ges. Physiol. **43**, 195. 1888.

⁹⁾ Nagel, l. c., S. 287.

Trotz der vielseitigen und z. T. grundlegenden Versuche über die Totenstarre des Herzens schienen mir doch noch Lücken auszufüllen zu sein, namentlich in bezug auf die Frage nach der Vollständigkeit derselben und ihr Verhältnis zur postmortalen Erregbarkeit. Dabei fanden sich im Laufe der Versuche noch einige weitere interessante Erscheinungen, die bis zu einem gewissen Grade ein neues Licht auf das Wesen der Totenstarre zu werfen versprechen.

Versuchsordnung.

Als Versuchstiere wählte ich 50 R. esc. beiderlei Geschlechts, sowie einige Bufo. einer. Die Tiere, die sich stets in gutem Ernährungszustande befanden, verarbeitete ich z. T. unmittelbar nach ihrer Gefangensetzung, z. T. nach mehrwöchentlichem Aufenthalt in einem gut gekühlten Keller. Meine Versuche erstreckten sich von Monat August bis November. Wesentlich Unterschiede in ihrem Verhalten konnte ich nicht beobachten. Daß mit individuellen Schwankungen zu rechnen war, konnte man nach den Erfahrungen der anderen Autoren erwarten.

Was die Methodik anbelangt, so versprach ich mir von der namentlich von seiten der pathologischen Anatomen geübten Inspektion, Palpation, bzw. Mensuration, die in einigen Fällen durch Einstechen von Nadeln modifiziert wurden [Strassmann¹⁾, Naumann²⁾, Volkhardt³⁾ u. a.] keinen Erfolg. Auch die manometrische Methode, wie sie von Meirovsky⁴⁾, dann in etwas vervollkommener Weise von Mac William⁵⁾ namentlich aber von Rothberger⁶⁾ verwendet wurde, war für meine Zwecke ungeeignet, da sie es nicht ermöglichte, gleichzeitig mehrere voneinander getrennte Teile des Herzens zu beobachten. Ebenso wenig konnte ich daher auch auf die für andere Fragen sehr zweckmäßige Technik der plethysmographischen Methodik [(A. Mosso und L. Pagliani⁷⁾, Rothberger⁸⁾] zurückgreifen.

Es blieb mir daher gewissermaßen nur die Engelmannsche Suspensionsmethode übrig. Das sofort nach der Dekapitation des Tieres herausgenommene Herz wurde noch schlagend auf einem Korkbrettchen mit zwei Nadeln in der A-V-Grenze festgeheftet. So konnte in bekannter Weise die Tätigkeit des Vorhofs gesondert von derjenigen der Kammer registriert werden. Um die elektrische Erregbarkeit des stillstehenden Herzens untersuchen zu können, verwandte ich statt der Nadeln ein Paar Nadelelektroden, die bis zur Spitze isoliert und mit einem Induktionsapparat verbunden waren. So konnte die Erregbarkeit zu beliebiger Zeit geprüft werden, ohne daß an dem Präparat selbst etwas verändert werden mußte.

¹⁾ Strassman, Die Totenstarre am Herzen. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, N. F., 51. 1889 u. 3. F. 12. Suppl. 1896.

²⁾ E. Naumann, Untersuchungen über den Gang der Totenstarre. Arch. f. d. ges. Physiol. 169, 517. 1917.

³⁾ Volkhardt, l. c., S. 478.

⁴⁾ Meirovsky, Verlauf der Totenstarre an Muskelgruppen verschiedener Erregbarkeit. Arch. f. d. ges. Physiol. 78, 81. 1899.

⁵⁾ Mac William, l. c., S. 336.

⁶⁾ Rothberger, l. c., S. 392.

⁷⁾ A. Mosso und L. Pagliani, Über die postmortalen Formveränderungen des Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. 101, 191. 1904.

⁸⁾ Rothberger, C. Zur Frage der postmortalen Formveränderungen des Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. 103, 402. 1904.

Die primäre Spule des Induktoriums wurde von zwei Akkumulatoren gespeist. Zur Reizung verwandte ich stets etwas überschwellige Reize; bei Nichtbeantwortung der Reize wurde die sekundäre Rolle evtl. bis auf den Abstand 0 von der ersten Spule gebracht. Hatte ich dann immer noch keinen Erfolg, so betrachtete ich die elektrische Erregbarkeit als verschwunden.

Die Präparate untersuchte ich in feuchter Kammer, in Ringerlösung und in 0,6% NaCl-Lösung. Das Kymographion, das mir zur Verfügung stand, war ein Baltzersches, das in 21 $\frac{1}{2}$ Stunde eine Umdrehung vollendete. Von seinem regelmäßigen Gange habe ich mich öfters durch Kontrollversuche überzeugt.

Ergebnisse.

I. Die primäre Dilatation.

Betrachten wir die Tätigkeit eines sofort nach der Dekapitation aus dem Körper geschnittenen und in eine feuchte Kammer gebrachten Herzens, so finden wir eine gleichmäßige Abnahme der Hubhöhen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit einer Ermüdungskurve zeigt und sich so allmählich, bei der Kammer meist innerhalb 1 Stunde, beim Vorhof etwas später der Nulllinie nähert. In vielen Fällen (Abb. 1) zeigt sich dabei ein anfängliches Herabsinken des Nullpunktes, das von anderen Autoren [Brouardel¹⁾, Rothberger²⁾] als „primäre Dilatation“ bezeichnet wurde. Über das Zustandekommen dieser Erscheinung und die daraus etwa sich ergebenden Schlüsse gehen die Ansichten noch auseinander. Rothberger, der der „tonischen Kontraktion“ des Herzens eine große Bedeutung zuspricht und die nicht mehr schlagenden Herzen in „tonisch kontrahierte schlaffe“ und „atonische schlaffe“ einteilt, spricht von der Elastizitätskontraktion, wobei er darunter die bei seinem manometrischen Verfahren zum Vorschein kommenden Unterschiede des elastischen Verhaltens beider Herzarten versteht. Er unterscheidet sie von der „tonischen Kontraktion“, die bei Flüssigkeitsfüllung auch an atonischen Herzen beobachtet wird und bei der die Erhöhung des intrakardialen Druckes als Reiz auf die Herzmuskulatur wirkt. Wir haben hier also im Gegensatz zu der Elastizitätskontraktion mit einem vitalen Vorgang zu rechnen. Da nun aber die Erregbarkeit des Herzens allmählich abnimmt, so muß in demselben Maße auch die tonische Kontraktion verschwinden. Mit einer Abnahme der Intensität der Kontraktion ist aber verbunden eine Dehnung des Herzens durch das Gewicht der anfänglich gehobenen Wassersäule. Diese Dehnung, bezeichnet er als „primäre Dilatation“. „Sie beweist, daß das Herz sich anders verhält, als irgendein elastischer Hohlkörper — und daß es sich hier wirklich um einen vitalen Vorgang handelt.“ Ihre Größe hängt zusammen mit dem Grad der anfänglichen Kontraktion; sie fehlt bei Herzen, welche sich nicht kontrahiert hatten.

¹⁾ Brouardel, Zit. nach Rothberger, l. c., S. 399.

²⁾ Rothberger, l. c., S. 399.

Nagel¹⁾ hat ebenfalls auf diesen Vorgang bei der Totenstarre der Extremitäten hingewiesen. Bei den großen individuellen Schwankungen ist sie nach seiner Ansicht nicht rein physikalisch zu erklären. Bei der Art seiner Versuche fällt eine dem intrakardialen Druck entsprechende Komponente von vornherein weg. Mosso und Pagliani²⁾, die, wie schon erwähnt, herausgeschnittene Herzen plethysmographisch registrierten, um so den Fehler des Überdrucks bei der manometrischen Methode auszuschalten, betrachteten Rothbergers primäre Dilatation als ein reines „Kunsterzeugnis“, das nur durch den Überdruck entstanden sei. Aber auch sie beobachteten bei ihrer Technik in einzelnen Fällen eine Abnahme des Tonus.

Rothberger¹⁾ hat nun als Entgegnung seine Versuche dahin ergänzt, daß er eine Reihe von Herzen ebenfalls plethysmographisch, und zwar unter einem Druck von 0 mm registrierte und kam zu dem Ergebnis, daß die primäre Dilatation einer (vitalen) postmortalen Formveränderung des Herzens entspreche. M. E. hat er trotzdem sogar der rein physikalischen Komponente des Überdrucks eher noch eine zu große Bedeutung zugesprochen, da er auch in seiner 2. Arbeit die schon früher ausgesprochene Ansicht vertritt, daß „in der Leiche die primäre Dilatation ausbleibt“, da sie ja durch das Verhältnis des Überdrucks der gehobenen Wassersäule und der tonischen Kontraktion des Herzens bestimmt wird. Diese Ansicht ist auch in die moderne pathologisch-anatomische Literatur übergegangen, und so erinnert z. B. auch Volkhardt in seiner eingangs erwähnten Arbeit³⁾ an die Schwierigkeiten, die mit ihrer Beobachtung verknüpft sind. Er zitiert einen Satz Rothbergers: „Während in meinen Versuchen die durch die tonische Kontraktion des Herzens gehobene Wassersäule als Überdruck wirkte, welche eine Erweiterung der Herzhöhlen anstrebte, wird in der Leiche das durch die tonische Kontraktion entleerte Blut nicht in demselben Sinne wirken; es wird daher in der Leiche die primäre Dilatation ausbleiben. Der durch den Herztonus bewirkte Kontraktionszustand, welcher in meinen Versuchen durch die primäre Dilatation z. T. wieder rückgängig gemacht wurde, wird sich daher in der Leiche vollständig erhalten können.“ Der Kontraktionszustand wird ja aber nun gar nicht durch die primäre Dilatation aufgehoben, sondern vielmehr in eine solche verwandelt, und zwar durch Vorgänge, die den Herztonus in dieser Weise beeinflussen.

Meine eigenen Versuche zeigten nun ein nur geringes mechanisches Moment, das in der Belastung durch die registrierenden Hebel lag.

1) Nagel, l. c., S. 198.

2) Mosso und Pagliani, l. c., S. 195.

3) Rothberger, Zur Frage der postmortalen Formveränderung. l. c., S. 405.

4) Volkhardt, l. c., S. 476, Anmerkung.

Da meine Hebel sehr leicht und nicht lang waren, so werden wir das Zugmoment nicht sehr hoch veranschlagen dürfen. Aus meinen Kurven geht aber hervor, daß die primäre Dilatation schon am lebhaft schlafenden Herzen auftritt (Abb. 1), daß sie aber



Abb. 1.

in einem gewissen Verhältnis zu der Abnahme der Hubhöhen stand. Wir werden also nicht fehlgehen, wenn wir sie in erster Linie als einen rein vitalen Vorgang betrachten, der in einem Sinken des Tonus der Herzmuskulatur begründet ist. Daher ist auch durchaus zu verstehen, daß in einer Reihe von Fällen die primäre Dilatation vollständig fehlte, obwohl die Herzen fast stets annähernd gleiche Größen zeigten und andererseits die Hebel selbst bei allen Versuchen dieselben blieben. Auch Vorhof und Kammer desselben Herzens wechselten in ihrem Verhalten, so daß ich z. T. nur primäre Dilatation des einen bzw. des anderen beobachten konnte.

Um nun diese Frage weiter zu untersuchen, habe ich bei 10 Herzen isolierte Kammerstreifen beobachtet, und zwar benutzte ich dazu je zwei nebeneinanderliegende 2 mm breite Streifen der vorderen bzw. hinteren Wand der Kammer zwischen Herzspitze und Beginn des Bulbus aortae. Die Stücke, die annähernd gleich lang waren, zeigten folgendes Verhalten:

Unter den 20 Streifen zeigte sich:

- 6 mal primäre Dilatation beider Streifen, dabei 1 mal beide nur schwach, 3 mal beide verschieden stark;
- 3 mal keine primäre Dilatation des vorderen Streifen bei pr. Dil. des hinteren Streifen;
- 1 mal keine primäre Dilatation des hinteren Streifen bei pr. Dil. des vorderen Streifen.

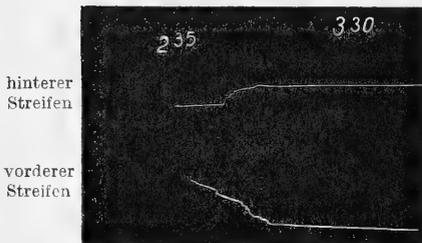


Abb. 2.

Abb. 2 zeigt einen derartigen Versuch, bei dem der vordere Kammerstreifen eine sich über $\frac{1}{2}$ h hinziehende pr. Dilatation zeigt, während der hintere Streifen keine Dilatation und bald beginnende Starre aufweist. Wir sehen hierbei, daß der Tonus zweier in engster Nachbarschaft stehender Muskelstreifen ein verschiedener sein kann!

Ich habe später auch einige Versuche am Säugetierherzen (Meerschweinchen, Hund, Katze und Kaninchen) ausgeführt und kam zu denselben Ergebnissen. So hatte ich z. B. bei der Registrierung der Starre der Papillarmuskeln vom Meerschweinchen je 1 P. M. der rechten

Kammer und 2 der linken Kammer benutzt, wobei ich den dickeren P. M. der linken Kammer noch halbierte. Ich fand dabei die pr. Dil.

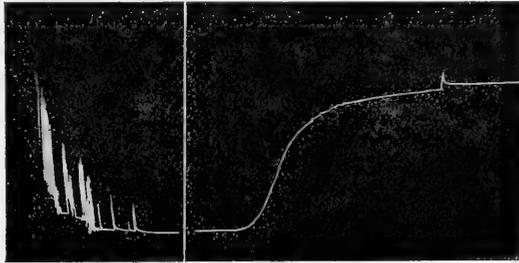
	P. M. l.	Ia	Ib	II	u. P. M. r.
Vers. 52		+	—	+	+
„ 53		+	+	—	+
„ 54		+	—	—	+
„ 55		+	(gering)	—	+
„ 56		+	+	+	+

Da wir auch hier m. E. die Unterschiede nur durch örtliche Verschiedenheiten des Muskeltonus erklären können, so glaube ich mich zu der Annahme berechtigt, daß die primäre Dilatation im wesentlichen eine Funktion des Muskeltonus, also ein vitaler Vorgang ist. Wir sind daher nicht berechtigt, die primäre Dilatation am menschlichen Herzen von vornherein abzulehnen, vielmehr glaube ich, daß eine solche in Analogie zu meinen Ergebnissen anzunehmen ist. Die Ermittlung derselben wird auf Schwierigkeiten stoßen, da sie fast stets in der Agone bzw. unmittelbar nach dem Tode einsetzt, eine Autopsie zu dieser Zeit aber noch nicht möglich sein wird.

II. Der Ablauf der Starre.

Hat das Froschherz seine regelmäßige automatische Tätigkeit eingestellt, so folgt meist eine sich durchschnittlich auf etwa 2 Stunden erstreckende Pause, die manchmal durch kurzdauernde automatische Perioden unterbrochen wird. Sodann beginnt in den meisten Fällen bei Zimmertemperatur die Starre. Ich möchte dabei im wesentlichen 2 Hauptformen unterscheiden, die aber auch teilweise miteinander kombiniert sein können.

Nämlich eine kontinuierliche Starre, die fast ohne Unterbrechung und mit wechselnder Stärke von der Nulllinie asymptotisch ansteigt und ebenso ihr Plateau erreicht. Abb. 3 und 4 sind Beispiele dafür, und zwar zeigt Abb. 3 einen



↓
1h Abb. 3.

sehr steilen Anstieg, der bis nahe an das Maximum der Contractilität reicht und diese auch einige Stunden später erreicht. Abb. 4 bietet als Gegensatz hierzu das Bild eines sehr flachen Anstiegs und einer nur sehr unvollkommenen Totenstarre, namentlich im Verhältnis zu der anfänglichen Kontraktionshöhe. Dieser kontinuierlichen Starre möchte ich eine andere Form, nämlich die des „treppenförmigen Anstiegs der

Starre“ entgegenstellen, die ebenfalls häufig beobachtet werden kann. Wir sehen z. B. in Abb. 5, wie sich von einem bestimmten Zeitpunkt an eine Reihe von Kontraktionen, später auch an einzelne Kontraktionen ein „Kontraktionsrückstand“ bildet, der auf diese Weise das Bild der Treppe hervorruft. Beiden Formen dürfte gemeinsam sein, daß die Starre nicht gleichzeitig alle Muskelfasern des Organs ergreift. Die treppenförmige Form der Starre zeichnet sich m. E. nun aber ferner dadurch aus, daß gewissermaßen in explosiver Weise einzelne Muskelbündel gleichzeitig von der Starre befallen werden. Schon Nagel¹⁾ spricht bei der Extremitätenstarre von dem „treppenförmigen Absatz der ansteigenden Kurven als Ausdruck sukzessiver Zusammenziehungen einzelner ungleichzeitig absterbender Muskelfaserbündel.“ Es drängt sich hier der Vergleich mit dem Alternans des Herzens auf,

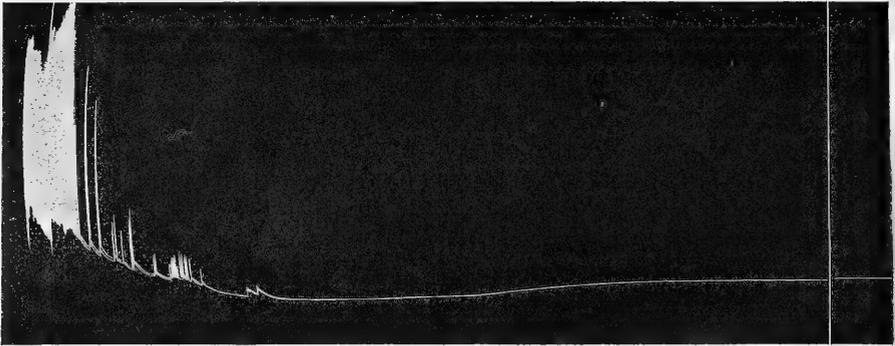


Abb. 4.

6h

der ja auch seit den Untersuchungen von Trendelenburg²⁾ durch das Auftreten von „Partialkontraktionen“ erklärt wird. Andererseits wird man sich darüber klar sein müssen, daß diese Ähnlichkeit nur eine bedingte sein wird, da ja die Ursache für das Zustandekommen der Kontraktion in beiden Fällen eine verschiedene ist. Von besonderem Interesse erscheint ferner der Gedanke, daß der Muskel in einem bestimmten Augenblick zwar noch das Vermögen besitzt, sich zu kontrahieren, dagegen nicht mehr die Kontraktion rückgängig zu machen. Nun wissen wir ja, daß bei der Kontraktion Milchsäure gebildet wird; eine etwaige plötzliche Vermehrung der Konzentration des Säuregehaltes einzelner Muskelbündel wird mit unseren heutigen Anschauungen von der Entstehung der Totenstarre

¹⁾ Nagel, l. c., S. 298.

²⁾ W. Trendelenburg, Über den Wegfall der kompensatorischen Ruhe am spontan schlagenden Froschherzen. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1903, S. 298.

[Fletcher¹⁾, Fürth und Lenk²⁾, Embden³⁾, Herzfeld und Klinger⁴⁾] durchaus im Einklang stehen. Die Kontraktion bildet also in diesem Falle den unmittelbaren Anstoß zur Erstarrung der Fibrillen.

Ich möchte nun die Aufmerksamkeit auf die Frage lenken, ob und wie weit die Starre der einzelnen Herzteile eine zeitlich und ihrer Stärke nach eine verschiedene ist. Die Art meiner Registrierung ließ eine Lösung dieser Frage bis zu einem gewissen Grade erwarten.

Unter 33 Versuchen, bei denen, wie schon beschrieben, Vorhof und Kammer gesondert registriert wurden, erhielt ich folgende Ergebnisse:

Totenstarre von Vorhof und Kammer gleichzeitig	14 mal
Totenstarre der Kammer vor der des Vorhofs	3 „
Totenstarre des Vorhofs vor der Kammer	1 „
Totenstarre der Kammer ohne solche des Vorhofs	12 „

Ferner in 3 Fällen weder Starre der Kammer noch des Vorhofs.

Der Eintritt der Starre der verschiedenen Herzteile zeigt also zeitliche und örtliche Schwankungen. Betrachten wir das Herz als einheitliches Organ, so können wir von einer totalen und partiellen Starre sprechen, die in einigen Fällen sogar völlig fehlen kann.

Es war nun jedenfalls von Wichtig-

¹⁾ Fletcher, The survival respiration of muscle. Journ. of physiol. **23**, 10. 1898/99.

²⁾ Fürth und Lenk, Die Bedeutung von Quellungs- und Entquellungs Vorgängen usw. Biochem. Zeitschr. **33**, 342. 1911.

³⁾ Embden, Über den Chemismus der Säurebildung bei der Muskeltätigkeit. Zentralbl. f. Physiol. **23**, 738. 1914.

⁴⁾ Herzfeld und Klinger, Die Muskelkontraktion. Biochem. Zeitschr. **94**, H. 1 u. 2., S. 1. 1919.



keit, festzustellen, wie weit diesbezügliche Schwankungen innerhalb eines Herzteiles auftreten, um den Fehler der Größen- und Dickenunterschiede der Wände des Vorhofs bzw. Kammer auszuschalten. In der im vorhergehenden Abschnitte beschriebenen Weise habe ich daher nebeneinanderliegende schmale Kammerstreifen des Froschherzens bzw. Papillarmuskeln von Meerschweinchen registriert, ferner einige andere kleine Muskelproben des Herzens eines Meerschweinchen, eines Kaninchens, eines Hundes und die Papillarmuskeln einer Katze. Leider standen mir augenblicklich nicht mehr Säugetierherzen zur Verfügung, doch glaube ich, daß das Übereinstimmen mit den übrigen Ergebnissen zu weiteren Schlüssen berechtigt.

R. esc. f. K. Versuch	Starre bei Streifen		Zimmertemperatur Grad
	a	b	
40	+	+	14
41	—	—	14
42	+	+	16
43	—	—	16
44	—	+	16
45	—	—	16
46	—	+	15
47	—	—	15
48	—	+	15
49	+	—	15
50	—	—	15
51	—	—	14

Meerschweinchen, Tod durch Nackenschlag f. K. Versuch	Papillarmuskel				Zimmertemperatur Grad
	Ia	Ib	II	III	
II 350 g	—	+	+	—	15
III 400 g	—	—	+	+	15
IV 400 g	+	+	+	+	16
V 350 g	+	—	+	+	16
VI 390 g	—	+	+	+	17

Versuch	Muskelstreifen aus				Zimmer- temp. Grad
	R. K.	L. K.	R. V.	L. V.	
Meerschw. I, 260 g Urethan, Ringelr.	+	+	—	+	15
Kaninchen 4000 g. Urethan, f. K.	L. K.	L. K.	Pap. M. l.	Pap. M. r.	16
Hund 6000 g Morph. mur. f. K.	R. K.	L. K.	R. V.	L. V.	15
Katze, 2400 g Chloroform, Äther, f. K.	+	+	+	—	16
	(stark)		(stark)		
	R. Pap. M. a.	R. Pap. M. b.	L. Pap. M. a.	L. Pap. M. b.	
	+	—	+	—	
	(stark)				

Die Versuche erstreckten sich, mit Ausnahme vom Meerschweinchen III, auf eine Zeit von 19—26 Stunden post exitum; bei M. III betrug die Beobachtungszeit nur 17 Stunden. Die Ergebnisse berechtigen, glaube ich, zu dem Schlusse, daß auch bei benachbarten Faserbündeln die Starre nicht immer und nicht gleichmäßig aufzutreten pflegt, daß vielmehr in einzelnen Fällen ein Teil derselben nicht starr wird. Die Totenstarre des Herzens ist daher häufig nur eine partielle.

Naumann¹⁾ hat, mit Rücksicht auf die Quellungstheorie unmittelbar nach dem Tode des Tieres (Säugetiere), gleich schwere Stückchen aus der Muskulatur des Herzens, Zwerchfells, Masseter und Extremitäten geschnitten, wog dieselben und legte sie in 0,9proz. NaCl-Lösung. Nach gewissen Zeitabschnitten wurden sie abgetrocknet und gewogen. Die Gewichtszunahme infolge der Wasseraufnahme wurde dann bestimmt und in Prozente umgerechnet. Da nun die Totenstarre des Herzens schon verhältnismäßig früh einsetzt, so erwartete er auch einen entsprechenden Anstieg der Gewichtskurve. Nach seinen Untersuchungen ergab aber der Quellungsversuch am Herzmuskel „eine ganz eigentümliche Kurve“, da sie in den ersten Stunden die geringste Elevation gegenüber den anderen Kurven zeigte. Aus den zwei der Arbeit beigegebenen Versuchsprotokollen geht hervor, daß bei einem Herzen (Hund) nach 17 Stunden eine Gewichtszunahme von 16,6%, bei einem Herzen (Katze) nach 10 Stunden eine Gewichtszunahme von nur 7,7% beobachtet werden konnte, während die übrige Muskulatur das eine Mal eine solche von 23,6—53,5%, das andere Mal von 37,7—50,4% aufwies. Er ist geneigt, diese Sonderstellung des Herzens auf seinen abweichenden histologischen Bau zurückzuführen.

Nach meiner Ansicht dürfte es sich dabei eher um die verschiedene Disposition der einzelnen Stückchen des Herzens zur Starre handeln, wie sie aus meinen Versuchen einwandfrei zu ersehen ist. Ich halte daher die Naumannsche Versuchstechnik für ungeeignet, diese Frage zu lösen.

Um zu untersuchen, wie weit das den Muskel umgebende Medium die Starre beeinflußt, stellte ich 12 Versuche in feuchter Kammer, 12 Versuche in Ringerlösung, 5 Versuche in alter 0,6proz. NaCl-Lösung, 6 Versuche in frischer 0,6proz. NaCl-Lösung an. Ich konnte dabei keinerlei typische Einwirkung feststellen. In allen Fällen erhielt ich Starre geringeren bzw. stärkeren Grades.

Es mag mir erlaubt sein, an dieser Stelle auch noch gleich die Frage der Lösung der Starre zu streifen. In sämtlichen neueren Arbeiten, aber auch schon von Hermann²⁾, wird die Unabhängigkeit dieses

¹⁾ Naumann l. c., S. 527.

²⁾ Hermann, l. c., S. 140.

Vorgangs von der Fäulnis betont. Ich hatte auch bei meinen Versuchen keinen Anlaß, diese Beobachtungen anzuzweifeln. Da ich mir also von dieser Seite des Problems nur in Bezug auf die Automatie bzw. Erregbarkeit etwaige neue Gesichtspunkte versprach, so werde ich meine diesbezüglichen Erfahrungen in dem betr. Abschnitt mitteilen. Es mag hier nur noch erwähnt sein, daß die hinsichtlich des Eintritts der Starre geschilderten individuellen und lokalen Schwankungen sich auch unabhängig von diesen bei der Lösung derselben zeigten. Die früheste Lösung der Starre, die Rothbergers¹⁾ „sekundärer Dilatation“ entspricht, habe ich am Kaltblüterherzen nach 9 Stunden beobachtet. (Vers. 12 R. esc. ♀, 9. 8. 19. f. K. Z. T. 19°). In einem Fall (Vers. 34, R. esc. ♂, 9. 10. 19. Z. T. 14° Ringerlösung) trat sie nach 82 Stunden noch nicht auf. Diese Zahlen bieten nichts prinzipiell Neues, weisen vielmehr nur auf die großen Schwankungen hin, denen dieser Prozeß unterworfen ist.

III. Die Erregbarkeit während der Starre.

Die Beobachtung am überlebenden Herzen, die seit einer Reihe von Jahren von den verschiedensten Gesichtspunkten aus gemacht wurden, mußten den Gedanken einer Beeinflussung der Totenstarre, in erster Linie durch die Durchspülungsflüssigkeiten, nahelegen, die sich in einer partiellen bzw. totalen Verdrängung derselben äußern würde. Ein total totenstarrtes Herz wäre ja nicht in der Lage, noch stunden- und tagelang automatisch zu schlagen. Eine weitere Komplikation erhielt dieses Problem aber noch durch das Wiederbeleben von Herzen, die längere Zeit völlig stillgestanden hatten. In erster Linie ist hier abgesehen von den eingangs erwähnten Untersuchungen Heubels, der grundlegenden Versuche Kuliabkos²⁾ zu gedenken. Es gelang ihm, Kaninchenherzen, die 24—44 Stunden bei vollständigem Stillstehen im Eisschrank gelegen hatten, durch Durchleitung körperwarmer Lockescher Flüssigkeit wieder zum Schlagen zu bringen. In einer weiteren Arbeit³⁾ berichtet er darüber, daß er Pulsation an einzelnen Teilen des Warmblüterherzens noch nach 5 tägiger Pause erzielen konnte, in einem Falle, bei einem Kaninchen, sogar noch 7 Tage nach dem natürlichen Tode. Er dehnte seine Untersuchungen auf menschliche Herzen aus, die bei Autopsien ihm zur Verfügung gestellt wurden, hatte aber anfänglich nicht den gewünschten Erfolg. Er machte dafür, m. E. nach mit Recht, die inzwischen eingetretene Totenstarre verantwortlich.

¹⁾ Rothberger, Über die postmortalen Formveränderungen, l. c., S. 410.

²⁾ A. Kuliabko, Studien über die Wiederbelebung des Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. **90**, 461. 1902.

³⁾ Derselbe, Weitere Studien über die Wiederbelebung des Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. **97**, 539. 1903.

Bei einem weiteren Versuche (dreimonatiges Kind, das an Pneumonia duplex gestorben war, und das einen Tag später zur Sektion kam), war das Herz ganz weich. Nach Durchspülung mit 39° C warmer Lockescher Flüssigkeit fing das Herz wieder an, über eine Stunde lang regelmäßig zu schlagen. Bei einem menschlichen Herzen, das nun aber ausgesprochene Totenstarre des Ventrikel zeigte, wurden auf diese Weise noch 21 Stunden p. mortem Kontraktionen des Herzohrs (!) hervorgerufen. Er ist daher der Ansicht, daß „zweifellos die Art der Krankheit die den Tod bewirkte, auf das Erhalten der Lebensfähigkeit eines Herzens einen großen Einfluß haben muß, indem sie auch die Zeit des Auftretens der Muskelstarre beeinflusst.“ (S. 559.) Trotzdem kommt er aber zu dem Schlusse, „daß die Leichenstarre durchaus nicht als ein absolutes Hindernis für die Restitution der automatischen Tätigkeit eines Warmblüterherzens angesehen werden kann.“ (S. 561.) Er konnte nämlich an einigen Herzen, die vor Anfang der durch künstlichen Reiz ausgelösten Kontraktion schon kontrahiert waren, eine volle Restitution aller Herzteile erhalten. Über die Intensität der Kontraktionen macht er aber keine Angaben und so glaube ich, daß der vorhin schon erwähnte Einwand, daß wir es dabei nur mit einer partiellen Kontraktion zu tun haben, auch hier zu Recht besteht. Kuliabko stützt seine Behauptung auf die Ergebnisse Heubels¹⁾ am Froschherzen und Mangolds²⁾ am Skelettmuskel. Mangold hat aber damals auch schon die Schwierigkeit dieses Problems betont, denn nach ihm können „völlig totenstarre Muskeln wieder bis zu einem gewissen Grade³⁾ erregbar gemacht werden.“ Er hat sich also durchaus nicht auf den Standpunkt gestellt, daß die beobachtete Totenstarre stets eine totale war. So wies er z. B. auch darauf hin, daß die elektrische Erregbarkeit während der in NaCl-Lösung eintretenden Totenstarre nicht zu verschwinden braucht. 4 Jahre später hat dann auch Winterstein⁴⁾ auf Grund seiner Versuche sich zu der Ansicht bekannt, daß die eingetretene Totenstarre nicht wieder rückgängig gemacht werden kann, daß ein starrer Muskel nicht mehr erregbar ist. Hering⁵⁾ hat später die Versuche Kuliabkos erweitert und bestätigt.

Zur Beobachtung der Erregbarkeit des Herzens während der Totenstarre stehen uns zweierlei Möglichkeiten zur Verfügung, einmal die namentlich beim Kaltblüter manchmal noch lange dauernde, meist

¹⁾ Heubel, l. c., S. 568.

²⁾ E. Mangold, Die postmortale Erregbarkeit quergestreifter Warmblütermuskeln. Arch. f. d. ges. Physiol. **96**, 498. 1903.

³⁾ In der Originalarbeit nicht gesperrt gedruckt.

⁴⁾ Winterstein, l. c., S. 244.

⁵⁾ H. E. Hering, Über die Wirksamkeit der Nerven auf das durch Ringersche Lösung sofort oder mehrere Stunden nach dem Tode wiederbelebte Säugtierherz. Arch. f. d. ges. Physiol. **99**, 245. 1903.

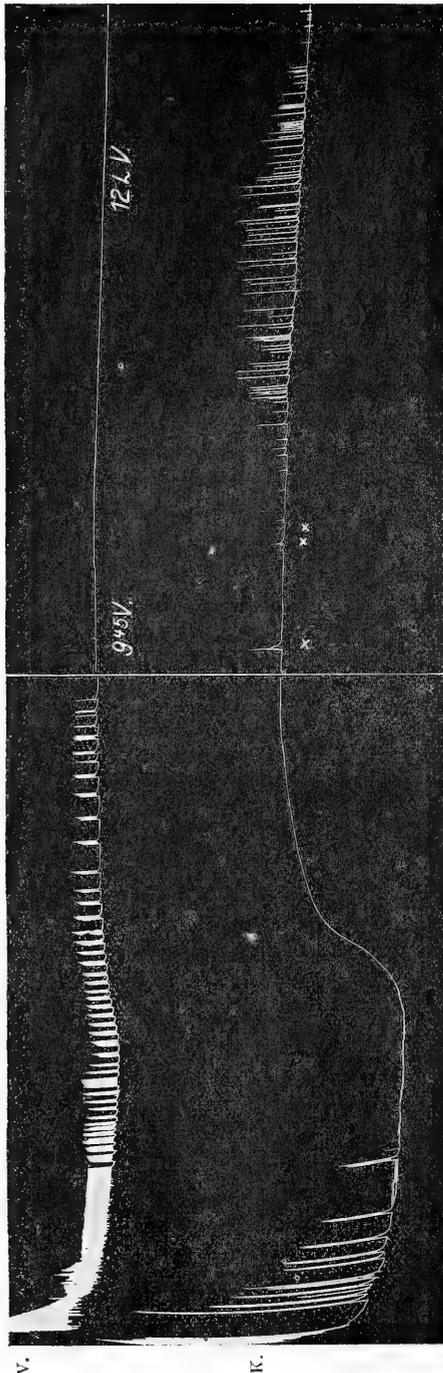


Abb. 6. 14^b × elektr. Reiz. × × Automatie.

periodische Automatie, so-
dann, wie bei allen contracti-
tilen Elementen, die durch
einen elektrischen Reiz aus-
gelöste Kontraktion. Nun
wird man ja zweifellos
mit der Hebelregistrierung
nicht in der Lage sein, den
geringsten Grad der Erreg-
barkeit zu prüfen, die wir
etwa bei der Registrierung
des Aktionsstromes noch
beobachten können. Ist
man doch auch heute
noch davon überzeugt, daß
Aktionsstrom und Kon-
traktion im Muskel zwei
voneinander trennbare Vor-
gänge seien, wobei der
erstere unlösbar mit der
Erregung verknüpft ist.
Auch die neueren Unter-
suchungen Einthoven
und Rademakers¹⁾ ha-
ben trotz der interessanten
Klärung des „Gaskell
Effekts“ diese Hypothese
bis heute meines Wissens
noch nicht für alle Vor-
gänge in den verschiede-
nen contractilen Organen
stürzen können. Trotzdem
versprach ich mir von
der in vielen Beziehungen
schwierigeren elektrokar-
diographischen Registrie-
rung gegenüber meiner
Technik keine großen Vor-

¹⁾ Einthoven und Rade-
maker, Über die angebliche
Stromschwankung in der
Schildkrötenvorkammer usw.
Arch. f. d. ges. Physiol. **166**,
109. 1917.

teile, zumal hier in erster Linie das Problem der Contractilität während bzw. nach der Totenstarre von Interesse erschien. Außerdem war dabei zu bedenken, daß etwaige elektrische Schwankungen während der Starre weniger durch eine Erregung, als vielmehr durch unkontrollierbare celluläre Vorgänge, die durch die Starre selbst bedingt sind, hervorgerufen werden konnten. So habe ich mich auf die schon beschriebene Technik der Hebelregistrierung beschränkt.

A. Automatie während der Starre.

Namentlich bei der treppenförmigen Form des Starreanstiegs zeigen sich häufig einzelne Kontraktionen bzw. Kontraktionsperioden (vgl. Abb. 5). Wir finden bei diesem Versuch dieselbe Erscheinung während der Starreplateaus. Nach 16 Stunden wurde bei dem Präparat die alte Ringerlösung durch frische ersetzt, und wir sehen unmittelbar daran sich anschließend erhebliche Zunahme und Steigerung der automatischen Kontraktionen, wobei ich als besonders wichtig betonen möchte, daß ihre Basis durch das Plateau gebildet wird, das sogar noch eine geringe Erhöhung zeigt. In weiteren Versuchen habe ich durch öfteres Wechseln der Ringerlösung Automatie nach 65 Stunden beobachten können (Vers. 34, R. esc. ♂, Z. T. 14°). Wir haben hier also trotz Erhaltung der Starre eine recht erhebliche „postmortale Erregbarkeit“. In einem Fall (Abb. 6, Vers. 18, R. esc. ♂, 17. 8. 19. Ringerlösung Z. T. 18°) finden wir sogar eine lebhaftere Kammerautomatie im Stadium der Lösung der Starre auftreten. In der (für die Reproduktion gekürzten) Kurve trat sie 18½ Stunden post exitum auf. In einigen dieser Fälle erreicht die sich auf die Starre aufbauende Kontraktion annähernd die Höhe der ursprünglichen Kontraktion (s. Abb. 5), wobei sie durch die Starre selbst ergänzt wird. Diese Erscheinung läßt die Annahme begründet erscheinen, daß die noch erregbaren Teile des Herzens von der Starre noch nicht ergriffen sind. Die Prüfung der elektrischen Erregbarkeit wird uns einen neuen Gesichtspunkt dafür geben. Daß die Automatie zwischen Vorhof und Kammer in den meisten Versuchen eine verschiedene ist, wird durch die schon öfters erwähnten relativen Differenzen des Zustandes der einzelnen Herzteile sich ohne Schwierigkeiten erklären lassen. So hat sich z. B. die Automatie des Vorhofs in dem beschriebenen Versuch 34 nur auf 57 Stunden erstreckt. Gesetzmäßige Zusammenhänge lassen sich dabei nicht finden. Ein ähnliches Verhalten zeigt auch Abb. 6. bei der wir eine periodische Automatie des Vorhofs ohne solche der Kammer, bzw. umgekehrte Verhältnisse finden.

Erwähnt mag hier noch werden, daß ich auch bei den schon beschriebenen Kammerstreifen in einigen Fällen stärkere und sich über mehrere

Stunden erstreckende automatische Kontraktionen beobachten konnte, namentlich nach Zusatz frischer Ringerlösung.

B. Die elektrische Erregbarkeit während der Starre.

Da mit dem Erlöschen der Automatie nicht ohne weiteres auch mit dem Verschwinden der Erregbarkeit zu rechnen ist, so mußten wir in dem künstlichen elektrischen Reize ein Mittel finden, die Frage der postmortalen Erregbarkeit einer erneuten Prüfung zu unterziehen. In allen Fällen hat die auf diese Weise geprüfte Erregbarkeit die Automatie überdauert.

Ich fand nun bei der Anwendung elektrischer Reize eine bemerkenswerte Verschiedenheit der Reaktion. Reizte ich in einigen Fällen das stillstehende Herz während der Starre mit mehreren Reizen, etwa im Abstand $\frac{1}{2}$ "", so erhielt ich Kontraktionen, die wieder ihre Basis erreichten. Es ist dies ja eine Beobachtung, die schon lange von den Versuchen am stillgestellten Herzen her bekannt* ist.

Als ein neues Moment ist dabei nur zu beachten, daß diese Erregbarkeit auch während der Starre, und zwar entsprechend dem im Abschnitt A. beschriebenen Verhalten, auch auf dem Plateau der Starre zu beobachten ist. Die Starre kann also auch hier keine vollständige sein. Auch während der Lösung der Starre ist die Erregbarkeit noch in einzelnen Fällen vorhanden, so z. B. in dem schon beschriebenen Versuche 18, bei Vorhof und Kammer noch 28 Stunden post exitum und $9\frac{1}{2}$ Stunden nach Beginn der Lösung. Was das Verhältnis von Vorhof und Kammer anbelangt, so treffen hier dieselben Voraussetzungen zu, wie bei natürlicher Automatie. (Abschnitt A.)

Wichtig scheint mir, daß in Fällen starker und schnell einsetzender Starre die elektrische Erregbarkeit schon sehr früh verloren geht. Aber auch bei schwacher Starre finden wir unter Umständen nur kurz dauernde Erregbarkeit.

Eine feste Beziehung der Erregbarkeit zur Starre läßt sich nicht ohne weiteres konstruieren, höchstens insofern, als in der Mehrzahl der Fälle die Erregbarkeit bei starker Starre kürzer zu dauern scheint, als in den meisten Fällen mittlere bzw. schwacher Starre. Daß die Erregbarkeit des Herzens, die in unmittelbarer Beziehung zu seiner refraktären Phase steht, leicht beträchtlichen Schwankungen unterliegt, ist ja auch hinlänglich bekannt. Ein Herz aber, dessen Erregbarkeit einmal, z. B. während der Starre, verschwunden ist, zeigt diese auch später nicht mehr, etwa im Stadium der Lösung.

Von weiterem Interesse scheint mir folgende Beobachtung zu sein. In einer Reihe von Fällen löst sich die Einzelkontraktion nicht mehr,

wir erhalten einen Kontraktionsrückstand, wie ich ihn schon bei der treppenförmigen Form des Starreanstiegs beschrieben habe.

Abb. 7 (Vers. 14, Buf. ciner. ♀, 12. 8. 19., Z. T. 19°) zeigt, wie etwa nach $1\frac{1}{4}$ Stunden die Kammerautomatie aufhört. Elektr. Reizung nach weiteren $\frac{3}{4}$ Stunden bzw. 2 Stunden ergibt Kontraktionen, die wieder auf die Nulllinie herabsinken. Nach einer weiteren Stunde sehen wir plötzlich anschließend an 2 Reize, einen partiellen Kontraktionsrückstand auftreten. Bei den nun folgenden Reizen beobachten wir jedesmal eine Wiederholung dieser Erscheinungen, an die stets nur eine geringe Starre anschließt. Man kann also von einem bestimmten Zeitpunkt an, in dem das Herz eine partielle „Starrebereitschaft“ zeigt, durch elektrische Reize die Starre hervorrufen. Diese Starrebereitschaft wird wahrscheinlich gewisse Beziehungen zu dem Auftreten einer Säurevorstufe, des Lactacidogens (Emb-

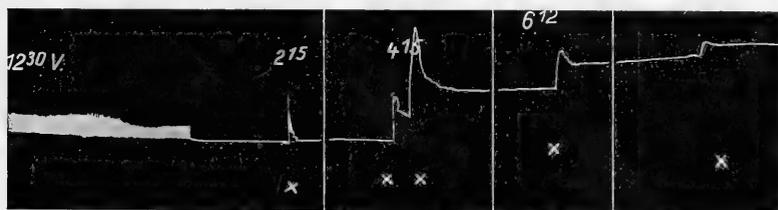


Abb. 7. + elektr. Reiz. 1 h

1 h

2 h

den¹⁾ haben, und es ist nicht von der Hand zu weisen, daß wir auf diese Weise vielleicht in der Lage sind, uns ein Bild jenes Zustandes zu machen.

Er wäre nun noch zu untersuchen, welche Rolle der elektrische Reiz dabei spielt, ob er etwa als Katalysator zu denken ist. Ist doch der Einfluß der Faradisation auf das frühzeitige Eintreten der Totenstarre auch schon von Rothberger²⁾ betont worden.

In Analogie zu der spontan entstehenden treppenförmigen Form des Starreanstiegs (vgl. Abb. 5) glaube ich annehmen zu müssen, daß das Wesentliche dabei die durch den elektrischen Reiz ausgelöste Kontraktion ist, da sich an diese, wie schon beschrieben, die Bildung von Milchsäure heftet. Die Bedeutung derselben für die Entstehung der Starre habe ich ebenfalls schon erwähnt.

Den Grad des Starreanstiegs kann man in einzelnen Fällen ebenfalls willkürlich steigern, wie Abb. 8 (Vers. 4, Buf. ciner. ♀ 5. 8. 19. f. K. Z. Z. 19°) zeigt. Wir sehen dort bei größerer Trommelgeschwindigkeit, daß Vorhof und Kammer nach einer sich über mehrere Minuten erstreck-

¹⁾ Embden, l. c., S. 738.

²⁾ Rothberger, l. c., S. 406.

kenden elektrischen Reizung schon einen erheblichen Grad der Starre zeigen. Weitere gruppenweise Reize verursachen immer noch eine Steigerung der Starre. Der Vorhof löst nach jeder Reizgruppe noch eine stärkere Lösung der Kontraktionen erkennen, doch bleibt auch hier ein gewisser Kontraktionsrückstand übrig. In stärkerem Maße zeigt sich dieser Kontraktionsrückstand bei der Kammer. Abb. 9 (derselbe Versuch, langsame Trommelgeschwindigkeit) zeigt uns nun den Grad der durch die Reizung erzielten Starre, wobei sich die Zeit der Reizungen mit Unterbrechungen auf 7' 40'' belief. Man ist erstaunt, wie schnell und intensiv man den Eintritt der Starre auf diese Weise erzielen kann; dabei bleibt die einmal entstandene Starre bis zu ihrer nach mehreren Stunden auftretenden Lösung weiter bestehen.

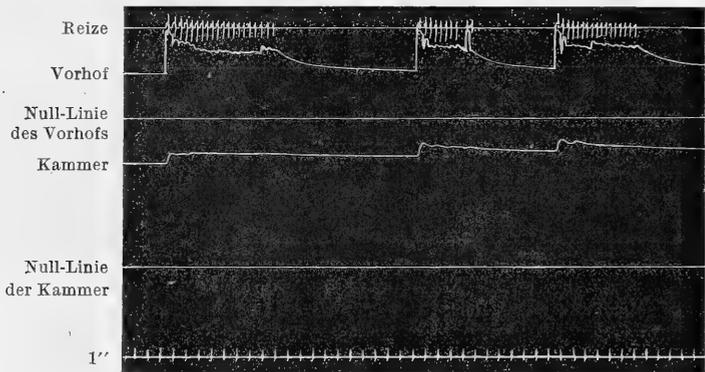


Abb. 8.

Ich glaube zu der Annahme berechtigt zu sein, daß wir hier eine scharfe Trennung der mit der Kontraktion einhergehenden Vorgänge im Muskel vor uns haben. Die Eigenschaft, die Kontraktion wieder rückgängig zu machen, wird für eine bestimmte Zeit, nämlich bis zu der Lösung der Starre, verloren. Der Muskel hat also von einem bestimmten Augenblick an wohl noch die Fähigkeit, sich zu kontrahieren, dagegen nicht mehr, diesen Zustand rückgängig zu machen.

Ob wir diese Verhältnisse auch auf den Skelettmuskel übertragen dürfen, muß dahingestellt bleiben.

Daß die Starrebereitschaft von Vorhof und Kammer eine verschiedene sein kann, wird nach den bereits in den früheren Abschnitten erwähnten individuellen Schwankungen zu erwarten sein. Wir sehen z. B. Abb. 10 (Vers. 24, R. esc, Ö 3. 10. 19., 0,6% NaCl Z. T. 15°) nach 2 Stunden Starrebereitschaft des Vorhofs, der bei elektrischer Reizung augenblicklich in Starre übergeht, während die gleichzeitig und gleich stark gereizte Kammer erst nach weiteren 2 $\frac{1}{2}$ Stunden und dann spontan

mit der Starre beginnt. Umgekehrt sehen wir in Abb. 11 (Vers. 27, R. esc. ♀, 4. 10. 19. 0,6% NaCl Z. T. 15°) nach $2\frac{1}{2}$ Stunden auf elektrische Reizung hin partielle Starre der Kammer auftreten, die nach einer weiteren $\frac{1}{2}$ Stunde spontan zunimmt, während v. der Vorhof während des ganzen Versuchs keine Starre zeigt. Es gibt außerdem auch Fälle, in denen Vorhof und Kammer weder auf elektrischen Reiz, noch spontan innerhalb 24 Stunden irgendwelche Starre zeigen, in denen also beide keine Starrebereitschaft zeigen.

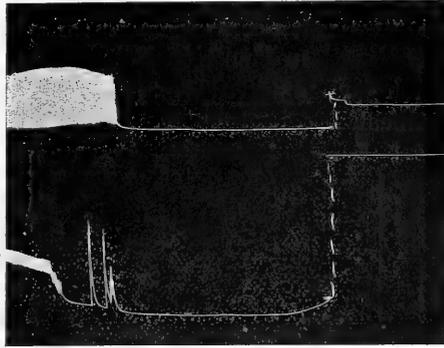


Abb. 9. $\times 4\frac{1}{2}$ elektr. Reiz. (Vgl. Abb. 8.)

Auch diese Versuche auf das Säugetierherz auszudehnen, war mir leider bei dem augenblicklichen Tiermangel nicht möglich. Bei einem

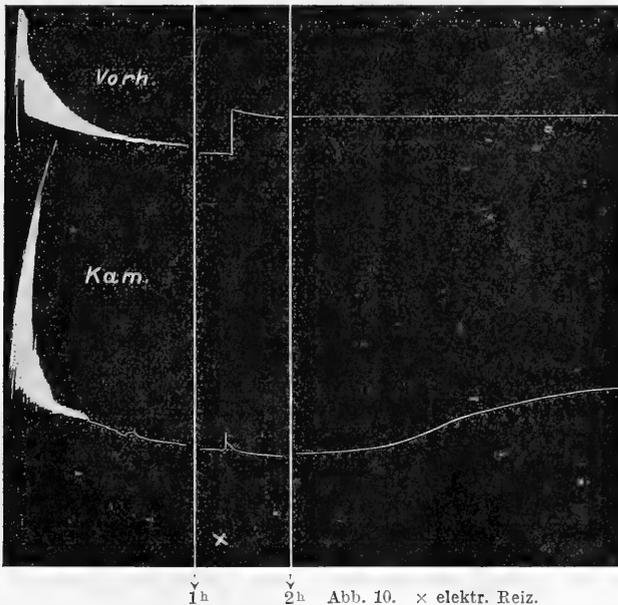


Abb. 10. \times elektr. Reiz.

Hundeherzen erhielt ich in derselben Weise durch elektrische Reizung Steigerung der Starre. Ich glaube daher, daß wir bei der prinzipiellen Ähnlichkeit ohne weiteres die Ergebnisse dieser Versuche auch auf das Säugetierherz übertragen dürfen.

Zusammenfassung.

Die Untersuchungen am Kaltblüterherzen (*R. esc. u. Bufo ciner.*) wurden mit der Engelmannschen Suspensionsmethode ausgeführt. Die Tätigkeit des Vorhofs und der Kammer wurde jeweils gesondert registriert. In einzelnen Fällen wurden Kammerstreifen aus der vorderen und hinteren Wand zwischen Herzspitze und dem Ansatz des Bulbus arter. beobachtet. Die Präparate befanden sich in der feuchten

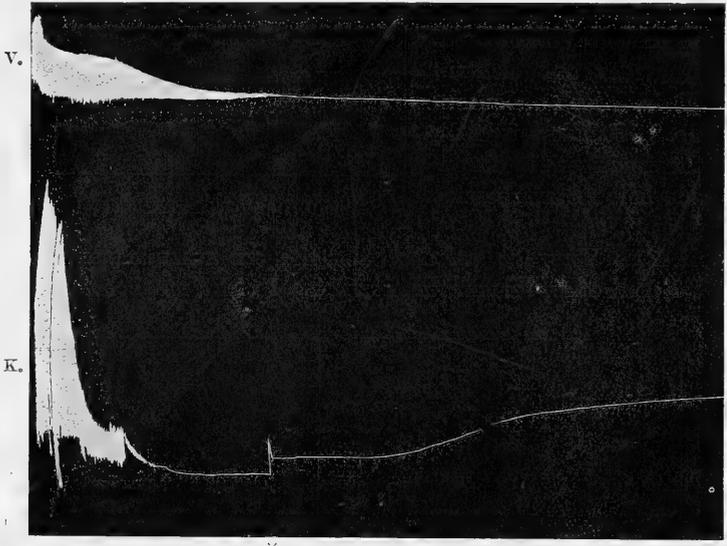


Abb. 11. x elektr. Reiz.

Kammer, Ringerlösung, alter und frischer 0,6proz. NaCl-Lösung. Die Temperaturen schwankten zwischen 14° und 19° .

In ähnlicher Weise wurden auch Herzmuskelstreifen einiger Säugtiere (6 Meerschweinchen, 1 Kaninchen, 1 Hund, 1 Katze) untersucht.

Die primäre Dilatation des Herzens ist ein vitaler Vorgang, der am Kaltblüter- und Säugetierherz in gleicher Weise beobachtet werden kann. In einer Reihe von Fällen fehlt sie. Sie steht mit dem Tonus des Herzens in engem Zusammenhang. Benachbarte Muskelstreifen zeigen oft verschiedenes Verhalten.

Der Anstieg der Starre zeigt zweierlei Formen. Eine kontinuierliche, die asymptotisch von der Nulllinie ansteigt und eine treppenförmige, bei der anschließend an automatische Kontraktionen Kontraktionsrückstände bleiben und so das Bild der Treppe erzeugen.

Der Beginn der Starre zeigt zeitliche Differenzen in bezug auf die einzelnen Herzteile. Man wird daher zu der Annahme einer partiellen

Totenstarre geführt, die sich unter bestimmten Umständen in eine totale Starre umwandeln kann. In einigen Fällen fehlt die Starre völlig. Alle diese Erscheinungen können auch an benachbarten Muskelstreifen eines Herzteiles beobachtet werden.

Automatie fand sich in einigen Versuchen während des Anstiegs, des Plateaus und der Lösung der Starre, ebenso konnten während dieser Phasen Kontraktionen durch elektrischen Reiz ausgelöst werden. Auch diese Erscheinung führt zu der Annahme einer partiellen Starre, besonders in den Fällen, in denen sich die Kontraktionen auf dem Starreplateau aufbauen.

Von einem bestimmten Zeitpunkte an, der „Starrebereitschaft“, kann durch automatische und elektrische Reize die Starre augenblicklich hervorgerufen werden. Der durch die Reize zu Kontraktionen angeregte Muskel verliert die Fähigkeit, sich wieder zu lösen. Der Vorgang dürfte durch die Bildung von Fleischmilchsäure während der Kontraktion zu erklären sein. Voraussetzung hierfür ist das Vorhandensein einer Säurevorstufe, die eine Starrebereitschaft hervorruft. Die Starrebereitschaft von Vorhof und Kammer kann verschieden sein oder auch völlig fehlen. Im letzteren Falle bleibt die Totenstarre aus.

Die Untersuchungen schienen mir besonders deshalb ein weiteres Interesse beanspruchen zu dürfen, da sie mit den gleichzeitig im Institut von Hecht unter Mangolds Leitung am Kaltblütermagen gefundenen Ergebnissen weitgehende Übereinstimmung zeigen.

Herrn Prof. Mangold möchte ich für das Interesse, das er meiner Arbeit entgegengebracht hat, auch an dieser Stelle herzlichst danken.

Über Spontankontraktionen überlebender Arterien.

I. Mitteilung.

Von

Helene Friedmann.

(Aus dem physiolog.-chem. Institut der Universität Budapest).

(Eingegangen am 5. Februar 1920.)

Die einander scheinbar widersprechenden Angaben der Autoren¹⁾, die sich mit obiger Frage beschäftigten, ließen es wünschenswert erscheinen, diesen Widerspruch womöglich zu klären, andererseits auch, durch Variationen einiger Versuchsbedingungen einer künftigen Erklärung dieser Spontanbewegungen den Weg zu ebnen:

Über die Einrichtung meiner Versuche kann ich mich kurz fassen, da sie sich im wesentlichen kaum von der der früheren Autoren unterschied.

Ein Stativ, an dem ein größerer Ring befestigt war, wurde in ein größeres Wasserbad eingestellt; der Ring war mit Tuchstreifen umwickelt und diente zur Aufnahme eines ca. 200 ccm fassenden zylindrischen Glasgefäßes, das, durch den Ring hindurchgeschoben, bis zu $\frac{4}{5}$ seiner Höhe fest im Wasserbad stak. (Dieses wurde mit Hilfe eines Hg-Toluol-Regulators beinahe konstant bei 39° C erhalten.) In das Lumen des Glasgefäßes ragte ein von dessen Boden her eingeschmolzener Glashaken etwa 2 cm hoch empor. Längs der Innenwand des Zylinders führten zwei Glasröhren zum Boden; die eine diente zur Einführung von O₂, durch den die Speiseflüssigkeit durchströmt werden sollte, durch die andere sollte es ermöglicht werden, die Speiseflüssigkeit im Verlaufe eines Versuches abzuheben und durch eine andere zu ersetzen.

An demselben Stativ, das den Ring zur Aufnahme des Zylindergefäßes trug, war ein — durch ein Schraubengewinde vertikal verstellbarer — zweiarmliger Hebel so angebracht, daß dessen Drehpunkt in einer Höhe von einigen Zentimeter über die Mündung des Zylindergefäßes zu stehen kam. An dem einen Arm des Hebels zog der zu untersuchende Arterienstreifen, am anderen die Schale, in die behufs Dehnung der Arterie Gewichte eingelegt wurden. Das Ende dieses Hebelarmes trug den Schreiber, an dem die berußte Papierfläche eines Kymographions vorüberstrich.

Als Speiseflüssigkeit, dessen Temperatur konstant um etwa 0,5° C unter der des Wasserbades blieb, wurde Ringersche Lösung verwendet von der Zusammensetzung: 9,0 g NaCl, 0,24 g CaCl, 0,30 g NaHCO₃, 0,42 g KCl auf 1 L Wasser.

¹⁾ O. B. Meyer, Über rhythmische Spontankontraktionen von Arterien. Zeitschr. f. Biol. **61**, 275. 1913. — Hermann Full, Versuche über die automatischen Bewegungen der Arterien. Ibidem S. 287. — Gustav Günther, Zur Kenntnis der Spontanbewegungen überlebender Arterien. Zeitschr. f. Biol. **65**, 401. 1915.

Ausführung eines typischen Versuches. Es wurde einem eben geschlachteten Pferde die Carotis freipräpariert, dabei jede überflüssige Zerrung, durch die die Muscularis erfahrungsgemäß funktionsuntüchtig werden kann, vermieden. Ein 8—10 cm langes Stück der Carotis wurde an Ort und Stelle herausgeschnitten, ohne vorangehende Wasserspülung (die nach Günthers Erfahrung sehr ungünstig auf den Versuch einwirken soll), in die Ringerlösung eingelegt, nach dem Institut gebracht und bis zur Verwendung im Eisschrank verwahrt.

Zu dem — einige Stunden bis einige Tage später ausgeführten — Versuch wurde aus der Carotis ein ca. 1 cm hohes Stück mit zwei Scheerenschlägen herausgeschnitten, auf eine Glasplatte gelegt, Ringerlösung aufgetropft, die Adventitia wegpräpariert und der so erhaltene Ring der Höhe nach durchschnitten.

An den beiden einander gegenüberliegenden Rändern des so erhaltenen Arterienstreifens, die jeweils die freien Enden der durchschnittenen zirkulären Muskelfasern darstellten, wurden je zwei vergoldete Serres fines eingehakt und je ein Paar derselben mit je einem Seidenfaden zusammengeknüpft. Inzwischen wurden ca. 150 ccm Ringerlösung in das Zylinderglas eingefüllt, der Arterienstreifen eingelegt, mittels des zu einer Schlinge geknüpften unteren Fadens an dem Glashaken befestigt und nun der Zylinder durch den Ring am Stativ in das Wasserbad versenkt. Der herausragende obere Faden wurde 2 cm weit vom Drehpunkt an den einen Hebelarm befestigt, während am anderen Arm (mit dem Schreiber) die Schale ohne eingelegte Gewichte 6 cm weit vom Drehpunkt aufgehängt war. Nachdem der Arterienstreifen oben und unten fixiert war, wurde der ganze Hebel mittels der Schraube so weit gehoben, daß er horizontal stand und durch den Schreiber die Abszisse rund um die ganze Kymographionfläche gezogen. Nun erst begann der eigentliche Versuch. Zur Überwindung des Kontraktionszustandes, in den die Arterie infolge der verschiedenen Manipulationen versetzt wurde, mußte sie erst wieder gedehnt werden. Zu diesem Behufe wurden 20 g in die Schale eingelegt, die in der dreifachen Entfernung wirkend, das Dreifache, d. i. 60 g zählten, worauf sofort die Dehnung des Arterienstreifens begann. Der Schreiber rückte immer tiefer herunter, und erst als die Dehnung vollendet war, wurde der Hebel wieder hochgehoben, so daß er wieder horizontal stand.

Unmittelbar nach vollendeter Dehnung wurde mit der O₂-Durchströmung begonnen und, da nach Günthers Erfahrung der Adrenalin Gehalt der Speiseflüssigkeit es ist, durch den die rythmischen Kontraktionen der Arterienstreifen ausgelöst werden, von einer 0,1 proz. Adrenalinlösung¹⁾ eine bestimmte Menge, meistens 0,07 ccm zugetropt.

¹⁾ Zur Verwendung kam das „Tonogen“ genannte Präparat der hierortigen chemischen Fabrik G. Richter.

Beinahe unmittelbar nach diesem Zusatz erfolgte eine⁵ verschieden starke, jedoch bald, in ca. 10 Minuten, vorübergehende Kontraktion des Arterienstreifens; die Ausbuchtung, die die Kurve an dieser Stelle trägt, besitzt einen steil ansteigenden und einen flacher absteigenden Schenkel. Im allgemeinen habe ich erfahren, was auch von anderen beschrieben wurde, daß die Arterienstreifen auf Adrenalin um so stärker reagieren, je frischer sie sind; an länger als 3—4 Tage lang aufbewahrten ist häufig keine Spur mehr der soeben beschriebenen einmaligen Kontraktion zu sehen.

Eine bis mehrere Stunden nach dem Adrenalinzusatz, resp. der oben beschriebenen vorübergehenden Kontraktion treten in der Regel rhythmische Kontraktionen auf, die in den markantesten Fällen stundenlang andauern können.

Bezüglich des Eintrittes und des Verlaufes dieser rhythmischen Kontraktionen bestand jedoch eine große Mannigfaltigkeit in den Versuchen, deren ich über 100 ausgeführt habe. So treten in seltenen Fällen unmittelbar nach dem Abflauen der oben beschriebenen ersten Kontraktion rhythmische Kontraktionen unter zunehmender tonischer Verkürzung des Streifens auf; eine halbe Stunde später setzen die rhythmischen Bewegungen aus, und es verbleibt nur die tonische Verkürzung. Ein anderes Mal ist der Rhythmus anfangs ein sehr spärlicher; die Kontraktionen treten bloß in Intervallen von 20—30 Minuten auf, werden aber später zunehmend häufiger. Zuweilen gab es anfangs sehr große Ausschläge, die dann allmählich kleiner und kleiner wurden; umgekehrt gab es auch Fälle, in denen ich anfangs bloß eine tonische Verkürzung, und dieser entsprechend eine langsam ansteigende Kurve erhielt, die viel später erst minimale, kaum sichtbare, später zunehmende sekundäre Erhebungen aufwies; der Übergang zu den rhythmischen Bewegungen erfolgte also beinahe unbemerkt.

Von diesen Ausnahmefällen abgesehen, ließen sich in der großen Mehrzahl der glatt verlaufenden Versuche folgende Verlaufstypen am häufigsten beobachten:

1. Die rhythmischen Kontraktionen setzen 1 bis mehrere Stunden nach dem Adrenalinzusatz ganz plötzlich ein, ohne daß es gleichzeitig zu einer tonischen Verkürzung des Streifens käme, so daß die Hauptkurve mit den sekundären Erhebungen eine gerade Fortsetzung des vorangehenden Teiles der Kurve darstellt.

2. Gleichzeitig mit dem Eintritt der rhythmischen Bewegungen erfolgt auch eine tonische Verkürzung des Streifens, so daß die Kurve an dieser Stelle einen mehr oder minder steil einsetzenden, später verflachenden Bogen darstellt, der von sekundären Erhebungen besetzt ist.

3. Den rhythmischen Kontraktionen geht eine langsam zunehmende tonische Kontraktion voraus.

Oben habe ich erwähnt, daß die dem Adrenalinzusatz unmittelbar folgende kurzdauernde einmalige Kontraktion um so stärker ausfällt, je frischer die Arterie ist. Im Gegensatze hierzu konnte ich beinahe regelmäßig beobachten, daß es an der frischen Carotis bloß zu einer zunehmenden tonischen Verkürzung, jedoch zu keinen rhythmischen Kontraktionen kommt; und umgekehrt, an 2—3 Tage alten Carotiden, an denen die erste Adrenalin Kontraktion nur mehr sehr gering ist oder ganz ausbleibt, die schönsten rhythmischen Kontraktionen zur Beobachtung kommen.

Der soeben geschilderte Verlauf der Erscheinungen unterscheidet sich nur wenig von dem durch Günther beschriebenen; wohl aber von dem, der von O. B. Meyer und von Hull beobachtet wurde. Die letztgenannten Autoren erachten die Spontankontraktionen im Wesen als durch O_2 -Mangel bedingt, während Günther und ich sie als Lebensäußerungen der mit O_2 reichlich gespeisten Arterien ansehen. Hull erhielt rhythmische Kontraktionen bloß innerhalb der ersten 20 Stunden nach dem Tode der Tiere, Günther und ich, wie oben erwähnt, noch mehrere Tage später. Nach Adrenalinzusatz erhielt Meyer eine Kontraktion, an die sich die Dauerverkürzung unmittelbar anschloß; hingegen erhielt Günther, wie auch ich, eine einmalige Kontraktion, deren Dauer nur nach Minuten zu berechnen war, und die erst viel später von den tonischen oder rhythmischen Kontraktionen gefolgt war. Die Ursache dieser verschiedenen Ergebnisse liegt in der Verschiedenheit der Versuchsbedingungen:

1. Meyer und auch Hull ließen nicht ständig O_2 durchströmen, wie Günther und ich; 2. in Meyers und auch Hulls Versuchen war die Belastung des Arterienstreifens im eigentlichen Versuch weit geringer (6 resp. 33 g), als während der Dehnung (80 resp. 100 g), während Günther und ich während der ganzen Versuchsdauer die Belastung von 60 g beließen. Ferner wurde dadurch, daß Günther und ich den Hebel nach erfolgter Dehnung bis zur Horizontalstellung emporschraubten, der gedehnte Streifen auch weiterhin durch das 60-g-Gewicht in Spannung erhalten; in Meyers und auch Hulls Versuchen fiel dieses Moment weg, so daß man wohl sagen kann, daß der Arterienstreifen sich im eigentlichen Versuch in einem weit geringeren Spannungszustand befunden hatte.

Um mich dann zu überzeugen, von welchen Folgen die oben geschilderten Unterschiede in der Versuchseinrichtung begleitet sein können, habe ich in einer Reihe von Versuchen keinen O_2 durchströmen lassen. Auch in diesen Versuchen ohne O_2 stellten sich ungefähr 1 Stunde nach dem Adrenalinzusatz rhythmische Kontraktionen ein, die aber sehr

bald schwächer und schwächer wurden; erst als nachträglich O_2 eingeleitet wurde, erfolgte zuerst eine starke tonische Verkürzung, worauf alsbald auch die rhythmischen Kontraktionen wiedereinsetzten.

In anderen Versuchen ließ ich wohl ständig O_2 durchströmen, stellte auch den Hebel nach erfolgter Dehnung horizontal; doch als die gewohnten schönen rhythmischen Kontraktionen bereits seit einiger Zeit in Gang waren, stellte ich den O_2 -Strom ab. Die Kontraktionen begannen hierauf beinahe sofort arhythmisch zu werden, sehr bald wurden die Ausschläge zusehends kleiner, blieben auch ganz weg, und auch die tonische Verkürzung nahm merklich, oft bedeutend ab. Ließ ich wieder O_2 zuströmen, so erfolgte zunächst die auch von anderen beschriebene tonische Verkürzung, der sich bald wieder auch rhythmische Kontraktionen anschlossen.

Es folgt aus diesen Versuchen, daß rhythmische Kontraktionen zwar auch in Abwesenheit von O_2 eintreten können, jedoch lange nicht von der Dauer und Gleichmäßigkeit, wie bei Gegenwart von O_2 ; andererseits, daß schon bestehende rhythmische Kontraktionen im Falle von O_2 -Mangel wieder verschwinden. Also sind die richtigen rhythmischen Kontraktionen keine Erstickungserscheinungen, sondern im Gegenteil auf die Anwesenheit von O_2 direkt angewiesen.

In weiteren Versuchen habe ich bei ständigem O_2 -Zufluß das Horizontalstellen des Hebels nach erfolgter Dehnung unterlassen, also den gedehnten Arterienstreifen nicht angespannt. Auf Zusatz von Adrenalin erhielt ich nun entweder sofort oder bald darauf eine plötzlich eintretende starke Verkürzung, die jedoch nicht, wie in den eingangs erwähnten typischen Versuch, bald vorüberging, sondern sich als eine dauernde tonische Verkürzung erwies. Der Schreiber beschrieb in diesen Fällen einen Bogen, der anfangs steil in die Höhe stieg, und, sich allmählich verflachend, in eine annähernd horizontale Linie überging. Der Bogen war manchmal ganz glatt, ohne eine Spur von sekundären (rhythmischen) Erhebungen; in anderen Fällen waren solche nachweisbar: bald in Form von eben nur sichtbaren feinsten, dichten Zacken, bald in Form von geradezu enorm großen Ausschlägen, wie solche in den typischen Versuchen nie vorkamen.

Während demnach die Arterie im Falle einer gleichmäßigen, auch nach erfolgter Dehnung gleichbleibenden Spannung auf Adrenalinzusatz mit einer rasch vorübergehenden Kontraktion reagiert, und erst Stunden später rhythmische Kontraktionen, evtl. unter gleichzeitiger tonischer Verkürzung, einsetzen, ist im Falle mangelhafter Anspannung des Arterienstreifens der Adrenalinzusatz von einer Kontraktion begleitet, an die sich die tonische Verkürzung, und wohl auch rhythmische Kontraktionen verschiedenster Amplitude unmittelbar anschließen.

Die soeben erörterten Versuchsergebnisse lassen es begreiflich erscheinen, daß die Unterschiede in den Befunden verschiedener Autoren,

sowie auch die verschiedenartige Auslegung der Ergebnisse nur durch die Verschiedenheit der Versuchsbedingungen begründet ist; die Verschiedenheit der Ergebnisse hat also nichts Widersprechendes an sich. Bedenkt man ferner, daß in verschiedenen Versuchen auch desselben Autors die Versuchsbedingungen (Präparation der Carotis, Dehnung des Streifens, Horizontalstellen des Hebels, Temperatur der Speiseflüssigkeit usw.) auch beim besten Willen nie ganz gleichmäßig ausfallen können, ist es begreiflich, daß die Bewegungserscheinungen verschiedene Formen annehmen werden, auch, wenn sie — was bestimmt vorauszusetzen ist — der Natur nach einheitlich sind, und unter idealen gleichmäßigen Versuchsbedingungen auch ganz gleichmäßig ausfallen würden.

Bei der bekannt wichtigen Rolle, die der Zusatz von Traubenzucker zu den sog. physiologischen Lösungen in den Lebensäußerungen überlebender Gewebe und Organe spielt, war es von Interesse zu erfahren, wie sich die Arterienstreifen in zuckerhaltigen Lösungen verhalten. Meine diesbezüglichen Versuche lassen sich in zwei Gruppen teilen: in Gruppe A wurde die vorher in Ringerlösung aufbewahrte Arterie während der Versuche in Tyrodes zuckerhaltiger Lösung gehalten (8,0 g NaCl, 0,2 g KCl, 0,2 g CaCl₂, 1,0 g NaHCO₃, 0,1 g MgCl₂, 0,05 g NaH₂PO₄, 1 g d-Glucose auf 1000 g Wasser). B. Die Ringersche Lösung wurde während eines bereits in Gang befindlichen Versuches mit Traubenzucker versetzt.

A. Aufbewahrung in zuckerfreier Lösung, eigentlicher Versuch in zuckerhaltiger Lösung. Diese Versuche wichen in ihren Ergebnissen von allen früheren, von denen vom Anfang bis zum Ende Ringerlösung verwendet wurde, sehr wesentlich ab. Auch hier wurde, wie in den früheren Versuchen, nach vollendeter Dehnung Adrenalin zugesetzt, doch fiel hier die sofort einsetzende kurz andauernde Kontraktion stärker aus; als nach einiger Zeit, nachdem die erste Reaktion längst abgeklungen war, der Adrenalinzusatz wiederholt wurde, erfolgte gar eine Kontraktion von einer so enormen Stärke, wie sie in den reinen Ringerversuchen nie zur Beobachtung gekommen war. Es hat sich demnach ergeben, daß die Reaktionsfähigkeit der Arterienstreifen gegenüber dem Adrenalin in einer zuckerhaltigen Flüssigkeit in bedeutendem Grade gesteigert ist. Außer man wollte annehmen, daß neben dem Zucker- auch der größere Hydroxyl-Ionengehalt der Tyrodeflüssigkeit an dieser Erscheinung beteiligt ist. Dies soll durch spätere Versuche entschieden werden.

Noch merkwürdiger war es, daß in den Versuchen mit der zuckerhaltigen Lösung von einer andauernden Verkürzung des Streifens und von den rhythmischen Kontraktionen, die ja in der Ringerlösung nach 1 bis mehreren Stunden meistens einzutreten pflegen,

nichts oder nur sehr wenig zu sehen war. Es besteht also die Tatsache, daß diese Bewegungen durch den Zuckerzusatz direkt inhibiert werden. Daß es sich nicht um einen Zufall in dem Sinne handelt, daß in den Zuckerversuchen jedesmal refraktäre Arterienstreifen zur Verwendung gekommen wären, ging aus folgendem Versuche hervor. Nachdem ein derartiger Versuch mit obigem — quoad andauernde Verkürzung und Rhythmus — negativen Erfolge seit Stunden bereits im Gange war, hob ich die zuckerhaltige Lösung vom Streifen ab, und ersetzte sie mit einer vorher entsprechend angewärmten und mit Adrenalin versetzten, zuckerfreien Ringerlösung. Daß hierauf eine sofortige Kontraktion des Arterienstreifens erfolgte, ist selbstverständlich und rührte von dem zugesetzten Adrenalin her; daß jedoch in einem Versuche unmittelbar hierauf, in einem anderen wieder 20 Minuten später eine starke Dauerverkürzung mit einem sehr schönen, gleichmäßigen Rhythmus anhub, ist der nunmehrigen Abwesenheit des Traubenzuckers zuzuschreiben. Die inhibierende Wirkung des Traubenzuckers auf die rhythmischen Kontraktionen läßt sich also nicht bezweifeln.

B. Ich habe mich von dieser interessanten Wirkung des Traubenzuckers auch auf einem anderen Weg überzeugt. Versetzt man in einem Versuch, in dem eine zuckerfreie Lösung verwendet war, und in dem die rhythmischen Kontraktionen sich bereits im schönsten Gang befinden, mit Traubenzucker bis zu einer Konzentration von etwa 0,1%, so stehen die rhythmischen Kontraktionen alsbald still; ein anderes Mal findet vorher noch eine sehr starke Dauerkontraktion statt; in diesem Falle ist das Kurvenstück, das in einem steilen Bogen ansteigt, infolge des noch eine Zeitlang anhaltenden Rhythmus mit sekundären Erhebungen besetzt, die aber bald danach verschwinden.

Bezüglich der inhibierenden Wirkung des Traubenzuckers auf die rhythmischen Kontraktionen besteht ein völliger Einklang zwischen den sub A und B angeführten Versuchen. Nicht so betreffend die tonische Verkürzung. Denn sub A sahen wir, daß die Dauerverkürzung in der zuckerhaltigen Lösung kaum stattfindet, beim Ersatz derselben durch eine zuckerfreie Lösung jedoch alsbald wieder eintritt; sub B sahen wir umgekehrt eine starke Dauerverkürzung eintreten, wenn die bis dahin zuckerfreie Ringerlösung mit Zucker versetzt wurde. Diesen Widerspruch zu klären, bin ich zur Zeit noch nicht in der Lage.

Anhangsweise will ich über das Ergebnis noch nicht abgeschlossener Versuche vorläufig berichten, wonach d-Fruktose und d-Mannose ganz ähnlich wie Traubenzucker wirken, hingegen Galaktose, sowie auch Arabinose und Xylose, ferner Saccharose und Maltose völlig wirkungslos sind.

Diese Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung des Prof. Paul Hári ausgeführt.

Über Spontankontraktionen überlebender Arterien.

II. Mitteilung.

Von
S. Weiss.

(Aus dem physiol.-chem. Institut der Universität Budapest.)

(Eingegangen am 5. Februar 1920.)

Die schon seit einer Reihe von Jahren bekannte Tatsache, daß überlebende Arterienstreifen unter gewissen Versuchsbedingungen rhythmische Spontankontraktionen ausführen, hat in Forscherkreisen begreifliches Interesse erregt, da es sich ja um Bewegungsvorgänge an Gebilden handelt, die einen überaus wichtigen Teil des Kreislaufsystemes bilden, und man sich vor der Möglichkeit nicht verschließen kann, daß derlei Vorgänge auch im lebenden Körper eine Rolle spielen. Allerdings ist die Frage zu derlei Reflexionen noch lange nicht herangereift. Wenn man bedenkt, wie verschieden die Versuchsbedingungen sind, unter denen die Autoren die rhythmischen Spontankontraktionen eintreten sahen, ist es — nachdem durch die vorangehend mitgeteilte Arbeit von H. Friedmann¹⁾ wenigstens die Widersprüche in den bisherigen Angaben größtenteils geklärt sind — unsere nächstliegende Aufgabe, die Erscheinungen auf eine einheitliche Ursache zurückzuführen; oder wenn dies zum Augenblick noch nicht möglich wäre, wenigstens das festzustellen, was in den verschiedenartig variierten Versuchsbedingungen das einheitliche Moment darstellt. In vorliegender Arbeit wurde hauptsächlich letzteres bezweckt und zu diesem Behufe über 80 Versuche ausgeführt.

Die Einrichtung meiner Versuche, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle an der Rindercarotis ausgeführt wurden, stimmte genau mit der überein, die in der vorausgehenden Mitteilung von H. Friedmann angegeben ist. Auch die Ausführung der Versuche war meistens dieselbe: Einlegen in Ringerlösung, Dehnung des Arterienstreifens durch 60g, Horizontalstellen des Hebels, Zusatz von Adrenalin (in Form des Präparates „Tonogen“ von G. Richter in Budapest). Von den Einzelheiten der Einrichtung und Ausführung der Versuche seien hier bloß diejenigen erwähnt, die entweder in bestimmter Hinsicht ab-

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. dieses Heft, S. 206.

weichen oder aber einen besonderen Bezug auf meine weiteren Erörterungen haben.

So sei erwähnt, daß die Ausschläge, die auf dem Kymographion registriert wurden, das sechsfache der wirklichen Längenveränderung der Arterienstreifen betrogen.

Zur Lösung gewisser Spezialfragen habe ich zwei ganz genau gleichmontierte Apparate aufgestellt, und so vergleichende Versuche an Arterienstreifen anstellen können, die von unmittelbar benachbarten Stellen der Carotis genommen wurden.

Die Breite des Arterienstreifens (Höhe des Carotisringes) betrug jedesmal annähernd genau 1 cm, seine Länge war jedoch verschieden. Schuld hieran waren weniger die Unterschiede im anatomischen Lumen der Carotiden, als deren wechselnder Kontraktionszustand. Wiederholt konnte ich nämlich wahrnehmen, daß das durch zwei Scherenschläge erhaltene ringförmige Carotisstück unter dem mechanischen Insult sich am oberen und unteren Rande verengt und so eine Tonnenform angenommen hatte. Als ich den Ring der Höhe nach durchschnitt, rollte er sich oft vollends zusammen. Es ist also begreiflich, daß die Länge des Arterienstreifens vor dem Beginne des Versuches nicht exakt gemessen werden konnte, demzufolge auch den Betrachtungen, die wohl oder übel auf die Ergebnisse dieser Art von Messungen basiert werden mußten (s. weiter unten), nur eine beschränkte Genauigkeit zukommt. Ein Versuch, die wirkliche Länge der Arterienstreifen jedesmal nach ihrem Absterben — am nächsten Tag — festzustellen, konnte zu keinem besseren Ergebnis führen, da ja auch das Absterben nicht immer im gleichen Kontraktionszustande der Arterie stattgefunden haben mag.

Die Dehnung der Arterienstreifen, die in allen typischen Versuchen durch eine Belastung mit 60 g erfolgte, war eine sehr beträchtliche. Während in Günthers¹⁾ Versuchen die Streifen durch ebenfalls 60 g auf etwa das 1½fache ihrer ursprünglichen Länge gedehnt wurden, erreichten meine Streifen in den meisten Versuchen trotz der gleichen Belastung das Doppelte bis Dreifache ihrer ursprünglichen Länge (s. Stab 8 in Tabelle I). Vielleicht liegt dieser Unterschied daran, daß Günther an Pferde-, ich jedoch an Rindercarotiden gearbeitet hatte; mit dieser meiner Annahme stimmt auch der Umstand überein, daß in O. B. Meyers²⁾ Versuchen, die ebenfalls an der Rindercarotis

1) Gustav Günther, Zur Kenntnis der Spontankontraktionen überlebender Arterien. Zeitschr. f. Biol. **65**, 401. 1915.

2) O. B. Meyer, Über einige Eigenschaften der Gefäßmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung. Zeitschr. f. Biol. **48**, 353. 1906; Rhythmische Kontraktionen an ausgeschnittenen Arterien. Zentralbl. f. Physiol. **23**, 685; Über rhythmische Spontankontraktionen von Arterien. Zeitschr. f. Biol. **61**, 275. 1913.

— allerdings mit einer Belastung von etwa 80 g — ausgeführt wurden die Dehnung ähnliche Grade erreichte, wie bei mir.

Der Tabelle I ist auch zu entnehmen, daß durch ein Gewicht von 40—45 g kaum weniger stark gedehnt wird, als durch die gewohnten 60 g; hingegen, daß durch ein Gewicht von 100 g der Streifen bis auf etwa das 3,7fache seiner ursprünglichen Länge gedehnt werden kann. Daß man in diesen Fällen sogar von einer Überdehnung sprechen kann, wird weiter unten gezeigt werden.

Nach vollendeter Dehnung wurde der Hebel, der auf der Seite der eingelegten Gewichte ganz hinuntergesunken war, wieder emporgeschraubt, bis er genau horizontal stand, und dadurch erreicht, daß der Arterienstreifen auch nach erfolgter Dehnung wie zuvor — einer Belastung von 60 g entsprechend — gespannt blieb. Gegenüber verschiedenen Angaben kann ich hervorheben, daß die Arterienstreifen durch die mit dem Emporschrauben des Hebels einhergehende Zerrung keinen Schaden an ihrer Kontraktionsfähigkeit erleiden. Auch sonst fand ich, daß das Arterienpräparat weniger empfindlich ist, als angegeben wird; denn zu wiederholten Malen ist es geschehen, daß die eingehackten Serres-fines den Rand des Streifens mitten im Versuch durchrissen haben oder von diesem abgeglitten sind, so daß das Präparat behufs neuer Fixierung aus der warmen Lösung genommen und dann wieder eingesetzt werden mußte, ohne dabei an seiner Kontraktionsfähigkeit Schaden zu nehmen.

Bezüglich der Kontraktionen, die teils in einer tonischen Verkürzung teils in rhythmischen Kontraktionen bestehen (s. hierüber weiter unten), sei erwähnt, daß erstere in der Regel sehr bald nach der einmaligen kurz andauernden Kontraktion, die durch den Adrenalinzusatz ausgelöst wird, beginnt, letztere aber erst später sich hinzugesellen. Und zwar entsteht der Rhythmus nicht etwa dadurch, daß die tonische Verkürzung in regelmäßigen Intervallen erst plötzlich abfiel, um dann wieder ebenso plötzlich auf seine ursprüngliche Höhe zurückzukehren, sondern umgekehrt: die sekundäre Erhebung springt beinahe senkrecht von der bisher geraden oder sanft ansteigenden Kurve ab, um dann wieder zu dieser abzufallen. Es sind also die den rhythmischen Kontrakturen entsprechenden sekundären Erhebungen der Hauptkurve superponiert.

Diese Superposition erfolgt nicht nur bei geradem oder ansteigendem Verlaufe der Kurve, sondern zuweilen auch bei abfallender Kurve, die man erhält, wenn die Arterie aus irgendeinem Grunde — z. B. geringe Abkühlung — zu erschlaffen beginnt.

Auf der Höhe der tonischen Kontraktion, also am Plateau der Kurve, sind die rhythmischen Kontraktionen in der Regel von weit

geringerer Amplitude; sie fehlen hier sogar oft überhaupt, auch wenn sie vorangehend bei ansteigender Kurve, oder nachher bei abfallender Kurve vorhanden sind.

Aber auch während der Zunahme resp. Abnahme der tonischen Verkürzung, also an dem aufsteigenden oder abfallenden Teil der langgedehnten Kurve ist die Amplitude der rhythmischen Kontraktionen in den verschiedenen Versuchen eine äußerst verschiedene. Bald sind die Ausschläge — auch durch die Hebelübertragung mehrfach vergrößert — eben nur sichtbar, bald wieder mehrere Millimeter groß. Trotz größter darauf gerichteter Aufmerksamkeit ist es mir nicht gelungen, nachzuweisen, wodurch diese Unterschiede bedingt sind.

Es können jedoch die rhythmischen Kontraktionen im Verlaufe eines Versuches auch gänzlich vermißt werden; das ist sogar beinahe die Regel gewesen, wenn die Arterienstreifen von Tieren, die vor wenigen Stunden getötet wurden, verwendet waren. Es ist dies übrigens dieselbe Erscheinung, die von H. Friedmann an der Pferdecarotis gefunden wurde.

Ferner wäre noch zu bemerken; daß in den vier Versuchen, die nicht an Rinder-, sondern an Pferdecarotiden ausgeführt wurden, der Rhythmus regelmäßiger und großschlägiger war, als in der Mehrzahl der Rinderversuche (etwa 80 an der Zahl); Günther fand das Gegenteil hiervon.

Endlich hätte ich noch zu erwähnen, daß ich in sechs Versuchen statt Streifen aus der Carotis solche aus der Aortenwand genommen hatte, und zwar mit dem Erfolg, daß ich hier kein einziges Mal Spontankontraktionen eintreten sah, weder tonische, noch rhythmische, und daß auch der Zusatz von Adrenalin ohne Wirkung geblieben war.

Einfluß des O_2 -Mangels auf die Spontankontraktionen.

Die Abhängigkeit der Spontanbewegungen der Arterienstreifen von der An- resp. Abwesenheit von O_2 wird von den Autoren teilweise diametral verschieden aufgefaßt. Diese Gegensätze hatte H. Friedmann bereits geklärt, und will ich hier nur kurz über die Erfahrungen berichten, die mir diesbezüglich zu Gebote stehen. Diese stimmen im Wesen nach vollkommen mit denen von Günther resp. von H. Friedmann überein; ja, sie sind teilweise noch prägnanter, denn in allen Fällen, in denen ich je einen Streifen von unmittelbar benachbarten Stellen der Carotis zu Doppelversuchen verwendet, und den einen Versuch ohne, den anderen mit O_2 -Durchströmung ausgeführt hatte, erhielt ich im ersteren keinerlei Kontraktionserscheinungen, im Parallelversuch in der gewohnten Art und Stärke.

Von der Abhängigkeit der Spontanbewegungen von der Anwesenheit

des O_2 zeugt einer der vielen Versuche, die ich hierüber angestellt habe, und dessen Daten hier kurz angeführt seien:

11^h 0' Versuchsbeginn (Fixation des Arterienstreifens).

11^h 10' Beginn der Dehnung.

11^h 20' Beginn der O_2 -Durchströmung.

11^h 33' Beginn der tonischen Kontraktion.

11^h 39' Beginn der rhythmischen Kontraktionen unter andauernder Zunahme der tonischen Verkürzung.

1^h 37' O_2 wird abgestellt; alsbald sistiert die weitere tonische Verkürzung, es entsteht ein Plateau, bald darauf fällt die Kurve allmählich ab: der Arterienstreifen erschlafft. Gleichzeitig sistieren auch die rhythmischen Kontraktionen.

4^h 48' Wiederbeginn der O -Durchströmung; die Erschlaffung nimmt zunächst nicht mehr zu, dann setzt wieder eine tonische Kontraktion ein, der endlich auch rhythmische Kontraktionen folgen.

Zu bemerken wäre noch, daß die Frequenz bereits bestehender — durch O_2 -Durchströmung unterhaltener — rhythmischer Kontraktionen durch Beschleunigung des O_2 -Stromes noch gesteigert werden kann.

Einfluß des dehnenden Gewichtes auf die Spontankontraktionen.

Es war vorauszusetzen, daß die Größe des dehnenden Gewichtes von Einfluß auf den Verlauf der Spontankontraktionen sein wird. Dies geht zunächst aus Tabelle I hervor, in der nebst dem Grade der Dehnung auch die maximale Verkürzung der Arterienstreifen infolge der tonischen Verkürzung eingetragen ist, sowie auch der Zeitpunkt des Beginnes dieser Verkürzung vom Beginne der Dehnung an gerechnet.

Aus den Daten der Tabelle I geht hervor, daß im Mittelwert von 38 Versuchen, in denen die Belastung jedesmal 60 g betragen hatte, die tonische Kontraktion 80 Minuten nach dem Beginne der Dehnung einsetzt. Die in den einzelnen Versuchen erhaltenen Werte sind natürlich sehr verschieden; sie schwanken zwischen 37 und 180 Minuten.

Anders gestaltete sich die Sache, wenn die Belastung eine kleinere oder größere war. Soweit sich aus der sicher ungenügenden Zahl von drei resp. vier Versuchen folgern läßt, beginnt die tonische Kontraktion etwas später, wenn die Belastung der Arterie weniger als 60 g beträgt, hingegen etwas früher, wenn diese mit mehr als 60 g belastet wird.

Dadurch aber, daß ich die oben der Zahl nach als ungenügend bezeichneten Versuche meistens in Form von Parallelversuchen ausführte, d. h. von je zwei Arterienstreifen, die benachbarten Carotistellen entnommen wurden, den einen mit 60 g, den anderen jedoch mit einem kleineren resp. größeren Gewicht belastete, erhielten auch

Tabelle I.

Nummer der Arterie	Nummer des Versuches	Datum des Versuches	Der Versuch hat stattgefunden nach dem Tode des Tieres Tage	Gewicht zur Dehnung und Belastung g	Länge des Arterienstreifens vor der Dehnung mm	Längenzunahme des Arterienstreifens durch die Dehnung mm ¹⁾	Der Arterienstreifen ist auf das n-fache des ursprünglichen verlängert	Die tonische Verkürzung beginnt nach dem Beginn der Dehnung Min.	Maximale Verkürzung d. Arterienstreifens infolge d. tonisch. Kontraktion mm ¹⁾	Die tonische Verkürzung beträgt in Prozenten der Länge d. gedehnt. Arterienstreifens
XI	d	13. VII.	8	60	12	18	2,5	90	3,5	11,7
XIII	a	18. VII.	0,1	60	15	17,5	2,2	58	2,2	6,8
	b	18. VII.	0,1	60	15	20	2,3	80	4,7	13,4
	c	18. VII.	0,3	60	15	18,3	2,2	130	10,3	31
	d	18. VII.	0,3	60	15	18	2,2	123	8,7	26,3
	e	19. VII.	1	60	13	18,3	2,4	53	9	28,7
	f	19. VII.	1	60	13	18,7	2,4	74	11	34,7
	g	20. VII.	2	60	20	16,3	1,8	78	5,8	16
	h	20. VII.	2	60	20	18,3	1,9	108	2,2	5,7
	i	20. VII.	2	60	17	18	2,1	67	11,7	33,4
	k	20. VII.	2	60	17	17,5	2	70	9,2	26,7
	l	21. VII.	3	60	17	18,3	2,1	84	9,3	26,4
	m	21. VII.	3	60	17	20	2,2	99	?	?
	n	21. VII.	3	60	15	21	2,4	82	5	13,9
	o	21. VII.	3	60	15	21,5	2,4	63	6,5	18,1
p	22. VII.	4	60	15	20,5	2,4	157	1,7	4,8	
q	22. VII.	4	60	17	19,5	2,2	89	2,2	6	
XIV	a	23. VII.	0,3	60	16	18,7	2,2	45	8,7	25,1
	b	23. VII.	0,3	60	11	18,3	2,7	30	10,5	35,8
XV	a	12. VIII.	0,1	60	15	23	2,5	50	13,5	35,5
	c	13. VIII.	1	60	16	25,3	2,6	47	1,7	4,1
XVI	a	29. IX.	0,1	60	10	21,3	3,1	65	13	43,7
	c	30. IX.	1	60	10	18,3	2,8	45	9	31,7
	f	1. X.	2	60	13	19,7	2,5	41	9,3	23,4
	g	2. X.	3	60	14	21,7	2,5	115	9	25,2
	h	2. X.	3	60	15	22,5	2,5	37	9,8	26,1
	j	3. X.	4	60	15	25	3,3	?	2,5	6,2
XVII	a	7. X.	0,1	60	20	28	2,4	55	15	31,3
	b	7. X.	0,1	60	20	26	2,3	50	9,3	20,2
	c	8. X.	1	60	15	30	3	90	14,3	31,8
	d	8. X.	1	60	15	26,7	2,8	50	15,3	36,7
	f	9. X.	1	50	16	27,5	2,7	53	13,5	31
	g	10. X.	3	60	18	23,3	2,3	180	8,3	20,1
	h	10. X.	3	60	18	24	2,3	170	4,5	10,7
	XVIII	a	11. X.	0,1	60	—	23	?	100	13,2
b		11. X.	0,1	60	—	27,5	?	63	10,2	?
c		11. X.	1	60	14	27,5	2,9	66	9,7	23,3
d		11. X.	1	60	15	28,3	2,9	?	?	?
e		12. X.	2	60	16	24,5	2,5	95	10	24,7
f		12. X.	2	60	16	25,8	2,6	85	15	36
XV	b	12. VIII.	0,1	20	15	12,5	1,8	83	10	36,3
	d	13. VIII.	1	40	16	25	2,5	100	9,2	22,4
XI	c	13. VII.	3	45	12	16,7	2,4	88	4,3	6,3
XVI	b	29. IX.	0,1	100	10	26,7	3,7	39	1,7	4,6
	d	30. IX.	1	100	10	26,7	3,7	32	4,5	12,2
	e	1. X.	2	120	13	25	2,9	45	2,3	6,1
XVII	e	9. X.	1	120	16	31,7	3	87	6,7	14,1

1) Der Schreiber beschrieb um das 6fache höhere Werte.

diese spärlichen Versuche Beweiskraft. Sie sind in der nachfolgenden Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II.

Nummer der Carotis	Nummer des Versuches	Temperatur der Ringerlösung °C	Gewicht zur Dehnung und Belastung g	Längenzunahme des Arterienstreifens durch die Dehnung mm ¹⁾	Die tonische Kontraktion			Die rhythmischen Kontraktionen beginnen vom Beginn der Dehnung an gerechnet in Min.
					beginnt	erreicht das Maximum	erreicht ein Maximum von	
					in Minuten			
XV	a	38,5—38,7	60	23	50	195	13,5	—
	b	38,5	20	12,5	83	287	10	57
	c	38,8	60	25	47	80	1,7	45
	d	38,5	40	25,3	100	144	9,2	108
XVI	a	38,5—39,1	60	21,3	65	235	13	318
	b	39,0—39,5	100	26,7	39	160	1,7	39
	c	38,2—38,5	60	18,3	45	139	9	287
	d	38,5—38,8	100	26,7	32	262	4,5	32

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, daß in demjenigen der zueinander gehörenden Versuche, in dem das größere Gewicht an den Arterienstreifen zog, a) die tonische Verkürzung in der Regel früher einsetzte; b) früher ihr Maximum erreichte, c) endlich, daß auch die rhythmischen Kontraktionen früher begannen.

Was den Grad der maximalen tonischen Kontraktion anbelangt, habe ich in allen in Tabelle I verzeichneten Versuchen das prozentuale Verhältnis zwischen der maximalen Verkürzung und der Länge des gedehnten Arterienstreifens berechnet (s. letzter Stab der Tabelle I). Es ergab sich aus dieser Berechnung:

1. daß bei einer Belastung von 60 g die maximale Verkürzung zirka ein Drittel der Länge des gedehnten Arterienstreifens beträgt, und zwar ebenso häufig etwas mehr, als in anderen Fällen etwas weniger;

2. daß an vier von sechs, mehrere Tage hindurch untersuchten, mit 60 g belasteten Arterien die Verkürzung am letzten Untersuchungstag eine weit geringere war, als an den vorangehenden Tagen;

3. daß bei einer Belastung von mehr als 60 g die prozentuale Verkürzung auch der frisch untersuchten Arterie eine geringere ist, als bei der erfahrungsgemäß als entsprechend befundenen Belastung von 60 g. (s. auch Tabelle II.) Dies steht im Einklang damit, was weiter oben über die Überdehnung der Arterie durch eine Belastung von 100 g gesagt wurde: die Folgen dieser Überdehnung bestehen in einer noch rascher einsetzenden, jedoch unvollkommenen Kontraktion der Arterienstreifen.

1) Der Schreiber beschrieb um das 6fache höhere Werte.

Einfluß des Adrenalins auf die Spontankontraktionen.

Nach der Ansicht von Günther wäre das Adrenalin das wirksame Agens, das an dem in Blut oder Serum eingelegten Arterienstreifen die Kontraktionen auslöst oder gar verursacht; allerdings wäre dies aber eine Spätwirkung, wohl zu unterscheiden von der kurz andauernden einmaligen Kontraktion, die dem Adrenalinzusatz unmittelbar auf dem Fuß folgt.

Um diese wichtige Frage lösen zu können, mußten zunächst die durch Adrenalinzusatz an überlebenden Arterienstreifen zur Beobachtung kommenden Erscheinungen systematisch durchgeprüft werden, und zwar soll zuerst die unmittelbare Wirkung des Adrenalinzusatzes analysiert werden, und nachher die von Günther angenommene Spätwirkung.

Unmittelbare Wirkung des Adrenalinzusatzes. Wenn ich zur Ringerlösung Adrenalin im Verhältnis von 1 : 1 500 000¹⁾, seltener von 1 : 300 000²⁾ hinzufügte, erfolgte beinahe unmittelbar darauf eine mehr oder minder starke Kontraktion. Ich habe eine größere Anzahl solcher Versuche ausgeführt und deren Ergebnisse in nachfolgender Tabelle III zusammengestellt. Auf Grund der verschiedenen Ergebnisse, die ich hierbei erhielt, lassen sich diese Versuche in drei Hauptgruppen, A, B und C, teilen, welche Einteilung auch in der Tabelle III getroffen ist.

A. Eine Anzahl dieser Versuche hat ergeben, daß der Schreiber nach dem Adrenalinzusatz rasch einen Höhepunkt erreicht und dann, langsamer abfallend, annähernd genau auf das Niveau der Hauptkurve zurückkehrt. Es entsteht also eine sekundäre Erhebung mit einem steileren aufsteigenden und einem etwas flacheren absteigenden Schenkel. Die ganze Erscheinung läuft im Mittelwert der Versuche innerhalb etwa 9 Minuten ab. Ähnliches fand auch Günther.

B. In einer anderen Gruppe von Versuchen verlief der absteigende Schenkel der sekundären Erhebung weit flacher, war kürzer und nicht mehr auf das ursprüngliche Niveau herabgesunken, denn es hat inzwischen die tonische Kontraktion des Streifens eingesetzt, derzufolge der absteigende Schenkel der sekundären Adrenalinerhebung in die aufsteigende Hauptkurve umbog. Die ganze Dauer betrug hier, ähnlich wie sub A, im Mittel ca. 10 Minuten.

C. In geringer Anzahl gab es auch Fälle, in denen es gar nicht mehr zur Bildung eines absteigenden Schenkels kam, indem der aufsteigende Schenkel bloß etwas verflacht, jedoch ohne jeglichen Abfall unmittelbar in die aufsteigende Hauptkurve übergegangen war: in diesem Falle hatte die tonische Verkürzung kurz vor dem Abflauen der einmaligen Adrenalinkontraktion begonnen.

¹⁾ Zu 150 ccm Ringerlösung 0,1 ccm einer Lösung von „Tonogen“, d. i. einer 0,1 proz. Lösung von Adrenalin.

²⁾ 0,5 ccm Tonogen auf 150 ccm Ringerlösung.

Tabelle III.

Gruppe	Nummer der Carotis	Nummer des Versuches	Datum des Versuches	An der durch den Adrenalinzusatz erzeugten sekundären Erhöhung der Kurve betrug		
				die Höhe des aufsteigenden Schenkels mm ¹⁾	die Höhe des absteigenden Schenkels mm ¹⁾	die gesamte Verlaufsauer Min.
A	V		6. VI.	1,7	2	14
	VII	a	21. VI.	2	1,7	3
	VII	b	22. VI.	0,5	0,5	3
	IX	a	2. VII.	2	2	20
	IX	b	2. VII.	0,5	0,5	?
	IX	c	6. VII.	1,2	0,8	?
	XIII	g	20. VII.	1,2	0,8	8
	XIII	i	20. VII.	0,5	0,5	6
	ZIII	n	21. VII.	0,3	0,3	7
B	IX	a	2. VII.	2	1,2	17
	IX	d	5. VII.	5	4	17
	IX	e	6. VII.	1,7	1,2	?
	XIII	c	19. VII.	2	0,8	7
	XIII	f	19. VII.	4,5	0,7	6
	XIII	l	21. VII.	3,3	2,1	6
	XIV		22. VII.	1	0,3	7
C	XIII	a	18. VII.	9	—	—
	XIII	c	18. VII.	1,2	—	—

Die Gestaltung der durch Adrenalinzusatz bewirkten sekundären Erhebung hing also in diesen Fällen rein davon ab, ob das Adrenalin kurze oder längere Zeit von dem Beginne der tonischen Verkürzung zugesetzt wurde.

Dann gab es auch Fälle, in denen der absteigende Schenkel bis unter den Fußpunkt des aufsteigenden Schenkels herunterstieg; dies erfolgte, wenn zur Zeit des Adrenalinzusatzes die Arterie noch in weiterer Dehnung sich befand, oder bereits im Erschlaffen begriffen war.

In geringer Anzahl gab es auch Versuche, in denen die bereits seit 3—4 Tagen aufbewahrte Arterie auf Adrenalin überhaupt nicht mehr reagierte, wohl aber später eine energische tonische Verkürzung sowie schönsten Rhythmus aufwies. Auf diesen Umstand wurde übrigens bereits von H. Friedmann hingewiesen.

Ist zum Zustandekommen der Spontankontraktionen Adrenalin nötig oder nicht? Im Gegensatz zu Günthers Erfahrung lauten die meinigen, die ich hier gleich vorwegnehmen will, dahin, daß zum Zustandekommen der Spontankontraktionen das Adrenalin nicht nötig ist und dieselbe auch nicht wesentlich modifiziert.

Zunächst war es ein Zufall, der mich zu dieser Konklusion führte: Gelegentlich eines Versuches stand mir keine frische Ringerlösung zur

¹⁾ Der Schreiber beschrieb um das 6fache höhere Werte.

Verfügung, ich verwendete daher eine, die am vorangehenden Tage benutzt und im betreffenden Versuche mit Adrenalin versetzt worden war. Dies tat ich in der wohlbegründeten Annahme, daß das in der Lösung befindliche Adrenalin über Nacht ohnehin bereits wirkungslos geworden sei. Da ich zu jener Zeit noch daran glaubte, daß das Adrenalin zum Zustandekommen der Spontankontraktionen nötig sei, war ich sehr überrascht, zu sehen, daß bald nach dem Beginn der O₂-Durchströmung, ohne daß ich Adrenalin zugesetzt hatte, eine starke tonische Verkürzung begann, und dieser sich alsbald rhythmische Kontraktionen hinzugesellten. Diese überraschende Erscheinung konnte auf zweierlei Weise gedeutet werden; entweder so, daß das Adrenalin oder seine Zersetzungsprodukte auch 24 Stunden, nachdem das Adrenalin der Ringerlösung hinzugefügt war, noch imstande ist, Kontraktionen der Arterie zu bewirken; oder etwa so, daß es zum Zustandekommen der Kontraktionen des Adrenalins nicht bedarf.

Die Richtigkeit der letzteren Annahme ging aus folgendem, von mir an zwei benachbarten Carotisstreifen, A und B, ausgeführten Doppelversuch hervor. In beiden Versuchen reine Ringerlösung, Dehnung durch 60 g, Durchströmung mit O₂; nach erfolgter Dehnung Zusatz von Adrenalin bloß zu A, worauf eine typische, kurz andauernde Kontraktion entstand. Eine Viertelstunde nachher werden die Lösungen von beiden Streifen abgehoben und zum Streifen B die von A abgehobene Adrenalin enthaltende Lösung eingefüllt. In dieser Flüssigkeit verhielt sich nun B vollkommen passiv. Daß aber diese Passivität bloß auf der inzwischen erfolgten Zersetzung des Adrenalins beruht, ging daraus hervor, daß durch den jetzt erfolgten Zusatz von Adrenalin zu B dieses sich sofort energisch kontrahierte.

Da es sich auf diese Weise herausstellte, daß in den oben zuerst genannten Versuch das Adrenalin vom Tage zuvor tatsächlich zersetzt gewesen sein mußte, daher die Kontraktionen des Arterienstreifens nicht hätte bewirken können, war es evident geworden, daß es zu den Spontankontraktionen des überlebenden Arterienstreifens eines Zusatzes von Adrenalin nicht bedarf.

Immerhin bestand jedoch die Möglichkeit, daß das wenige Blut, das von der im Schlachthof bloß flüchtig freipräparierten Carotis resp. von dem ihr anhaftenden blutigen Gewebe während des Transportes an die Ringerlösung abgegeben wurde, eine wenn auch geringe Menge von Adrenalin enthielt, das während der Aufbewahrung des Präparates bis zum Versuch (der oft 2—3 Tage später ausgeführt wurde) sich durch Imbibition in der Carotiswand festsetzte, und nun im Versuche selbst seine Wirkung entfaltete. Um diese Möglichkeit auszuschließen, habe ich von nun an selber die Carotis vom Schlachthof geholt (bis dahin wurde dies vom Institutsdiener besorgt), an Ort und Stelle von allem

anhaltenden Bindegewebe freipräpariert, mit Ringerlösung sofort ganz blutfrei gewaschen und so als blank-weißen Strang in der Ringerlösung nach dem Institut befördert. Diese Carotiden verhielten sich genau so, wie die vorangehend beschriebenen: die Kontraktionen erhielt ich nach wie vor auch ohne Zusatz von Adrenalin.

Adrenalin und Sauerstoff. Es war bereits erwähnt, daß die Spontankontraktionen in Abwesenheit von O₂ kaum oder gar nicht zustande kommen. Dasselbe gilt laut meinen Erfahrungen auch für die durch Adrenalinzusatz bewirkte einmalige Kontraktion. Nachfolgendes Beispiel soll dies illustrieren:

10^h 55' Beginn der Dehnung durch 60 g; kein O₂.

11^h 17' Zusatz von 0,5 ccm der Adrenalinlösung; keine Kontraktion.

12^h 25' Beginn der O₂-Durchströmung.

2^h 20' Beginn der tonischen Verkürzung.

2^h 30' Zusatz von 0,5 ccm der Adrenalinlösung; sofort kräftige kurzdauernde Kontraktion.

Ist der Zusatz von Adrenalin von irgendeinem Einfluß auf die tonische Verkürzung und die rhythmischen Kontraktionen? Wenn auch vorangehend erwiesen wurde, daß das Adrenalin zum Zustandekommen der Spontankontraktionen des Arterienstreifens nicht notwendig ist, war es doch zu prüfen, ob nicht der Eintritt derselben durch das Adrenalin beschleunigt wird. Zu diesem Behufe habe ich an Rindercarotis XIII 5 Tage hindurch täglich Parallelversuche an benachbarten Streifen mit und ohne Adrenalinzusatz angestellt (Tabelle IV), aus denen folgendes hervorgeht:

Tabelle IV. (Carotis XIII.)

Nummer des Versuchspaares	Mit Adrenalin					Ohne Adrenalin			
	Temperatur der Ringerlösung °C	Höhe des Arterienstreifens mm	Tonogen zugesetzt ccm	Vom Beginne der Dehnung verließen bis z. Beginne der		Temperatur der Ringerlösung °C	Höhe des Arterienstreifens mm	Vom Beginne der Dehnung verließen bis z. Beginne der	
				tonischen Verkürzung Min.	rhythmischen Bewegungen Min.			tonischen Verkürzung Min.	rhythmischen Bewegungen Min.
a und b	38,4—38,8	15	0,5	58	167	37,8	15	80	122
c „ d	38,8	15	0,1	130	—	38,4	15	125 ¹⁾	125 ¹⁾
e „ f	38,6	13	0,1	53	295	38,5	13	74 ¹⁾	74 ¹⁾
g „ h	38,1—38,6	20	0,1	78	146	38,4—38,6	20	108	140
j „ k	38,6	17	0,1	67 ¹⁾	67 ¹⁾	38,6—38,8	17	70	110
l „ m	38,6	17	0,1	83	84	38,6	17	99 ¹⁾	99 ¹⁾
n „ o	38,6	15	0,1	84 ¹⁾	84 ¹⁾	38,8	15	63 ¹⁾	63 ¹⁾
p „ q	38,2—38,5	15	0,1	157 ¹⁾	157 ¹⁾	38,0	17	89	160

¹⁾ Hier begannen tonische Verkürzung und rhythmische Kontraktionen gleichzeitig.

1. Die tonische Verkürzung setzt in den Versuchen mit Adrenalinzusatz in der Regel früher ein, als ohne Adrenalin. Man hat den Eindruck, als ob das Latenzstadium, das der tonischen Verkürzung vorangeht, durch den Adrenalinzusatz abgekürzt wurde.

2. Auf den Eintritt der rhythmischen Kontraktionen hat das Adrenalin keinen sichtbaren Einfluß. Jedoch konnte ich in diesen und anderen Versuchen beobachten, daß, wenn bei stärkerer tonischer Verkürzung des Arterienstreifens nur mehr ein kleinschlägiger Rhythmus vorhanden ist, dieser infolge des Adrenalinzusatzes bei noch weiter zunehmender tonischer Verkürzung gänzlich sistieren kann; fernerhin, daß die rhythmischen Kontraktionen, die durch Adrenalinzusatz (neben der zunehmenden tonischen Kontraktion) unterdrückt wurden, nach einiger Zeit wiederkehren können.

Über den Einfluß verschiedener Zusätze auf die Spontankontraktionen.

In dem vorangehenden Abschnitte wurde gezeigt, daß es zum Zustandekommen der Spontankontraktionen bloß der O₂-Durchströmung, jedoch keines Zusatzes von Adrenalin bedarf und daß dieser nur in gewisser Beziehung modifizierend auf den Verlauf einwirkt.

Es war aber nach den Erfahrungen früherer Autoren, die auch an anderen überlebenden Geweben und Organen gewonnen wurden, wahrscheinlich, daß gewisse andere Zusätze auch an den Arterienstreifen von größerem Einflusse sein können. Es soll daher hier etwas ausführlicher über die Ergebnisse von Versuchen berichtet werden, in denen die Ringerlösung mit Traubenzucker oder Rohrzucker versetzt wurde, dann über solche, in denen ich CO₂ durchströmen ließ; endlich kürzer über die spärlichen Versuche, in denen Milchsäure, Cholin, Cocain, Atropin zur Prüfung kamen.

Traubenzucker. Diesbezüglich lauten meine Erfahrungen beinahe genau so, wie die von H. Friedmann an der Pferdecarotis. Ich fand, daß, wenn in einem seit längerer Zeit in Gang befindlichem Versuch die Ringerlösung mit Traubenzucker bis zu einer Kontraktion von 0,1% versetzt wird, das Ergebnis davon abhängt, in welcher Art von Bewegung sich die Arterie zum Zeitpunkt des Zuckerzusatzes befunden hatte. a) Befand sich der Streifen in zunehmender tonischer Verkürzung, so nahm diese infolge des Zuckerzusatzes noch rascher zu. b) War der Streifen bereits im Erschlaffen, also die Kurve im Abstieg begriffen, so ging diese nach dem Zuckerzusatz entweder wieder in die Horizontale über, oder fing gar an, wieder anzusteigen. c) Hatte endlich der Arterienstreifen gerade rhythmische Kontraktionen ausgeführt, so nahm die Höhe der Ausschläge nach dem Zuckerzusatz

meistens unter gleichzeitiger Zunahme der tonischen Verkürzung zu-
sehends ab, um bald völlig auszusetzen.

Man könnte nun annehmen, daß dieser, die rhythmischen Kon-
traktionen der Arterienstreifen inhibierende Wirkung des Trauben-
zuckers auf einen schädigenden Einfluß auf die glatten Muskelfasern
beruht. Daß dem nicht so ist, geht einerseits aus der oben konstatierten
Zunahme der tonischen Verkürzung des Streifens nach dem Zuckerzu-
satz, andererseits aus folgendem Versuch hervor: Ich ließ in einem
typischen Versuch, nachdem die rhythmischen Kontraktionen be-
gonnen hatten, die Zuckerlösung einlaufen, worauf die Kontraktionen
alsbald aussetzten; $1\frac{1}{2}$ Stunden nachher versetzte ich die Ringer-
lösung mit Adrenalin, worauf sofort die bekannte einmalige, kurz-
dauernde Kontraktion erfolgte. Die Muskelfasern waren also reaktions-
fähig geblieben.

Rohrzucker war, wie auch in H. Friedmanns Versuchen,
gänzlich wirkungslos; weder die tonische Verkürzung noch die rhyth-
mischen Kontraktionen wurden im mindesten beeinflusst. Es ist dies
dieselbe Erscheinung, die diesbezüglich auch an anderen überlebenden
Organen konstatiert wurde.

Kohlensäure. Während O. B. Meyer dem CO_2 bloß eine „er-
schlaffende Wirkung“ zuschreibt, fand ich, daß diese Wirkung eine
geradezu deletäre ist. In einem Versuche leitete ich, nachdem der
Arterienstreifen während der O_2 -Durchströmung bereits im Zustande
starker tonischer Kontraktion sich befand, CO_2 ein. Als bald fand eine
bedeutende Erschlaffung des Streifens statt, die auch nicht verging,
als ich bald darauf O_2 durchströmen ließ und Adrenalin hinzusetzte.
Beides erwies sich als wirkungslos, und die Arterie erschlaffte immer
mehr und mehr.

Gärungsmilchsäure wirkt in stärkeren Konzentrationen von
1 : 1500 : 7000 ähnlich wie CO_2 ; bei einer Konzentration von 1 : 15 000
kommt es bloß zu einer mäßigen Erschlaffung unter vorangehendem
Sistieren der rhythmischen Kontraktionen.

Cholinum hydrochloricum. Mit Rücksicht auf die neueste Mit-
teilung von Le Heux¹⁾ über die besondere bewegungsfördernde Wirkung
des Cholins auf den überlebenden Darm war es von Interesse, zu er-
fahren, wie sich diesbezüglich die Arterienstreifen verhalten. Aus den
spärlichen Versuchen, die ich hierüber angestellt habe, ging hervor,
daß, im Gegensatz zu Weilands²⁾ diesbezüglichen Befunden, der
nach Zusatz von 15—20 mg Cholin kräftige Kontraktionen eintreten

¹⁾ D. W. Le Heux, Cholin als Hormon der Darmbewegung. Arch. f. d. ges.
Physiol. **173**, 8. 1918.

²⁾ W. Weiland, Zur Kenntnis der Entstehung der Darmbewegungen. Arch.
f. d. ges. Physiol. **147**, 171. 1912.

sah, diese Dosis in meinen Versuchen ohne jedwede Wirkung geblieben ist. Erst nach Zusatz von 60—100 mg trat eine Zunahme der tonischen Verkürzung ein, unter gleichzeitigem Sistieren der rhythmischen Kontraktionen.

Cocainum hydrochloricum. In einem Versuch habe ich, als nach einer länger dauernden tonischen Verkürzung die Arterie bereits zu erschlaffen begann, 0,017 g Cocain hinzugefügt; sofort begann wieder eine mäßige tonische Verkürzung. — In einem zweiten Versuche war die Arterie noch in tonischer Verkürzung begriffen und führte rhythmische Kontraktionen aus; nach Zusatz von 0,06 g Cocain erfolgte eine mehrere Millimeter hohe Verkürzung, die erst eine Weile später nachließ.

Atropinum sulfuricum. Ganz dem Cocain ähnliche Wirkung sah ich bei Zusatz von 0,002—0,003 g Atropin, indem auch hier eine tonische Verkürzung unter Sistieren der rhythmischen Kontraktionen eintrat. Ich fand also das Gegenteil davon, was durch O. B. Meyer¹⁾ beschrieben wurde.

Sind die Spontankontraktionen der überlebenden Arterienstreifen neurogenen oder myogenen Ursprunges?

Von den Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigen, ist es Bayliss²⁾ allein, der für die Spontanbewegungen der Arterien einen rein myogenen Ursprung annimmt, von der allerdings irrigen Annahme ausgehend, daß die nervösen Elemente binnen wenigen Stunden nach dem Tode der Tiere bereits funktionsunfähig werden, daher die Tage später auftretenden Spontankontraktionen nicht neurogenen Ursprunges sein können.

Für den neurogenen Ursprung würden von O. B. Meyer, Hull und Günther verschiedene Momente geltend gemacht:

1. Die rhythmischen Kontraktionen würden durch Adrenalin, also durch ein Gift, ausgelöst, das auf die sympathischen Nerven einwirkt (Günther). Demgegenüber konnte ich mich in meinen Versuchen auf das sicherste davon überzeugen, daß, wie oben ausführlich auseinandergesetzt war, durch Adrenalin wohl eine sofortige, einmalige, kurz andauernde Kontraktion erzeugt wird, zum Zustandekommen der tonischen Verkürzung und der rhythmischen Kontraktionen jedoch die Anwesenheit von Adrenalin nicht notwendig ist.

2. An mit Methylenblau gefärbten Präparaten wären zwischen den Muskelfasern auch Nervenfasern und -zellen nachweisbar (Full).

¹⁾ O. B. Meyer, l. c. 1906.

²⁾ W. M. Bayliss, On the local reactions of the arterial wall to change of internal pressure. Journ. of physiol. 28, 220. 1902.

Diesbezüglich sind Bethe¹⁾ und auch Günther anderer Meinung, indem laut ihnen die zur Arterie gehörenden Ganglienzellen sich in der Adventitia befinden. Für Günther ist es darum erklärlich, daß die von der Adventitia befreite Carotis sich in seinen Versuchen anders, als eine in allen Schichten unversehrte Carotis verhält. Demgegenüber muß ich mich auf drei Versuchspaare beziehen, die jeweils an Streifen von benachbarten Carotisstellen ausgeführt wurden, und wo jedesmal ein Streifen wie gewöhnlich von der Adventitia entblößt, und der andere unversehrt belassen wurde. Das Ergebnis war, daß in einem Versuchspaare bloß die unversehrte Arterie, in einem zweiten bloß die von der Adventitia entblößte Arterie rhythmische Kontraktionen ausführte, am dritten Versuchspaare hingegen beide Streifen.

2. Nach Full wären an überlebenden Arterienstreifen 20 Stunden nach dem Tode des Tieres keine rhythmischen Kontraktionen mehr zu beobachten, während die elektrische Erregbarkeit noch vorhanden sei. Das wäre so zu erklären, daß die nervösen Elemente, die ja nach Full für die rhythmischen Kontraktionen verantwortlich sind, früher als die muskulären zugrunde gehen. Demgegenüber kann ich mich auf Günters, H. Friedmanns und auf meine eigenen Erfahrungen berufen, wonach regelrechte Spontankontraktionen zuweilen nach sechs Tage nach dem Tode zur Beobachtung kommen.

4. Für die neurogene Theorie wird noch angeführt, daß die Wirkung gewisser Giftstoffe, bei deren Applikation es erfahrungsgemäß zu einer Verengerung der Gefäße kommt, durch Reizung der sympathischen Fasern resp. ihrer Endapparate hervorgerufen wird. Ich halte auch dieses Moment nicht für beweisend, und verfüge über Versuche, die sogar eher dafür sprechen, daß jene Giftwirkung direkt an der glatten Muskelfaser ansetzt. In den obenerwähnten, mit Atropin und Cocain ausgeführten Versuchen habe ich nämlich, sobald die tonische Verkürzung, die durch jene Gifte verursacht ward, abgeflaut war, 0,5 g Bariumchlorid hinzugefügt. Dieses Gift, das an nicht vorbehandelten Arterienstreifen eine sofortige starke Kontraktion herbeiführt, war in obigen Versuchen beinahe oder gänzlich wirkungslos. Insofern wir das Recht haben, das Bariumchlorid als spezielles Muskelgift anzusehen, haben wir auch das Recht zur Annahme, daß die Wirkungslosigkeit des Bariumchlorids an Arterienstreifen, die vorangehend mit Cocain oder Atropin behandelt wurden, darauf basiert, daß der Angriff von seiten dieser Gifte nicht ausschließlich auf die nervösen Elemente gerichtet war, sondern auch die Muskelfaser selbst betroffen hat. Damit ist aber auch gesagt, daß diese Gifte keine reinen Nervengifte sind, können also auch nicht für die neurogene Theorie der Spontankontraktionen in Anspruch genommen werden. Natürlich kann nicht ver-

¹⁾ Bethe, Zitiert bei Günther.

schwiegen werden, daß diese meine Beweisführung ebenfalls an den Schwierigkeiten resp. der Unsicherheit krankt, die bezüglich des Angriffspunktes der verschiedenen Gifte, so auch des Bariumchlorids bestehen. Ist nämlich dieses den glatten Muskelfasern gegenüber kein ausschließliches Muskelgift, sondern werden durch dasselbe auch nervöse Elemente mitbetroffen, so sind meine Ausführungen gegenstandslos.

Es liegt also m. E. vorläufig keine Tatsache dafür vor, aus der man mit Sicherheit auf den neurogenen Ursprung der Spontankontraktionen der Arterien folgern könnte.

Die Ergebnisse obiger, auf Anregung und unter Leitung des Prof. P. Hári ausgeführten Versuche lassen sich kurz folgendermaßen zusammenfassen:

1. Zum Zustandekommen der tonischen Verkürzung und der rhythmischen Kontraktion überlebender Arterienstreifen ist die Anwesenheit von Sauerstoff notwendig.

2. Der Zeitpunkt des Eintrittes der Spontankontraktion hängt unter anderem auch von der Belastung ab; verwendet man für die typischen Versuche die von Günther vorgeschlagenen 60 g, so treten die Kontraktionen bei kleinerer Belastung später, bei größerer Belastung früher ein.

3. Die durch die tonische Kontraktion bewirkte Verkürzung eines durch 60 g gedehnten Streifens von 1 cm Breite und 15—20 cm ursprünglicher Höhe beträgt ungefähr den dritten Teil von deren Höhe (im gedehnten Zustand); Dehnung durch 100 g bewirkt eine Überdehnung, derzufolge die tonische Verkürzung wesentlich geringer ausfällt.

4. Adrenalin erzeugt eine einmalige, etwa neun Minuten lang andauernde Kontraktion; auf die viel später einsetzende tonische oder rhythmische Kontraktionen wirkt der Adrenalinzusatz höchstens im Sinne einer gewissen Beschleunigung des Eintrittes. Notwendig zum Zustandekommen derselben ist Adrenalin nicht.

5. Durch Zusatz von Traubenzucker wird eine bestehende tonische Kontraktion des Streifens gesteigert; rhythmische Kontraktionen werden unterdrückt.

6. Durchströmung mit Kohlensäure führt zu einer dauernden Erschlaffung.

7. Durch Cocain und Atropin wird eine rascher einsetzende, langsamer abflauende Kontraktion herbeigeführt.

8. Keines der bisher für den neurogenen Ursprung der Spontankontraktionen angeführten Momente ist beweiskräftig.

Versuche über die Wirkung der ultravioletten Strahlen des Tageslichtes auf die Vegetation.

Von
Dr. Fritz Schanz,
Augenarzt in Dresden.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Januar 1920.)

Meine Untersuchungen über die Wirkung des Lichts auf die Augenlinse¹⁾ haben mir gezeigt, daß vor allem die ultravioletten Lichtstrahlen die Eiweißkörper in der Linsensubstanz verändern. An Lösungen von Linsen-, Eier- und Serumeiweiß ließ sich zeigen, daß sich unter Einwirkung jener Strahlen auf Kosten der leichtlöslichen schwerer lösliche Eiweißkörper bilden²⁾. Farbstoffe und auch farblose Körper vermögen diesen Prozeß zu beeinflussen³⁾. Von den farblosen Körpern üben diejenigen den größten Einfluß aus, die besonders intensiv in Ultraviolett absorbieren. Bei den Farbstoffen werden außer den ultravioletten Strahlen noch von den sichtbaren diejenigen wirksam, die zu der Farbe komplementär sind.

Daß das, was ich hier für lebloses Eiweiß nachgewiesen, auch für die lebende Substanz gilt, ergibt sich aus den Versuchen Hertels⁴⁾. Dieser belichtete Aufschwemmungen von Bakterien und Paramäcien mit spektral zerlegtem Licht. In der einen Versuchsreihe war kein Farbstoff, in den beiden anderen eine sehr schwache Eosin- und Erythroslinlösung zugesetzt. Die Eosinlösung absorbierte das Licht zwischen λ 535 bis 470 $\mu\mu$, die Erythroslinlösung von λ 525 bis 485 $\mu\mu$. Zur Belichtung verwandte er Licht von λ 518 $\mu\mu$ und von λ 448 $\mu\mu$. Daß das Licht beider Wellenlängen gleiche Intensität besaß, war vorher bolometrisch festgestellt. An den ungefärbten Aufschwemmungen waren mit beiden Lichtarten nach halbstündiger Belichtung keine Veränderungen festzustellen, an den gefärbten Aufschwemmungen aber wurde mit dem Licht von λ 518 $\mu\mu$, das in beiden Fällen von dem Farbstoffe absorbiert wurde, in der Zeit von 1 bis 3 Minuten der Tod

¹⁾ Wirkungen des Lichts auf die lebende Substanz. Arch. f. d. ges. Physiol. **161**.

²⁾ Lichtreaktion der Eiweißkörper. Dasselbst **164**.

³⁾ Biochemische Wirkungen des Lichts. Dasselbst **170** und Licht und Leben. v. Graefes Archiv f. Ophthalmol. **96**.

⁴⁾ Zeitschr. f. allg. Physiol. **4**.

der Organismen bewirkt, während das Licht von λ 448 $\mu\mu$, das von diesen Farbstoffen nicht absorbiert wurde, wirkungslos blieb. Besondere Beachtung verdienen hier auch noch die Versuche Hertels über die Einwirkung des Lichts auf den Zellteilungsprozeß¹⁾. Er hat Seegeleier künstlich befruchtet und sie der Einwirkung von grünem Licht von λ 523 $\mu\mu$ ausgesetzt. Dieses Licht hatte auf den Zellteilungsprozeß nur dann einen erheblichen Einfluß, wenn dem Seewasser etwas Eosin zugesetzt war. Diffuses Tageslicht hatte keinen Einfluß, aber es zeigte sich eine deutliche Verzögerung der Furchungsphasen, wenn in Eosinwasser belichtet wurde. Ultraviolettes Licht zeigte auch an nichtsensibilisierten Eiern dieselbe Wirkung. Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß das ultraviolette Licht direkt auf die lebende Substanz einwirkt, während das sichtbare erst durch Sensibilisatoren wirksam wird.

Im Pflanzenreich haben wir im Chlorophyll den verbreitetsten Sensibilisator. Daß das Chlorophyll auf das Stroma des Chlorophyllkorns als Sensibilisator wirkt, haben zwar schon Timiriazeff und Engelmann²⁾ behauptet, aber da es ihnen nicht möglich war, den Nachweis zu erbringen, daß das Stroma an sich lichtempfindlich ist, wurde ihnen von Jost und Hausmann³⁾ widersprochen. Diese waren der Ansicht, daß das Chlorophyll allein als Energieüberträger genügt. Jetzt erst sind wir berechtigt anzunehmen, daß das Stroma des Chlorophyllkorns an sich schon für kurzwelliges Licht empfindlich ist, und daß es durch das Chlorophyll für die langwelligeren Strahlen empfindlich gemacht wird, die sonst nicht auf dasselbe einzuwirken vermögen.

Wie kommt es, daß die Assimilation vor allem durch die langwelligeren Lichtstrahlen besorgt wird, die erst durch einen Sensibilisator wirksam werden? Es wird dies daran liegen, daß den Lichtstrahlen je nach ihrer Wellenlänge verschiedene Tiefenwirkung zukommt. Die ultravioletten werden bei Blättern, die eine dickere Oberhaut besitzen, gar nicht zu den Assimilationsorganen gelangen. In der Oberhaut müssen wir nach ihren Wirkungen suchen. Veränderungen an den Zellen der Oberhaut können Einfluß haben auf die Gestaltung der Pflanzen und auf ihre Bewegungserscheinungen. Die Erscheinungen des Heliotropismus, die Unterschiede im Bau der Sonnen- und Schattenblätter, die Bildung der Pigmente in der Oberhaut der Blätter könnte mit den Wirkungen der ultravioletten Strahlen zusammenhängen. Um den Beweis zu erbringen, daß den ultravioletten Strahlen des Tageslichtes bei biologischen Vorgängen eine viel größere Bedeutung zu-

¹⁾ Dasselbst 5, Heft 4.

²⁾ Farbe und Assimilation. Botan. Zeitschr. 1883, S. 20.

³⁾ Die photosynthetische Wirkung des Chlorophylls. Biochem. Zeitschr. 12, S. 330.

kommt, als wir jetzt annehmen, schienen mir zu diesen Versuchen die Pflanzen besonders geeignete Versuchsobjekte.

Vom Ultraviolett des Tageslichtes wissen wir, daß seine Intensität erheblich anwächst, wenn wir uns ins Hochgebirge begeben. An der Vegetationsgrenze können wir uns in wenig Stunden eine schwere Haut- und Augenentzündung zuziehen. Der Gletscherbrand und die Schneeblindheit sind dem Hochtouristen als Wirkungen der ultravioletten Strahlen wohlbekannt. Der Reichtum des Lichts an Ultraviolett setzt dort nicht mit einem Male ein. Die Zunahme ist eine stetige. Es ist nur der Zuwachs in der Intensität dieser Strahlen, der so erhebliche Wirkungen in unserer Haut erzeugt. Auch in der Tiefebene muß diesem Spektralbereich noch ein erheblicher Einfluß zukommen. Ein Instrument, um den Gehalt des Tageslichts an Ultraviolett zuverlässig zu messen, besaßen wir bis vor kurzem nicht. Jetzt sind von Kron¹⁾ und Dember²⁾ gleichzeitig zwei solche Instrumente angegeben. Die Messungen, die damit ausgeführt wurden, sind aber noch so gering an Zahl, daß wir die Resultate zur Beurteilung biologischer Fragen noch nicht verwenden können. Zwar hat Prof. Dorno sich in Davos mit solchen Messungen viel bemüht. In seiner „Studie über Licht und Luft im Hochgebirge“³⁾ hat er drei Jahre lang mit größtem Eifer vergleichende Messungen darüber vorgenommen und in der Arbeit über „Himmels-helligkeit, Himmelspolarisation und Sonnenintensität in Davos 1911 bis 1918“ fortgesetzt⁴⁾.

Seine Resultate können nicht stimmen; sie können mit den biologischen Beobachtungen nicht in Einklang gebracht werden. Die Untersuchungen sind mit bewunderungswürdigem Eifer durchgeführt, aber die Untersuchungsmethoden sind fehlerhaft. Ich habe schon mehrfach⁵⁾ darauf hingewiesen, wo bei seinen Untersuchungen die Fehler liegen. Neuerdings hat auch Dr. Bernhard in St. Moritz⁶⁾, der Begründer der Heliotherapie, sich im gleichen Sinne geäußert. Er gibt auch an, daß die Dornoschen Resultate mit seinen langjährigen biologischen Beobachtungen in Widerspruch stehen.

Wenn wir uns über die Wirkungen des Ultraviolettes in chemischen und biologischen Prozessen ein Urteil bilden wollen, so müssen wir uns zunächst einmal klarmachen, wo ist der sichtbare Spektralbereich

¹⁾ Annalen der Physik **45** (4. Folge), S. 377.

²⁾ Abhandl. d. naturwissenschaftl. Gesellsch. Isis in Dresden. Jahrg. 1912, Heft 2.

³⁾ Verlag von Vieweg & Sohn in Braunschweig.

⁴⁾ Veröffentlichungen des preußischen meteorologischen Instituts, Nr. 303, 1919.

⁵⁾ Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 48; Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 25 und Strahlentherapie **8**. 1917.

⁶⁾ Strahlentherapie **10**, Heft. II.

von dem ultravioletten abzugrenzen. Darin wird von den Physikern vielfach gefehlt. Bei intensiven Lichtquellen ist es uns möglich, noch Licht bis λ 392 $\mu\mu$ direkt wahrzunehmen. Wenn wir bei geeigneter Versuchsanordnung noch jenseits von λ 392 $\mu\mu$ einen Lichteindruck erhalten, so wird er erzeugt durch das Fluoreszenzlicht der Netzhaut. Hört auch erst bei λ 392 $\mu\mu$ die Sichtbarkeit des Lichtes auf, so beginnt es schon im blauen und violetten Spektralbereich unsichtbar zu werden. Unsere Linse ist von Jugend auf gelblich gefärbt und diese Färbung nimmt im Laufe des Lebens zu. Es zeigt dies, daß schon Strahlen aus diesem Wellenlängenbereich unsichtbar sind. Darum dürfen wir bei der Beurteilung der chemischen und biologischen Lichtwirkungen die Abgrenzung dieser beiden Spektralteile nicht an das Ende der Sichtbarkeit legen, sondern in die Mitte des Übergangsbereichs. Die Abgrenzung bei λ 400 $\mu\mu$ dürfte den Verhältnissen gut entsprechen.

Als ich meine Untersuchungen über die Wirkungen des ultravioletten Lichtes auf das Auge anfang, hatten wir keinen Filter, der uns gestattet, das Spektrum bei λ 400 $\mu\mu$ abzugrenzen. Ich mußte mir erst ein Glas herstellen, das dieser Anforderung entsprach. Mit diesem Glas (Euphosglas) habe ich meine Versuche an Pflanzen ausgeführt. Ich habe Pflanzen in Treibbeeten gezüchtet und ihnen das Licht bestimmt abgegrenzter Spektralteile entzogen.

Zu diesen Versuchen wählte ich den Versuchsgarten in Schellerhau, der zur Forstakademie Tharandt gehört. Der Garten liegt 760 m über N.N. im Erzgebirge. Es wurde dort ein Kasten für drei Treibbeete aufgestellt. Von den Beeten war das erste unbedeckt, das zweite war bedeckt mit einem Fenster aus gewöhnlichem, farblosem Glas, das dritte mit einem Fenster aus dem von mir angegebenen Euphosglas. Im ersten Beete wirkte auf die Pflanzen das volle Tageslicht. Das Spektrum desselben reicht bei uns in Intensitäten, die für biologische Wirkungen in Frage kommen, bis etwa λ 300 $\mu\mu$. Spektrum 1 in Abb. 1 ist ein auf einer für rot sensibilisierten Platte im Juni mit einem Quarzspektrographen in Dresden aufgenommenes Spektrum des Sonnenlichtes. Fast die Hälfte dieses Spektrums ist erzeugt von Strahlen, die das Auge nicht wahrzunehmen vermag. Doch ist dabei zu bedenken, daß es sich um ein prismatisches Spektrum handelt, bei dem mit abnehmender Wellenlänge die Dispersion zunimmt. Im zweiten Beet wirkte Licht, dem durch das farblose Glas ein Teil des Ultravioletts entzogen war. Die farblosen Gläser fangen etwa bei λ 360 $\mu\mu$ an, stärker zu absorbieren und absorbieren je nach Dicke und Qualität vollständig von λ 330 $\mu\mu$ bis 300 $\mu\mu$ (Abb. 1, Spektrum 2). Das von mir angegebene Euphosglas fängt in Blau an zu absorbieren und absorbiert von λ 400 $\mu\mu$ an alles Ultraviolett (Abb. 1, Spektrum 3). In den drei Beeten wirkte also verschieden zusammengesetztes Licht auf

die Pflanzen. In den Wandungen der Beete waren Ventilationsöffnungen um eine stärkere Erwärmung der mit Glas bedeckten Beete zu vermeiden. Gleiche Temperatur mit dem unbedeckten Beet ließ sich nicht herstellen. Zwischen den beiden mit Glas bedeckten Beeten zeigte

λ 400 $\mu\mu$ λ 300 $\mu\mu$

sichtbar \rightarrow \leftarrow unsichtbar



Abb. 1. Spektren des Sonnenlichts.

das Thermometer keinen wesentlichen Temperaturunterschied. Die Pflanzen wurden gleichmäßig begossen, und an Regentagen die in den bedeckten Beeten etwa entsprechend der im unbedeckten gefallenen Regenmenge.



Frei.

Unter Glas.

Unter Euphosglas.

Abb. 2. Edelweiß.

Als Versuchspflanzen hatte ich in erster Linie Edelweiß gewählt. Abb. 2 zeigt aus jedem Beet einen Kasten mit diesen Pflanzen zur Zeit der Blüte. Im ersten Beet, in dem das volle Tageslicht einwirkte, zeigten die Pflanzen die normale Form wie im Stock, dem sie entnommen waren. In dem zweiten Beet unter gewöhnlichem Glas waren die Blätter länger und schmaler, der Blütenstiel länger und dünner,

die Blüte selbst kleiner, und in dem dritten Beet unter Euphosglas waren diese Veränderungen in noch höherem Maße ausgesprochen. Auch die Blütezeit war bei den in diesem Beet gezogenen Pflanzen kürzer.

Zwischen dem ersten und zweiten Beet bestanden außer der Veränderung des Lichtes noch Unterschiede in der Temperatur und der Luftbewegung. Zwischen dem zweiten und dritten Beet fielen diese Unterschiede weg. Nur in dem Gehalt des Lichtes an Ultraviolett war



Frei.

Unter Glas.

Unter Euphosglas.

Abb. 3. Bohnen.

ein Unterschied vorhanden, und dieser muß für die Gestaltungsunterschiede der Pflanzen, die sich in diesen beiden Beeten ausgebildet hatten, verantwortlich gemacht werden. Da in diesen beiden Beeten der Gehalt des Lichtes an Ultraviolett auf die Gestaltung der Pflanzen von Einfluß war, so muß auch angenommen werden, daß bei dem Unterschied in der Gestaltung der Pflanzen im ersten und zweiten Beet derselbe Einfluß mitgewirkt hat, denn auch hier war durch das Glas den Pflanzen im zweiten Beet erheblich ultraviolettes Licht entzogen worden. Zu dem Versuch wurden als Versuchspflanzen noch verwandt: Roggen, Hafer und Gerste. Bei allen drei Getreidearten fanden sich dieselben Veränderungen. Als die Keimblätter des Roggens in dem unbedeckten Beet 15 cm lang waren, waren sie in dem mit ge-

wöhnlichem Glas bedeckten im Durchschnitt 20 cm und in dem mit Euphosglas bedeckten 30 cm lang. Die letzteren waren schmaler, sie hatten wenig Halt, sie sanken um. Als sich der Halm bildete, richteten sie sich wieder auf. Der Halm war dünner als in den zwei anderen Beeten.

Als Versuchspflanzen wurden noch Bohnen, Kartoffeln, Atern, Lobelien, Steinbrech- und Rubuspflanzen verwandt. Sie zeigten alle



Frei.

Unter Glas.

Unter Euphosglas.

Unter rotem Glas.

Abb. 4. Bohnen.

dieselben charakteristischen Veränderungen in ihrer Gestalt. Abb. 3 zeigt einen solchen Versuch mit Bohnen. Die Pflanzen zeigten Unterschiede, wie sie Bonnier¹⁾ erzeugte, als er dieselbe Pflanze im Tiefland und in den Alpen kultivierte.

Versuche gleicher Art habe ich noch im Forstgarten Tharandt (250 m über N.N.) ausgeführt, diese habe ich aber auch noch auf rotes Licht ausgedehnt. Bei diesem Versuch wirkten auf die Pflanzen die vier Lichtarten, wie sie in den Spektren 1–4 der Abb. 1 abgebildet sind. Der Versuch führte zu demselben Resultat, nur waren die Unterschiede in Schellerhau ausgesprochener als in Tharandt.

Abb. 4 zeigt die Veränderungen, welche Bohnen erlitten, die in

¹⁾ Schimper, Pflanzengeographie, S. 744.

Tharandt gleichzeitig gepflanzt und unter diesen vier verschiedenen Lichtarten gleichmäßig gepflegt wurden. Man vergleiche die drei ersten Pflanzen mit den in Schellerhau gezogenen (Abb. 3). Man wird sich überzeugen, daß dort die Unterschiede noch größer waren als in Tharandt.

Abb. 5 a—d sind Pelargonien, die im Frühjahr als gleichgroße Pflänzchen in das verschiedene Licht gebracht wurden. Die erste ist die



Abb. 5 a.



Abb. 5 b.

Pflanze, auf die das volle Tageslicht einwirkte. Die zweite ist die Pflanze unter farblosem Glas, sie ist wesentlich größer und kräftiger als die erstere. Die dritte ist die unter Euphosglas gezogene Pflanze; sie ist noch größer und stärker, die Stengelglieder sind länger als bei den beiden ersteren, die Blätter eher größer, die Blattstiele länger, die Blüte besonders groß und voll. Die vierte Pflanze wurde unter sonst gleicher Bedingung in dem Beet unter rotem Glas gezogen. Hier dokumentiert sich am deutlichsten die Gestaltsveränderung durch den Mangel an kurzwelligem Licht. Die Blattstiele sind um ein

Mehrfaches länger als bei den anderen gleichartigen Pflanzen. Die Pflanze hat früher geblüht als die anderen, die Blüte war nicht so voll wie bei jenen. Der Blütenstiel war ebenfalls stark verlängert. Besonders auffällig ist die Form der Blätter. Die Blätter der im vollen Tageslicht gezogenen Pflanze sind mit den Rändern nach oben gerichtet. Bei der Pflanze unter gewöhnlichem Glas ist eine Abweichung hierin noch nicht auffällig, aber bei der unter Euphosglas gezogenen fiel es



Abb. 5 c.



Abb. 5 d.

auf, daß die Blätter flacher geworden sind. Bei der Pflanze unter dem roten Glase sind die Blätter nach dem Rand hin glockenartig nach unten gebogen. Abb. 6 stellt ein solches Blatt in größerem Maßstab dar. Die Blattrippen treten auffallend stark hervor. Die Flächen zwischen den Blattrippen sind nach unten gebogen, und die ganze Blattfläche zeigt vom Ansatz des Stieles nach den Rändern hin dieselbe Krümmung nach unten. Das Blatt erhält dadurch eine glockenartige Form. Solche Versuche wurden in Tharandt noch ausgeführt mit Buschbohnen, Saubohnen, Kapuzinerkresse, Heliotrop, Bitterklee.

Die Versuche lehren, daß die Pflanzen auffällige Veränderungen in ihrer Gestalt erleiden, wenn man ihnen vom kurzwelligen Ende des Spektrums her das Licht entzieht. Wodurch wird diese Gestaltsveränderung veranlaßt? Die Erklärung scheint mir die in Abb. 5 abgebildete unter rotem Glas gezogene Pelargonie zu geben. Die im roten Licht gezogene Pflanze zeigt eigentümlich gestaltete Blätter. Diese Blattform (Abb. 6) kann nur dadurch zustande kommen, daß die obere Blattschicht



Abb. 6. Blätter von einer in rotem Licht gezogenen Pelargonie.

stärker gewachsen ist als die untere. Wie läßt sich dies erklären? Dem Licht verschiedener Wellenlänge wird wie beim Menschen auch bei der Pflanze eine verschiedene Tiefenwirkung zukommen. Je kurzwelliger das Licht ist, desto weniger tief vermag es in die Gewebe einzudringen. Bei den unter rotem Glas gezogenen Pflanzen wird daher das Licht fehlen, das sonst auf die oberen Blattschichten einwirkt. Es ist bekannt, daß das Licht verzögernd auf das Wachstum der Pflanzen wirkt, das embryonale Gewebe an den Wurzelvegetationspunkten wächst stetig, während in den Sproßvegetationspunkten das Wachstum in der Nacht stärker ist als am Tage. Dasselbe gilt vom Streckungswachstum, das dadurch gekennzeichnet ist, daß sich die Gewebeelemente strecken.

Bei jener Pelargonie hat unter dem roten Glas der Lichtreiz gefehlt, der auf das Wachstum der oberen Blattschicht retardierend einwirkt, während das langwelligere rote Licht auf die tiefer liegenden Gewebsschichten einen solchen Einfluß ausgeübt hat. Aber diese Blätter verraten uns auch den Prozeß, der die Gestaltsveränderungen der ganzen Pflanze bewirkt hat. Den oberflächlichen Zellschichten der ganzen Pflanze fehlte der Lichtreiz, der hemmend ihr Wachstum beeinflußt.

In der Natur spielt derselbe Prozeß, nur ist er auf den ultravioletten Spektralteil beschränkt. Das Edelweiß, das vom Hochgebirge nach der Tiefebene versetzt wird, läßt diesen Einfluß erkennen. Aus dem kurzen, gedrungenen Gewächs, das wir alle bewundern, wird eine lange, aufgeschossene Pflanze, die damit ihre alpine Tracht verliert. Was sich am Edelweiß zeigt, gilt auch für die übrigen Pflanzen. Das ultraviolette Licht beeinflußt die Gestaltung der gesamten Vegetation.

Den retardierenden Einfluß des Lichts auf das Wachstum der Pflanzen sehen wir auch bei Erscheinungen des Heliotropismus. Um diesen zu demonstrieren, pflanzt man Pflanzen in dunkle Kästen, die nur in einer Seitenwand eine Öffnung haben. Die Pflanzen wachsen in solchen Kästen nicht senkrecht, sondern krümmen sich zu der Öffnung in der Wand, durch die sie ihr Licht erhalten. Bei solchen Pflanzen fehlt auf drei Seiten der Lichtreiz, der das Wachstum hemmend beeinflußt, nur auf der Seite, wo sie von Licht getroffen werden, macht sich dieser Reiz geltend und bewirkt die Krümmung. Im Freien wird den Erscheinungen des Heliotropismus derselbe Prozeß zugrunde liegen.

Um mir ein Urteil zu bilden, ob der Bau der Sonnen- und Schattenblätter durch das Licht verschiedener Wellenlänge beeinflußt wird, habe ich bei einer Anzahl meiner Versuchspflanzen die Blätter mikroskopisch untersucht. Je mehr kurzwelliges Licht den Pflanzen entzogen wurde, desto dünner wurde der Querschnitt ihrer Blätter. Die Blattrippen traten um so stärker hervor, je dünner die Palisadenzellschicht wurde. In der Pflanzengeographie von Schimper finden sich auf Seite 749 aus den Arbeiten von Bonnier entnommene Blattquerschnitte derselben Pflanzen aus dem Hoch- und Tiefland. Meine Versuchspflanzen zeigten dieselben Unterschiede, nur noch ausgesprochener.

An den Stengeln meiner Versuchspflanzen habe ich noch den Verholzungsvorgang untersucht. — Ich habe die Querschnitte der Phloroglucin- und der Anilinsulfatprobe unterworfen. Dabei zeigte sich, daß die Verholzung um so später eintrat und um so schwächer war, je mehr ich den Pflanzen das kurzwellige Licht entzogen hatte.

Schon diese Versuche zeigten, daß den ultravioletten Strahlen des Tageslichtes ein viel größerer Einfluß auf die Vegetation zukommt, als man dies bisher angenommen hat. Ihr Einfluß ist aber ein noch viel weitergehenderer. Mir, als Laien in botanischen Fragen, war es nicht möglich, neben meinem Beruf in dieser einen Vegetationsperiode all die Veränderungen festzulegen, die sich mir bei diesen Versuchen boten. Ich habe deshalb diese Versuche im botanischen Garten zu Dresden im Jahre 1919 wiederholt und weiter ausgedehnt.

Diese Versuche wurden so angelegt, daß 8 Lichtarten auf die Pflanzen wirkten. Die Spektren in Abb. 7 und 8 charakterisieren diese Lichter. Das oberste Spektrum jeder Aufnahme ist das der offenen

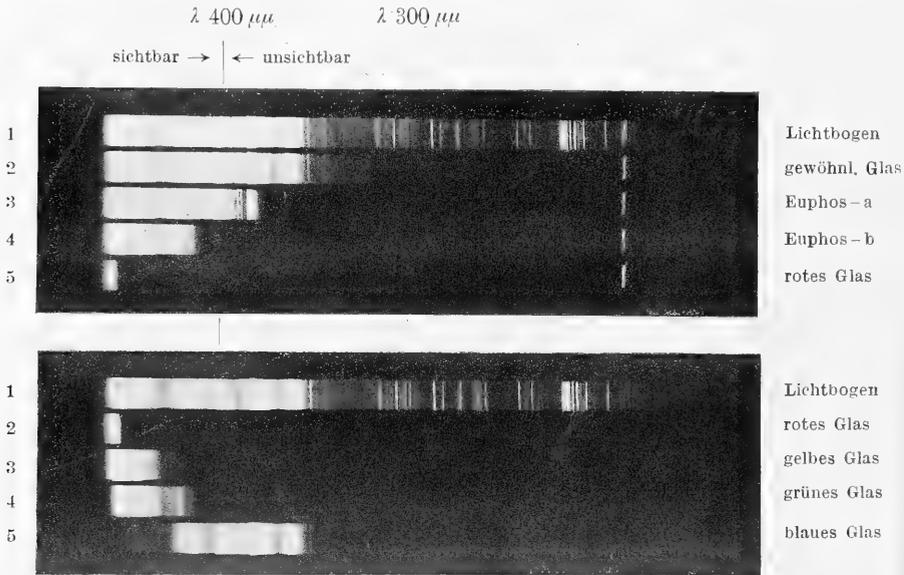


Abb. 7 und 8.

Bogenlampe, mit der die Aufnahme gemacht wurde. Das Spektrum der offenen Bogenlampe ist erheblich länger als das Spektrum des Sonnenlichtes. Das letztere reicht in Intensitäten, die biologisch wirksam werden, bei uns nur etwa bis λ 300 $\mu\mu$, während das Spektrum der offenen Bogenlampe bis λ 200 $\mu\mu$ reicht.

In Beet I, das unbedeckt blieb, wirkte das volle Tageslicht, also Licht bis etwa λ 300 $\mu\mu$. Das Beet II war bedeckt mit einem gewöhnlichen Fensterglas. Das 2. Spektrum in Abb. 7 entspricht dem Licht, das in diesem Beete wirksam war. Im Beet III wirkte Licht, wie es dem 3. Spektrum entspricht. Es waren die Strahlen von weniger als λ 380 $\mu\mu$ vom Tageslicht durch ein dünnes Euphosglas (Euphos a) abge-

schnitten (Spektrum 3). In Beet IV wirkte Licht bis $\lambda 420 \mu\mu$ auf die Pflanzen, das kurzwellige Licht war durch ein dickeres Euphosglas (Euphos b) absorbiert (Spektrum 4). Auf dem Beet V war ein rotes Glas angebracht, das noch Strahlen bis $\lambda 560 \mu\mu$ durchließ (Spektrum 5). Bei diesen Beeten I—V war also, wie bei den früheren Versuchen, zunehmend vom kurzwelligen Ende her, das Spektrum verkürzt.

In den folgenden Beeten wurde Licht aus beschränkten Bezirken innerhalb des Spektrums verwandt. Um beschränkte Spektralbezirke zu erhalten, sind die gewöhnlichen gefärbten Gläser nicht geeignet. Ihre Färbung beruht auf ungleicher Absorption, die sich über das ganze Spektrum erstreckt. Um Licht aus beschränkten Spektralbezirken zu

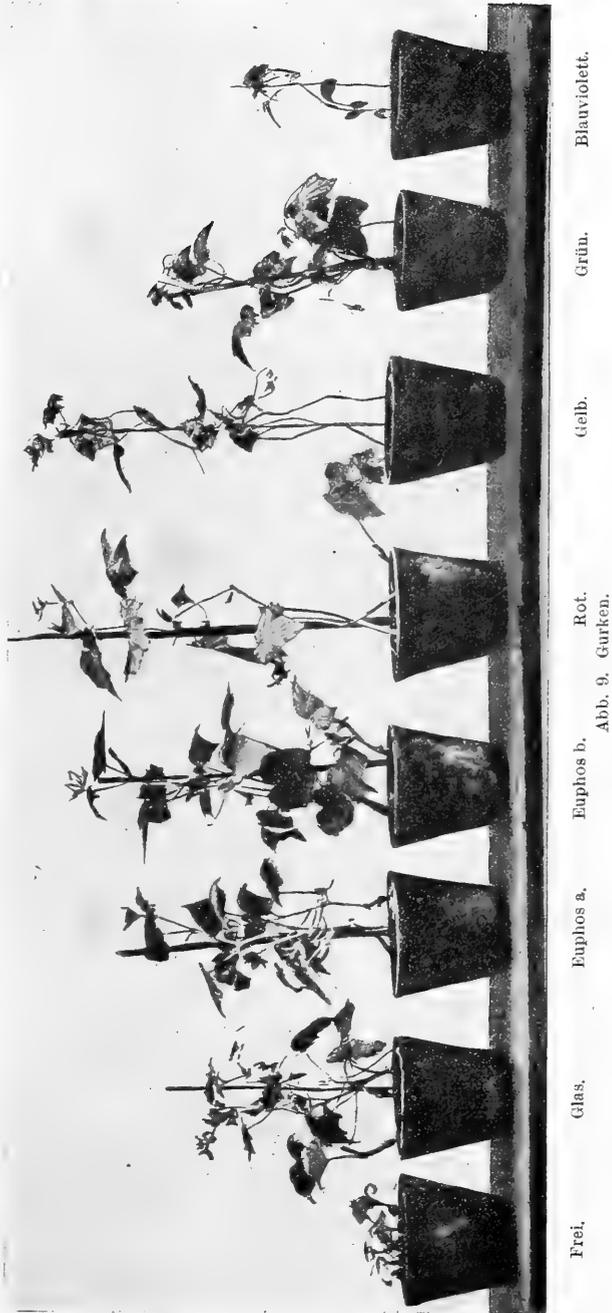
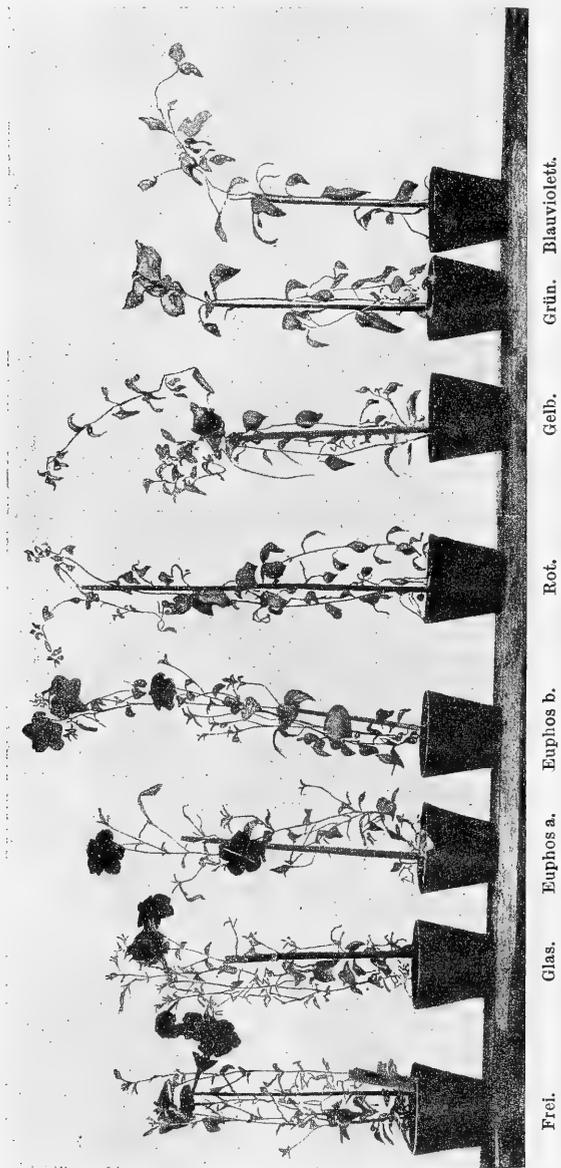


Abb. 9. Gurken.

erhalten, habe ich gelbe und grüne Gläser mit Euphosgläsern kombiniert. So habe ich für Beet VI gelbes und für Beet VII grünes Licht



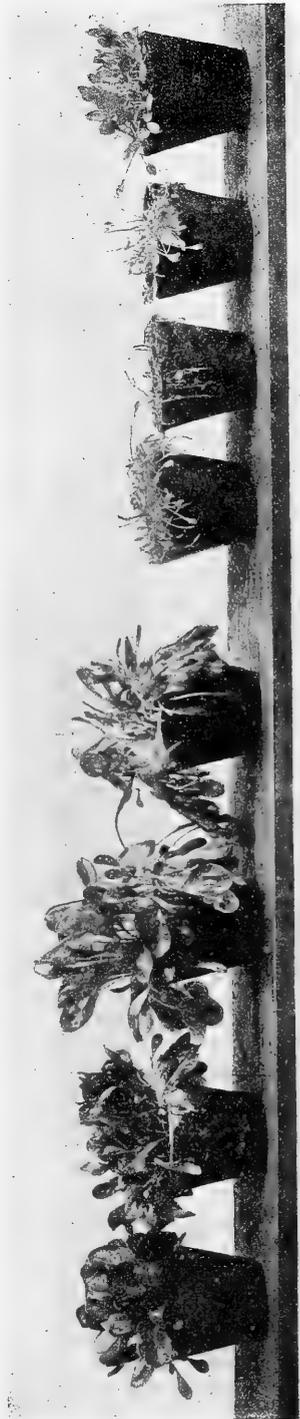
erhalten, das ziemlich engbegrenzten Spektralbezirken entspricht. Das Beet VIII wurde mit einem blauviolett Glas, das noch viel Ultraviolett durchließ, bedeckt. Die Spektren in Abb. 8 charakterisieren das Licht, das in den Beeten V — VIII auf die Pflanzen wirkte. Das erste Spektrum ist wieder das der offenen Bogenlampe. Das Spektrum 2 ist wieder das des roten Glases wie in Abb. 7 Spektrum 5. Dann folgt das Spektrum des gelben Lichtes, das in Beet VI wirkte. Das nächste Spektrum ist das des grünen Lichtes, das in Beet VII wirksam war. Das letzte Spektrum ist das des blauviolett Glases, mit dem das Beet VIII bedeckt war.

Auch der diesjährige Versuch zeigt wie der vorjährige, daß sich

mit der Lichtart die Gestaltung der Pflanze ändert. Abb. 9 zeigt Gurken, die gleichzeitig gesät und in diesen 8 Lichtarten möglichst

des Tageslichtes auf die Vegetation.

gleichmäßig gepflegt wurden. Die Pflanzen aus den Beeten I—V zeigen, daß sie um so höher wurden, je mehr ihnen das kurzweilige Licht entzogen wurde. Die Pflanzen aus den Beeten V—VIII zeigen, daß die Größe der Pflanzen nach dem Blau hin wieder abnimmt. In dieser Aufnahme ist gleichsam wie in einer mathematischen Kurve zum Ausdruck gebracht, wie das Licht die Gestaltung der Pflanzen beeinflusst. Daß es sich hier um keinen Zufall handelt, lehrt Abb. 10. Diese Petunien zeigen dieselben Veränderungen in ihrer Gestalt. Bei Fuchsien, Chrysanthemen, Lobelien, Begonien, Oxalis esculenta zeigte der aufsteigende wie der abfallende Ast dieser Kurve einen stetigen Anstieg und ebenso einen stetigen Abfall. Der Anstieg war auch bei allen übrigen Versuchspflanzen immer ein stetiger. Der Abfall der Kurven zeigt aber bei einer Anzahl Pflanzen Ungleichheiten. Kartoffeln waren im gelben Licht am schwächsten, im grünen waren sie etwas kräftiger und im blauen waren sie noch kräftiger und größer. Dasselbe fand sich bei roten Rüben. Bei den Petunien waren die Blätter im grünen Licht auffallend groß (vgl. Abb. 10), während bei Oxalis esculenta in demselben Licht die Blätter auffallend klein blieben. Bei der dunkelblättrigen Kresse waren die Blätter im blauen Licht besonders klein. Sehr auffällig war das Verhalten des grünen Salats. In den Beeten I—IV wurden die Blätter zunehmend länger und zarter (Abb. 11). Im roten Licht wurden sie sehr zart.



Blauviolett.

Grün.

Gelb.

Rot.

Euphos b.

Abb. 11. Grüner Salat.

Euphos a.

Glas.

Frei.

Die Blätter legten sich um, es bestand augenscheinlich ein Mißverhältnis zwischen der Blattfläche und ihrem Stützgerüst. Die Pflanzen blieben in der Entwicklung zurück. Noch ausgesprochener war die Störung im gelben Licht. Dabei waren die Blätter nur ganz schwach grün angefärbt. Im grünen Licht waren die Pflänzchen noch ebenso bleichsüchtig, aber im ganzen doch etwas kräftiger. Im blauen Licht waren sie wesentlich kräftiger und gesättigt grün. Danach haben wir hier im Gelb und Grün einen Spektralbezirk im Tageslicht, der nicht imstande ist, in den Blättern des grünen Salats in genügender Menge Chlorophyll zu erzeugen.

Von dem grünen Salat waren aus den Beeten I—IV gleichzeitig Pflanzen ins Freilicht gepflanzt worden. Von diesen kamen die unter Euphos b angetriebenen zuerst ins Schießen und Blühen. Sie blühten über und über, als die in Beet I angetriebenen Pflanzen die ersten vereinzelt Blüten zeigten. Daß es sich um eine Gesetzmäßigkeit handelt, war daraus zu ersehen, daß die Beschleunigung der Blütezeit von I nach IV hin zunahm. Daß die unter Euphosglas gezogenen Pflanzen eher blühten als die im Freilicht und unter gewöhnlichem Glas gezogenen, konnte festgestellt werden bei: Fuchsien, Bohnen und Tomaten. Was die Zahl der Blüten betrifft, so zeigte sich in den Beeten I—IV keine Abnahme derselben (vgl. Abb. 10). Im roten, gelben, grünen, blauen Licht war die Zahl der Blüten stark vermindert und die Blütezeit stark hinausgeschoben. Von Tomaten war in jedem Beet von I—IV eine Pflanze angetrieben und dann ins Freie verpflanzt worden. Die Zahl der Blüten und Früchte war bei den unter Euphos angetriebenen Pflanzen größer als bei den andern. Die Zahl der Früchte nahm von I nach IV hin zu.

Was die Farbe der Blüten betrifft, so wurden sie um so blasser, je mehr den Pflanzen das kurzwellige Licht entzogen wurde. Daraus dürfte die Erscheinung zu erklären sein, daß im Hochgebirge die Farben der Blüten viel gesättigter sind als in der Tiefebene. Ob die Blüten unter rotem, gelbem, grünem und blauem Licht sich entwickelt haben, hatte keinen auffälligen Einfluß auf ihre Farbe.

Wie verhält es sich nun mit der Färbung bunter Laubblätter? Am schönsten ist der Einfluß des Lichtes an Blättern zu sehen, die in ihrer Oberhaut rote Farbstoffe enthalten. Ich habe rotblättrigem Salat in meinen Beeten das kurzwellige Licht entzogen. Schon wenn den Pflanzen durch gewöhnliches Glas die Strahlen bis λ 320 $\mu\mu$ entzogen werden, verschwindet ein großer Teil der roten Färbung. Wurden die Strahlen bis λ 380 $\mu\mu$ entzogen, so war alles Rote verschwunden, auch unter den farbigen Gläsern blieb dieser Salat vollständig grün. Bei roten Rüben erhielt ich dasselbe, doch behielten die Blattrippen und Stiele immer noch eine hellrote Farbe. Sehr schön war die Farben-

veränderung bei der *Celosia Thomsoni*. Die jungen Pflänzchen, die in die Beete eingesetzt wurden, besaßen dunkelrote Blätter. Die neuen Blätter, die sich in den Beeten bildeten, wurden um so grüner, je mehr ich ihnen das ultraviolette Licht entzog. Wurden ihnen die Strahlen bis λ 420 *mm* entzogen, so wurden die neuen Blätter vollständig grün. Die dunkelrote Krone änderte nur insofern die Farbe, als sie heller wurde. Sehr schön war die Farbenänderung der Blätter bei der roten Begonie. In Beet III hatten die Blätter nur noch einen ganz schwach roten Saum, in IV—VIII waren sie vollständig grün. Der Versuch lehrt also, daß die roten Farben in der Oberhaut der Pflanzen, mit denen ich gearbeitet habe, durch das ultraviolette Licht erzeugt werden. Es galt die Probe auf das Exempel zu machen. War diese Beobachtung richtig, so mußte, wenn die in den Beeten IV—VIII gezogenen Pflanzen ins volle Licht gebracht wurden, sich die Rotfärbung einstellen. In der Tat war dies der Fall! Pflanzen von rotblättrigem Salat waren in Beet IV gezogen, sie waren vollständig grün und größer als die gleichen Pflanzen, die mit dunkelroter Färbung in Beet I gezogen waren. Von den Pflanzen, die in Beet IV grün geblieben waren, wurden mehrere nach Beet I versetzt, schon am zweiten Tag zeigten sie rote Flecken und in 8 Tagen waren sie ebenso dunkelrot wie die Pflanzen, die von Anfang an in Beet I gezogen waren. Derselbe Versuch wurde mit den roten Begonien ausgeführt. Ich erhielt so in derselben Zeit eine 3—4 mal größere Pflanze, die dieselben Schmuckfarben zeigte wie die Pflanzen, die von Anfang an im Freilicht gezogen waren. Dasselbe Resultat lieferte der gleiche Versuch mit *Celosia Thomsoni*. Ich kann also durch Licht verschiedener Wellenlänge nicht nur die Gestaltung der Pflanzen beeinflussen. Ich vermag rotblättrige Pflanzen in grüne zu verwandeln und kann diese wieder erröten lassen. Ob sich gärtnerisch dieser Versuch verwerten läßt, muß ich Sachverständigen zu entscheiden überlassen. (Lumière-Aufnahmen dieser Versuche wurden in der Dresdner Sektion der deutschen botanischen Gesellschaft demonstriert.)

Wie ich aus der Literatur entnehme, scheinen über die Bedeutung des roten Farbstoffes in der Oberhaut der Blätter noch verschiedene Ansichten zu bestehen. Die einen meinen, daß dem roten Farbstoff die Bedeutung eines Schirms gegen den störenden Einfluß der Sonnenstrahlen zukommt, die anderen nehmen an, daß der rote Farbstoff im Dienste der Wärmeabsorption steht. Die durch den roten Zellsaft zurückgehaltenen Strahlen sollen eine für die Pflanze vorteilhafte Erwärmung bewirken. Gegen den Lichtschutz macht man geltend, daß die Lichtabsorption im Blattrot komplementär ist zu der Absorption im Chlorophyll. Bei den oben erwähnten Versuchen habe ich keine Schädigung beobachtet, wenn ich die Pflanzen, denen dieser

Schutzschirm fehlte, ins volle Tageslicht brachte. In wenig Tagen hatte sich der rote Farbstoff gebildet. Anders verlief ein Versuch mit Blutbuchen. In Tharandt habe ich jungen Blutbuchen das Licht vom kurzwelligen Ende her entzogen. Je mehr ich das Spektrum des Lichts vom kurzwelligen Ende her verkürzte, desto grüner wurden die Blätter. Unter dem roten Glas hatten die Blutbuchen große, vollständig grüne Blätter entwickelt. Anfang Juni setzte ich eine solche Pflanze aus dem roten Licht ins volle Tageslicht. Es war ein sonniger Tag mit etwas wechselnder Bewölkung. Am nächsten Tag wurde es trübe, und das trübe Wetter hielt an, bis ich nach 14 Tagen dazu kam, meinen Versuch wieder anzusehen. An meiner Blutbuche waren die schönen grünen Blätter alle vertrocknet und junge Blätter, die noch nicht entfaltet waren, als ich die Pflanze ins Freilicht setzte, hatten sich entwickelt und waren prächtig rot gefärbt. Ich habe denselben Versuch nochmals wiederholt. Es war diesmal ein trüber Tag, als ich die grüne Blutbuche ins Freie setzte. Das Resultat war dasselbe. Leider standen mir in diesem Jahr nicht mehr Exemplare zu diesem Versuch zur Verfügung. Es sieht aus, als ob der rote Farbstoff bei den Blutbuchen einen Lichtschutz ausübt.

Bei dem Versuch in Schellerhau hatte ich in diesem Jahr Eichen gesät. Dieselben zeigten sehr ausgesprochen die Gestaltsveränderung, die ich auch sonst gefunden hatte. Sehr auffällig war die Färbung der jungen Eichenblätter. Im Freilicht waren sie wunderschön gelbrot gefärbt, unter gewöhnlichem Glas war diese bunte Färbung wesentlich geringer, unter Euphosglas und unter rotem Glas war sie nicht zur Ausbildung gekommen, diese Blätter waren gleichmäßig grün.

Mehrfach war mir bei den Versuchen aufgefallen, daß die Samen unter Euphosglas eher aufgingen als unter gewöhnlichem Glas und im Freilicht. Ich bemerkte es zuerst beim Salat. Als ich dies mit Herrn Prof. Schwede besprach, empfahl er mir, mit Brennesselsamen einen Versuch zu machen. In vier Schalen wurden je hundert Samen dieser Pflanze gesät und die Schalen in die Beete I—IV gestellt. Die Samen in IV kamen 6—7 Tage eher als diejenigen in I. Nach 14 Tagen zeigten sich in der Schale I 20, in der Schale II 23, in der Schale III 56, in der Schale IV 58 Pflanzen. Die Größe der Pflanze nahm von I nach IV hin zu. Der Versuch wurde nochmals wiederholt, es wurden in jede Schale am 22. VIII. 50 Samen gesät. Aufgegangen waren davon in Schale I am 7. IX. 10, in Schale II am 3. IX. 20, in Schale III am 1. IX. 25, in Schale IV am 1. IX. 37 Pflänzchen. Auch dieser Versuch zeigte, daß bei den Brennesseln der Samen rascher und reichlicher aufgeht, wenn man dem Licht die ultravioletten Strahlen entzieht.

Wie beeinflussen die verschiedenen Lichtarten die Entwicklung des Chlorophylls? Zu diesem Versuch wurden Buschbohnen, Sau-
bohnen, Kartoffeln im Dunkeln gezogen. Als sich die ersten Blätter
gebildet hatten, wurden die Pflanzen in die Versuchsbeete gestellt.
Ich hatte erwartet, daß die ins Freilicht gesetzten Pflanzen am rasche-
sten ergrünen würden. Das Gegenteil war der Fall! Am ehesten er-
grünt sie im roten Licht. Dann folgten der Reihe nach die unter
Euphos b, Euphos a und gewöhnliches Glas versetzten Pflanzen, zu-
letzt ergrünt die Pflanzen im Freilicht. In den Beeten V—VIII
waren auch kleine Differenzen festzustellen, aber in allen Beeten waren
die Pflanzen eher ergrünt als im Freilicht. Es muß also im Freilicht
ein Faktor vorhanden sein, der das Ergrünen verzögert. Nach meiner
Versuchsordnung können dies nur die Strahlen am Ende des Ultra-
violett sein. Der Versuch ist, da zunächst an Zufälligkeiten gedacht
wurde, siebenmal wiederholt worden. In jedem Kasten waren mit
der Zeit etwa 30 Pflanzen untergebracht worden. Es kam immer zu
demselben Resultat. (Lumière-Aufnahmen dieser Versuche wurden in
der Dresdner Sektion der deutschen botanischen Gesellschaft de-
monstriert.)

Exacumpflanzen, die in Treibbeeten gezogen waren, wurden, als
sie anfangen zu blühen, in meine Versuchsbeete gebracht. Schon nach
10 Tagen zeigten sich Differenzen in der Gestaltung der Pflanzen, denen
das kurzweilige Licht entzogen war; und auch die Farbe der Blätter
und Blüten hatte sich verändert. Die Farbe der Blüten war heller, die
der Blätter grüner geworden. Alle drei Faktoren erhöhten das Aus-
sehen der unter Euphos gezogenen Pflanzen. Nach drei Wochen, als
die Augustsonne auf die Pflanzen eingewirkt hatte, waren die Laub-
blätter der Pflanzen in Beet I und II vergilbt, während die unter Euphos-
glas gehaltenen Pflanzen noch schöne grüne Laubblätter zeigten. Es
deckt sich diese Beobachtung mit denen eines Handelsgärtners, dem
ich schon vor Jahren ein Euphosfenster zu Versuchen überlassen hatte.
Er wußte nichts von den Eigenschaften des Euphosglases, er sollte mir
nur berichten, ob er Unterschiede zwischen diesem und gewöhnlichem
Glase feststellen könne. Am Ende der Vegetationsperiode berichtete
er, daß unter Euphosglas die Pflanzen größer geworden und länger
grün geblieben wären als unter gewöhnlichem Glas, daß er im
Hochsommer nicht nötig hatte, die Pflanzen unter Euphosglas zu
schattieren. Meine Versuche zeigen, daß dieser Gärtner eine gute Beob-
achtungsgabe besitzt.

Diese Versuche dürften zeigen, daß das Ultraviolett des Tages-
lichtes einen viel mächtigeren Einfluß auf die Pflanzen ausübt, als wir
bis jetzt angenommen haben. Auch auf Mensch und Tier dürfte sich dies
erweisen lassen, es hält nur schwer, sie beständig unter dem Einfluß

einer Lichtart zu halten. Wir werden unsere Kenntnisse darin wesentlich erweitern können, wenn es, wie es jetzt den Anschein hat, gelingt, mit den Apparaten von **Kron** und **Dember** das Ultraviolett des Tageslichtes zuverlässig zu messen. Auch im Ultraviolett kommt dem Licht je nach der Wellenlänge eine verschiedene Tiefenwirkung zu, wir werden auch da vom Licht verschiedener Wellenlänge verschiedene Wirkungen zu erwarten haben. Die Messungen müssen daher spektrale sein. Messungen, wie sie **Dorno** ausgeführt, würden, selbst wenn sie mit einwandfreieren Methoden durchgeführt werden, bei der Beurteilung derartiger biologischer Fragen nicht viel nützen.

Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse.

IX. Mitteilung.

(Zur Abwehr.)

Von

Prof. Dr. G. Mansfeld, Budapest.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 12. Dezember 1919.)

Unter obigem Titel erschien in diesem Archiv **176** eine Arbeit von Paul Hári, welche sich zur Aufgabe macht, meine und meiner Mitarbeiter Untersuchungen und Resultate zu kritisieren und obwohl nicht ein einziger unserer Versuche widerlegt wird, ein experimentelles Material überhaupt nicht beigebracht wird, so glaube ich doch zu dieser Kritik Stellung nehmen zu müssen, um die Unhaltbarkeit der Einwände darzulegen.

Diese Einwände Háris sollen im folgenden einzeln besprochen werden, nachdem eine kurze Übersicht unserer Versuchseinrichtung und Ergebnisse vorangeschickt wird:

In der ersten Mitteilung¹⁾ über diesen Gegenstand wurde die Frage untersucht, ob nicht der erhöhte Eiweißzerfall infolge von O₂-Mangel die Folge einer erhöhten Schilddrüsenfunktion ist?

Zur Prüfung dieser Frage wurden an Kaninchen **22**, in einer späteren Mitteilung²⁾ auch an Hunden **4** Stoffwechselversuche ausgeführt, und zwar teils an normalen, teils an schilddrüsenlosen Tieren. In der Mehrzahl der Versuche wurde der Sauerstoffmangel durch Blausäurevergiftung, in den übrigen durch Blutentnahme oder durch Atmen in verdünnter Luft erzeugt. Das Ergebnis dieser Versuche war, daß von den untersuchten **15** schilddrüsenlosen Tieren (im Gegensatz zu den **10** normalen) an keinem einzigen die Eiweißzersetzung in die Höhe ging, auf welche Art und Weise immer der O₂-Mangel hervorgerufen wurde.

H. meint nun, daß zunächst jenen Versuchen, in welchen der O₂-Mangel durch Blausäure erzielt wurde, „jede Beweiskraft abgeht“, nachdem ich „eine der Grunderfordernisse solcher vergleichender Versuche, nämlich die relative Gleichheit der Giftdosen unerfüllt ließ“.

¹⁾ Archiv f. d. ges. Physiol. **143**, 157.

²⁾ Archiv f. d. ges. Physiol. **161**, 502.

In einer Tabelle wird gezeigt, daß ich den schilddrüsenlosen Tieren zwei- bis dreimal soviel Blausäure gab als den normalen.

Der wahre Sachverhalt ist folgender: Nachdem in den Versuchen 1—4 normalen und schilddrüsenlosen Tieren relativ gleiche Giftdosen verabreicht wurden und sich herausstellte, daß schilddrüsenlose Tiere durch Gaben, welche am normalen Tier voll wirksam sind, keine Spur einer erhöhten Eiweißzersetzung erleiden, mußte selbstverständlich mit der Giftdosis an den operierten Tieren gestiegen werden. Sonst wäre ja der Einwand gerechtfertigt gewesen, daß schilddrüsenlose Tiere vielleicht der Blausäure gegenüber nur weniger empfindlich sind als normale. Um eben vor diesem Einwand mich zu schützen, wurde den schilddrüsenlosen Tieren Nr. 8 und 9 die doppelte, dem schilddrüsenlosen Tier Nr. 7 die dreifache Dosis verabreicht. Das Ergebnis war, daß die Eiweißzersetzung bei diesen großen Dosen ebensowenig anstieg als in den Versuchen 2, 3 und 4 durch kleine Dosen. Hári meint, daß „solchen Versuchen jede Beweiskraft abgeht“, — ich glaube, jeder Unbefangene erblickt darin einen Beweis a fortiori, daß Blausäure am schilddrüsenlosen Tier unwirksam ist.

Ferner wird von H. beanstandet, daß in der Versuchsgruppe 1—4 einem einzigen normalen Tier drei schilddrüsenlose und „umgekehrt in den Versuchen 24—26 mit Abklemmung der Carotiden zwei normalen Tieren ein einziges schilddrüsenloses gegenübergestellt ist“.

Was zunächst die Gruppe 1—4 anbetrifft, war es eigentlich überhaupt überflüssig, auch an diesem einzigen normalen Tier die Wirkung des O_2 -Mangels zu prüfen, da doch die Tatsache aus der Literatur hinlänglich bekannt war, daß gefütterte normale Tiere den O_2 -Mangel mit erhöhtem Eiweißzerfall beantworten; es sollte in dieser Reihe gezeigt werden, daß gefütterte schilddrüsenlose Tiere durch Blausäure keine Eiweißzersetzung erleiden, was auch aus den drei Stoffwechselversuchen Nr. 2, 3 und 4 ersichtlich ist. Ganz anders steht es aber mit den Versuchen 24—26. Diese Versuche wurden angestellt, um den Angriffspunkt des O_2 -Mangels am normalen Tier zu bestimmen, um zu sehen, ob an normalen Tieren die Abklemmung beider Carotiden (lokale Asphyxie der Schilddrüse) zu erhöhter Eiweißzersetzung führt. Am schilddrüsenlosen Tier Nr. 24 sollte ja gar nicht die Rolle der Schilddrüse auf den Eiweißstoffwechsel gezeigt werden, sondern diene lediglich als Kontrolle dafür, daß die gestörte Hirnzirkulation allein wirkungslos auf den Stoffwechsel ist, was ich auf S. 171 klar zum Ausdruck brachte.

Jene Tatsache, daß bei einer Reihe meiner Versuchstiere mehrere Tage hindurch gleichmäßige N-Ausscheidung bestanden hat, wird von Hári darauf zurückgeführt, daß es sich in diesen Versuchen um einen

„systematischen, argen Versuchsfehler handeln mußte, dessen Natur hinterher nicht mehr festgestellt werden kann“.

Demgegenüber muß ich ausdrücklich betonen, daß wir eben durch diese Versuche zur Überzeugung kamen, daß bei Einhalten bestimmter Kautelen (Titrieren mit $\frac{n}{10}$ KOH, ausgiebige Diurese, namentlich aber das Sorgen für eine konstante Außentemperatur) auch an manchen Hungertieren eine geradezu verblüffende Konstanz des Eiweißstoffwechsels zur Beobachtung kommt. Es soll keineswegs behauptet werden, daß dies die Norm sei, aber etwa 20% der untersuchten Tiere verhalten sich in dieser Weise. Daß in unserer 1. Mitteilung eine größere Reihe solcher Tiere vorkamen, ist kein Zufall, sondern hat seine Ursache darin, daß wir damals dauernd an 8 bis 10 Kaninchen täglich N-Bestimmungen ausgeführt hatten und um ein möglichst klares Bild zu gewinnen — handelte es sich doch damals um die Feststellung einer prinzipiell neuen Tatsache —, wurden dem O₂-Mangel meist solche Tiere ausgesetzt, an denen die N-Ausscheidung seit Tagen eine möglichst gleichmäßige war, während die anderen Tiere zu anderweitigen Versuchen verwendet wurden. Daß es sich nicht um einen Versuchsfehler handeln konnte, beweist die Tatsache, daß nach Einwirkung des O₂- Mangels sofort eine wesentliche Änderung der N-Ausscheidung eingetreten ist; weiterhin, daß in gleichzeitig ausgeführten Versuchen, wo doch dieselben Lösungen verwendet wurden, das eine Tier eine gleichmäßige, das andere Tier eine recht schwankende N-Ausscheidung zeigte. (Vgl. z. B. Vers. 11 und 12, S. 163, Vers. 14 und 15, S. 164.) Vermutet aber H. dennoch einen systematischen Versuchsfehler, der „hinterher nicht mehr festzustellen“ sei, und wenn er meint, es sei deshalb diesen Versuchen jede Beweiskraft abzusprechen, bleibt ihm eben nichts anderes übrig, als das Ergebnis meiner Versuche nachzuprüfen.

Nachdem in der ersten Mitteilung in zweiundzwanzig Versuchen der Nachweis geführt wurde, daß O₂-Mangel keine Eiweißzersetzung am schilddrüsenlosen Kaninchen bewirkt, hielt ich es für angebracht, diese Tatsache an Hunden nachzuprüfen¹⁾. Dem Einwand Hárís, daß hier nur ein normales Tier untersucht wurde, gilt dasselbe, was schon oben gesagt wurde, nämlich, daß die Stoffwechselwirkung des O₂-Mangels am normalen Tier gar keiner Untersuchung bedurfte, da sie eine längst bekannte Tatsache ist.

Aber auch die Versuchseinrichtung dieser Versuche wird von Hári kritisiert und diese Kritik muß dem Leser der Háríschen Arbeit berechnigte Skepsis gegenüber meinen Versuchen einflößen. In Wirklichkeit jedoch beruht dieser kritische Einwand Hárís auf einer unrichtigen Darstellung meiner Versuchsanordnung, was im folgenden erwiesen werden soll:

¹⁾ VIII. Mitteilung. Archiv f. d. ges. Physiol. **161**, 502. 1915.

Hári schreibt:

„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 Schraubeklemme das luftzuführende Rohr bis zur deutlichen Dyspnöe verengt. — Genau dasselbe Verfahren wurde bereits von A. Fränkel vor 42 Jahren eingeschlagen.“ (S. 126.)

In meiner Arbeit heißt es wörtlich:

„Die Hunde waren schon vor Beginn des Stoffwechselversuches tracheotomisiert und atmeten durch eine silberne Trachealkanüle. Um sie der Wirkung des O₂- Mangels auszusetzen, wurde die Kanüle mit einer anderen, zu Respirationsversuchen geeigneten, luftdicht in der Trachea schließenden Kanüle vertauscht. Nun wurde diese an zwei Specksche Ventile angeschlossen, wodurch die Aus- und Einatemungsluft getrennt wurde. Das Rohr für die Einatemungsluft wurde durch eine Schraubeklemme so weit verengt, bis das Tier deutliche Zeichen von Dyspnöe zeigte.“ (S. 502—503.)

Ich weiß zwar nicht, warum es von vornherein zu verurteilen wäre, eine 42 Jahre alte Methode anzuwenden, wenn sie dem Zweck entsprechen würde. Die diesbezügliche Bemerkung Háris soll offenbar den Leser darauf aufmerksam machen, mit welcher veralteten Methoden ich arbeite. Nun sehen wir aber aus nebenstehendem Text, daß ich an der alten Fränkelschen Methode eben eine sehr wesentliche und prinzipielle Änderung gemacht habe: Bei der von Hari gegebenen Beschreibung hätte das Tier nicht nur O₂-Mangel, sondern auch eine Anhäufung an CO₂ erlitten, und eben dieser grobe Fehler der Fränkelschen Methode wurde durch meine Versuchseinrichtung ausgeschaltet. Durch Anbringung der Speckschen Ventile war ja das Ausatmen völlig unbehindert, und die produzierte CO₂ konnte ungehindert entweichen.

Nachdem ich in den bisher besprochenen Mitteilungen die Wirkung des O₂-Mangels an schilddrüsenlosen Tieren untersuchte, ging ich an die Frage heran, wie sich die Stoffwechselwirkung chlorierter Narkotica an schilddrüsenlosen Tieren gestaltet¹⁾?

Háris Einwände gegen diese Versuche sind genau so unberechtigt, als die bisher besprochenen. H. schreibt: „Die Grundbedingung vergleichender Versuche, nämlich gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, ist auch hier außer acht gelassen, was aus folgendem hervorgeht:“

¹⁾ Archiv f. d. ges. Physiol. **152**, 56.

Nun wird sub a) der Einwand gemacht, daß die Normaltiere das Chloroform per os erhielten, die schilddrüsenlosen subcutan;

sub b), daß die normalen und schilddrüsenlosen Tiere das Chloroform nicht am selben Hungertag erhielten;

sub c), daß zwei gefütterten schilddrüsenlosen Tieren keine gefütterten Normaltiere gegenübergestellt sind und H. zieht den Schluß: „Diese Versuche sind erst recht nicht beweisend.“

Wie schon aus dieser kurzen Darstellung, noch besser aus dem Originaltext der Kritik zu ersehen ist, hatte Hári den Zweck dieser Versuchsreihe völlig mißverstanden. Hätte ich das Ziel verfolgt, „vergleichende Versuche“ anzustellen, wäre Háris Einwand wohl berechtigt. In diesem Falle handelte es sich aber darum, eine am normalen Tier längst bekannte, durch zahlreiche Untersuchungen erhärtete Stoffwechselwirkung an schilddrüsenlosen Tieren zu prüfen.

Behufs dessen wurde an vier schilddrüsenlosen Tieren der Nachweis geführt, daß weder auf perorale noch auf subcutane Zufuhr von Chloroform eine erhöhte Eiweißzersetzung erfolgt.

Aber auch mit diesem eindeutigen Ergebnis hatten wir uns nicht begnügt, in zwei weiteren Versuchen hatten wir uns an schilddrüsenlosen gefütterten Tieren davon überzeugt, daß auch eine drei Tage währende perorale Chloroformzufuhr an operierten Tieren unwirksam sei.

Daß wir gar nicht die Absicht hatten, „vergleichende Versuche“ auszuführen, geht am besten aus unserem Originaltext hervor. Auf Seite 57 heißt es:

„Es sollte also im folgenden untersucht werden, ob an schilddrüsenlosen Tieren eine Mehrzersetzung von Eiweiß durch kleine Chloroformgaben zu beobachten ist.“

Und auch in unserer Schlußfolgerung findet man nirgend eine Berufung auf Normalversuche, von denen zwei ausgeführt wurden, einfach, um einmal zu sehen, was in der Literatur von Salkowsky, Rostosky, Sawelieff, Ken - Taniguti, Benedict, Peiser und Harnack beschrieben wurde.

Ich glaube also, daß unsere Schlußfolgerung, nach welcher an schilddrüsenlosen Tieren Chloroform zu keinem Eiweißzerfall führt, trotz der Einwände Háris unverändert bestehen bleibt.

Sehr ausführlich werden von H. jene Versuche besprochen, in welchen ich die Frage untersucht habe, ob die erhöhte Eiweißzersetzung im infektiösen Fieber an Tieren zustande kommt, welche ihrer Schilddrüse beraubt wurden¹⁾?

¹⁾ Archiv f. d. ges. Physiol. **161**, 399.

Die Frage wurde in 17 Stoffwechselversuchen an Hunden und Kaninchen in dem Sinne entschieden, daß an schilddrüsenlosen Tieren im infektiösen Fieber kein einzigesmal ein vermehrter Eiweißzerfall erfolgte, an den normalen Tieren jedoch jedesmal im Fieber der Eiweißstoffwechsel in die Höhe ging.

Teils durch unrichtige Wiedergabe der Tatsachen, teils durch falsche Auffassungen, dann durch Berechnungen, denen jede tatsächliche Grundlage fehlt, kommt Hári zu dem Ergebnis, daß die angestellten Versuche nicht geeignet sind, unsere Erkenntnis darüber hinaus zu fördern, was bereits bisher bekannt oder vermutet wurde. „Ja mangels an Beweiskraft sind sie nicht einmal geeignet bereits Bekanntes zu bestätigen.“

Die Einwände Háris sollen Punkt für Punkt besprochen werden:

Zunächst meint Hári auf S. 128, daß ich dem Irrtum verfallen sei, an gefütterten Tieren aus der Veränderung der N-Bilanzen meine Schlüsse zu ziehen und stellt die merkwürdige Behauptung auf, daß es klar sei, daß als Maß der Eiweißzersetzung bloß der Harn-N und keineswegs die N-Bilanz gelten kann.

Jeder, der sich auch nur als Dilettant mit der Physiologie des Stoffwechsels beschäftigt, weiß, daß ohne Bilanzaufstellung sich überhaupt kein Schluß auf den Stoffwechsel ziehen läßt, oder nur ein verkehrter, und so muß er beim Lesen meiner Arbeit mir zustimmen, wenn ich aus der Bilanz meine Schlüsse ziehe. Liest er aber den obigen Satz Háris, daß „als Maß der Eiweißzersetzung bloß der Harn-N und keineswegs die N-Bilanz gelten kann“, muß er wankend werden, denn auch dieses hat etwas Wahres an sich. Es muß also aufgeklärt werden, wo der Fehler liegt und welche Berechnungsweise im vorliegenden Fall die richtige ist.

Es muß jedem klar sein, daß alles davon abhängt, was wir erfahren wollen. Interessiert uns die Frage, wieviel Eiweiß ein gefüttertes Tier in 24 Stunden verbrannt hat, ungeachtet dessen, woher das Eiweiß stammte, ob aus der Nahrung oder aus dem eigenen Körper, so gewinne ich die Aufklärung schon allein dadurch, daß ich den Harn-N bestimme und brauche keine Bilanz aufzustellen. Will ich aber erfahren, wieviel Eiweiß ein gefüttertes Tier aus seinem eigenen Körper zur Verbrennung hergab, kann ich das nur erfahren, wenn ich eine Bilanz aufstelle, d. h. aus Einfuhr und Ausfuhr ermittle, um wieviel mehr Stickstoff das Tier ausschied als es mit der Nahrung einnahm.

Daß in meinen Versuchen, in denen ich zu ermitteln hatte, ob durch das Fieber eine Einschmelzung von Körpereiwweiß stattfindet oder nicht, ich mich nicht damit begnügen konnte, den Harn-N zu bestimmen, sondern unbedingt eine Bilanz aufstellen mußte, weiß Herr Hári genau so gut als ich, denn gerade aus seiner weiteren Darstellung

geht es hervor, wie unbedingt notwendig es war, bei derartigen Versuchen die Bilanz zu berechnen und aus dieser die Schlüsse zu ziehen:

„Daß die Bilanzen — schreibt H. — 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, durchweg weniger Stickstoff als vorher einführten, während an den schilddrüsenlosen Tieren in zwei von drei Versuchen die Stickstoffzufuhr unverändert, respektiv noch etwas gesteigert war.“

„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.“

Jeder Sachkundige kennt jene grundlegende Tatsache der Stoffwechselphysiologie, daß die Eiweißzersetzung zu der gefütterten Eiweißmenge in nahezu gerader Proportion fällt und steigt. Wird bei einem gefütterten Tier die N-Einfuhr herabgesetzt, wie es bei meinen Normaltieren wegen mangelnder Freßlust der Fall war, so sinkt natürlich auch die N-Ausscheidung im Harn. Dies ist eine seit 1860 wohlbekanntete Tatsache. Hätte ich bei meinen Versuchen nur den Harn-N berücksichtigt, wie es Hári tut und einfach mitgeteilt, wieviel N. die Tiere vor und während des Fiebers durch den Harn ausschieden, wie es in Tabelle auf S. 130 von ihm getan wird, so wäre ich nicht weiter gekommen als er.

Ich frage aber jeden Unbefangenen, ob er aus den Daten jener Tabelle Antwort auf jene Frage erhält, wieviel Eiweiß das Tier im Vorversuch und wieviel im Fieber aus seinem eigenen Körper hergab? Es ist doch klar, daß wir, um dies zu erfahren, noch wissen müssen, wieviel zugeführter Stickstoff verbrannt wurde. Aus meinen Versuchen ist dies natürlich ersichtlich, und wenn wir aus diesen die Bilanz berechnen, so ergibt sich eben die Tatsache, daß die Tiere im Fieber nicht jenem alten Gesetz der Physiologie huldigten, nach welchem die Einschränkung der Zufuhr mit Einschränkung der N-Ausfuhr Hand in Hand geht, sondern daß die Normaltiere in einem Versuch (Nr. 7) nur etwas weniger, in den anderen 2 Versuchen sogar mehr Stickstoff im Fieber ausschieden, trotzdem daß die N-Einfuhr bis zu 50% eingeschränkt war. Dies geht eben nur aus den Werten der Bilanz hervor und beweist das, was in einer Unzahl von Versuchen schon nachgewiesen wurde, daß am normalen Individuum im Fieber eine Einschmelzung von Körpereiß stattfindet.

Daß aber ein Sinken des Harn-N als Folge der Nahrungseinschränkung von Hári anerkannt wird, ersehen wir daraus, was er auf S. 130 sagt: „daß aber am schilddrüsenlosen Tier 8 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 pflegt¹⁾.

Dieser Satz könnte so gedeutet werden, daß hier die Nahrungseinschränkung so viel größer war als am normalen Tier (Hári spricht ja vom Hungerzustand), daß deshalb ein Sinken der Eiweißzersetzung hier als „einfache Folge“ der verminderten Freßlust anerkannt wird. Abgesehen davon, daß, wie bekannt, zwischen N-Einfuhr und N-Ausfuhr Proportionalität besteht, soll darauf hingewiesen werden, daß in diesem Versuch 8 die Einschränkung der N-Einfuhr nur 10% höher lag als zum Beispiel im Normalversuch Nr. 9.

Und mit dieser Beweisführung kommt Hári zu dem Schluß, daß „der von M. postulierte Gegensatz zwischen normalen und schilddrüsenlosen Tieren in den von ihm mitgeteilten Versuchen sich nicht aufrechterhalten läßt“.

Es soll aber auch ein Einwand Háris besprochen werden, der gewiß einigermaßen berechtigt ist, und zwar, daß bei diesen sechs Versuchen keine Kot-N-Analysen durchgeführt wurden. Nachdem man aus der Hárischen Kritik aber den Eindruck gewinnen könnte, daß wir dies ohne Begründung, etwa aus Unwissen unterlassen haben, muß ich aus unserer Arbeit den entsprechenden Text hier wiedergeben:

„Noch ein anderer Mangel haftet diesen Versuchen an, und das ist, daß wir die anfangs mühselig durchgeführten Kotbestimmungen bald aufgegeben haben. Daß diese Ersparnis an Arbeit mit einigem Recht geschah, ergibt sich daraus, daß nach Versuchen von Krasnogorsky im Fieber stets mehr N im Kot vorhanden war als im afebrilen Zustand, so daß die mächtige Mehrausscheidung von Stickstoff durch den Harn normaler Tiere den erhöhten Eiweißstoffwechsel im Fieber a fortiori beweist. Zu der Annahme aber, daß bezüglich der Resorption der Nahrung zwischen normalen und schilddrüsenlosen Tieren ein Unterschied bestehen sollte, fehlte uns jeder Stützpunkt. Im übrigen sind unsere Ergebnisse, die wir an gefütterten Tieren einerseits, an hungernden andererseits gewonnen haben, in so vollem Einklang, daß wir es für berechtigt erachten, trotz fehlender Kotanalysen, die ja beim Pflanzenfresser niemals ganz exakt sein können, die Versuche mit Nahrungszufuhr zur Beantwortung unserer Frage heranzuziehen.“

Im nächsten Punkt B) der Hárischen Arbeit werden (S. 130) meine Versuche besprochen, welche ich an hungernden Kaninchen und Hunden ausgeführt habe:

a) „Es sind da drei Versuche“, schreibt Hári, „als brauchbar angeführt, und zwar zwei an normalen Tieren und einer am schilddrüsenlosen Tier; ein dritter Normalversuch (21) wird von M. als verfehlt

¹⁾ Von mir gesperrt.

bezeichnet. 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 zwei Normalversuchen Colifiltrat, im schilddrüsenlosen jedoch Dysenterietoxin appliziert wurde. Solche Versuche lassen sich überhaupt nicht vergleichen.“

Es führt zur Verzerrung der Tatsachen und ist m. E. völlig unstatthaft, eine große Reihe von Versuchen, die einer Frage gewidmet sind, willkürlich in Gruppen zu teilen und jede für sich gesondert zu besprechen. Jeder, der mit Tierversuchen sich befaßt, weiß, daß ein Ergebnis nur aus der Berücksichtigung aller Einzelversuche zu gewinnen ist und niemandem wird es einfallen, einen Schluß zu ziehen aus drei positiven Versuchen, wenn im weiteren Verlaufe der Arbeit z. B. 10 Versuche ein negatives Ergebnis zeitigen. So muß ich auch gegen diese Art und Weise der Besprechung meiner Versuche Einspruch erheben und die eben zitierte Darstellung Hári's, die nur geeignet ist, meinen Versuchen gegenüber Mißtrauen einzuflößen, auf das entschiedenste zurückzuweisen.

Es wurden in dieser meiner Arbeit außer den schon besprochenen 6 Versuchen 11 Stoffwechselversuche an hungernden Tieren angestellt, davon 4 an Kaninchen, 7 an Hunden. In diesen Versuchen wurde nachgewiesen, daß das infektiöse Fieber an 7 schilddrüsenlosen Tieren nicht ein einziges Mal zur Erhöhung des Eiweißstoffwechsels führte, an 10 normalen Tieren jedoch die fieberhafte Temperatur jedesmal zur Erhöhung des Eiweißstoffwechsels führte. An dieser Tatsache ist eben nichts zu ändern dadurch, daß von den 7 schilddrüsenlosen Tieren nur eines, ein hungerndes Kaninchen war.

Ähnliches gilt für den Einwand sub b), der auch noch später wiederholt wird und prinzipiell wichtig ist, daher näher erörtert werden muß:

Weil eben gerade in der von Hári künstlich geschaffenen Gruppe zwei Normaltiere Colifiltrat erhielten, ein schilddrüsenloses aber Dysenterietoxin, seien die Versuche unbrauchbar, ist eine völlig ungerechte Behauptung.

Sie wäre berechtigt, wenn

1. das Dysenterietoxin nicht mindestens solch hohes Fieber erzeugt hätte als z. B. das Colitoxin; 2. wenn ich nicht den Beweis geführt hätte, daß das Dysenterietoxin am normalen Tier den Eiweißstoffwechsel in die Höhe treibt.

Ad 1 müssen wir eben nur den inkriminierten Versuch 18 ansehen, aus welchem hervorgeht, daß nach Dysenterietoxin die Temperatur von 38,5 auf 40,5° C anstieg.

Ad 2 führe ich Versuch 23 an, aus welchem zu ersehen ist, daß Dysenterietoxin am normalen Tier den Eiweißstoffwechsel um 28% in die Höhe treibt. (Vgl. S. 262 dieser Arbeit.)

Nachdem ich diesen Einwand HÁris zurückgewiesen habe, muß ich noch bemerken, daß er einigemal, und zwar jedesmal, wenn an den Versuchen nichts mehr auszusetzen ist, auf die Behauptung zurückkommt, daß die Versuche unbrauchbar sind, weil nicht immer das gleiche Toxin verabreicht wurde.

Dieser Einwand ist aber, wie mir scheint, ganz und gar unrichtig. Daß das Fieber als solches an normalen Individuen zum erhöhten Eiweißzerfall führt, wissen wir ja aus zahlreichen Untersuchungen und namentlich aus der klinischen Literatur ist es bekannt geworden, daß es für den Stoffwechsel ganz einerlei ist, durch welche Infektion das Fieber verursacht wurde. In meiner Arbeit sollte eben untersucht werden, ob das infektiöse Fieber an sich, gleichviel durch welches Toxin herbeigeführt, an schilddrüsenlosen Tieren die Eiweißzersetzung vermehrt oder nicht. In diesem Falle war es nicht nur erlaubt, sondern zwingende Notwendigkeit mit verschiedenen Toxinen zu experimentieren. Denn hätten wir z. B. alle Versuche mit Colifiltrat ausgeführt, wie es HÁri wünscht, so wäre der Einwand berechtigt gewesen, daß vielleicht diesem Toxin gegenüber schilddrüsenlose Tiere (bezüglich der Stoffwechselwirkung) weniger empfindlich seien als normale.

Aus alledem geht also hervor, daß beide Einwände HÁris nicht zu Recht bestehen und durch sie auch diese Versuche in ihrer Beweiskraft nicht das mindeste einbüßen.

HÁri begnügt sich auch nicht mit den oben besprochenen Einwänden, sondern wendet sich auch noch gegen die Art und Weise meiner Berechnung.

Seine Worte lauten: „M. berechnet zunächst einen Mittelwert für die dem Fieber vorangehende Periode, und indem er die Werte der Fieberperiode mit dem Mittelwert der Vorperiode vergleicht, ermittelt er die Veränderung der Eiweißzersetzung im Fieber.“ Nachdem meine Berechnung für die Vorperiode im Versuch 26 und 27 für richtig anerkannt wird, fährt er fort: „Wenn aber an den beiden ersten Tagen die Werte solche Schwankungen aufweisen wie 2,69, 1,53, 2,04 (Vers. 25) oder 2,87 und 1,81 (Vers. 24), dann müssen diese hohen Initialwerte außer Rechnung gelassen werden. Am Normaltier 24 hat M. dies auch getan, am schilddrüsenlosen Tier 25 jedoch unterlassen . . .“ „Dadurch, daß M. am schilddrüsenlosen Tier 25 die ganz unregelmäßig schwankenden hohen Werte der ersten drei 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 künstlich¹⁾ herabgedrückt.“

Daß ich in Versuch 25 die ersten drei Tage zur Vorperiode rechnen mußte, ergibt sich daraus, daß es sich hier gar nicht um einen „hohen Initialwert“ handelt, wie Hári behauptet. Wird das Mittel von diesen drei Tagen gezogen, so erhalten wir den Mittelwert 2,08 g pro Tag. Jetzt folgen drei Tage mit 1,56, 1,43 und 1,41 g und nun die zwei letzten Tage vor dem Fieber mit: 1,78 und 1,63. Der Wert 2,08 liegt ja näher zu 1,78 als dieser von 1,43 entfernt ist, so daß es berechtigt war, aus der ganzen Vorperiode das Mittel zu ziehen. Ganz anders steht die Sache in Versuch 22. Da haben wir wirklich einen sehr hohen Initialwert von 3,127 gegenüber allen darauffolgenden. Hier mußte und wurde auch von mir dieser Tag ausgeschaltet. Der Anstieg im Fieber beträgt nach dieser, auch von Hári auf Seite 131 geforderten Berechnung 30%. Nun kommt er aber auf Seite 132 und 133 auf diesen Versuch zu sprechen und als Endergebnis meint er, der Anstieg sei bloß 18%. Wie kommt Hári zu diesem Ergebnis, muß man fragen? Etwa dadurch, daß er zur Fieberperiode mehr Tage rechnet als ich — was aus seiner Darstellung zu vermuten wäre? Keine Rede davon! Einfach so, daß er diesen einzigen wirklich hohen Initialwert mit zur Vorperiode rechnet, um meinen Wert herabzudrücken²⁾.

Den Vorwurf Háris, daß ich in Versuch 25 die Vorperiode falsch berechnet hätte, um das Ergebnis „künstlich herabzudrücken“, muß ich also auf das entschiedenste zurückweisen.

Der eben besprochene Einwand bezieht sich aber nur auf einen Versuch, die weiteren Ausführungen Háris richten sich gegen eine ganze Reihe von Versuchen.

Sie lauten folgendermaßen:

„Ebenso unrichtig ist aber 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.“ (S. 131.)

Weiter unten heißt es: „Ebenso unbegründet ist auch die Art der Berechnung des Versuches am Normaltier 22, 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 Versuchen konsequenterweise die Steigerung aus

¹⁾ Von mir gesperrt.

²⁾ Háris Berechnung ist folgende (s. Vers. 22 auf S. 261 dieser Arbeit): $3,127 + 2,338 + 2,281 + 2,220 = 9,966$ g: 4 = 2,49 g N. pro Tag. Der einzige Fiebertag war der 25/XI. N-Ausscheidung an diesem Tage: 2,95 g. — $2,49 = 0,46$ gm. Bei 2,49 ist die Differenz $0,46 = 18\%$.

2—3 der Injektion folgenden Tagen berechnet wird¹⁾, ist es nicht gerechtfertigt, in Versuch 22 einen einzigen Versuchstag herauszugreifen, bloß weil er den Höchstwert aufweist.“

„Diese Art der Berechnung — sagt Hári — läßt sich auf keinerlei Weise begründen und ist nur geeignet, die Ergebnisse zu verschieben²⁾.“

Wie wir sehen, handelt es sich hier nicht um einen einfachen Einwand, sondern um eine schwere Beschuldigung. Um volle Klarheit zu schaffen, muß ich die Versuche hier, genau wie sie im Original zu finden sind³⁾, anführen. (S. Tabellen auf S. 261 und 262).

Hári behauptet, ich hätte von den Tagen nach der Injektion so viele in Rechnung gezogen, als es mir gerade paßte, um das gewünschte Resultat zu erzielen. Und in der Tat sehen wir, daß z. B. in Versuch 26 drei Tage, in Vers. 25 zwei Tage, in Vers. 22 gar nur ein Tag usw. als Fiebertagsmittel von mir berechnet wurden. Hätte aber Hári nur einen Blick auf die nebenstehende Kolumne geworfen, hätte er sehen müssen, daß immer nur jene Tage in Rechnung kamen, an welchen tatsächlich Fieber bestanden hat, ob es nun ein (Vers. 22 und 23), zwei (Vers. 25 und 24) oder drei Tage waren (Vers. 26 und 27).

Und weil sich Hári dieser geringen Mühe nicht unterzog, schreibt er, daß sich diese Art der Berechnung auf keine Weise begründen läßt und daß ich dadurch die Ergebnisse verschieben wollte! !

Außerdem werden noch 2 Hunderversuche dieser Arbeit kritisiert, und zwar Vers. 22 und 28, in welchen außer dem Eiweißstoffwechsel auch der respiratorische Stoffwechsel bestimmt wurde. Er meint, daß die Zuntz-Geppertsche Methode ungeeignet ist für die Bestimmung des Stoffverbrauches am nicht narkotisierten oder kurarisierten Tier und stellt die Behauptung auf, ich hätte „aus diesen Ergebnissen weitgehende⁴⁾, jedoch ganz und gar ungerechtfertigte Schlüsse gezogen“.

Gegenüber dieser falschen Behauptung muß ich wörtlich anführen, was ich über diese Versuche in meiner Arbeit sage (S. 404):

„Die Bedenken Vieler gegen Respirationsversuche von kurzer Dauer teilen wir auch und betrachten unsere diesbezüglichen Untersuchungen nur als Vorversuche für künftige Untersuchungen und vermeiden aus ihnen definitive Schlüsse zu ziehen⁵⁾.“

¹⁾ Von mir gesperrt.

²⁾ Von mir gesperrt.

³⁾ Der Raumersparnis wegen wurden drei Kolumnen (Körpergewicht, Wasseraufnahme, Diurese), welche hier belanglos sind, fortgelassen.

⁴⁾ Von mir gesperrt.

⁵⁾ Im Original nicht gesperrt.

Und nachdem die Ergebnisse dieser Versuche besprochen wurden, heißt es: „Sollte sich dieses Ergebnis durch langdauernde Versuche bestätigen, so wäre endgültig bewiesen“ etc.

Hári behauptet aber, ich hätte aus diesen Versuchen weitgehende Schlüsse gezogen!

Aber auch die Berechnung dieser Versuche wird von Hári kritisiert. Das Ergebnis des Normalversuches läßt er im großen und ganzen gelten, die Einwände gegen den schilddrüsenlosen Versuch entspringen abermals einer Ungenauigkeit des Kritikers, derzufolge er den Text, welcher die Tabellen erläutert, offenbar nicht gelesen hat:

„Wer sich der Mühe unterzieht,“ so heißt es in meiner Arbeit S. 426, „die Berechnung der Versuche genau anzusehen, wird bald erkennen, daß dieselben absichtlich zugunsten der ersten Möglichkeit ausgeführt wurden.“ (Nämlich, daß die Schilddrüse im Fieber für die Wärme-

Versuch 26 (normal)			Versuch 25 (schilddrüsenlos)			Versuch 22 (normal)					
Datum 1914	Körper-temper. (max.)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen	Datum 1914	Körper-temper. (max.)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen	Datum 1913	Körper-temper. (max.)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
14/V		3,324	} pro Tag: 3,12 g. Vorm. 10 Uhr u. Nachm. 5 Uhr je 10,5 cm ³ Coli. 12 cm ³ Coli.	18/III		2,690	} pro Tag: 1,75 g. N Nachm. 6 Uhr 6,5 cm ³ Coli. Vorm. 8 Uhr 6,5 cm ³ Colifiltr.	21/XI	38,6	—	} 5 Uhr nachm. 5 cm ³ (Gärtners Toxin. 11 Uhr 10 Min. vorm. 3 cm ³ Gärtners Toxin. Anstieg: 30%.
15		3,415		19		1,525		22	38,4	3,127	
16		3,272		20		2,042		23	38,2	2,338	
17	38,3	3,142		21		1,565		24	38,0	2,281	
18	38,5	2,900		22	38,5	1,435		25	40,2	2,220	
19	39,7	2,697	23	38,4	1,416	26					
20	39,7	4,202	24	38,4	1,779						
21	38,5	4,281	25	40,7	1,638						
22	38,3	3,342	26	40,8	1,860						
23	38,3	2,391	27	38,9	1,986						
24	—	2,301	28	38,1	1,619						
			29	—	1,482						
			30	—	1,580						

Versuch 27 (schilddrüsenlos)			Versuch 24 (normal)			Versuch 23 (normal)						
Datum 1914	Körper- temper. (max.)	N-Ausschei- dung durch Harn g	Bemerkungen	Datum 1914	Körper- temper. (max.)	N-Ausschei- dung durch Harn g	Bemerkungen	Datum 1914	Körper- temper. (max.)	N-Ausschei- dung durch Harn g	Bemerkungen	
27/IV		1,360	} 1,47 pro Tag	18/III		2,866	} 2,15 pro Tag	25/I		2,38	} pro Tag 2,71 g	
28		1,668		19		1,807		26		3,23		
29		1,380		20		2,045		27		2,76		
30		1,452		21		2,208		28		2,31		
1/V	37,6	1,452		22		2,206		29		2,65		
2	—	1,422	23		2,090	30		2,95				
3	37,4	1,713	Nachm. 2 Uhr		2,292						Vorm. 11 Uhr:	
4	37,5	1,434	30 Min.: 6,5 cm ³ ,	24	38,6						5 cm ³ , nachm. 7	
5	40,3	1,434	8 Uhr 30 Min.	25	40,9						Dysent.-Toxin i. v.	
			5,5 cm ³ Coll.			2,095						Anstieg: 28%.
6	39,4	1,544	Mittags 12 Uhr;					31	38,6	3,47		
7	38,4	1,498	6,5 cm ³ Coll.	26	39,4	2,816		1/II	38,4	2,75		
8	37,7	1,351	1,46 pro Tag	27	37,0	2,763		2	38,3	2,14		
9	37,6	1,502	Anstieg: 0.	28	37,5	2,292		3	38,1	1,94		
				29	—	1,994						

bildung nicht in Betracht kommt.) „Die mächtige Steigerung des Gaswechsels am normalen Tier während des Fiebers wurde nur für vier Stunden in Rechnung gebracht, während für die noch übrigen zwölf Stunden dieses Tages die viel niedrigeren Werte des nächsten Tages herangezogen wurden. Hingegen hatten wir am schilddrüsenlosen Tier die erhöhten Werte des dritten Tages nach der Injektion, wo schon kein Fieber bestanden hat, zur Fieberperiode gerechnet.“

Darin liegt die Erklärung, warum in der Tabelle auf Seite 428 die Werte vom 27., 28. und 29. Mai mit „Fieber“ bezeichnet wurden, und nicht darin, daß ich — wie Hári meint —, wo ich vom Fieber spreche, mich nicht streng an den Befund einer erhöhten Körpertemperatur halte!

Dies entspricht also den Tatsachen nicht, und die zwei Versuche 22 und 27, die er auf S. 135 abgekürzt anführt, um seine Be-

hauptung zu beweisen, sind unrichtig wiedergegeben, da in meinen Versuchstabellen auf S. 424 und 425 das Wort Fieber gar nicht vorkommt und die Tage 26. November resp. 29. Mai niemals als Fiebertage bezeichnet wurden. Die an diesen Tagen gewonnenen Werte des Respir.-Stoffwechsels wurden zur Fieberperiode gerechnet, um eben einen Beweis a fortiori zu erbringen. Dies ist aber aus dem angeführten Text klar zu ersehen, und hätte ihn H. gelesen, wäre er diesem Irrtum nicht verfallen.

Den Wunsch Hárís, daß ich am schilddrüsenlosen Tier auch noch den vierten und fünften Tag nach der Injektion zur Fieberperiode hätte rechnen sollen, wozu doch schon seit drei Tagen kein Fieber bestand, kann ich auch nicht als richtig anerkennen und die Behauptung Hárís, „daß hier Temperatursteigerung und Stoffzerfall, beide durch die Intoxikation herbeigeführt, nicht bis zum Ende parallel einhergingen,“ ist durch nichts erwiesen. Der wahre Stand der Dinge wird sich eben erst durch weitere Versuche feststellen lassen, wie ich es ja in meiner Arbeit ausdrücklich betont habe.

In einer sehr ausführlichen Besprechung wendet sich H. gegen meine III. Mitteilung: „Über die Ursache der prämortalen Eiweißzersetzung“¹⁾. In dieser Arbeit wurde in vergleichenden Versuchen gezeigt, daß der Eiweißstoffwechsel vor dem Hungertode wesentlich anders verläuft als am normalen, als am schilddrüsenlose Kaninchen.

Durch eine mit anerkennenswertem Fleiß zusammengestellten Litteraturübersicht weist nun H. nach, daß nicht alle Tierarten das Phänomen der prämortalen Eiweißzersetzung zeigen. Es finden sich in der Literatur beschriebene Meerschweinchen, Hühner, Hunde und Katzen, welche den Hungertod starben, ohne vorher eine gesteigerte Eiweißzersetzung zu erleiden. (Hárís I. Tabelle.)

Diese Tatsache, so interessant sie auch sein mag, hat wenig Bezug auf unsere Versuche, denn wir haben ja ausschließlich an Kaninchen unsere diesbezüglichen Untersuchungen angestellt.

H. aber schreibt: „Um zu beweisen, daß beim Entstehen der P. S. E.-Z. (prämortale Eiweißzersetzung) die Schilddrüse eine wesentliche Rolle spielt, würde man erst den Beweis erbringen müssen, 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.“

Hierauf gebe ich zur Antwort, daß ich die Rolle der Schilddrüse für den Vorgang der P. S. E.-Z. untersuchen wollte und dies selbstverständlich nur an solchen Tieren tun konnte und mußte, die im normalen Zustand diese Erscheinung zur Schau tragen, ebenso wie es

¹⁾ Archiv f. d. ges. Physiol. **152**, 50.

wohl niemandem einfallen würde, das Phänomen der Wärmeregulation am Kaltblüter zu untersuchen. Daß an normalen Kaninchen aber die P. S. E.-Z. tatsächlich fast immer in Erscheinung tritt, wird nun auch von H. an der Hand eingehender literarischer Studien zugegeben und damit anerkannt, daß ich das richtige Versuchstier herausgefunden habe. Nun weist aber H. nach, daß in der Literatur einige Kaninchen sich vorfinden, bei denen die E.-Z. nicht immer an den zwei letzten Tagen eingetreten ist, es kann dies auch schon etwas früher geschehen. Wir sahen weiter oben, daß H. in seiner ganzen Kritik gar peinlich darauf achtet, daß „bei vergleichenden Versuchen die unerläßliche Erfordernis, gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen,“ nicht außer acht gelassen wird, vergißt aber diese Forderung plötzlich und stellt Tabelle III zusammen, in welcher als gleichwertige Versuche verglichen werden: meine schilddrüsenlosen Kaninchen mit drei Kaninchen von Heymans, einem Kaninchen von Rubner, und nachdem das Kaninchenmaterial der Literatur scheinbar nicht ausreicht, werden, um den Beweis zu führen, mit meinen schilddrüsenlosen Kaninchen noch verglichen ein Hund von Schöndorff und ein Huhn von Schimansky.

Die Tabelle soll beweisen, daß die prämortale Eiweißzersetzung auch an normalen Tieren manchmal so verläuft, als an meinen schilddrüsenlosen. Ich glaube, das Huhn und den Hund auch mit Einwilligung von Hari ausschalten zu dürfen, da er doch selber gezeigt hat, daß an diesen Tieren die P. S. E.-Z. meist nicht in Erscheinung tritt. Also bleiben die Kaninchen zunächst von Heymans. Wenn man die Tabelle ansieht, könnte man glauben, Hari hätte recht mit seiner Behauptung. Schaut man aber die Versuche von Heymans im Original nach, so macht man sehr interessante Wahrnehmungen: in keinem einzigen der angeführten Versuche wurde der Harn des letzten Tages bestimmt; nicht ein einziger Tagesharn wurde gesondert untersucht, sondern immer der Harn von drei Tagen zusammen; aber wenn jemand glaubt, daß der Harn überhaupt quantitativ gesammelt wurde, der irrt sich! Heymans beschreibt die Methodik wie folgt: „lurine émise tombe à travers la grille sur un plan incliné et s'écoule dans un flacon. C'est cette urine seule qui a été recueillie, mesurée et analysée“¹⁾.

Und mit dieser Methodik gewonnene Ergebnisse sollen entscheiden, ob die E.-Z. am ersten, zweiten, dritten oder vierten Tag vor dem Tode eintritt, diese Versuche werden mit meinen verglichen, in welchen doch der Harn täglich bis zum Tode mit dem Katheter quantitativ gewonnen wurde. Heymans soll gewiß kein Vorwurf gemacht werden, weil er doch gar nicht über prämortale Eiweißzersetzung gearbeitet hat. Diese Versuche wurden nur von H. zum Vergleich herangezogen, weil wenn auch ein gesteigerter Zerfall an den letzten zwei Tagen ein-

¹⁾ Von mir gesperrt Arch. Internat. et Pharmacodyn. 2, 319.

getreten wäre, wie bei meinen normalen Tieren dies unmöglich zu konstatieren sei, da doch, wie schon erwähnt, der letzte Tag überhaupt nicht untersucht wurde, der vorletzte aber mit den zwei vorhergehenden Tagen zusammen und auch nur jener Urin, der eben vom Tier im dekrepiden Zustand vor dem Hungertod spontan entleert wurde. Und diese tabellarische Zusammenstellung, in welcher außerdem meine Versuchsergebnisse vollkommen entstellt wiedergegeben sind, soll den Beweis erbringen, daß es normale Tiere gibt, welche sich so verhalten wie meine schilddrüsenlosen! !

Sollte sich aber jemand mit diesem Beweis nicht begnügen, dann wird dargelegt, daß auch wieder die Berechnung meiner Versuche ein falsches Bild darbietet. Es sei nicht gestattet, — so heißt es — daß der Mittelwert der beiden letzten Lebenstage mit den vorangehenden Hungertagen verglichen wird. Es sei „klar, — meint Hári — 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 un-natürlich abgegrenzten Versuchsperioden vergleicht“.

Es soll über diese Frage nicht weiter debattiert werden, ich komme dieser Forderung Háris nach, ich bringe in beistehenden Kurven den

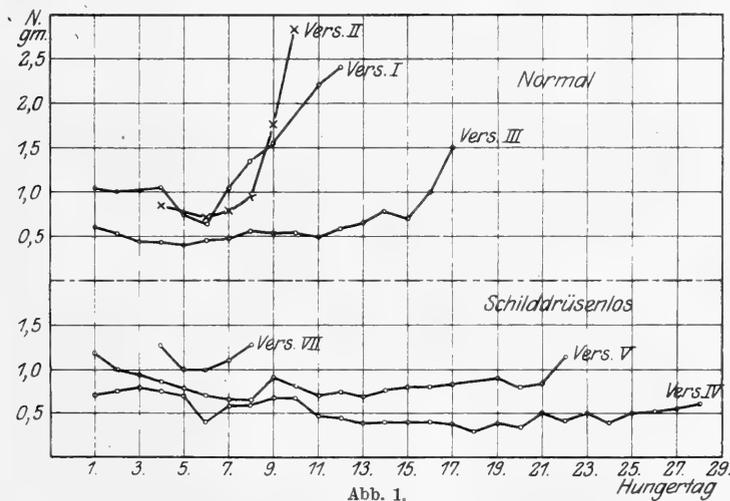


Abb. 1.

ganzen Verlauf der N-Ausscheidung von meinen drei normalen und von drei schilddrüsenlosen Tieren zur Schau und überlasse es dem Leser, zu entscheiden, ob ich berechtigt war aus meinen Versuchen zu folgern, daß „in jener Erscheinung, welche wir prä-mortale Eiweißzersetzung nennen, die Schilddrüse eine wesentliche Rolle spielt“.

Zum Schluß dieser Betrachtungen wird mir seitens H. der Vorwurf gemacht, daß ich in meiner I. Mitteilung, 1911, behauptet habe, daß auch nach Exstirpation der Schilddrüse die Eiweißzersetzung vor dem Hungertod in die Höhe geht, in der III. Mitteilung aber, 1913, zum entgegengesetzten Ergebnis gelange. Nachdem Hári — allerdings nur in Form einer Frage — mich damit beschuldigt, ich hätte vielleicht die früheren Versuche (1911) verschwiegen, das heißt nicht publiziert, weil sie gegen die Rolle der Schilddrüse bei der P. S. E.-Z. sprachen, muß ich auf diesen Widerspruch meiner zwei Behauptungen kurz eingehen. Als ich im Jahre 1911 nachwies, daß an schilddrüsenlosen Tieren durch O₂-Mangel keine vermehrte N-Ausscheidung eintritt, dachte ich nach der Prüfung einiger Einwände auch daran, daß vielleicht an schilddrüsenlosen Tieren die Niere die Fähigkeit verloren hat, mehr N auszuschcheiden. Damals arbeiteten wir schon an der P. S. E.-Z., und so hatte ich an zwei schilddrüsenlosen Kaninchen gewonnene Kjehtdal-Titer-Werte auf N berechnet, und sah, daß in einem Versuch eine Steigerung von 21% (Vers. 5), im anderen von 17% (Vers. 7) eingetreten war. Dies sprach entschieden dafür, daß die Niere schilddrüsenloser Tiere die Produkte erhöhter E.-Z. genau so durchläßt, als die Niere normaler Tiere, was ich mit Berufung auf die erwähnten zwei Versuche eben zum Ausdruck brachte. Erst nach Berechnung der N-Werte sämtlicher, also auch der normalen Versuche stellte es sich heraus, daß bei diesen die E.-Z. vor dem Hungertod um 110%, 182% und 127% gesteigert ist. All dies ist aber aus meiner Arbeit klar zu ersehen und die Frage Háris, ob die Versuche, die in der I. Mitteilung (1911) erwähnt werden, dieselben oder andere sind, als die in 1913 publizierten, ist völlig ungerechtfertigt, nachdem doch das Datum bei jedem Versuch angegeben ist.

Blutbildung und Schilddrüse.

Unter diesem Titel hatte ich in Pflügers Arch. 152 über Versuche berichtet, welche den Zweck hatten, die schon längst vermutete Rolle der Schilddrüse für die Blutbildung klarzustellen, insbesondere zu prüfen, ob nicht der O₂-Mangel dessen Reizwirkung für die Schilddrüse wir durch frühere Untersuchungen erkannt haben, in seiner Wirkung auch für die Blutbildung von der Schilddrüsentätigkeit abhängig ist.

Diese Versuche boten die Grundlage für pharmakologische Untersuchungen, welche zu entscheiden hatten, wie die Wirkung von Arsen und Eisen an schilddrüsenlosen Tieren sich gestaltet¹⁾.

Das Ergebnis dieser Versuche war, daß das Arsen sich an schilddrüsenlosen Tieren völlig unwirksam zeigte, die Eisenwirkung aber auch an operierten Tieren voll zur Wirkung kam.

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. 161, 492.

Auch gegen diese Versuche wendet sich nun Hári in seiner kritischen Studie mit einer Reihe von Einwänden, die Punkt für Punkt im folgenden geprüft werden sollen.

Zunächst wird das Ergebnis sämtlicher Versuche „vernichtet“, mit der Behauptung, „daß für die unentbehrlichen Kauteln offenbar¹⁾ nicht gesorgt war“. H. stützt diese Annahme darauf, daß aus meinen Arbeiten nicht zu ersehen ist, „daß nicht nur die Art der Ernährung, die Zusammensetzung des Futters der normalen und schilddrüsenlosen Tieren dieselbe, sondern das Futter, das beiden Tiergruppen vorgelegt wird, identisch“ war.

Ich bekenne, daß ich dies in meiner Arbeit nicht ausdrücklich schreibe, aber offen gestanden, ist mir der Gedanke auch niemals gekommen, daß jemand voraussetzen könnte, ich hätte diese für jeden Anfänger selbstverständliche Bedingung vergleichender Versuche außer acht gelassen. Ich möchte bei dieser Gelegenheit Hári einer schweren Sorge entledigen und nun nachträglich mitteilen, daß in den Höhenversuchen das in der Ebene verabreichte Futter (Hafer) den Tieren mitgeschickt worden ist und Herr Kollege Guhr versicherte mir, darauf zu achten, daß die Tiere ausschließlich dieses Futter vorgelegt bekommen.

Dann wird der Vorwurf gemacht, daß zu solchen Untersuchungen nur Tiere aus einem Wurf gebraucht werden dürfen, sonst sind sie nicht beweisend. H. beruft sich auch auf Bürker, der an sechs Tieren gleicher Herkunft seine Versuche angestellt hat.

Nun ist es ja richtig, daß eine kleine Anzahl von Versuchen beweisender ist, wenn die Tiere demselben Wurf entstammen und man wird immer danach trachten, um so eher, weil sechs Kaninchen aus einem Wurf leicht erhältlich sind. Nun möchte ich aber die Frage stellen, wie ich der Forderung Háris nachkommen hätte sollen, da ich doch zur Lösung einer Frage an 152 Kaninchen meine Versuche angestellt habe?

Die Forderung Háris aber könnte ja auch so gedeutet werden, daß immer nur eine Versuchsgruppe aus einem Wurf stammen sollte; aber auch dies hätte seine Schwierigkeiten gehabt. Die kleinste Versuchsgruppe bestand auch schon aus 12 Tieren, andere aus 15—17 Tieren. Aber auch wenn ich durch besonders fruchtbare Kaninchen zu so einem Tiermaterial gekommen wäre, hätte es mich ja von den Einwänden Háris keineswegs geschützt, denn es werden ja in der Kritik z. B. meine Versuchsgruppen aus dem Jahr 1912 mit jenen verglichen, an denen im Jahr 1914 die Versuche angestellt wurden. Noch eine andere Schwierigkeit wäre zu überwinden gewesen, daß nämlich meine Versuchstiere zur Hälfte schilddrüsenlose Tiere waren, von welchen aber bekannt ist, daß sie sich überhaupt nicht vermehren! Nun könnte aller-

¹⁾ Von mir gesperrt.

dings behauptet werden, daß solche Fragen dann überhaupt nicht lösbar seien! Dann aber kommen wir zur Folgerung, daß sämtliche klinischen Untersuchungen über Blutbildung, selbst wenn sie an 152 Individuen angestellt worden sind — mangels an Beweiskraft —, zu verwerfen wären, insofern sie nicht an Geschwistern ausgeführt wurden.

Der Einwand HÁris, daß in unseren Versuchen die Exstirpation der Schilddrüse selbst zu so starker Anämie führen mußte, daß dadurch unsere Versuchsergebnisse getrübt wurden, scheint mir unrichtig aus folgenden Gründen: Wie ich in meiner Arbeit ausdrücklich schreibe, habe ich in einer Reihe von Versuchen nachgewiesen, daß die Abnahme der Bk. nach Exstirpation im Laufe von vier Wochen nie mehr als 9% ausmachte. Demgegenüber beruft sich HÁri auf zwei Kaninchen von Esser, an denen die Abnahme in 26 Tagen 15% resp. 7% ausmachte. (Alle anderen angeführten Versuche aus der Literatur werden selbst von H. als nicht vergleichbar ausgeschaltet, da sie an Hunden und Katzen gewonnen wurden, denen auch die Epithelkörperchen entfernt wurden.) Die Regenerationszeit in meinen Versuchen betrug aber nur 12 Tage und somit ist es selbst nach den Esserschen Versuchen völlig unberechtigt, an meinen Zahlen eine Korrektur von + 10% anzubringen, wie es H. willkürlich tut und noch hinzufügt: „Habe ich doch bloß eine wahrscheinlich viel zu geringe Korrektur von 10% angebracht!“

Allerdings stellt H., um dies zu begründen, eine vollkommen falsche Behauptung auf, und zwar, daß ich „offenbar“ die erste Blutuntersuchung schon vor der Operation ausgeführt habe, also zwischen der ersten und zweiten Zählung mehrere Wochen vergehen mußten. Diese Annahme ist aber mit nichts gerechtfertigt, denn aus meinen Versuchen geht es deutlich hervor, daß auch die erste Zählung am schilddrüsenlosen Tier, also nach der Operation durchgeführt wurde und somit zwischen den zwei Zählungen immer genau 12 Tage lagen.

Außer dieser willkürlich gemachten Korrektur werden aber unsere Versuchsergebnisse durch H. noch in einer anderen Weise abgeändert dadurch, daß er die von mir gewählte Art der Berechnung als unrichtig bezeichnet und nach seiner Methode umrechnet und dadurch zu dem Ergebnis kommt, daß die Wirkung der Höhenluft und des Arsens am schilddrüsenlosen Tier voll zur Wirkung kommt. Diese Frage ist natürlich von prinzipieller Wichtigkeit, muß daher näher besprochen werden. H. meint, die richtige Berechnung wäre gegeben durch das Verhältnis zwischen der Bk.-Zahl des bereits anämischen Tieres nach und vor der Einwirkung des zu prüfenden Faktors (Höhenluft usw.), wir hingegen berechnen den Grad der Regeneration aus dem

Verhältnis zwischen der Zahl der durch Anämisierung verlorenen und der wiedergebildeten Blutkörperchen.

Es ist aber klar, daß Hári, indem er dies behauptet, den Zweck unserer Untersuchungen völlig mißverstanden hat.

Dies läßt sich ja aus seinen eigenen Worten beweisen: „Diese Berechnung wäre richtig, — sagt er — wenn etwa zu ermitteln wäre, ob und inwieweit die Geschwindigkeit der Regeneration von der Größe des vorangegangenen Blutverlustes abhängt!“ Aber es handelte sich ja in erster Linie gerade um diese Frage! Wir wollten ja eben ermitteln, wie ein Verlust von Blut am normalen und schilddrüsenlosen Tier auf die Geschwindigkeit der Regeneration einwirkt. Weiterhin, ob dieser Reiz der Anämie auf die Blutbildung nach gleichem Mechanismus seine Wirkung entfaltet als der O_2 -Mangel. Dies wurde aber auch in meiner ersten Mitteilung, S. 27, klar zum Ausdruck gebracht: „Nachdem die eben mitgeteilten Versuche darauf schließen lassen, daß die Hämatopoëse in der Höhe eine Funktion der Schilddrüse ist, mußte die Rolle der Schilddrüse bei der Regeneration von Anämien untersucht werden . . . , um zu sehen, ob die Anämie und der O_2 -Mangel nach gleichem Mechanismus die Blutbildung beeinflusst.“ „Die Versuche wurden an mit Phenylhydrazin anämisch gemachten Kaninchen ausgeführt, und es kam zur Untersuchung, ein wie großer Anteil des Verlustes in einer bestimmten Zeit (12 Tage) von normalen und schilddrüsenlosen Tieren wieder ersetzt wurde.

Ich glaube, dies ist klar genug ausgedrückt, und wenn ich den Mechanismus der Blutbildung bei der Anämie untersuchen will, so muß ich natürlich die Größe des vorangegangenen Blutverlustes mit in Rechnung bringen, was eben durch meine Berechnungsart der Fall ist.

In den Versuchen über Arsen und Eisenwirkung an anämischen Tieren konnte aber die Größe des Blutverlustes auch nicht aus der Berechnung vernachlässigt werden, nachdem doch eben die Größe der Anämie selbst einen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Regeneration ausübt und durch die Versuche entschieden werden sollte, wie diese Geschwindigkeit durch Arsen und Eisen beeinflusst wird.

Die von H. mühselig durchgeführte Berechnung ist also für unsere Frage wertlos und so muß ich an der Richtigkeit der von mir berechneten Ergebnissen auch weiterhin festhalten.

Ich glaube, nicht besonders betonen zu müssen, daß alle Schlüsse, welche H. auf S. 146 und 147 aus meinen Versuchen zieht, den Tatsachen nicht entsprechen, nachdem alle hier benutzten Zahlen nach seiner Berechnung gewonnen wurden, bei welcher ja, wie oben gezeigt

wurde, der Grad der Anämie aus der Rechnung ausfällt, daher diese Art der Berechnung nur zu Fehlschlüssen führen kann. Nichtdestoweniger wird auf S. 147 mit diesen falschen Zahlen der Beweis geführt, zu welch unrichtigen Schlüssen meine Versuche führen! !

Auf die unrichtigen Darstellungen auf S. 147 und 148, welche wohl geeignet sind, zur Charakteristik der „kritischen Studie“ beizutragen, soll nur verwiesen werden, da sie keinen wesentlichen Punkt meiner Arbeiten berühren. Ebenso verzichte ich auf jene öfters ausgesprochene Behauptung — ich hätte meine Gedanken anderen entlehnt — näher einzugehen. Die obigen, wie mir scheint, rein sachlichen Ausführungen dürften genügen, um zu entscheiden, ob meine mühevoll gesammelten Ergebnisse dazu geeignet sind, unsere Kenntnisse über die Rolle der Schilddrüse zu erweitern.

Eine berechtigte Kritik ist gewiß das wirksamste Mittel, unseren schweren Kampf um die Wahrheit zu fördern. Es sei den Fachgenossen das Urteil überlassen, ob die eben besprochene kritische Studie diesem schönen Zweck zu entsprechen vermag.

Beiträge zur vergleichenden Physiologie der Verdauung.

VIII. Das Verhalten der Hefezellen gegen Proteasen.

Von

Dr. Heinrich Walter.

: (Aus dem physiologischen Institut der Universität Jena).

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. Februar 1920.)

Die schwere Verdaulichkeit der pflanzlichen Nahrungsmittel und die schlechte Ausnutzung den tierischen gegenüber, wird meist auf das Vorhandensein der Zellmembranen zurückgeführt. Da, wie man annahm, die proteolytischen Enzyme nicht durch die Membranen diffundieren können, so ist der Inhalt der Zellen vor ihrer Einwirkung geschützt und kann nur nach Entfernung der schützenden Hüllen, sei es durch Cytase bei einigen Wirbellosen, sei es durch die Cellulose spaltenden Darmbakterien bei den meisten pflanzenfressenden Wirbeltieren, der Verdauung zugänglich gemacht werden.

Die Versuche Biedermanns¹⁾ haben nun gezeigt, daß diese Annahme nicht haltbar ist. Sowohl Pepsin wie auch Trypsin können durch Membranen, wenn auch schwer, diffundieren. Die Resistenz des pflanzlichen Zellplasma beruht vielmehr auf einer wesentlich von derjenigen des tierischen Zellplasma verschiedenen Zusammensetzung.

Bei Einwirkung von Pepsin-HCl auf rohe, gekochte oder sonstwie zubereitete Pflanzenzellen läßt sich mikrochemisch keine wesentliche Veränderung bemerken. Nicht nur die Kerne sind in Pepsin-HCl unverdaulich, sondern ebenso die Chloroplasten und wenigstens zum größten Teil das Plasma. Daß ein Teil dennoch verdaut wird, kann man zuweilen an einem Durchsichtigerwerden der Präparate bemerken, auch lassen sich bei geeignetem Material stets Albumosen in der Flüssigkeit nachweisen. Genau ebenso verhält sich das von den Membranen befreite Zellplasma.

Anders verhält sich das Pflanzenplasma dem Trypsin gegenüber. Zwar bleiben rohe oder nur gekochte Zellen ebenfalls bei noch so langer Einwirkung des Trypsins unverändert, extrahiert man aber das Versuchs-

¹⁾ W. Biedermann, Beiträge zur vergleichenden Physiologie der Verdauung. Arch. f. d. ges. Physiol. **174**, 373—391. 1919.

material zuerst mit kochendem Alkohol, dann mit Äther und Chloroform, so wird der plasmatische Inhalt der geschlossenen Zellen in kürzester Zeit vollkommen ausverdaut.

Aus diesen Versuchen schließt Biedermann, daß das pflanzliche Plasma sich ganz allgemein in seiner Zusammensetzung vom tierischen weitgehend unterscheidet, und zwar vor allem durch den Gehalt an lipoiden, durch Alkohol, Äther und Chloroform extrahierbaren Stoffen, welche solchem Plasma seine charakteristische Widerstandsfähigkeit gegen das tryptische Ferment des Pankreas verleihen. Das ersieht man auch daraus, daß bei unvollkommener Extraktion der Lipoide mit Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur, namentlich von den Chlorophyllkörnern beträchtliche Reste nachbleiben. Bekanntlich sind aber die Chlorophyllkörner besonders reich an lipoiden Stoffen.

In Pepsin-HCl ist dagegen selbst vorher extrahiertes Plasma ebenso unverdaulich, wie es bis jetzt nur von den Kernen bekannt war.

In dieser Weise verhielten sich Elodea, Mniun, Dahlia, Spinat und Salatblätter. Bei den Gräsern dagegen trat als Eigentümlichkeit die Unverdaulichkeit der Kerne hervor, die in den extrahierten und mit Trypsin ausverdauten Zellen erhalten blieben. Von den Algen wurden Ödogoniumfäden und Diatomeen nach Extraktion vollkommen ausverdaut, dagegen erwiesen sich Spirogyra-Zellen als äußerst resistent. Der gesamte Zellinhalt bleibt erhalten, obgleich insbesondere die Chlorophyllbänder viel substanzärmer geworden sind, und die Stärkekörner demgemäß außerordentlich scharf hervortreten.

Von den Pilzen verhielt sich *Boletus granulatus* ebenso wie die meisten anderen Pflanzen. Nur bei extrahiertem Material kann eine vollkommene Ausverdaung mit Trypsin erzielt werden.

Da nun in der letzten Zeit die Hefe vielfach als Ersatzmittel für Fleisch angepriesen wurde, andererseits das Verhalten der Pflanzen, unter ihnen auch der Pilze, dem Pepsin und Trypsin gegenüber die Ausnutzbarkeit der vegetabilen Eiweißstoffe wieder in Frage gestellt hatten, so erschien es lohnenswert, speziell das Verhalten der Hefe den Verdauungsenzymen gegenüber nachzuprüfen.

Die Hefe nimmt in ihrem ganzen Chemismus so eine Sonderstellung unter den Pflanzen ein, daß es schwer war, aus dem Verhalten der anderen Pflanzen auf dasjenige der Hefe zu schließen. Die Isoliertheit der Zellen und ihre Kleinheit, wodurch eine große Angriffsfläche für die Enzyme zustande kommt, mußten die Verdauung erheblich begünstigen. Die Membran der Hefe besteht, wie angenommen wird, im Gegensatz zu der chitinhaltigen der Pilze hauptsächlich aus Pentosanen. Doch scheint die Membran, wie aus den Versuchen Biedermanns hervorgeht, keine wesentliche Rolle bei der Verdauung zu spielen.

Ein Umstand dagegen müßte, wie anzunehmen war, störend auf die Verdauung der Hefe wirken, nämlich der große Fettgehalt. Dieser beträgt bei wachsender Hefe 2—5% der Trockensubstanz, bei alter steigt er oft auf 10—13%. Im Vergleich zu dem Fettgehalt der anderen Pflanzen, ausgenommen natürlich der Fettsamen, ist er ungewöhnlich hoch.

Zu den folgenden Versuchen wurde gewöhnliche Preßhefe (Berlin), wie sie in den Bäckereien erhältlich ist, genommen. Ein Teil wurde in Pasteursche Nährlösung ausgesät, und die nach beendeter Gärung abgelagerte Hefe ebenfalls verwendet. Zur künstlichen Verdauung wurden folgende Präparate benutzt: Pepsin pur. Dr. Theodor Schuchardt (Görlitz), Trypsin E. Merck (Darmstadt) und Trypsin sicc. Dr. G. Grübler & Co. (Leipzig).

Die Pepsinverdauung wurde in 0,3 proz. HCl, die Trypsinverdauung in 0,5 proz. Na_2CO_3 -Lösung vorgenommen. Die Proben wurden bei 40° C meist 24 Stunden stehen gelassen, da, wie es sich zeigte, eine längere Einwirkung keine weiteren Folgen hatte.

Mikroskopisch betrachtet, besteht die in Pasteurscher Nährlösung gewachsene Hefe aus ovalen oder eiförmigen Zellen, die oft zu größeren Sproßverbänden vereinigt sind. Im Zellplasma sieht man viele kleine Körner, oft auch einige größere stark lichtbrechende Körper. Vakuolen sind meist nicht vorhanden (s. Abb. 1).

Die Preßhefe unterscheidet sich von der wachsenden vor allen Dingen durch die große Vakuole, die meist zentral gelegen ist und oft den größten Teil der Zellen einnimmt. In den Vakuolen kann man oft die sogenannten Tanzkörper bemerken. Das Plasma sieht ebenfalls körnig aus, die stark lichtbrechenden Körper sind viel häufiger und meist schon in jeder Zelle zu sehen. Die Zellen sind nie zu Sproßverbänden vereinigt. Man kann deutlich zwei Arten unterscheiden: längliche ovale und mehr ei- oder kugelförmige mit derberer Membran. Letztere unterscheiden sich auch durch einen größeren Gehalt an stark lichtbrechenden Körpern. Es sind entweder mehrere kleinere oder ein größerer vorhanden. Diese Zellen werden wohl mit den von H. Will¹⁾ als Dauerzellen bezeichneten identisch sein.

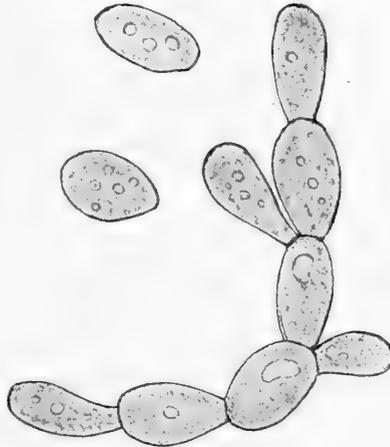


Abb. 1. Frische abgelagerte Hefe.

¹⁾ H. Will, Vergleichende Untersuchungen an vier untergärigen Arten von Bierhefe. *Centr. bl. f. Bakt. u. Parasitenk.* 2, 752. 2. Abteil. 1895.

Was nun die Protoplasmaeinschlüsse anbelangt, so hat man erstens die Volutin- oder metachromatischen Körper, zweitens die stark lichtbrechenden Fettkörper zu unterscheiden. Erstere sind meist klein und unterscheiden sich von den Fettkörpern schon durch ihr geringes Lichtbrechungsvermögen. Mit Methylenblau und nachheriger Differenzierung mit 1proz. H_2SO_4 kann man sie intensiv blau gefärbt erhalten. In Alkohol absol., Äther und Chloroform sind sie unlöslich. Leicht lösen sie sich dagegen in kochendem Wasser, Säuren und Alkalien¹⁾. Sie sollen nach A. Meyer aus Nucleinsäure bestehen. Auch die Tanzkörper bestehen meist aus Volutin.

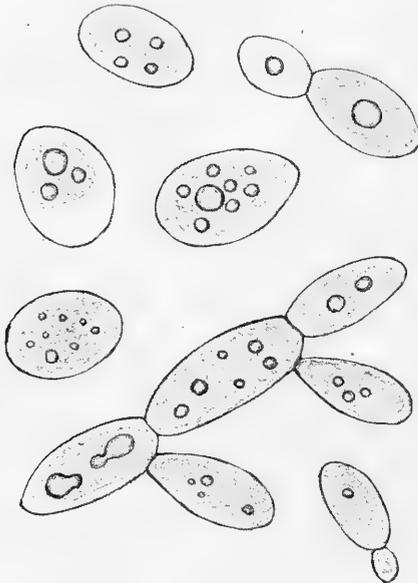


Abb. 2. Mit Pepsin-HCl verdaute abgelagerte Hefe.

Durch Scharlach R. und Sudan III werden sie nicht gefärbt.

Die Fettkörper kann man am besten mit Sudan III nachweisen, sie färben sich dabei rotgelb. Bei der in Pasteurscher Nährlösung gewachsenen Hefe kann man mehrere kleine oder einen größeren Fettkörper nachweisen. In der Preßhefe ist reichliches Fett vorhanden, man sieht meist mehrere größere oder zuweilen einen sehr großen Fettkörper.

Unterwirft man nun die Hefe der Verdauung mit Pepsin-HCl, so scheint auf den ersten Blick keine Veränderung eingetreten zu sein. Die Zellen sind ganz mit Plasma gefüllt. Bei genauerer Beobachtung sieht man aber,

daß die Zellen bedeutend durchsichtiger geworden sind. Bei der Preßhefe sind die Vakuolen meist nicht mehr zu sehen. Die starklichtbrechenden Körper treten scharf hervor. Färbt man mit Sudan III, so scheint es, als ob der Fettgehalt der Hefe stark zugenommen hat, denn in allen Zellen liegen jetzt viele kleinere und größere Fettkörper (s. Abb. 2). Besser ist es, wenn die Zellen vorher durch Kochen abgetötet wurden.

Noch viel deutlicher ist die Veränderung nach tryptischer Verdauung von roher oder nur gekochter Hefe. In den von einer deutlichen dünnen Membran umgrenzten Zellen schien nichts außer großen und zahlreichen stark lichtbrechenden Fettkörpern enthalten zu sein. Oft füllten sie den größten Teil der Zelle aus. Bei sorgfältigem Abblenden

¹⁾ A. Meyer, Orientierende Untersuchungen über Verbreitung, Morphologie und Chemie des Volutins. Botan. Ztg. 62. Jahrg., S. 130. 1904.

oder, noch besser, nach Färbung mit Bismarckbraun konnte man aber noch einen homogenen Rest vom Zellplasma nachweisen (s. Abb. 3). Mit Jod-Jodkalium färbte sich das Restplasma deutlich gelb, gegen Methylenblau und die meisten anderen Farbstoffe verhielt es sich fast vollkommen indifferent. Bei der Preßhefe trat jetzt der Unterschied der beiden Zellarten besonders deutlich hervor. Während in den länglichen Zellen keine oder nur wenige kleine Fettkörper zurückblieben, besaßen die rundlichen deren viele, oder sie waren zu einem großen zentralen Körper zusammengeflossen.

Schon aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Hefe sich ganz anders als die meisten übrigen Pflanzenzellen und auch die Pilze verhält. Schon Pepsin greift das Zellplasma deutlich an, das Trypsin verdaut den größten Teil. Der große Fettgehalt der Hefe schützt das Plasma nicht vor den Verdauungsenzymen.

Es war nun interessant festzustellen, ob bei extrahiertem Material eine vollständige Ausverdauung stattfindet. Die Preßhefe wurde mit kochendem Alkohol, dann Äther und Chloroform behandelt. Ließ man einen Tropfen des zur Extraktion verwendeten Alkohols auf dem Objektträger sich verflüchtigen, so verblieben zahlreiche Fetttropfen, Krystalle und Myelinformen. Aus dem Alkohol konnte man das Hefefett als zähflüssige, gelbe, äußerst bitter schmeckende Masse gewinnen. Sie hatte in verstärktem Maße den spezifischen Geruch der Hefe, der beim Stehen an der Luft allmählich verschwand.

Die extrahierten Hefezellen zeigten mikroskopisch keine wesentliche Veränderung. Sowohl die Vakuolen, wie auch die Protoplasmaeinschlüsse, ja selbst zu meinem Erstaunen die stark lichtbrechenden Fettkörper blieben erhalten (s. Abb. 4). Sie färbten sich mit Sudan III blaß rotgelb.

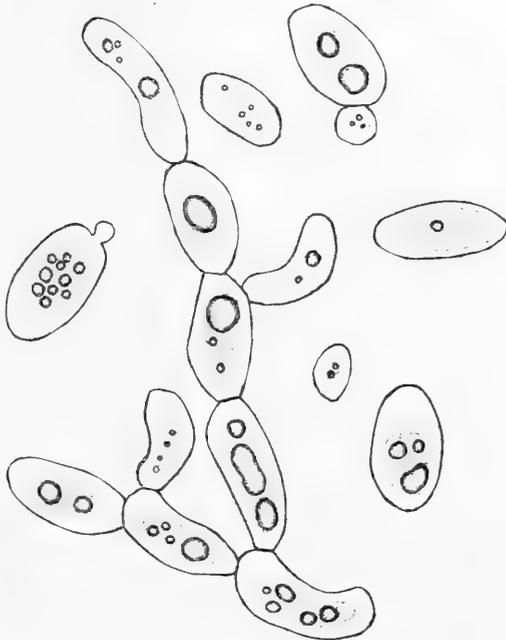


Abb. 3. Mit Trypsin verdaute abgelagerte Hefe.

Die extrahierte Hefe wurde wiederum der Pepsin- und Trypsinverdauung unterworfen. Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied gegenüber der nicht extrahierten.

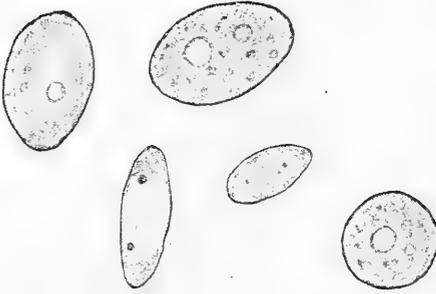


Abb. 4. Extrahierte Preßhefe.

Im Gegenteil, es schien sogar, daß nach der Extraktion mit kochendem Alkohol absol. oft noch körnige Einschlüsse erhalten blieben. Das kann man vielleicht dadurch erklären, daß nach A. Meyer Volutin nach 2stündiger Einwirkung von Alkohol absol. in gewisser Hinsicht fixiert wird und z. B. in 80° Wasser sich

nicht mehr völlig löst¹⁾. Bei der peptischen Verdauung wurden die Zellen blasser, die stark lichtbrechenden Körper traten schärfer hervor. Bei der tryptischen Verdauung blieb der homogene Plasmarest ebenfalls erhalten (s. Abb. 5 und Abb. 6). Alle diese Angaben beziehen sich auf

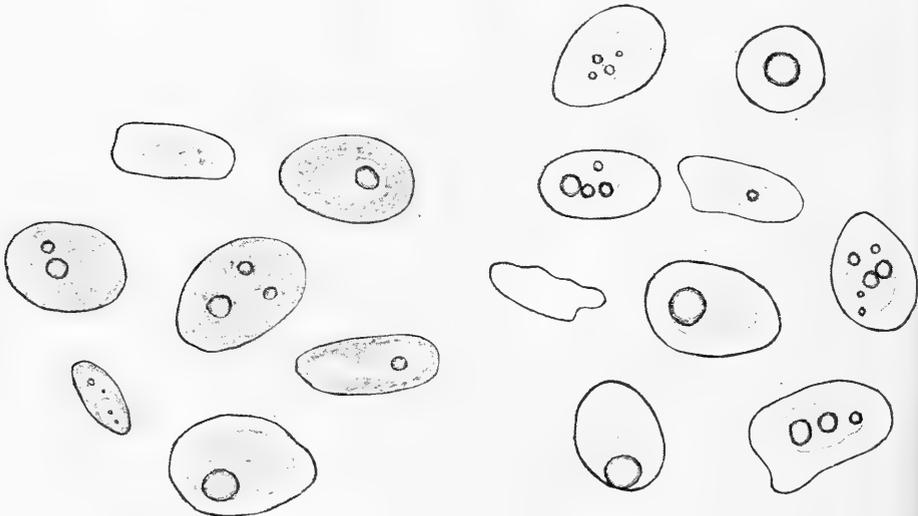


Abb. 5. Extrahierte Hefe mit Pepsin-HCl verdaut.

Abb. 6. Extrahierte Hefe mit Trypsin verdaut.

das Verhalten der Mehrzahl der Zellen. Einzelne Zellen sind oft völlig ausverdaut, in anderen sind keine oder nur ganz kleine Fettkörper, dagegen ein größerer Plasmarest zu sehen.

Nur ein Unterschied trat bei der extrahierten, verdauten Hefe gegenüber der nicht extrahierten hervor. Die zurückbleibenden Fett-

¹⁾ A. Meyer, l. c. S. 118.

körper waren an Zahl und Größe kleiner, was ja auch verständlich ist, da durch die Extraktion ein großer Teil des Hefefettes entfernt wird. Somit ist auch mikroskopisch eine schon lange bekannte Tatsache bewiesen, daß selbst bei noch so sorgfältiger Extraktion nur ein Teil des Fettes aus der Hefe entfernt wird. Schon Nägeli wußte, daß man nach vorheriger Behandlung der Hefe mit konzentrierter HCl 2—3 mal so viel Fett gewinnen kann als bei direkter Ätherextraktion.

Was nun die Fettkörper anbelangt, so unterscheidet Henneberg¹⁾ die Vakuol-Fett-Eiweißkörper, die aus Volutin bestehen, sich aber mit Osmiumsäure braunschwarz färben, und die Vakuol-Fettkörper, die mit unseren identisch sein dürften. Diese sind rund oder rundlich, nach Methylenblauzusatz ungefärbt, nach Sudan oder Alkanna rotgefärbt. Das Fett soll manchmal zum größten Teil zunächst im Zelleiweiß in sehr feiner Verteilung vorhanden sein. Bei langsamem Absterben wird es dann aus dem Plasma in die Vakuole als Tropfen eingepreßt, die einzelnen Massen fließen dabei nicht selten zu einem größeren Tropfen zusammen. In Hefe fressenden Amöben sammelt sich das Hefefett, oft umgeben von der zarten Plasmahaut der Hefe, in großen Mengen an. Zerdrückt man Hefezellen, so vereinigt sich das Fett zu größeren Tropfen.

Von den, mit den Fettkörpern ausgeführten mikrochemischen Reaktionen seien folgende angeführt: Die Fettkörper sind unlöslich in kochendem Wasser, starken Säuren und Laugen. In letzteren scheinen sie ihr starkes Lichtbrechungsvermögen teilweise zu verlieren. In konzentrierter H_2SO_4 werden die plasmatischen Bestandteile vollkommen zerstört, die Membranen verquellen, die Fettkörper bleiben aber erhalten. Nach H. Will²⁾ macht sich hierbei ein Unterschied zwischen den Fettkörpern der Bodensatzhefe und denen der Dauerzellen bemerkbar. Während die ersteren immer ungefärbt bleiben, färben sich letztere graugrün, zuletzt schwarzbraun. Vielfach ist die Färbung auch abweichend, indem sie sich rasch braun, dann smaragdgrün, blaugrün und zuletzt blauschwarz färben, oder aber sie bleiben bei längerer Einwirkung nur grünlich. Oft kann die smaragdgrüne Färbung ausfallen oder sie tritt sofort ein.

Ich habe dieses Farbenspiel keinmal beobachtet. Läßt man dagegen konzentrierte H_2SO_4 zu dem extrahierten Fett zufließen, so tritt anfangs eine grünliche Färbung auf, die bald dunkelt und einen violetten Ton annimmt, dann rötlich, braun und zuletzt braunschwarz wird. Die typische Cholesterin- und Phytosterinreaktion in Chloroformlösung zeigt das Hefefett nicht (nur die H_2SO_4 färbt sich rotbraun).

¹⁾ Henneberg, Über das Volutin in der Hefezelle. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. II 45, 52. 1916.

²⁾ H. Will, l. c. S. 760.

Mit Sudan III und Scharlachrot werden die Fettkörper rot gefärbt. Mit Osmiumsäure tritt nur eine schwache Braunfärbung ein. Sehr schön

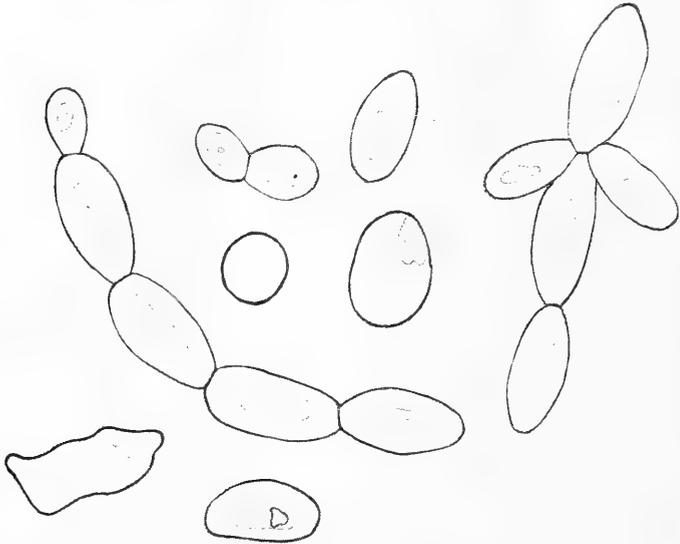


Abb. 7. Mit kochendem Alkohol abs. extrahierte, vorher mit Trypsin verdaute abgelagerte Hefe.

lassen sie sich mit Bismarekbraun färben. Mit Jod nehmen sie eine schwache gelbgrüne Färbung an. Gegen Methylenblau und die meisten anderen Farbstoffe verhalten sie sich indifferent.

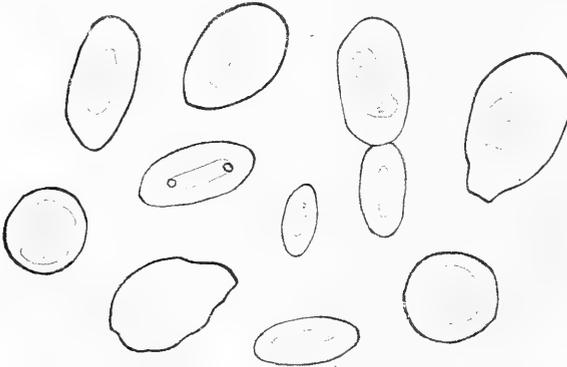


Abb. 8. Extrahierte Preßhefe mit Trypsin verdaut und abermals mit Alkohol abs. extrahiert.

Eigenartig ist das Verhalten gegen Alkohol absol., Äther und Chloroform. Wie schon gesagt, bleiben die Fettkörper bei noch so langer Extraktion erhalten. Behandelt man aber die mit Trypsin verdaute Hefe 10—15 Minuten mit kochendem Alkohol absol., so werden alle Fettkörper entfernt, und es ver-

bleibt nur das Restplasma (s. Abb. 7 und Abb. 8). Mit Alkohol absol. bei Zimmertemperatur und besonders mit Chloroform gelingt die Extraktion schwerer.

Daß ein Teil des Fettes anfangs ganz diffus im Plasma verteilt ist, sieht man daraus, daß nach der Verdauung von nicht extrahiertem Material die Zahl der Fetttropfen enorm zunimmt (vgl. z. B. Abb. 1 mit Abb. 2 und 3). Bei der peptischen Verdauung bleibt der größte Teil des Plasma erhalten. Die freiwerdenden Fettmassen können deshalb nicht zu einigen wenigen Tropfen zusammenfließen, sondern bleiben als zahlreiche kleinere Tropfen zurück. Während das Fett der Hefe entweder nur im Plasma gelöst oder in Form der Fettkörper lokalisiert ist, gehören anscheinend die Lipoide des Pflanzenplasma zur Konstitution des Plasma und sind vielleicht chemisch mit ihm verbunden. Nur so kann man einerseits den Schutz vor der Einwirkung des Trypsins, andererseits den Umstand erklären, daß frisches Pflanzenmaterial mit Osmiumsäure keine Färbung gibt und die Lipoide sich erst nach entsprechender Behandlung abscheiden¹⁾. Legt man dagegen frische Hefe in 1 proz. Osmiumsäure, so färbt sie sich makroskopisch sehr bald schwarz; mikroskopisch erscheinen die Zellen diffus braun gefärbt.

Bei der Extraktion wird wohl hauptsächlich dieses diffus gelöste Fett entfernt. Solches Material färbt sich makroskopisch mit 1 proz. Osmiumsäure zwar immer noch schwarz, mikroskopisch erscheinen aber nur die Fettkörper schwach bräunlich gefärbt. Wodurch läßt es sich nun erklären, daß das Fett aus den Fettkörpern nicht oder nur schwer extrahiert wird? Nach H. Will²⁾ besitzen die Fettkörper ein sie umschließendes Bläschen, welches zuweilen auch noch durch Maschenwerk ausgefüllt ist. Es zeigt alle Eiweißreaktionen. Dafür spricht erstens, die verschiedene, jedoch immer festere Konsistenz der Fettkörper, zweitens die leichte Extraktionsfähigkeit nach der tryptischen Verdauung, wobei die Eiweißhülle zerstört wird, auch kann man bei Einwirkung von Chloroform oft ein Schrumpfen der Fettkörper bemerken. Was die Färbung mit Bismarckbraun anbelangt, so ist sie auch dem extrahierten Hefefett eigentümlich.

Auf die Bedingungen, welche die Fettbildung in den Hefen begünstigen, auf die Bedeutung des Fettes sowie auch die chemische Zusammensetzung will ich hier nicht näher eingehen. Ich verweise auf die einschlägige Literatur³⁾.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß man durch vorhergehende Verdauung mit Trypsin ein Mittel in der Hand hat, das Hefefett vollkommen extraktionsfähig zu machen.

¹⁾ W. Biedermann, Mikrochemische Beobachtungen an den Blattzellen von *Elodea*. *Flora* **11**, 576. 1918.

²⁾ H. Will, l. c. S. 760.

³⁾ Kohl, Die Hefepilze, 1908; Euler, Chemie der Hefe, 1915; Bokorny, Anhäufung von Fett in Pflanzenzellen. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 1915, S. 306; O. Hinsberg und E. Roos, Über einige Bestandteile der Hefe. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.* **38**, Heft I u. II, S. 1.

Aber selbst nach völliger Extraktion bleibt das Restplasma doch noch unverdaulich.

Auch die makrochemische Untersuchung der Verdauungsflüssigkeiten zeigt, daß sowohl Pepsin wie auch Trypsin die Hefezellen ziemlich stark angreifen. Bei diesen, wie auch bei allen anderen Versuchen, fiel es mir auf, daß saure Flüssigkeiten immer hellgelb, alkalische dagegen sich dunkelbraun färbten. Die Färbung trat auch ohne Zusatz der Fermente auf.

Bei Pepsin-HCl-Verdauung zeigte die Flüssigkeit starke Biuretreaktion. Albumosen waren nur in Spuren nachweisbar.

Bei der tryptischen Verdauung ebenfalls starke Biuretreaktion. Beim Einengen fielen krystallinische Abbauprodukte aus, vorwiegend Leucin, an zweiter Stelle Tyrosin. Die Trypphanreaktion fiel negativ aus.

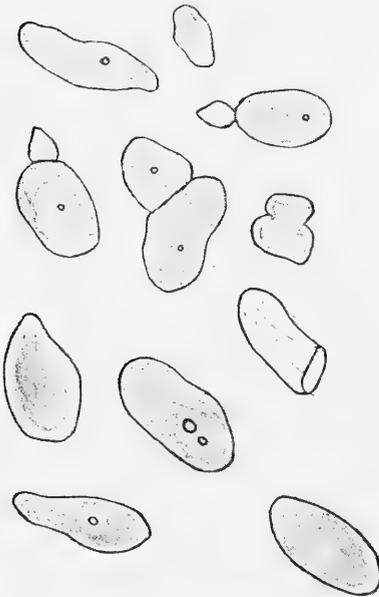


Abb. 9. Nährhefe.

Auf Grund der Versuche an frischer Hefe durfte man erwarten, daß auch die Nährhefe der Verdauung im hohen Maße zugänglich sein würde. Diese Annahme wurde in der Tat vollkommen bestätigt.

Zur Verwendung kam Nährhefe, hergestellt nach dem Verfahren des Instituts für Gärungsgewerbe in Berlin. Makroskopisch stellt sie eine feine bräunliche, pulverige Masse vor, die nicht mehr den spezifischen Hefegeruch besitzt. Mikroskopisch kann man die einzelnen unversehrten Zellen deutlich erkennen. Die Membran ist

leicht erkennbar, da in vielen Zellen der bräunliche Inhalt sich etwas von der Zellhaut losgelöst hat. Die Vakuolen treten nicht scharf hervor. In ihnen kann man meist einen kleinen, stark lichtbrechenden Fettkörper bemerken. Sie sind aber immer nur sehr klein und in Ein- oder Zweifzahl vorhanden (s. Abb. 9).

Das Herstellungsverfahren ist mir nicht genau bekannt, doch wird außer dem Trocknen noch eine Extraktion zur Entfernung der Bitterstoffe notwendig sein.

Unterwirft man nun die Nährhefe der künstlichen Verdauung, so treten ungefähr dieselben Veränderungen ein wie bei frischer Hefe. Mit Pepsin-HCl wurde der Zellinhalt durchsichtiger, doch blieb er deut-

lich zu sehen (s. Abb. 10). Mit Trypsin blieb nur ein homogener Rest erhalten, wobei die Fettkörper scharf hervortraten (s. Abb. 11). Eine Zunahme der Fetttropfen an Zahl oder Größe war nicht zu bemerken.

Die makrochemische Untersuchung der Verdauungsflüssigkeit von Pepsin-HCl ergab, was bereits bei der Preßhefe bemerkt worden war, einen ungemein starken Neutralisationsniederschlag, unlöslich im Überschuß von NaOH. Er erwies sich zum größten Teil aus phosphorsaurem Kalk bestehend. Albumosen waren mit HNO_3 und $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ nachzuweisen. Das Filtrat zeigte noch sehr starke Biuretreaktion und einen Niederschlag mit Alkohol absol. im Überschuß. Ließ man 0,3 proz. HCl allein auf Nährhefe einwirken, so trat der Niederschlag von phosphorsaurem Kalk ebenfalls auf, dagegen zeigte die Flüssigkeit selbst

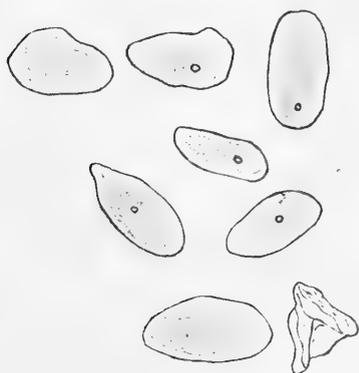


Abb. 10. Nährhefe mit Pepsin-HCl verdaut.

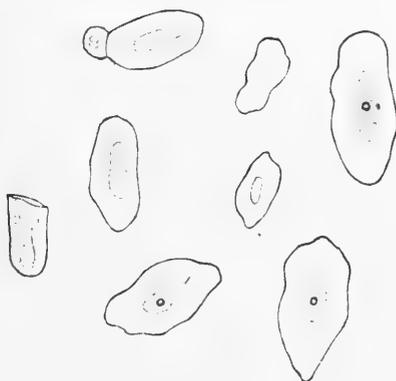


Abb. 11. Nährhefe mit Trypsin verdaut.

bei noch so langem Stehen keine Biuretreaktion. Beim Erwärmen auf 40° trat oft Gasentwicklung ein, dieselbe war stärker bei Einwirkung von konzentrierterer HCl. Die Nährhefe muß also kohlensäure Salze enthalten.

Bei der Trypsinverdauung zeigte die Flüssigkeit sehr schwache Albumosenreaktion, nach Fällung mit Kaliumacetat und FeCl_3 starke Biuretreaktion. Es mußte also ziemlich viel Pepton vorhanden sein. Beim Einengen auf dem Wasserbad krystallisierten Leucin und Tyrosin aus. Die Tryptophanreaktion fiel negativ aus, nur bei einer Probe, die in Fäulnis übergegangen war, war sie positiv.

Ließ man Na_2CO_3 allein einwirken, so färbte sich die Flüssigkeit wie immer bei alkalischer Reaktion dunkelbraun. Abbauprodukte der Eiweißstoffe waren dagegen nicht nachzuweisen.

Bei allen Versuchen mit Trypsin hat sich gezeigt, daß Thymolzusatz keinen hemmenden Einfluß auf die Verdauung ausübt. Also auch in dieser Hinsicht verhält sich die Hefe anders als die anderen Pflanzen,

da die Verdauung von extrahiertem pflanzlichem Material durch Thymol vollkommen gehemmt wird¹⁾.

Um nun genauere quantitative Versuche anzustellen, wurden fünf parallele Proben verwendet.

Es wurden abgewogene Mengen von Nährhefe einen Tag bei 40°: Nr. 1 in destilliertem Wasser, Nr. 2 in 0,3 proz. HCl, Nr. 3 in 0,5 proz. Na₂CO₃, Nr. 4 in Pepsin-HCl und Nr. 5 in Na₂CO₃ mit Trypsinzusatz gehalten. Nach 24 Stunden wurde die Flüssigkeit abfiltriert, die Filter bei 100° getrocknet und der eingetretene Gewichtsverlust der Hefe festgestellt. Die erhaltenen Werte unterlagen großen Schwankungen, da das Auswaschen der Niederschläge ziemlich schwer war, und bei längerem Auswaschen wiederum die Hefe in Fäulnis überging oder von Schimmelpilzen befallen wurde. Im Mittel erhielt ich folgende Zahlen:

Nr. 1 in destilliertem Wasser — Gewichtsverlust 21—22% der lufttrockenen Nährhefe.

Nr. 2 in 0,3 proz. HCl — Gewichtsverlust gegen 28%.

Nr. 3 in 0,5 proz. Na₂CO₃ — Gewichtsverlust nicht wesentlich größer als in destilliertem Wasser.

Nr. 4 in Pepsin-HCl — Gewichtsverlust gegen 36%.

Nr. 5 in Trypsin-Lösung — Gewichtsverlust gegen 49%; bei längerer Einwirkung noch erheblich größer, doch waren die Proben nicht mehr einwandfrei, da Bakterien auftraten.

Bei allen diesen Zahlen sind 10% auf Verlust des hygroskopischen Wassers der lufttrockenen Nährhefe zurückzuführen.

Der größere Verlust bei Trypsineinwirkung gegenüber reiner 0,5 proz. Na₂CO₃-Lösung beträgt gegen 27%, bei Pepsineinwirkung gegenüber reiner 0,3 proz. HCl gegen 8%. Man kann wohl annehmen, daß dieser Überschuß der Menge der verdauten Eiweißstoffe entspricht.

Die Zusammensetzung der Nährhefe ist laut Angabe auf der Verpackung 44% Eiweiß, 6% Fett, 28% N-freie Extraktionsstoffe, 12% Mineralbestand und 10% Wasser.

Wir sehen also, daß Trypsin gegen 64% und Pepsin gegen 18% des vorhandenen Eiweißes verdaut. Ähnliche Ergebnisse bekommt man, wenn man den Stickstoffgehalt der Nährhefe und denjenigen der mit Trypsin verdauten bestimmt.

Diese Ergebnisse stimmen mit den mikroskopischen Veränderungen gut überein, da wir sehen, daß mit Pepsin nur ein verhältnismäßig geringer, mit Trypsin dagegen der weitaus größere Teil verdaut wird. Ist nun die Ausnutzung der Nährhefe bei künstlicher Verdauung schon so erheblich, so muß sie im lebenden Organismus noch besser sein, weil dann die verschiedenen Fermente unter optimalen Bedingungen

¹⁾ W. Biedermann, l. c., Beiträge zur vergl. Physiologie der Verdauung, S. 379.

der Reihe nach einwirken und außerdem die entstehenden Verdauungsprodukte sofort entfernt werden.

Die mikroskopischen Veränderungen lassen zwar keinen wesentlichen Unterschied von denen nach Trypsinverdauung erkennen. Nährhefe mit angefeuchtetem Brot vermischt, wurde an eine Maus verfüttert. Sie fraß es ohne weiteres in großen Mengen. Die Untersuchungen des Kotes zeigten, daß er abgesehen von geringen Verunreinigungen aus Bakterien-Stäbchen, Kokken und Hefezellen bestand. Bei den Hefezellen waren die Konturen deutlich zu sehen. Die Membran scheint also nicht oder nur in geringem Maße angegriffen zu werden. Der Zellinhalt war teilweise noch erhalten geblieben, aber nur bei Abblendung zu sehen, die Fettkörper dagegen schienen gänzlich unverdaulich zu sein und traten scharf hervor. Genauere quantitative Verfütterungsversuche am Menschen haben eine Ausnutzung von 86% des vorhandenen Eiweißes ergeben¹⁾.

Faßt man nun nochmals die Ergebnisse dieser Arbeit kurz zusammen, so sieht man, daß die Hefe im Verhalten zu den Verdauungsenzymen eine vollkommene Sonderstellung im Pflanzenreiche einnimmt. Sowohl Pepsin als insbesondere Trypsin greift rohe oder nur gekochte Hefe in hohem Grade an. Vorherige Extraktion mit Alkohol, Äther und Chloroform bleibt ohne Einfluß. Diese Eigentümlichkeit der Hefe wird verständlicher, wenn wir uns erinnern, daß sie in ihrem ganzen Chemismus, man könnte sagen, dem tierischen Organismus näher steht, wie es z. B. der Glykogengehalt, die rasche Autolyse usw. zeigen.

Das Hefefett ist zum Teil im Plasma diffus gelöst, zum Teil in die Fettkörper eingelagert. Bei der Extraktion wird nur ersteres entfernt. Die Fettkörper sind vor der Verdauung nicht oder nur schwer, nach der Verdauung mit Trypsin dagegen sehr leicht extrahierbar. Diese Eigentümlichkeit beruht wohl auf dem Vorhandensein einer aus Eiweißstoffen bestehenden Hülle. Das Hefefett färbt sich mit Bismarckbraun intensiv goldgelb. Ein Teil des Plasmas bleibt unter allen Umständen unverdaulich. Dieser Plasmarest verhält sich zu den meisten Farbstoffen vollkommen indifferent, ist also wohl kein echtes Eiweiß mehr.

Die Nährhefe ist von allen vegetabilen Nahrungsmitteln wohl am besten als Fleischersatz zu empfehlen, obgleich die Aufschrift auf der Verpackung, daß 1 kg Nährhefe 2,5 kg Rinderfleisch entspricht, etwas zu hoch gegriffen ist, da ein, wenn auch geringer Teil nicht ausgenutzt wird.

Den nicht ausgenutzten Teil der Eiweißstoffe bei den meisten Pflanzen, z. B. Spinat, veranschlagt Biedermann mit 60—70%²⁾. Zwar

¹⁾ B. Heinze, Die Hefe als Heilmittel, Nahrungsmittel und Futtermittel. Mitt. d. deutschen Landwirtsch.-Gesellsch. 1915, 1. Mai, S. 263.

²⁾ W. Biedermann, Beiträge zur vergl. Phys. der Verdauung VIII. Arch. f. d. ges. Physiol. 174, 395. 1919.

stellte Rubner den Verlust in den Faeces bei Verfütterung an einen Hund gleich 34,3% fest, das Material war aber vorher mit kochendem Alkohol extrahiert worden. Anders verhält sich Reserveeiweiß. Es wird ohne weiteres verdaut. Die Ausnutzung bei Erbsen und Bohnen ist gleich 70%, der Eiweißgehalt ist aber geringer als bei der Hefe: er beträgt nur 23—26%. Ebenfalls durch einen großen Eiweißgehalt zeichnen sich die Pilze aus, doch hat Biedermann gezeigt, daß nicht extrahiertes Material sich genau ebenso wie die anderen Pflanzen verhält, von Pepsin und Trypsin also nicht wesentlich verdaut wird. Die Verfütterungsversuche von gepulverten Steinpilzen an Hunde ergaben nach Rubner 35,35% nicht resorbierten Stickstoff. Er nimmt an, daß die Unverdaulichkeit hier durch den Einschluß in die Zellmembranen bedingt wird. Aber selbst bei verhältnismäßig guter Ausnutzung der Pilze muß man in Betracht ziehen, daß die Handelsware nur äußerst wenig Trockensubstanz enthält, der absolute Eiweißgehalt also auch nur sehr gering ist.

Diese Arbeit ist im physiologischen Institut der Universität Jena ausgeführt worden. Herr Geheimrat Dr. Biedermann hat mir auf die liebenswürdigste Weise alle nötigen Hilfsmittel zur Verfügung gestellt. Für das überaus freundliche Entgegenkommen und alle Anregung, die er mir zuteil kommen ließ, sage ich ihm hiermit meinen wärmsten Dank.

Die Fibringerinnung als Krystallisationsvorgang.

Von
Hans Stübel.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Jena.)

(Eingegangen am 29. Februar 1920.)

In einer bereits im Jahre 1914 veröffentlichten Arbeit wurde über die bei der Blutgerinnung wahrnehmbaren morphologischen Veränderungen, soweit dieselben mittels Dunkelfeldbeleuchtung zu beobachten sind, berichtet. Hierbei stellte sich heraus, daß der Vorgang der Fibrinbildung im Plasma der Säugetiere wie ein Krystallisationsprozeß abläuft, indem aus dem optisch leeren Plasma plötzlich deutliche Nadeln hervortreten¹⁾.

Bereits vor Jahren hatte Schimmelbusch²⁾ die Ansicht ausgesprochen, daß die Fibringerinnung wie ein Krystallisationsprozeß verläuft. Da aber der Vorgang der Gerinnung bei Hellfeldbeleuchtung bedeutend schwieriger zu beobachten ist als bei Dunkelfeldbeleuchtung, so hatte diese Ansicht wenig Anklang gefunden³⁾.

Die genannte Untersuchung wurde von mir vor allem am Blute des Menschen und der Säugetiere ausgeführt und weiterhin wurden entsprechende Beobachtungen auch am Blut der Vögel und Amphibien gemacht. Im Frühjahr 1914 hatte ich dann Gelegenheit, an der zoologischen Station zu Neapel an einer größeren Reihe von Fischen und wirbellosen Tieren dieselben Untersuchungen anzustellen, welche ich dann später an nicht marinen, wirbellosen Tieren noch erweiterte. Eine ganz kurze Mitteilung über die damals erhobenen Befunde wurde bereits veröffentlicht⁴⁾. Infolge des Krieges ist mir ihre ausführlichere Veröffentlichung erst jetzt möglich geworden.

Während sich der Vorgang der Fibrinbildung bei Säugetieren mit Hilfe der Dunkelfeldbeleuchtung leicht verfolgen läßt, sind entsprechende Beobachtungen am Blute anderer Wirbeltiere und am Blute

¹⁾ Stübel, Arch. f. d. ges. Physiol. **156**, 361. 1914. Es sei hier auch besonders auf die dieser Abhandlung beigegebenen Tafeln verwiesen; Verhandl. d. 9. intern. Physiologenkongr. 1913; Zentralbl. f. Physiol. **27**, Erg.-H. S. 299. 1914.

²⁾ Schimmelbusch, Virchows Archiv **101**, 201. 1885.

³⁾ Vgl. hierzu Bürker, Arch. f. d. ges. Physiol. **102**, 36. 1904.

⁴⁾ Stübel, Zentralbl. f. Physiol. **28**, 726. 1914.

von Wirbellosen zuweilen mit größeren Schwierigkeiten verbunden, da die Erscheinungen hier nicht immer so auffällig sind wie bei den Säugetieren. Bei Vögeln¹⁾ und auch bei Knochenfischen ist der Typus der Fibrinbildung häufig mit der Nadelbildung im Säugetierblut zu vergleichen. Es treten hier nämlich gleichfalls aus einem optisch leeren Medium, dem Plasma, ohne vorherige Körnchenbildung und ohne eine vorherige diffuse Aufhellung des Gesichtsfeldes lange Fäden auf, deren freie Enden häufig spitz zulaufen. Auch diese Fäden setzen sich wie die Nadeln des Säugetierblutes mit Vorliebe an Rauigkeiten der Glasflächen oder an zufällig in das Präparat gelangte Fremdkörper an. Zur Erläuterung der Verhältnisse bei den Knochenfischen seien folgende Versuche angeführt:

Motella tricerrata: Blut aus der Aorta mit paraffinierter Kanüle in paraffiniertes Gefäß aufgefangen. Nach fast völliger Sedimentierung der Blutzellen Anfertigung eines mikroskopischen Präparates eines Plasmotropfens. Zu dem Plasma wird auf dem Objektträger eine Spur Muskelextrakt (Muskelstückchen von *Motella* in Seewasser zerdrückt) zugefügt. Untersuchung mit Kardioidkondensator nach Siedentopf, Zeiß, apochrom. Objektiv 3 mm Brennweite, Kompens.-Okular 18, Bogenlicht. Gerinnung in Form eines feinen, schwach lichtbrechenden Netzes, das an vielen Stellen des Präparates sehr engmaschig ist und dann auffallend an feine Nadelfilze von Säugetierfibrin erinnert. Die spärlichen im Präparat vorhandenen Erythrocyten sind zu Haufen agglutiniert. Diese Haufen haben eine längliche Form und sind an ihren Längsseiten von dickeren Fibrinsträngen umschlossen. Das Fadennetz geht stellenweise von agglutinierten Thrombocyten aus, doch stehen nicht alle Thrombocyten mit ihm in Verbindung. Stellenweise kommen auch Bildungszentren des Fadennetzes vor, deren Inneres bei Dunkelfeldbeleuchtung nicht auflösbar ist. Im Serum weiße, tanzende Körnchen entsprechend den vom Säugetierblut bekannten Hämokonien.

Crenilabrus pavo: Versuchsordnung wie bei *Motella*. Gerinnung in Form äußerst schwach lichtbrechender aber sehr deutlicher Fäden, die vielfach von den agglutinierten Thrombocyten ausgehen.

Bei Amphibien¹⁾ (*Rana esculenta*, *R. temporaria*, *Bufo vulgaris*) gelingt nur die Beobachtung äußerst zarter und schwach lichtbrechender Fadenfilze, die häufig auch von einem bestimmten Zentrum aus sich bilden. Verhältnismäßig am schwierigsten ist die Beobachtung der Fadenbildung bei den Haifischen zu machen. Auch hier wurde das Blut mit Hilfe einer paraffinierten Kanüle unter sorgfältiger Vermeidung des Hinzutrittes von Gewebssaft entnommen und nach Sedimentierung der Blutkörperchen ein Tropfen des so gewonnenen, spontan nicht gerinnenden Plasmas unter Hinzugabe einer Spur von Gewebsextrakt auf den Objektträger gebracht. Als Beispiele seien angeführt:

Scyllium canicula: Plasma im durchfallenden Licht hellgelb, fast klar; im auffallenden Licht trüb, stark opaleszierend, himmelblau. I. Versuch: Gerinnung im Dunkelfeld sehr schwer erkennbar; nur vereinzelt sehr blasse Fäden, die an Froschblutgerinnung erinnern. Im Serum zahllose feinste Hämokonien. —

¹⁾ Stübel, l. c.

2. Versuch: Fadenbildung typischer Art, stellenweise sogar an Nadelbildung erinnernd.

Scyllium catulus: Plasma hellgelb, nicht opaleszierend, im auffallenden Licht kaum bläulich. Gerinnung im Dunkelfeld sehr schwer erkennbar; ganz dünne, meist aneinanderklebende Fädchen. Im Serum verhältnismäßig wenig Hämoklonen. — Nach 24 Stunden zeigt ein Präparat desselben Plasmas deutlich fädige Gerinnung.

Torpedo ocellata: 1. Versuch: Gerinnungsvorgang im Ultramikroskop nicht deutlich wahrnehmbar. Es bilden sich vereinzelt ganz feine Fädchen in der Umgebung zugeführter Muskelstückchen. 2. Versuch: Bei Zugabe von Muskel-extrakt deutliche Fadenbildung. 3. Versuch: Deutlich die für niedere Wirbeltiere charakteristische Fadenbildung; ausgesprochene Neigung zur Bildung von längsverlaufenden parallelstreifigen Fibrinmassen, in denen die agglutinierten Erythrocyten längs gedrückt werden.

Man gewahrt also bei Selachiern eine spärliche Bildung sehr schwach lichtbrechender Fäden (trotz stärkster Beleuchtung: Bogenlicht, Kardioidkondensor). Dabei wird eine Aufhellung des Gesichtsfeldes oder eine anderweitige Veränderung bei Beobachtung im Dunkelfeld nicht bemerkbar. Nichtsdestoweniger kann man sich durch Beobachtung der Gerinnung *in vitro* leicht davon überzeugen, daß das Blut der Selachier zu einer ebenso steifen Gallerte gerinnt wie das Blut anderer Wirbeltiere.

Während also die Bildung langer Fäden die für das Blut der Wirbeltiere mit Ausnahme der Säugetiere typische Form der Blutgerinnung ist, soweit man sie ultramikroskopisch verfolgen kann, beobachtete ich in einigen Fällen bei Vögeln noch eine andere Gerinnungsform. Wenn man hier zu Plasma Gewebsextrakte hinzugibt, können nämlich auch plötzlich Unmassen eben noch erkennbarer Nadelchen entstehen.

Gehen wir nun zu den Wirbellosen über, so finden wir z. B. bei den Crustaceen ganz andere Bilder, wenn wir den Vorgang der Blutgerinnung bei Dunkelfeldbeleuchtung untersuchen. Bekanntlich zeigt die Blutgerinnung der Krebse bereits, wenn man den Vorgang *in vitro* betrachtet, bei verschiedenen Arten große Verschiedenheiten¹⁾. Bei den meisten Formen besteht die Gerinnung in der Bildung einer verhältnismäßig dünnflüssigen, im Verhältnis zum darüberstehenden Serum wenig voluminösen Gallerte, so daß man nach einiger Zeit schleimige Fäden aus dem in seiner Hauptmasse flüssig gebliebenen Blut herausziehen kann. Von dieser Form der Blutgerinnung bis zur Verwandlung der gesamten Blutflüssigkeit in eine steife Gallerte gibt es nun bei den Crustaceen alle Übergänge.

Als Beispiele für die Verwandlung des Blutes in eine steife Gallerte sei das Blut von *Palinurus vulgaris*, *Palaeomon serratus* und *Callinectes granulatata* angeführt, die zwei ersteren Vertreter der Macru-

¹⁾ Vgl. über die Blutgerinnung bei Wirbellosen: v. Fürth, Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere, Jena 1903.

ren, Calappa eine brachyure Form. Um das Blut zu gewinnen, wurde meistens so vorgegangen, daß dem Versuchstier ein Bein abgeschnitten wurde und darauf ein Tröpfchen des ausfließenden Blutes mit Hilfe eines paraffinierten Glasstabes auf den Objektträger gebracht wurde.

Bei *Palinurus* beobachtet man, wenn man das Blut zwischen Objektträger und Deckglas gerinnen läßt, im Dunkelfeld das Auftreten eines dicken, zumeist gleichmäßig verteilten, eben noch in feinste Körnchen auflösbaren Niederschlages. Dieser Niederschlag steht hier in deutlicher Beziehung zu gewissen zelligen Elementen des Blutes. Man gewahrt in derartigen Präparaten drei verschiedene Arten von Blutzellen, die teils zu Haufen agglutiniert, teils einzeln gelagert vorkommen: 1. grob granuliert Zellen mit großen, stark lichtbrechenden Granula und zahlreichen spitzen, oft verzweigten Fortsätzen; 2. fein granuliert Zellen mit ebensolchen Fortsätzen und 3. fein granuliert Zellen ohne Fortsätze von kreisrunder oder mehr ovaler Form. Allen diesen Zellen eigentümlich ist es, daß sie niemals lebend zur Beobachtung kommen, sondern daß sie sehr rasch unter Quellungserscheinungen absterben. Dabei zeigen besonders die mit Fortsätzen versehenen Zellen eine große Neigung zur Agglutination. Die fortsatzlosen Zellen liegen mehr einzeln. Diese letzteren sind nun beim Zustandekommen der Blutgerinnung von besonderer Bedeutung. Man sieht nämlich, daß der Niederschlag sich in der Umgebung dieser Zellen zuerst bildet in Form einer kreisförmigen Zone. Erst später tritt dann eine diffuse, gleichmäßige Gerinnung im ganzen Präparat ein. Es wird von diesen Zellen ein Stoff in die Blutflüssigkeit abgegeben, der die Gerinnung in irgendeiner Weise fördern muß. Oft sieht man auch, daß sich um diese Zellen herum konzentrische Zonen der gefällten Substanz von verschiedener Dichte abscheiden, vergleichbar den bekannten Liesegangschen Ringen. Neben dem feinen körnigen Niederschlag sieht man in manchen Präparaten auch noch ganz feine, sehr schwach lichtbrechende Fäden, die stellenweise mit Körnchen besetzt sind und häufig in Beziehung zu fein granulierten Zellen stehen; diese Fäden haben wahrscheinlich mit der eigentlichen Blutgerinnung nichts zu tun.

Außerdem sieht man bei Dunkelfeldbeleuchtung im Blute aller Crustaceen schon vor der Gerinnung in Brownscher Molekularbewegung befindliche Körper in wechselnder Zahl. Die Größe, das Lichtbrechungsvermögen und die Farbe dieser Körner ist verschieden; die meisten sind farblos, man findet jedoch — nicht nur nach den einzelnen Arten, sondern auch individuell verschieden — daneben schön grün, rot oder orangefarben leuchtende Körner. Der größte Teil dieser Körner wird sehr rasch an der Oberfläche des Objektträgers oder der Unterfläche des Deckglases adsorbiert, häufig treten dabei mehrere Körner zu kleinen Häufchen zusammen. Diese Körner unterscheiden sich stets durch

ihr starkes Lichtbrechungsvermögen von den Körnern des bei der Gerinnung auftretenden Niederschlages. Irgendeine Beziehung dieser stark lichtbrechenden Körner zur Blutgerinnung ließ sich nicht feststellen. Das nach erfolgter Gerinnung sich allmählich über der Blutgallerte ansammelnde Serum wurde im Ultramikroskop optisch leer gefunden.

Fast ganz dieselbe Form der Gerinnung wie bei *Palinurus* tritt bei *Palaemon serratus* auf. Auch hier sehen wir die Beziehung der Niederschlagsbildung zu gewissen Blutzellen, hier und da auch das Auftreten konzentrischer Fällungsringe in deren Umgebung? Bei *Palaemon* kann man die Bildung des Niederschlages, der hier sehr feinkörnig ist, besonders gut im Ultramikroskop verfolgen. In der Nähe der erwähnten fortsatzlosen Zellen scheidet er sich auch manchmal in Form von Mustern ab. Meistens jedoch sind die Körnchen gleichmäßig verteilt.

Ein ganz anderes Bild der Blutgerinnung zeigt *Calappa granulata*. Hier sieht man, obwohl, wie erwähnt, das ganze Blut festgerinnt, überhaupt keinen diffusen Niederschlag. Man sieht lediglich ganz feine Fäden und diese noch dazu außerordentlich spärlich. Diese Fäden scheinen stellenweise nicht ganz homogen zu sein, indem sie in einzelne Abschnitte zerfallen; sie stehen in Beziehung zu abgestorbenen Blutzellen, welche den die Gerinnung befördernden Zellen von *Palinurus* und *Palaemon* ähnlich sehen. Da ähnliche Fäden auch im Blut von *Formen* auftreten, die eine deutliche feinkörnige Gerinnung zeigen, so ist es fraglich, ob diese Fäden hier mit Recht in Beziehung zur Gerinnung zu bringen sind. Auf jeden Fall muß man feststellen, daß die bei der Gerinnung auftretenden Veränderungen des Blutes von *Calappa* überwiegend mikroskopisch sind.

Im Flußkreb (*Astacus fluviatilis*) findet man eine Form, bei der das Blut eine Mittelstellung einnimmt zwischen den bis jetzt besprochenen Arten mit solider Blutgerinnung und den schon oben erwähnten Arten mit schleimig-fadenziehender Blutgerinnung. Läßt man bei *Astacus* Blut aus einem durchschnittenen Bein in ein Uhrsälchen tropfen, so ist Schnelligkeit und Art der Blutgerinnung bei verschiedenen Individuen u. U. sehr verschieden. Während in manchen Fällen fast das ganze Blut vom Boden des Uhrsälchens aus zu einer weichen, gelatinösen Masse erstarrt (etwa 15 Minuten nach der Entnahme), bildet sich im Blut anderer Tiere nur ein gelatinöser Bodensatz, und in einer Reihe von Fällen war dieser Bodensatz nicht mehr fest geronnen, sondern war im Gegensatz zu dem darüberstehenden dünnflüssigen Serum schleimig, zähflüssig und fadenziehend und ließ sich mit einer Nadelspitze in Form eines Schleimfadens aus dem Sälchen herausziehen. Riß der Faden ab, so zog er sich an der Nadelspitze zu einem

kugelförmigen Schleimtröpfchen zusammen. — Dementsprechend wechselvoll sind auch die Bilder, die man bei ultramikroskopischer Betrachtung des Gerinnungsvorganges findet. Obgleich mir gerade von *Astacus* ein größeres Material zur Verfügung stand, ist es mir nicht möglich, hier eine wirklich typische ultramikroskopische Veränderung bei der Blutgerinnung zu beschreiben. Oft sind die Erscheinungen so zart, daß man immer wieder befürchten muß, Niederschlagsbildungen im Blute mit den unvermeidlichen Schmutzniederschlägen und Putzstreifen, die sich auch auf den sorgfältigst gereinigten Objektträgern aus Glas oder Quarz finden können, zu verwechseln. Nur Kontrollpräparate mit destilliertem Wasser auf demselben Objektträger können dann eine Entscheidung herbeiführen. Als Versuchsbeispiele seien angeführt:

1. Blut bei Entnahme auffallend wasserklar. Durch das ganze Präparat geht ein auf der Oberfläche des Objektträgers haftender, diffuser Niederschlag von Körnchen, die überall in gebogenen Reihen angeordnet sind. Die einzelnen Körnchen sind so groß (teils rund, teils oval), daß sie im Dunkelfeld innen optisch leer erscheinen. In der darüberstehenden Flüssigkeitsschicht spärlich verschiedene große tanzende Körnchen. An der Deckglasunterfläche stellenweise Gruppen stark lichtbrechender grober Körner absorbiert. Zellen nicht im Präparat nachweisbar.

2. Erstes Präparat: Ein dem beim vorhergehenden Versuch beschriebenen äußerst ähnlichen Niederschlag auf dem Objektträger. An einer Stelle ein Streifen von zusammengeklebten fadenartigen Gebilden, die machmal nadelartig sind. Die Fäden scheinen aber stellenweise aus ganz dicht aneinanderliegenden Körnchen zu bestehen. Spärlich zerquetschte Zellen; spärlich in der Flüssigkeit tanzende, stark lichtbrechende Körner; dieselben Körner teilweise am Deckglas absorbiert. Dasselbst auch grüne und orangefarbene Körner. — Zweites Präparat: Ganz diffuser Niederschlag sehr schwach lichtbrechender Körnchen von verschiedener Größe, auf dem Objektträger, ungleichmäßig verteilt, an einer Stelle zu einem Muster von Streifen angeordnet. Derselbe Niederschlag stellenweise auch am Deckgläschen. An einer umschriebenen Stelle ein dichtes Fadennetz; die Fäden scheinen aus einzelnen Körnchen zu bestehen. In der Flüssigkeit tanzende Körnchen, darunter auch einzelne stark lichtbrechende, orangefarbene und gelbgrüne. — Zellen nicht nachweisbar.

3. Auf dem Objektträger ein Niederschlag von einzelnliegenden, sehr schwach lichtbrechenden in der Mitte optisch leeren, runden oder unregelmäßig geformten Körnern (im Kontrollpräparat mit destilliertem Wasser nicht vorhanden). In der darüberstehenden Flüssigkeit wenige, kleine, tanzende Körnchen.

4. Etwa eine halbe Stunde nach der Blutentnahme wird mit einer Nadel ein fadenziehender Tropfen vom Boden des Uhrschildchens auf den Objektträger gebracht und bei Dunkelfeldbeleuchtung untersucht. Äußerst feinkörniger, dichter Niederschlag in der Mitte des Präparates. An vielen Stellen hat der Niederschlag einen mehr fädigen Charakter. Die einzelnen Schollen des Niederschlages werden durch sehr feine Fäden miteinander verbunden. Dazwischen einzelne Gruppen sehr stark lichtbrechender Körner.

5. Ein Tropfen noch nicht geronnenen Blutes auf den Objektträger gebracht. Während der Beobachtung entsteht ein äußerst schwach lichtbrechender, kaum auflösbarer Niederschlag ruhender Körnchen auf dem Boden der Quarzkammer.

Es kommt jedoch nicht zu einer durchgehenden Gerinnung der ganzen Flüssigkeit, denn die von vornherein im Präparat vorhandenen tanzenden Körnchen behalten ihre Beweglichkeit.

Zusammenfassend kann man also über die Blutgerinnung bei *Astacus* sagen, daß die Gerinnung nicht zu einer so soliden Gelatinierung führt wie bei den vorher besprochenen Arten. Ultramikroskopisch entsteht in der Regel ein körniger Niederschlag. Die Körnchen zeigen jedoch eine unverkennbare Neigung zu reihenweiser Anordnung. Aus solchen reihenweise angeordneten Körnchen können Fäden hervorgehen, die ihrerseits wieder die Tendenz haben, miteinander zu verkleben.

Von den untersuchten marinen Krebsen zeigt in Bezug auf die Blutgerinnung *Dorippe lanata* ungefähr dieselben Verhältnisse wie *Astacus*. Auch hier keine durchgehende Gerinnung des Präparates, sondern nur die Bildung eines ganz feinen Niederschlages. Betrachtet man ein *in vitro* gebildetes, zerquetschtes Gerinnsel im Dunkelfeld, so gewahrt man neben den Klumpen agglutiniertes Blutzellen einen feinkörnigen Niederschlag, von dem stellenweise parallel verlaufende, nicht mehr in Körnchen auflösbare Fäden ausgehen, die nicht in Verbindung mit Zellen stehen und infolgedessen nicht mit den fadenförmigen Fortsätzen der Blutzellen zu verwechseln sind.

Bei *Carcinus maenas* gerinnt das Blut noch weniger fest als bei *Astacus* und *Dorippe*. Untersucht man einen schleimigen Faden geronnenen Blutes bei Dunkelfeldbeleuchtung, so sieht man ungefähr dasselbe Bild, wie es von dem festgerinnenden Blute von *Calappa* beschrieben wurde, also vereinzelte, ganz feine, schwach lichtbrechende Fädchen und Haufen agglutiniertes Blutzellen. Im günstigsten Falle sieht man einen ganz feinen netzartigen Niederschlag, der aus Fäden oder Körnerreihen gebildet wird. Zuweilen lassen sich die Fäden nur schwer von den Körnerreihen unterscheiden. Öfters wurde auch eine kreisförmige Anordnung der Körnchen gefunden. Vielfach ist aber die Gerinnungserscheinung ultramikroskopisch überhaupt nicht zu verfolgen.

Die Gerinnungsform bei *Carcinus* scheint die bei den dekapoden Crustaceen am häufigsten Vorkommende zu sein. Ebenso wie *Carcinus* verhalten sich z. B. *Maja verrucosa*, *Xantho rivulosus*, *Munida rugosa* und *Eupagurus prideauxi*. So ist bei *Maja* der Gerinnungsvorgang ultramikroskopisch überhaupt nicht deutlich zu verfolgen. Untersucht man einen schleimigen Faden schon geronnenen Blutes, so sieht man Schollen mäßig stark lichtbrechender Punkte, von denen stellenweise ganz feine Fädchen ausgehen.

Von Mollusken wurden *Eledone moschata*, *Octopus vulgaris* und *Helix pomatia* untersucht. Die Gerinnung *in vitro* führt hier zur Bildung einer mehr schleimigen als gallertigen Masse in den un-

teren Schichten der Blutflüssigkeit, ebenso, wie das von den Crustaceen des *Carcinustypus* beschrieben wurde. Bei den Tintenfischen konnte ich ultramikroskopisch überhaupt keine Gerinnungserscheinungen wahrnehmen. Bei der Weinbergschnecke ist die Bildung von Körnchenreihen und Fäden (die in einem Falle gebogenen Nadeln ähnlich sahen) ebenso wie bei *Carcinus*, zu beobachten.

Ganz ähnliche Verhältnisse liegen beim Blute der Insekten vor. Untersucht wurde die Hämolymphe der Raupen des Schwammspinners (*Lymantria dispar*) und des Wolfsmilchschwärmers (*Deilephila euphorbiae*). Auch hier *in vitro* die Bildung eines schleimigen, fadenziehenden Bodensatzes. Im Dunkelfeld gewahrt man vorzüglich bei dem Blute von *Lymantria* die Bildung feinsten, teilweise Brownsche Molekularbewegung zeigender Fädchen. Diese Fädchen treten stellenweise zur Bildung feiner Fadengerüste zusammen.

Die angeführten Beobachtungen zeigen, daß erhebliche Unterschiede im Ablaufe der Blutgerinnung zwischen Wirbeltieren und Wirbellosen bestehen. Eine Analogie in dem Verhalten der Blutgerinnung findet sich bezüglich der Blutzellen der Wirbellosen und der Thrombocyten bzw. Blutplättchen der Wirbeltiere. In beiden Fällen geht der Blutgerinnung erst ein Absterben dieser geformten Elemente des Blutes voraus, wobei die betreffenden Elemente agglutinieren und dabei häufig zahlreiche spitze Fortsätze bilden und stark quellen. Wenn wir aber die Morphologie der eigentlichen Fibrinbildung, z. B. bei *Palinurus* einerseits und bei einem Säugetier andererseits, vergleichen, so haben wir wenigstens scheinbar zwei ganz verschiedene Prozesse vor uns. Die Blutgerinnung bei *Palinurus* zeigt uns das Auftreten eines gleichmäßig verteilten körnigen Niederschlages, wie es bei der Gerinnung kolloidaler Körper die Regel ist. Beim Säugetier sehen wir, daß das Fibrin sich in Form von Nadeln abscheidet, ein bei einem typischen Kolloid viel selteneres Vorkommnis. Es ist nun bemerkenswert, daß zwischen diesen beiden so extrem voneinander verschiedenen scheinenden Fällen alle möglichen Übergänge vorkommen können. Man sieht, daß an Stelle von Nadelbildung bei niederen Wirbeltieren die Bildung von Fäden zu beobachten ist. Ganz ähnliche Fäden treten andererseits auch wieder im Krebsblut auf. Man könnte annehmen, daß die Bildung von Fäden einerseits und die Bildung eines diffusen Niederschlages im Krebsblute andererseits zwei verschiedene, voneinander unabhängige Prozesse sind. Aber auch hier lassen sich wiederum zahlreiche Übergänge feststellen. Besonders gut läßt sich das bei der Betrachtung des geronnenen Blutes vom Flußkrebse beobachten. Bringt man einen Tropfen flüssigen Blutes zwischen Objektträger und Deckglas, so bekommt man bei der Blutgerinnung, wie beschrieben, im wesentlichen einen äußerst feinen Niederschlag zu Gesicht. Andere Bilder erhält man, wenn man eine

möglichst geringe Menge des bereits geronnenen Blutes zwischen Objektträger und Deckglas zerquetscht und dann bei Dunkelfeldbeleuchtung untersucht. Hier sieht man erstens, als Hauptmasse, einen äußerst feinkörnigen und dichten Niederschlag. Von diesem Niederschlag gehen mehr oder weniger dicke Fäden aus, die aus derselben feinkörnigen Masse bestehen wie die Hauptmasse. Da, wo die Fäden dünner werden, bekommen sie ein mehr längsgestreiftes Aussehen und, wenn sie ganz dünn werden, gewinnen sie schließlich das Aussehen der einfach konturierten Fäden, wie man sie auch im Blut der niederen Wirbeltiere sieht. Neben diesen unmittelbar aus der Hauptmasse des Gerinnsels hervorgehenden Fäden finden sich nun zweitens in einem derartigen Präparate gesondert davon noch andere Fäden, teils einzeln, teils zu Bündeln angeordnet, meistens in Verbindung mit Blutzellen stehend. Diese Fäden fasern sich an ihren Enden häufig aus, sie sind oft nicht ganz homogen sondern zerfallen in einzelne Stücke, die zumeist typischen Nadeln sehr ähnlich sind, und daneben kann man in einem solchen Präparat sehen, wie außer diesen nadelartigen Fädchen einzelne Körner in Haufen beieinander liegen, die ihrerseits wiederum streifig angeordnet sind.

Sieht man also im Krebsblut alle Übergänge zwischen Niederschlags- und Fadenbildung und im Wirbeltierblute alle Übergänge zwischen Faden- und Nadelbildung, so ist der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß es sich auch bei Gerinnung des Krebsblutes nicht um eine „amorphe Ausflockung“, sondern um eine Art von Krystallisationsprozesse handeln kann, indem sich hier zahllose winzige Kryställchen bilden, die ihrerseits zu Fäden verschmelzen können. Auch hierfür lassen sich Analogien bei typischen Krystallisationsprozessen finden, vor allem, wenn der Krystallisationsprozeß mit großer Geschwindigkeit abläuft, oder wenn an die sich bildenden Krystalle kolloidale Körper adsorbiert werden und dadurch das typische Wachstum der Krystalle verhindert wird, worauf weiter unten näher eingegangen werden wird.

Im Laufe der letzten Jahre ist der Vorgang der Abscheidung des Fibrins, soweit er mittels Dunkelfeldbeleuchtung zu verfolgen ist, von verschiedenen Forschern beschrieben worden, wobei die von mir mitgeteilten Beobachtungen bestätigt und ergänzt wurden (Howell, Baitzell, Hekma, Disselhorst und Freundlich). Die Bedeutung der Nadelbildung als Krystallisationsvorgang ist allerdings von einige Autoren, nämlich von Hekma und von Disselhorst und Freundlich, angezweifelt worden.

Zunächst sei noch einmal hervorgehoben, daß der Vorgang der Nadelbildung im Wirbeltier-, besonders im Säugetierblut von einem Krystallisationsvorgange morphologisch nicht zu unterscheiden ist. Man kann typische Krystallisationsprozesse beobachten, bei denen sich die einzelnen Krystalle in Form eines ebenso dichten Filzes ebenso kleiner Na-

deln von annähernd demselben Lichtbrechungsvermögen, wie es beim Fibrin der Säugetiere der Fall ist, abscheiden. Als Beispiel erwähne ich das milchsaure Natrium. Bringt man einen Tropfen geschmolzenen milchsauren Natriums unter das Mikroskop, so sieht man im Dunkelfeld, daß mit der Zeit zahllose feinste Nadelchen entstehen, die häufig den Nadeln in einem geronnenen Präparat von Blutplasma täuschend ähnlich sehen. Auch in der Art und Weise, wie sich die Fibrinnadeln ausbilden, gewahrt man zahlreiche Analogien zu typischen Krystallisationsprozessen. Je rascher sich die Nadeln ausbilden, umso kleiner werden sie und um so dichter wird das aus ihnen gebildete Netzwerk. Bei langsamer Ausbildung entstehen verhältnismäßig sehr große aber spärliche Nadeln. Ferner läßt sich zeigen, daß der Prozeß der Nadelbildung besonders rasch im Kontakt mit Rauigkeiten, z. B. mit einer verhältnismäßig rauhen Glasoberfläche oder mit zufällig in das Präparat hineingeratenen Fremdkörpern, vor sich geht. Die längsten Nadeln von menschlichem Fibrin waren bei abnorm verlangsamter Blutgerinnung, nämlich bei der Hämophilie, zu beobachten. Auch die primäre Bildung von Fäden, wie sie bei der Blutgerinnung vielfach anstatt der Nadelbildung auftritt, ein Vorgang, auf den besonders He kma (s. unten) hingewiesen hat, sehen wir u. a. bei typischen Krystallisationsprozessen vor sich gehen. Hier kann als Beispiel wiederum das Natriumlactat angeführt werden, aus dessen Schmelze bei ganz langsamer Abkühlung außerordentlich lange und dünne Fäden auskrystallisieren, ein Vorgang, der bei Dunkelfeldbeleuchtung sehr gut zu sehen ist.

Die Blutgerinnung ist ein Sonderfall der Gallertbildung. Die Gallertbildung ihrerseits ist ein Vorgang, der nicht nur für die physikalische Chemie, sondern auch für die gesamte Biologie das größte Interesse beansprucht, indem vielfach der lebenden Substanz selbst, ebensowohl wie vielen ihrer Produkte eine gallertige Beschaffenheit zukommt.

Bei der Blutgerinnung sehen wir, daß eine Gallerte durch Abscheidung eines festen Stoffes in Form feinsten Nadeln entsteht. Es erhebt sich nun die Frage, ob dieser Vorgang als Krystallisationsprozeß angesehen werden darf.

An dieser Stelle sei von vornherein betont, daß der krystallinische und der kolloidale Zustand sich gegenseitig nicht ausschließen. Der heutige Stand dieser Frage wird von Zsigmondy¹⁾ folgendermaßen festgelegt: „Graham hat ganz richtig bemerkt, daß kolloide Lösungen gewöhnlich amorphe Rückstände hinterlassen (besser „amorph erscheinende“). Daraus ist zuweilen geschlossen worden, daß Kolloide überhaupt nicht krystallisieren. Dies ist nicht richtig. Unter Anwendung gewisser Vorsichtsmaßregeln kann man aus vielen Kolloidlösungen Krystalle züchten. Es gibt z. B. krystallisierte Albumine, Globuline, Hämoglobine usw.

¹⁾ Zsigmondy, Kolloidchemie, 2. Aufl., Leipzig 1918, S. 8.

Ebenso lassen sich aus kolloidem Silber Krystalle gewinnen. Ferner müssen die amorph erscheinenden Rückstände aus Kolloidlösungen keineswegs notwendig amorph sein, sie können vielmehr aus ultramikroskopischen Krystallen bestehen, die nur deshalb amorph erscheinen, weil man im Mikroskop nicht mehr die einzelnen Individuen, sondern ein Haufwerk derselben wahrnimmt.“ Es finden sich nun in der Literatur bereits eine ganze Reihe von Angaben, daß Gallertbildungen durch Krystallisationsprozesse bedingt sind.

Bekanntlich hat lange bevor die Bedeutung der Kolloidchemie im allgemeinen und ihre Bedeutung für die biologischen Wissenschaften im besonderen anerkannt wurde, Nägeli¹⁾ seine Micellartheorie entwickelt, welche den heutigen Anschauungen der Kolloidchemie vollkommen gerecht wird, während Graham, der eigentliche Begründer der Kolloidchemie einen Gegensatz zwischen Krystalloiden und Kolloiden schuf, der unserer jetzigen Auffassung nicht mehr entspricht. Nach Nägeli bestehen die kolloiden Eiweiß-, Stärke- und Celluloseeteilchen aus „Micellen“ d. h. aus „krystallinischen Molekülgruppen oder winzigen, weit jenseits der mikroskopischen Sichtbarkeit liegenden Krystallen.“ Nägeli bezeichnet diese Körper als „Krystalloide“ und begründet diese Ausdrucksweise folgendermaßen: „Die Krystalloide haben die größte Ähnlichkeit mit Krystallen, aber sie imbibieren sich mit Wasser, verlieren dasselbe wieder durch Verdunstung (Eintrocknen) und sind unter dem Einfluß stärkerer Mittel (Säuren, Alkalien) einer weitergehenden Quellung fähig. Die Micelle in den Krystalloiden sind also im benetzten Zustande durch Flüssigkeitsschichten getrennt. Diese Micelle erweisen sich mit Hilfe des polarisierten Lichtes als doppelbrechende winzige Kryställchen.“ Nach Nägeli besteht also der Unterschied zwischen Krystallen und „Krystalloiden“ darin, daß letzteren ein Quellungsvermögen zukommt. Im übrigen findet sich zwischen Krystallen und Krystalloiden nach dieser Auffassung kein Gegensatz. Man könnte die „Krystalloide“ Nägelis also auch als Krystalle bezeichnen, die außer den sonstigen Eigenschaften eines Krystalles noch die Fähigkeit haben, zu quellen. Diese Quellbarkeit ist, wie hier gleich betont werden soll, eine anisodiametrische.

Im Laufe der Zeit sind eine Fülle von Tatsachen gefunden worden, welche die Richtigkeit der Nägelischen Micellartheorie beweisen. In erster Linie sind hier die wichtigen Untersuchungen von Ambronn²⁾ zu nennen. So konnte Ambronn in neuerer Zeit den Nachweis erbringen, daß die Erscheinungen der akzidentellen Doppelbrechung bei Celloidin und Cellulose eine Bestätigung der Nägelischen Theorie bilden, und daß der starke Dichroismus geeignet gefärbter natürlicher Fasern und auch bleibend gedehnter Celloidin- und Cellulosestreifen für die Richtigkeit der Nägelischen Auffassung spricht³⁾.

Auch über den Bau der Gallerten bildete sich Nägeli Vorstellungen, die mit den heutigen, auf Grund ultramikroskopischer Untersuchungen gewonnenen Anschauungen übereinstimmen. Diese Untersuchungen verdanken wir vor allem Zsigmondy, Bachmann, v. Weimarn und Flade.

Bachmann⁴⁾ stellte fest, daß „die Struktur der Gallerten eine sehr viel feinere ist, als die Bütschliche Wabentheorie behauptet.“ „Die Masse der Gallerten von Gelatine, Agar-Agar und Kieselsäure ist differenziert in ultramikroskopische und vornehmlich mikroskopische Elemente, die in ihrer Größenordnung

¹⁾ Nägeli, Theorie der Gärung, München 1879.

²⁾ Ambronn, Ber. d. Deutsch. bot. Ges. **6**, 15. 1888; ebenda S. 226. — Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. **48**, 622. 1896; Kolloid-Zeitschr. **18**, 90. 273. 1916; **20**, 173. 1917.¹⁾

³⁾ Ambronn, Nachr. v. d. Ges. d. Wiss. zu Göttingen, 1919.

⁴⁾ Bachmann, Zeitschr. f. anorg. Chemie **73**, 125. 1912.

beiderseits nahe der Grenze des Auflösungsvermögens des Mikroskopes liegen.“ Gewisse Erscheinungen bei der Bildung dieser Gallerten sprechen dafür, daß es sich hierbei um einen Krystallisationsvorgang handelt: „Das ultramikroskopische Bild der erstarrten Gallerte läßt eine Art Krystallisation neben Teilchenaggregation vermuten, während die typischen Erstarrungserscheinungen für eine Art Entmischung sprechen.“

Weiterhin hat sich nun gezeigt, daß eine ganze Anzahl typischer Gallertbildungen als Krystallisationsprozesse anzusehen sind. Hier sind in erster Linie die ultramikroskopischen Untersuchungen über Seifengallerten von Zsigmondy und Bachmann¹⁾ zu nennen. Nach diesen beiden Forschern stehen bei Seifengallerten wirkliche Krystallisationsprozesse außer allem Zweifel. Ganz kurz seien hier einige an Seifengallerten zu beobachtende Erscheinungen angeführt, da dieselben mit den verschiedenen Erscheinungen der Blutgerinnung eine weitgehende Übereinstimmung zeigen:

Umwandlung von Seifenhydrosolen in Hydrogele: Na-Oleat: Fadenförmige Bildung; unter Umständen ist die Gallerte fadenziehend. Bei Alterung scheinen dickere Fäden auf Kosten der dünneren zu wachsen. Na-Palmitat: Gewimmel feinsten ultramikroskopischer Kryställchen, plötzliches Anschließen von Fäden. — Na-Stearat: Krystallnadeln oder Fäden; frisch erstarrte Präparate zeigen deutlich krystallartige Bildungen, gealterte Präparate typische Fadenstrukturen. — K-Stearat: Aus Flöckchen entstehen netzbildende Fädchen, aus diesen Krystalle.

Umwandlung von Seifenalkosolen in Alkogelee: Na-Salze der Palmitin- und Stearinsäure: globulitische Struktur wie bei Gelatine und Agar-Agar. K-Salze der Palmitin- und Stearinsäure: Krystallbrei.

Auf Grund seiner umfassenden Untersuchungen an den verschiedensten, zumeist anorganischen Verbindungen, insonderheit an Bariumsulfatniederschlägen kommt v. Weimarn²⁾ zu der Annahme, daß der Gallertbildung ganz allgemein ein Krystallisationsvorgang zugrunde liegt. „Jeder beliebige deutlich krystallinische Stoff kann in Form einer typischen Gallerte erhalten werden.“ Bariumsulfat kann, je nach den verschiedenen Bedingungen, unter denen es sich bildet, sowohl unter der Form einer „grobzelligen, klaren Gallerte“ als unter der Form verhältnismäßig großer, makroskopischer Krystalle mit wohlausgebildeten Flächen auftreten. Zwischen diesen beiden Grenzfällen kommen nun alle Übergänge über „sogenannte amorphe Niederschläge“, ultramikroskopische Krystallskelette, Nadeln und holoedrische Mikrokrystalle vor. v. Weimarn ist der Ansicht, daß „es keine logischen Gründe gibt, anzunehmen, daß in der Kette sich stetig verändernder Körner eine plötzliche Umwandlung der krystallinischen Substanz in eine amorphe vor sich geht.“

Die Schlußfolgerungen, welche v. Weimarn aus den vor allem an den Gallerten typischer „Krystalloide“ (im Sinne Grahams) gemachten Erfahrungen zieht, überträgt er aber auch auf die Gallerten typischer Kolloide (im Sinne Grahams). „Auf Grund experimenteller Befunde kann kein Zweifel bestehen, daß der Gelatinierungsprozeß der reversiblen Kolloide mit dem Krystallisationsprozeß identisch ist und daß die Gelatinierung im Falle der reversiblen Kolloide deshalb vor sich geht, weil die reversiblen Kolloide hochmolekular sind, oft Gemische darstellen und eine komplizierte Molekülstruktur besitzen.“

Flade³⁾ stellte fest, daß Gallerten aus malonsaurem Barium „ohne Ausnahme

¹⁾ Flade, Zeitschr. f. anorgan. Chemie **82**, 173. 1913.

²⁾ Zsigmondy und Bachmann. Kolloid-Zeitschr. **11**, 145. 1912.

³⁾ von Weimarn, Kolloid-Ztschr. **2**, 76. 1908; ebenda 230; **3**, 282, 1908; **4**, 27. 1909; **5**, 122. 1909. — Grundzüge der Dispersoidchemie, Dresden 1911. — Zur Lehre von den Zuständen der Materie, Dresden 1914.

krystallinische Beschaffenheit besitzen“. Die in den Gallerten wahrnehmbaren langgestreckten Krystalle „sind als Trichiten zu bezeichnen“.

Neuerdings hat Moeller¹⁾ eine Anzahl von Tatsachen beschrieben, die es sehr wahrscheinlich machen, daß auch der Gallertbildung der Gelatine ein Krystallisationsvorgang zugrunde liegt, was ja schon von Bachmann (s. oben) vermutet wurde. So hat Moeller „in den dünnsten Schichten der eingetrockneten Gallerte kugelförmige Erhebungen bemerkt, welche sich ähnlich wie Sphärökrystalle verhalten und stark polarisierende Eigenschaften zeigen.“ Auch die Untersuchungen Bradfords²⁾ bringen Beweismaterial für die Theorie, daß die Gallertbildung der natürlichen Emulsoide ein Krystallisationsvorgang ist.

Die Beobachtungen, die man bei der Blutgerinnung machen kann, reihen sich den soeben angeführten Beobachtungen über Gallertbildung nun in zwangloser Weise ein. Wenn man von denjenigen Fällen absieht, in denen die Gerinnung lediglich aus einer Agglutination absterbender, amoeboider Zellen besteht, so sehen wir im einfachsten Falle (Insekten, Mollusken, manche Crustaceen), daß sich innerhalb des Blutes bei der Gerinnung makroskopische, zarte, durchsichtige Gallertfäden bilden, wenn man etwa mit einer Nadel durch das Blut hindurchfährt, mit anderen Worten, das Blut ist infolge der Gerinnung fadenziehend geworden. Die mikroskopische Untersuchung ergibt, daß die Fäden in wechselnder Zahl oft miteinander verfilzte, abgestorbene Blutzellen enthalten. Bei Dunkelfeldbeleuchtung erscheinen diese Fäden entweder optisch leer oder stellenweise von Aggregaten größerer „amorpher“ Körner erfüllt. Bei denjenigen Crustaceen nun, bei welchen das Blut zu einer steifen Gallerte gerinnt, sieht man während der Gerinnung zahllose Ultramikronen von annähernd gleicher Größe auftreten, die entweder in gleichmäßiger Dichte das Gesichtsfeld erfüllen oder sich in Form konzentrischer Ringe mehr oder weniger dicht um einzelne Blutzellen herum abscheiden. Nur bei Calappa, einer Form mit gleichfalls fester Blutgerinnung, zeigte das Blut außer der Bildung sehr weniger ganz zarter Fäden gar keine ultramikroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen. Bei niederen Wirbeltieren gewahrt man in dem fest geronnenen Blut Fadenfilze von wechselnder Dichte und von wechselnder Dicke der einzelnen Fäden. Bei Säugetieren endlich scheidet sich das Fibrin in Form deutlicher Nadeln (Trichiten) aus. Wenn aber die Fibrin-gallerte altert, so wandeln sich hier die Nadeln auch in Fäden von verschiedener Dicke um. Es finden sich also alle Übergänge von „klaren Gallerten“ (Calappa) und von der Form der Gallertbildung, wie sie bei Gelatine, Agar-Agar und Kieselsäure beschrieben worden ist, bis zu dem Fadenfilze und Nadeln bildenden Gelen des Na-Oleats und Na-Palmitats und den Krystallnadeln des Na-Stearats und Ba-Malonats.

¹⁾ Moeller, Kolloid-Zeitschr. **19**, 213. 1916; **25**, 101. 1919.

²⁾ Bradford, Biochem. Journ. **10**, 169. 1916; **11**, 14. 1917; **12**, 51. 1918; zit. nach Zentralbl. f. Biochem. u. Biophysik.

Das ultramikroskopische Bild der Blutgerinnung von Palaemon und Palinurus ist vollkommen denjenigen Bildern gleich, die Bachmann¹⁾ von der „Flockung“ der Gelatine gibt, während man bei Betrachtung der Gerinnung von Froschblut²⁾ Bilder erhält, die täuschend den von Zsigmondy und Bachmann³⁾ wiedergegebenen Bildern von Seifengallerten ähnlich sehen. Ebenso ist die Ultramikrophotographie einer mikroskopisch undifferenzierbaren Bariumsulfat-Gallerte von Weimarns⁴⁾ täuschend Gerinnungsbildern ähnlich, wie man sie im Blut der verschiedensten niederen Tiere, z. B. beim Flußkrebs, erhält.

Somit erscheint der Schluß gerechtfertigt, daß eine vollkommene Übereinstimmung im Wesen der Gallertbildung bei der Blutgerinnung und im Wesen aller sonstigen Gallertbildungen besteht. Ist die Bildung des Na-Stearat-Gels als ein Krystallisationsprozeß zu bezeichnen, so gilt dasselbe auch von der Blutgerinnung der Säugetiere. Hält man es mit von Weimarn für statthaft, ex analogia auch diejenigen Gallertbildungen als Krystallisationsprozeß zu betrachten, bei denen es nicht mehr zur Ausbildung mikroskopisch wahrnehmbarer Krystallgebilde kommt, so ist derselbe Analogieschluß auch für die Beurteilung der Blutgerinnung niederer Tiere gültig. Ja, man kann die mannigfachen ineinander übergehenden Gerinnungsbilder bei niederen Wirbeltieren und Wirbellosen geradezu als eine Bestätigung der von Weimarnschen Theorie für einen besonderen Fall ansehen.

Zu denselben Ergebnissen bez. der Art der Fibrinbildung wie ich ist offenbar Howell gekommen. Howell⁵⁾ beschreibt das Fibringel des Säugetierblutes als ein krystallines, aus Nadeln bestehendes Gel, während er das Fibringel der Crustaceen als strukturlos bezeichnet. Auch Baitzell⁶⁾, der die Gerinnung des Froschblutes mittels Dunkel-feldbeleuchtung untersuchte, beschreibt die Gerinnung als die Bildung eines regelmäßig angeordneten Netzwerkes und bezeichnet das Produkt der Gerinnung als ein krystallines Gel.

In einer sehr ausführlichen Abhandlung berichtet Hekma⁷⁾, daß er meine Beobachtungen über die Blutgerinnung bei Dunkel-feldbeleuchtung wiederholt und in mancher Beziehung erweitert hat. Auch Hekma bestätigt, daß sich das Fibrin bei der Gerinnung von Säugetierblut in

1) Bachmann, l. c. Abb. 1—5.

2) Stübel, l. c. Abb. 25 und 26.

3) Zsigmondy und Bachmann, l. c.

4) v. Weimarn, Zur Lehre von den Zuständen der Materie. 1914, Atlas, Abb. 54.

5) Howell, Americ. Journ. of Physiol. **40**, 526. 1916; zit. nach Zentralbl. f. Biochem. u. Biophysik.

6) Baitzell, Americ. Journ. of Physiol. **44**, 109. 1917; zit. nach Zentralbl. f. Biochem. u. Biophysik.

7) Hekma, Biochem. Zeitschr. **73**, 370. 1916.

Form von Nadeln abscheidet. Vor allem hat Hekma nicht nur die spontane Gerinnung nativen Plasmas, sondern auch die durch die verschiedensten Faktoren willkürlich hervorgerufene Gerinnung von auf verschiedene Art hergestellten Fibrinlösungen bei Dunkelfeldbeleuchtung untersucht und hat gefunden, daß sich der Gerinnungsprozeß morphologisch dabei stets in grundsätzlich gleicher Weise vollzieht.

Hekma¹⁾ beschreibt den Vorgang folgendermaßen: „Tatsache ist, daß die erste Andeutung der Fibrinausscheidung sich in der Regel kundgibt in Form von länglichen Ultramikronen, denen das Krystallähnliche abgeht, daß dann das Fibrin in Form von kleineren oder größeren krystallähnlichen Nadelchen erscheint, die entweder aus den mehr erwähnten Elementen durch Aufbau hervorgehen, oder durch ein unnachspürliches Wachsen der letzteren oder der feineren Nadelchen entstehen, oder aber sofort als solche ausgeschieden werden, daß schließlich aus diesen Fibrinformelementen die bekannten typischen Fibrinfäden aufgebaut werden, in dem die Fibrinfäden außerdem unmittelbar als solche fix und fertig zur Ausscheidung gelangen können.“

Es gelang also Hekma vor allem die neue, sehr bemerkenswerte Tatsache zu beobachten, daß der Nadelbildung eine Bildung länglicher Ultramikronen vorausgehen kann. Ob diese Ultramikronen eine krystallähnliche Form haben, läßt sich natürlich nicht feststellen, da hier das Auflösungsvermögen des Mikroskopes nicht mehr ausreicht. Immerhin ist es von Bedeutung, daß die Ultramikronen eine deutlich längliche Gestalt besitzen. — Bezüglich der Nadelbildung ist von Interesse, daß Hekma häufig Gerinnungen beobachten konnte, bei denen sich das Fibrin in Form zahlloser, kleiner, in Brownscher Melekularbewegung begriffener Nadelchen abschied (ebenso wie ich das bei der Gerinnung von Vogelplasma beobachten konnte), so daß er geradezu an das Entstehen eines „Krystallbreies“ erinnert wurde. Weiterhin hat Hekma besonders eingehend die Bildung der Fibrinfäden durch eine Aneinanderlegung von Fibrinnadeln beschrieben. Mit Recht vergleicht Hekma diesen Vorgang mit dem Zusammenfließen der durch O. Lehmann²⁾ bekannt gewordenen Ammoniumoleatkrystalle. Denselben Vorgang beschreibt auch von Weimarn³⁾ von den halbfesten Krystallen des japanischen Camphers. Die Fibrinfäden können auch ohne vorherige Nadelbildung entstehen. Ohne weiteres wird man mit Hekma⁴⁾ übereinstimmen können, „daß der Ausscheidung des Fibrins in krystallähnlicher Nadelform und Fädchenform ein einheitlicher Prozeß zugrunde liegt.“

1) Hekma, l. c. 73, 424.

2) O. Lehmann, Die neue Welt der flüssigen Krystalle. 1911, S. 171 f.

3) v. Weimarn, Dispersoidchemie, S. 25.

4) Hekma, l. c. 73, 426.

Hinsichtlich der Deutung dieser Befunde kommt Hekma¹⁾ allerdings zu einem von dem meinigen abweichenden Ergebnis, indem er die Fibrinbildung nicht als Krystallisationsprozeß ansieht. „Die Angabe von Schimmelbusch, später wiederholt von Stübel für Säugetierblut, daß das Fibrin stets in Form von krystallähnlichen Nadelchen zur Ausscheidung gelangen sollte, hat sich inzwischen als unrichtig erwiesen (es scheidet sich nämlich u. a. auch in Form von Fäden ab, wie ich es bei Amphibien beschrieben habe, Stübel), womit naturgemäß die Grundlage, auf der die Krystallisationstheorie von Schimmelbusch aufgebaut und von Stübel gestützt worden ist, hinfällig wird.“

Dieser Ansicht wird man nicht ohne weiteres beipflichten müssen. Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Form, in welcher ein Körper auskrystallisiert, sehr verschieden sein kann. Sowohl bei raschem Auskrystallisieren, als auch dann, wenn der Ausbildung der Krystalle — etwa durch Erhöhung der inneren Reibung des Mediums — erhebliche Hindernisse entgegengesetzt werden, ferner bei Anwesenheit fremder (besonders hochmolekularer) Substanzen können sehr starke Veränderungen in der Form der sich ausbildenden Krystalle hervorgerufen werden²⁾, und es entstehen die zuerst von Vogelsang³⁾ näher beschriebenen „Krystalliten“ (Globulité, Margarite, Trichite, Longulite). Faßt man die Blutgerinnung als Krystallisationsvorgang auf, so steht nichts im Wege, diese sich bildenden Fäden als „Trichite“ zu bezeichnen. Es sind keine „amorphen“ Körper bekannt, die sich spontan, also nicht infolge äußerer mechanischer Einwirkung (z. B. Zug) als Fäden abscheiden, oder die aus Fäden bestehen, welche ihrerseits durch das Zusammentreten „krystallartiger“ Nadeln entstanden sind.

In einer zweiten, der ersten unmittelbar folgenden Veröffentlichung drückte sich Hekma⁴⁾ allerdings vorsichtiger aus, wenn er sagt: „Die Tatsache an sich, daß das Fibrin in fädiger Form erscheinen kann, braucht der Möglichkeit, daß eine Art Krystallisationsprozeß vorliegt, nicht im Wege zu stehen.“ Immerhin hält er infolge dieser Tatsache „die Grundlage der Krystallisationstheorie für erschüttert.“

Weiterhin führt Hekma⁵⁾ noch einige andere Erscheinungen an, welche seiner Meinung nach die Annahme, daß es sich bei der Fibrin-gerinnung um einen Krystallisationsprozeß handelt, ausschließen, und zwar die Tatsachen, daß in Transsudaten, die oft nur sehr wenig Fibrin enthalten, und ebenso in verdünntem Fluoridplasma Gerinnung hervorgerufen werden kann, vor allem aber, daß die Gerinnung durch Wasser-

¹⁾ Hekma, l. c. 73, S. 423.

²⁾ Vgl. hierzu Marc, Krystallisation, in Handwörterbuch d. Naturwissenschaften 5, 1131. 1914; O. Lehmann, l. c. S. 132; v. Weimarn, l. c. S. 97.

³⁾ Vogelsang, Die Krystalliten, 1875.

⁴⁾ Hekma, Biochem. Zeitschr. 73, 428. 1916.

⁵⁾ Hekma, l. c. 73, 441, 442.

zusatz, also durch „Herabsetzung der Fibrinkonzentration“ auch in von Formelementen freien Flüssigkeiten stark beschleunigt wird.

Gerade Hekma¹⁾ eigene Untersuchungen über die Löslichkeitsbedingungen des Fibrins geben die Möglichkeit, zu zeigen, daß diese Erscheinungen nicht im geringsten der Annahme eines Krystallisationsvorganges widersprechen. Das Fibrin ist, wie viele andere Eiweißkörper, in Wasser schwer, in verdünntem Alkali und verdünnter Säure leicht löslich. Dementsprechend hat Hekma Lösungen von Fibrin in stark verdünnter Lauge, „Fibrinalkalihydrosol“, hergestellt. Wird nun diese alkalische Lösung durch Säurezusatz neutralisiert, so tritt Gerinnung ein. Nach Hekma²⁾ „verhalten sich nun die natürlichen fibrinogenhaltigen Flüssigkeiten Alkalien, Säuren und sauren Salzen gegenüber wie künstliche Fibrinalkalihydrosol; in den natürlichen fibrinogenhaltigen Flüssigkeiten (Transsudaten, Plasma, Blut) ist eben ein gerinnbarer kolloidaler Eiweißstoff im Alkalihydrosolzustande vorhanden.“ Wenn also das Fibrin in verdünntem Alkali löslich, in Wasser aber unlöslich ist, so wird beim Neutralisieren aus einer alkalischen, vielleicht relativ wenig Fibrin enthaltenden Lösung eine gesättigte oder übersättigte Lösung, in der es zum Auskrystallisieren des Fibrins kommen kann. „Dürfte man“, so sagt Hekma³⁾, „die Ausscheidung des Fibrins in Gestalt von länglichen Ultramikronen und Mikronen, bez. in Nadelform als Krystallisationsprozeß betrachten, so würde man logischerweise zu dem etwas sonderbaren Schluß kommen, daß durch die Verdünnung einer Flüssigkeit mit Wasser Krystallbildung hervorgerufen werden könne!“ Es ist nicht einzusehen, wie Hekma zu dieser Auffassung kommt. Verdünnt man beispielsweise eine konzentrierte alkoholische Lösung von Cholesterin mit ganz wenig Wasser, so bilden sich sofort Cholesterinkrystalle, ein Vorgang, den man logischerweise wohl kaum als sonderbar betrachten wird. Ebenso, wie in dem einen Falle durch Veränderungen der Löslichkeitsbedingungen das Cholesterin krystallinisch ausfallen kann, kann dies in dem anderen Falle für das Fibrin gelten. Beide Male aber wird der Krystallisationsvorgang durch Wasserzusatz zu einem wasserunlöslichen gelösten Körper hervorgerufen. Möglicherweise ist die Abscheidung des Fibrins aus verdünntem Fluornatriumplasma und aus wenig Fibrin enthaltenden Transsudaten ebenso durch Änderungen der Reaktion und damit der Löslichkeit zu erklären, wofür wiederum Hekmas eigene Beobachtungen sprechen.

In seiner letzten Abhandlung verbreitet sich Hekma⁴⁾ dann ausführlich über die Vorstellung, die er sich von dem Vorgange der Fibrin-

1) Hekma, Biochem. Zeitschr. **64**, 86. 1914.

2) Hekma, l. c. **64**, 101.

3) Hekma, l. c. **73**, 443.

4) Hekma, **77**, 273. 1916.

gerinnung macht. Mit vollem Rechte wendet er hier die Nägelische Micellartheorie auf die Fibringerinnung an. Hekma kommt hier zu der Ansicht, daß der Fibringerinnung zwar kein echter Krystallisationsprozeß, wohl aber ein „Micellarkrystallisationsprozeß“ zugrunde liegt, den er folgendermaßen näher definiert: „Entladung bzw. Entquellung der Micelle und die Anordnung zu ultramikroskopischen und mikroskopischen Längsverbänden“. Er bezeichnet das im Alkali-hydrosol befindliche Fibrinmicell als einen „flüssigen Micellarkrystall“, die Fibrinnadeln als „Pseudokrystalle bzw. krystallähnliche Gebilde, die mit wirklichen Krystallen nicht auf eine Linie gestellt werden dürfen, indem ja außerdem früher dargetan worden ist, daß auch sonst der Fibrinausscheidungsvorgang einen von einem gewöhnlichen Krystallisationsprozeß grundverschiedenen Vorgang darstellt¹⁾“.

So sehr Hekma beizupflichten ist, wenn er den Fibrinausscheidungsvorgang als Micellarkrystallisationsprozeß betrachtet, so wenig kann man ihm zustimmen, wenn er diesen Prozeß als „grundverschieden“ von einem „gewöhnlichen“ Krystallisationsprozeß bezeichnet. Geht doch Hekma so weit, daß er zu folgendem Schlusse kommt: „Insoweit es das Kolloid Fibrin betrifft, dürfte also der berühmte und viel umstrittene Satz Grahams: ‚Die Kolloid- und Krystalloids-substanzen erscheinen wie zwei verschiedene Welten der Materie und geben Anlaß zu einer entsprechenden Einteilung der Chemie‘, aufrechterhalten werden können²⁾“. So richtig es ist, daß wir im Fibrin ein typisches Kolloid vor uns haben, so wenig läßt sich diese Behauptung Hekmas aufrecht erhalten. Seit den Zeiten Grahams hat sich der Begriff „Kolloid“ erheblich geändert. Das „Kolloid“ ist ein physikalischer bzw. physikalisch-chemischer Begriff geworden, seitdem wir wissen, daß die kolloiden Eigenschaften eines Körpers durch seinen Dispersitätsgrad bedingt sind, und daß Körper der verschiedensten chemischen Eigenschaften dieselben „kolloidalen“ Eigenschaften besitzen können³⁾.

Allerdings könnte sich Hekma in gewisser Beziehung auf Nägeli selbst berufen, wenn er den „Micellarkrystallisationsprozeß als einen von einem gewöhnlichen Krystallisationsprozeß grundverschiedenen Vorgang“ darstellt. Denn, wie weiter oben⁴⁾ näher ausgeführt, unterschied Nägeli zwischen „Krystalloiden“ (z. B. Stärke, Cellulose, Eiweiß) und den eigentlichen Krystallen. Im Gegensatz zu den Krystallen haben die „Krystalloide“ Nägelis die Fähigkeit, sich mit Wasser zu imbibieren, also zu quellen. Ob aber dieser Unterschied als ein grundsätz-

¹⁾ Hekma, l. c. 77, 277.

²⁾ Hekma, l. c. 77, 282.

³⁾ Vgl. hierüber z. B. Wo. Ostwald, Die Welt der vernachlässigten Dimensionen. Dresden 1916.

⁴⁾ Siehe S. 295.

licher zu bezeichnen ist, ist um so mehr zu bezweifeln, als seit Nägeli unsere Kenntnisse vom Wesen des krystallinischen Zustandes sich in vieler Hinsicht erweitert haben.

Vor allem sei hier daran erinnert, daß auch manchen anorganischen Krystallen Quellungsvermögen zukommt. So hat Carey Lea¹⁾ Silberkrystalle beschrieben, die sich aus kolloidalen Silberlösungen niedergeschlagen hatten und die die Fähigkeit besaßen, im Wasser zu quellen. Insonderheit lassen sich hier die Zeolithe anführen, Mineralien, deren Wassergehalt sich stetig verändert und durch Absorption bedingt zu sein scheint. „Beim Laumontit ist das Wasser so lose gebunden, daß es schon bei gewöhnlicher Temperatur in trockner Luft entweicht²⁾.“ Diese Eigenschaften der Zeolithe wurden hauptsächlich von Tamann³⁾ näher untersucht, der auch im Magnesiumplatincyanür einen ganz analog sich verhaltenden Körper fand. Weiterhin beschrieb dann Löwenstein noch eine Reihe anderer Krystalle, deren Dampfspannung sich kontinuierlich mit der Zusammensetzung ändert. Am bemerkenswertesten ist wohl das von Löwenstein⁴⁾ beschriebene basische Zirkonoxalat. Dieses „bildet bis zu 2 mm große, pyramidenartige, doppelbrechende Krystalle, welche bei Wasseraufnahme anquellen, wobei sie sich auf fast das Doppelte ihrer ursprünglichen Größe ausdehnen. Hierbei wird die Krystallform nicht merklich verändert, auch bleiben die Krystalle doppelbrechend, bis sie nach einiger Zeit zu einer milchig getrübbten Flüssigkeit zerfließen. Diese Erscheinung erinnert an das schon früher beobachtete Aufquellen von krystallisiertem Eiweiß.“

Neuerdings hat Katz⁵⁾ festgestellt, daß die Quellung krystallinischer Substanzen sich analog verhält zur Wasseraufnahme durch solche Krystalle, welche mit Wasser Mischkrystalle bilden. Als solche Mischkrystalle führt Katz u. a. die oben bereits erwähnten Zeolithe, ferner das Magnesiumplatincyanür (Tamann), Strychninsulfat und basisches Zirkonoxalat (Löwenstein) und die Proteinkrystalle an. Katz bezeichnet es als einen „Streit um Worte, ob man zulassen will, daß Krystalle quellbar sein können, oder ob man den Begriff Krystall so eng fassen will, daß Quellbarkeit ausgeschlossen ist“. Der letztgenannte Standpunkt erscheint Katz ungenügend motiviert.

Was insbesondere die krystallisierten Eiweißkörper anbe-

¹⁾ Carey Lea, Kolloides Silber und die Photohaloide; deutsch von Lüppler-Cramer. Dresden 1908.

²⁾ Sommerfeldt, „Zeolithe“ in Handwörterb. d. Naturwiss. **10**, 928. 1915.

³⁾ Tamann, Wiedemanns Annal. **63**, 16. 1897; Zeitschr. f. physikal. Chemie **27**, 323. 1898; Buxhoevdn und Tamann, Zeitschr. f. anorg. Chemie **15**, 319. 1897.

⁴⁾ Löwenstein, Zeitschr. f. anorg. Chemie **63**, 69. 1909.

⁵⁾ Katz, Kolloidchem. Beihefte **11**. 1917.

langt, so kommt F. N. Schulz¹⁾ zu dem Ergebnis, daß „alle Untersucher, die als Krystallographen die Eiweißkrystalloide betrachtet haben [z. B. V. v. Lang²⁾, Schimper³⁾, Maillard⁴⁾, Wichmann⁵⁾] darin übereinstimmen, daß die Krystalloide ihrem optischen Verhalten nach echte Krystalle sind. Der einzige wichtige Unterschied gegenüber den gewöhnlichen Krystallen besteht in der Quellbarkeit der Krystalloide, verbunden mit Veränderungen der Krystallform. Diese Formveränderung durch Quellung ist jedoch keine isolierte Erscheinung. Analoge Vorgänge können sich bei der Ausbildung echter Krystalle durch Erwärmung vollziehen“. „Die Vergrößerung der Krystalle ist, wie Schimper durch genaue Messungen nachwies, nicht nach allen Richtungen eine gleichmäßige, sondern in den verschiedenen Achsen verschieden.“

Nach Voigt⁶⁾ „können wir den Unterschied zwischen dem krystallinen und dem unkrystallinen Vorkommen derselben Substanz nur darin sehen, daß in ersterem ihre Elementarteile regelmäßig und in gleicher Orientierung, in letzterem regellos und in allen möglichen Orientierungen angeordnet sind. Infolgedessen bleibt bei den Krystallen die Verschiedenwertigkeit verschiedener Richtungen, die etwa den Elementarteilchen zu eigen war, erhalten“. In dem selben Sinne beschreibt z. B. auch Vorländer⁷⁾ das Wesen des krystallinen Zustandes, wenn er sagt: „Krystallinisch ist jeder Stoff, mag er fest, flüssig oder gasig sein, der auf Grund innerer chemischer Energie Ordnung angenommen hat.“ Nach diesen Definitionen muß man die quellbaren „Eiweißkrystalloide“ und damit auch die Fibrinnadeln als Krystalle bezeichnen. Desgleichen genügen diese Körper den Anforderungen, die die Definition O. Lehmanns⁸⁾ an einen Krystall stellt: „Krystall ist jeder chemisch homogene Körper, welcher bei Abwesenheit eines durch äußere oder innere Spannung hervorgerufenen Zwanges anisotrop ist. Derselbe hat die Eigenschaft, in übersättigter Lösung zu wachsen.“ Die Anisotropie der „Eiweißkrystalloide“ geht 1. aus ihrer Form, 2. aus ihren optischen Eigenschaften (Doppelbrechung von Eiweißkrystallen und Fibrinfäden, Nasse⁹⁾) und 3. aus ihrem anisodiametrischen Quellungsvermögen hervor. Daß gerade bei den

1) F. N. Schulz, Die Krystallisation von Eiweißstoffen und ihre Bedeutung für die Eiweißchemie. Jena 1901.

2) s. Rollet, Sitzgsber. d. Wiener Akad. **46**, 2. Abt. S. 65. 1863.

3) Schimper, Zeitschr. f. Krystallogr. **5**, 131. 1881.

4) Maillard, Rev. gén. des Sciences pures et appl. **9**, 608. 1898.

5) Wichmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **27**, 575. 1899.

6) W. Voigt, Elemente der Krystallphysik. Leipzig 1898.

7) Vorländer, Zeitschr. f. physiol. Chemie **93**, 516. 1919.

8) O. Lehmann, Zeitschr. f. Krystallogr. **18**, 458. 1891.

9) Nasse, Biol. Zentralbl. **2**, 313. 1882/83.

Fibrinnadeln das Wachsen besonders schön zu verfolgen ist, hebt auch Hekma hervor. Nach O. Lehmann¹⁾ sind auch die „flüssigen Krystalle wirkliche Krystalle, sie müssen notwendig als solche bezeichnet werden, nicht nur, weil sie der Definition genügen, d. h. unter Beibehaltung ihrer Anisotropie zu wachsen vermögen, sondern weil sie durch stetige Übergänge mit den seit alter Zeit bekannten festen Krystallen verbunden sind, wofür insbesondere H. Sandquists 10-Bromphenanthren-3- oder -6-Sulfosäure (s. O. L. Ann. d. Phys. 50, 599, 1916), deren Konsistenz sich einfach durch Beimischung von Wasser vom Festen bis zum tropfbar Flüssigen ändern läßt, ein lehrreiches Beispiel zu bilden scheint“. Auch die weichen, biegsamen Fibrinnadeln, die sich so leicht zu Fäden aneinanderlagern, können in diesem Sinne als ein Übergang zwischen festen und flüssigen Krystallen aufgefaßt werden, ebenso wie die weichen Krystalle von vielen Wachsen und ölsauren Salzen²⁾.

Fernerhin halte ich es für durchaus wahrscheinlich, daß sich auch alle Übergänge zwischen gar nicht quellbaren und mehr oder weniger stark quellbaren Krystallen finden. —

Wenn in einer Flüssigkeit in großen Mengen Krystalle von sehr kleinen Dimensionen entstehen, so werden diese Krystalle mit der von ihnen eingeschlossenen Flüssigkeit eine Gallerte bilden können. Von derartigen Gallerten (z. B. Säugetierfibrin, malonsaures Barium) bis zu den Gallerten, bei deren Entstehung eine „Ausflockung“ in Form eines diffusen Niederschlages „amorpher“ Mikronen oder eher wohl krystallinischer aber nicht gleichsinnig gerichteter Micelle eintritt (Gelatine, Agar-Agar), wird es nun wiederum alle Übergänge geben, wie dies weiter oben am Beispiel der verschiedenen Gerinnungsformen im Blute niederer Tiere wahrscheinlich gemacht wurde.

Die Annahme derartiger Übergänge zwischen Krystallisationsvorgängen und Ausflockungen kolloidaler Lösungen steht mit unserer Auffassung vom Wesen des kolloidalen Ausflockungsprozesses völlig im Einklange. In besonders klarer Weise sind diese Verhältnisse von Michaelis³⁾ dargestellt worden. Die Ausführungen von Michaelis weisen unmittelbar auf die Annahme stetiger Übergänge von amorpher „Flockung“ zur Bildung locker oder fester gefügter (und damit quellbarer) und von da schließlich zur Bildung starrer Krystalle hin, vorausgesetzt, daß wir uns auf den Boden der Nägelischen Theorie krystalliner Micelle stellen. „Der grundlegende Gegensatz zwischen

¹⁾ O. Lehmann, Erg. d. Physiologie 16, 286. 1918.

²⁾ Vgl. hierzu z. B. Marc, „Aggregatzustände“ in Handwörterb. d. Naturwiss. 1, 85. 1912.

³⁾ Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin 1914, S. 47 ff.; vgl. auch v. Weimarn, Dispersoidchemie, S. 88.

echten und kolloiden Lösungen besteht darin, daß die gesättigte, wässrige, echte Lösung eine geringere Grenzflächenspannung gegenüber dem ungelösten Bodenkörper hat als die kolloidale Lösung. Je kleiner die Grenzflächenspannung einer gesättigten Lösung gegen ihren Bodenkörper ist, um so mehr nähert sich diese Lösung den Eigenschaften einer kolloidalen Lösung.“ Bei einer echten Lösung ist „die Kohäsion der festen Teilchen gegen ihre gesättigte Lösung sehr klein, viel kleiner als die Adhäsion der Moleküle der festen Teilchen unter sich“. Infolgedessen wird die gesättigte Mutterlauge möglichst aus den Zwischenräumen zwischen den einzelnen Molekülaggregaten ausgepreßt und die Teilchen schießen zu Krystallen zusammen. Wird die Grenzflächenspannung der Lösung gegenüber dem ungelösten Bodenkörper geringer (kolloide Lösung), so wird umgekehrt die Kohäsion der Teilchen der dispersen Phase gegenüber der Flüssigkeit größer, die Adhäsion dieser Teilchen untereinander geringer. Je mehr dies der Fall ist, um so mehr macht sich nun der Einfluß der elektrischen Ladung der Oberfläche geltend. Dieser wirkt der mechanischen Oberflächenspannung entgegen (Lippmann, Helmholtz, Bredig). „Entfernt man die elektrische Ladung der Teilchen, so wächst die Grenzflächenspannung, die feinen Teile werden zu gröberen zusammengeballt, es tritt Ausfällung oder Agglutination ein. Aber die Spannung wird nicht groß genug werden können, um die Adhäsion des Wassers gegen die Teilchen vollkommen zu überwinden, die Teilchen nähern sich einander nicht bis in das Gebiet der molekularen Attraktionskräfte, sie gewinnen nicht die Fähigkeit der Krystallisation. Daher fallen die Teilchen amorph, in Flocken aus. Die Geschwindigkeit, mit der die Flocken zusammenballen, muß von der Größe der Grenzflächenspannung abhängen, sie ist daher am größten, wenn die elektrische Ladung ganz vernichtet ist und vermindert sich allmählich und stetig mit zunehmender Ladung, gleichgültig, ob diese positiv oder negativ ist.“ —

Außer Hekma haben neuerdings auch Diesselhorst und Freundlich¹⁾ die Ansicht vertreten, daß es sich bei der Fibringerinnung nicht um einen Krystallisationsprozeß handelt. Dabei stützen sich diese beiden Forscher vor allem auf die von Hekma mitgeteilten Beobachtungen und Anschauungen und übertragen die Schlußfolgerungen, die sie aus den von ihnen am Vanadinpentoxydsol²⁾ angestellten Untersuchungen gezogen haben, auf das Fibrin. Diesselhorst und Freundlich bezeichnen das Fibrin ebenso wie das Vanadinpentoxyd als einen

¹⁾ Diesselhorst und Freundlich, Intern. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. **3**, 46. 1916; zit. nach Chemisches Zentralbl.

²⁾ Diesselhorst, Freundlich und Leonhardt, Festschrift f. Elster und Geitel, Braunschweig 1915, S. 453; Diesselhorst und Freundlich, Physik. Zeitschr. **16**, 419. 1915; Zeitschr. f. Elektrochemie **22**, 27. 1916.

„anisotropen, amorph-festen Stoff“; sie neigen der Ansicht zu, „daß ein amorph-fester Stoff nicht isotrop ist, sondern sich in verschiedenen Richtung bevorzugt ausbildet. Man hätte gewissermaßen sehr zähe, glasig erstarrte Molekülschwärme, wie die der anisotropen Schmelzen, aber keine richtigen Krystalle, bei denen die Atome die Punkte des Raumgitters besetzt haben.“ Ich lasse es dahingestellt, ob die Aufstellung des Begriffes „anisotroper, amorph-fester Stoff“ zur Klärung der beim Vanadinpentoxyd und Fibrin vorliegenden Erscheinungen und unserer Anschauungen über den krystallinen Zustand im allgemeinen beiträgt. Nach Vorländer¹⁾, welcher gleichfalls das Vanadinpentoxydsol untersuchte, ist dieser Körper weder zu den „anisotropen Flüssigkeiten“ noch zu den „flüssigen Krystallen“ zu rechnen, sondern ist als „doppelbrechende, kolloide, wässrige Lösung von krystallisiertem Vanadiumpentoxyd“ zu bezeichnen. Auch Zsigmondy²⁾ ist der Ansicht, daß die Doppelbrechung beim Vanadinpentoxydsol, „wie in vielen anderen Fällen, auf Vorhandensein anisotroper Ultramikronen von Stäbchen- oder Blättchenform zurückzuführen ist“ und daß die „Existenz von submikroskopischen Stäbchen und Blättchen auf Krystallisationsvorgänge hindeutet“.

Abschließend kann man also feststellen, daß die Annahme Hekmas, daß „der Fibrinausscheidungsvorgang einen von einem gewöhnlichen Krystallisationsprozeß grundverschiedenen Vorgang darstellt“, nicht richtig ist. Zahlreiche und schwerwiegende Tatsachen sprechen dafür, daß man in dem Fibrinausscheidungsvorgang einen Krystallisationsprozeß zu sehen und die Fibrinnadeln als Krystalle zu betrachten hat.

Es sei zum Schluß in diesem Zusammenhang noch an eine bemerkenswerte Analogie zwischen anorganischen und organischen Sekreten erinnert, auf welche Biedermann³⁾ hingewiesen hat. In den Skelettbildungen der verschiedensten Organismen haben wir verwickelte, aber streng gesetzmäßig angeordnete Systeme von Platten und Fasern vor uns. Diese Fasern bestehen ihrerseits in sehr zahlreichen Fällen aus krystallinischem kohlensaurem Kalk, der also hier als „geformtes Sekret“ auftritt. In ebenso vielen Fällen aber sehen wir nun, daß ganz dasselbe Grundprinzip dieser verwickelten Faserstruktur „auch bei rein organischen geformten Sekreten sich wiederholt, wenn wir Cellulosemembranen, Chitinhäute und Bindegewebsbildungen in ganz gleicher Weise gebaut finden, wobei immer die Erreichung möglicher Festigkeit das Ziel ist. Es erhebt sich naturgemäß die Frage, ob nicht auch in

¹⁾ Vorländer, l. c.

²⁾ Zsigmondy, Kolloidchemie, 2. Aufl., S. 288.

³⁾ Biedermann, Pflügers Archiv **167**, 1. 1917; Physiologie der Stütz- und Skelettsubstanzen, in Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. Bd. **3**. 1912.

diesen Fällen ein ähnlicher Bildungsmodus, sozusagen eine Art von ‚Krystallisation‘ in dem Sinne vorausgesetzt werden kann, daß sich kleinste Teilchen in einer durch die molekularen Anziehungskräfte bedingten regelmäßigen Weise aneinanderlagern und so zu eindimensional gestreckten, fibrillären Gebilden sich ausgestalten, deren Vorhandensein eine gleichsinnige Anlagerung neuer Teilchen bedingt. Auf alle Fälle weisen die optischen Eigenschaften aller der genannten fibrillären Zellprodukte mit Entschiedenheit darauf hin, daß es sich um Gebilde handelt, in welche kleinste doppelbrechende Teilchen in regelmäßiger Weise aneinandergereiht sind, ganz ähnlich wie in einer krystallinen Kalkfaser“. Ein besonders schönes Beispiel liefert hier die Bildung des Chitins bei den Insekten. „Es hat den Anschein, daß das Chitin in den absondernden Zellen in Form von Tröpfchen oder Vakuolen auftritt, welche, an die Oberfläche tretend, zunächst eine gleichmäßige weiche Schicht bilden, in der dann erst die weiteren Differenzierungen auftreten.“ Bei der Beschreibung dieses Vorganges wird man sich gewiß mit Recht der Schilderung erinnern, welche von Weimarn¹⁾ von der „Aggregationskrystallisation“ anorganischer, „grobzelliger Gallerten“ gibt: „Wenn sich nun,“ so fährt Biedermann fort, „dabei durch regelmäßige Aneinanderreihung doppelbrechender kleinster krystallinischer Teilchen (Micelle) parallel gerichtete Fasersysteme bilden, so wird man einen solchen Vorgang mit gleichem Recht als eine Art von Krystallisation bezeichnen dürfen, wie wenn das gleiche in einer Lösung von CaCO_3 geschieht“. Auch an die Ergebnisse von Hansen²⁾, der die Bildung gewisser kollagener Fibrillen als einen einem Krystallisationsprozeß auffallend ähnlichen Vorgang bezeichnet, sei hier erinnert.

Ich habe diese Darstellung Biedermanns deswegen so ausführlich wiedergegeben, weil sie darauf hinweist, daß wir es bei der Abscheidung des Fibrins in krystallinischer Form nicht mit einer ausnahmsweise auftretenden Erscheinung zu tun haben, sondern wohl eher mit einem verhältnismäßig leicht zu untersuchenden Sonderfall einer viel allgemeineren Erscheinung. Ebenso wie die „geformten Sekrete“ — Cellulose, Chitin, Kollagen — ist auch das Fibrin ein Stoff, der ausgeschieden wird, um bestimmte mechanische Funktionen — den Verschluß geöffneter Blutgefäße — zu erfüllen. Und gleichwie die mechanische Funktion der genannten „geformten Sekrete“ erst durch die Abscheidung derselben in Form krystalliner Fasern gewährleistet wird, so wird die Bildung eines verschlußfähigen Thrombus durch Entstehung eines dichten Filzes von Krystallnadeln in vollkommenerer Weise ermöglicht als durch eine Gerinnung in Form „amorpher“ Flocken.

¹⁾ v. Weimarn, Dispersoidchemie.

²⁾ Hansen, Anat. Hefte Abt. I, 27, 538. 1905.

Zusammenfassung.

Bei denjenigen Crustaceen, deren Blut fest gerinnt, gewahrt man bei ultramikroskopischer Betrachtung des Gerinnungsvorgangs das Auftreten eines diffusen körnigen Niederschlages (Palaemon, Palinurus) oder das Auftreten ganz vereinzelter, sehr schwach lichtbrechender Fäden (Calappa).

Bei den Crustaceen mit weniger fester Blutgerinnung treten sowohl Körner als Fäden auf; die Körner haben die Neigung, sich zu Reihen aneinanderzulegen und damit Fäden zu bilden. Es kommen zahlreiche Übergangsstufen von Körnerreihen zu Fäden vor. — Dieselbe Form der Gerinnung findet sich bei Mollusken und Insekten.

Bei den Wirbeltieren, ausschließlich der Säugetiere, gerinnt das Blut in Form eines mehr oder weniger zarten und dichten Fadenfilzes, seltener ist Nadelbildung. Bei den Säugetieren verläuft der Blutgerinnungsvorgang wie ein typischer Krystallisationsprozeß, in dem ein dichter Filz deutlicher Nadeln (Trichiten) entsteht. Die Nadeln haben die Fähigkeit, zu wachsen. Häufig legen sich die Nadeln aneinander und es tritt so sekundär Fadenbildung auf. Seltener ist primäre Fadenbildung (Hekma).

Die bei der vergleichenden Betrachtung der Blutgerinnung wahrnehmbaren mannigfachen Übergänge zwischen Nadel-, Faden- und Körnchenbildung, deuten darauf hin, daß die verschiedenen Gerinnungsformen auf ein und denselben physikalisch-chemischen Vorgang zurückzuführen sind. Dieser Vorgang ist als Krystallisation zu betrachten.

Für diese Anschauung spricht vor allem, daß zahlreiche Bildungen organischer und anorganischer Gallerten auf Krystallisationsprozessen beruhen und daß auch bei denjenigen Gallerten, bei denen es nur zur Ausbildung eines körnigen Niederschlages kommt, viele Erscheinungen dafür sprechen, daß dieser Niederschlag krystallinisch ist.

Die Krystallnatur der Fibrinnadeln wird durch ihre Form, durch die Fähigkeit zu wachsen und durch die Doppelbrechung der aus ihnen gebildeten Fibrinfäden erwiesen.

Die Quellbarkeit der Fibrinfäden ebenso wie die Quellbarkeit anderer Eiweiß„krystalloide“ ist kein Beweis gegen die Annahme, daß diese Körper echte Krystalle sind, denn es finden sich in der Natur zahlreiche Übergänge von mehr oder weniger quellbaren zu nichtquellbaren Krystallen.

Zur Lokalisation der osmatischen Reize¹⁾.

Von

J. S. Szymanski (Basel).

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 6. Februar 1920).

Wie bereits E. H. Weber experimentell nachgewiesen hat, ordnen sich die Geruchswahrnehmungen bei Ausschaltung von willkürlichen Körperbewegungen nicht zu einem räumlichen Bild zusammen²⁾.

Die Unfähigkeit des Geruchssinnes zur Lokalisation der Geruchsdinge im Raum hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß die psychologische Voraussetzung einer jeden Wahrnehmung der Richtung, und zwar ein Standpunkt der Beziehung, im Falle der Geruchswahrnehmungen fehlt³⁾.

Die Wahrnehmung der Richtung, von der aus die Geruchsreize den Geruchssinn affizieren, könnte nur dadurch zustande kommen, daß

¹⁾ Herrn Prof. Dr. A. Kreidl (Wien), dessen großer Freundlichkeit ich die Möglichkeit der Ausführung dieser Versuche verdanke, möchte ich meinen besten Dank auch an dieser Stelle aussprechen.

²⁾ E. H. Weber, Über den Raumsinn und die Empfindungskreise in der Haut und im Auge. (Berichte der Kgl. sächsischen Gesellsch. der Wiss. 1852, S. 118, 125 u. 126.) Auch Valentin äußerte einen ähnlichen Gedanken (vgl. H. Henning, Der Geruch. Habil. 1916 und die große Monographie über „den Geruch“ von demselben Verfasser. 1916, S. 33). Hingegen vermutet C. Stumpf, daß die Fähigkeit der räumlichen Lokalisation wahrscheinlich nicht nur den Gesichts- und Tastempfindungen, sondern auch den Geschmacks- und Geruchsempfindungen zukommt. (Vgl. C. Stumpf, Über den psychologischen Ursprung der Raumvorstellung. 1873, S. 297.) — Ich will diese Gelegenheit benützen, um einen Irrtum richtigzustellen. In meinem Aufsätze über „das Prinzip der raumausfüllenden Rezeptionsfähigkeit“ (Biol. Centralbl. 37. 1917) habe ich die Angabe von H. Zwaardemaker (Die Physiologie des Geruches. 1895, S. 39 u. 40) angeführt, daß die Fortpflanzung der Gerüche mit gleichmäßiger Geschwindigkeit geschieht (Fußnote zur Seite 474). — Herr Dozent Dr. H. Henning hatte die Freundlichkeit, mir brieflich mitzuteilen, daß dieser Satz nicht mehr gilt. — (Diesbezüglich vergleiche auch „Der Geruch“ 1916 von demselben Verfasser, § 23.)

³⁾ Vgl. hierzu F. Jodl, Lehrbuch der Psychologie. 1896, S. 582. — In diesem Zusammenhange sind die Versuche von E. H. Weber über die Frage nach dem Unterscheidungsvermögen „ob wir mit dem rechten oder mit dem linken Geruchsorgane riechen“, besonders lehrreich (loc. c. S. 126; diese Versuche sind auch bei C. Stumpf wiedergegeben, loc. c. S. 297 u. 298).

die sukzessiv ausgelösten Geruchswahrnehmungen sich mit den, dieselben begleitenden Bewegungswahrnehmungen, denen eine räumliche Qualität („Lokalzeichen“) anhaftet, zu einem einheitlichen Bewußtseinsgebilde verbinden würden.

Die räumliche Einordnung der Geruchsdinge würde demnach eine komplizierte psychische Synthese darstellen, die auf die Verschmelzung der osmatischen mit den kinästhetischen Wahrnehmungen hinauslaufen würde (Herbarts, „Complication“).

Diese Frage näher zu untersuchen, war die Aufgabe dieser Untersuchung.

Es muß selbstverständlich nicht hinzugefügt werden, daß diese Untersuchung kaum über die allgemeine Fragestellung und methodischen Angaben hinausgewachsen ist; die Resultate — da sie bloß an wenigen Versuchspersonen gewonnen sind — dürfen lediglich eine provisorische Gültigkeit beanspruchen.

Das Vorbild für die Untersuchungsmethode gab mir die Beobachtung des Verhaltens der osmatischen Tiere ab. Diese Tiere, für die eine genaue Lokalisation der Geruchsreize eine Lebensnotwendigkeit ist, hat die Natur vor die folgende Aufgabe gestellt: ein System der Punkte, von denen jedem einzelnen ein Länge- und Breitewert zukommt, auf das Vorkommen von Geruchsdingen abzusuchen, mit anderen Worten, auf einer Fläche den Ort eines Geruchdinges, zu dem eine riechende Spur führt, ausfindig zu machen. Die Tiere verhalten sich nun so, daß sie, mit der Nase auf dem Boden herumlaufen, bis sie die riechende Spur rezipiert haben; alsdann verfolgen sie dieselbe und gelangen schließlich zum Reizort. Hierbei sind wir nicht befugt, zu präjudizieren, wiefern die einzelnen osmatischen und kinästhetischen Rezeptionen miteinander verschmelzen, und ob die eventuelle einzelnen Verschmelzungsprodukte in eine räumliche Beziehung zueinander in Hinsicht auf einen konstanten Bezugspunkt gesetzt werden; noch weniger wissen wir, ob ein reproduzierbares Erinnerungsbild der räumlichen Einordnung der Geruchsdinge entstehen könne.

Dieses Verhalten der osmatischen Tiere, das mir als adäquat für die Entstehung eines Geruchsbildes zu sein schien, ahmte ich — *mutatis mutandis* — in der Methode meiner Untersuchungen nach.

Diese Methode bestand darin, daß die Versuchsperson eine Geruchspur — selbstverständlich unter Ausschaltung des Gesichtssinnes — durch willkürliche Verschiebungen der Fläche, auf der diese Spur aufgetragen worden war, mit der Nase verfolgen und das Erinnerungsbild¹⁾ ihres Verlaufes auf ein Papierblatt nachträglich nachzeichnen sollte.

¹⁾ Allgemeines über die „Geruchserinnerung usf.“. Vgl. H. Henning, *Der Geruch*. 1916 (große Ausgabe), § 16, 17, 19.

Um Einzelheiten der Ausführung dieser Versuche zu beschreiben, muß zunächst erwähnt sein, daß die zu beschnuppernde Fläche derart hergestellt war, daß ein etwa 2,5 cm hoher Holzrahmen (40 cm lang, 26,5 cm breit) auf der einen Seite mit Drahtnetz, auf der anderen mit starkem Packpapier, auf dem eine Geruchsspur aufgezeichnet worden war, bespannt war (Abb. A). Die Versuchsperson sollte nun unwissentlich, mit Ausschaltung des Gesichtssinnes, den Rahmen in die Hand nehmen, die Nase dicht an das Drahtnetz halten und durch entsprechende Verschiebungen des Rahmens mit der Hand die ganze Fläche beschnüffeln. Alsdann sollte sie versuchen, nach Entfernung des Rahmens das Erinnerungsbild der räumlichen Einordnung der einzelnen Geruchsdinge zu reproduzieren und nachzuzeichnen.

Einige Schwierigkeit bereitete die Auswahl eines passenden Riechstoffes. Die Forderungen, die an einen solchen zu stellen waren, waren erstens, daß der Riechstoff nicht zu flüchtig, und zweitens, daß derselbe nicht allzu intensiv sei, denn sonst würde dies die Lokalisation der einzelnen riechenden Punkte beträchtlich erschweren. Nach Ausprobieren einer Reihe von Mitteln hat sich Ichthyol (der offizielle J. amon.) als ein recht geeignetes und den obigen Forderungen angemessenes Mittel erwiesen; mit diesem Stoff wurden nun die Spuren von verschiedener, in den Abb. I—7 und II—VII näher angezeigten Form aufgetragen; für jeden Versuch und jede Versuchsperson wurden das Papierblatt und die Spuren erneuert.

Die Spuren waren entweder kontinuierlich (etwa 2,5 cm breit) oder bestanden aus einzelnen mit dem Riechstoff vollgefüllten Kreisen (etwa 2,5 im Durchmesser); Ichthyol war tunlichst gleichmäßig mit einem Pinsel derart aufgetragen, daß der Stoff mit einer dünnen Schicht das Papier bedeckte.

Die Art der Spuren, ob kontinuierlich, ob aus den getrennten Kreisen bestehend, schien mir belanglos zu sein. Denn in Anbetracht der langen Latenzzeit für die Geruchsreize, einer schnellen Gewöhnung an gleiche Geruchsqualitäten und einer bedeutenden Ermüdbarkeit des Geruchsorganes¹⁾, könnte die Geruchswahrnehmung der Spur kaum ununterbrochen vor sich gehen: auf die Momente einer deutlichen Wahrnehmung müßten solche der spezifischen Unempfindlichkeit folgen. Die zeitweise auftretende Unempfindlichkeit würde von der Versuchsperson als eine geruchsfreie Stelle auf der zu beschnüffelnden Fläche aufgefaßt und infolgedessen der Rahmen weiter verschoben werden, bis das Geruchsorgan sich wiederum erholt hätte. Auf diese Weise müßte eine auch kontinuierlich verlaufende Spur für das wahrnehmende Subjekt in eine Reihe von getrennten Geruchspunkten zerlegt werden.

¹⁾ Dies letztere wurde von einigen Versuchspersonen nach dem Versuchschluß nachdrücklich betont.

Die Versuchspersonen, sämtlich Männer verschiedenen Alters, gehörten dem Lehrpersonal der Wiener Universität bzw. den Studentenkreisen¹⁾ an. Zehn Personen wurden untersucht; die Versuchsergebnisse von sieben derselben haben sich als einwandfrei erwiesen.

An den meisten Versuchspersonen wurden je zwei Versuche angestellt; bei dem ersten Versuch wurde unten am Rahmen auf der Stelle, wo die Spur ihren Anfang nahm (bei Z in den Abb.) ein Papierstreifen befestigt, den die Versuchsperson mit der Hand fassen sollte und der den Anfangspunkt zu markieren hatte (1—7).

Bei dem zweiten Versuch wurde der Anfangspunkt nicht angegeben (II—VII). Wie ich gleich hier vorausschicken will, konnte ich keinen Unterschied zwischen den Resultaten beider Versuchsserien feststellen.

Um eine objektive Kontrolle zu haben, wiefern die Versuchsperson die Spuren tatsächlich wahrgenommen hatten, waren sie angewiesen, während des Beschnüffeln der Fläche auf jenen Stellen, wo sie die Geruchsreize wahrzunehmen vermeinten, mit einer kurzen Damenhutnadel einen Stich ins Papier durch das Drahtnetz hindurchzumachen.

Schließlich muß noch erwähnt werden, daß die Versuchsperson vor dem Versuch Ichthyol zu riechen bekam; dies bezweckte, die Versuchsperson mit der Geruchsqualität der Spur vertraut zu machen.

Die Ergebnisse dieser Versuche wurden derart bearbeitet, daß ein Viereck auf einem Papierblatt annähernd kongruent den Dimensionen des Rahmens aufgezeichnet war; innerhalb desselben wurde der objektive Verlauf der Spur (schraffiert) und die Nadelstiche der Versuchsperson mit Kreuzen angedeutet. Außerdem wurde in der gleichen Abbildung der Verlauf der Linie (gewellt) hineingezeichnet, durch die die Versuchsperson nach dem Versuchsabschluß den subjektiv wahrgenommenen Verlauf der Spur zu reproduzieren vermeinte.

Die in den nächstfolgenden Abbildungen wiedergegebene Darstellung der Verhältnisse zwischen dem objektiven und subjektiv wahrgenommenen Verlauf der Spur sowohl als auch das Verhältnis der einzelnen Geruchsdinge (Nadelstiche) zu der subjektiven Spur ist in Einzelheiten bloß approximativ richtig und will nichts mehr, als die allgemeine Verlaufsrichtung der objektiven, subjektiv wahrgenommenen und reproduzierten Geruchsspur andeuten (s. Abb. 1).

Bei der Durchsicht der Abbildungen fällt zunächst die relativ genaue Lokalisation der Geruchsdinge auf, was durch eine approximative Übereinstimmung der objektiven mit der subjektiv wahrgenommenen Geruchsspur bewiesen wird: die Kreuze (Nadelstiche) liegen entweder auf den schraffierten Stellen oder in ihrer Nähe. Immerhin unterliefen einige Versuchspersonen manchen Täuschungen in dem Sinne, daß

¹⁾ Sämtlichen Herren, die die Freundlichkeit hatten, als Versuchsperson zu fungieren, spreche ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aus.

sie eine Geruchswahrnehmung trotz des Mangels an objektivem Reiz hatten (bei *T* in Abb. III, VIa, VII).

Die Lokalisation ist auch in dem Falle ungenau ausgefallen, wenn einzelne Teile einer geschlossenen Figur allzu nahe aneinander lagerten (Abb. VII).

Betreffend das Verhältnis zwischen der subjektiv wahrgenommenen und reproduzierten Geruchsspur ist aus den Abbildungen zu entnehmen, daß die Versuchsperson imstande war, die einzelnen Geruchsdinge recht

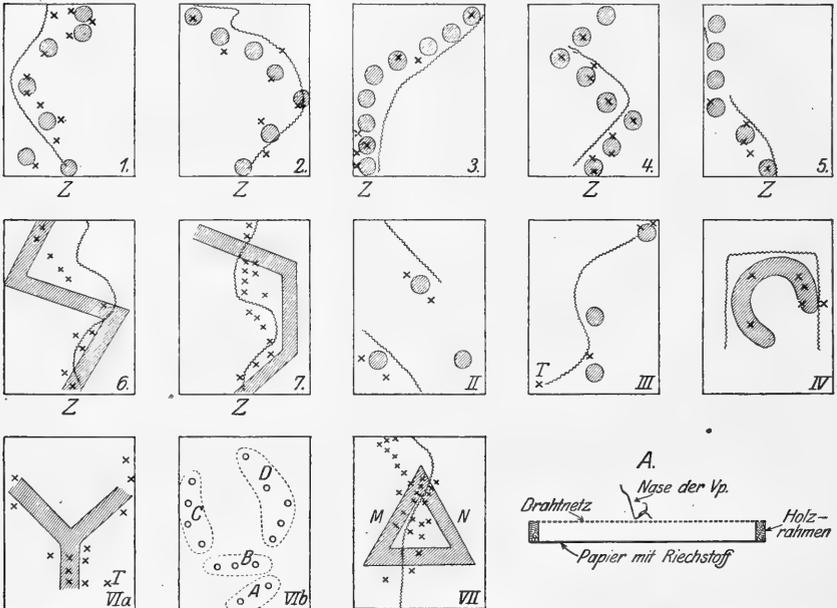


Abb. 1. Die Abbildungen, die mit korrespondierenden arabischen und römischen Zahlen numeriert sind, beziehen sich auf die gleiche Person; Erklärung der Abb. VIa und VIb siehe weiter unten. *T* bedeutet Täuschung der Versuchsperson.

genau räumlich einzuordnen, so daß eine ziemliche Kongruenz zwischen der tatsächlichen Geruchswahrnehmung und dem Erinnerungsbild besteht. Meistens waren die Abstände zwischen den einzelnen Geruchsdingen wahrscheinlich mit Hilfe von Phantasievorstellungen überbrückt, so daß die graphische Reproduktion des Erinnerungsbildes in Form einer kontinuierlich verlaufenden Linie geschah. Bei den besonders guten und wissenschaftlich geschulten Beobachtern fielen indes diese Ergänzungen aus der Phantasie weg, so daß eine kontinuierliche Linie durch einzelne, nicht zusammenhängende Linien ersetzt wurde (Abb. II und VIb). Besonders der letztere Fall ist in dieser Hinsicht bemerkenswert. Die Versuchsperson hat auf Grund ihrer Geruchswahrnehmungen (Abb. VIa) das Erinnerungsbild durch einzelne Punkte, angedeutet

(kleine Kreise in Abb. VIb) und nach dem Versuchsabschluß angegeben, daß sie vier einzelne Gruppen von Geruchswahrnehmungen hatte. Diese Gruppen sind in der Abb. VIb durch die Buchstaben *A—D* markiert und der Anschaulichkeit wegen von mir durch die punktierten Linien zusammengefaßt. Diese Versuchsperson hat auch versucht, die „Gestaltsqualität“ der einzelnen Gruppen zu bestimmen, indem sie die Gruppe *A* als „unbestimmt“ und die Gruppe *B* als „einen Streifen“ benannt hatte.

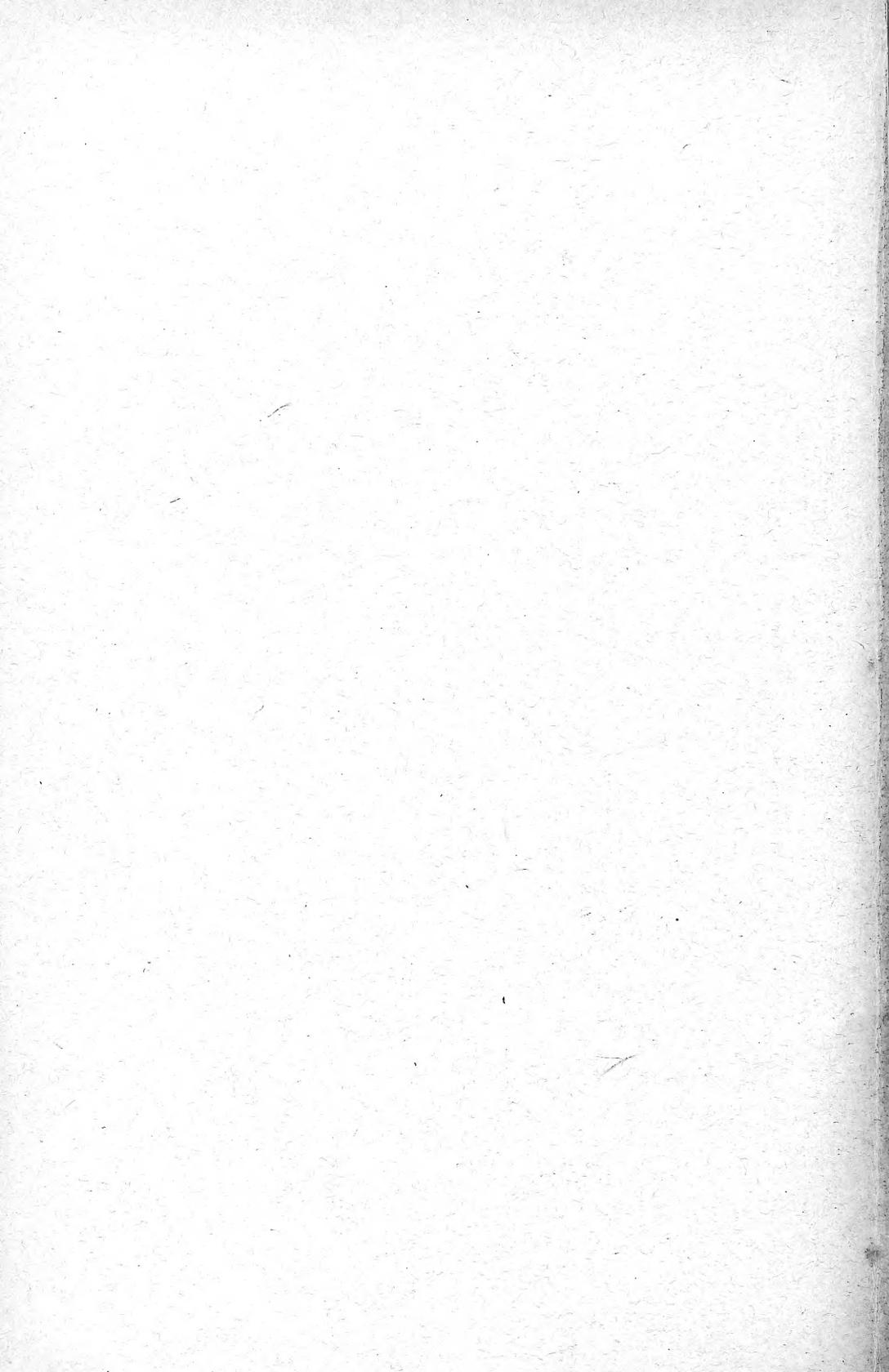
Das allgemeine Resultat dieser Versuche, die lediglich als eine Einleitung in das Problem aufzufassen sind, läßt sich demnach also kurz zusammenfassen: eine Reihe von Geruchsdingen läßt sich in gewissen Grenzen, auf Grund einer Verschmelzung der Geruchs- und Bewegungswahrnehmungen zu einem einheitlichen Bewußtseinsgebilde, in räumliche Beziehung zueinander setzen. Diese räumliche Bestimmung ist leicht reproduzierbar.

Es bleibt den weiteren Untersuchungen vorbehalten, die Grenzen innerhalb welcher die räumliche Einordnung der Geruchsdinge möglich ist, festzustellen, sowohl als auch das Verschmelzungsprodukt selbst auf seine beiden Komponenten näher zu analysieren.

Autorenverzeichnis.

- Atzler, Edgar, und Ludwig Frank. Beiträge zur Methodik der Froschgefäßdurchspülung. S. 141.
— siehe Bleibtreu, Max, und Edgar Atzler.
- Bleibtreu, Max, und Edgar Atzler. Beitrag zur Darstellung und Kenntnis des Thrombins. S. 130.
- Eckstein, A. Die Totenstarre des Herzens. S. 184.
- Frank, Ludwig, siehe Edgar Atzler und Ludwig Frank.
- Friedmann, Helene. Über Spontankontraktionen überlebender Arterien. I. Mitteilung. S. 206.
- Fritsch, G. Das Blut der Haustiere mit neueren Methoden untersucht. II. Untersuchung des Kaninchen-, Hühner- und Taubenblutes. S. 78.
- Haecker, V. Über weitere Zusammenhänge auf dem Gebiete der Mendelforschung. S. 149.
- v. Hess, C. Untersuchungen zur Physiologie der Stirnauge bei Insekten. S. 1.
- Kahn, R. H. Zum Problem des Herzalternans. S. 65. ×
- Koch, Eberhard. Der Kontraktionsablauf an der Kammer des Froschherzens und die Form der entsprechenden Suspensionskurve, mit besonderen Ausführungen über das Alles-oder-Nichts-Gesetz, die Extrasystole und den Herzalternans. S. 106.
- Linzenmeier, Georg. Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. I. Mitteilung. Beobachtungen am menschlichen Blut. S. 169.
- Mansfeld, G. Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. IX. Mitteilung. Zur Abwehr. S. 249.
- Neuschlosz, S. M. Die kolloidchemische Bedeutung des physiologischen Ionenantagonismus und der äquilibrierten Salzlösungen. S. 17.
— — Über die Bedeutung des Ionenantagonismus für die Hämolyse. S. 40.
— — Untersuchungen über den Einfluß der Neutralsalze auf die Fermentwirkung. S. 45.
- Schanz, Fritz. Versuche über die Wirkung der ultravioletten Strahlen des Tageslichtes auf die Vegetation. S. 229.
- Stübel, Hans. Die Fibringerinnung als Krystallisationsvorgang. S. 285.
- Szymanski, J. S. Zur Lokalisation der osmotischen Reize. S. 310.
- Walter, Heinrich. Beiträge zur vergleichenden Physiologie der Verdauung. VIII. Das Verhalten der Hefezellen gegen Proteasen. S. 271.
- Weiss, S. Über Spontankontraktionen überlebender Arterien. II. Mitteilung. S. 213.





MBL WHOI Library - Serials



5 WHSE 05762

